



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

(21) PI 0809231-1 A2



* B R P I 0 8 0 9 2 3 1 A 2 *

(22) Data de Depósito: 22/03/2008

(43) Data da Publicação: 02/09/2014
(RPI 2278)

(51) Int.Cl.:

C07D 401/14

C07D 405/14

C07D 409/14

C07D 413/14

C07D 417/14

A61K 31/4709

A61P 29/00

(54) Título: DERIVADOS DE 8 ÓXI-QUINOLINA
MODULADORES DE RECEPTOR B2 DE BRADICININA

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 23/03/2007 EP 07 006089.2

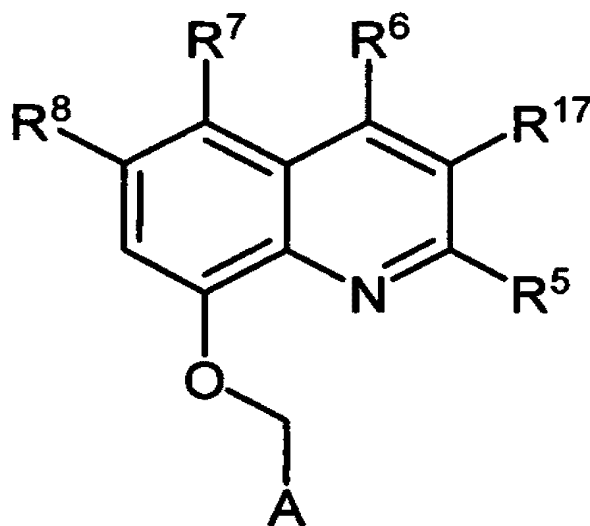
(73) Titular(es): Jerini AG

(72) Inventor(es): Christoph Gibson, Dirk Scharn, Elsa Locardi,
Gerd Hummel, Jochen Pfeifer, Karsten Schnatbaum, Matthias
Paschke, Thomas Tradler, Ulf Reimer, Ulrich Reineke, Uwe Richter

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2008002316 de
22/03/2008

(87) Publicação Internacional: WO 2008/116620de
02/10/2008



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**DERIVADOS DE 8 ÓXI-QUINOLINA COMO MODULADORES DE RECEPTOR B2 DE BRADICININA**".

A presente invenção refere-se a novos compostos de 8-(heteroarilmetóxi)quinolina, a composições contendo os mesmos e ao uso dos referidos compostos. Estes compostos agem como moduladores seletivos de receptores de bradicinina (BK) B2 e portanto podem ser usados em composições farmacêuticas para o tratamento de condições responsivas à modulação de receptores B2 de BK. Compostos da invenção também são úteis como sondas para a localização de receptores B2 de BK e como padrões em ensaios para ligação de receptores B2 de BK.

Bradicinina (BK) é um nonapeptídeo vasoativo, H-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg-OH, formado pela ação de várias enzimas plasmáticas tais como calicreína sobre quininogênios. Em alguns aspectos, tem algumas ações similares às da histamina, e como a histamina é liberado por vênulas ao invés de arteríolas.

Dois tipos de receptores de BK, B1 e B2, são reconhecidos em mamíferos, (Leeb-Lundberg, *et al Pharmacol. Rev.* **2005**, 57, 27-77). As ações de BK mediadas pelo receptor B2 são importantes funções fisiológicas, tais como aumentos na permeabilidade vascular, modulação de reações inflamatórias e dor bem como efeitos vasoativos (vasodilatação, vasoconstrição). Estes efeitos no receptor B2 são responsáveis pelo papel da BK em numerosas doenças, tais como inflamação, doença cardiovascular, e dor. Deste modo, agentes que bloqueiam a ligação de BK a seu receptor B2 podem inibir ou pelo menos aliviar os eventos patogênicos.

Foram descritos numerosos antagonistas peptídicos e não-peptídicos de receptor B2 de BK na técnica anterior. Por exemplo, patente internacional N° WO 2006/40004, patente internacional N° WO 03/103671, patente internacional N° WO 03/87090, patente internacional N° WO00/23439, patente internacional N° WO 00/50418, patente internacional N° WO 99/64039, patente internacional N° WO 97/41104, patente internacional N° WO 97/28153, patente internacional N° WO 97/07115, patente internacional

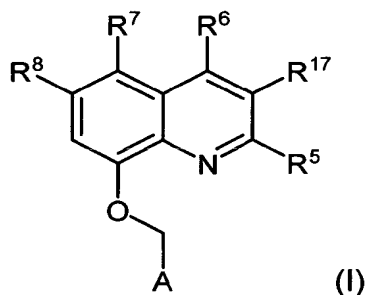
Nº WO 96/13485, patente europeia Nº EP 0 795 547, patente europeia Nº EP 0 796 848, patente europeia Nº EP 0 867 432, e patente europeia Nº EP 1 213 289 descrevem compostos de quinolina que são antagonistas de receptores B2 de BK.

5 Em vista de graves condições associadas a um nível patofisiológico de bradicinina, tanto agudas quanto crônicas, ainda existe a necessidade de moduladores de receptores B2 altamente seletivos tendo propriedades aprimoradas.

10 Portanto, o problema subjacente à presente invenção é proporcionar moduladores de receptores B2 altamente seletivos, preferencialmente tendo propriedades aprimoradas.

O problema subjacente à presente invenção é resolvido pelo tema das reivindicações anexadas.

15 Em um primeiro aspecto, o problema subjacente ao presente pedido é resolvido por um composto da fórmula (I):



ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, ou hidrato do mesmo, em que

20 A é um heteroarila de 6 membros tendo a partir de 1 até 3 heteroátomos cada um selecionado de modo independente entre N ou O, em que a referida heteroarila de 6 membros é substituída com a partir de 2 até 4 substituintes cada um selecionado de modo independente entre átomo de halogênio, átomo de oxigênio, hidróxi, ciano, amino, nitro, mercapto, alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, alquilocicloalquila, heteroalquilocicloalquila, arila, heteroarila, aralquila, ou heteroaralquila;

25 R⁵ é átomo de halogênio, hidróxi, ciano, nitro, mercapto, alquila,

alquenila, alquinila, ou heteroalquila;

R^6 é alquila opcionalmente substituída; alquenila opcionalmente substituída; heterocicloalquila de 5 membros tendo a partir de 1 até 3 heteroátomos cada um selecionado de modo independente entre N, O ou S, ou cicloalquila, em que a referida heterocicloalquila de 5 membros ou cicloalquila é substituída com a partir de 0 até 3 substituintes cada um selecionado de modo independente entre átomo de halogênio, átomo de oxigênio, hidróxi, ciano, amino, nitro, mercapto, alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, alquilcicloalquila, heteroalquilcicloalquila, arila, heteroarila, aralquila, ou heteroaralquila; heteroarila de 5 membros tendo a partir de 1 até 4 heteroátomos cada um selecionado de modo independente entre N, O ou S, em que a referida heteroarila de 5 membros é substituída com a partir de 0 até 3 substituintes cada um selecionado de modo independente entre átomo de halogênio, átomo de oxigênio, hidróxi, ciano, amino, nitro, mercapto, alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída; ou $-S-R^{10}$;

R^{10} é heterocicloalquila de 5 membros tendo a partir de 1 até 3 heteroátomos cada um selecionado de modo independente entre N, O ou S, ou cicloalquila, em que a referida heterocicloalquila de 5 membros ou cicloalquila é substituída com a partir de 0 até 4 substituintes cada um selecionado de modo independente entre átomo de halogênio, átomo de oxigênio, hidróxi, ciano, amino, nitro, mercapto, alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, alquilcicloalquila, heteroalquilcicloalquila, arila, heteroarila, aralquila, ou heteroaralquila; ou heteroarila de 5 membros tendo a partir de 1 até 4 heteroátomos cada um selecionado de modo independente entre N, O ou S, em que a referida heteroarila de 5 membros é substituída com a partir de 0 até 4 substituintes cada um selecionado de modo independente entre átomo de halogênio, átomo de oxigênio, hidróxi, ciano, amino, nitro, mercapto, alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, alquilcicloalquila, heteroalquilcicloalquila, arila, heteroarila, aralquila, ou heteroaralquila;

R^7 é átomo de hidrogênio, átomo de halogênio, hidróxi, ciano,

amino, nitro, alquila, ou heteroalquila;

R^8 é átomo de hidrogênio ou átomo de halogênio;

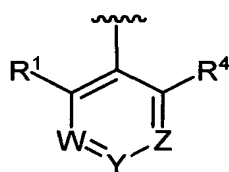
e

R^{17} é átomo de hidrogênio ou átomo de halogênio.

5 Em uma modalidade do primeiro aspecto da presente invenção o composto heteroarila A compreende 1 a 3 átomos de nitrogênio.

Em uma modalidade do primeiro aspecto da presente invenção

A é



em que

10 W é N, NO ou CR^9 ;

Y é N, NO ou CR^2 ;

Z é N, NO ou CR^3 ;

com a condição de que pelo menos um de W, Y ou Z é N ou NO;

15 R^1 é átomo de halogênio, hidróxi, ciano, amino, nitro, mercapto, alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, ou heteroalquilcicloalquila;

R^2 é átomo de hidrogênio, hidroxila, átomo de halogênio, ciano, nitro, mercapto, alquila, alquenila, alquinila, ou heteroalquila;

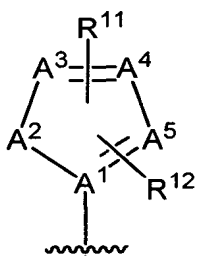
20 R^3 é átomo de hidrogênio, átomo de halogênio, hidróxi, ciano, amino, nitro, mercapto, alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, alquilcicloalquila, heteroalquilcicloalquila, arila, heteroarila, aralquila, ou heteroaralquila;

25 R^4 é átomo de halogênio, hidróxi, ciano, amino, nitro, mercapto, alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, alquilcicloalquila, heteroalquilcicloalquila, arila, heteroarila, aralquila, ou heteroaralquila; e

R^9 é átomo de hidrogênio, átomo de halogênio, ou C_1 - C_6 alquila.

Em uma modalidade do primeiro aspecto da presente invenção,

R^6 é



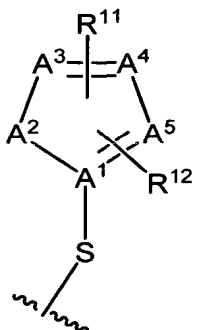
em que

A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , e A^5 são cada um selecionado de modo independente entre O, S, N, N-H, NO, C, ou C-H; e

- R^{11} e R^{12} são cada um selecionado de modo independente entre
- 5 átomo de hidrogênio, átomo de halogênio, hidróxi, ciano, amino, nitro, mercapto, alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, alquilcicloalquila, heteroalquilcicloalquila, arila, heteroarila, aralquila, ou heteroaralquila.

Em uma modalidade do primeiro aspecto da presente invenção,

- 10 R^6 é



em que

A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , e A^5 são cada um selecionado de modo independente entre O, S, N, N-H, NO, C, ou C-H; e

- R^{11} e R^{12} são cada um selecionado de modo independente entre
- 15 átomo de hidrogênio, átomo de halogênio, hidróxi, ciano, amino, nitro, mercapto, alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, alquilcicloalquila, heteroalquilcicloalquila, arila, heteroarila, aralquila, ou heteroaralquila.

Em uma modalidade do primeiro aspecto da presente invenção

- 20 R^4 é selecionado entre heteroalquila, heterocicloalquila, hetero-

alquilcicloalquila, aralquila ou heteroaralquila;

W é CR⁹;

Y é N, NO ou CR²;

Z é N, NO ou CR³;

5 com a condição de que pelo menos um de Y ou Z é N ou NO;

R¹ é átomo de halogênio, hidróxi, ciano, -O- C₁-C₆ alquila ou C₁-C₆ alquila;

R² é átomo de hidrogênio, átomo de halogênio, hidróxi, ciano, -O- C₁-C₆ alquila ou C₁-C₆ alquila; e

10 R³ é átomo de hidrogênio, átomo de halogênio, hidróxi, ciano, amino, nitro, -O-alquila ou alquila.

Em uma modalidade do primeiro aspecto da presente invenção, R⁴ é selecionado entre os grupos -S-Y^a-L, -S-Y^a-CO-NR^aR^b, -Y^a-NR^c-CO-NR^aR^b, -Y^a-NR^c-CO-O-R^e, -Y^a-NR^c-CO-R^e, -Y^a-O-CO-NR^aR^b, -Y^a-CO-NR^aR^b, -Y^a-CO-NR^cL, -O-Y^a-CO-NR^aR^b, -Y^a-NR^c-CO-L, -Y^a-L, -Y^a-O-CO-O-R^c, -Y^a-O-CO-R^c, -Y^a-NR^c-SO₂-NR^aR^b, -Y^a-SO₂-NR^aR^b, ou -Y^a-NR^c-SO₂-R^e, em que

Y^a é uma ligação, um C₁-C₆ alquilenos, um C₂-C₆ alquenileno ou um C₂-C₆ alquinileno;

20 R^a é átomo de hidrogênio, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila ou é ligado a R^b para formar uma cicloalquila ou heterocicloalquila de 4 a 10 membros;

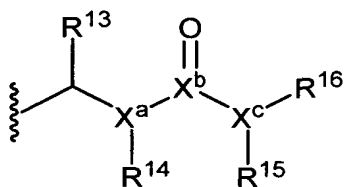
R^b é átomo de hidrogênio, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, ou tomados juntos com R^a para formar uma cicloalquila ou heterocicloalquila de 4 a 10 membros;

R^c e R^e são cada um selecionado de modo independente entre átomo de hidrogênio, um C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída, um C₂-C₆ alquenila opcionalmente substituída, ou um C₂-C₆ alquinila opcionalmente substituído; e

30 L é uma cicloalquila, heterocicloalquila, alquilcicloalquila, heteroaralquilcicloalquila, arila, heteroarila opcionalmente substituída, aralquila, ou heteroaralquila.

Em uma modalidade do primeiro aspecto da presente invenção,

R⁴ é



em que

X^a é N, O ou CH;

X^b é C, S ou S=O;

X^c é N, O ou CH;

R¹³, caso presente, é C₁-C₆ alquila;

R¹⁴, caso presente, é C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila ou unido a

R¹⁵ para formar

- (i) uma cicloalquila de 5 a 10 membros;
- (ii) uma heterocicloalquila de 5 a 10 membros;
- (iii) uma heteroarila de 5 a 10 membros; ou
- (iv) uma arila de 6 a 10 membros;

R¹⁵ é alquila, alquenila, ou unido a R¹⁴ para formar

- (i) uma cicloalquila de 5 a 10 membros;
- (ii) uma heterocicloalquila de 5 a 10 membros;
- (iii) uma heteroarila de 5 a 10 membros; ou
- (iv) uma arila de 6 a 10 membros; e/ou

se R¹⁵ for tomado junto com R¹⁶ para formar

- (i) uma cicloalquila de 4 a 10 membros;
- (ii) uma heterocicloalquila de 4 a 10 membros;
- (iii) uma heteroarila de 5 a 10 membros; ou
- (iv) uma arila de 6 a 10 membros; e

R¹⁶ é hidrogênio, alquila, alquenila, arila, heteroarila ou tomados

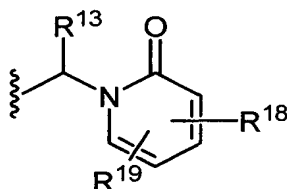
juntos com R¹⁵ para formar

- (i) uma cicloalquila de 4 a 10 membros;
- (ii) uma heterocicloalquila de 4 a 10 membros;
- (iii) uma heteroarila de 5 a 10 membros; ou

(iv) um arila de 6 a 10 membros.

Em uma modalidade do primeiro aspecto da presente invenção,

R⁴ é



em que

5 R¹³ é átomo de hidrogênio ou C₁-C₆ alquila;

R¹⁸ e R¹⁹ são cada um selecionado de modo independente entre átomo de hidrogênio, átomo de halogênio, hidróxi, ciano, amino, nitro, C₁-C₆ alquila, -O-C₁-C₆ alquila, -CO-NR^aR^b, ou -SO₂-NR^aR^b, em que

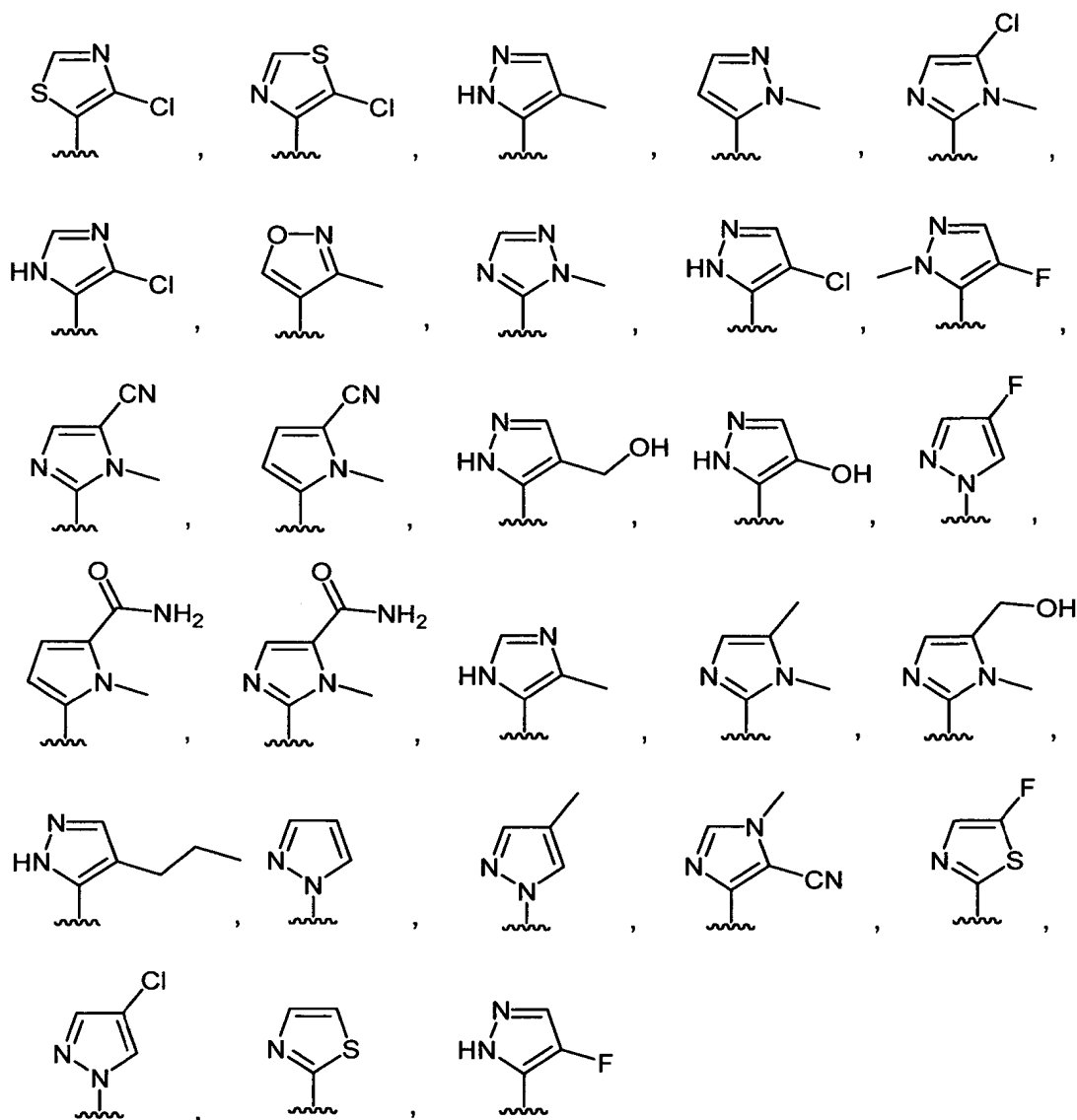
10 R^a e R^b são cada um selecionado de modo independente entre átomo de hidrogênio, ou C₁-C₆ alquila.

Em uma modalidade do primeiro aspecto da presente invenção, R⁵ é átomo de halogênio, ciano, ou C₁-C₆ alquila.

Em uma modalidade do primeiro aspecto da presente invenção, R⁷, R⁸, e R¹⁷ são cada um selecionado de modo independente entre H ou F.

15 Em uma modalidade do primeiro aspecto da presente invenção, R⁵ é metila ou etila.

Em uma modalidade do primeiro aspecto da presente invenção, R⁶ é selecionado entre os grupos:



Em uma modalidade do primeiro aspecto da presente invenção

R^1 é metila, Cl, F, CN, ou $O-CH_3$;

W é CH;

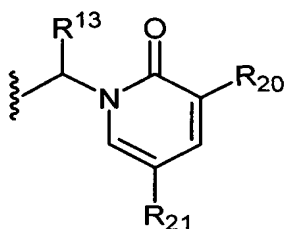
Y é N, NO, CH, C- CH_3 , C-OH, ou C- OCH_3 ;

Z é N, NO, CH, C- CH_3 , C-OH, ou C- OCH_3 ; e

com a condição de que pelo menos um de Y ou Z é N ou NO.

Em uma modalidade do primeiro aspecto da presente invenção,

R^4 é



em que

R^{13} é átomo de hidrogênio ou metil;

R^{20} é Cl, F, ciano, ou CF_3 ; e

R^{21} é átomo de hidrogênio ou F

5 Em uma modalidade do primeiro aspecto da presente invenção em que R^7 , R^8 e R^{17} são H.

Em uma modalidade do primeiro aspecto da presente invenção o composto de acordo com a presente invenção, ou um sal ou solvato do mesmo, apresenta uma IC_{50} de 500 nM ou menos em um ensaio mediado por receptores B2 de BK *in vitro* padrão.

Em um segundo aspecto, o problema subjacente à presente invenção é resolvido por um composto, em que um composto semelhante é preferencialmente um composto de acordo com o primeiro aspecto da presente invenção, o qual é:

15 1-{3-[4-(5-Cloro-tiazol-4-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-4-metil-piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,

1-{4-Cloro-3-[4-(5-cloro-tiazol-4-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-6-metil-piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,

20 1-{4-Cloro-3-[4-(5-cloro-tiazol-4-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-6-metil-piridin-2-ilmetil}-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila,

1-{4-Metil-3-[2-metil-4-(4-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,

1-{4-Cloro-3-[4-(5-cloro-1-metil-1H-imidazol-2-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,

25 1-{5-Cloro-2-metóxi-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,

1-(3-{4-[4-(2-Amino-etóxi)-1H-pirazol-3-il]-2-metil-quinolin-8-iloximetil}-4-metil-piridin-2-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,

1-{4-Cloro-3-[4-(1,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,

1-{3-[4-(4-Hidroximetil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-4-metil-piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,

5 N-(3-{2-Metil-8-[4-metil-2-(2-oxo-3-trifluorometil-2H-piridin-1-ilmetil)-piridin-3-ilmetóxi]-quinolin-4-il}-1H-pirazol-4-ilmetil)-acetamida,

1-{3-[4-(4-Aminometil-1H-pirazol-3-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-4-metil-piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,

10 N-(5-{8-[4-Cloro-2-(2-oxo-3-trifluorometil-2H-piridin-1-ilmetil)-piridin-3-ilmetóxi]-2-metil-quinolin-4-il}-1H-pirazol-4-ilmetil)-acetamida,

2-{8-[4-Cloro-6-metil-2-(2-oxo-3-trifluorometil-2H-piridin-1-ilmetil)-piridin-3-ilmetóxi]-2-metil-quinolin-4-il}-3-metil-3H-imidazol-4-carbonitrila,

15 1-{4-Cloro-6-metil-3-[2-metil-4-(4-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil}-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila,

1-{4-Cloro-6-metil-3-[2-metil-4-(4-metil-1H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,

5-{8-[4-Cloro-2-(2-oxo-3-trifluorometil-2H-piridin-1-ilmetil)-piridin-3-ilmetóxi]-2-metil-quinolin-4-il}-3-metil-3H-imidazol-4-carbonitrila,

20 1-{4-Cloro-3-[4-(4-cloro-tiazol-5-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-6-metil-piridin-2-ilmetil}-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila,

1-{4-Cloro-3-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-6-metil-piridin-2-ilmetil}-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila,

25 1-{3-[4-(5-Cloro-tiazol-4-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-4-metóxi-piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,

1-{4-Cloro-3-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil}-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila,

30 Amida de ácido 5-{8-[4-cloro-6-metil-2-(2-oxo-3-trifluorometil-2H-piridin-1-ilmetil)-piridin-3-ilmetóxi]-2-metil-quinolin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico,

Amida de ácido 5-{8-[4-cloro-2-(3-ciano-2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-6-metil-piridin-3-ilmetóxi]-2-metil-quinolin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-2-

carboxílico,

1-{4-Cloro-3-[4-(4-hidroximetil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,

5 1-{4-Cloro-3-[4-(4-hidróxi-1H-pirazol-3-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-6-metil-piridin-2-ilmetil}-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila,

1-{4-Cloro-3-[4-(4-hidróxi-1H-pirazol-3-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-6-metil-piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,

1-{4-Cloro-3-[4-(4-flúor-pirazol-1-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-6-metil-piridin-2-ilmetil}-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila,

10 1-{3-[4-(5-Cloro-tiazol-4-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-4-metóxi-piridin-2-ilmetil}-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila,

2-{8-[5-Flúor-2-metóxi-3-(2-oxo-3-trifluorometil-2H-piridin-1-ilmetil)-piridin-4-ilmetóxi]-2-metil-quinolin-4-il}-3-metil-3H-imidazol-4-carbonitrila,

15 1-{4-Cloro-6-metil-3-[2-metil-4-(5-metil-1H-imidazol-4-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil}-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila,

1-(1-{4-Cloro-3-[2-metil-4-(4-metil-1H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-il}-etil)-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila,

20 1-(1-{4-Cloro-3-[4-(4-hidróxi-1H-pirazol-3-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-il}-etil)-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila,

Amida de ácido 5-{8-[4-cloro-2-(3-ciano-2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-piridin-3-ilmetóxi]-2-metil-quinolin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico,

1-{4-Cloro-3-[4-(4-flúor-pirazol-1-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil}-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila,

25 1-(1-{4-Cloro-3-[4-(4-hidróxi-1H-pirazol-3-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-6-metil-piridin-2-il}-etil)-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila,

1-{4-Cloro-6-metil-3-[2-metil-4-(3-metil-isoxazol-4-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil}-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila,

30 1-{5-Cloro-4-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-2-hidróxi-piridin-3-ilmetil}-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila,

1-{4-Metóxi-6-metil-3-[2-metil-4-(4-metil-1H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,

1-{4-Cloro-3-[4-(4-hidroximetil-1H-pirazol-3-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-6-metil-piridin-2-ilmetil}-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila,

1-{4-Cloro-3-[4-(5-flúor-tiazol-2-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-6-metil-piridin-2-ilmetil}-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila.

5 Em um terceiro aspecto, o problema subjacente à presente invenção é resolvido por uma composição farmacêutica que compreende um ou mais compostos de acordo com o primeiro e/ou segundo aspecto da presente invenção e, opcionalmente, pelo menos uma substância de veículo, excipiente e/ou adjuvante.

10 Em uma modalidade do terceiro aspecto a composição farmacêutica é formulada como um aerossol, um creme, um gel, uma pílula, uma cápsula, um xarope, uma solução, um emplastro transdérmico ou um dispositivo de liberação farmacêutica.

15 Em um quarto aspecto, o problema subjacente à presente invenção é resolvido por um método de inibição da ligação de BK a um receptor B2 de BK *in vitro*, o método compreendendo contatar o receptor B2 de BK com pelo menos um composto de acordo com o primeiro e/ou segundo aspecto da presente invenção ou um sal do mesmo, sob condições e em uma quantidade suficiente para inibir de modo detectável a ligação de BK ou
20 qualquer outra substância ao receptor B2 de BK.

 Em um quinto aspecto, o problema subjacente à presente invenção é resolvido por um método para localizar ou detectar um receptor B2 de BK em um tecido, preferencialmente uma seção de tecido, *in vitro*, compreendendo:

25 (a) contatar uma amostra de tecido contendo o receptor B2 de BK com um composto marcado de modo detectável de acordo com o primeiro e/ou segundo aspecto da presente invenção sob condições que permitem a ligação do composto ao receptor B2 de BK; e

 (b) detectar o composto ligado.

30 Em uma modalidade do quinto aspecto, o composto é radiomarcado, marcado com fluorescência ou marcado com luminescência, ou marcado com um anticorpo.

Em um sexto aspecto, o problema subjacente à presente invenção é resolvido pelo uso de um composto de acordo com o primeiro e/ou segundo aspecto da presente invenção ou de uma composição farmacêutica de acordo com o terceiro aspecto da presente invenção para a fabricação de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de uma doença ou uma condição.

Em uma modalidade do sexto aspecto da presente invenção, a condição ou doença é responsiva à modulação de receptores B2 de BK.

Em uma modalidade do sexto aspecto, a condição é distúrbios de pele; doenças dos olhos; doenças do ouvido; doenças da boca, garganta e respiratórias; doenças gastrointestinais; doenças hepáticas, da vesícula biliar e pancreáticas; doenças do trato urinário e renais; doenças dos órgãos genitais masculinos e dos órgãos genitais femininos; doenças dos sistema hormonal; doenças metabólicas; doenças cardiovasculares; doenças do sangue; doenças linfáticas; distúrbios dos sistema nervoso central; distúrbios cerebrais; doenças do sistema musculoesquelético; distúrbios de alergia; dor; doenças infecciosas; distúrbios inflamatórios; lesões; distúrbios imunológicos; cânceres; doenças hereditárias; ou edema.

Em um sétimo aspecto, o problema subjacente à presente invenção é resolvido por um método para o tratamento de um sujeito o qual necessite de semelhante tratamento, compreendendo a administração de um composto de acordo com o primeiro e/ou segundo aspecto da presente invenção de uma composição farmacêutica de acordo com o terceiro aspecto.

Moduladores de receptores B2 de BK proporcionados aqui, neste pedido de patente, apresentam alta atividade sobre receptores B2 de BK humanos (isto é, uma constante de inibição (IC_{50}) para competição com ligação de BK marcada a receptor B2 de BK humano de menos de 5 micromolar) ou atividade muito elevada sobre receptor B2 de BK humano (isto é, uma IC_{50} para competição com a ligação de BK marcada a receptor B2 de BK humano de preferencialmente menos de 50 nanomolares). Em algumas modalidades, os moduladores referidos apresentam uma elevada atividade so-

bre receptores B2 de BK de espécies diferentes da humana, por exemplo, rato, camundongo, gerbo, porco-da-índia, coelho, cão, gato, porco, ou macaco cynomolgus.

5 A atividade e mais especificamente atividade farmacológica dos moduladores de receptores B2 de acordo com a presente invenção pode ser avaliada usando ensaios *in vitro* apropriados. Por exemplo, os valores de IC_{50} dos moduladores de acordo com a presente invenção para B2 receptor podem ser determinados através de um ensaio de ligação de radioligante, tal como o ensaio proporcionado no Exemplo 754, o qual é portanto uma moda-
10 lidade de um ensaio mediado por receptores B2 de BK *in vitro* padrão. Efeitos inibitórios dos moduladores de receptor B2 proporcionados aqui, neste pedido de patente, para receptor B2 podem ser determinados, por exemplo, através de ensaio de mobilização de cálcio, tal como o ensaio proporcionado no Exemplo 755.

15 Compostos preferenciais da invenção têm uma IC_{50} (concentração inibitória semimáxima) de cerca de 5 micromolares ou menos, ainda mais preferencialmente uma IC_{50} de cerca de 500 nM ou menos, ou ainda 50 nM ou menos, ainda mais preferencialmente uma IC_{50} de cerca de 10 nM ou menos, ou ainda 1 nanomolar ou menos nos ensaios mencionadas acima.

20 A presente invenção adicionalmente proporciona, dentro de outros aspectos, composições farmacêuticas compreendendo pelo menos um modulador de receptor B2 de BK conforme descrito aqui, neste pedido de patente, em combinação com um veículo ou excipiente fisiologicamente aceitável. Também são proporcionados processos para preparar tais composições farmacêuticas. Tais composições são particularmente úteis no trata-
25 mento de doenças mediadas por receptor B2 conforme descrito abaixo.

Estes e outros aspectos da presente invenção se tornarão evidentes por referência à seguinte descrição detalhada.

30 Compostos são descritos de modo geral aqui, neste pedido de patente, usando nomenclatura-padrão. Para compostos tendo centros assimétricos, deve ser entendido que (a menos que especificado de modo diverso) são englobados todos os isômeros óticos e misturas dos mesmos. Com-

postos com dois ou mais elementos assimétricos também podem estar presentes como misturas de diastereômeros. Além disso, compostos com ligações duplas carbono-carbono podem ocorrer em formas Z- e E-, com todas as formas isoméricas dos compostos sendo incluídas na presente invenção a menos que especificado de modo diverso. Onde um composto existe em várias formas tautoméricas, um composto mencionado não é limitado a qualquer tautômero específico, mas ao contrário pretende englobar todas as formas tautoméricas. Os compostos mencionados adicionalmente pretendem englobar compostos nos quais um ou mais átomos são substituídos com um isótopo (isto é, um átomo tendo o mesmo número atômico mas um número de massa diferente). A título de exemplo geral, e sem limitação, isótopos de hidrogênio incluem trítio e deutério e isótopos de carbono incluem ^{11}C , ^{13}C , e ^{14}C .

Compostos de acordo com as fórmulas proporcionadas aqui, neste pedido de patente, os quais têm um ou mais centros estereogênicos, têm um excesso enantiomérico de pelo menos 50%. Por exemplo, tais compostos podem ter um excesso enantiomérico de pelo menos 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, ou 98%. Algumas modalidades dos compostos têm um excesso enantiomérico de pelo menos 99%. Será evidente que enantiômeros únicos (formas opticamente ativas) podem ser obtidos por síntese assimétrica, síntese de precursores opticamente puros ou por resolução dos racematos. Resolução dos racematos pode ser realizada, por exemplo, por métodos convencionais tais como cristalização na presença de um agente de resolução, ou cromatografia, usando, por exemplo, uma coluna de HPLC quiral.

Alguns compostos são descritos aqui, neste pedido de patente, usando uma fórmula geral que inclui variáveis (por exemplo, A, R^1 - R^{12} , W, Y, Z). A menos que especificado de modo diverso, cada variável dentro de uma fórmula semelhante é definido independentemente de qualquer outra variável, e qualquer variável que ocorre mais de uma vez em uma fórmula é definida de modo independente em cada ocorrência. Deste modo, por exemplo, caso se mostre que um grupo é substituído com 0 a 2 R^* , o grupo pode ser

não-substituído ou substituído com até dois grupos R^* e R^* em cada ocorrência é selecionado de modo independente entre a definição de R^* . Além disso, combinações de substituintes e/ou variáveis são permissíveis somente se similares combinações resultam em compostos estáveis (isto é, compostos que podem ser isolados, caracterizados e testados para atividade biológica).

O termo "8-(heteroarilmetóxi)quinolina", conforme usado aqui, neste pedido de patente, se refere a compostos de fórmula (I) proporcionados aqui, neste pedido de patente, bem como sais e preferencialmente sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Será evidente que tais compostos referidos podem ser adicionalmente substituídos conforme indicado.

Um "sal farmaceuticamente aceitável" de um composto descrito aqui, neste pedido de patente, é um sal de ácido ou base que é geralmente considerado na técnica como sendo adequado para uso em contato com os tecidos de seres humanos ou animais sem excessiva toxicidade ou carcinogenicidade, e preferencialmente sem irritação, reação alérgica, ou outro problema ou complicação. Tais sais incluem sais de ácido mineral e orgânico de resíduos básicos tais como aminas, bem como sais de álcali ou orgânicos de resíduos acidíferos tais como ácidos carboxílicos.

Sais farmacêuticos adequados incluem, mas não estão limitados a, sais de ácidos tais como clorídrico, fosfórico, bromídrico, málico, glicólico, fumárico, sulfúrico, sulfâmico, sulfanílico, fórmico, toluenossulfônico, metanossulfônico, benzeno sulfônico, etano dissulfônico, 2-hidroxietilsulfônico, nítrico, benzoico, 2-acetoxibenzoico, cítrico, tartárico, láctico, esteárico, salicílico, glutâmico, ascórbico, pamoico, succínico, fumárico, maleico, propiônico, hidroximaleico, iodídrico, fenilacético, alcanóico tais como acético, $HO-OC-(CH_2)_n-COOH$ onde n é qualquer inteiro a partir de 0 até -4 (isto é, 0, 1, 2, 3, ou 4) e similares. Similarmente, cátions farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a sódio, potássio, cálcio, alumínio, lítio e amônio. Aqueles versados na técnica reconhecerão sais farmaceuticamente aceitáveis adicionais para os compostos proporcionados aqui, neste pedido de patente. Em geral, um sal de ácido ou base farmaceuticamente aceitável

pode ser sintetizado a partir de um composto precursor que contém uma porção básica ou acidífera por meio de qualquer método químico convencional. Em resumo, tais sais podem ser preparados reagindo as formas de ácido ou base livre destes compostos com uma quantidade estequiométrica da base ou ácido apropriados em água ou em um solvente orgânico, ou em uma mistura dos dois. Geralmente, é preferencial o uso de meios não-aquosos, tais como éter, acetato de etila, etanol, isopropanol ou acetonitrila.

Será evidente que cada composto de fórmula I pode, mas não precisa, estar presente como um hidrato, solvato ou complexo não-covalente. Além disso, as várias formas de cristal e polimorfos estão dentro do escopo da presente invenção, uma vez que são pró-fármacos dos compostos de fórmula (I) proporcionados aqui, neste pedido de patente.

Um "pró-fármaco" é um composto que pode não satisfazer totalmente os requisitos estruturais dos compostos proporcionados aqui, neste pedido de patente, mas é modificado *in vivo*, depois de administração a um sujeito ou paciente, para produzir um composto de fórmula (I) proporcionado aqui, neste pedido de patente. Por exemplo, um pró-fármaco pode ser um derivado acilado de um composto conforme proporcionado aqui, neste pedido de patente. Pró-fármacos incluem compostos em que grupos hidróxi, carbóxi, amina ou sulfidril são ligados a qualquer grupo que, quando administrado a um sujeito mamífero, cliva formando um grupo livre hidróxi, carbóxi, amino, ou sulfidril, respectivamente. Exemplos de pró-fármacos incluem, mas não estão limitados a, acetato, formiato, fosfato e benzoato derivados de e grupos funcionais álcool amina dentro dos compostos proporcionados aqui, neste pedido de patente. Pró-fármacos dos compostos proporcionados aqui, neste pedido de patente, podem ser preparados modificando grupos funcionais presentes nos compostos de tal modo que as modificações são clivadas *in vivo* para gerar os compostos precursores.

Um "substituinte," conforme usado aqui, neste pedido de patente, se refere a uma porção molecular que é ligada de modo covalente a um átomo dentro de uma molécula de interesse. Por exemplo, um "substituinte do anel" pode ser uma porção tal como um halogênio, grupo alquila, grupo

haloalquila, hidróxi, ciano, amino, nitro, mercapto, ou outro substituinte descrito aqui, neste pedido de patente, que é ligado de modo covalente a um átomo (preferencialmente um átomo de carbono ou nitrogênio) que é um membro do anel. O termo "substituído," conforme usado aqui, neste pedido
5 de patente, significa que qualquer um ou mais hidrogênios sobre o átomo designado é substituído com uma seleção dos substituintes indicados, contanto que a valência normal do átomo designado não seja excedida, e que a substituição resulte em um composto estável (isto é, um composto que pode ser isolado, caracterizado e testado para atividade biológica). Quando um
10 substituinte é oxo (isto é, =O), então 2 hidrogênios sobre o átomo são substituídos. Um grupo oxo que é um substituinte de um átomo de carbono aromático resulta em uma conversão de -CH- para -C(=O)- e uma perda de aromaticidade. Por exemplo, um grupo piridila substituído por oxo é uma piridona.

15 A expressão alquila se refere a um grupo hidrocarboneto saturado, de cadeia reta ou ramificado que contém a partir de 1 até 20 átomos de carbono, preferencialmente a partir de 1 até 12 átomos de carbono, mais preferencialmente a partir de 1 até 6 átomos de carbono, por exemplo, um grupo metila, etil, propila, iso-propila, n-butila, isobutila, sec-butila, *terc*-butila,
20 n-pentila, n-hexila, 2,2-dimetilbutila ou n-octila.

As expressões alquenila e alquinila se referem a pelo menos grupos hidrocarboneto parcialmente insaturados, de cadeia reta ou ramificada que contém a partir de 2 até 20 átomos de carbono, preferencialmente a partir de 2 até 12 átomos de carbono, mais preferencialmente a partir de 2
25 até 6 átomos de carbono, por exemplo, um grupo etenila, alila, acetilenila, propargila, isoprenila ou hex-2-enila. Preferencialmente, grupos alquenila têm uma ou duas ligações duplas (mais preferencial uma) e grupos alquinila têm uma ou duas (mais preferencial uma) ligações triplas.

Além disso, os termos alquila, alquenila e alquinila se referem a
30 grupos nos quais um ou mais átomos de hidrogênio foram substituídos cada um independentemente dos outros por um átomo de halogênio (preferencialmente F ou Cl) tal como, por exemplo, um grupo 2,2,2-tricloroetila ou um

trifluorometila.

A expressão heteroalquila se refere a um grupo alquila, alquenila ou alquinila (por exemplo, heteroalquenila, heteroalquinila) no qual um ou mais (preferencialmente 1, 2 ou 3) átomos de carbono foram substituídos
 5 cada um independentemente dos outros por um átomo de oxigênio, nitrogênio, fósforo, boro, selênio, silício ou enxofre (preferencialmente oxigênio, enxofre ou nitrogênio). A expressão heteroalquila além disso se refere a um ácido carboxílico ou a um grupo derivado de um ácido carboxílico tal como,
 10 por exemplo, acil, acilalquila, alcóxicarbonil, acilóxi, aciloxialquila, carboxialquilamida, alquilcarbamoilalquila, alquilcarbamoiloxialquila, alquileidoalquila, ou alcóxicarbonilóxi.

Exemplos de grupos heteroalquila são grupos de fórmulas
 $-S-Y^a-L$, $-S-Y^a-CO-NR^aR^b$, $-Y^a-NR^c-CO-NR^aR^b$, $-Y^a-NR^c-CO-O-R^c$,
 $-Y^a-NR^c-CO-R^c$, $-Y^a-O-CO-NR^aR^b$, $-Y^a-CO-NR^aR^b$, $-O-Y^a-CO-NR^aR^b$,
 15 $-Y^a-NR^c-CO-L$, $-Y^a-L$, $-Y^a-O-CO-O-R^c$, $-Y^a-O-CO-R^c$, R^c-O-Y^a- , R^c-S-Y^a- ,
 $R^a-N(R^b)-Y^a-$, R^c-CO-Y^a- , $R^c-O-CO-Y^a-$, $R^c-CO-O-Y^a-$, $R^c-CO-N(R^b)-Y^a-$,
 $R^a-N(R^b)-CO-Y^a-$, R^c-SO-Y^a- , $R^c-SO_2-Y^a-$, $-Y^a-NR^c-SO_2-NR^aR^b$,
 $-Y^a-SO_2-NR^aR^b$, $-Y^a-NR^c-SO_2-R^c$, $R^a-O-CO-N(R^b)-Y^a-$,
 $R^a-N(R^b)-C(=NR^d)-N(R^c)-Y^a-$, $R^c-S-CO-Y^a-$, $R^c-CO-S-Y^a-$, $R^c-S-CO-N(R^b)-Y^a-$,
 20 $R^a-N(R^b)-CO-S-Y^a-$, $R^c-S-CO-O-Y^a-$, $R^c-O-CO-S-Y^a-$, $R^c-S-CO-S-Y^a-$; R^a sendo um átomo de hidrogênio, uma C_1-C_6 alquila, uma C_2-C_6 alquenila, uma C_2-C_6 alquinila, ou é ligado a R^b para formar uma cicloalquila ou heterocicloalquila de 4 a 10 membros; R^b sendo um átomo de hidrogênio, uma C_1-C_6 alquila, uma C_2-C_6 alquenila ou uma C_2-C_6 alquinila, ou tomados juntos com
 25 R^a para formar uma cicloalquila ou heterocicloalquila de 4 a 10 membros; R^c sendo um átomo de hidrogênio, uma C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, uma C_2-C_6 alquenila opcionalmente substituída ou uma C_2-C_6 alquinila opcionalmente substituído; R^d sendo um átomo de hidrogênio, uma C_1-C_6 alquila, uma C_2-C_6 alquenila ou uma C_2-C_6 alquinila; L sendo uma cicloalquila, heterocicloalquila, alquilocicloalquila, heteroalquilocicloalquila, arila, heteroarila opcionalmente substituída, aralquila, ou heteroaralquila; e Y^a sendo uma
 30 ligação, um grupo C_1-C_6 quileno, uma C_2-C_6 alquilenila ou um C_2-C_6 al-

quinileno; cada grupo heteroalquila contendo pelo menos um átomo de carbono e sendo possível para um ou mais átomos de hidrogênio serem substituídos por átomos de flúor ou cloro. Exemplos específicos de grupos heteroalquila são metóxi, trifluorometóxi, etóxi, n-propilóxi, isopropilóxi, *terc*-butilóxi, metoximetila, etoximetila, metoxietil, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, isopropiletilamino, metilaminometila, etilaminometila, di-isopropilaminoetil, enol éter, dimetilaminometila, dimetilaminoetil, acetil, propionil, butirilóxi, acetilóxi, metoxicarbonil, etoxicarbonil, isobutirilamino-metila, N-etil-N-metilcarbamoila e N-metilcarbamoila. Exemplos adicionais de grupos heteroalquila são grupos nitrila, isonitrila, cianato, tiocianato, isocianato, isotiocianato e alquilnitrila. Um exemplo de um grupo heteroalquileno é um grupo de fórmula $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$ ou $-\text{CONH}-$.

A expressão cicloalquila se refere a um grupo cíclico saturado ou parcialmente insaturado que contém um ou mais anéis (preferencialmente 1 ou 2), contendo a partir de 3 até 14 átomos de carbono do anel, preferencialmente a partir de 3 até 10 (mais preferencialmente 3, 4, 5, 6 ou 7) átomos de carbono do anel. Em uma modalidade um grupo cíclico parcialmente insaturado tem uma, duas ou mais ligações duplas, tal como um grupo cicloalquenila. A expressão cicloalquila se refere além disso a grupos nos quais um ou mais átomos de hidrogênio foram substituídos cada um independentemente dos outros por átomos de flúor, cloro, bromo ou iodo ou por grupos OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH, CN ou NO₂, deste modo, por exemplo, cetonas cíclicas tais como, por exemplo, ciclo-hexanona, 2-ciclo-hexenona ou ciclo-pentanona. Exemplos específicos adicionais de um grupo cicloalquila é um grupo ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, espiro[4,5]decanil, norbornil, ciclohexila, ciclopentenil, ciclo-hexadienil, decalinila, biciclo[4.3.0]nonil, tetralin, ciclopentilciclo-hexila, fluorociclo-hexila ou ciclo-hex-2-enila.

A expressão heterocicloalquila se refere a um grupo cicloalquila conforme definido acima no qual um ou mais (preferencialmente 1, 2 ou 3) átomos de carbono do anel foram substituídos cada um independentemente dos outros por um átomo de oxigênio, nitrogênio, silício, selênio, fósforo ou enxofre (preferencialmente oxigênio, enxofre ou nitrogênio). Um grupo hete-

rocicloalquila tem preferencialmente 1 ou 2 anéis contendo a partir de 3 até 10 (mais preferencialmente 3, 4, 5, 6 ou 7) átomos do anel. A expressão heterocicloalquila se refere além disso a grupos nos quais um ou mais átomos de hidrogênio foram substituídos cada um independentemente dos outros por átomos de flúor, cloro, bromo ou iodo ou por grupos OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH, CN ou NO₂. Exemplos são um grupo piperidila, piperazinila, morfolinila, urotropinila, pirrolidinila, tetra-hidrotiofenila, tetra-hidropiranila, tetra-hidrofurila ou 2-pirazolinila e também uma lactama, uma lactona, uma imida cíclica e um anidrido cíclico.

10 A expressão alquilocicloalquila se refere a um grupo contendo tanto cicloalquila quanto também um grupo alquila, alquenila ou alquinila de acordo com as definições acima, por exemplo, grupos alquilocicloalquila, cicloalquilalquila, alquilocicloalquenila, alquenilocicloalquila e alquinilocicloalquila. Um grupo alquilocicloalquila preferencialmente contém um grupo cicloalquila
15 que contém um ou dois sistemas de anéis tendo a partir de 3 até 10 (preferencialmente 3, 4, 5, 6 ou 7) átomos de carbono, e um ou dois grupos alquila, alquenila ou alquinila tendo 1 ou 2 a 6 átomos de carbono, os grupos cíclicos sendo opcionalmente substituídos.

A expressão heteroalquilocicloalquila se refere a grupos alquilocicloalquila conforme definido acima nos quais um ou mais (preferencialmente
20 1, 2 ou 3) átomos de carbono foram substituídos cada um independentemente dos outros por um átomo de oxigênio, nitrogênio, silício, selênio, fósforo ou enxofre (preferencialmente oxigênio, enxofre ou nitrogênio). Um grupo heteroalquilocicloalquila preferencialmente contém 1 ou 2 sistemas de anéis
25 tendo a partir de 3 até 10 (preferencialmente 3, 4, 5, 6 ou 7) átomos do anel, e um ou dois grupos alquila, alquenila, alquinila ou heteroalquila tendo a partir de 1 ou 2 até 6 átomos de carbono. Exemplos de tais grupos são alquil-heterocicloalquila, alquil-heterocicloalquenila, alquenilheterocicloalquila, alquinilheterocicloalquila, heteroalquilocicloalquila, heteroalquil-hetero-
30 cicloalquila e heteroalquil-heterocicloalquenila, os grupos cíclicos sendo opcionalmente substituídos e saturados ou mono-, di- ou tri-insaturados.

A expressão arila ou Ar se refere a um grupo aromático que con-

têm um ou mais anéis contendo a partir de 6 até 14 átomos de carbono do anel, preferencialmente a partir de 6 até 10 (mais preferencialmente 6) átomos de carbono do anel. A expressão arila (ou Ar) se refere além disso a grupos nos quais um ou mais átomos de hidrogênio foram substituídos cada um independentemente dos outros por átomos de flúor, cloro, bromo ou iodo ou por grupos OH, SH, NH₂, CN ou NO₂. Exemplos são um grupo fenila, nftil, bifenila, 2-fluorofenila, anilnila, 3-nitrofenila ou 4-hidroxifenila.

A expressão heteroarila se refere a um grupo aromático que contém um ou mais anéis contendo a partir de 5 até 14 átomos do anel, preferencialmente a partir de 5 até 10 (mais preferencialmente 5 ou 6) átomos do anel, e contém um ou mais (preferencialmente 1, 2, 3 ou 4) átomos de oxigênio, nitrogênio, fósforo ou enxofre do anel (preferencialmente O, S ou N). A expressão heteroarila se refere além disso a grupos nos quais um ou mais átomos de hidrogênio foram substituídos cada um independentemente dos outros por átomos de flúor, cloro, bromo ou iodo ou por grupos OH, =O, SH, NH₂, =NH, CN ou NO₂. Exemplos são 4-piridil, 2-imidazolil, 3-fenilpirrolil, tiazolil, oxazolil, triazolil, tetrazolil, isoxazolil, indazolil, indolil, benzimidazolil, piridazinila, quinolinila, purinil, carbazolil, acridinila, pirimidil, 2,3'-bifuril, 3-pirazolila e isoquinolinil.

A expressão aralquila se refere a um grupo contendo tanto grupos arila quanto também alquila, alquenila, alquinila e/ou cicloalquila de acordo com as definições acima, tais como, por exemplo, grupos arilalquila, arilalquenila, arilalquinila, arilcicloalquila, arilcicloalquenila, alquilarilcicloalquila e alquilarilcicloalquenila. Exemplos específicos de aralquilas são tolueno, xileno, mesitileno, estireno, cloreto de benzila, o-fluorotolueno, 1H-indeno, tetralin, di-hidronaftaleno, indanona, fenilciclopentila, cumeno, ciclo-hexilfenila, fluoreno e indano. Um grupo aralquila preferencialmente contém um ou dois sistemas de anéis aromáticos (1 ou 2 anéis) contendo a partir de 6 até 10 átomos de carbono e um ou dois grupos alquila, alquenila e/ou alquinila contendo a partir de 1 ou 2 até 6 átomos de carbono e/ou um grupo cicloalquila contendo 5 ou 6 átomos de carbono do anel.

A expressão heteroaralquila se refere a um grupo aralquila con-

forme definido acima no qual um ou mais (preferencialmente 1, 2, 3 ou 4) átomos de carbono foram substituídos cada um independentemente dos outros por um átomo de oxigênio, nitrogênio, silício, selênio, fósforo, boro ou enxofre (preferencialmente oxigênio, enxofre ou nitrogênio), isto é, grupos
 5 contendo tanto arila ou heteroarila quanto também grupos alquila, alquenila, alquinila e/ou heteroalquila e/ou cicloalquila e/ou heterocicloalquila de acordo com as definições acima. Um grupo heteroaralquila preferencialmente contém um ou dois sistemas de anéis aromáticos (1 ou 2 anéis) contendo a partir de 5 ou 6 até 10 átomos de carbono do anel e um ou dois grupos alquila,
 10 alquenila e/ou alquinila contendo 1 ou 2 até 6 átomos de carbono e/ou um grupo cicloalquila contendo 5 ou 6 átomos de carbono do anel, 1, 2, 3 ou 4 destes átomos de carbono tendo sido substituídos cada um independentemente dos outros por átomos de oxigênio, enxofre ou nitrogênio.

Exemplos de grupos heteroaralquila são grupos arilheteroalquila, arilheterocicloalquila, arilheterocicloalquenila, arilalquil-heterocicloalquila, arilalquenilheterocicloalquila, arilalquinilheterocicloalquila, arilalquil-heterocicloalquenila, heteroarilalquila, heteroarilalquenila, heteroarilalquinila, heteroarilheteroalquila, heteroarilcicloalquila, heteroarilcicloalquenila, heteroarilheterocicloalquila, heteroarilheterocicloalquenila, heteroarilalquilocicloalquila, heteroarilalquil-heterocicloalquenila, heteroarilheteroalquilocicloalquila, heteroarilheteroalquilocicloalquenila, heteroalquil-heteroarilalquila e heteroarilheteroalquil-heterocicloalquila, os grupos cíclicos sendo saturados ou mono-, di- ou tri-insaturados. Exemplos específicos são um grupo tetra-hidroisoquinolinila, benzoíla, 2- ou 3-etilindolil, 4-metilpiridino, 2-, 3- ou 4-metoxifenila, 4-etoxifenila, 2-, 3- ou 4-carboxifenilalquila.
 25

As expressões cicloalquila, heterocicloalquila, alquilocicloalquila, heteroalquilocicloalquila, arila, heteroarila, aralquila e heteroaralquila se referem a grupos nos quais um ou mais átomos de hidrogênio de tais grupos foram substituídos cada um independentemente dos outros por átomos de
 30 flúor, cloro, bromo ou iodo ou por grupos OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH, CN ou NO₂.

A expressão "opcionalmente substituído" se refere a grupos no

qual um ou mais átomos de hidrogênio foram substituídos cada um independentemente dos outros por hidrogênio, flúor, cloro, bromo ou iodo átomos ou por grupos OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH, CN ou NO₂. Esta expressão se refere além disso a grupos nos quais um ou mais átomos de hidrogênio foram substituídos cada um independentemente dos outros por grupos C₁-C₆ alquila não-substituída, C₂-C₆ alquenila não-substituída, C₂-C₆ alquinila não-substituída, C₁-C₆ heteroalquila não-substituída, C₃-C₁₀ cicloalquila não-substituída, C₂-C₉ heterocicloalquila não-substituída, C₆-C₁₀ arila não-substituída, C₁-C₉ heteroarila não-substituída, C₇-C₁₂ aralquila não-substituída ou C₂-C₁₁ heteroaralquila não-substituída.

Conforme usado aqui, neste pedido de patente, uma expressão definindo os limites de uma faixa de extensão tal como, por exemplo, "a partir de 1 até 5" significa qualquer inteiro a partir de 1 até 5, isto é, 1, 2, 3, 4 e 5. Em outras palavras, qualquer faixa definida por dois inteiros explicitamente mencionados pretende compreender e revelar qualquer inteiro definindo os limites referidos e qualquer inteiro compreendido dentro da faixa referida.

A presente invenção também compreende todos os isótopos de átomos dos compostos descritos. Isótopos são átomos tendo o mesmo número atômico mas diferentes números de massa. Por exemplo, trítio e deutério são isótopos de hidrogênio. Exemplos para isótopos de carbono são ¹¹C, ¹³C e ¹⁴C.

O uso terapêutico de compostos de fórmula (I), seus sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos ou hidratos e também formulações e composições farmacêuticas contendo os mesmos estão dentro do escopo da presente invenção. A presente invenção também se refere ao uso dos compostos de fórmula (I) como ingredientes ativos na preparação ou fabricação de um medicamento.

As composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção compreendem pelo menos um composto de fórmula (I) e, opcionalmente, um ou mais substâncias de veículo, excipientes e/ou adjuvantes. Composições farmacêuticas podem compreender adicionalmente, por exemplo, um ou mais entre água, tampões (por exemplo, solução salina tamponada neu-

tra ou solução salina tamponada com fosfato), etanol, óleo mineral, óleo vegetal, dimetilsulfóxido, carboidratos (por exemplo, glicose, manose, sacarose ou dextranos), manitol, proteínas, adjuvantes, polipeptídeos ou aminoácidos tais como glicina, antioxidantes, agentes quelantes tais como EDTA ou glutathiona e/ou conservantes. Além disso, um ou mais ingredientes ativos diferentes podem (mas não necessitam) ser incluídos nas composições farmacêuticas proporcionadas aqui, neste pedido de patente. Por exemplo, os compostos da invenção podem ser empregados vantajosamente em combinação com um antibiótico, antifúngico, ou agente antiviral, um anti-histamínico, um fármaco anti-inflamatório não-esteróide, um fármaco antirreumático modificador de doença, um fármaco citostático, um fármaco com atividade moduladora de atividade de músculo liso ou misturas dos supracitados.

Composições farmacêuticas podem ser formuladas para qualquer maneira de administração apropriada, incluindo, por exemplo, administração tópica (por exemplo, transdérmica ou ocular), oral, bucal, nasal, vaginal, retal ou parenteral. O termo parenteral conforme usado aqui, neste pedido de patente, inclui injeção subcutânea, intradérmica, intravascular (por exemplo, intravenosa), intramuscular, espinhal, intracranial, intratecal, intraocular, periocular, intraorbital, intrassinovial e intraperitoneal, bem como qualquer técnica de injeção ou infusão similar. Em algumas modalidades, são preferenciais composições em uma forma adequada para uso oral. Tais formas referidas incluem, por exemplo, comprimidos, trociscos, pastilhas, suspensões aquosas ou oleosas, pós ou grânulos dispersíveis, emulsão, cápsulas duras ou moles, ou xaropes ou elixires. Dentro de ainda outras modalidades, composições proporcionadas aqui, neste pedido de patente, podem ser formuladas como um liofilizado. Formulação para administração tópica podem ser preferenciais para algumas condições (por exemplo, no tratamento de condições de pele tais como queimaduras ou comichão).

Composições pretendidas para uso oral podem compreender adicionalmente um ou mais componentes tais como agentes adoçantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes e/ou agentes conservantes de modo a proporcionar preparações atraentes e palatáveis. Comprimidos con-

têm o ingrediente ativo em mistura com excipientes fisiologicamente aceitáveis que são adequados para a fabricação de comprimidos. Tais excipientes incluem, por exemplo, diluentes inertes (por exemplo, carbonato de cálcio, carbonato de sódio, lactose, fosfato de cálcio ou fosfato de sódio), agentes de granulação e desintegrantes (por exemplo, amido de milho ou ácido alginico), agentes de ligação (por exemplo, amido, gelatina ou acácia) e agentes lubrificantes (por exemplo, estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco). Os comprimidos podem ser não-revestidos ou podem ser revestidos por técnicas conhecidas para retardar a desintegração e a absorção no trato gastrointestinal e deste modo proporcionar uma ação sustentada por um período mais longo. Por exemplo, pode ser empregado um material de retardo de tempo tal como monoesterato de glicerila ou diestearato de glicerila.

Formulações para uso oral também podem ser apresentadas como cápsulas de gelatina dura em que o ingrediente ativo é misturado com um diluente sólido inerte (por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulim), ou como cápsulas de gelatina mole em que o ingrediente ativo é misturado com água ou um meio oleoso (por exemplo, óleo de amendoim, parafina líquida ou azeite de oliva).

Suspensões aquosas contêm o um ou mais ingredientes ativos em mistura com excipientes adequados para a fabricação de suspensões aquosas. Tais excipientes referidos incluem agentes de suspensão (por exemplo, sódio carboximetilcelulose, metilcelulose, hidropropilmetilcelulose, alginato de sódio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto e goma acácia); e agentes dispersantes ou umectantes (por exemplo, fosfatídeos que ocorrem naturalmente tais como lecitina, produtos da condensação de um óxido de alquilenos com ácidos graxos tais como estearato de polioxietileno, produtos da condensação de óxido de etileno com álcoois alifáticos de cadeia longa tais como heptadecaetileno-oxicetanol, produtos da condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e um hexitol tal como mono-oleato de sorbitol de polioxietileno, ou produtos da condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol tais como monooleato de sorbitano de polietileno). Suspen-

sões aquosas também podem compreender um ou mais conservantes, por exemplo, p-hidroxibenzoato de etila ou n-propila, um ou mais agentes colorantes, um ou mais agentes aromatizantes, e um ou mais agentes adoçantes, tais como sacarose ou sacarina.

5 Suspensões oleosas podem ser formuladas suspendendo os ingredientes ativos em um óleo vegetal (por exemplo, óleo de araquis, azeite de oliva, óleo de gergelim ou óleo de coco) ou em um óleo mineral tal como parafina líquida. As suspensões oleosas podem conter um agente espessante tal como cera de abelha, parafina dura ou álcool cetílico. Agentes adoçantes tais como aqueles determinados acima, e/ou agentes aromatizantes podem ser adicionados para proporcionar preparações orais palatáveis. Tais suspensões podem ser preservadas pela adição de um antioxidante tal como ácido ascórbico.

15 Pós e grânulos dispersíveis adequados para preparação de uma suspensão aquosa pela adição de água proporcionam o ingrediente ativo em mistura com um agente dispersante ou umectante, agente de suspensão e um ou mais conservantes. Agentes dispersantes ou umectantes e agentes de suspensão adequados são exemplificados por aqueles já mencionados acima. Excipientes adicionais, tais como agentes adoçantes, aromatizantes e colorantes, também podem estar presentes.

20 Composições farmacêuticas também podem estar sob a forma de emulsões de óleo-em-água. A fase oleosa pode ser um óleo vegetal (por exemplo, azeite de oliva ou óleo de araquis), um óleo mineral (por exemplo, parafina líquida) ou uma mistura dos mesmos. Agentes emulsificantes adequados incluem gomas que ocorrem naturalmente (por exemplo, goma acácia ou goma tragacanto), fosfatídeos que ocorrem naturalmente (por exemplo, lecitina de soja, e ésteres ou ésteres parciais derivados de ácidos graxos e hexitol), anidridos (por exemplo, monoleato de sorbitano) e produtos da condensação de ésteres parciais derivados de ácidos graxos e hexitol com óxido de etileno (por exemplo, monoleato de sorbitano de polioxietileno). Uma emulsão também pode compreender um ou mais agentes adoçantes e/ou aromatizantes.

Xaropes e elixires podem ser formulados com agentes adoçantes, tais como glicerol, propilene glicol, sorbitol ou sacarose. Tais formulações também podem compreender um ou mais demulcentes, conservantes, agentes aromatizantes e/ou agentes colorantes.

- 5 Compostos podem ser formulados para administração local ou tópica, tal como para aplicação tópica na pele ou membranas mucosas, tal como no olho. Formulações para administração tópica tipicamente compreendem um veículo tópico combinado com um ou mais agentes ativos, com ou sem componentes opcionais adicionais. Veículos tópicos e componentes
- 10 adicionais adequados são de conhecimento geral na técnica, e será evidente que a escolha de um veículo dependerá da forma física particular e do modo de liberação. Veículos tópicos incluem água; solventes orgânicos tais como álcoois (por exemplo, etanol ou álcool isopropílico) ou glicerina; glicóis (por exemplo, butileno, isopreno ou propileno glicol); álcoois alifáticos (por exemplo, lanolina); misturas de água e solventes orgânicos e misturas de solven-
- 15 tes orgânicos tais como álcool e glicerina; materiais à base de lipídeo tais como ácidos graxos, acilgliceróis (incluindo óleos, tais como óleo mineral, e gorduras de origem natural ou sintética), fosfoglicerídeos, esfingolipídeos e ceras; materiais à base de proteína tais como colágeno e gelatina; materiais
- 20 à base de silicone (tanto não-voláteis quanto voláteis); e materiais à base de hidrocarboneto tais como microesponjas e matrizes poliméricas. Uma composição pode incluir adicionalmente um ou mais componentes adaptados para melhorar a estabilidade ou eficácia da formulação aplicada, tais como agentes estabilizantes, agentes de suspensão, agentes emulsificantes, ajus-
- 25 tadores da viscosidade, agentes gelificantes, conservantes, antioxidantes, intensificadores de penetração na pele, umidificantes e materiais de liberação sustentada. Exemplos de similares componentes são descritos em Martindale -- The Extra Pharmacopoeia (Pharmaceutical Press, London 1993) e Martin (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences. Formulações podem
- 30 compreender microcápsulas, tais como microcápsulas de hidroximetilcelulose ou gelatina, lipossomas, microesferas de albumina, microemulsões, nanopartículas ou nanocápsulas.

Uma formulação tópica pode ser preparada em uma variedade de formas físicas incluindo, por exemplo, sólidos, pastas, cremes, espumas, loções, géis, pós, líquidos aquosos, emulsões, sprays e emplastros de pele. O aspecto físico e a viscosidade de similares formas podem ser governados pela presença e quantidade de um ou mais emulsificantes e um ou mais ajustadores da viscosidade presentes na formulação. Sólidos são geralmente firmes e não-escoáveis e comumente são formulados como barras ou bastões, ou em forma de particulado; sólidos podem ser opacos ou transparentes, e opcionalmente podem conter solventes, emulsificantes, umidificantes, emolientes, fragrâncias, pigmentos/colorantes, conservantes e outros ingredientes ativos que aumentam ou reforçam a eficácia do produto final. Cremes e loções são frequentemente similares uns aos outros, diferindo essencialmente em sua viscosidade; tanto loções quanto cremes podem ser opacos, translúcidos ou transparentes e frequentemente contêm emulsificantes, solventes, e agentes de ajuste da viscosidade, bem como umidificantes, emolientes, fragrâncias, pigmentos/colorantes, conservantes e outros ingredientes ativos que aumentam ou reforçam a eficácia do produto final. Géis podem ser preparados com uma gama de viscosidades, desde viscosidade elevada ou espessa até viscosidade baixa ou fina. Estas formulações, como as de loções e cremes, também podem conter solventes, emulsificantes, umidificantes, emolientes, fragrâncias, pigmentos/colorantes, conservantes e outros ingredientes ativos que aumentam ou reforçam a eficácia do produto final. Líquidos mais finos do que cremes, loções, ou géis e frequentemente não contêm emulsificantes. Produtos tópicos líquidos frequentemente contêm solventes, emulsificantes, umidificantes, emolientes, fragrâncias, pigmentos/colorantes, conservantes e outros ingredientes ativos que aumentam ou reforçam a eficácia do produto final.

Emulsificantes adequados para uso em formulações tópicas incluem, mas não estão limitados a, emulsificantes iônicos, álcool cetearílico, emulsificantes não-iônicos como éter oleílico de polioxietileno, estearato PEG-40, cetareth-12, cetareth-20, cetareth-30, álcool de cetareth, estearato PEG-100 e estearato de glicerila. Agentes de ajuste da viscosidade

adequados incluem, mas não estão limitados a, colóides protetores ou gomas não-iônicas tais como hidroxietilcelulose, goma xantana, silicato de alumínio e magnésio, sílica, cera microcristalina, cera de abelha, parafina, e palmitato de cetila. Uma composição de gel pode ser formada pela adição de um agente gelificante tal como quitosano, metila celulose, etila celulose, álcool polivinílico, poliquatérnios, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, carbômero ou glicirrizinato amoniado. Tensoativos adequados incluem, mas não estão limitados a, tensoativos não-iônicos, anfotéricos, iônicos e aniônicos. Por exemplo, um ou mais de dimeticona copoliol, polissorbato 20, polissorbato 40, polissorbato 60, polissorbato 80, lauramida DEA, cocamida DEA, e cocamida MEA, oleil betaína, cloreto de cocamidopropil fosfatidil PG-dimônio, e laureth sulfato de amônio podem ser usados dentro de formulações tópicas.

Conservantes adequados incluem, mas não estão limitados a, antimicrobianos tais como metilparabeno, propilparabeno, ácido sórbico, ácido benzoico, e formaldeído, bem como estabilizantes físicos e antioxidantes tais como vitamina E, ascorbato de sódio/ácido ascórbico e galato de propila. Umidificantes adequados incluem, mas não estão limitados a, ácido láctico e outros hidróxi ácidos e seus sais, glicerina, propileno glicol, e butileno glicol. Emolientes adequados incluem álcool de lanolina, lanolina, derivados de lanolina, colesterol, petrolato, neopentanoato de isostearila e óleos minerais. Fragrâncias e cores adequadas incluem, mas não estão limitadas a, vermelho FD&C Red N° 40 e amarelo FD&C Yellow N° 5. Outros ingredientes adicionais adequados que podem ser incluídos em uma formulação tópica incluem, mas não estão limitados a, abrasivos, absorventes, agentes antioque, agentes antiespumantes, agentes antiestáticos, adstringentes (por exemplo, loção de hamamélis, álcool e extratos herbais tais como extrato de camomila), aglutinantes/excipientes, agentes de tamponamento, agentes quelantes, agentes formadores de película, agentes condicionantes, propelentes, agentes opacificantes, ajustadores do pH e protetores.

Um exemplo de um veículo tópico adequado para formulação de um gel é: hidroxipropilcelulose (2,1%); 70/30 de álcool isopropílico/água

(90,9%); propileno glicol (5,1%); e Polissorbato 80 (1,9%). Um exemplo de um veículo tópico adequado para formulação como uma espuma é: álcool cetílico (1,1%); álcool estearílico (0,5%); Quatérnio 52 (1,0%); propileno glicol (2,0%); Etanol 95 PGF3 (61,05%); água deionizada (30,05%); propelente de hidrocarboneto P75 (4,30%). Todas as percentagens são em peso.

Modos típicos de liberação para composições tópicas incluem aplicação usando os dedos; aplicação usando um aplicador físico tal como um pano, tecido, esfregaço, haste ou pincel; pulverização (incluindo pulverização de névoa, aerossol ou espuma); aplicação por conta-gotas; aspersão; impregnação; e enxague. Também podem ser usados veículos de liberação controlada, e composições podem ser formuladas para administração transdérmica como um emplastro transdérmico.

Uma composição farmacêutica pode ser formulada como formulações inaladas, incluindo sprays, névoas, ou aerossóis. Tais formulações são particularmente úteis para o tratamento de asma ou outras condições respiratórias. Para formulações para inalação, os compostos proporcionados aqui, neste pedido de patente, podem ser liberados através de quaisquer métodos de inalação de conhecimento daqueles versados na técnica. Tais métodos e dispositivos de inalação incluem, mas não estão limitados a, inaladores de dose medida com propelentes tais como CFC ou HFA ou propelentes que são fisiologicamente e ambientalmente aceitáveis. Outros dispositivos adequados são inaladores operados pela respiração, inaladores de pó seco multidoses e nebulizadores de aerossol. Formulações de aerossol para uso no método em questão tipicamente incluem propelentes, tensoativos e co-solventes e podem ser preenchidas dentro de recipientes de aerossol convencionais que são fechados por uma válvula de medição adequada.

Composições de inalante podem compreender composições líquidas ou em pó contendo o ingrediente ativo que são adequadas para nebulização e uso intrabronquial, ou composições de aerossol administradas através de uma unidade de aerossol dispensando doses medidas. Composições líquidas adequadas compreendem o ingrediente ativo e, um solvente de inalante aquoso farmacêuticamente aceitável, por exemplo, salina isotô-

nica ou água bacteriostática. As soluções são administradas por meio de um dispensador de spray nebulizado acionado por bomba ou pressão, ou por qualquer outro meio convencional para causar ou permitir que a quantidade de dosagem requerida da composição líquida seja inalada para dentro dos pulmões do paciente. Formulações adequadas, em que o veículo é um líquido, para administração, como, por exemplo, um spray nasal ou como gotas nasais, incluem soluções aquosas ou oleosas do ingrediente ativo.

Formulações ou composições adequadas para administração nasal, em que o veículo é um sólido, incluem um pó grosseiro tendo um tamanho de partícula, por exemplo, na faixa de 20 a 500 micra o qual é administrado na maneira na qual a inalação é administrada (isto é, por rápida inalação através da passagem nasal a partir de um recipiente do pó mantido próximo ao nariz). Composições de pó adequadas incluem, a título de ilustração, preparações pulverizadas do ingrediente ativo muito bem entremesclado com lactose ou outros pós inertes aceitáveis para administração intrabronquial. As composições de pó podem ser administradas através de um dispensador de aerossol ou encerradas em uma cápsula quebradiça a qual pode ser inserida pelo paciente dentro de um dispositivo que perfura a cápsula e sopra o pó para fora em um fluxo estável adequado para inalação.

Composições farmacêuticas também podem ser preparadas sob a forma de supositórios (por exemplo, para administração retal). Tais composições podem ser preparadas misturando o fármaco com um excipiente não-irritante adequado que é sólido em temperaturas regulares mas líquido na temperatura retal e portanto se fundirá dentro do reto liberando o fármaco. Excipientes adequados incluem, por exemplo, manteiga de cacau e polietileno glicóis.

Composições farmacêuticas podem ser formuladas como formulações para liberação gradual (isto é, uma formulação tal como uma cápsula que efetua uma lenta liberação de modulador depois da administração). Tais formulações geralmente podem ser preparadas usando tecnologia de conhecimento geral e administradas, por exemplo, por implantação oral, retal ou subcutânea, ou por implantação no sítio alvo desejado. Veículos para uso

dentro de similares formulações são biocompatíveis, e também podem ser biodegradáveis; preferencialmente a formulação proporciona um nível relativamente constante de liberação de modulador. A quantidade de modulador contida dentro de uma formulação de liberação gradual depende, por exemplo, do sítio de implantação, da taxa e da duração da liberação esperada e da natureza da condição a ser tratada ou prevenida.

Para a prevenção e/ou o tratamento de doenças mediadas por BK ou análogos da mesma, a dose do composto biologicamente ativo de acordo com a invenção pode variar dentro de amplos limites e pode ser ajustada a requisitos individuais. Compostos ativos de acordo com a presente invenção são geralmente administrados em uma quantidade terapêuticamente eficaz. Faixa de doses preferenciais a partir de cerca de 0,1 mg a cerca de 140 mg por quilograma de peso corporal por dia (cerca de 0,5 mg a cerca de 7 g por paciente por dia). A dose diária pode ser administrada como uma dose única ou em uma pluralidade de doses. A quantidade de ingrediente ativo que pode ser combinada com os materiais de veículo para produzir uma forma de dosagem única variará dependendo do hospedeiro tratado e do modo de administração em particular. Formas de unidade de dosagem geralmente conterão entre a partir de cerca de 1 mg a cerca de 500 mg de um ingrediente ativo.

No entanto, será entendido que o nível de dose específico para qualquer paciente em particular dependerá de uma variedade de fatores incluindo a atividade do composto específico empregado, a idade, peso corporal, saúde geral, sexo, dieta, tempo de administração, via de administração, e taxa de excreção, combinação de fármacos (isto é, outros fármacos sendo usados para tratar o paciente) e a gravidade da doença em particular submetida a terapia.

Compostos preferenciais da invenção terão algumas propriedades farmacológicas. Tais propriedades incluem, mas não estão limitadas à biodisponibilidade oral, tal que as formas de dosagem oral preferenciais discutidas acima podem proporcionar níveis terapêuticamente eficazes do composto *in vivo*.

8-(Heteroarilmetóxi)quinolinas proporcionadas aqui, neste pedido de patente, podem ser usadas como agonistas ou (preferencialmente) antagonistas de receptores B2 de BK em uma variedade de aplicações, tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Antagonistas de receptores B2 de acordo com a presente invenção podem ser usados para inibir a ligação de ligantes de receptores B2 de BK (por exemplo, BK) a receptor B2 de BK *in vitro* ou *in vivo*. Um ou mais moduladores de receptores B2 de BK proporcionados aqui, neste pedido de patente, são preferencialmente administrados a um paciente (por exemplo, um ser humano) por via oral ou topicamente, e estão presentes dentro de pelo menos um fluido corporal ou tecido do paciente enquanto modulando atividade de receptores B2 de BK.

Moduladores de receptores B2 de BK de acordo com a presente invenção são particularmente úteis para o tratamento e/ou prevenção e/ou profilaxia de condições ou doenças que são responsivas a modulação de receptores B2 de BK incluindo distúrbios de pele; doenças dos olhos; doenças do ouvido; doenças da boca, de garganta e respiratórias; doenças gastrointestinais; doenças hepáticas, da vesícula biliar e pancreáticas; doenças do trato urinário e renais; doenças dos órgãos genitais masculinos e dos órgãos genitais femininos; doenças do sistema hormonal; doenças metabólicas; doenças cardiovasculares; doenças do sangue; doenças linfáticas; distúrbios do sistema nervoso central; distúrbios cerebrais; doenças do sistema musculoesquelético; distúrbios de alergia; dor; doenças infecciosas; distúrbios inflamatórios; lesões; distúrbios imunológicos; cânceres; doenças hereditárias, edema ou síndrome(s) de extravasamento capilar, e para o uso em metodologia específica. Está dentro da presente invenção que os compostos de acordo com a invenção são usados como ou para a fabricação de um agente de diagnóstico, em que o tal agente de diagnóstico é para o diagnóstico das doenças e condições as quais podem ser tratadas pelos compostos da presente invenção para fins terapêuticos conforme descrito aqui, neste pedido de patente.

A seguir são adicionalmente especificadas várias doenças e condições que são responsivas à modulação de receptores B2 de BK e o

uso dos compostos de acordo com a presente invenção em metodologia específica e diagnósticos.

Distúrbios de pele: Dentro do presente pedido, o termo "distúrbios de pele" engloba, mas não está limitado a, distúrbios tais como envelhecimento da pele, erupções cutâneas da pele incluindo escaras de pressão, úlceras de decúbito, pele irritada, sensível e antiestética, eritema, erupção cutânea, edema de pele, psoríase, eczema, líquen, infecções de pele bacterianas, virais, fúngicas e induzidas por parasitas incluindo furúnculo, abscesso, flegmão, erisipelas, foliculite e impetigo, piolho, escabiose e herpes simples, acne, exantema, dermatite incluindo dermatite atópica, dermatite de contato alérgica (Scholzen, T.E.; Luger, T.A. *Exp Dermatol.* 2004; 13 Suppl 4:22-6) neurodermatite, lesão por radiação, queimadura solar, prurido, comichão, urticária (EP0622361; Frigas, E.; Park, M. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2006, 26, 739-51; Luquin, E.; Kaplan, A. P.; Ferrer, M. *Clin. Exp. Allergy* 2005, 35, 456-60; Kaplan, A. P.; Greaves, M. W. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005, 53, 373-88; quiz 389-92), psoríase, micose, ulceração tecidual, epidermólise bolhosa, ferimentos incluindo cura anormal de ferimento, queimaduras (Nwariaku, F. E.; Sikes, P. J.; Lightfoot, E.; Mileski, W. J.; Baxter, C. *Burns* 1996, 22, 324-7; Neely, A. N.; Imwalle, A. R.; Holder, I. A. *Burns* 1996, 22, 520-3), ulceração produzida pelo frio, inflamação da pele e edema causado por venenos, alopecia, escamas capilares, calosidade, verruga e panarício.

Doenças dos olhos: Dentro do presente pedido, o termo "doenças dos olhos" engloba, mas não está limitado a, distúrbios inflamatórios tais como esclerite, conjuntivite, quemose, irite, iridociclite, uveíte, coriorretinite, bem como distúrbios tais como distúrbios circulatórios retinocoroidais, infecções bacterianas dos olhos, conjuntivite inespecífica e irritações oculares, retinopatia de prematuridade, vitreorretinopatia proliferativa, degeneração macular (incluindo degeneração macular relacionada à idade e incluindo tanto formas úmida quanto seca), doenças corneais incluindo rejeição de enxerto corneal, lesão corneal, cicatrização corneal, ulceração corneal, turvamento corneal, ceratocono, glaucoma (preferencialmente glaucoma de ângulo

aberto), miopia, hipertensão ocular, lesão de vasos oculares, angiogênese, fibrose ocular (por exemplo, fibrose subcapsular anterior, opacidades subcapsulares posteriores, opacidades capsulares posteriores, turvamento corneal depois de cirurgia a laser, cicatrização subconjuntival depois de cirurgia de glaucoma), vitreorretinopatia proliferativa (PVR), infecções oculares bacterianas incluindo terçol e ptilose.

Doenças do ouvido: Dentro do presente pedido, o termo "doenças do ouvido" engloba, mas não está limitado a, distúrbios tais como doença de Meniere, inflamação do ouvido médio, inflamação do canal auditivo externo e perda aguda da audição.

Doenças da boca, da garganta e respiratórias: Dentro do presente pedido, o termo "doenças da boca, da garganta e respiratórias" engloba, mas não está limitado a, distúrbios tais como inflamação da mucosa oral e gengivas incluindo afta e estomatite, parodontite, epiglote, faringite, laringotraqueíte, tonsilite, resfriado comum, angina, rinite incluindo rinite alérgica sazonal ou rinite alérgica perene, rinorreia, sinusite de qualquer tipo, etiologia ou patogênese ou sinusite que é um membro selecionado entre o grupo consistindo em sinusite purulenta ou não-purulenta, sinusite aguda e crônica e sinusite etmoide, frontal, maxilar ou esfenóide, expectoração, pneumococose de qualquer tipo ou gênese, incluindo, por exemplo, aluminose, antracose, asbestose, calicose, siderose, silicose, tabacose e, em particular, bissinose, bronquite, tosse, traqueíte, congestão, pneumonia, infiltrado pulmonar eosinofílico, pneumonia eosinofílica crônica, fibrose pulmonar idiopática e outras doenças pulmonares fibróticas, doença pulmonar fibrótica relacionada a tratamento, por exemplo, relacionada à radiação, metotrexato, quimioterapia, amiodarona ou nitrofurantoína, sarcoidose, síndrome da angústia respiratória aguda (ARDS), asma de qualquer tipo (Akbari, A. M.; Wirth, K. J.; Scholkens, B. A. *Immunopharmacology* **1996**, 33, 238-42; WO 00/75107 A2), etiologia, ou patogênese, ou asma que é um membro selecionado entre o grupo de asma atópica, asma não-atópica, asma alérgica e não-alérgica, asma extrínseca causada por fatores ambientais, asma intrínseca causada por distúrbios patofisiológicos, asma brônquica, asma mediada por IgE, as-

ma essencial e asma essencial de causa desconhecida ou não evidente, asma verdadeira, asma enfisematosa, asma induzida por exercício, asma ocupacional, asma infecciosa causada por infecção bacteriana, fúngica, por protozoários ou viral, asma incipiente, síndrome da criança asmática, hiperreatividade bronquial, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), COPD que é caracterizada por obstrução irreversível, progressiva das vias aéreas, síndrome da angústia respiratória aguda (ARDS) e exacerbação de hiperreatividade das vias aéreas consequente à terapia com outro fármaco, dispneia, lesão alveolar hiperóxica, enfisema pulmonar, pleurisia, tuberculose, exposição à alta altitude, isto é, mal-das-montanhas agudo e preferencialmente edema pulmonar de altitude elevada (HAPE).

Doenças gastrointestinais: Dentro do presente pedido, o termo "doenças gastrointestinais" engloba, mas não está limitado a, distúrbios incluindo esofagite, gastrite, estômago irritável, úlcera gástrica e duodenal, íleo, colon irritável, doenças intestinais inflamatórias incluindo doença de Crohn e colite ulcerativa, enterite, gastro- e colopatia hipertensiva, colite, peritonite, apendicite, rectite, hemorragia gastrointestinal causada por uma hipertensão portal, circulação colateral ou hiperemia, síndrome de depressão pós-gastrectomia, desconforto na digestão, diarreia, hemorroidas, doenças por vermes, cólica abdominal e cólica de partes do sistema gastrointestinal.

Doenças do fígado, da vesícula biliar e pancreáticas (Cugno, M.; Salerno, F.; Nussberger, J.; Bottasso, B.; Lorenzano, E.; Agostoni, A. *Clin. Sci. (Lond)* 2001, 101, 651-7; pedido de patente internacional N° WO 01/56995 A1; pedido de patente europeia N° EP0797997 B1; Wirth, K. J.; Bickel, M.; Hropot, M.; Gunzler, V.; Heitsch, H.; Ruppert, D.; Scholkens, B. A. *Eur. J. Pharmacol.* 1997, 337, 45-53): Dentro do presente pedido, o termo "doenças do fígado e da vesícula biliar" engloba, mas não está limitado a, distúrbios tais como hepatite, cirrose do fígado, fibrose hepática (por exemplo, devido a infecções virais (por HBV/HCV), toxinas (álcool), esteatose hepática, estase biliar, hipóxia), hipertensão portal, síndrome hepatorenal, edema hepatogênico, colangite, colecistite, pancreatite aguda e crônica, e cólica biliar.

Doenças do trato urinário e renais: Dentro do presente pedido, o termo "doenças do trato urinário e renais" engloba, mas não está limitado a, infecções do trato urinário tais como cistite aguda e crônica, cistite intersticial (Campbell, D. J. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **2001**, *28*, 1060-5; Meini, S.; Patacchini, R.; Giuliani, S.; Lazzeri, M.; Turini, D.; Maggi, C. A.; Lecci, A. *Eur. J. Pharmacol.* **2000**, *388*, 177-82; Zuraw, B. L.; Sugimoto, S.; Parsons, C. L.; Hugli, T.; Lotz, M.; Koziol, J. J. *J. Urol.* **1994**, *152*, 874-8; Rosamilia, A.; Clements, J. A.; Dwyer, P. L.; Kende, M.; Campbell, D. J. *J. Urol.* **1999**, *162*, 129-34), bexiga irritável, bexiga superativa (pedido de patente internacional Nº WO 2007003411 A2), incontinência incluindo mas não limitada à incontinência por stress, de urgência e reflexa, hiperplasia prostática benigna (Srinivasan, D.; Kosaka, A.H.; Daniels, D.V.; Ford, A.P.; Bhattacharya, A. *Eur J Pharmacol.* **2004**, *504*(3): 155-67), uretrite, doenças renais inflamatórias incluindo glomerulonefrite, doença glomerular renal, nefrite intersticial, pielonefrite, diurese, proteinúria, natriurese, calciurese, distúrbios do balanço hídrico, distúrbios do equilíbrio eletrolítico, distúrbios do equilíbrio ácido-básico e cólica renal, fibrose renal, e disfunção por aloenxerto renal crônica.

Doenças dos órgãos genitais masculinos e dos órgãos genitais femininos: Dentro do presente pedido, o termo "doenças dos órgãos genitais masculinos e dos órgãos genitais femininos" engloba, mas não está limitado a, mobilidade do espermatozóide alterada, infertilidade masculina, orquite, prostatite, hiperplasia prostática, mastite, doenças pélvicas inflamatórias, dor e infecções vaginais, anexite, colpíte, cancro mole, sífilis, gonorreia e síndrome da hiperestimulação ovariana (Ujioka, T.; Matsuura, K.; Tanaka, N.; Okamura, H. *Hum Reprod.* **1998** Nov; *13*(11): 3009-15.).

Doenças do sistema hormonal: Dentro do presente pedido, o termo "doenças do sistema hormonal" engloba, mas não está limitado a, dor e distúrbios menstruais, distúrbio do climatério, emese, contrações uterinas prematuras, trabalho de parto prematuro, endometriose, endometrite, mioma.

Doenças metabólicas: Dentro do presente pedido, o termo "doenças metabólicas" engloba, mas não está limitado a, distúrbios tais como

diabetes, incluindo diabetes mellitus não-insulino dependente, retinopatia diabética, edema macular diabético (Speicher, M. A.; Danis, R. P.; Criswell, M.; Pratt, L. *Expert Opin. Emerg. Drugs* **2003**, 8, 239-50; Gao, B. B.; Clermont, A.; Rook, S.; Fonda, S. J.; Srinivasan, V. J.; Wojtkowski, M.; Fujimoto, J. G.; Avery, R. L.; Arrigg, P. G.; Bursell, S. E.; Aiello, L. P.; Feener, E. P. *Nat. Med.* **2007**, 13, 181-8; Tranos, P. G.; Wickremasinghe, S. S.; Stangos, N. T.; Topouzis, F.; Tsinopoulos, I.; Pavesio, C. E. *Surv. Ophthalmol* **2004**, 49, 470-90), nefropatia diabética e neuropatia diabética, resistência à insulina e ulceração diabética, doenças do proteometabolismo e do metabolismo das purinas tais como gota e distúrbio lipometabólico.

Doenças cardiovasculares: Dentro do presente pedido, o termo "doenças cardiovasculares" engloba, mas não está limitado a, distúrbios incluindo permeabilidade vascular, vasodilatação, distúrbios circulatórios periféricos, distúrbios circulatórios arteriais incluindo aneurisma aórtico, aneurisma aórtico abdominal, aneurisma aórtico cerebral, hipertensão e hipotensão associadas com septicemia, restenose após angioplastia coronária transluminal percutânea, aterosclerose incluindo rutura de placa aterosclerótica (Fernando, A.N.; Fernando, L.P.; Fukuda, Y.; Kaplan, A.P. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* **2005** Jul; 289(1): H251-7) hemangioma, angiofibroma, distúrbios venosos tais como trombose, varicosidade, flebite, tromboflebite, flebotrombose, cardiopatia, falência cardíaca congestiva, síndrome carcinóide, angina pectoris, disritmias cardíacas, doenças cardíacas inflamatórias incluindo endocardite, pericardite e pericardite constritiva, miocardite, enfarte do miocárdio, síndrome pós-enfarte do miocárdio, dilatação ventricular esquerda, lesão pós- reperfusão isquêmica, choque e colapso incluindo choque séptico, alérgico, pós traumático e hemodinâmico, embolismo de fluido amniótico (Robillard, J.; Gauvin, F.; Molinaro, G.; Leduc, L.; Adam, A.; Rivard, G.E. *Am J Obstet Gynecol.* **2005** Oct; 193(4): 1508-12.). síndrome de reação inflamatória sistêmica (SIRS) incluindo SIRS causada por bypass cardiopulmonar durante cirurgia, septicemia e complicações internas e externas durante cirurgia de bypass cardiopulmonar (incluindo mas não limitadas a efeitos hemodinâmicos adversos depois de reversão por sulfato de

protamina de heparina (Pretorius, M.; Scholl, F.G.; McFarlane, J.A.; Murphey, L.J.; Brown, N.J.. *Clin Pharmacol Ther.* **2005** Nov; 78(5): 477-85).

Doenças do sangue: Dentro do presente pedido, o termo "doenças do sangue" engloba, mas não está limitado a, distúrbios tais como coagulação, coagulopatia intravascular disseminada, hemorragia, diátese hemorrágica, hipercolesterolemia e hiperlipemia.

Doenças linfáticas: Dentro do presente pedido o termo "doenças linfáticas" conforme usado aqui, neste pedido de patente, engloba, mas não está limitado a, esplenomegalia, linfangite, linfadenite e adenóides hiperplásicas.

Distúrbios do sistema nervoso central: Dentro do presente pedido, o termo "distúrbios do sistema nervoso central" engloba, mas não está limitado a, distúrbios tais como doenças inflamatórias do sistema nervoso central incluindo encefalite, meningite, encefalomielite, meningoencefalite; hidrocefalia, esclerose lateral amiotrófica, trauma da medula espinhal, edema da medula espinhal, doenças desmielinantes do sistema nervoso, esclerose múltipla, distúrbios neurodegenerativos agudos e crônicos incluindo mal de Alzheimer e mal de Parkinson, neurite e neuropatia periférica, depressões, anorexia, ansiedade e esquizofrenia.

Distúrbios cerebrais: Dentro do presente pedido, o termo "distúrbios cerebrais" engloba, mas não está limitado a, distúrbios incluindo reforço nootrópico ou de cognição, angiopatia amilóide cerebral, choque, trauma de cabeça e cerebral, lesão cerebral traumática (Marmarou, A.; Guy, M.; Murphey, L.; Roy, F.; Layani, L.; Combal, J.P.; Marquer, C.; American Brain Injury Consortium *J Neurotrauma* **2005** Dec; 22(12): 1444-55) dano térmico cerebral, isquemia cerebral, hemorragia cerebral, edema cerebral pós traumático e pós isquêmico, edema cerebral geral, mal-das-montanhas agudo e preferencialmente edema cerebral por altitude elevada (HACE), edema cerebral citotóxico, edema cerebral vasogênico, edema cerebral pós-cirúrgico, edema cerebral associado com doenças metabólicas, aumento da permeabilidade da barreira sanguínea-cerebral ou tumor da barreira sanguínea-cerebral.

Doenças do sistema musculoesquelético: Dentro do presente pedido, o termo "doenças do sistema musculoesquelético" engloba, mas não está limitado a, distúrbios tais como distúrbios musculoesqueléticos inflamatórios, artrose, osteoartrose, osteoartrite, condroporose após trauma articular ou imobilização relativamente longa de uma articulação após lesões de menisco ou patela ou rutura de ligamentos, artrite reumatóide de qualquer tipo, etiologia, ou patogênese incluindo artrite aguda, artrite gotosa aguda, artrite inflamatória crônica, artrite degenerativa, artrite infecciosa, artrite de Lyme, artrite proliferativa, artrite vertebral, artrite séptica, artrite psoriática, poliartrite crônica, reumatismo, síndrome de Sjogren, lumbago, espondilite, espondilartrose, espondilite anquilosante, osteomielite, torção, teno-sinovite, reabsorção óssea induzida por inflamação, fratura ou similares, osteoporose, dor musculoesquelética e rigidez, síndrome do disco espinhal.

Distúrbios de alergia: Dentro do presente pedido, o termo "distúrbios de alergia" engloba, mas não está limitado a, distúrbios tais como reações alérgicas gerais, alergia alimentar, choque anafilático, hipersensibilidade de contato alérgica, reações alérgicas de pele, asma alérgica, conjuntivite vernal e rinite alérgica seasonal ou perene (Summers, C.W.; Pumphrey, R.S.; Woods, C.N.; McDowell, G.; Pemberton, P.W.; Arkwright, P.D. *J Allergy Clin Immunol.* **2008**)

Dor: Dentro do presente pedido, o termo "dor" engloba, mas não está limitado a, dor mediada, dor vascular, dor visceral, dor mediada inflamatória, dor nevrálgica, dor localizada, dor nociceptiva, dor reflexa, dor psicossomática, dor aguda tal como causada por lesão aguda, trauma ou cirurgia dos ossos, músculo, tecido, tecidos moles, órgãos, dor depois de picadas de insetos, síndrome de dor pós-derrame, dor pós-cirurgia, dor progressive doença related pain, dor crônica tal como causada por condições de dor neuropática (incluindo mas não limitada à síndrome de dor regional complexa (pedido de patente internacional N° WO00/75107 A2; Yamaguchi-Sase, S.; Hayashi, I.; Okamoto, H.; Nara, Y.; Matsuzaki, S.; Hoka, S.; Majima, M. *Inflamm. Res.* **2003**, 52, 164-9; Petersen, M.; Eckert, A. S.; Segond von Banchet, G.; Heppelmann, B.; Klusch, A.; Kniffki, K. D. *Neuroscience* **1998**, 83,

949-59; Birklein, F.; Schmelz, M.; Schifter, S.; Weber, M. *Neurology* **2001**, 57, 2179-84; Weber, M.; Birklein, F.; Neundorfer, B.; Schmelz, M. *Pain* **2001**, 91, 251-7), causalgia, *morbus sudeck* (distrofia simpática reflexa), neuropatia periférica diabética, nevralgia pós-herpética, nevralgia trigeminal, dor relacionada com câncer, dor associada com artrite reumatóide, osteoartrite (Bond, A. P.; Lemon, M.; Dieppe, P. A.; Bhoola, K. D. *Immunopharmacology* **1997**, 36, 209-16; Cassim, B.; Naidoo, S.; Ramsaroop, R.; Bhoola, K. D. *Immunopharmacology* **1997**, 36, 121-5; Calixto, J. B.; Cabrini, D. A.; Ferreira, J.; Campos, M. M. *Pain* **2000**, 87, 1-5; Kaneyama, K.; Segami, N.; Sato, J.; Fujimura, K.; Nagao, T.; Yoshimura, H. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* **2007**, 65, 242-7), teno-sinovite, gota, menstruação e angina, fibromialgia, dor ocular, dor nas costas, cefaleia, cefaleia em cacho, enxaqueca (Ebersberger, A.; Ringkamp, M.; Reeh, P.W.; Handwerker, H.O. *J Neurophysiol.* **1997** Jun; 77(6): 3122-33.), hiperalgesia, e febre. Além disso, compostos da invenção são úteis como agente analgésico para uso durante anestesia geral e monitorada.

Doenças infecciosas: Dentro do presente pedido, o termo "doenças infecciosas" engloba, mas não está limitado a, doenças incluindo as mediadas por bactérias, vírus, fungos, parasitas, protozoários, príons ou infecções micobacterianas. Particularmente, a presente invenção é útil para o tratamento de infecções bacterianas causadas por *Streptococcus*, *Escherichia*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Moracella*, *Haemophilus* e *Yersinia*. Exemplos de infecções bacterianas que se pretende que estejam dentro do escopo da presente invenção incluem, mas não estão limitadas a doenças tais como peste, septicemia, tifo epidêmico, envenenamento alimentar, tétano, escarlatina, coqueluche, difteria. Exemplos de infecções virais que se pretende que estejam dentro do escopo da presente invenção incluem, mas não estão limitadas a doenças como catapora e herpes zoster, AIDS, gripe, varíola, e doenças infantis tais como sarampo, rubéola, cachumba, poliomielite anterior aguda. A presente invenção é útil para o tratamento de infecções por protozoários e parasitas causadas por *Schistosoma mansoni*, *Dermatofagoides farinae* e *Plasmodium* indutor de Malária. Exem-

plos de infecções por prions que se pretende que estejam dentro do escopo da presente invenção incluem, mas não estão limitadas a doenças como encefalopatia espongiforme bovina (BSE), doença de Creutzfeldt Jacob e kuru.

5 Distúrbios inflamatórios: Dentro do presente pedido, o termo "distúrbios inflamatórios" engloba, mas não está limitado a, distúrbios tais como reação de fase aguda, inflamação local e sistêmica e inflamação causada por outras doenças de qualquer tipo, etiologia ou patogênese e causadas por aquelas doenças inflamatórias especificadas dentro deste pedido.

10 Lesões: Dentro do presente pedido, o termo "lesões" engloba, mas não está limitado a, trauma múltiplo, trauma de cabeça, lesões pulmonares, ferimentos externos, internos e por cirurgia.

Distúrbios imunológicos: Dentro do presente pedido, o termo "distúrbios imunológicos" engloba, mas não está limitado a, distúrbios tais
15 como hiperestesia, distúrbios autoimunes, rejeição de enxerto em transplantação, toxicidade por transplante, inflamação granulomatosa/remodelagem de tecido, miastenia gravis, imunossupressão, doenças do complexo imune, super- e subprodução de anticorpos, vasculite.

Cânceres: Dentro do presente pedido, o termo "cânceres" en-
20 globa, mas não está limitado a, distúrbios tais como câncer de tumor sólido incluindo câncer de mama, câncer pulmonar (câncer pulmonar de células não pequenas e câncer pulmonar de células pequenas), câncer de próstata, cânceres da poço oral e faringe (lábios, língua, boca, faringe), esôfago, estômago, intestino delgado, intestino grosso, cólon, reto, vesícula biliar e pas-
25 sagens biliares, pâncreas, laringe, pulmão, ósseo, osteossarcoma, tecido conjuntivo, câncer de pele incluindo síndrome de Kaposi, melanoma e metástase de pele, câncer epidermóide, carcinoma de células basais, colo uterino, *corpus endometrium*, câncer de ovário, testículo, bexiga, ureter e uretra, rim, olho, cérebro e sistema nervoso central, pseudotumor cerebral, sarco-
30 ma, sarcoide, tiroide e outras glândulas endócrinas (incluindo mas não limitados a tumores carcinoides), doença de Hodgkin, linfomas não Hodgkin, mieloma múltiplo, malignidades hematopoiéticas incluindo leucemias e linfomas

incluindo linfomas linfocíticos, granulocíticos e monocíticos, invasão tumoral, metástase, ascite, crescimento tumoral e angiogênese.

Doenças hereditárias: Dentro do presente pedido, o termo "doenças hereditárias" engloba, mas não está limitado a, distúrbios tais como angioedema hereditário (Davis, A. E. et al., 3rd *Transfus. Apher. Sci.* **2003**, 29, 195-203; Zuraw, B. L. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* **2006**, 26, 691-708; Bas, M. et al. *Allergy* **2006**, 61, 1490-2) e edema angioneurótico, condrocalcinose, doença de Huntington, mucoviscidose.

Edema: Dentro do presente pedido, o termo "edema" engloba, mas não está limitado a, edema geral e edema causado por inflamação, outros fármacos, por exemplo, angioedema induzido por fármacos (Mathelier-Fusade, P. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* **2006**, 30, 19-23; Finley, C. J. et al. *Am. J. Emerg. Med.* **1992**, 10, 550-2; Bielory, L. et al. *Allergy Proc.* **1992**, 13, 85-7), infecção, queimaduras, lesões, trauma, ulceração produzida pelo frio, cirurgia, distorsões, fraturas, exposição a altitude elevada (por exemplo, edema pulmonar de altitude elevada (HAPE) e edema cerebral de altitude elevada (HACE)), doenças e distúrbios hereditários, autoimunes e diversos, particularmente mas não limitados aos distúrbios especificados neste pedido.

Síndrome(s) de extravasamento capilar: Dentro do presente pedido, o termo "síndrome(s) de extravasamento capilar" engloba, mas não está limitado a, síndrome de extravasamento capilar sistêmico na septicemia (Marx, G. *Eur J Anaesthesiol.* **2003** 20(6): 429-42; Traber, D.L. *Crit Care Med.* **2000**, 28(3): 882-3), queimadura (Jonkam, C.C.; Enkhbaatar, P.; Nakano, Y.; Boehm, T.; Wang, J.; Nussberger, J. Esechie, A.; Traber, L.D.; HERNON, D.; Traber, D.L.. *Shock.* **2007** Dec; 28(6): 704-9), alergia, condições induzidas por fármacos/toxinas, transplante de órgãos e terapia de IL-2 citocina.

Metodologia e diagnósticos: Compostos da invenção podem ser marcados por isótopos, marcadores de fluorescência ou luminescência, anticorpos ou fragmentos de anticorpos, quaisquer outra etiqueta de afinidade como nanocorpos, aptâmeros, peptídeos e etc., enzimas ou substratos en-

zimáticos. Estes compostos marcados desta invenção são úteis para mapear a localização de receptores de bradicinina *in vivo*, *ex vivo*, *in vitro* e *in situ* (por exemplo, em seções de tecido através de autorradiografia) e como radiotraçadores para estudo por imagens por tomografia de emissão de pósitrons (PET), tomografia computadorizada de emissão de único fóton (SPECT) e semelhante para caracterizar aqueles receptores em sujeitos vivos ou outros materiais.

A presente invenção também diz respeito a métodos para alterar a atividade de transdução de sinal de receptores de bradicinina *in vitro* e *in vivo*. Por exemplo, compostos da presente invenção e derivados marcados dos mesmos podem ser usados como padrão e reagente na determinação da capacidade de um farmacêutico potencial para ligar ao receptor B2 de BK.

A presente invenção também proporciona métodos para localizar ou detectar um receptor B2 de BK em um tecido, preferencialmente uma seção de tecido, cujos métodos envolvem contatar a amostra de tecido contendo receptor B2 de BK com um composto marcado de modo detectável de acordo com a presente invenção sob condições que permitam ligação do composto ao receptor B2 de BK e detectar o composto ligado. Os métodos referidos e suas respectivas condições são de conhecimento daqueles versados na técnica e incluem, por exemplo, o ensaio de ligação de radioligante descrita no exemplo 754.

A presente invenção também proporciona métodos para inibir a ligação de BK ou qualquer outro ligante de B2 receptores a um receptor B2 de BK cujos métodos envolvem contatar uma solução contendo um composto antagonista de receptores B2 de BK descrito aqui, neste pedido de patente, com células expressando receptor B2 de BK sob condições e em uma quantidade suficiente para inibir de modo detectável a ligação de BK ou qualquer outra substância a receptor B2 de BK. Os métodos referidos e suas respectivas condições são de conhecimento dos versados na técnica e incluem, por exemplo, o ensaio de mobilização de cálcio descrita no exemplo 755.

A presente invenção proporciona adicionalmente métodos para tratar pacientes sofrendo de condições responsivas a modulação de receptores B2 de BK conforme mencionado acima. Conforme usado aqui, neste pedido de patente, o termo "tratamento" engloba tanto tratamento modificador de doença quanto tratamento sintomático, qualquer um dos quais pode ser profilático (isto é, antes do início dos sintomas, de modo a prevenir, retardar ou reduzir a gravidade dos sintomas) ou terapêutico (isto é, depois do início dos sintomas, de modo a reduzir a gravidade e/ou duração de sintomas). Uma condição é "responsiva a modulação de receptores B2 de BK" se a modulação da atividade de receptores B2 de BK resultar em alívio da condição ou um sintoma da mesma. Pacientes podem incluir mas não estão limitados a primatas (especialmente humanos), animais de estimação domesticados (tais como cães, gatos, cavalos) e criação (tal como bovinos, porcos, carneiro), com dosagens conforme descrito aqui, neste pedido de patente.

Também está dentro da presente invenção que os compostos de acordo com a invenção são usados como ou para a fabricação de um agente de diagnóstico, em que o agente de diagnóstico referido é para a diagnose das doenças e condições as quais podem ser tratadas pelos compostos da presente invenção para fins terapêuticos conforme descrito aqui, neste pedido de patente.

Os compostos de fórmula (I) de acordo com a presente invenção têm propriedades aprimoradas quando comparados com antagonistas de receptores B2 de BK conhecidos no estado da técnica, especialmente, aprimorada seletividade, baixa toxicidade, baixa interação entre fármacos, aprimorada biodisponibilidade (especialmente com respeito a administração oral), aprimorada estabilidade metabólica, aprimorada estabilidade em ensaio de degradação microssômica, e aprimorada solubilidade.

A presente invenção é agora adicionalmente ilustrada pelos seguintes exemplos dos quais podem ser tiradas características, modalidades e vantagens adicionais da presente invenção.

EXEMPLOS**Preparação de Compostos:**

Os compostos da presente invenção podem ser preparados em uma série de modos de conhecimento geral daqueles versados na técnica de síntese orgânica. Os compostos da presente invenção podem ser sintetizados usando os métodos descritos abaixo, junto com métodos sintéticos conhecidos na técnica de química orgânica sintética, ou variações dos mesmos conforme reconhecido por aqueles versados na técnica. Métodos preferenciais incluem mas não estão limitados aos métodos descritos abaixo. Cada uma das referências citadas abaixo são por este incorporadas aqui, a este pedido de patente, por meio de referência.

Abreviações usadas nos seguintes exemplos são como se segue:

15	ACN é acetonitrila
	BK é bradicinina
	BSA é albumina sérica bovina
	cpm é contagens por minuto
	DCM é diclorometano
	DIBAL é hidreto de di-isobutilalumínio
20	DIPEA é etil-di-isopropil-amina
	DMF é dimetilformamida
	DMSO é dimetilsulfóxido
	EA é acetato de etila
	ELISA é método de ensaio de imunossorvente ligado a enzima
25	HBTU é benzotriazol-1-il-(bis-dimetilamino-metileno)-oxônio; hexafluorofosfato
	HBSS é solução salina balanceada de Hanks
	HOAc é ácido acético glacial
	HPLC é cromatografia líquida de alto desempenho
30	LDA é di-isopropilamida de lítio
	NMP é 1-metil-pirrolidin-2-ona
	Pd(OAc) ₂ é acetato de paládio (II)

PBS é salina tamponada com fosfato

PIPES é ácido piperazina-*N,N'*-bis(2-etanossulfônico)

p-TsOH é ácido tolueno-4-sulfônico

RT é temperatura ambiente

5

THF é tetra-hidrofurano

THP é tetra-hidropiranila

TFA é trifluoroacetato ou ácido trifluoroacético

sat. é saturada

WSC é cloridrato de (3-dimetilamino-propil)-etil-carbodiimida

10

Pd(dppf)Cl_2 é (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaládio

(II)-DCM

Os compostos mostrados na Tabela 1 seguinte são exemplos representativos de compostos de fórmula (I) de acordo com a presente invenção.

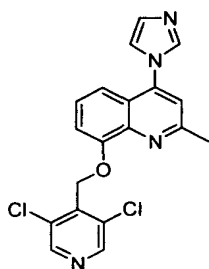
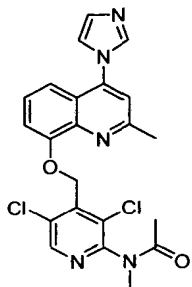
Tabela 1:		
Exemplo	Estrutura	$M+H^+$
1.		385,5
2.		456,6

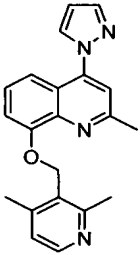
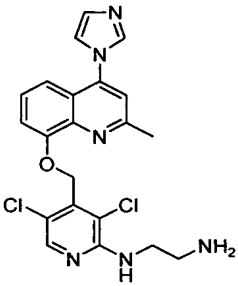
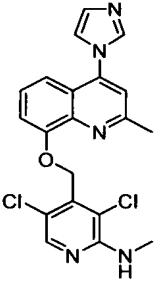
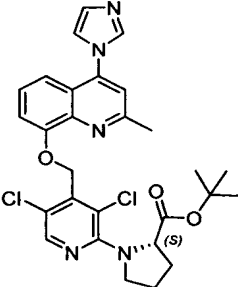
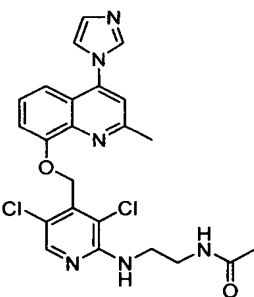
Tabela 1:		
8.		345,0
9.		443,4
10.		414,3
11.		555,1
12.		485,3

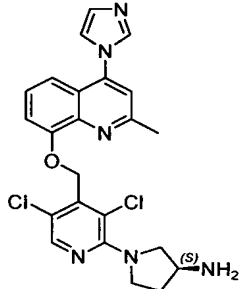
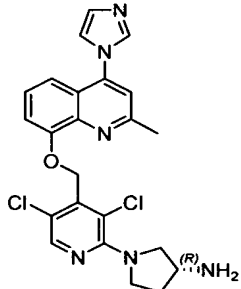
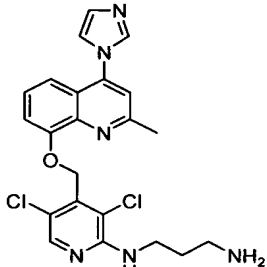
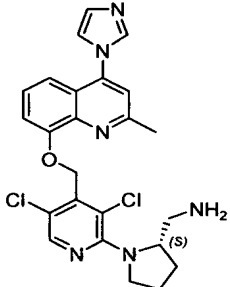
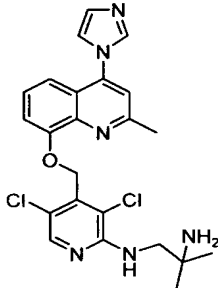
Tabela 1:		
23.		469,5
24.		469,5
25.		457,3
26.		483,3
27.		471,5

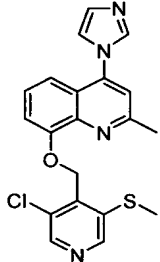
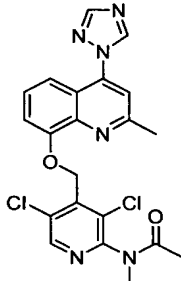
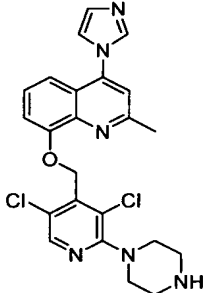
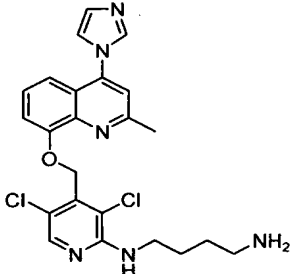
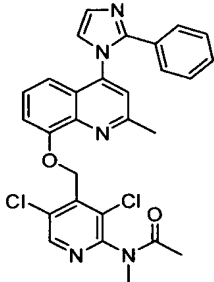
Tabela 1:		
28.		397,3
29.		457,2
30.		469,2
31.		471,3
32.		532,2

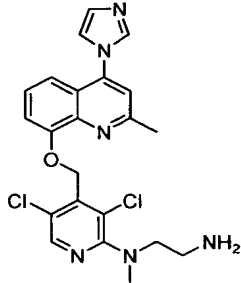
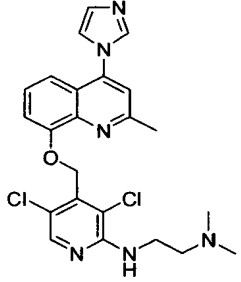
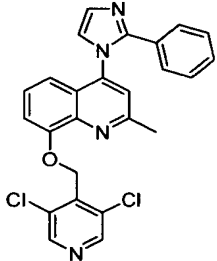
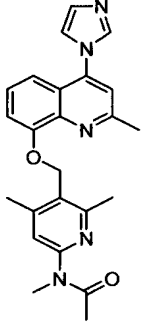
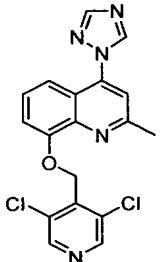
Tabela 1:		
18.		457,3
19.		471,5
20.		461,9
21.		417,0
22.		386,0

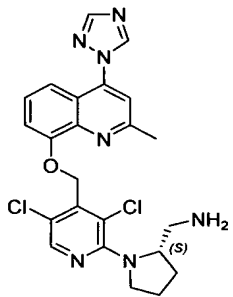
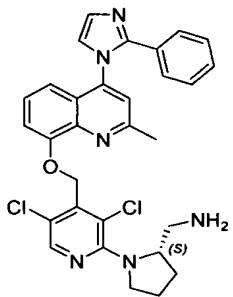
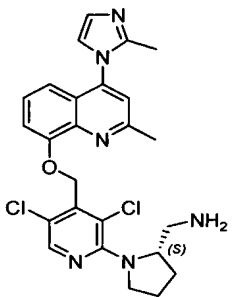
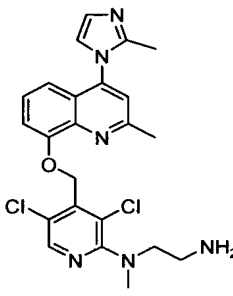
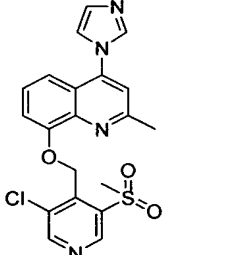
Tabela 1:		
33.		484,4
34.		559,5
35.		497,4
36.		471,4
37.		429,2

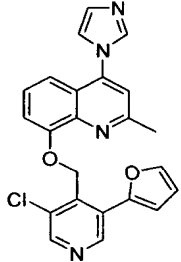
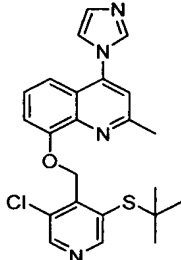
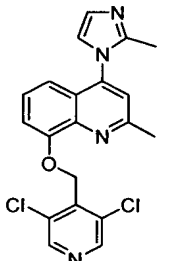
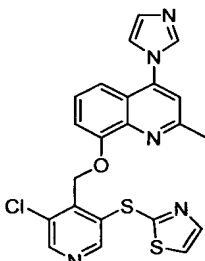
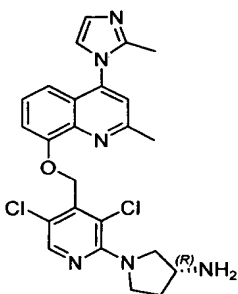
Tabela 1:		
38.		417,2
39.		439,8
40.		239,6
41.		466,2
42.		483,3

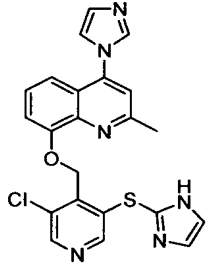
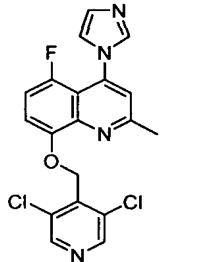
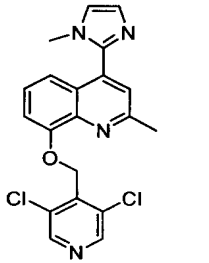
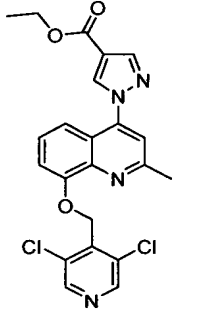
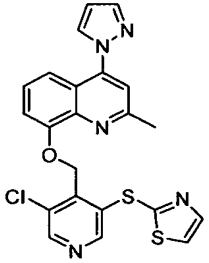
Tabela 1:		
43.		449,1
44.		403,6
45.		399,8
46.		457,3
47.		466,1

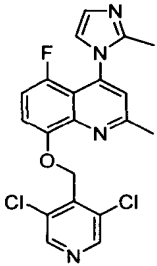
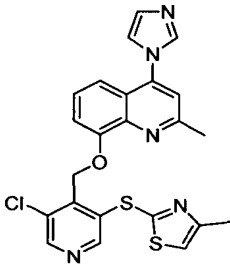
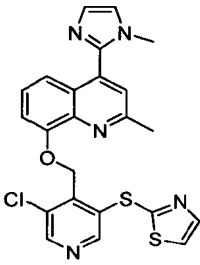
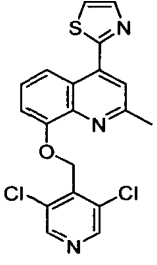
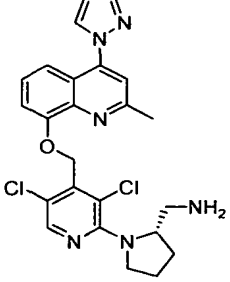
Tabela 1:		
48.		417,7
49.		480,0
50.		480,2
51.		402,1
52.		483,4

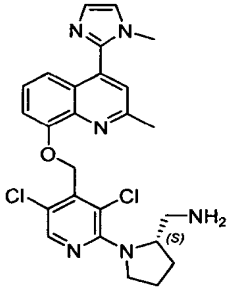
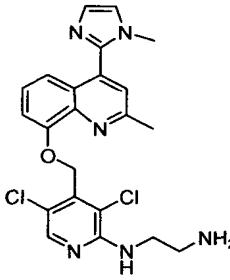
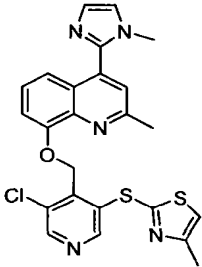
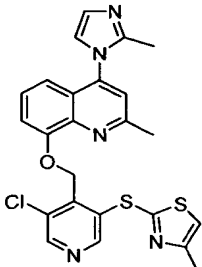
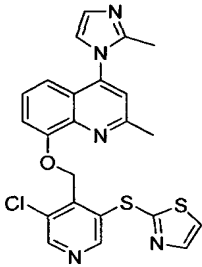
Tabela 1:		
53.		497,2
54.		457,2
55.		494,2
56.		494,3
57.		480,3

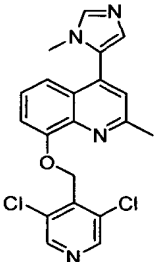
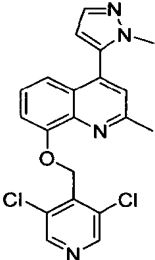
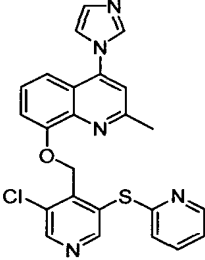
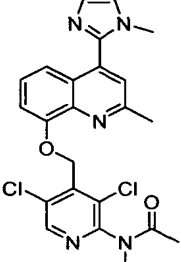
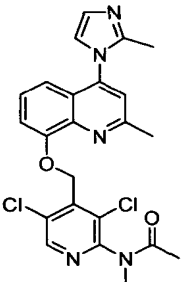
Tabela 1:		
58.		399,3
59.		399,4
60.		460,0
61.		470,2
62.		470,5

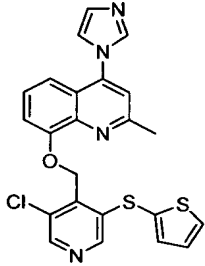
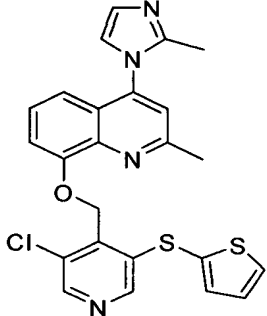
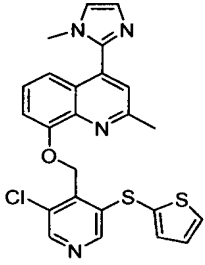
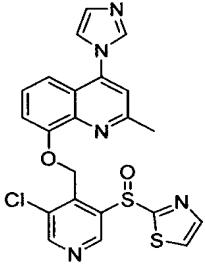
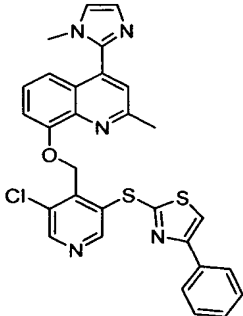
Tabela 1:		
63.		465,4
64.		479,6
65.		479,5
66.		482,1
67.		556,3

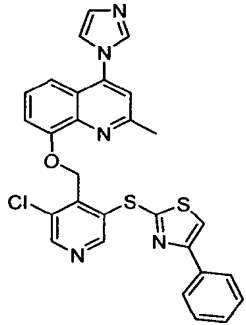
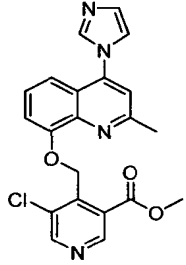
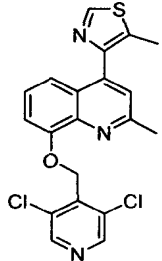
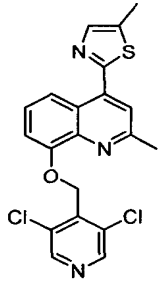
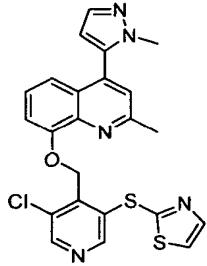
Tabela 1:		
68.		542,2
69.		409,1
70.		416,4
71.		416,5
72.		480,2

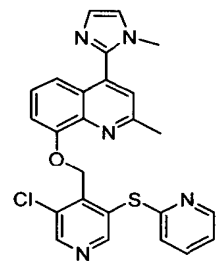
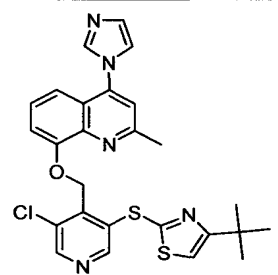
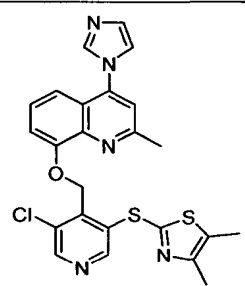
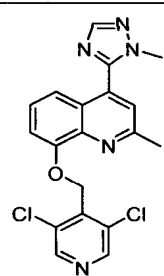
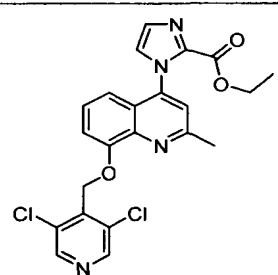
Tabela 1:		
73.		474,2
74.		522,1
75.		494,2
76.		400,2
77.		457,3

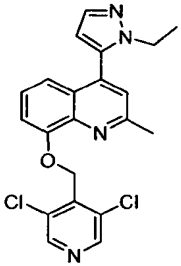
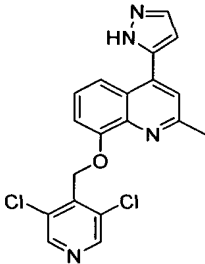
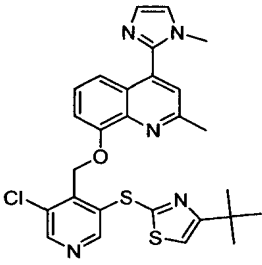
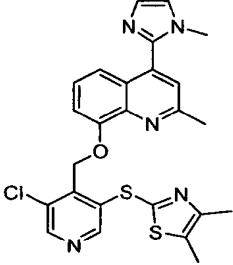
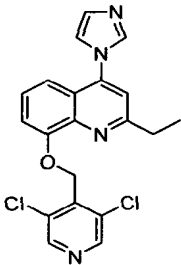
Tabela 1:		
78.		413,6
79.		385,2
80.		536,9
81.		508,4
82.		399,4

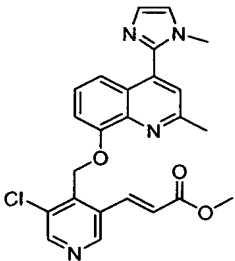
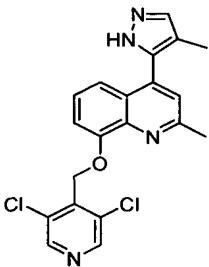
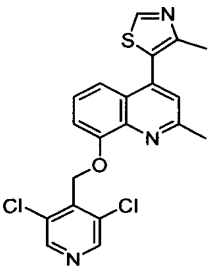
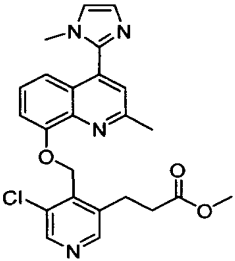
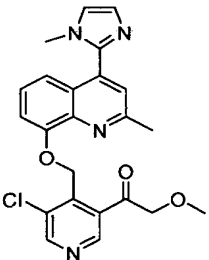
Tabela 1:		
83.		449,2
84.		399,1
85.		416,6
86.		451,3
87.		437,2

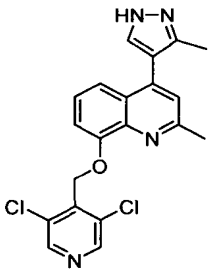
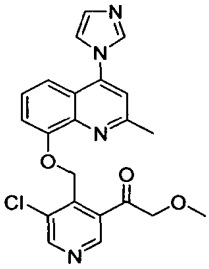
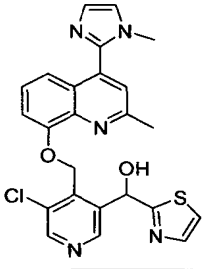
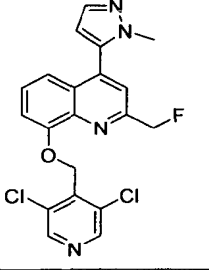
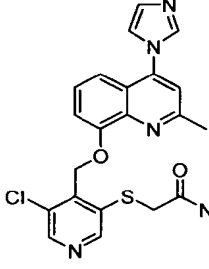
Tabela 1:		
88.		399,1
89.		423,2
90.		478,2
91.		417,7
92.		440,3

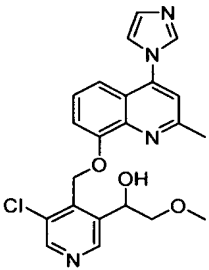
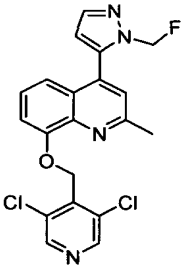
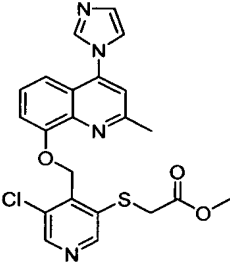
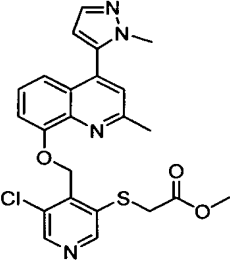
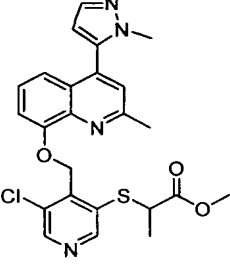
Tabela 1:		
93.		425,2
94.		417,0
95.		455,1
96.		469,6
97.		483,4

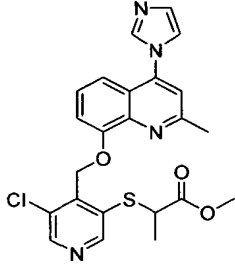
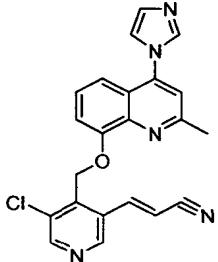
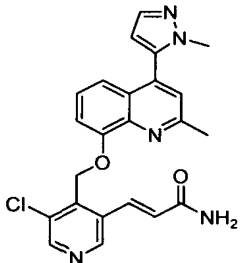
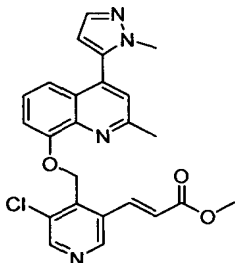
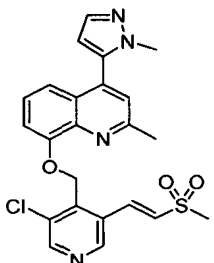
Tabela 1:		
98.		469,6
99.		402,2
100.		434,5
101.		449,3
102.		469,1

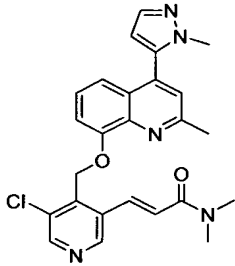
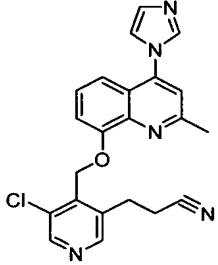
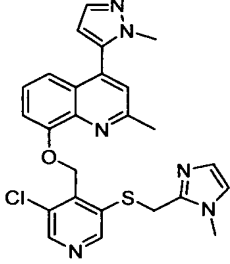
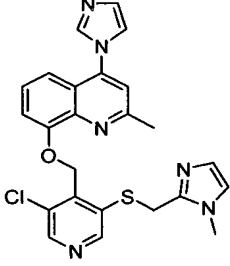
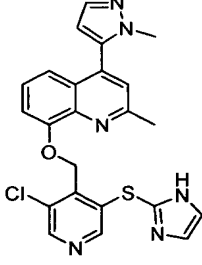
Tabela 1:		
103.		462,3
104.		404,2
105.		491,1
106.		477,0
107.		463,1

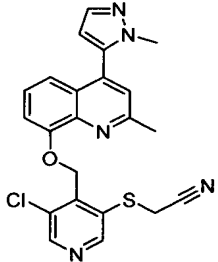
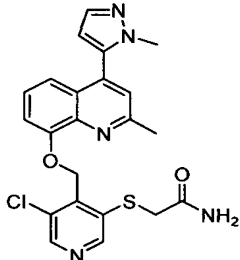
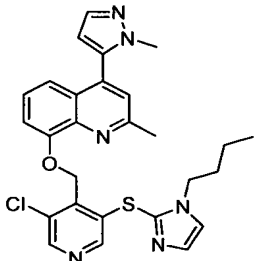
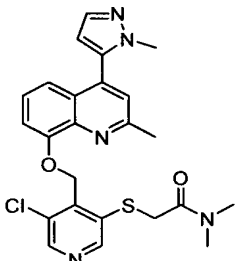
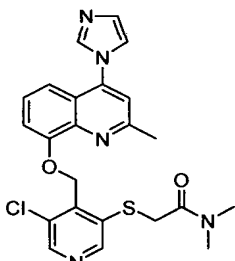
Tabela 1:		
108.		436,1
109.		454,1
110.		519,1
111.		482,2
112.		468,1

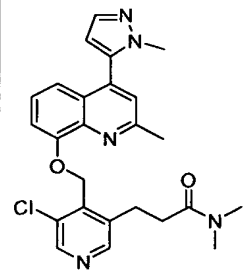
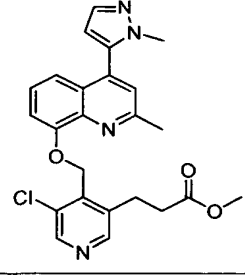
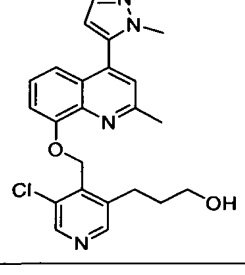
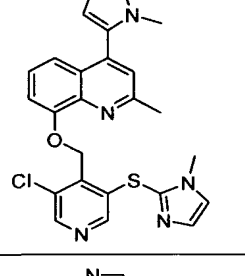
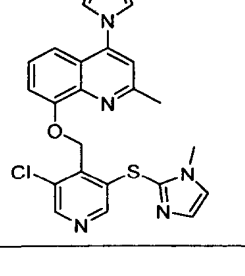
Tabela 1:		
113.		464,2
114.		451,4
115.		423,2
116.		477,1
117.		463,0

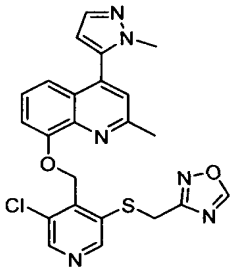
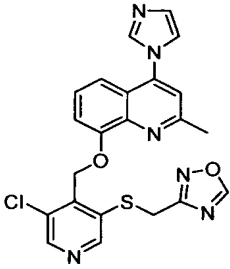
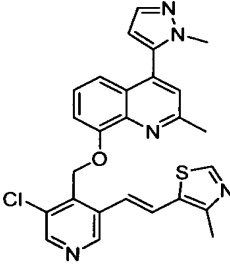
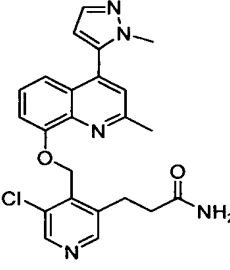
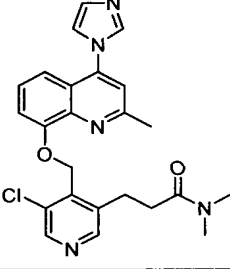
Tabela 1:		
118.		479,1
119.		465,0
120.		488,3
121.		436,2
122.		450,4

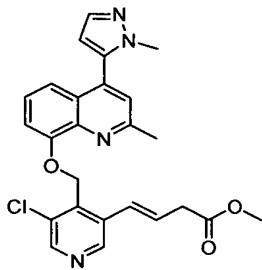
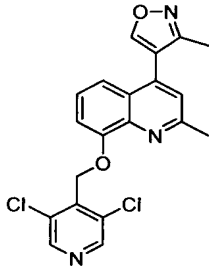
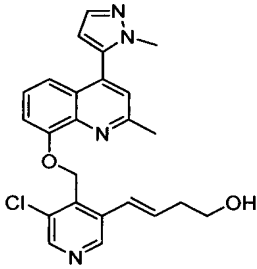
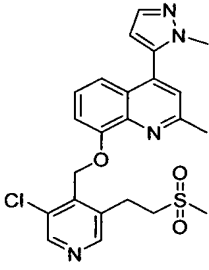
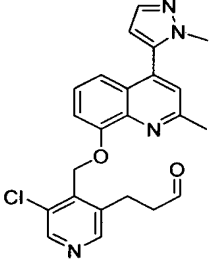
Tabela 1:		
123.		463,5
124.		400,1
125.		435,2
126.		471,3
127.		421,2

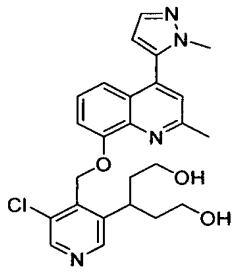
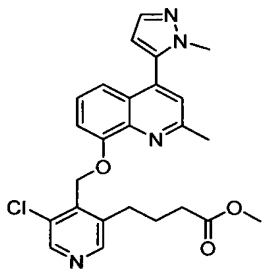
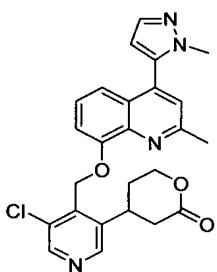
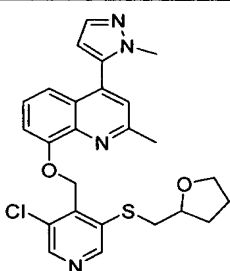
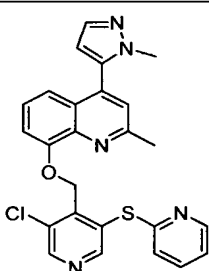
Tabela 1:		
128.		467,2
129.		465,2
130.		463,1
131.		481,2
132.		474,0

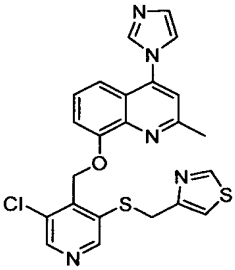
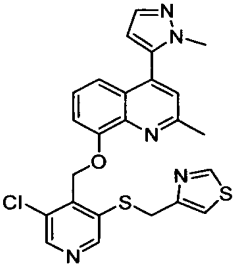
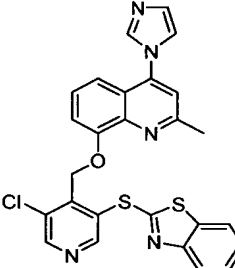
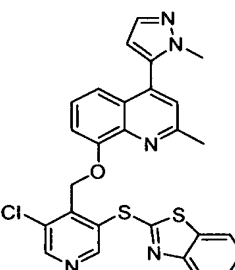
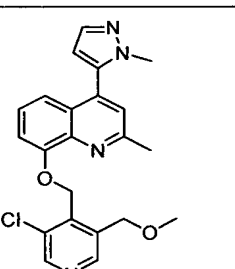
Tabela 1:		
133.		480,1
134.		494,1
135.		516,0
136.		530,1
137.		409,3

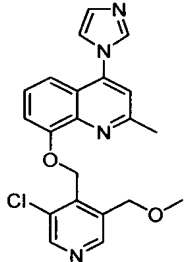
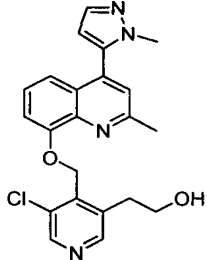
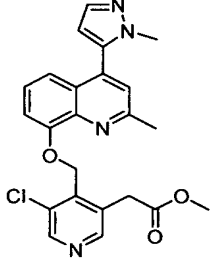
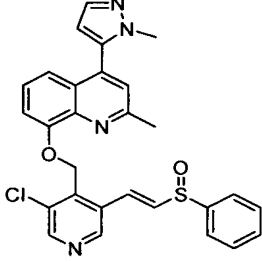
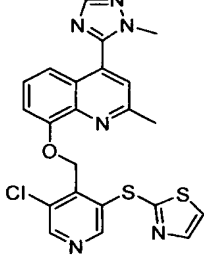
Tabela 1:		
138.		395,2
139.		409,5
140.		437,2
141.		515,2
142.		481,4

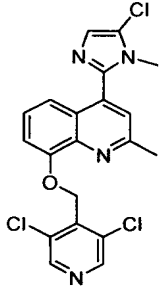
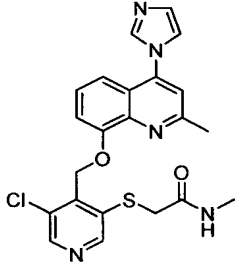
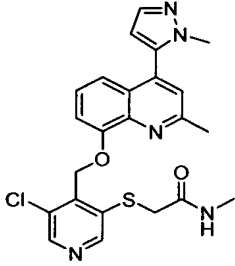
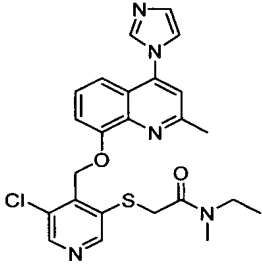
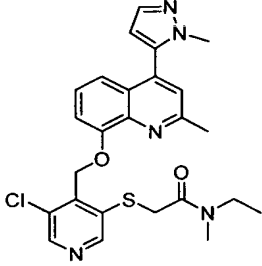
Tabela 1:		
143.		433,6
144.		454,1
145.		468,1
146.		482,1
147.		496,1

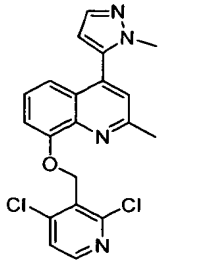
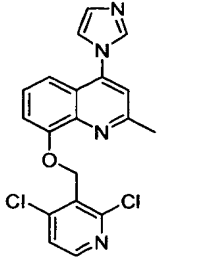
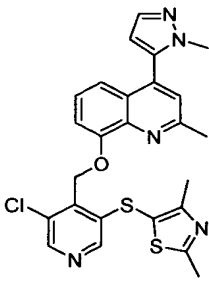
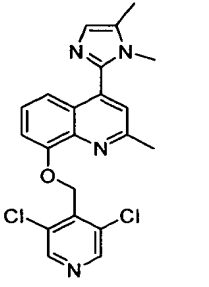
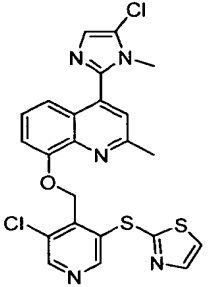
Tabela 1:		
148.		399,1
149.		385,2
150.		508,1
151.		413,5
152.		514,1

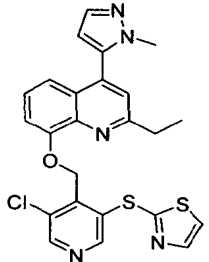
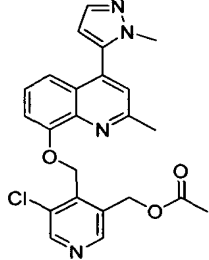
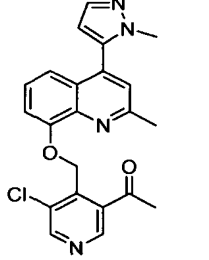
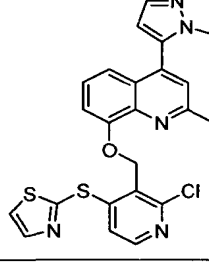
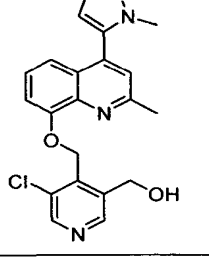
Tabela 1:		
153.		494,3
154.		437,2
155.		407,1
156.		480,1
157.		395,1

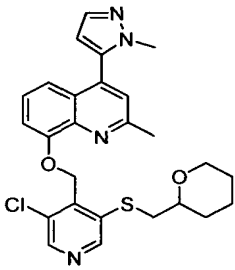
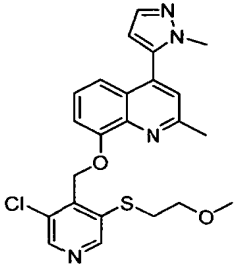
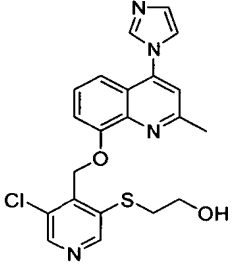
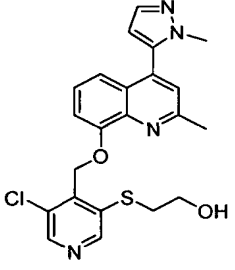
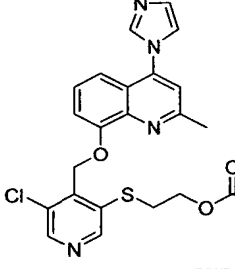
Tabela 1:		
158.		495,2
159.		455,1
160.		427,1
161.		441,1
162.		469,6

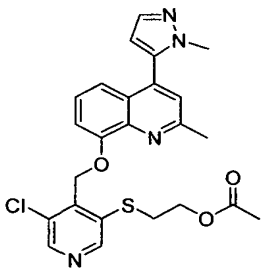
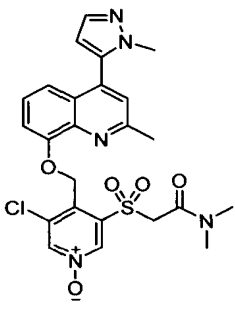
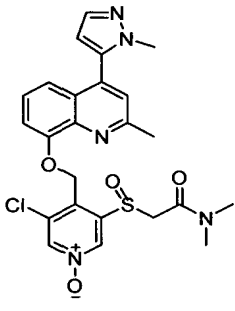
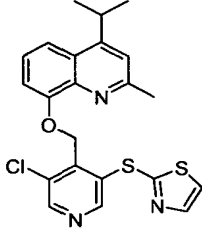
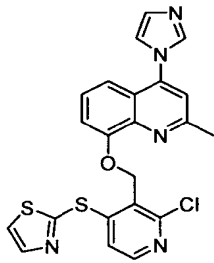
Tabela 1:		
163.		483,6
164.		530,0
165.		514,0
166.		442,1
167.		466,0

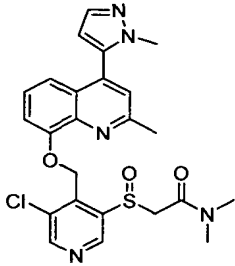
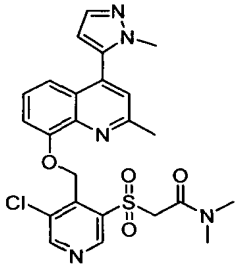
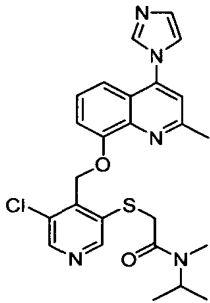
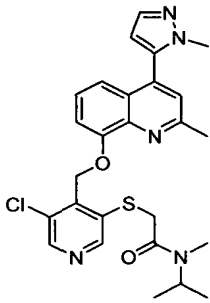
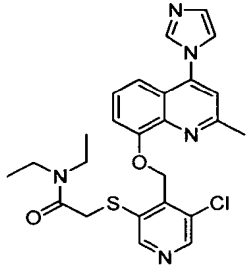
Tabela 1:		
168.		498,0
169.		514,1
170.		496,1
171.		510,2
172.		496,1

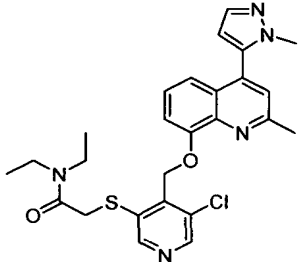
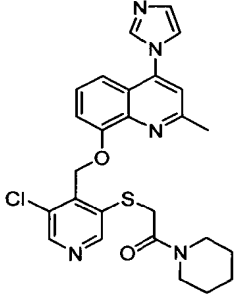
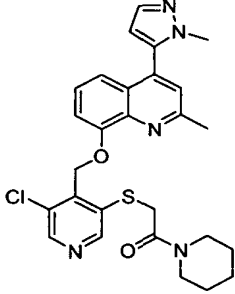
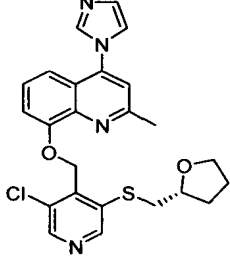
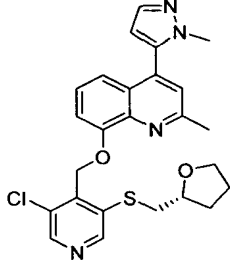
Tabela 1:		
173.		510,1
174.		508,1
175.		522,1
176.		467,1
177.		481,1

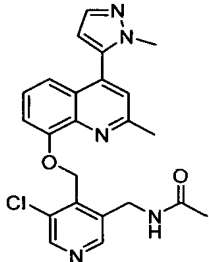
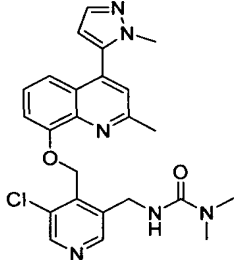
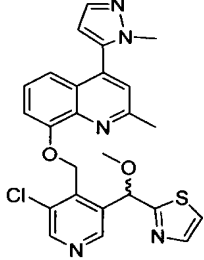
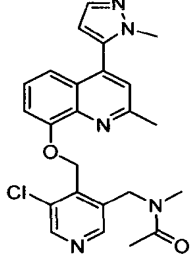
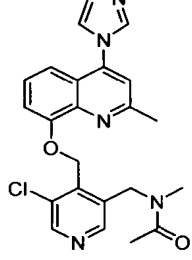
Tabela 1:		
178.		436,1
179.		465,0
180.		492,0
181.		450,1
182.		436,1

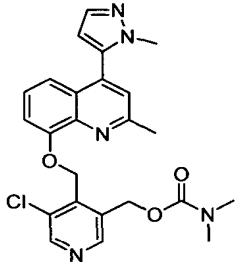
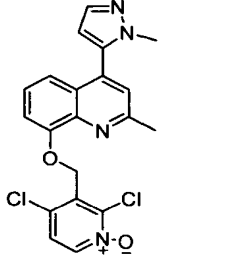
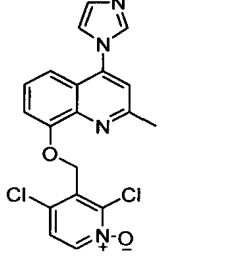
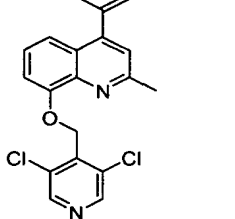
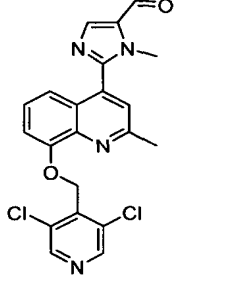
Tabela 1:		
183.		466,0
184.		415,0
185.		401,0
186.		359,0
187.		427,0

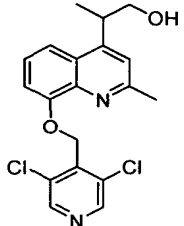
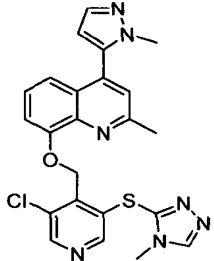
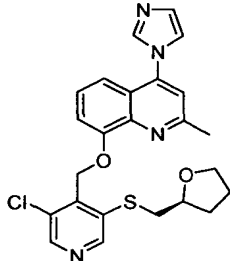
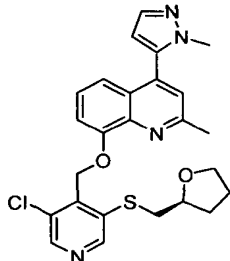
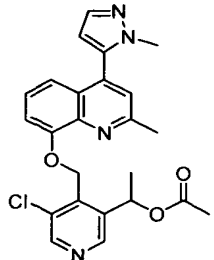
Tabela 1:		
188.		377,0
189.		478,0
190.		467,1
191.		481,1
192.		451,0

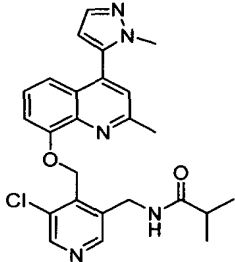
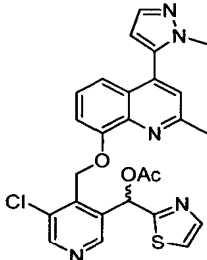
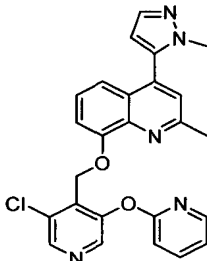
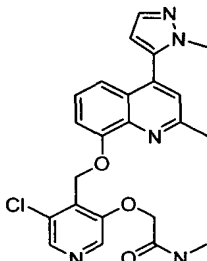
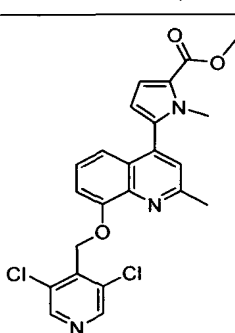
Tabela 1:		
193.		464,1
194.		520,0
195.		458,1
196.		466,2
197.		456

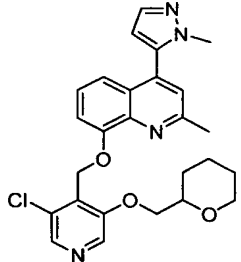
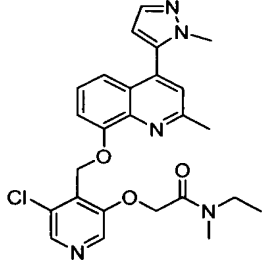
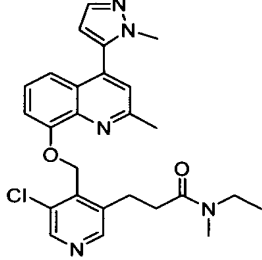
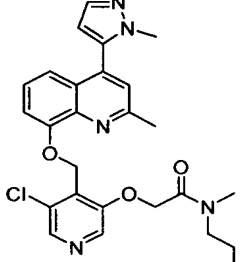
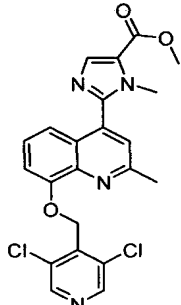
Tabela 1:		
198.		479,2
199.		480,2
200.		478,1
201.		494,2
202.		457,0

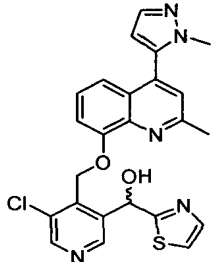
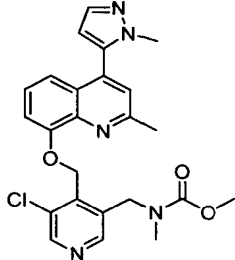
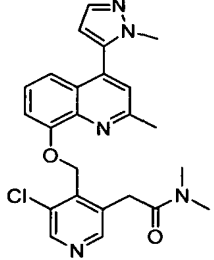
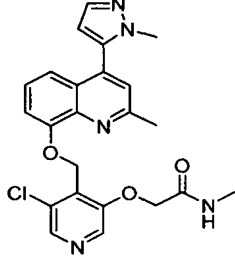
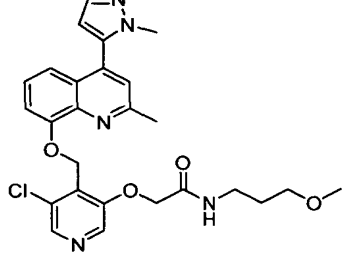
Tabela 1:		
203.		477,9
204.		466,1
205.		450,0
206.		452,1
207.		510,2

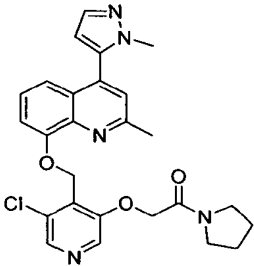
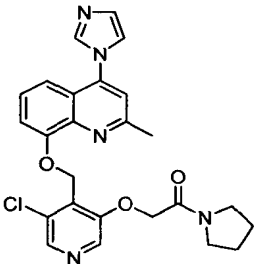
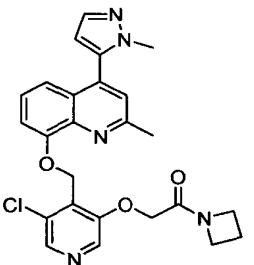
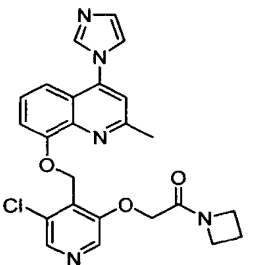
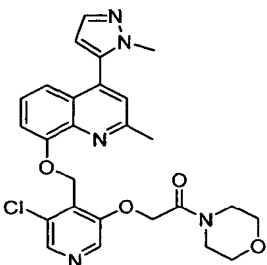
Tabela 1:		
208.		492,2
209.		478,2
210.		478,2
211.		464,1
212.		508,2

Tabela 1:		
213.		494,2
214.		456,1
215.		440
216.		419,1
217.		482,0

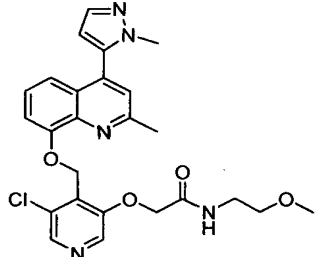
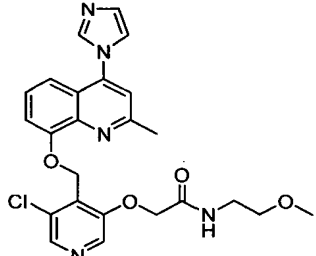
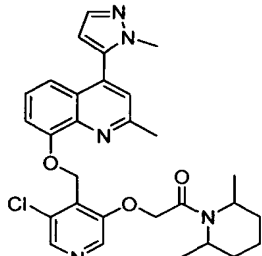
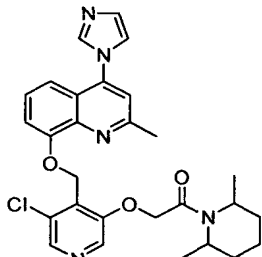
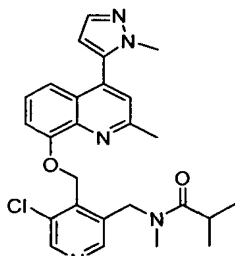
Tabela 1:		
218.		496,2
219.		482,2
220.		534,2
221.		520,2
222.		478,1

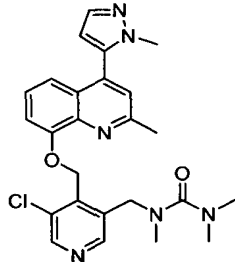
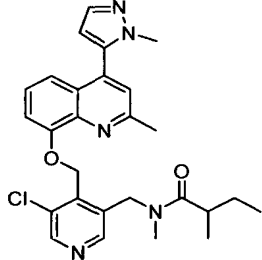
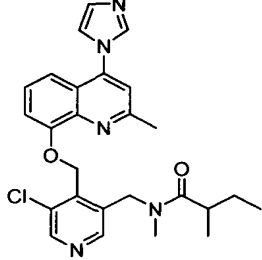
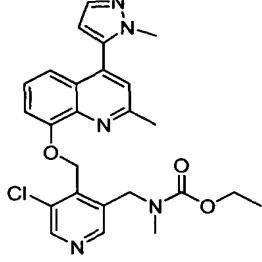
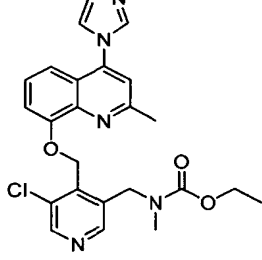
Tabela 1:		
223.		479,1
224.		492,1
225.		478,1
226.		480,1
227.		466,1

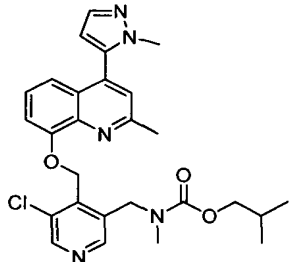
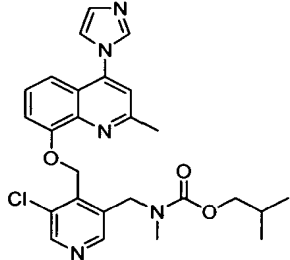
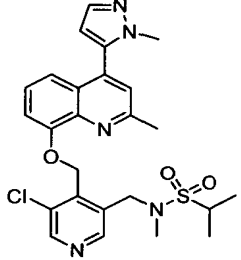
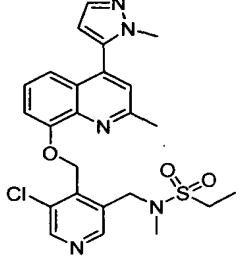
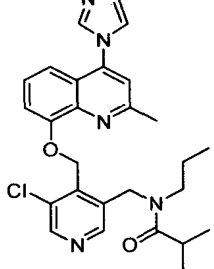
Tabela 1:		
228.		508,1
229.		494,1
230.		514,1
231.		500,1
232.		492,2

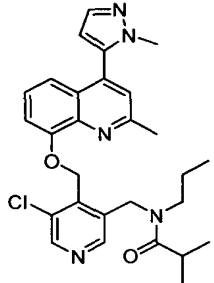
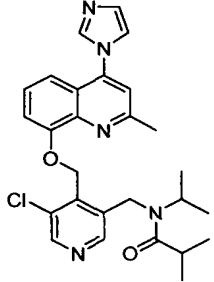
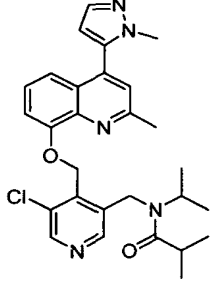
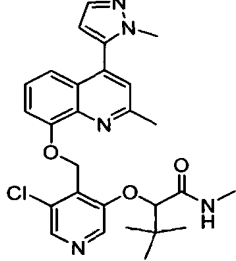
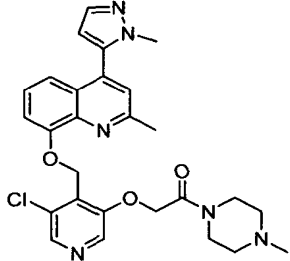
Tabela 1:		
233.		506,2
234.		492,1
235.		506,1
236.		508,2
237.		521,2

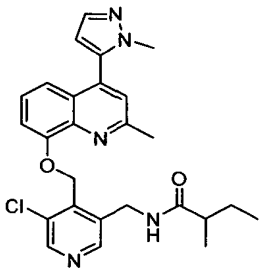
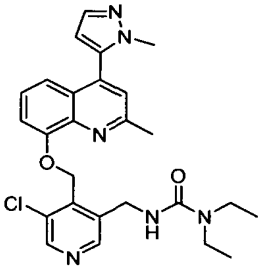
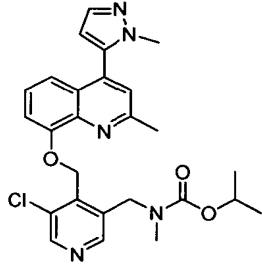
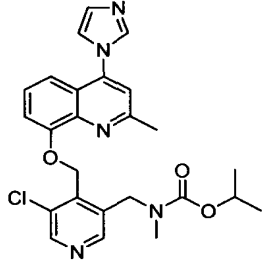
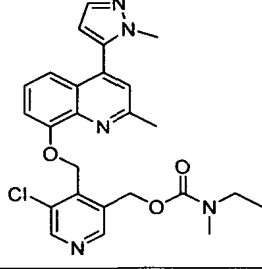
Tabela 1:		
238.		478,1
239.		493,0
240.		494,1
241.		480,1
242.		480,0

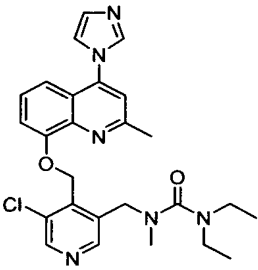
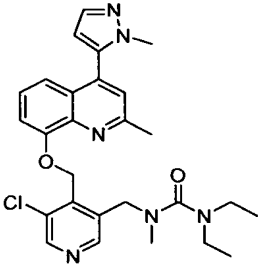
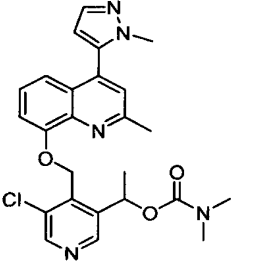
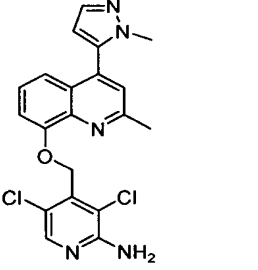
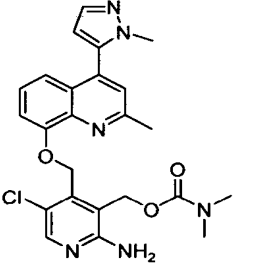
Tabela 1:		
243.		493,0
244.		507,1
245.		480,0
246.		414,0
247.		480,9

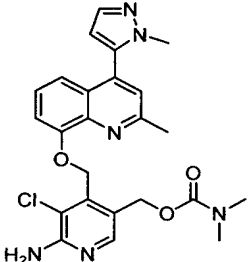
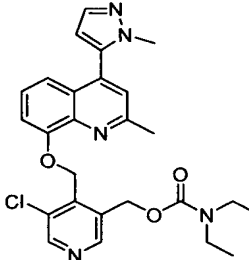
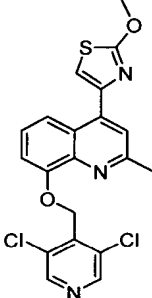
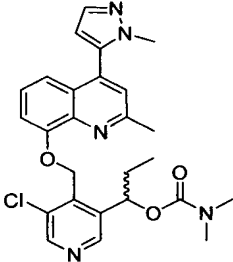
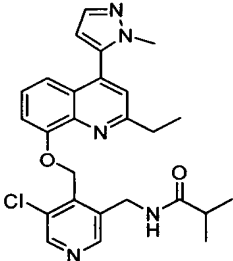
Tabela 1:		
248.		480,9
249.		494,0
250.		431,9
251.		494,0
252.		478,1

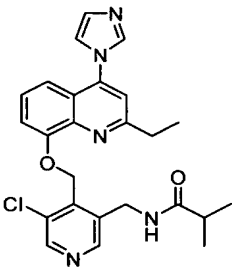
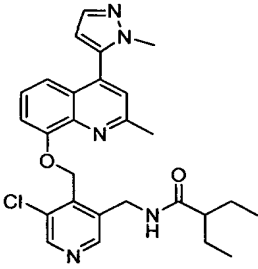
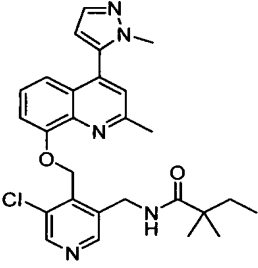
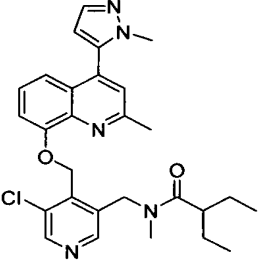
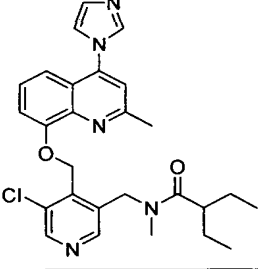
Tabela 1:		
253.		464,1
254.		492,1
255.		492,1
256.		506,1
257.		492,1

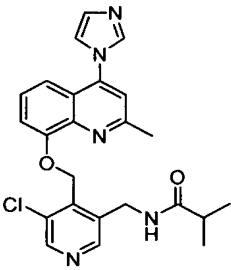
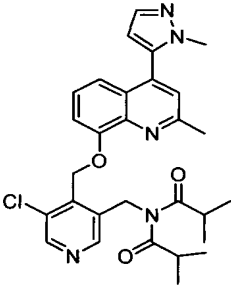
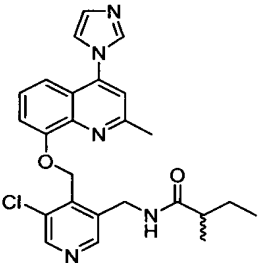
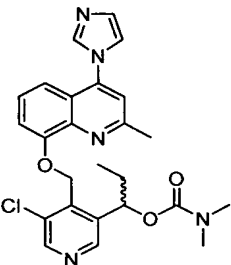
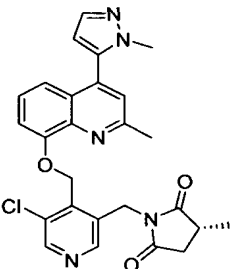
Tabela 1:		
258.		450,0
259.		533,9
260.		464,1
261.		480,0
262.		490,0

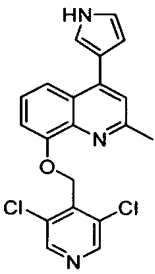
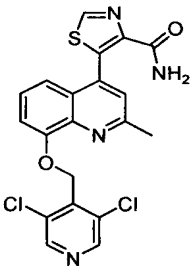
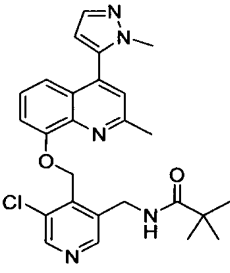
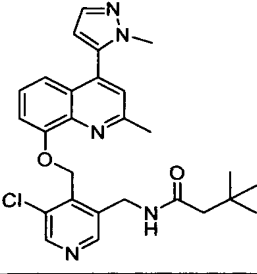
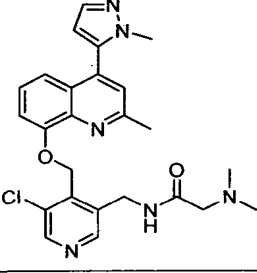
Tabela 1:		
263.		384,0
264.		445,0
265.		478,1
266.		492,1
267.		479,0

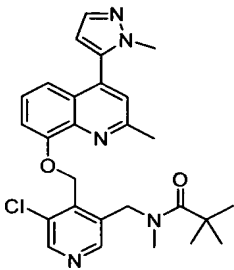
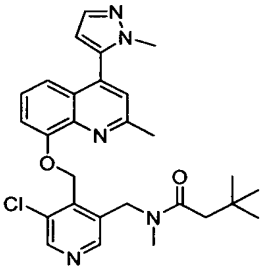
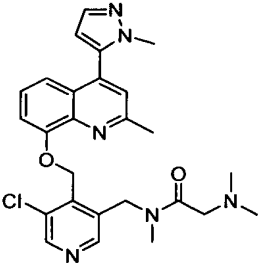
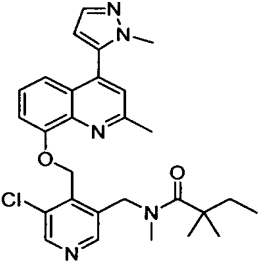
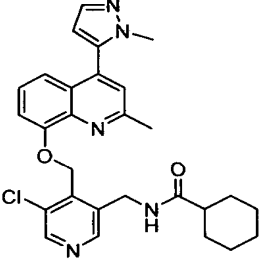
Tabela 1:		
268.		492,1
269.		506,1
270.		493,1
271.		506,1
272.		504,3

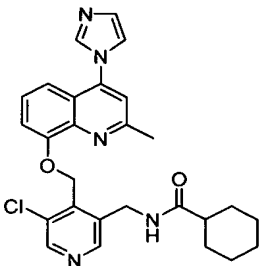
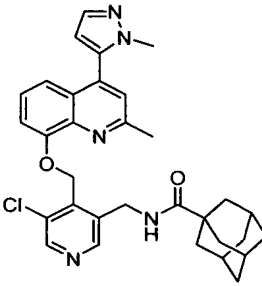
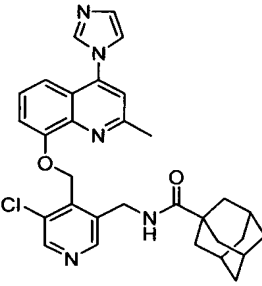
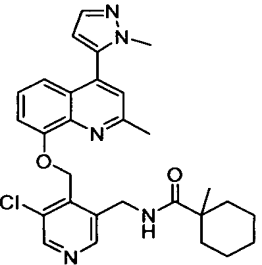
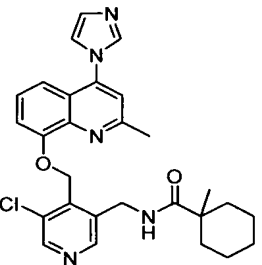
Tabela 1:		
273.		490,1
274.		556,2
275.		542,2
276.		518,2
277.		504,1

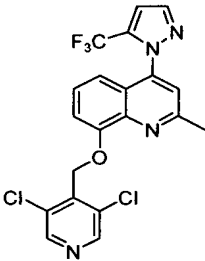
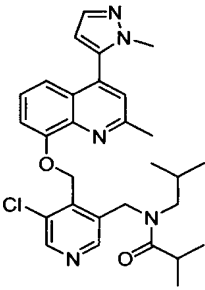
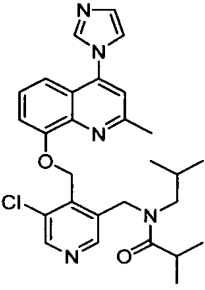
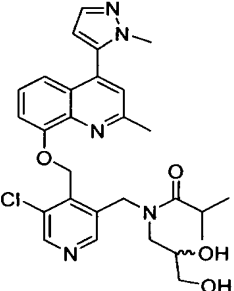
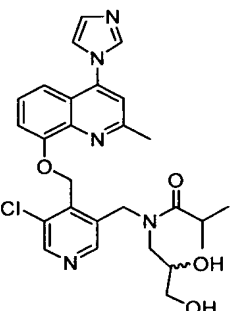
Tabela 1:		
278.		453,0
279.		520,2
280.		506,2
281.		538,1
282.		524,1

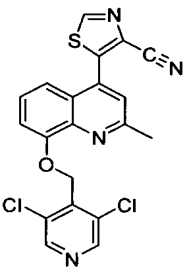
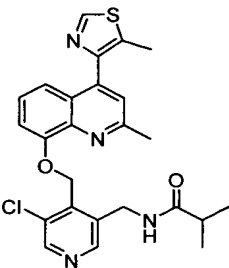
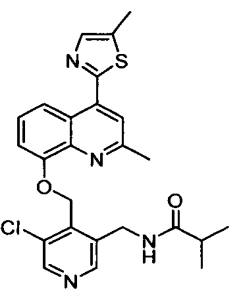
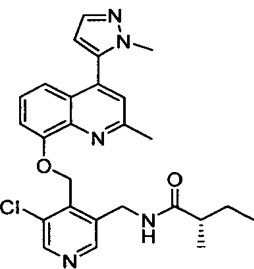
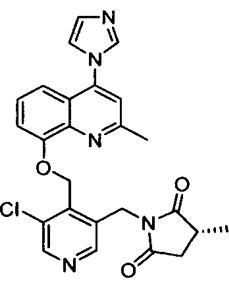
Tabela 1:		
283.		427,0
284.		481,1
285.		481,1
286.		478,1
287.		476,1

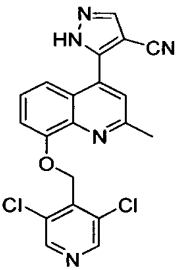
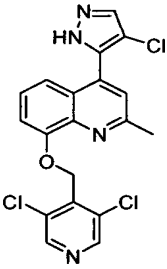
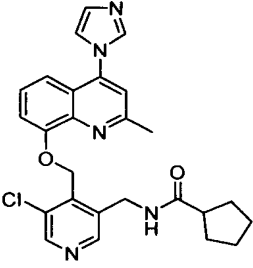
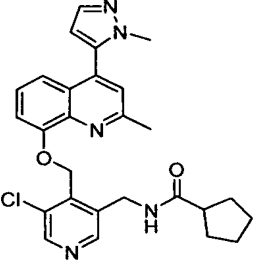
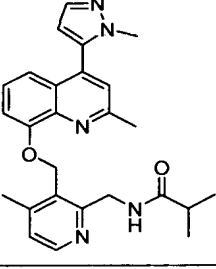
Tabela 1:		
288.		410,0
289.		419,0
290.		476,1
291.		490,1
292.		444,1

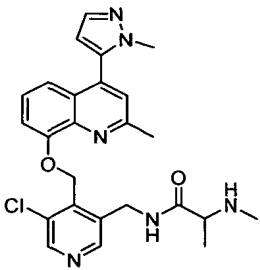
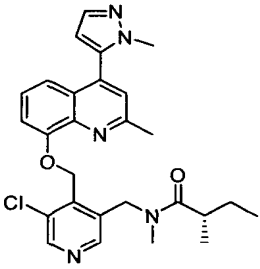
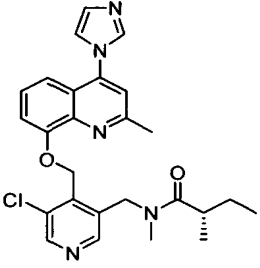
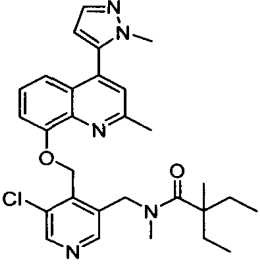
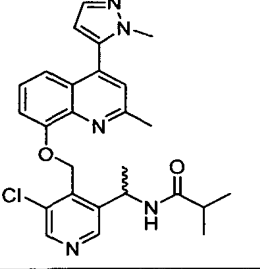
Tabela 1:		
293.		479,1
294.		492,1
295.		478,1
296.		520,2
297.		478,1

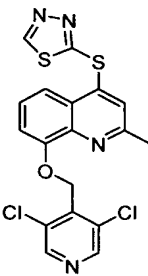
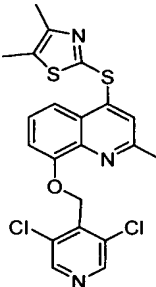
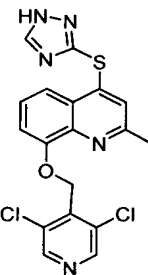
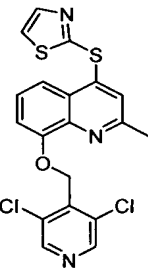
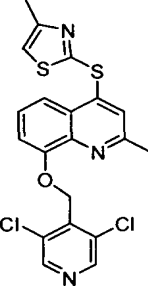
Tabela 1:		
298.		435,0
299.		462
300.		418,0
301.		433,9
302.		447,9

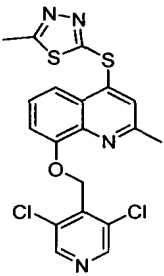
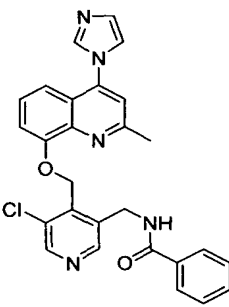
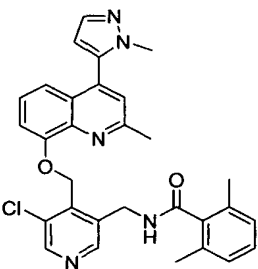
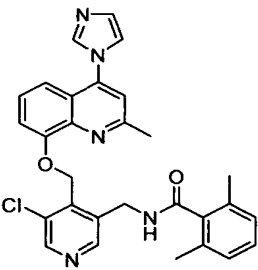
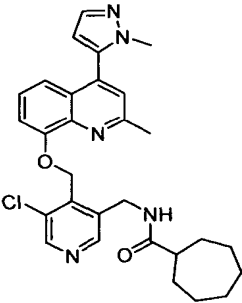
Tabela 1:		
303.		448,9
304.		484,0
305.		526,1
306.		512,1
307.		518,2

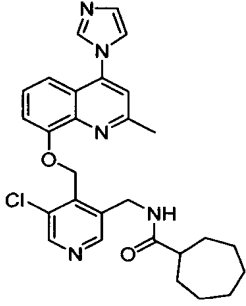
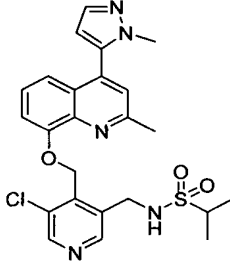
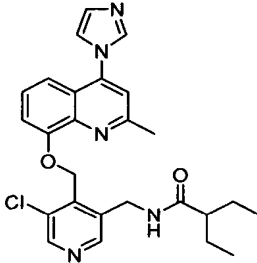
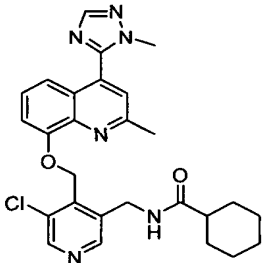
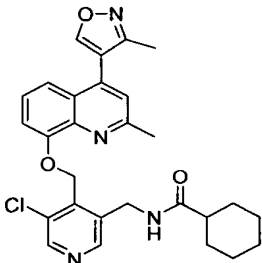
Tabela 1:		
308.		504,2
309.		500,1
310.		478,1
311.		505,1
312.		505,1

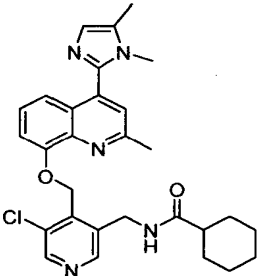
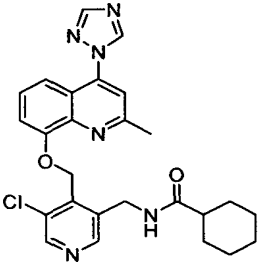
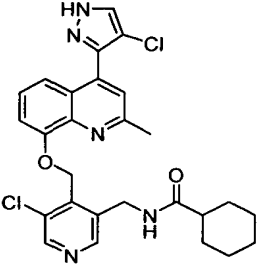
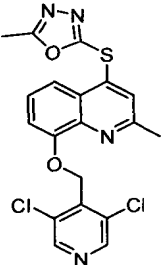
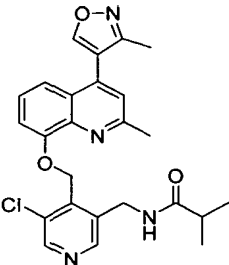
Tabela 1:		
313.		518,1
314.		191,1
315.		524,1
316.		432,9
317.		465,1

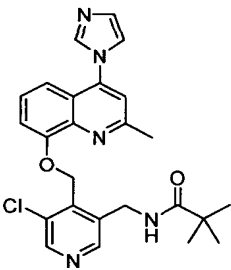
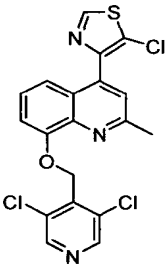
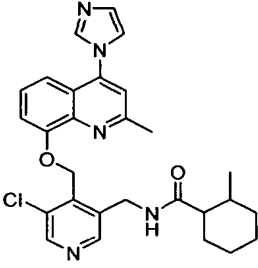
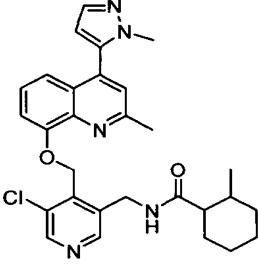
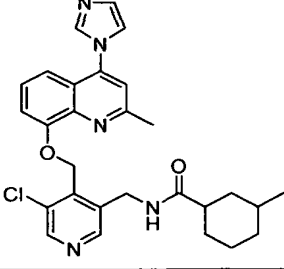
Tabela 1:		
318.		464,1
319.		437,9
320.		504,2
321.		518,2
322.		504,2

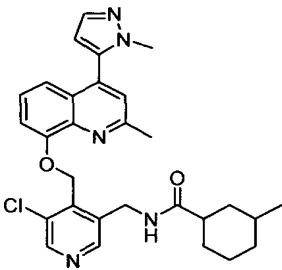
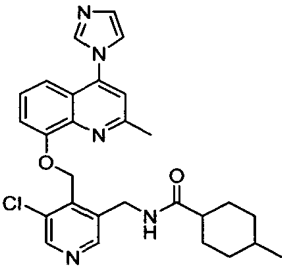
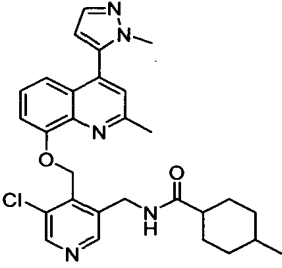
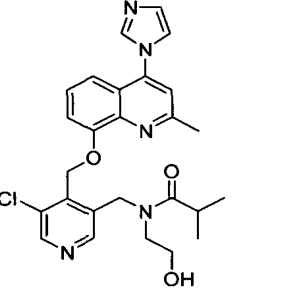
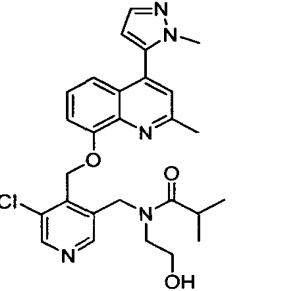
Tabela 1:		
323.		518,3
324.		504,2
325.		518,3
326.		494,1
327.		508,1

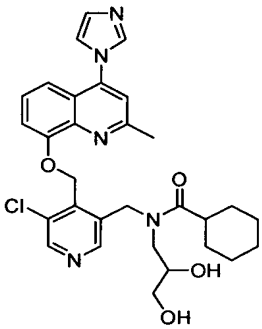
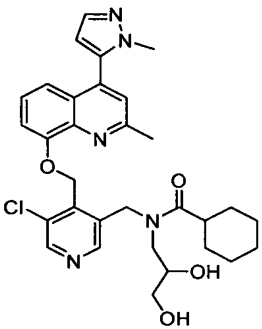
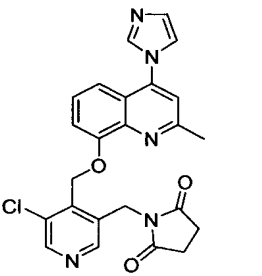
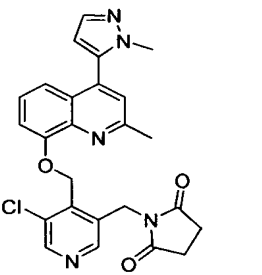
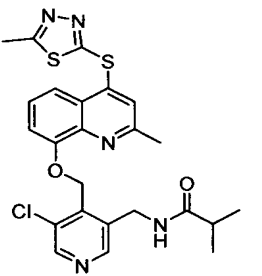
Tabela 1:		
328.		564,2
329.		578,2
330.		462,1
331.		476,1
332.		514,0

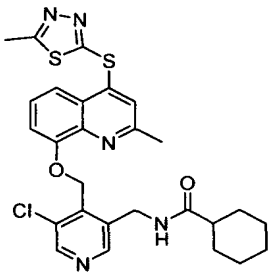
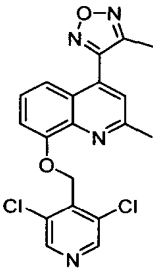
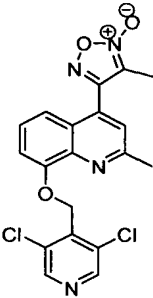
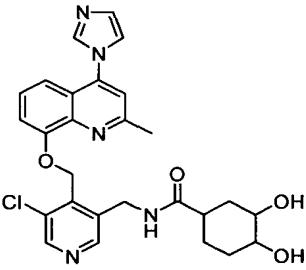
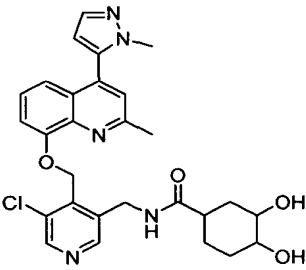
Tabela 1:		
333.		554,0
334.		401,0
335.		416,9
336.		522,0
337.		536,1

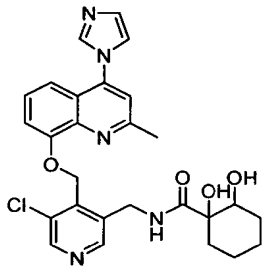
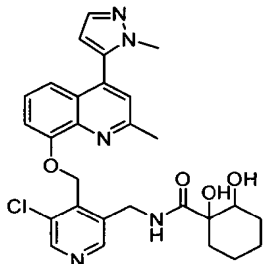
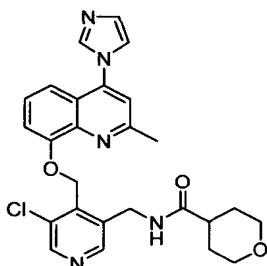
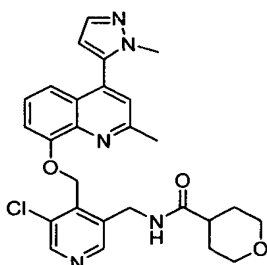
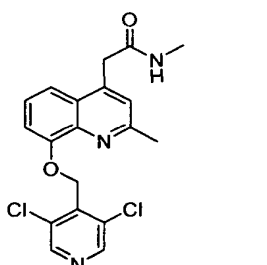
Tabela 1:		
338.		522,0
339.		536,1
340.		492,1
341.		506,2
342.		390,0

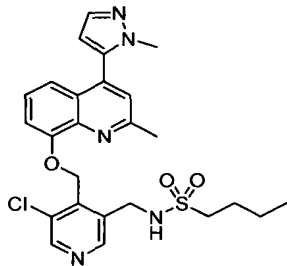
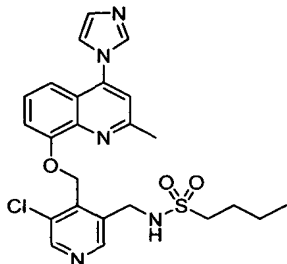
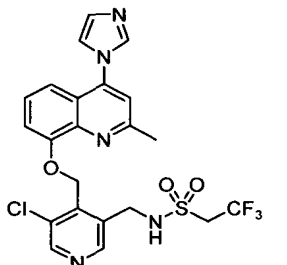
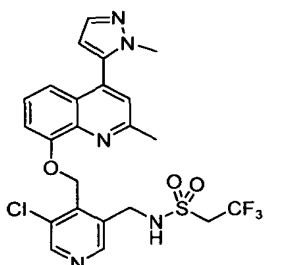
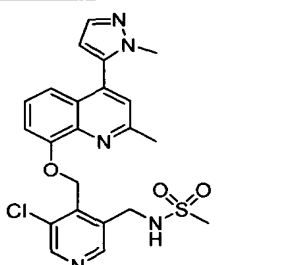
Tabela 1:		
343.		514,1
344.		500,1
345.		526,1
346.		540,0
347.		472,1

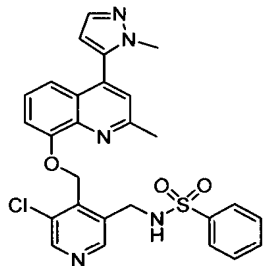
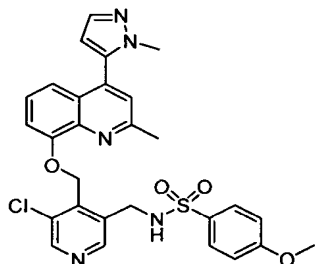
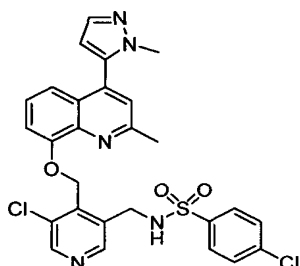
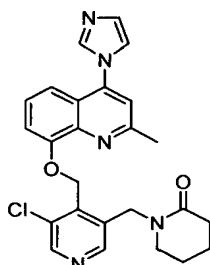
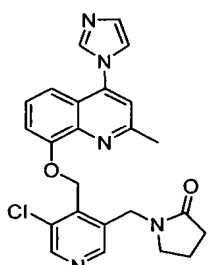
Tabela 1:		
348.		534,0
349.		564,1
350.		568,0
351.		462,1
352.		448,1

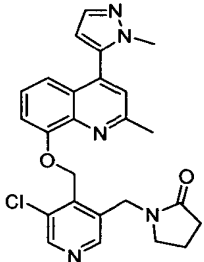
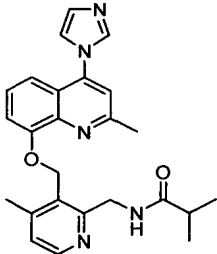
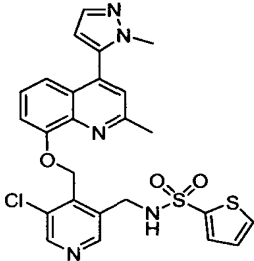
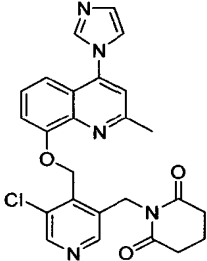
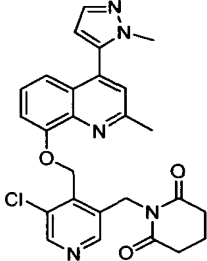
Tabela 1:		
353.		462,1
354.		430,0
355.		540,0
356.		476,2
357.		490,2

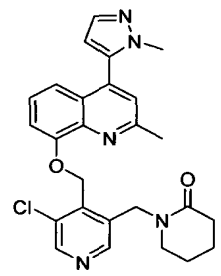
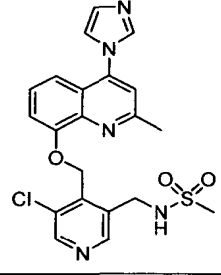
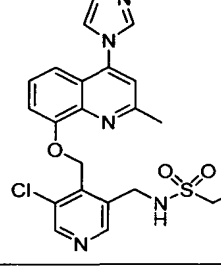
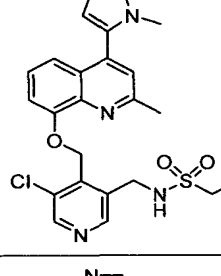
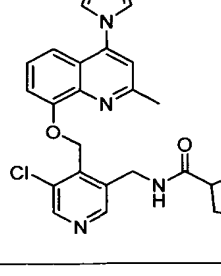
Tabela 1:		
358.		476,1
359.		458,1
360.		486,1
361.		500,1
362.		508,0

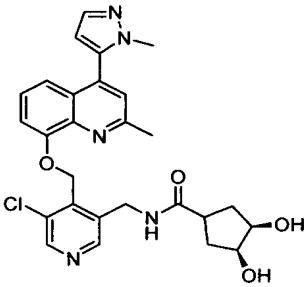
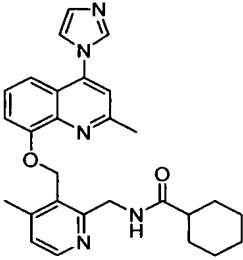
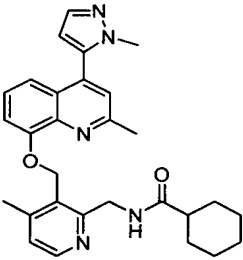
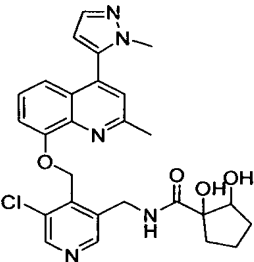
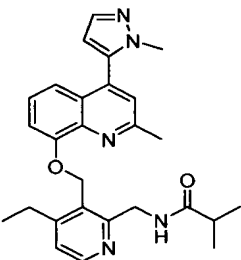
Tabela 1:		
363.		522,1
364.		470,1
365.		484,1
366.		522,2
367.		458,1

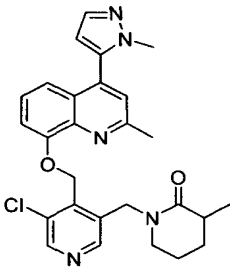
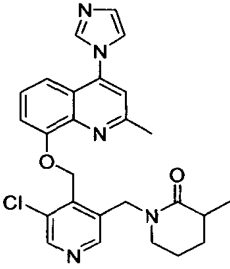
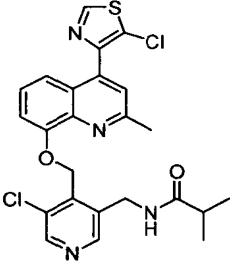
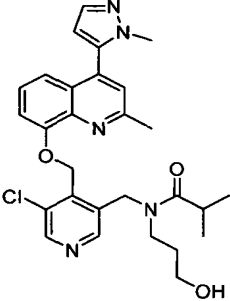
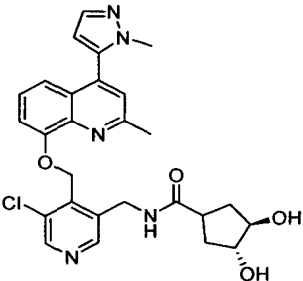
Tabela 1:		
368.		489,4
369.		475,3
370.		501,0
371.		522,2
372.		522,1

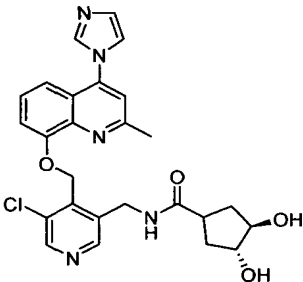
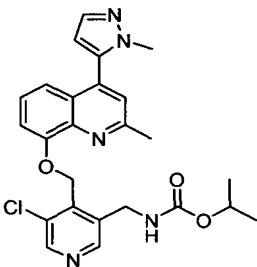
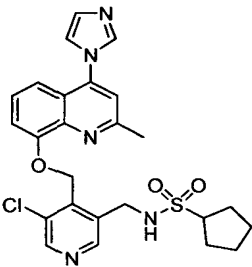
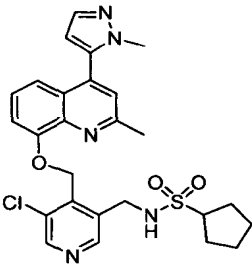
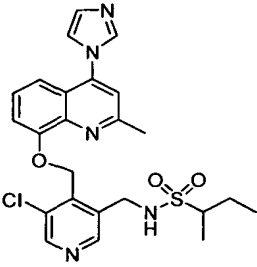
Tabela 1:		
373.		508,1
374.		480,1
375.		512,2
376.		526,2
377.		500,1

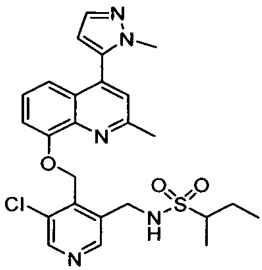
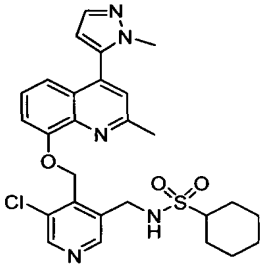
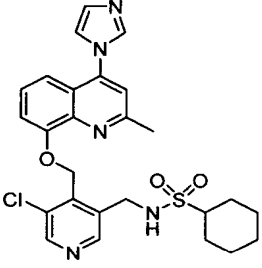
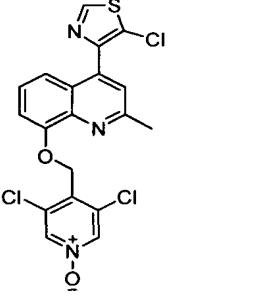
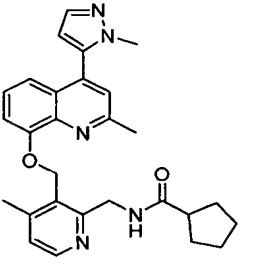
Tabela 1:		
378.		514,2
379.		540,2
380.		526,2
381.		451,9
382.		470,1

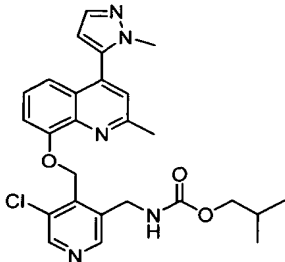
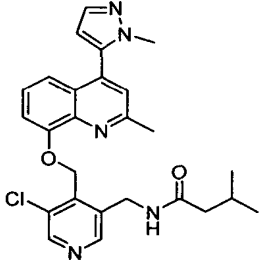
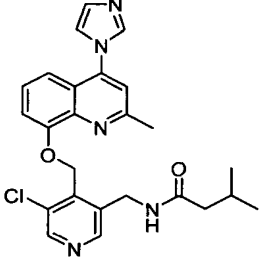
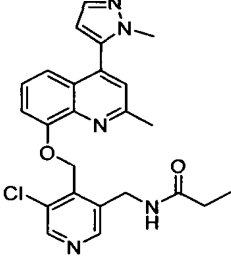
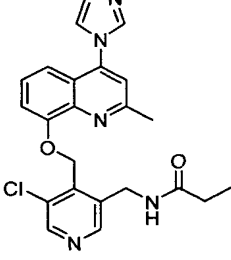
Tabela 1:		
383.		494,1
384.		478,2
385.		464,1
386.		450,1
387.		436,1

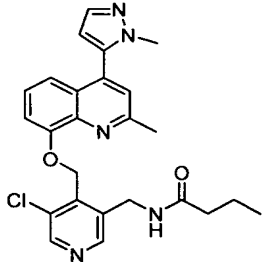
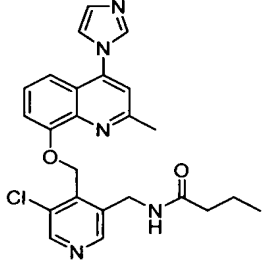
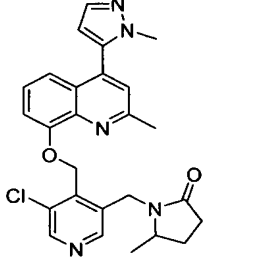
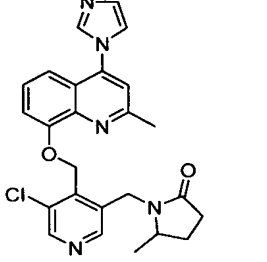
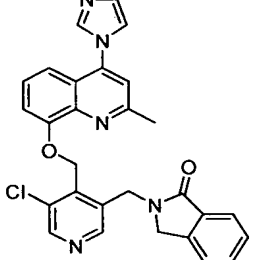
Tabela 1:		
388.		464,2
389.		450,1
390.		476,1
391.		462,1
392.		496,1

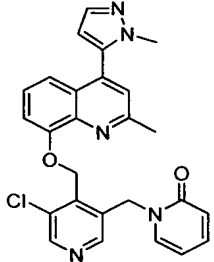
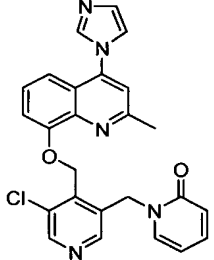
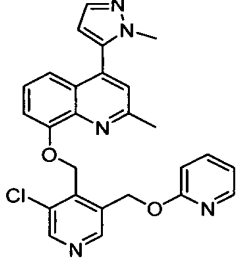
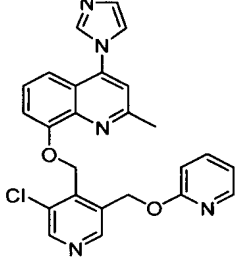
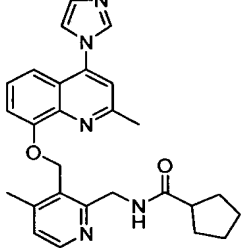
Tabela 1:		
393.		472,1
394.		458,1
395.		472,0
396.		458,0
397.		456,1

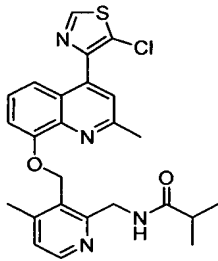
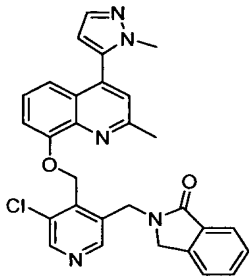
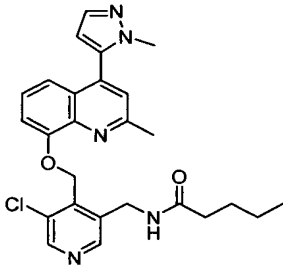
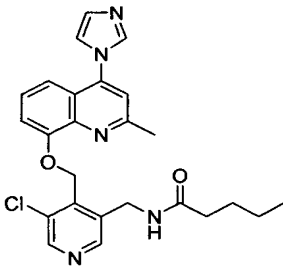
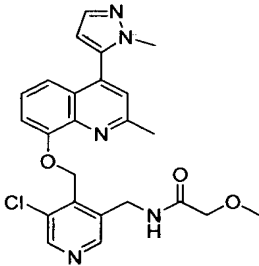
Tabela 1:		
398.		481,1
399.		510,1
400.		478,2
401.		464,1
402.		466,1

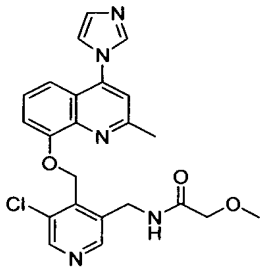
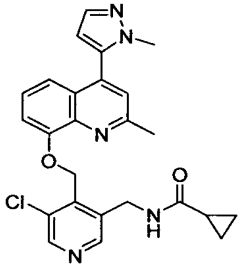
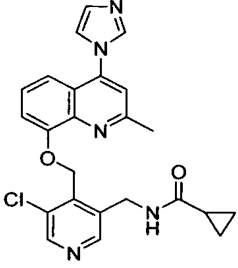
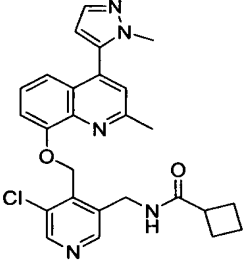
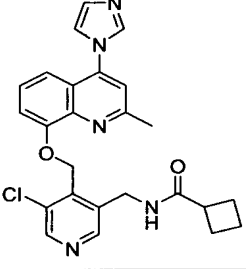
Tabela 1:		
403.		452,1
404.		462,1
405.		448,1
406.		476,1
407.		462,1

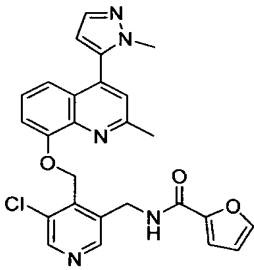
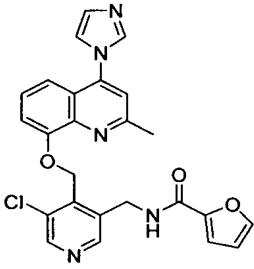
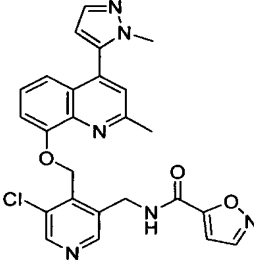
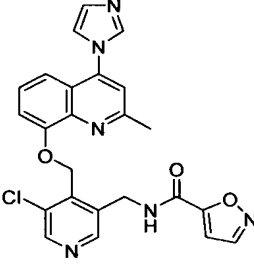
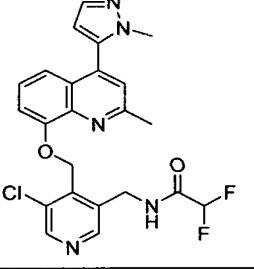
Tabela 1:		
408.		488,1
409.		474,1
410.		489,1
411.		475,1
412.		472,1

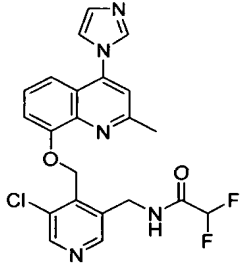
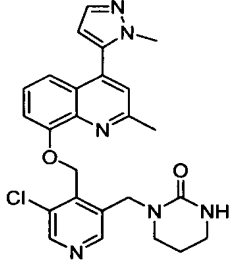
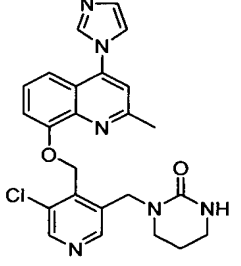
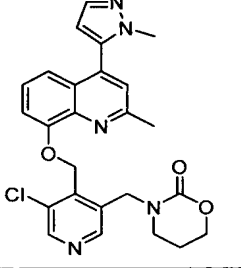
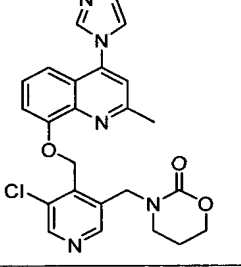
Tabela 1:		
413.		458,0
414.		477,2
415.		463,2
416.		478,2
417.		464,1

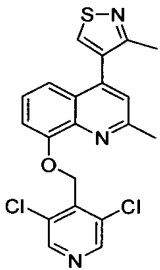
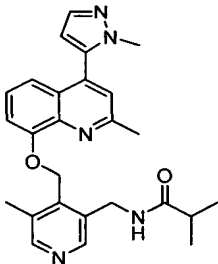
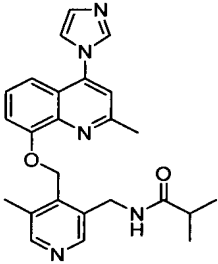
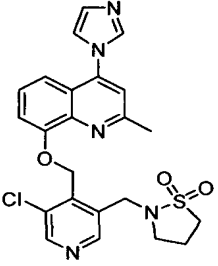
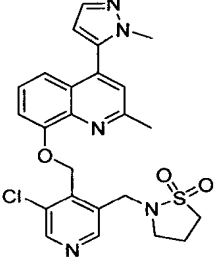
Tabela 1:		
418.		415,9
419.		444,1
420.		430,1
421.		484,1
422.		498,1

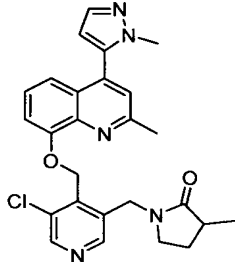
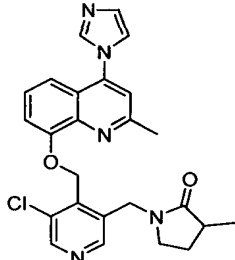
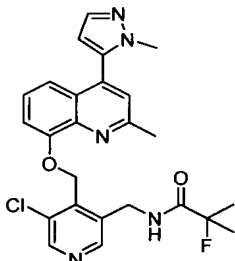
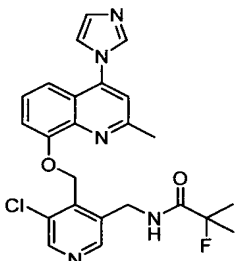
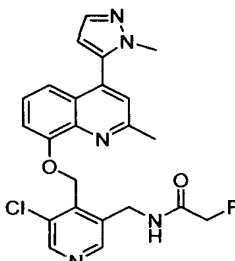
Tabela 1:		
423.		476,2
424.		462,2
425.		482,1
426.		468,2
427.		454,1

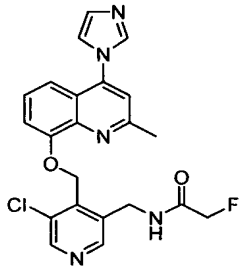
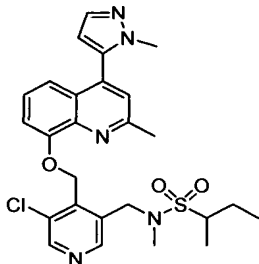
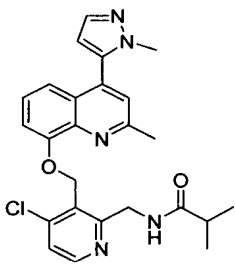
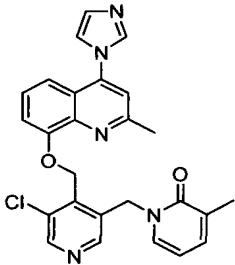
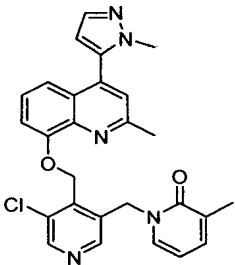
Tabela 1:		
428.		440,1
429.		528,2
430.		464,1
431.		472,1
432.		486,1

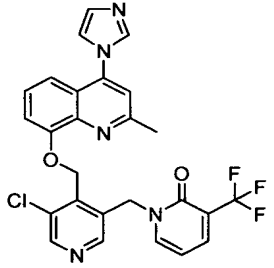
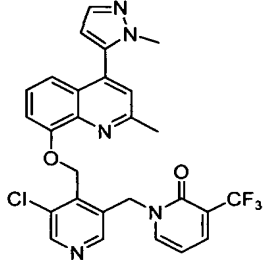
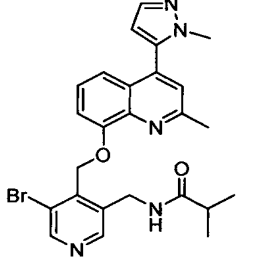
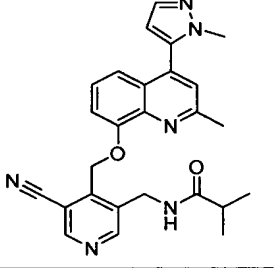
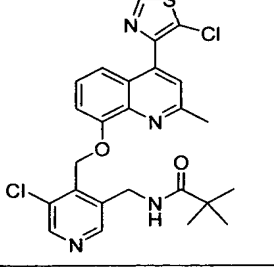
Tabela 1:		
433.		526,1
434.		540,1
435.		507,1
436.		455,1
437.		515,1

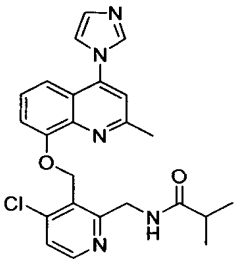
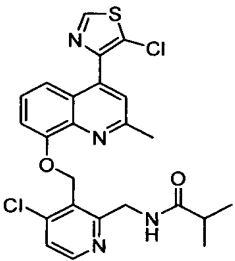
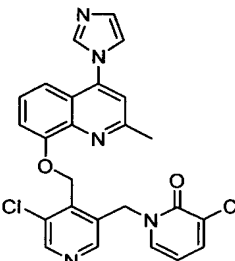
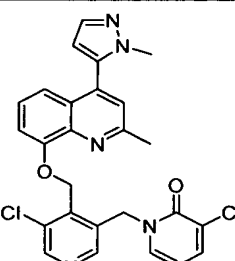
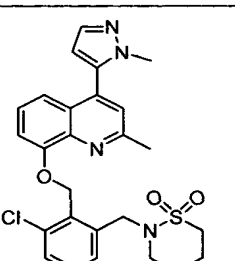
Tabela 1:		
438.		450,2
439.		501,1
440.		492,1
441.		506,1
442.		512,2

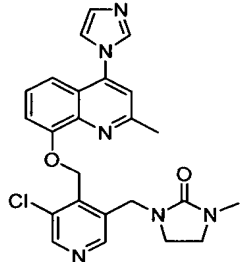
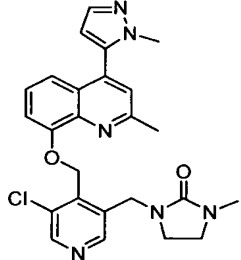
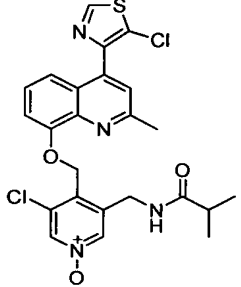
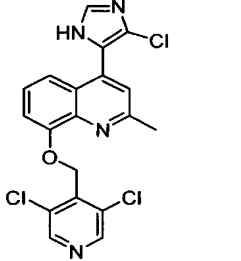
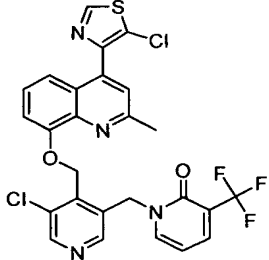
Tabela 1:		
443.		463,1
444.		477,1
445.		517,0
446.		418,9
447.		577,1

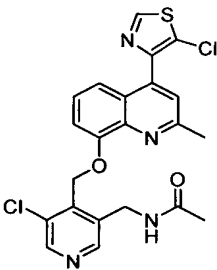
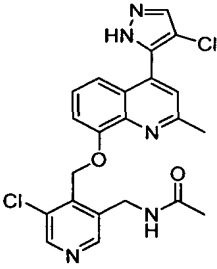
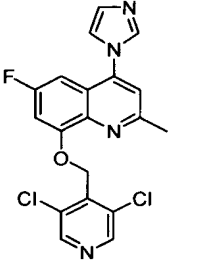
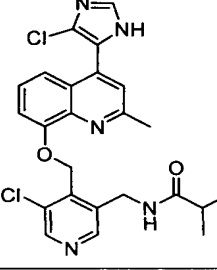
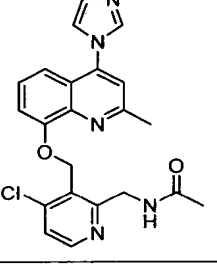
Tabela 1:		
448.		473,1
449.		456,0
450.		403,0
451.		484,1
452.		422,0

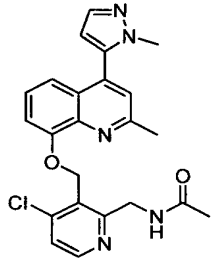
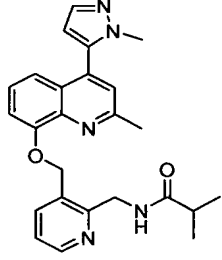
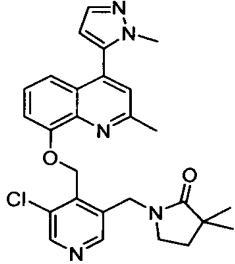
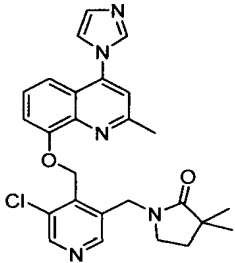
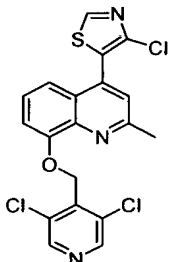
Tabela 1:		
453.		436,0
454.		430,2
455.		490,1
456.		476,1
457.		435,9

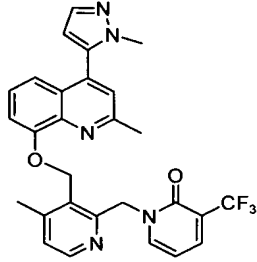
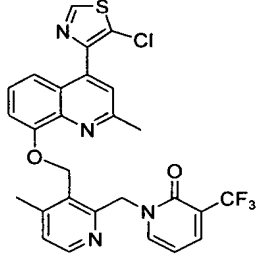
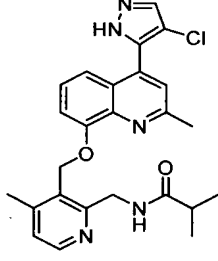
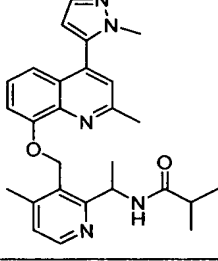
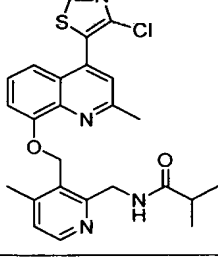
Tabela 1:		
458.		520,1
459.		557,0
460.		464,1
461.		458,2
462.		481,0

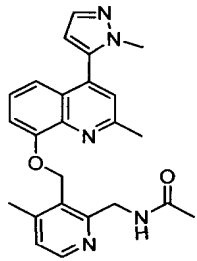
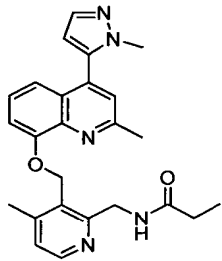
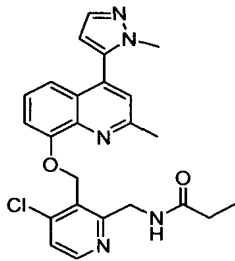
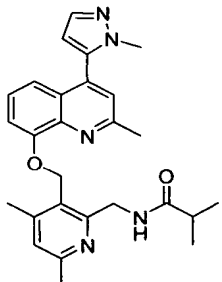
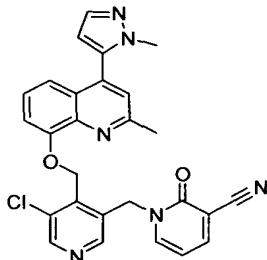
Tabela 1:		
463.		416,1
464.		430,1
465.		450,1
466.		458,1
467.		497,1

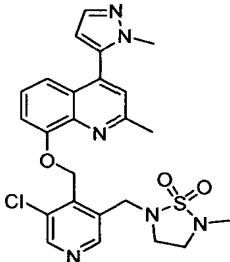
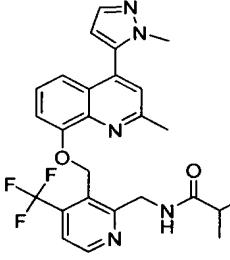
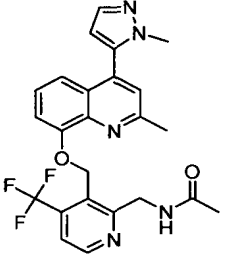
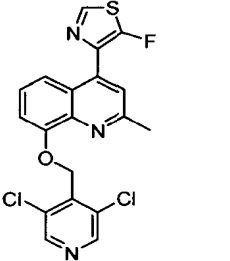
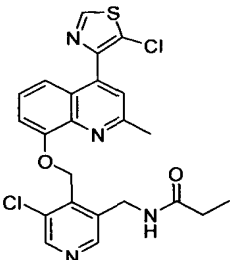
Tabela 1:		
468.		513,1
469.		498,2
470.		470,1
471.		419,9
472.		487,0

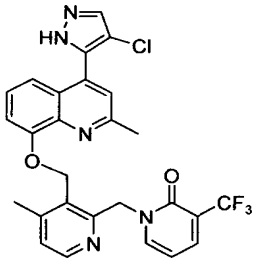
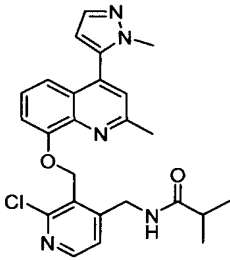
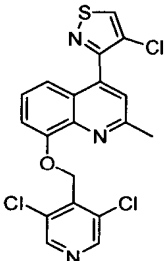
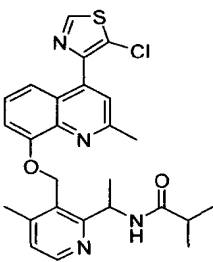
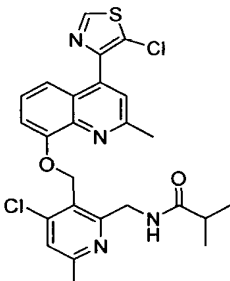
Tabela 1:		
473.		540,0
474.		464,1
475.		437,9
476.		495,1
477.		515,0

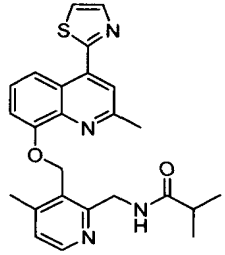
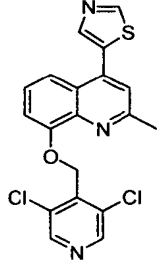
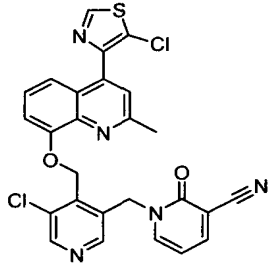
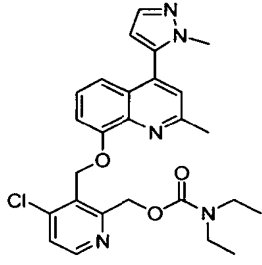
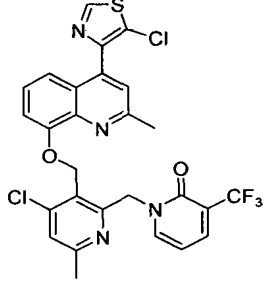
Tabela 1:		
478.		447,1
479.		402,0
480.		534,1
481.		494,1
482.		591,0

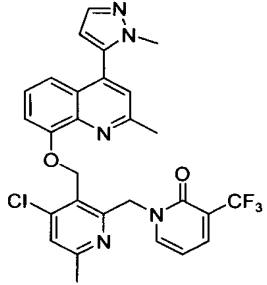
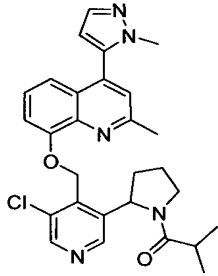
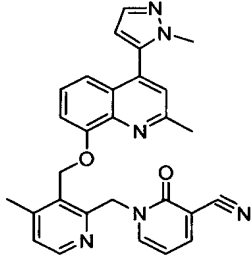
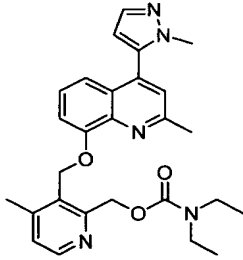
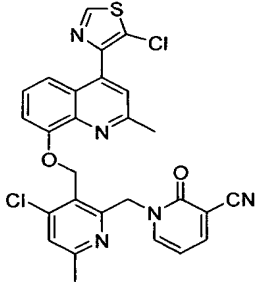
Tabela 1:		
483.		554,1
484.		504,2
485.		477,1
486.		474,1
487.		548,1

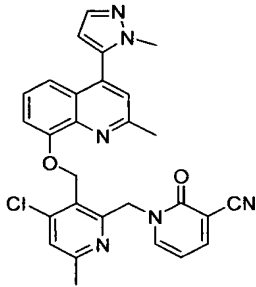
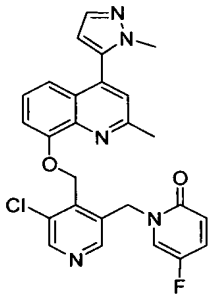
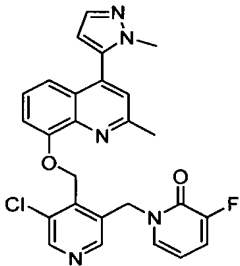
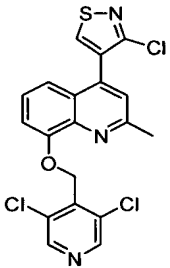
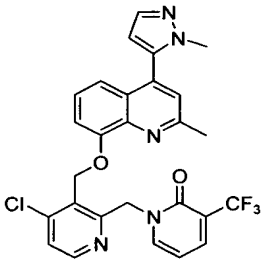
Tabela 1:		
488.		511,1
489.		490,1
490.		490,1
491.		437,9
492.		540,1

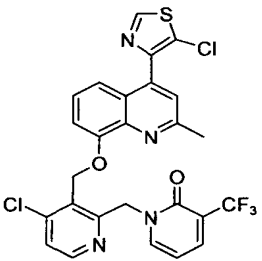
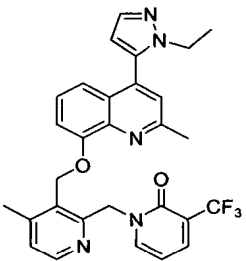
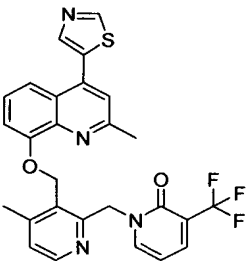
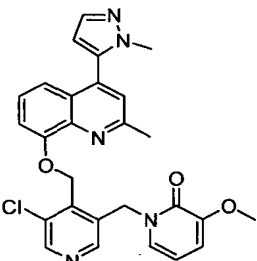
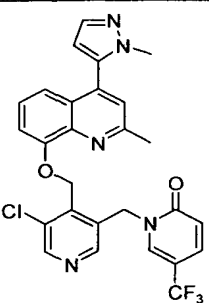
Tabela 1:		
493.		577,0
494.		534,1
495.		523,0
496.		502,1
497.		540,1

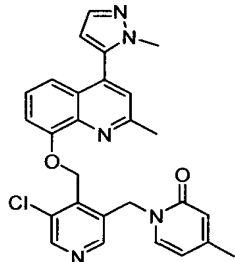
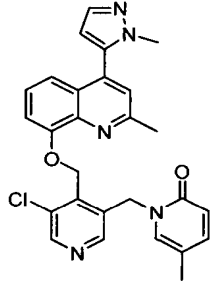
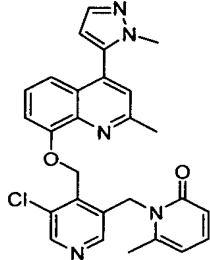
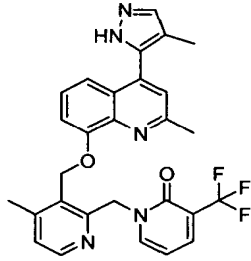
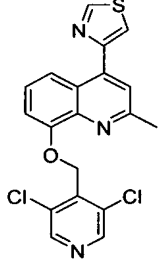
Tabela 1:		
498.		486,1
499.		486,1
500.		486,1
501.		520,1
502.		401,9

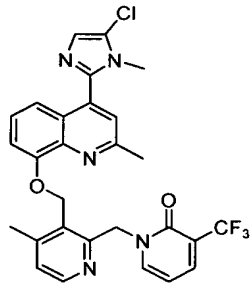
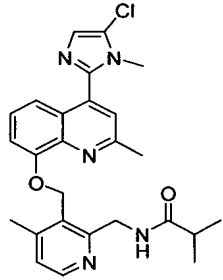
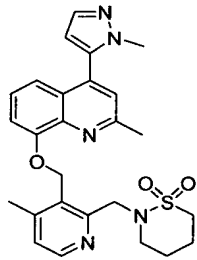
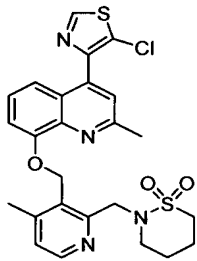
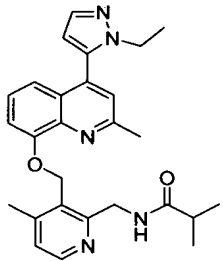
Tabela 1:		
503.		554,1
504.		478,1
505.		492,2
506.		529,1
507.		458,1

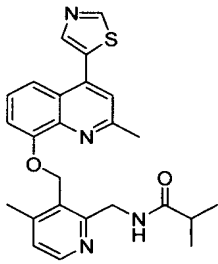
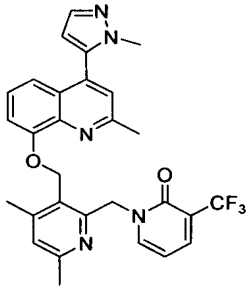
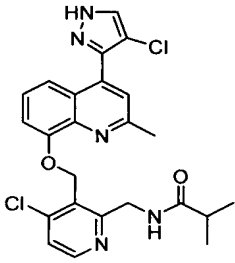
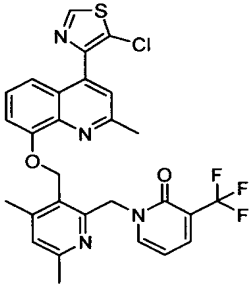
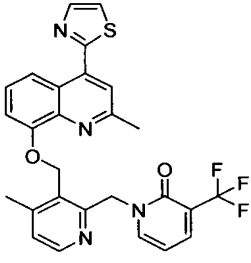
Tabela 1:		
508.		447,1
509.		534,0
510.		484,1
511.		571,0
512.		523,1

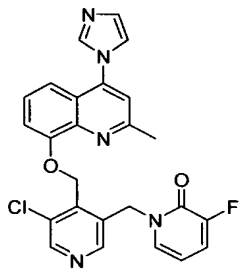
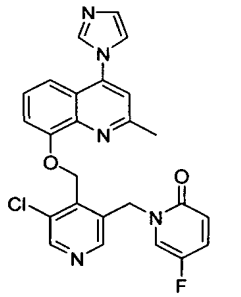
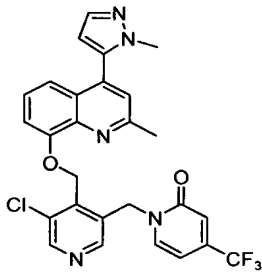
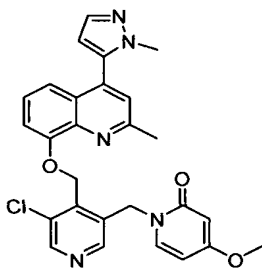
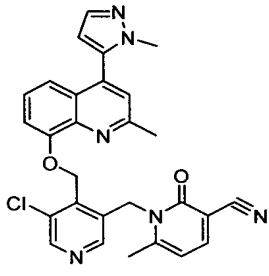
Tabela 1:		
513.		476,1
514.		476,0
515.		540,1
516.		502,1
517.		511,1

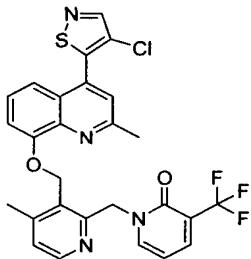
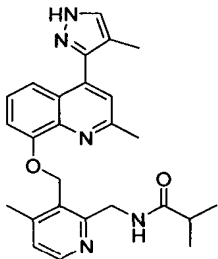
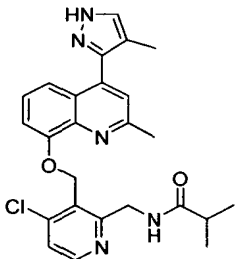
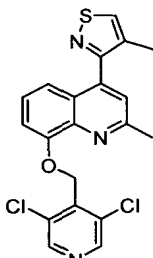
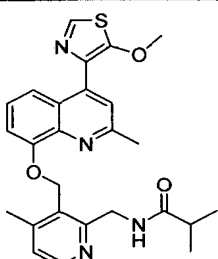
Tabela 1:		
518.		557,0
519.		444,1
520.		464,1
521.		415,9
522.		477,1

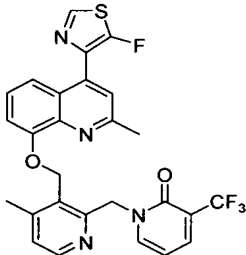
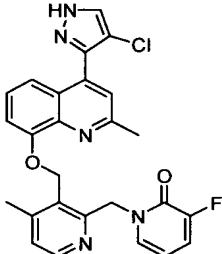
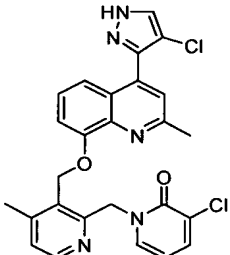
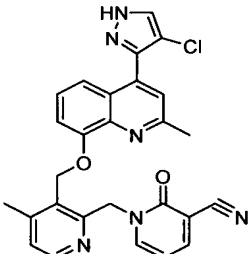
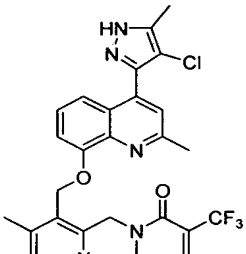
Tabela 1:		
523.		541,0
524.		490,0
525.		506,0
526.		497,1
527.		554,1

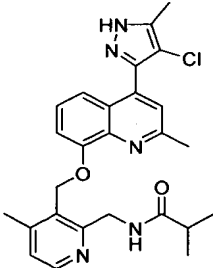
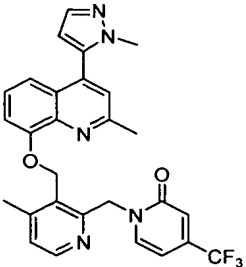
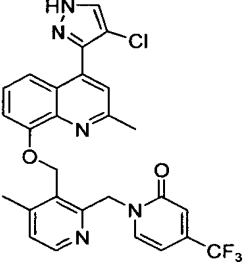
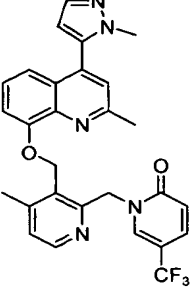
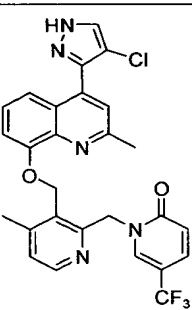
Tabela 1:		
528.		478,1
529.		520,1
530.		540,1
531.		520,1
532.		540,1

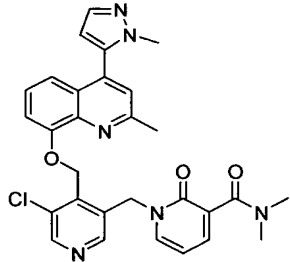
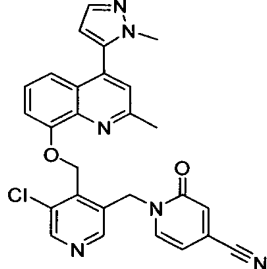
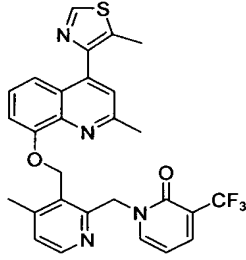
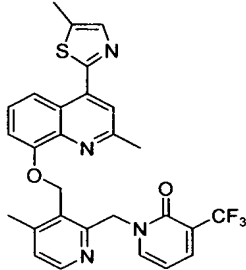
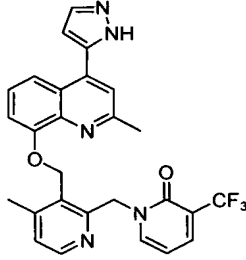
Tabela 1:		
533.		543,1
534.		497,1
535.		537,1
536.		537,1
537.		506,0

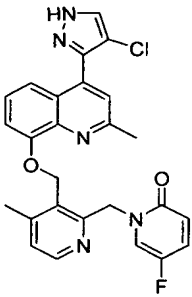
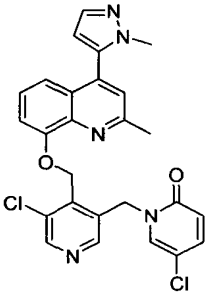
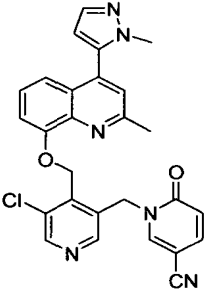
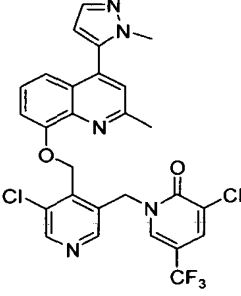
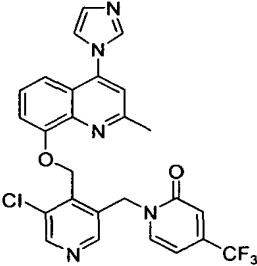
Tabela 1:		
538.		490,0
539.		506,0
540.		497,0
541.		574,1
542.		526,1

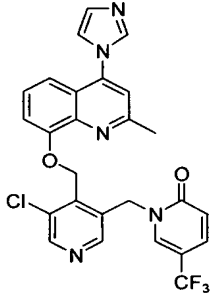
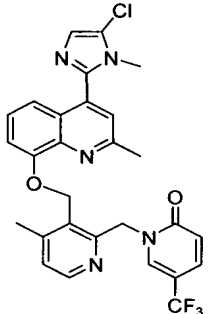
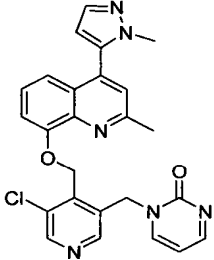
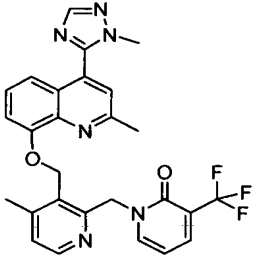
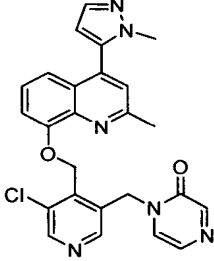
Tabela 1:		
543.		526,1
544.		554,1
545.		473,0
546.		521,1
547.		473,1

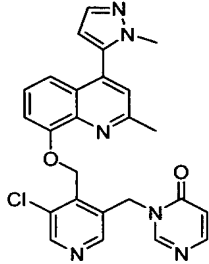
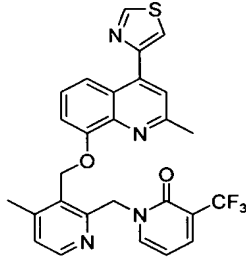
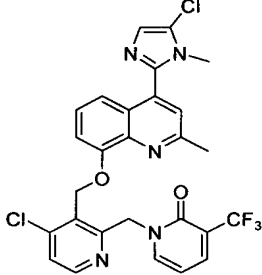
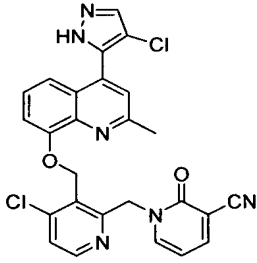
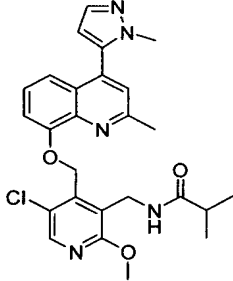
Tabela 1:		
548.		473,0
549.		523,1
550.		574,0
551.		517,1
552.		494,2

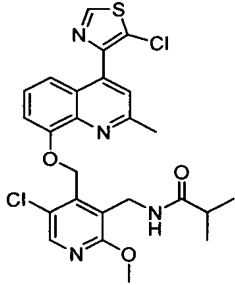
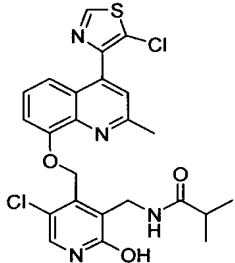
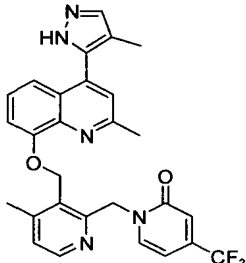
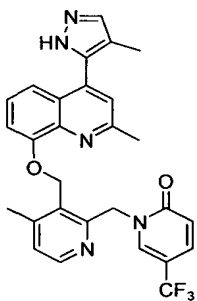
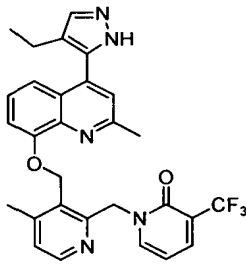
Tabela 1:		
553.		531,1
554.		517,0
555.		520,1
556.		520,1
557.		534,1

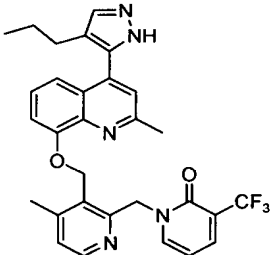
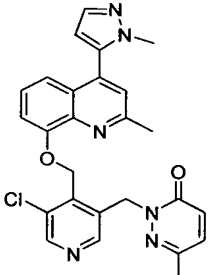
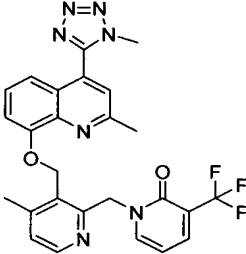
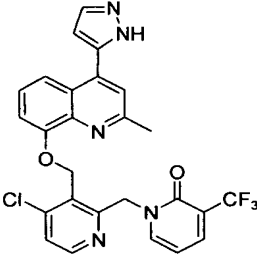
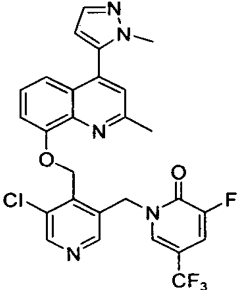
Tabela 1:		
558.		548,1
559.		487,2
560.		522,1
561.		526,1
562.		558,1

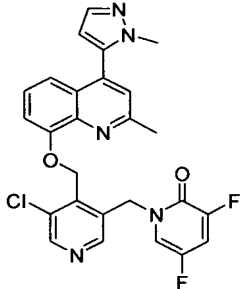
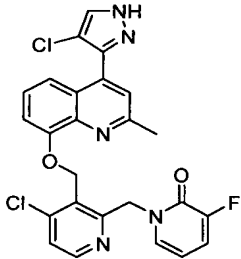
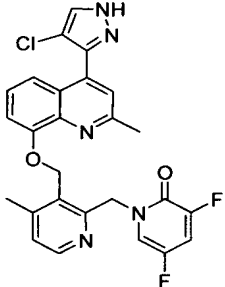
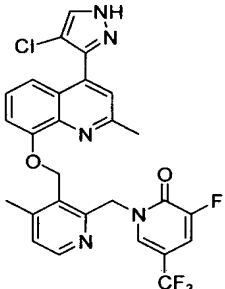
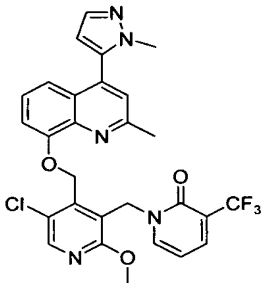
Tabela 1:		
563.		508,1
564.		510,1
565.		508,1
566.		558,2
567.		570,1

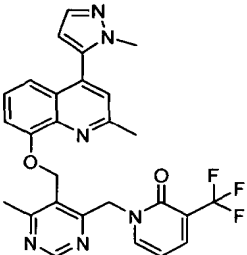
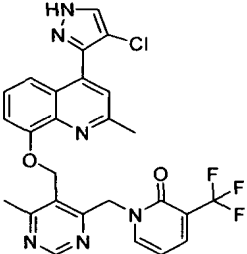
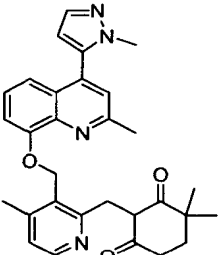
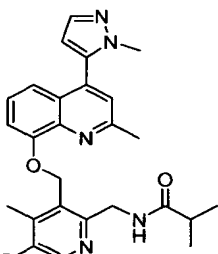
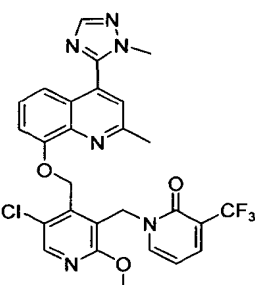
Tabela 1:		
568.		521,1
569.		541,2
570.		497,1
571.		462,2
572.		571,2

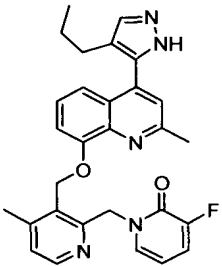
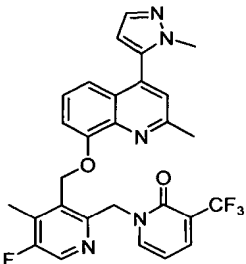
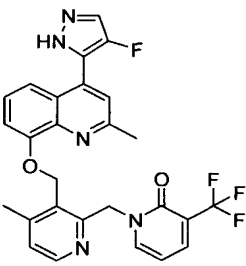
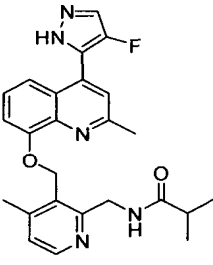
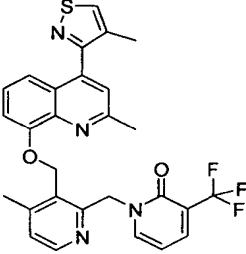
Tabela 1:		
573.		498,1
574.		538,2
575.		524,1
576.		448,1
577.		537,1

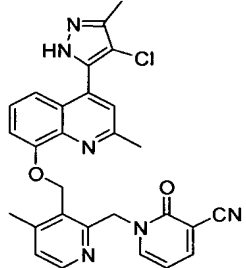
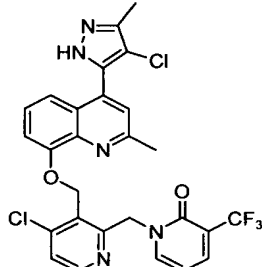
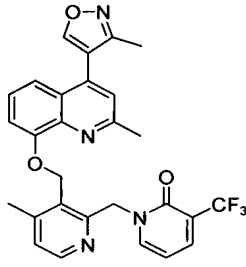
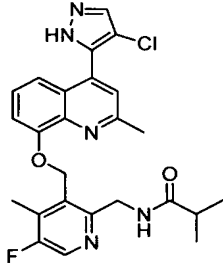
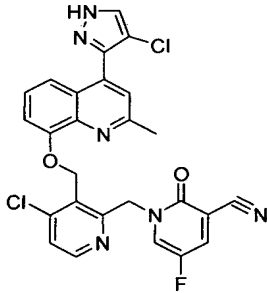
Tabela 1:		
578.		511,1
579.		574,0
580.		521,2
581.		482,2
582.		535,1

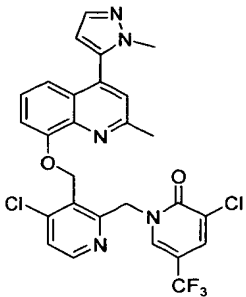
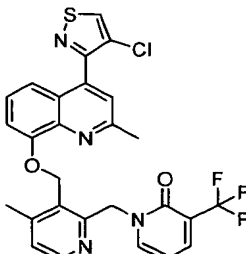
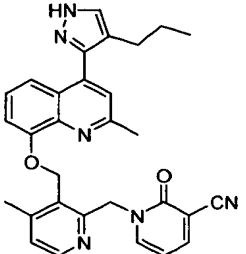
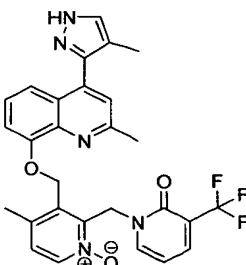
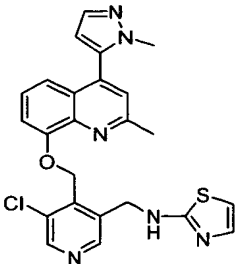
Tabela 1:		
583.		574,0
584.		557,0
585.		505,2
586.		536,0
587.		477,0

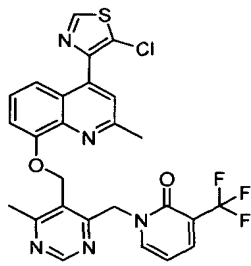
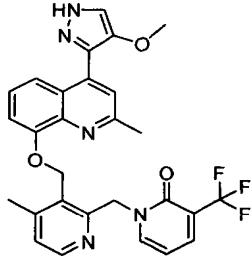
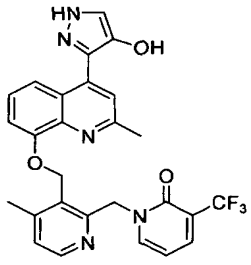
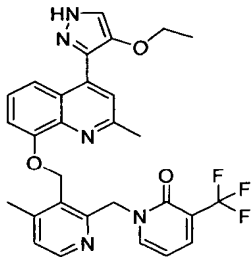
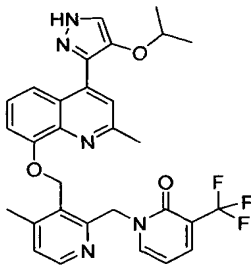
Tabela 1:		
588.		558,0
589.		536,2
590.		522,1
591.		550,1
592.		564,1

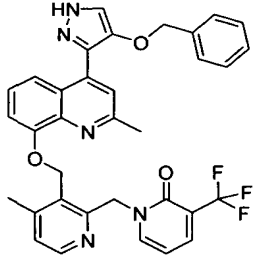
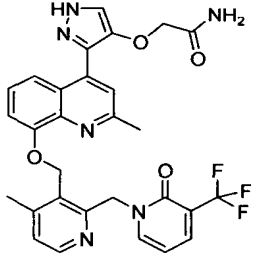
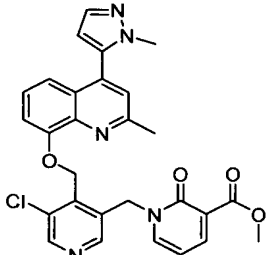
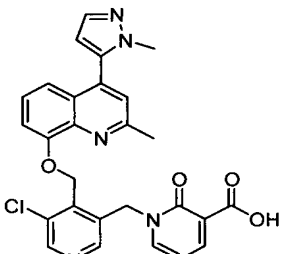
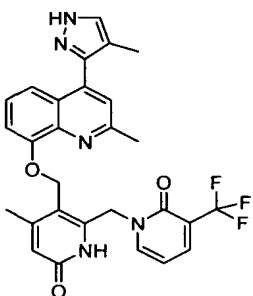
Tabela 1:		
593.		612,1
594.		579,1
595.		530,1
596.		516,1
597.		536,1

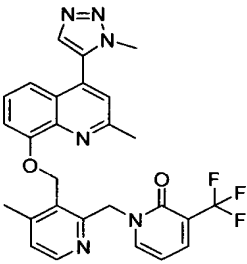
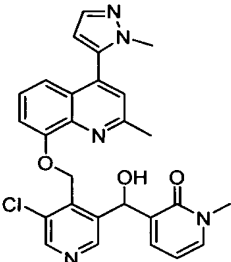
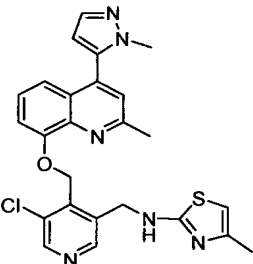
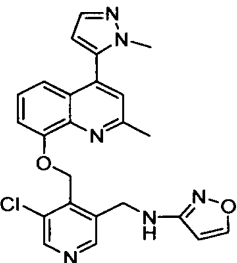
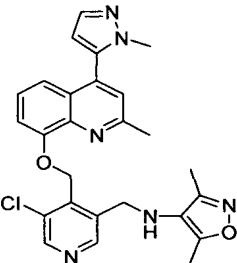
Tabela 1:		
598.		521,1
599.		502,1
600.		491,0
601.		461,1
602.		489,1

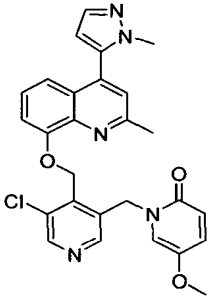
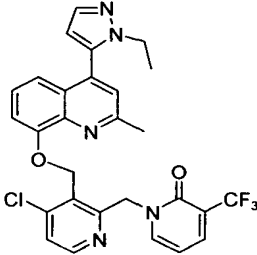
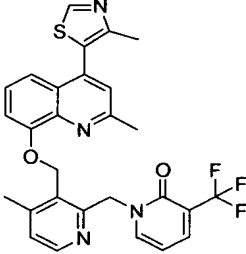
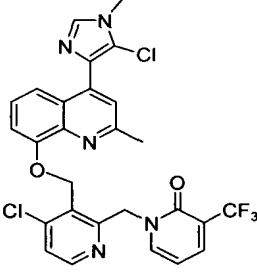
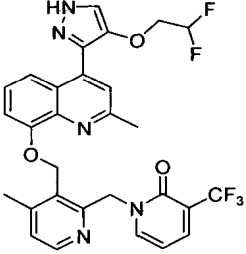
Tabela 1:		
603.		502,1
604.		554,2
605.		537,1
606.		574,1
607.		586,1

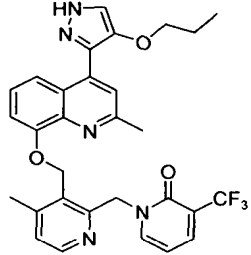
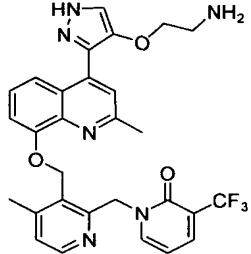
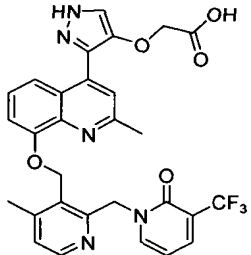
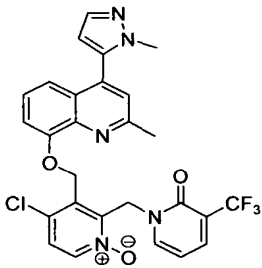
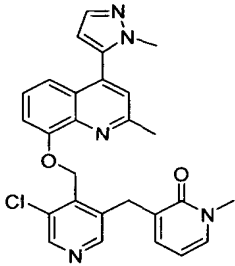
Tabela 1:		
608.		564,1
609.		565,1
610.		580,1
611.		556,0
612.		486,1

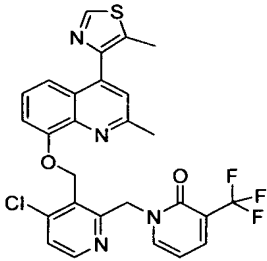
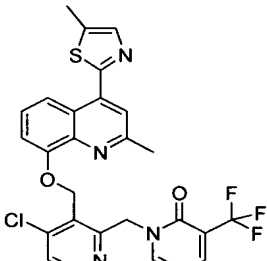
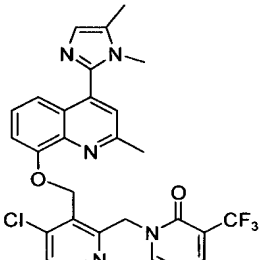
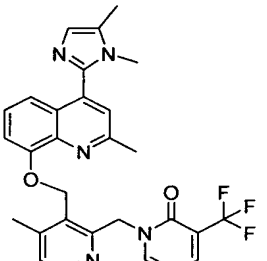
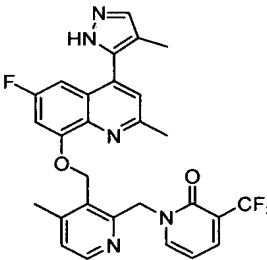
Tabela 1:		
613.		557,1
614.		557,1
615.		554,1
616.		534,1
617.		538,0

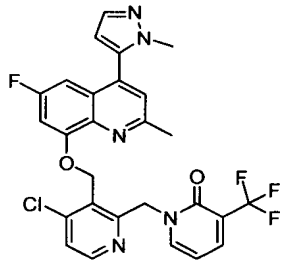
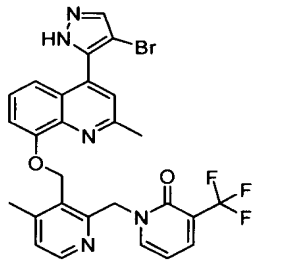
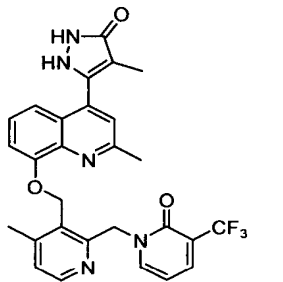
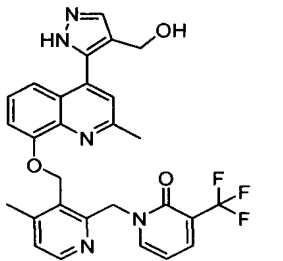
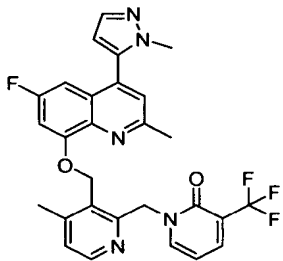
Tabela 1:		
618.		558,0
619.		584,0
620.		536,0
621.		536,1
622.		538,1

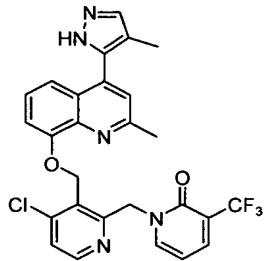
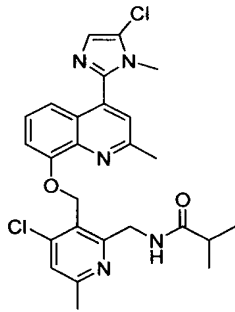
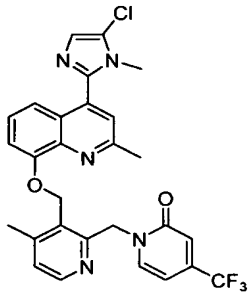
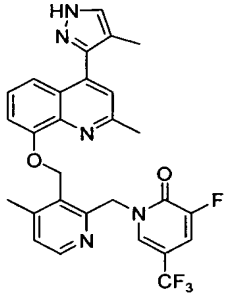
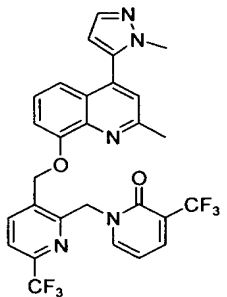
Tabela 1:		
623.		540,1
624.		512,1
625.		554,1
626.		538,1
627.		574,1

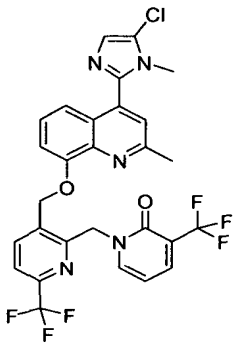
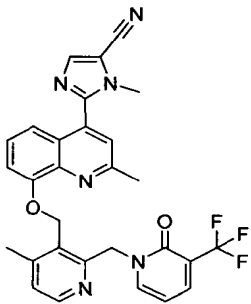
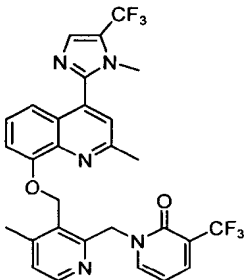
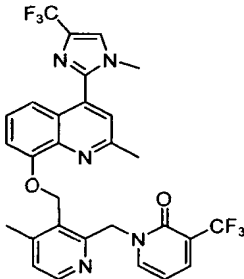
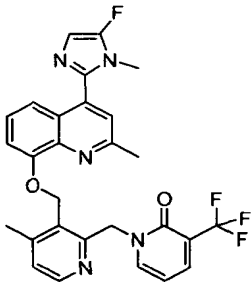
Tabela 1:		
628.		608,0
629.		545,1
630.		588,1
631.		588,0
632.		538,1

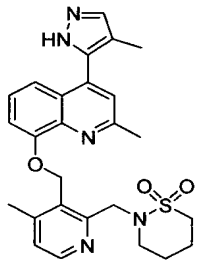
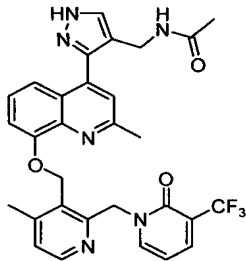
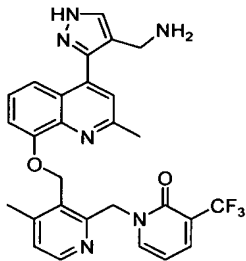
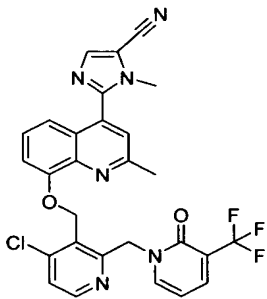
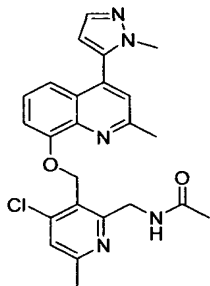
Tabela 1:		
633.		492,0
634.		577,1
635.		535,1
636.		565,0
637.		450,0

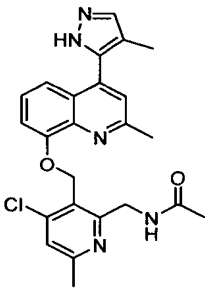
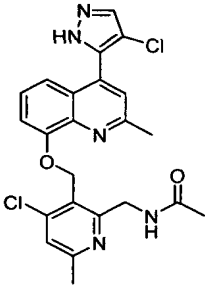
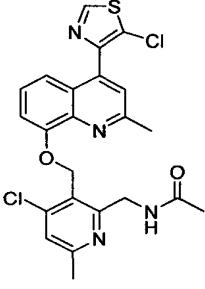
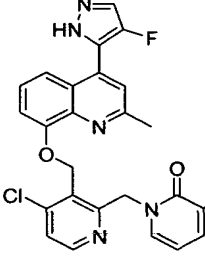
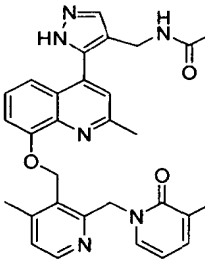
Tabela 1:		
638.		450,0
639.		470,0
640.		486,9
641.		544,0
642.		619,1

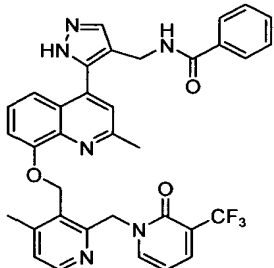
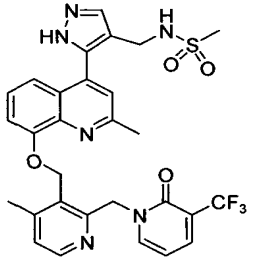
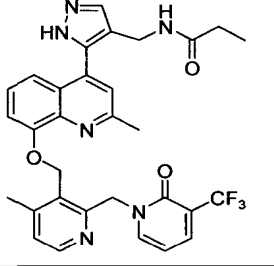
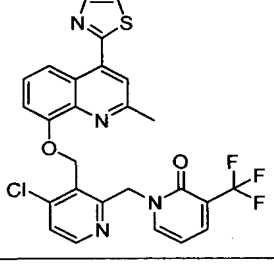
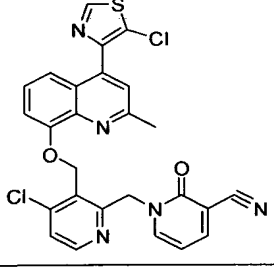
Tabela 1:		
643.		639,1
644.		613,0
645.		591,1
646.		542,9
647.		534,0

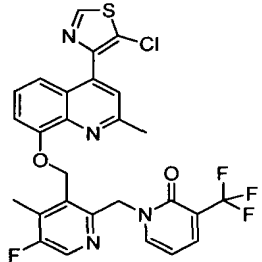
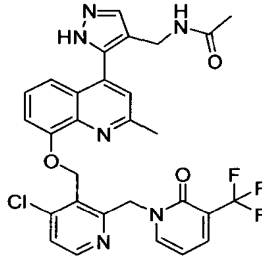
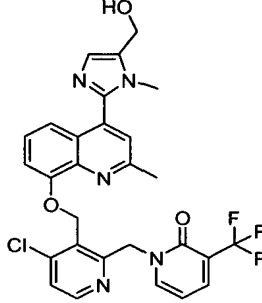
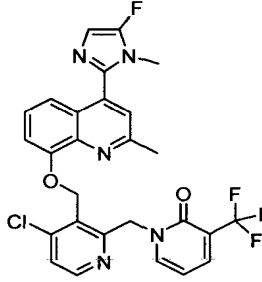
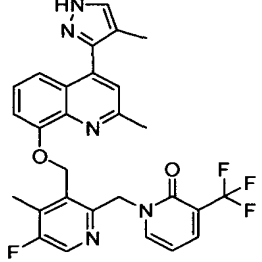
Tabela 1:		
648.		575,0
649.		597,0
650.		570,1
651.		558,1
652.		538,1

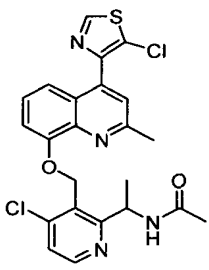
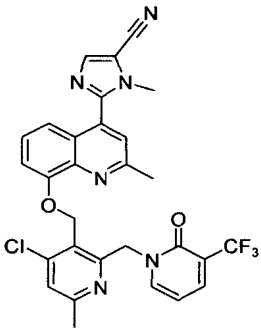
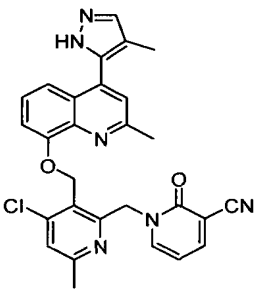
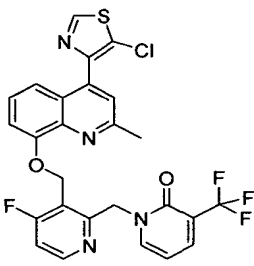
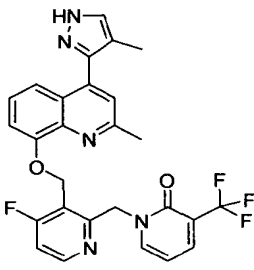
Tabela 1:		
653.		487,1
654.		579,0
655.		511,0
656.		561,0
657.		524,1

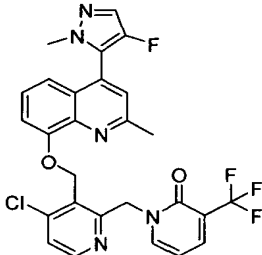
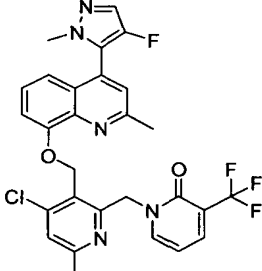
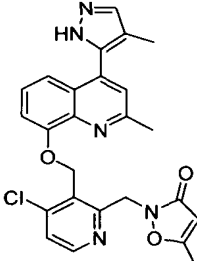
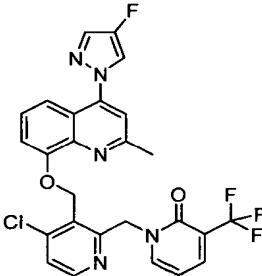
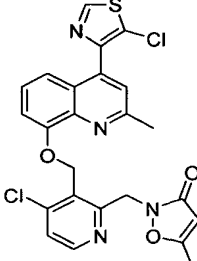
Tabela 1:		
658.		558,0
659.		572,1
660.		476,0
661.		544,0
662.		513,0

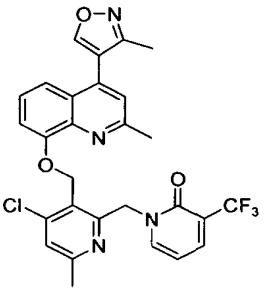
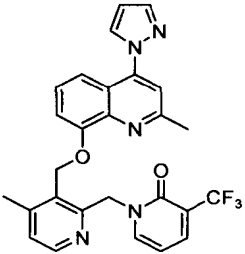
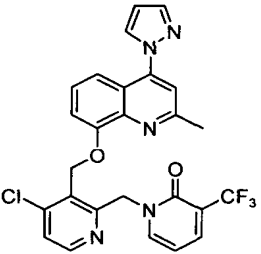
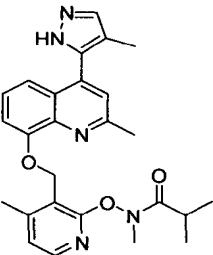
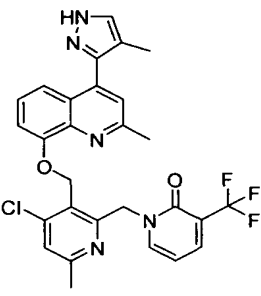
Tabela 1:		
663.		555,0
664.		506,0
665.		526,0
666.		460,0
667.		554,0

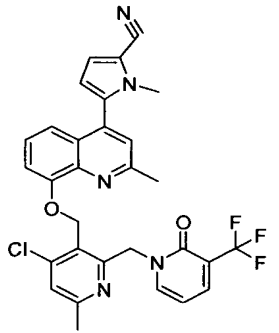
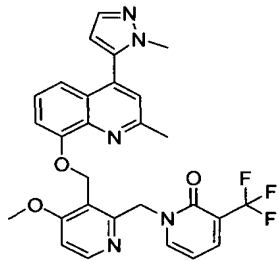
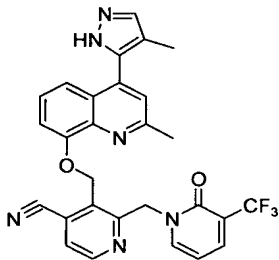
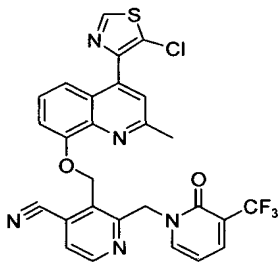
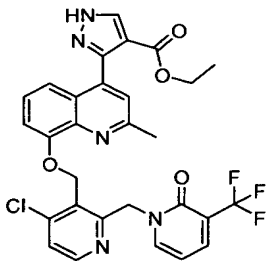
Tabela 1:		
668.		578,2
669.		536,0
670.		531,1
671.		568,0
672.		598,0

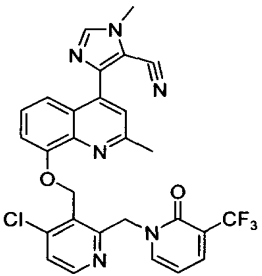
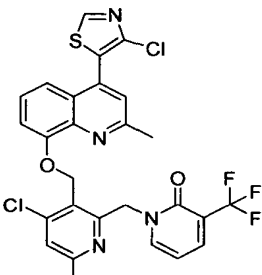
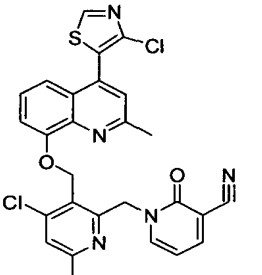
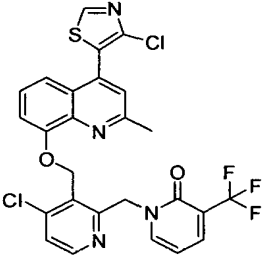
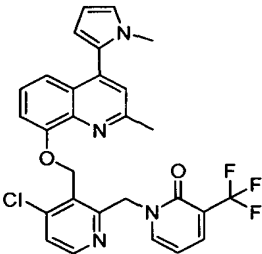
Tabela 1:		
673.		565,0
674.		591,0
675.		548,0
676.		577,0
677.		539,1

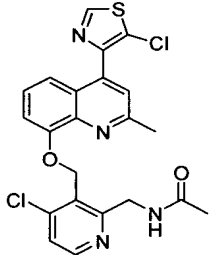
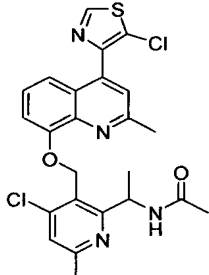
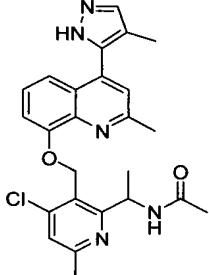
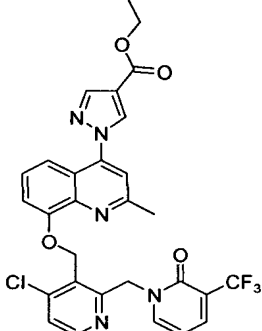
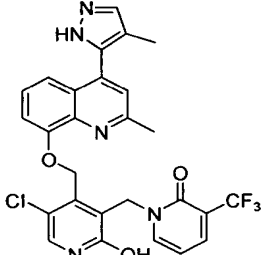
Tabela 1:		
678.		473,0
679.		500,9
680.		464,0
681.		598,0
682.		556,0

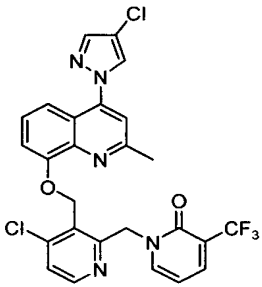
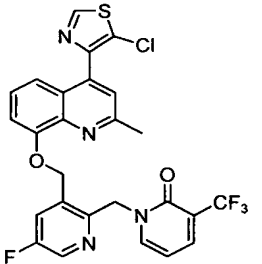
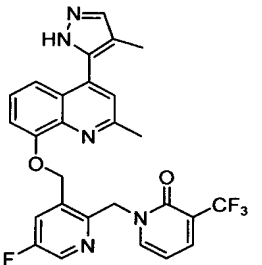
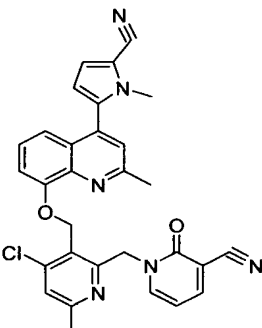
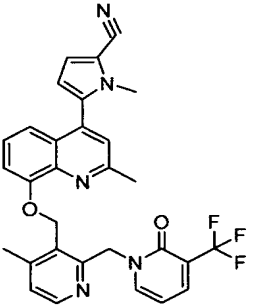
Tabela 1:		
683.		560,0
684.		561,0
685.		524,1
686.		535,1
687.		544,1

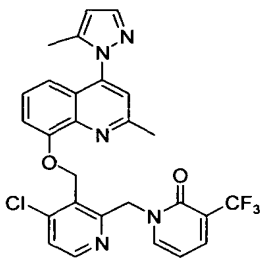
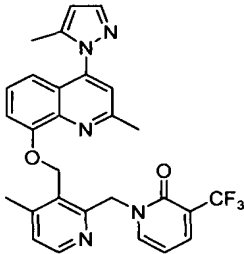
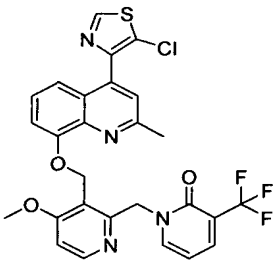
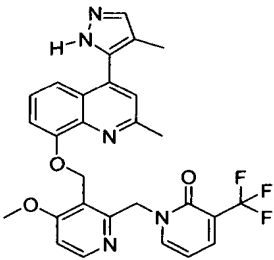
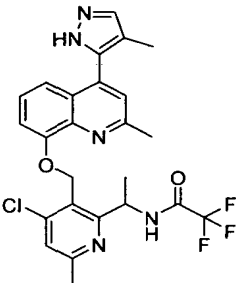
Tabela 1:		
688.		540,1
689.		520,1
690.		573,0
691.		536,0
692.		518,0

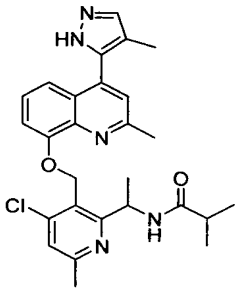
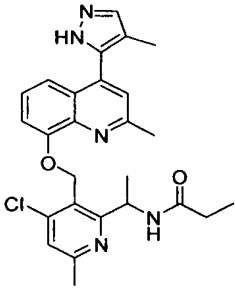
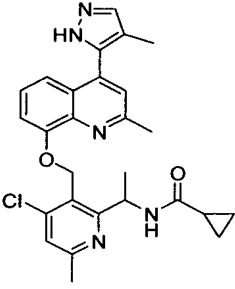
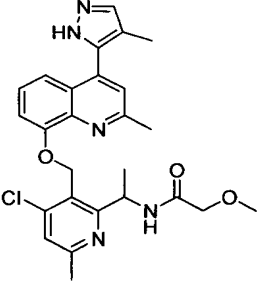
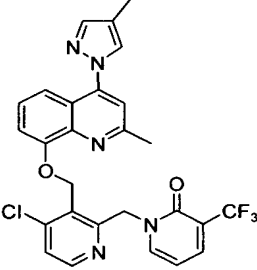
Tabela 1:		
693.		492,0
694.		478,0
695.		490,0
696.		494,0
697.		540,0

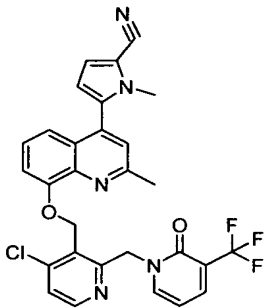
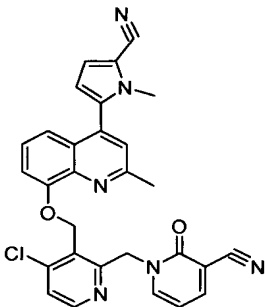
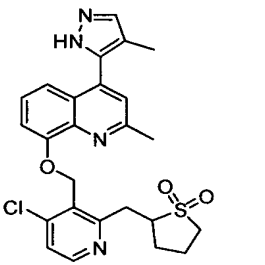
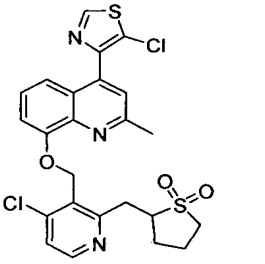
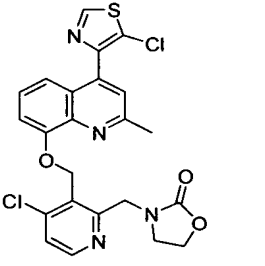
Tabela 1:		
698.		564,0
699.		521,0
700.		497,0
701.		533,9
702.		501,0

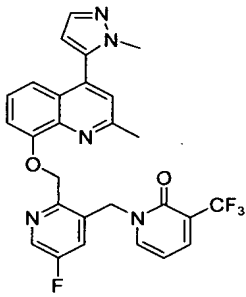
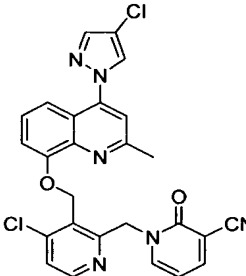
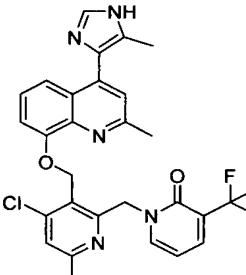
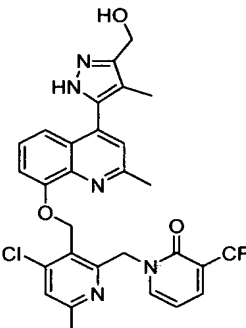
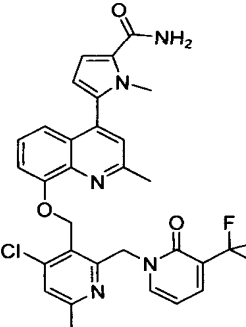
Tabela 1:		
703.		524,1
704.		517,0
705.		553,9
706.		584,0
707.		596,0

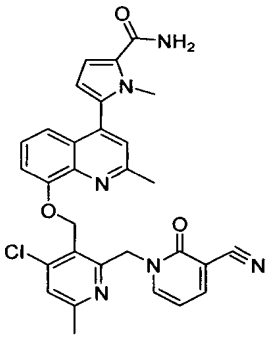
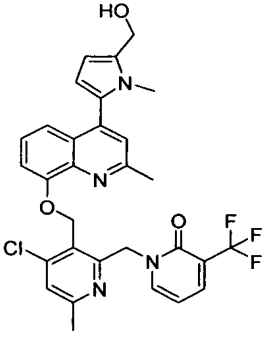
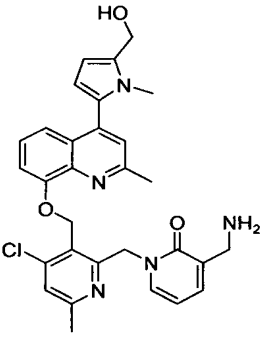
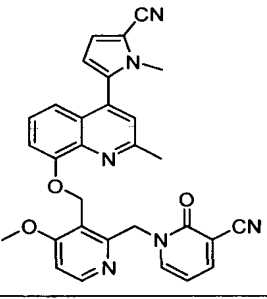
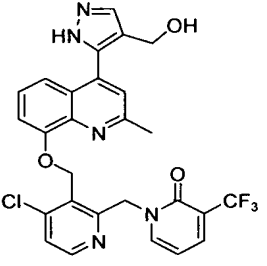
Tabela 1:		
708.		553,0
709.		583,0
710.		544,1
711.		517,0
712.		556,0

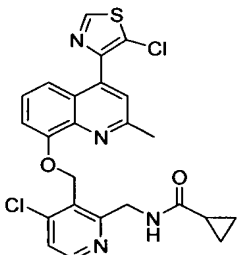
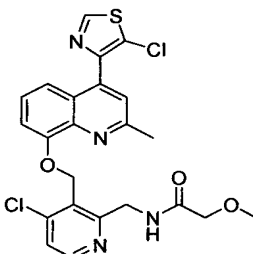
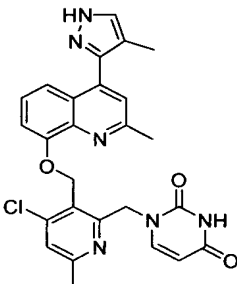
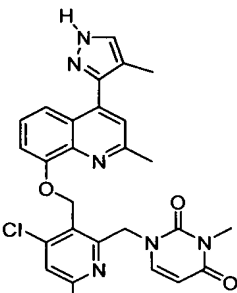
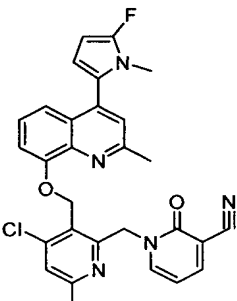
Tabela 1:		
713.		498,6
714.		502,6
715.		503,0
716.		517,0
717.		528,0

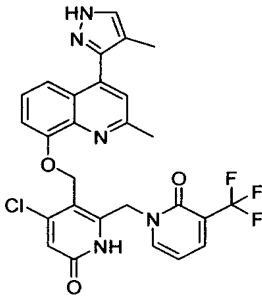
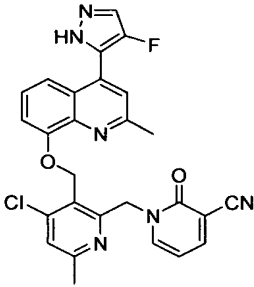
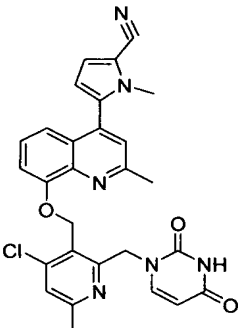
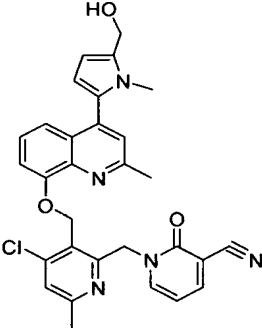
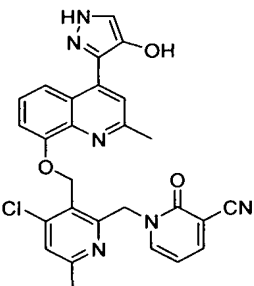
Tabela 1:		
718.		556,0
719.		515,0
720.		527,0
721.		540,1
722.		513,0

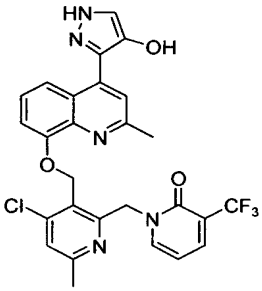
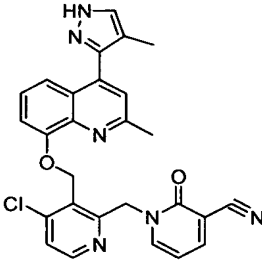
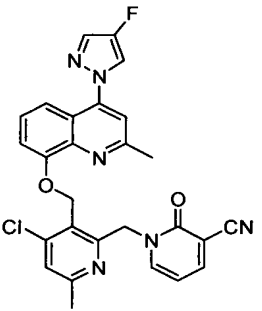
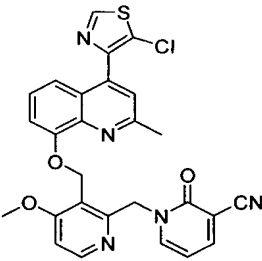
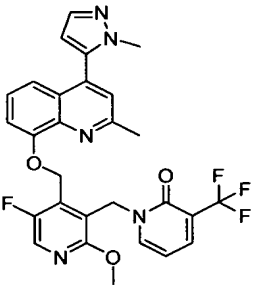
Tabela 1:		
723.		556,0
724.		497,0
725.		515,0
726.		530,0
727.		553,7

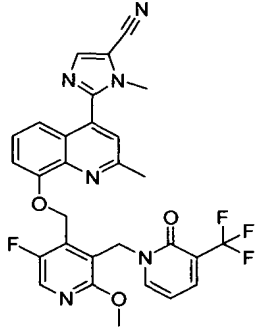
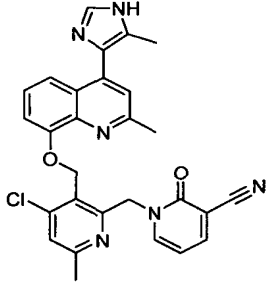
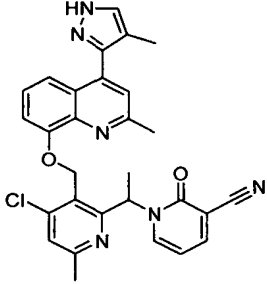
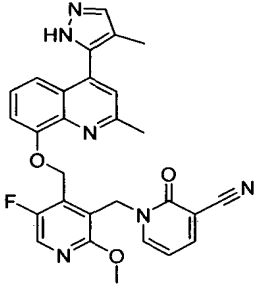
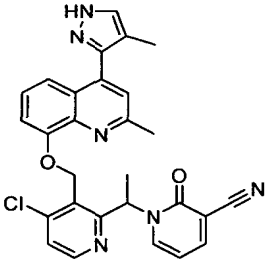
Tabela 1:		
728.		578,7
729.		511,0
730.		525,1
731.		511,0
732.		511,1

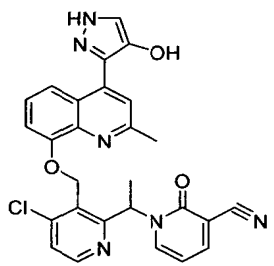
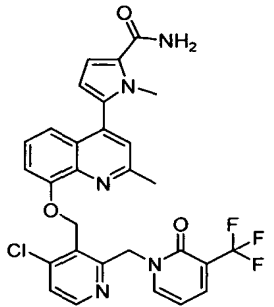
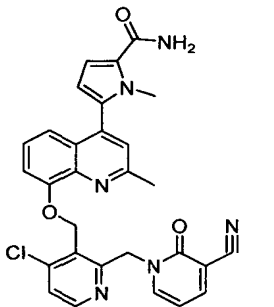
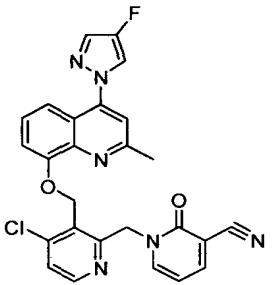
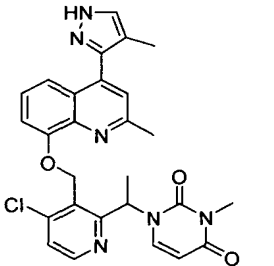
Tabela 1:		
733.		513,0
734.		581,6
735.		538,6
736.		500,6
737.		517,1

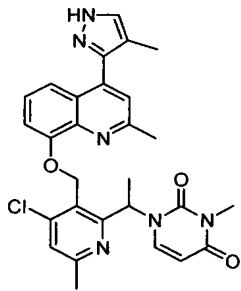
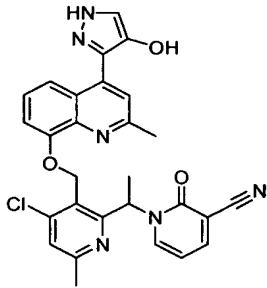
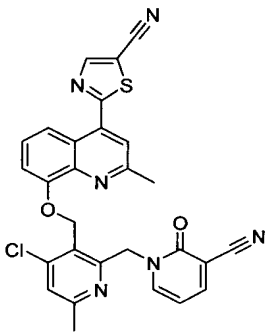
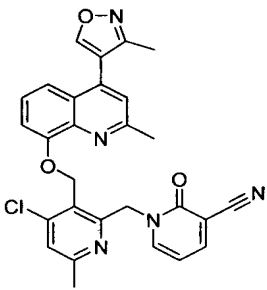
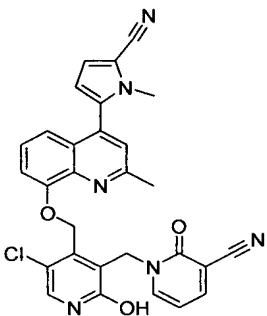
Tabela 1:		
738.		531,0
739.		527,0
740.		538,9
741.		511,7
742.		537,0

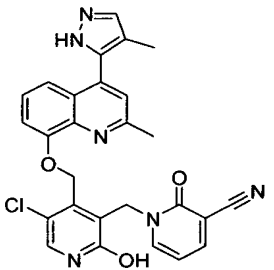
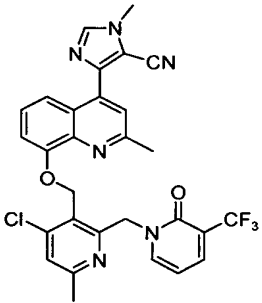
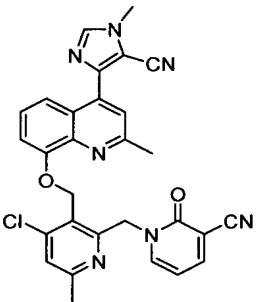
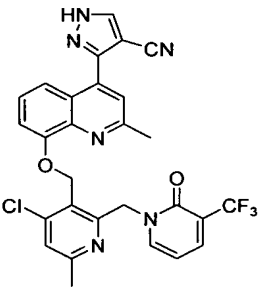
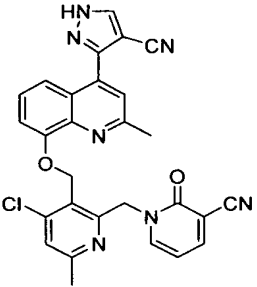
Tabela 1:		
743.		513,0
744.		579,0
745.		536,0
746.		565,0
747.		522,0

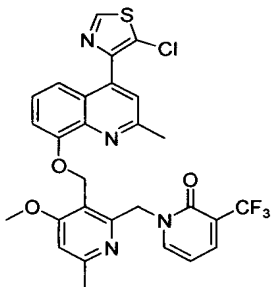
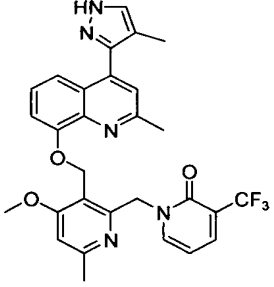
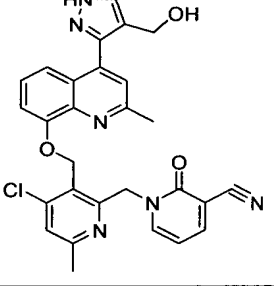
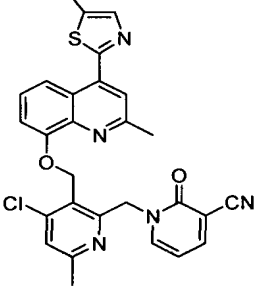
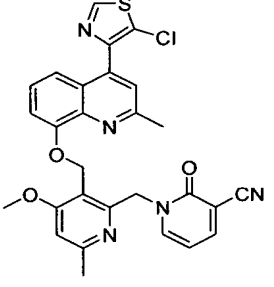
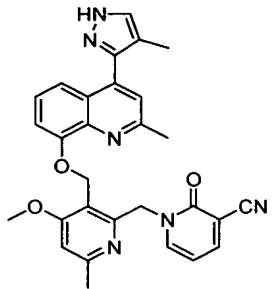
Tabela 1:		
748.		586,9
749.		550,0
750.		527,04
751.		532,0
752.		543,97

Tabela 1:		
753.		507,1 120

Exemplos específicos para a preparação de compostos de fórmula (I) são proporcionados nos seguintes exemplos. A menos que especificado de modo diverso todas as matérias-primas e todos os reagentes são de grau comercial padrão, e são usados sem purificação adicional, ou são prontamente preparados a partir de similares materiais por métodos de rotina. Os versados na técnica de síntese orgânica reconhecerão que as matérias-primas e condições de reação podem ser variadas incluindo etapas adicionais empregadas para produzir compostos englobados pela presente invenção.

Exemplo 1: Síntese de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina

A. 4-Imidazol-1-il-2-metil-quinolin-8-ol

Uma mistura de 4-cloro-2-metil-quinolin-8-ol (2,0 g, 10 mmols) e imidazol (3,53 g, 51,8 mmols) em dioxano (20 mL) foi aquecida até o refluxo por 28 h. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida sobre sílica-gel (elução com DCM / metanol a 10:1) para dar o composto do título. MS (m/z): 226,3 [M+H⁺].

B. (3,5-Dicloro-piridin-4-il)-metanol

NaBH₄ (0,838 g, 22,2 mmols) foi adicionado a uma solução agitada de 3,5-dicloro-piridina-4-carbaldeído (3,0 g, 17 mmols) em etanol (40 mL). Depois de agitar por 35 min em temperatura ambiente, a mistura da reação foi concentrada a vácuo, o resíduo foi redissolvido em acetato de etila (200 mL) e lavado com água (50 mL). A camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄, filtrada, e concentrada a vácuo para dar o composto do título. MS (m/z): 178,1 [M+H⁺].

C. 3,5-Dicloro-4-clorometil-piridina

SOCl₂ (2,3 mL, 32 mmols) foi adicionado gota a gota a uma solução agitada de (3,5-dicloro-piridin-4-il)-metanol (2,83 g, 15,9 mmols) em DCM (20 mL) durante 10 min. Depois de agitar por 35 min em temperatura ambiente, solução aquosa saturada de Na₂CO₃ (40 mL) e DCM (60 mL) foram adicionados à mistura da reação. A camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄, filtrada, e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida sobre sílica-gel (elução com EA / hexano a 1:4) para dar o composto do título. MS (m/z): 196,0 [M+H⁺].

10 D. 8-(3,5-Dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina

Cs₂CO₃ (59 mg, 0,18 mmol) foi adicionado a uma solução vigorosamente agitada de 3,5-dicloro-4-clorometil-piridina (48 mg, 0,25 mmol) e 4-imidazol-1-il-2-metil-quinolin-8-ol (20 mg, 89 µmol) em DMF (1 mL). Depois de agitar por 18 h em temperatura ambiente, o solvente foi removido a vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa usando um gradiente de acetonitrila em água com 0,1% de TFA para dar o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 385,5 [M+H⁺].

Exemplo 2: Síntese de *N*-[3,5-dicloro-4-(4-imidazol-1-il-2-metil-quinolin-8-iloximetil)-piridin-2-il]-*N*-metil-acetamida

20 A. 1-Óxido de 3,5-dicloro-4-clorometil-piridina

A uma solução de 3,5-dicloro-4-clorometil-piridina (0,55 g, 2,8 mmols) em DCM (10 mL) ácido 3-metil-benzenocarboperoxoico (2,9 g, 16,8 mmols) foi adicionado. Depois de agitar por 50 h em temperatura ambiente, solução aquosa saturada de Na₂CO₃ (20 mL) e DCM (40 mL) foram adicionados à mistura da reação. A camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄, filtrada, e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida sobre sílica-gel (elução com EA / hexano a 1:2) para dar o composto do título. MS (m/z): 214,2 [M+H⁺].

B. *N*-(3,5-dicloro-4-clorometil-piridin-2-il)-*N*-metil-acetamida

30 Oxalil dicloreto (45 µL, 0,47 mmol) foi adicionado gota a gota a uma solução de *N*-metil-acetamida (36 µL, 0,47 mmol) e 2,6-dimetil-piridina (55 µL, 0,47 mmol) em DCM anídrico (10 mL) a 0°C. Depois de agitar por 20

min, 1-óxido de 3,5-dicloro-4-clorometil-piridina (10 mg, 0,047 mmol) foi adicionado a isto e a agitação foi continuada de um dia para o outro a 45°C. Solução aquosa saturada de Na₂CO₃ (20 mL) e DCM (40 mL) foram adicionados à mistura da reação. A camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄,
 5 filtrada, e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida sobre sílica-gel (elução com EA / hexano a 1:3) para dar o composto do título. MS (m/z): 267,4 [M+H⁺].

C. *N*-[3,5-dicloro-4-(4-imidazol-1-il-2-metil-quinolin-8-iloximetil)-piridin-2-il]-*N*-metil-acetamida

10 *N*-(3,5-dicloro-4-clorometil-piridin-2-il)-*N*-metil-acetamida (48 mg, 0,18 mmol) foi reagido com 4-imidazol-1-il-2-metil-quinolin-8-ol (20 mg, 89 µmol) de acordo com a síntese de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina para dar o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 456,6 [M+H⁺].

15 Exemplo 9: Síntese de N1-[3,5-dicloro-4-(4-imidazol-1-il-2-metil-quinolin-8-iloximetil)-piridin-2-il]-etano-1,2-diamina

A. 4-Imidazol-1-il-2-metil-8-(2,3,5-tricloro-piridin-4-ilmetóxi)-quinolina

Uma solução de 1-óxido de 3,5-dicloro-4-clorometil-piridina (0,93 g, 4,4 mmols) em POCl₃ (15 mL) foi agitada a 100°C de um dia para o outro.
 20 Depois de remoção do solvente a vácuo, solução aquosa saturada de Na₂CO₃ (20 mL) e DCM (40 mL) foram adicionados à mistura da reação. A camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄, filtrada, e concentrada a vácuo e o resíduo foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. 2,3,5-Tricloro-4-clorometil-piridina (0,15 g, 0,67 mmol) foi reagido com 4-imidazol-
 25 1-il-2-metil-quinolin-8-ol (0,10 g, 0,45 mmol) de acordo com a síntese de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina para dar o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 421,4 [M+H⁺].

B. N1-[3,5-dicloro-4-(4-imidazol-1-il-2-metil-quinolin-8-iloximetil)-piridin-2-il]-etano-1,2-diamina

30 4-Imidazol-1-il-2-metil-8-(2,3,5-tricloro-piridin-4-ilmetóxi)-quinolina (20 mg, 48 µM) foi agitado em etano-1,2-diamina (1 mL) a 100°C por 1 h. No completamento da reação, o solvente foi removido a vácuo e o

resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa para dar o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 443,4 [M+H⁺].

Exemplo 15: Síntese de 8-(3,5-dicloro-2-metóxi-piridin-4-ilmetóxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina

5 A uma solução de 4-imidazol-1-il-2-metil-8-(2,3,5-tricloro-piridin-4-ilmetóxi)-quinolina (10 mg, 24 µM) em metanol anídrico (2 mL) metanolato de sódio (13 mg, 0,24 mmol) foi adicionado. Depois de agitar a 60°C por 2 h, o solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa para dar o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 415,2
10 [M+H⁺].

Exemplo 44: Síntese de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-5-flúor-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina

A. 5-Flúor-8-metóxi-2-metil-quinolin-4-ol

 Uma suspensão de 5-flúor-2-metóxi-fenilamina (3,3 g, 23
15 mmols), éster etílico de ácido 3-oxo-butírico (3,0 g, 23 mmols), ácido acético (120 µL), e drierite® (12,0 g) em etanol (20 mL) foi aquecida até o refluxo por 5 dias. A mistura da reação foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado a vácuo e purificado por cromatografia rápida sobre sílica-gel (elução com EA / hexano a 1:3) para dar éster etílico de
20 ácido 3-(5-flúor-2-metóxi-fenilamino)-but-2-enoico bruto.

 Uma solução de éster etílico de ácido 3-(5-flúor-2-metóxi-fenilamino)-but-2-enoico (1,8 g, 6,7 mmols) em éter difenílico (10,7 mL) foi aquecida até 250°C por 25 min. A mistura da reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com hexano, e filtrada para dar o composto do
25 título. MS (m/z): 208,1 [M+H⁺].

B. 4-Cloro-5-flúor-8-metóxi-2-metil-quinolina

 POCl₃ (3,4 mL, 36 mmols) foi adicionado gota a gota a 5-flúor-8-metóxi-2-metil-quinolin-4-ol (0,56 g, 2,7 mmols) a 0°C. O vaso da reação foi equipado com um tubo de secagem contendo P₄O₁₀ e aquecido até 118°C
30 por 2 h. A mistura da reação foi concentrada a vácuo e particionada entre DCM (30 mL), água (2 mL), e NH₃ aquoso concentrado (2 mL). A camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄, filtrada, e concentrada a vácuo. O resí-

duo foi purificado por cromatografia rápida sobre sílica-gel (elução com EA / DCM a 1:15) para dar o composto do título. MS (m/z): 226,5 [M+H⁺]

C. 4-Cloro-5-flúor-2-metil-quinolin-8-ol

4-Cloro-5-flúor-8-metóxi-2-metil-quinolina (0,440 g, 1,95 mmol) foi coevaporada em tolueno anídrico (2 x 15 mL). O resíduo foi dissolvido em DCM anídrico (25 mL) e BBr₃ (1 M em DCM, 9,8 mL, 9,8 mmols) foi adicionado gota a gota a -75°C. A mistura da reação foi deixada para aquecer até a temperatura ambiente durante 3,5 h. A mistura da reação foi em seguida concentrada a vácuo e o resíduo foi particionado entre DCM (10 mL) e água (7 mL). O pH da camada aquosa foi ajustado para 8 pela adição de solução aquosa saturada de NaHCO₃ e a camada aquosa foi extraída com DCM (2 x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas a vácuo para dar o composto do título. MS (m/z): 212,3 [M+H⁺].

D. 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-5-flúor-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina

4-Cloro-5-flúor-2-metil-quinolin-8-ol (100 mg, 0,47 mmol) foi reagido com imidazol de acordo com a síntese de 4-imidazol-1-il-2-metil-quinolin-8-ol. O fenol resultante foi alquilado de acordo com a síntese de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina para dar o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 403,6 [M+H⁺].

Exemplo 45: Síntese de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolina

A. 4-Bromo-8-metóxi-2-metil-quinolina

8-Metóxi-2-metil-quinolin-4-ol (9,0 g, 48 mmols) e POBr₃ (53 g, 185 mmols) foi colocado em um frasco de fundo redondo, equipado com um tubo de secagem contendo P₄O₁₀. Depois de agitar por 40 min a 120°C, a mistura da reação foi resfriada até a temperatura ambiente e vertida sobre gelo. A mistura foi em seguida extraída com DCM (2 x 200 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida sobre sílica-gel (elução com DCM / EA a 10:1) para dar o composto do título. MS (m/z): 252,4 [M+H⁺].

B. 4-Bromo-2-metil-quinolin-8-ol

BBr₃ (DCM a 1 M, 108 mL, 108 mmols) foi adicionado gota a gota a uma solução agitada de 4-bromo-8-metóxi-2-metil-quinolina (7,8 g, 31 mmols) e tri-isopropil-silano (6,2 mL, 31 mmols) em DCM anídrico (300 mL) a -80°C. A mistura da reação foi deixada para aquecer até a temperatura ambiente durante 4 h. A mistura da reação foi em seguida concentrada a vácuo e o resíduo foi particionado entre DCM (300 mL), água (50 mL), e NH₃ concentrado aquoso (20 mL). A camada aquosa foi extraída com DCM (2 x 300 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida sobre sílica-gel (elução com DCM / EA a 10:1) para dar o composto do título. MS (m/z): 238,3 [M+H⁺].

C. 2-Metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolin-8-ol

n-Butillítio (1,6 M em hexano, 6,0 mL, 9,7 mmols) foi adicionado gota a gota a uma solução agitada de 1-metil-1H-imidazol (0,83 mL, 11 mmols) em THF anídrico (60 mL) a -78°C. A mistura da reação foi deixada para aquecer até -40°C. Uma solução de ZnCl₂ (3,9 g, 28 mmols) em THF anídrico (28 mL) foi em seguida adicionada gota a gota a -40°C. A mistura da reação foi deixada para atingir a temperatura ambiente e foi em seguida transferida para uma suspensão de Pd(PPh₄)₄ (340 mg, 0,29 mmol) e 4-bromo-2-metil-quinolin-8-ol (1,0 g, 4,2 mmols) em dioxano anídrico (20 mL). Depois de agitar por 90 min a 80°C, a mistura da reação foi resfriada até a temperatura ambiente, MeOH (5 mL) foi adicionado e o solvente foi removido a vácuo. O resíduo foi particionado entre DCM (150 mL) e água (50 mL). O pH da camada aquosa foi ajustado para 11 por adição de solução aquosa concentrada de NH₃ e a camada aquosa foi extraída com DCM (2 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida sobre sílica-gel (elução com DCM / MeOH a 20:1) para dar o composto do título. MS (m/z): 240,2 [M+H⁺].

D. 8-(3,5-Dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolina

2-Metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolin-8-ol (16 mg, 67 μ mol) foi alquilado de acordo com a síntese de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina para dar o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 399,8 [M+H⁺].

5 Exemplo 50: Síntese de 8-[3-cloro-5-(tiazol-2-ilsulfanil)-piridin-4-ilmetóxi]-2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolina

Cs₂CO₃ (0,22 g, 0,68 mmol) foi adicionado a uma solução de 3,5-dicloro-piridina-4-carbaldeído (0,10 g, 0,57 mmol) e tiazol-2-tiol (0,10 g, 0,85 mmol) em THF (10 mL). Depois de agitar em temperatura ambiente de
10 um dia para o outro, o solvente foi removido a vácuo e solução aquosa saturada de NaCl (20 mL) e EA (40 mL) foram adicionados à mistura da reação. A camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄, filtrada, e concentrada a vácuo e o resíduo foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. O grupo aldeído em 3-cloro-5-(tiazol-2-ilsulfanil)-piridina-4-carbaldeído foi reduzido
15 conforme descrito para a síntese de (3,5-dicloro-piridin-4-il)-metanol para dar [3-cloro-5-(tiazol-2-ilsulfanil)-piridin-4-il]-metanol o qual foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. A conversão de [3-cloro-5-(tiazol-2-ilsulfanil)-piridin-4-il]-metanol em 3-cloro-4-clorometil-5-(tiazol-2-ilsulfanil)-piridina de acordo com a síntese de 3,5-dicloro-4-clorometil-piridina e reação
20 subsequente com 2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolin-8-ol de acordo com a síntese de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina produziu o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 480,2 [M+H⁺].

25 Exemplo 69: Síntese de éster metílico de ácido 5-cloro-4-(4-imidazol-1-il-2-metil-quinolin-8-iloximetil)-nicotínico

A. Éster metílico de ácido 5-cloro-4-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-nicotínico

Uma mistura de 3,5-dicloro-4-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridina (400 mg, 1,533 mmol), trietilamina (278 μ L, 1,993 mmol), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaládio(II)·DCM (PdCl₂(dppf)₂·DCM,
30 63 mg, 0,077 mmol) e peneiras moleculares de 4 Å (600 mg) em MeOH (10 mL) foi agitada a 120°C por 5 h sob uma atmosfera de monóxido de carbono 1,5 Mpa (15 bar). A reação foi filtrada e o solvente foi removido a vá-

cuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida sobre sílica-gel (eluição com misturas de hexano / EA) para dar o composto do título. MS (m/z): 286,0 [M+H⁺].

B. Éster metílico de ácido 5-cloro-4-hidroximetil-nicotínico

5 Mono-hidrato de ácido p-toluenossulfônico (26,7 mg, 0,140 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de éster metílico de ácido 5-cloro-4-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-nicotínico (20 mg, 0,070 mmol) em MeOH (4 mL). Depois de agitar por 60 min em temperatura ambiente, a mistura da reação foi concentrada a vácuo e o resíduo foi particionado entre EA
10 (10 mL) e solução saturada de NaHCO₃ (10 mL). Depois de extração da camada aquosa com DCM (2 x 10 mL) as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas a vácuo. O composto do título resultante foi usado para a reação seguinte sem purificação. MS (m/z): 202,0 [M+H⁺].

15 C. Éster metílico de ácido 5-cloro-4-clorometil-nicotínico

Trifenilfosfina ligada a polímero (3 mmols /g, 234 mg, 0,702 mmol) e CCl₄ (400 µL) foram adicionados a uma solução agitada de éster metílico de ácido 5-cloro-4-hidroximetil-nicotínico (14,2 mg, 0,070 mmol) em DCM (4 mL). Depois de agitar por 2 h em temperatura ambiente, a mistura da reação foi filtrada e concentrada a vácuo. O composto
20 do título resultante foi usado para a reação seguinte sem purificação. MS (m/z): 220,1 [M+H⁺].

D. Éster metílico de ácido 5-cloro-4-(4-imidazol-1-il-2-metil-quinolin-8-iloximetil)-nicotínico

25 4-Imidazol-1-il-2-metil-quinolin-8-ol (19 mg, 0,084 mmol) foi alquilado com éster metílico de ácido 5-cloro-4-clorometil-nicotínico (25 mg, 0,077 mmol) de acordo com a síntese de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina por 3 dias em temperatura ambiente. Purificação por HPLC de fase reversa usando um gradiente de acetonitrila em água
30 com 0,1% de TFA para dar o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 409,1 [M+H⁺].

Exemplo 70: Síntese de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-2-metil-4-(5-metil-

tiazol-4-il)-quinolina e 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-2-metil-4-(5-metil-tiazol-2-il)-quinolina

A. 4-Bromo-5-metil-tiazol

Br₂ (3,4 mL, 66 mmols) foi adicionado gota a gota a uma solução
 5 agitada de 5-metil-tiazol (3,0 g, 30 mmols) em ácido acético em temperatura ambiente. Depois de agitar por 3,5 h em temperatura ambiente, a mistura da reação foi aquecida até 50°C. Depois de agitar por 2 dias a 50°C, Br₂ (3,4 mL, 66 mmols) foi adicionado. Depois de agitar por 4 d a 35°C, a mistura da reação foi particionado entre DCM (150 mL) e NaCl concentrado aquoso (50
 10 mL). A camada aquosa foi extraída com DCM (150 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com Na₂CO₃ aquoso (1 M, 150 mL), pentahidrato de tiosulfato de sódio aquoso (1,2 M, 2 x 50 mL), secadas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida sobre sílica-gel (eluição com EA / hexano a 1:10) para dar
 15 o composto do título. MS (m/z): 180,1 [M+H⁺].

B. 2-Metil-4-(5-metil-tiazol-4-il)-quinolin-8-ol e 2-metil-4-(5-metil-tiazol-2-il)-quinolin-8-ol

Uma solução de 4-bromo-5-metil-tiazol (129 mg, 0,725 mmol) em THF anídrico (2,0 mL) foi adicionada gota a gota a uma solução agitada
 20 de *terc.*-butillítio (pentano a 1,7 M, 1,28 mL, 2,17 mmols) em THF anídrico (2,0 mL) a -95°C. A mistura da reação foi deixada para aquecer até -40°C. Uma solução de ZnCl₂ (0,302 g, 2,21 mmols) em THF anídrico (28 mL) foi em seguida adicionada gota a gota a -40°C. A mistura da reação foi deixada para atingir a temperatura ambiente e foi em seguida transferida para uma
 25 suspensão de Pd(PPh₄)₄ (75 mg, 0,32 mmol) e 4-bromo-2-metil-quinolin-8-ol (73 mg, 0,063 mmol) em dioxano anídrico (1,5 mL). Depois de agitar por 90 min a 80°C, a mistura da reação foi resfriada até a temperatura ambiente, MeOH (1 mL) foi adicionado e o solvente foi removido a vácuo. O resíduo foi particionado entre DCM (30 mL) e água (5 mL). O pH da camada aquosa foi
 30 ajustado para 11 pela adição de solução aquosa concentrada de NH₃ e a camada aquosa foi extraída com DCM (2 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas a vá-

cuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida sobre sílica-gel (eluição com DCM / MeOH a 20:1) para dar uma mistura dos compostos do título. MS (m/z): 257,2 [M+H⁺].

5 C. 8-(3,5-Dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-2-metil-4-(5-metil-tiazol-4-il)-quinolina e 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-2-metil-4-(5-metil-tiazol-2-il)-quinolina

Uma mistura de 2-metil-4-(5-metil-tiazol-4-il)-quinolin-8-ol e 2-metil-4-(5-metil-tiazol-2-il)-quinolin-8-ol (38 mg, 0,15 mmol) foi alquilada de acordo com a síntese de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina para dar os compostos do título puros como o sal de TFA. MS
10 (m/z): 416,1 [M+H⁺].

Exemplo 79: Síntese de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-2-metil-4-(2H-pirazol-3-il)-quinolina

A. 1-Benziloximetil-1H-pirazol

Clorometoximetil-benzeno (pureza ~60%, 2,0 mL, 14 mmols) foi
15 adicionado gota a gota a uma solução agitada de 1H-pirazol (1,93 g, 28,4 mmols) em DMF (10 mL) a 0°C. A mistura da reação foi deixada para aquecer até a temperatura ambiente e agitada por um adicional de 1,5 h. A reação foi em seguida extinta pela adição de NH₃ concentrado aquoso (1 mL). A mistura da reação foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por
20 cromatografia rápida sobre sílica-gel (eluição com DCM / MeOH a 1:20) para dar o composto do título. MS (m/z): 189,0 [M+H⁺].

B. 4-(2-Benziloximetil-2H-pirazol-3-il)-8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-2-metil-quinolina

1-Benziloximetil-1H-pirazol (158 mg, 0,84 mmol) foi reagido com
25 4-bromo-2-metil-quinolin-8-ol (80 mg, 0,340 mmol) de acordo com a síntese de 2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolin-8-ol. O produto resultante foi alquilado de acordo com a síntese de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina para dar o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 505,84 [M+H⁺].

30 C. 8-(3,5-Dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-2-metil-4-(2H-pirazol-3-il)-quinolina

Uma solução de 4-(2-benziloximetil-2H-pirazol-3-il)-8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-2-metil-quinolina sal de TFA (10 mg) em TFA (1,35

mL) e DCM (0,15 mL) foi agitada em um vaso de reação selado a 80°C por 2,5 h. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa usando um gradiente de acetonitrila em água com 0,1% de TFA para dar o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 385,0 [M+H⁺].

Exemplo 85: Síntese de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-2-metil-4-(4-metil-tiazol-5-il)-quinolina

A. Ácido 8-((3,5-cicloropiridin-4-il)metóxi)-2-metilquinolin-4-ilborônico

Uma suspensão de bis(pinacolato)diborano (0,77 g, 3,0 mmols), 4-bromo-8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-2-metil-quinolina (0,40 g, 1,0 mmol), acetato de potássio (0,30 g, 3,0 mmols), e Pd(dppf)Cl₂ (82 mg, 0,10 mmol) em DMSO anídrico desoxigenado (7 mL) foi aquecida até 85°C por 2 h. O solvente foi em seguida removido a vácuo e o resíduo foi purificado por H-PLC de fase reversa usando um gradiente de acetonitrila em água com 0,1% de TFA para dar o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 362,9 [M+H⁺].

B. 8-(3,5-Dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-2-metil-4-(4-metil-tiazol-5-il)-quinolina

Uma suspensão de ácido 8-((3,5-dicloropiridin-4-il)metóxi)-2-metilquinolin-4-ilborônico sal de TFA (14,6 mg), 5-bromo-4-metil-tiazol (Takeda; Minato; *Yakugaku Zasshi*; 71; **1951**; 1242; Chem.Abstr.; **1952**; 5583) (6,0 mg, 24 µmol), Pd(PPh₃)₄ (2 mg, 2 µmol), e Na₂CO₃ (12 mg, 0,11 mmol) em dioxano desoxigenada (0,7 mL) e H₂O desoxigenado (70 µL) foi agitada em um vaso de reação selado a 100°C por 22 h. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa usando um gradiente de acetonitrila em água com 0,1% de TFA para dar o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 416,4 [M+H⁺].

Exemplo 86: Síntese de éster metílico de ácido 3-{5-cloro-4-[2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il}-propiónico

A. (3-Bromo-5-cloro-piridin-4-il)-metanol

Uma solução de LDA (7,94 mL, 1,8 M em THF / heptano / etilbenzeno, 14,3 mmols) em THF anídrico (30 mL) a -78°C sob Ar foi tratada gota a gota com uma solução de 3-bromo-5-cloro-piridina (2,5 g, 13,0

mmols) em THF anídrico (30 mL). A solução foi agitada a -78°C por 30 min, em seguida uma solução de formato de etila (10,46 mL, 130 mmols) em THF anídrico (30 mL) foi adicionada gota a gota. A solução resultante foi agitada a -78°C por 1,5 h e em seguida tratada com NaHCO_3 saturado com vigorosa agitação. A mistura extinta foi extraída com EA (2 x 25 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com NaHCO_3 saturado (15 mL) e secados Na_2SO_4 . O resíduo foi purificado por cromatografia rápida sobre sílica-gel com EA / hexano para proporcionar 3-bromo-5-cloro-piridina-4-carbaldeído como um sólido amarelo. Redução do aldeído de acordo com a síntese de (3,5-dicloro-piridin-4-il)-metanol produziu o composto do título. MS (m/z): 224,0 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

B. 8-(3-Bromo-5-cloro-piridin-4-ilmetóxi)-2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolina

Conversão de (3-bromo-5-cloro-piridin-4-il)-metanol no correspondente cloreto 3-bromo-5-cloro-4-clorometil-piridina de acordo com a síntese de 3,5-dicloro-4-clorometil-piridina, e subsequente reação com 2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolin-8-ol de acordo com a síntese de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina produziu o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 445,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

C. Éster metílico de ácido 3-{5-cloro-4-[2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il}-acrílico

A uma solução de 8-(3-bromo-5-cloro-piridin-4-ilmetóxi)-2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolina (80 mg, 0,18 mmol) e éster metílico de ácido acrílico (0,30 g, 3,5 mmols) em DMF (3 mL) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (42 mg, 0,18 mmol) e tri-p-tolil-fosfano (110 mg, 0,36 mmol) foram adicionados. Agitação da solução a 90°C por 10 h e subsequente purificação por HPLC produziu o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 449,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

D. Éster metílico de ácido 3-{5-cloro-4-[2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il}-propiónico

A uma solução de éster metílico de ácido 3-{5-cloro-4-[2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il}-acrílico (8,8 mg, 0,02 mmol) em MeOH (1 mL) NaBH_4 (7 mg, 0,08 mmol) foi adicionado. Agi-

tação da solução por 1 h a 30°C e subsequente purificação por HPLC produziu o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 451,3 [M+H⁺].

Exemplo 87: Síntese de 1-[5-cloro-4-[2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il]-2-metóxi-etanona

5 A. 3-Bromo-5-cloro-4-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridina

A (3-bromo-5-cloro-piridin-4-il)-metanol (2,8 g, 12,7 mmols) dissolvido em DCM anídrico (80 mL) 3,4-di-hidro-2H-pirano (1,7 mL, 19,1 mmols) e mono-hidrato de *p*-TsOH (2,9 g, 15,2 mmols) foram adicionados e a solução foi agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente. A
10 mistura foi lavada com NaHCO₃ saturado e a camada orgânica foi separada e a solução aquosa extraída com DCM. Os extratos orgânicos combinados foram secados sobre Na₂SO₄ e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida sobre sílica-gel com EA / hexano para proporcionar o composto do título como um óleo amarelo. MS (m/z): 308,5 [M+H⁺].

15 B. 1-[5-Cloro-4-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-il]-2-metóxi-etanona

3-Bromo-5-cloro-4-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridina (0,30 g, 0,98 mmol) foi dissolvido em THF anídrico (15 mL) sob Ar e a solução foi resfriada até -78°C. *n*-BuLi (0,62 mL, hexanos a 1,6 M, 0,98 mmol) foi adicionado gota a gota e a mistura da reação foi agitada a -78°C por 0,5 h. Em
20 seguida éster metílico de ácido metóxi-acético (0,97 mL, 9,8 mmols) dissolvido em THF anídrico (10 mL) foi adicionado gota a gota e a agitação foi continuada a -78°C por 2 h. No completamento da reação, monitorada por TLC, NaHCO₃ saturado foi adicionado com vigorosa agitação. A mistura extinta foi extraída com EA (2 x 20 mL) e os extratos orgânicos combinados
25 foram lavados com NaHCO₃ saturado (20 mL) e secados sobre Na₂SO₄. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida sobre sílica-gel com EA / hexano para proporcionar o composto do título como um óleo incolor. MS (m/z): 300,5 [M+H⁺].

C. 1-(5-Cloro-4-hidroximetil-piridin-3-il)-2-metóxi-etanona

30 A uma solução de 1-[5-cloro-4-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-il]-2-metóxi-etanona (0,14 g, 0,46 mmol) em etanol (15 mL) mono-hidrato de *p*-TsOH foi adicionado. Depois de agitar de um dia para o outro

em temperatura ambiente, o solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida sobre sílica-gel com EA / hexano para proporcionar o composto do título como um óleo incolor. MS (m/z): 216,0 [M+H⁺].

D. 1-{5-Cloro-4-[2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il}-2-metóxi-etanona

Conversão de 1-(5-cloro-4-hidroximetil-piridin-3-il)-2-metóxi-etanona no correspondente cloreto 1-(5-cloro-4-clorometil-piridin-3-il)-2-metóxi-etanona de acordo com a síntese de 3,5-dicloro-4-clorometil-piridina, e subsequente reação com 2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolin-8-ol de acordo com a síntese de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina produziu o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 437,2 [M+H⁺].

Exemplo 91: Síntese de 8-(3,5-Dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-2-fluorometil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolina

A. 4-Bromo-2-fluorometil-quinolin-8-ol

Uma solução de lítio di-isopropilamida (1,8 M em THF, 0,70 mL, 1,3 mmol) em THF anídrico (1,0 mL) foi adicionada gota a gota a uma solução agitada de 4-bromo-2-metil-quinolin-8-ol (100 mg, 0,420 mmol) em THF anídrico (1,0 mL) a -80°C. Depois de agitar por 1 h a -80°C, uma solução de N-fluorobenzenossulfonimida (331 mg, 1,05 mmol) em THF anídrico (1 mL) foi adicionada gota a gota a -100°C. A mistura da reação foi deixada para aquecer até -20°C e foi em seguida extinta pela adição de NH₄Cl concentrado aquoso (0,4 mL). A mistura foi particionado entre DCM (30 mL) e água (5 mL). A camada aquosa foi extraída com DCM (2 x 10 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida sobre sílica-gel (eluição com DCM) para dar o composto do título. MS (m/z): 258,1 [M+H⁺].

B. 8-(3,5-Dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-2-fluorometil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolina

Ligação de 1-metil-1H-pirazol (27 mg, 0,33 mmol) com 4-bromo-2-fluorometil-quinolin-8-ol (21 mg, 0,082 mmol) de acordo com a síntese de 2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolin-8-ol, e subsequente alquilação de

acordo com a síntese de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina produziu o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 417,4 [M+H⁺].

5 Exemplo 94: Síntese de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-4-(2-fluorometil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-quinolina

A. 1-Fluorometil-1H-pirazol

Trifluoreto de dietilaminoenxofre (4,5 mL, 34 mmols) foi adicionado gota a gota a uma solução agitada de pirazol-1-il-metanol (3,34 g, 34,1 mmols) em THF anídrico (67 mL) a -80°C. A mistura da reação foi deixada
10 para aquecer até a temperatura ambiente e foi em seguida concentrada a vácuo. O resíduo foi particionado entre DCM (100 mL) e água (30 mL). O pH da camada aquosa foi ajustado para 8 pela adição de NHCO₃ sólido. A camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄, filtrada, e concentrada a vácuo para dar o composto do título. MS (m/z): 101,0 [M+H⁺].

15 B. 8-(3,5-Dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-4-(2-fluorometil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-quinolina

Ligação de 1-fluorometil-1H-pirazol (79 mg, 0,79 mmol) com 4-bromo-2-fluorometil-quinolin-8-ol (75 mg, 0,32 mmol) de acordo com a síntese de 2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolin-8-ol usando lítio diisopropilamida (1,8 M em THF, 0,74 mL, 1,3 mmol) como a base, e subsequente alquilação de acordo com a síntese de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina produziu o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 417,0 [M+H⁺].

25 Exemplo 110: Síntese de 8-[3-(1-butil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-5-cloro-piridin-4-ilmetóxi]-2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolina

A. 3-Cloro-5-(1H-imidazol-2-ilsulfanil)-piridina-4-carbaldeído

Uma mistura de 3,5-dicloro-piridina-4-carbaldeído (600 mg, 3,41 mmols), 1H-imidazol-2-tiol (341 mg, 3,41 mmols) e Cs₂CO₃ (1,33 g, 4,09 mmols) em THF (10 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 8,5 h.
30 O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi particionado entre EA (30 mL) e salmoura (30 mL). Depois de extração da camada aquosa com EA (2 x 30 mL) as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre

Na₂SO₄, filtradas, e concentradas a vácuo. O composto do título resultante foi usado para a reação seguinte sem purificação. MS (m/z): 240,0 [M+H⁺].

B. [3-Cloro-5-(1*H*-imidazol-2-ilsulfanil)-piridin-4-il]-metanol

NaBH₄ (30,8 mg, 0,82 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de 3-cloro-5-(1*H*-imidazol-2-ilsulfanil)-piridina-4-carbaldeído (130 mg, 0,54 mmol) em etanol (4 mL). Depois de agitar por 30 min em temperatura ambiente, a mistura da reação foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa usando um gradiente de acetonitrila em água com 0,1%TFA para dar o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 242,0 [M+H⁺].

C. [3-(1-Butil-1*H*-imidazol-2-ilsulfanil)-5-cloro-piridin-4-il]-metanol

Sob atmosfera de argônio éster dibutílico de ácido sulfúrico (37,3 µL, 0,189 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de [3-cloro-5-(1*H*-imidazol-2-ilsulfanil)-piridin-4-il]-metanol (65 mg, 0,270 mmol) e 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU, 40,5 µL, 0,270 mmol) em DCM (6 mL) e DMF (1 mL). Depois de agitar por 2,5 h em temperatura ambiente, a mistura da reação foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa usando um gradiente de acetonitrila em água com 0,1% de TFA para dar o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 298,2 [M+H⁺].

D. 3-(1-Butil-1*H*-imidazol-2-ilsulfanil)-5-cloro-4-clorometil-piridina
SOCl₂ (27 µL, 0,37 mmol) foi adicionado gota a gota a uma solução agitada de [3-(1-butil-1*H*-imidazol-2-ilsulfanil)-5-cloro-piridin-4-il]-metanol (22 mg, 0,74 mmol) em DCM (4 mL). Depois de agitar por 1 h em temperatura ambiente, solução aquosa saturada de Na₂CO₃ (5 mL) e DCM (5 mL) foi adicionada à mistura da reação. A camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄, filtrada, e concentrada a vácuo. O composto do título resultante foi usado para a reação seguinte sem purificação. MS (m/z): 316,1 [M+H⁺].

E. 8-[3-(1-Butil-1*H*-imidazol-2-ilsulfanil)-5-cloro-piridin-4-ilmetóxi]-2-metil-4-(2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-quinolina

Cs₂CO₃ (26,5 mg, 0,081 mmol) foi adicionado a uma solução vigorosamente agitada de 3-(1-butil-1*H*-imidazol-2-ilsulfanil)-5-cloro-4-

clorometil-piridina (21,5 mg, 0,068 mmol) e 2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-ol (17,6 mg, 0,074 mmol) em DMF (1 mL). Depois de agitar por 1 h em temperatura ambiente o solvente foi removido a vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa usando um gradiente de acetonitrila em água com 0,1% de TFA para dar o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 519,1 [M+H⁺].

Exemplo 122: Síntese de 3-[5-cloro-4-(4-imidazol-1-il-2-metil-quinolin-8-iloximetil)-piridin-3-il]-*N,N*-dimetil-propionamida

A. 8-(3-Bromo-5-cloro-piridin-4-ilmetóxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina

Reação de 3-bromo-5-cloro-4-clorometil-piridina com 4-imidazol-1-il-2-metil-quinolin-8-ol de acordo com a síntese de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina produziu o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 431,3 [M+H⁺].

B. 3-[5-Cloro-4-(4-imidazol-1-il-2-metil-quinolin-8-iloximetil)-piridin-3-il]-*N,N*-dimetil-acrilamida

Reação de 8-(3-bromo-5-cloro-piridin-4-ilmetóxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina (10 mg, 0,023 mmol) com *N,N*-dimetil-acrilamida (46 mg, 0,46 mmol) de acordo com a síntese de éster metílico de ácido (3-{5-cloro-4-[2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il}-acrílico produziu o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 448,6 [M+H⁺].

C. 3-[5-Cloro-4-(4-imidazol-1-il-2-metil-quinolin-8-iloximetil)-piridin-3-il]-*N,N*-dimetil-propionamida

Redução do grupo vinila em 3-[5-cloro-4-(4-imidazol-1-il-2-metil-quinolin-8-iloximetil)-piridin-3-il]-*N,N*-dimetil-acrilamida (7,4 mg, 0,017 mmol) com NaBH₄ (quantidades de 2 espátulas) de acordo com a síntese de éster metílico de ácido 3-{5-cloro-4-[2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il}-propiónico produziu o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 450,4 [M+H⁺].

Exemplo 126: Síntese de 8-[3-cloro-5-(2-metanossulfonil-etil)-piridin-4-ilmetóxi]-2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolina

A. 8-(3-Bromo-5-cloro-piridin-4-ilmetóxi)-2-metil-4-(2-metil-2H-

pirazol-3-il)-quinolina

Reação de 3-bromo-5-cloro-4-clorometil-piridina com 2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-ol de acordo com a síntese de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina produziu o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 445,2 [M+H⁺].

B. 8-[3-Cloro-5-(2-metanossulfonil-vinil)-piridin-4-ilmetóxi]-2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolina

Reação de 8-(3-bromo-5-cloro-piridin-4-ilmetóxi)-2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolina (15 mg, 0,034 mmol) com metanossulfonil-eteno (59,2 mL, 0,68 mmol) de acordo com a síntese de éster metílico de ácido (3-{5-cloro-4-[2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il}-acrílico produziu o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 469,2 [M+H⁺].

C. 8-[3-Cloro-5-(2-metanossulfonil-etil)-piridin-4-ilmetóxi]-2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolina

Redução do grupo vinila em 8-[3-cloro-5-(2-metanossulfonil-vinil)-piridin-4-ilmetóxi]-2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolina (6,6 mg, 0,014 mmol) com NaBH₄ (5,3 mg, 0,14 mmol) de acordo com a síntese de éster metílico de ácido 3-{5-cloro-4-[2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il}-propiónico produziu o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 471,3 [M+H⁺].

Exemplo 138: Síntese de 8-(3-cloro-5-metoximetil-piridin-4-ilmetóxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina

A. 5-Cloro-4-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridina-3-carbaldeído
Reação de 3-bromo-5-cloro-4-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridina (0,36 g, 1,0 mmol) com éster etílico de ácido fórmico (1,6 mL, 20 mmols) de acordo com a síntese de 1-[5-cloro-4-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-il]-2-metóxi-etanona produziu o composto do título. MS (m/z): 256,0 [M+H⁺].

B. [5-Cloro-4-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-il]-metanol

Redução do grupo aldeído em 5-cloro-4-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridina-3-carbaldeído de acordo com a síntese de (3,5-dicloro-

piridin-4-il)-metanol produziu o composto do título. MS (m/z): 258,2 [M+H⁺].

C. (3-Cloro-5-metoximetil-piridin-4-il)-metanol

A uma solução de [5-cloro-4-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-il]-metanol (39 mg, 0,15 mmol) em DMF (1,5 mL) NaH (7 mg, 0,16 mmol) e iodometano (14,2 µL, 0,22 mmol) foram adicionados at 0°C e a agitação foi continuada de um dia para o outro em temperatura ambiente. Purificação por HPLC e subsequente desproteção do grupo tetra-hidropirânica por agitação de 3-cloro-5-metoximetil-4-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridina por 3 h na solução de ACN / H₂O oriunda da HPLC produziu o composto do título como sal de TFA. MS (m/z): 188,3 [M+H⁺].

D. 8-(3-Cloro-5-metoximetil-piridin-4-ilmetóxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina

Conversão de (3-cloro-5-metoximetil-piridin-4-il)-metanol no correspondente cloreto 3-cloro-4-clorometil-5-metoximetil-piridina de acordo com a síntese de 3,5-dicloro-4-clorometil-piridina, e subsequente reação com 4-imidazol-1-il-2-metil-quinolin-8-ol de acordo com a síntese de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina produziu o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 395,2 [M+H⁺].

Exemplo 165: Síntese de 2-{5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-1-óxi-piridina-3-sulfinil}-N,N-dimetil-acetamida

A. (3-Cloro-5-mercapto-piridin-4-il)-metanol

Sob atmosfera de argônio uma mistura de 3,5-dicloro-piridina-4-carbaldeído (3,00 g, 17,05 mmols) e hidrato de hidrossulfeto de sódio (flocos a 70%, 1,37 g, 17,05 mmols) em DMF (20 mL) foi agitada a 0°C por 15 min. NaBH₄ (8,52 g, 17,05 mmols) foi adicionado. Depois de 30 min a 0°C a solução foi filtrada e o solvente foi removido a vácuo. O composto do título resultante foi usado para a reação seguinte sem purificação. MS (m/z): 176,0 [M+H⁺].

B. 2-(5-Cloro-4-hidroximetil-piridin-3-ilsulfanil)-N,N-dimetil-acetamida

NaHCO₃ (944 mg, 1,71 mmol) foi adicionado a uma solução agi-

tada de (3-cloro-5-mercapto-piridin-4-il)-metanol (300 mg, 1,71 mmol) e 2-cloro-*N,N*-dimetil-acetamida (176 μ L, 1,71 mmol) em DMF (5 mL). Depois de agitar por 15 min em temperatura ambiente o solvente foi removido a vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa usando um gradiente de acetonitrila em água com 0,1% de TFA para dar o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 260,9 [M+H⁺].

C. 2-(5-Cloro-4-clorometil-piridin-3-ilsulfanil)-*N,N*-dimetil-acetamida

2-(5-Cloro-4-hidroximetil-piridin-3-ilsulfanil)-*N,N*-dimetil-acetamida (188 mg, 0,72 mmol) foi clorado com SOCl₂ de acordo com a síntese de 3,5-dicloro-4-clorometil-piridina e purificado por HPLC de fase reversa usando um gradiente de acetonitrila em água com 0,1% de TFA para dar o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 279,3 [M+H⁺].

D. 2-(5-Cloro-4-clorometil-1-óxi-piridina-3-sulfinil)-*N,N*-dimetil-acetamida

H₂O₂ (30% solução, 576 mg, 5,64 mmols) foi adicionado a uma solução agitada de 2-(5-cloro-4-clorometil-piridin-3-ilsulfanil)-*N,N*-dimetil-acetamida (56 mg, 0,201 mmol) em HOAc (10 mL). Depois de agitar por 1 d a 50°C o solvente foi removido a vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa usando um gradiente de acetonitrila em água com 0,1% de TFA para dar o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 310,9 [M+H⁺].

E. 2-{5-Cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-1-óxi-piridina-3-sulfinil}-*N,N*-dimetil-acetamida

2-(5-Cloro-4-clorometil-1-óxi-piridina-3-sulfinil)-*N,N*-dimetil-acetamida (6,2 mg, 0,020 mmol) foi alquilado com 2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-ol (6,2 mg, 0,026 mmol) de acordo com a síntese de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina para dar o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 514,0 [M+H⁺].

Exemplo 166: Síntese de 8-[3-cloro-5-(tiazol-2-ilsulfanil)-piridin-4-ilmetóxi]-4-isopropil-2-metil-quinolina

A. 4-Isopropil-2-metil-quinolin-8-ol

Uma solução de ZnCl_2 (0,29 g, 2,1 mmols) em THF anídrico (2,1 mL) foi adicionada gota a gota a uma solução agitada de isopropillítio (0,7 M em pentano, 1,6 mL, 1,1 mmol) a -92°C . A mistura da reação foi deixada para atingir a temperatura ambiente e foi em seguida transferida para uma suspensão de dicloro(1,2-bis(difenilfosfino)etano)paládio (II) (36 mg, 0,063 mmol) e 4-bromo-2-metil-quinolin-8-ol (75 mg, 0,32 mmol) em dioxano anídrico (1,1 mL). Depois de agitar por 2 h a 80°C , a mistura da reação foi resfriada até a temperatura ambiente, MeOH (5 mL) foi adicionado e o solvente foi removido a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida sobre sílica-gel (elução com DCM / MeOH a 20:1) para dar o composto do título. MS (m/z): 202,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

B. 8-[3-Cloro-5-(tiazol-2-ilsulfanil)-piridin-4-ilmetóxi]-4-isopropil-2-metil-quinolina

4-Isopropil-2-metil-quinolin-8-ol (25 mg, 0,12 mmol) foi alquilado com 3-cloro-4-clorometil-5-(tiazol-2-ilsulfanil)-piridina (24 mg, 0,087 mmol) de acordo com a síntese de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina para dar o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 442,1 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Exemplo 167: Síntese de 8-[2-cloro-4-(tiazol-2-ilsulfanil)-piridin-3-ilmetóxi]-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina

A. 2-Cloro-4-(tiazol-2-ilsulfanil)-piridina-3-carbaldeído

Introdução do grupo formila em 2,4-dicloro-piridina de acordo com a síntese de 3-bromo-5-cloro-piridina-4-carbaldeído e subsequente reação com tiazol-2-tiol de acordo com a síntese de 3-cloro-5-(tiazol-2-ilsulfanil)-piridina-4-carbaldeído produziu o composto do título. MS (m/z): 257,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

B. [2-Cloro-4-(tiazol-2-ilsulfanil)-piridin-3-il]-metanol

O grupo aldeído em 2-cloro-4-(tiazol-2-ilsulfanil)-piridina-3-carbaldeído foi reduzido conforme descrito para a síntese de (3,5-dicloro-piridin-4-il)-metanol para dar o composto do título o qual foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. MS (m/z): 259,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

C. 8-[2-Cloro-4-(tiazol-2-ilsulfanil)-piridin-3-ilmetóxi]-4-imidazol-1-

il-2-metil-quinolina

Conversão de [2-cloro-4-(tiazol-2-ilsulfanil)-piridin-3-il]-metanol no correspondente cloreto 2-cloro-3-clorometil-4-(tiazol-2-ilsulfanil)-piridina de acordo com a síntese de 3,5-dicloro-4-clorometil-piridina e subsequente
 5 reação com 4-imidazol-1-il-2-metil-quinolin-8-ol de acordo com a síntese de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina produziu o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 466,0 [M+H⁺].

Exemplo 171: Síntese de 2-{5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-ilsulfanil}-*N*-isopropil-*N*-metil-
 10 acetamida

A. Éster 2,4-dinitro-fenílico de ácido bromo-acético

Sob atmosfera de argônio bromo-acetila brometo (2,67 mL, 30,66 mmols) dissolvido em DCM (15 mL) foi adicionado dentro de 15 min a uma mistura de 2,4-dinitro-fenol (5,13 g, 27,88 mmols) e piridina (2,92 mL, 36,24 mmols) em DCM (40 mL) a 0°C. Depois de 1 h em temperatura ambi-
 15 ente, solução aquosa de ácido cítrico (10%, 30 mL) foi adicionada à mistura da reação. A camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄, filtrada, e concentrada a vácuo. O resíduo resultante recristalizou a partir de éter dietílico (75 mL) proporcionando o composto do título.

B. 2-Bromo-*N*-isopropil-*N*-metil-acetamida

Isopropil-metil-amina (154 µL, 1,48 mmol) foi adicionada a uma solução agitada de éster 2,4-dinitro-fenílico de ácido bromo-acético (450 mg, 1,48mmol) em DCM (4 mL). Depois de agitar por 3 h em temperatura ambi-
 20 ente a camada orgânica foi extraída duas vezes com solução a 0,1 M de NaOH (30 mL). A camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄, filtrada, e concentrada a vácuo. O composto do título resultante foi usado para a reação seguinte sem purificação. MS (m/z): 194,0 [M+H⁺].

C. 2-(5-Cloro-4-hidroximetil-piridin-3-ilsulfanil)-*N*-isopropil-*N*-metil-acetamida

(3-Cloro-5-mercapto-piridin-4-il)-metanol (145 mg, 0,83 mmol) foi
 30 alquilado por 2-bromo-*N*-isopropil-*N*-metil-acetamida (160 mg, 0,83 mmol) de acordo com a síntese de 2-(5-cloro-4-hidroximetil-piridin-3-ilsulfanil)-*N,N*-

dimetil-acetamida para dar o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 289,0 [M+H⁺].

D. 2-(5-Cloro-4-clorometil-piridin-3-ilsulfanil)-*N*-isopropil-*N*-metil-acetamida

5 2-(5-Cloro-4-hidroximetil-piridin-3-ilsulfanil)-*N*-isopropil-*N*-metil-acetamida (7,5mg, 0,026 mmol) foi clorado com SOCl₂ de acordo com a síntese de 3,5-dicloro-4-clorometil-piridina para dar o composto do título. MS (m/z): 307,0 [M+H⁺].

10 E. 2-{5-Cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-ilsulfanil}-*N*-isopropil-*N*-metil-acetamida

2-Metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-ol (5,86 mg, 0,025 mmol) foi alquilado com 2-(5-cloro-4-clorometil-piridin-3-ilsulfanil)-*N*-isopropil-*N*-metil-acetamida (7,5 mg, 0,024 mmol) de acordo com a síntese de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina para dar
15 o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 510,2 [M+H⁺].

Exemplo 193: Síntese de *N*-(5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-ilmetil)-isobutiramida

A. 3-Azidometil-5-cloro-4-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridina

Uma solução de [5-cloro-4-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-il]-metanol (1,3 g, 4,9 mmols), éster difenílico de ácido fosforazídico (1,4 mL, 6,4 mmols) e 2,3,4,6,7,8,9,10-octa-hidro-pirimido[1,2-*a*]azepina (0,96 mL, 6,4 mmols) em tolueno (0,15 mL) foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. Os solventes foram concentrados a vácuo e o resíduo foi particionado entre DCM (10 mL) e solução saturada de NaCl (10 mL).
20 Depois de extração da camada aquosa com DCM (2 x 10 mL) as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida sobre sílica-gel (elução com hexanos / EA a 3:1) para dar o composto do título. MS (m/z): 282,9 [M+H⁺].

30 B. C-[5-Cloro-4-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-il]-metilamina

Uma solução de 3-azidometil-5-cloro-4-(tetra-hidro-piran-2-

iloximetil)-piridina (0,46 g, 1,6 mmol) e trifenilfosfina (0,43 g, 1,6 mmol) em THF (15 mL) e H₂O (0,15 mL) foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. Os solventes foram concentrados a vácuo e o resíduo foi particionado entre DCM (10 mL) e solução saturada de NaHCO₃ (10 mL).

- 5 Depois de extração da camada aquosa com DCM (2 x 10 mL) as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas a vácuo. O composto do título resultante foi usado para a reação seguinte sem purificação. MS (m/z): 256,8 [M+H⁺].

C. *N*-[5-Cloro-4-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-ilmetil]-isobutiramida

- A uma solução de C-[5-cloro-4-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-il]-metilamina (0,37 g, 1,4 mmol) em DCM (20 mL) DIPEA (0,41 mL, 2,2 mmols) e cloreto de isobutirila (0,18 mL, 1,6 mmol) foram adicionados. A agitação foi continuada de um dia para o outro em temperatura ambiente. O solvente foi evaporado e o resíduo foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. MS (m/z): 326,9 [M+H⁺].

D. *N*-(5-Cloro-4-hidroximetil-piridin-3-ilmetil)-isobutiramida

- Deproteção do grupo tetra-hidropiranila em *N*-[5-cloro-4-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-ilmetil]-isobutiramida de acordo com a síntese de 1-(5-cloro-4-hidroximetil-piridin-3-il)-2-metóxi-etanona produziu o composto do título. MS (m/z): 243,0 [M+H⁺].

E: *N*-(5-Cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-ilmetil)-isobutiramida

- Conversão de *N*-(5-cloro-4-hidroximetil-piridin-3-ilmetil)-isobutiramida no correspondente cloreto *N*-(5-cloro-4-clorometil-piridin-3-ilmetil)-isobutiramida de acordo com a síntese de 3,5-dicloro-4-clorometil-piridina e subsequente reação com 2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-ol de acordo com a síntese de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina produziu o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 464,1 [M+H⁺].

Exemplo 179: Síntese de 3-{5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-ilmetil}-1,1-dimetil-ureia

A. C-{5-Cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il}-metilamina

Conversão de {5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il}-metanol no correspondente cloreto de acordo com a síntese de 3,5-dicloro-4-clorometil-piridina produziu o benzilcloreto o qual foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. Uma solução de 8-(3-cloro-5-clorometil-piridin-4-ilmetóxi)-2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolina (6,2 mg, 0,015 mmol) em um NH₃ a 2 M em etanol (0,3 mL) foi agitada a 45°C por 2 h. Os solventes foram evaporados até a secagem e o resíduo foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. MS (m/z): 394,1 [M+H⁺].

B. 3-{5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-ilmetil}-1,1-dimetil-ureia

A uma solução de C-{5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il}-metilamina (11 mg, 0,028 mmol) e DIPEA (9,4 µL, 0,056 mmol) em DCM (0,5 mL) cloreto de dimetilcarbamila (5,1 µL, 0,056 mmol) foi adicionado e a agitação foi continuada em temperatura ambiente por 2 h. Evaporação dos solventes e purificação por HPLC produziu o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 465,0 [M+H⁺].

Exemplo 181: Síntese de *N*-{5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-ilmetil}-*N*-metil-acetamida

A. (3-Cloro-5-metilaminometil-piridin-4-il)-metanol

Uma solução de 5-cloro-4-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridina-3-carbaldeído (25 mg, 0,098 mmol) e metilamina (0,49 mL, 0,98 mmol) em metanol (1,5 mL) e ácido acético (0,25 mL) foi agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente. NaBH₃CN (6,8 mg, 0,1 mmol) foi adicionado e a agitação foi continuada por 6 h. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi purificado através de HPLC. Subsequente desproteção do grupo tetra-hidropiranila por agitação de [5-cloro-4-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-ilmetil]-metil-amina por 3 h na solução de ACN/H₂O oriunda da HPLC produziu o composto do título como sal de TFA. MS (m/z): 187,0 [M+H⁺].

B. *N*-(5-Cloro-4-hidroximetil-piridin-3-ilmetil)-*N*-metil-acetamida

A uma solução de (3-cloro-5-metilaminometil-piridin-4-il)-metanol (15 mg, 0,049 mmol) em metanol (0,5 mL) anidrido de ácido acético (46 mL, 0,49 mmol) foi adicionado e a agitação foi continuada em temperatura ambiente por 5 h. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. MS (m/z): 228,9 [M+H⁺].

C. *N*-{5-Cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-ilmetil}-*N*-metil-acetamida

Conversão de *N*-(5-cloro-4-hidroximetil-piridin-3-ilmetil)-*N*-metil-acetamida no correspondente cloreto *N*-(5-cloro-4-clorometil-piridin-3-ilmetil)-*N*-metil-acetamida de acordo com a síntese de 3,5-dicloro-4-clorometil-piridina e subsequente reação com 2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-ol de acordo com a síntese de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina produziu o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 450,1 [M+H⁺].

Exemplo 183: Síntese de éster 5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-ilmetílico de ácido dimetil-carbâmico

A. Éster 5-cloro-4-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-ilmetílico de ácido dimetil-carbâmico

A uma solução de [5-cloro-4-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-il]-metanol (0,11 g, 0,43 mmol) e NaH (17 mg, 0,86 mmol) em DMF (3 mL) cloreto de dimetilcarbamil (0,39 µL, 2,15 mmols) foi adicionado e a agitação foi continuada em temperatura ambiente de um dia para o outro. Os solventes foram concentrados a vácuo e o resíduo foi particionado entre EA (10 mL) e solução saturada de NaCl (10 mL). Depois de extração da camada aquosa com EA (2 x 10 mL) as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas a vácuo. O composto do título resultante foi usado para a reação seguinte sem purificação. MS (m/z): 328,9 [M+H⁺].

B. Éster 5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-ilmetílico de ácido dimetil-carbâmico

Desproteção simultânea do grupo tetra-hidropirânica e conversão de éster 5-cloro-4-hidroximetil-piridin-3-ilmetílico de ácido dimetil-carbâmico no correspondente cloreto de éster 5-cloro-4-clorometil-piridin-3-ilmetílico de ácido dimetil-carbâmico de acordo com a síntese de 3,5-dicloro-4-clorometil-piridina e subsequente reação com 2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-ol de acordo com a síntese de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina produziu o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 466,0 [M+H⁺].

Exemplo 192: Síntese de éster 1-{5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il}-etílico de ácido acético

A. 1-{5-Cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il}-etanona

Reação de 8-(3-bromo-5-cloro-piridin-4-ilmetóxi)-2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolina (0,1 g, 0,22 mmol) com etilvinileter (0,32 g, 4,5 mmols), de acordo com a síntese de {5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il}-acetaldeído produziu o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 407,2 [M+H⁺].

B. 1-{5-Cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il}-etanol

Redução do cetona em 1-{5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il}-etanona de acordo com a síntese de (3,5-dicloro-piridin-4-il)-metanol produziu o composto do título. MS (m/z): 409,0 [M+H⁺].

C. Éster 1-{5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il}-etílico de ácido acético

Reação de 1-{5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il}-etanol (5,8 mg, 0,014 mmol) com anidrido de ácido acético (6,7 µL, 0,07 mmol) de acordo com a síntese de éster 5-cloro-4-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-ilmetílico e purificação por HPLC produziu o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 451,0 [M+H⁺].

Exemplo 195: Síntese de 8-[3-cloro-5-(piridin-2-ilóxi)-piridin-4-ilmetóxi]-2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolina

A. 3-Cloro-5-(piridin-2-ilóxi)-piridina

Uma mistura de 5-cloro-piridin-3-ol (1000 mg, 7,72 mmols), *terc*-butilato de potássio (866 mg, 7,72 mmols) e 2-cloro-piridina (730 g, 7,72 mmols) em DMF (6 mL) foi agitada a 130°C por 3 h. O solvente foi re-
 5 movido a vácuo e o resíduo foi particionado entre DCM (50 mL) e solução a NaOH a 2 N (50 mL). Depois de extração da camada aquosa com DCM (6 x 50 mL) as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO₄, filtradas, e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida sobre sílica-gel (elução com misturas de hexano e EA) para
 10 dar o composto do título. MS (m/z): 207,2 [M+H⁺].

B. 3-Cloro-5-(piridin-2-ilóxi)-piridina-4-carbaldeído

Sob atmosfera de argônio 3-cloro-5-(piridin-2-ilóxi)-piridina (169 mg, 0,82 mmol) em THF (5 mL) foi adicionada durante 4 min a uma solução agitada de di-isopropilamida de lítio (500 µL de solução a 2 M em THF
 15 / heptano / etilbenzeno, 0,90 mmol) em THF (10 mL) a -90°C. Depois de agitar por 30 min a -90°C etilformato (657 µL, 8,18 mmols) dissolvido em THF (5 mL) foi adicionado de uma vez. A reação foi agitada por 1,6 h a -90°C e vertida em uma solução sat. gelada de NaHCO₃ em água (100 mL). EA (100 mL) foi adicionado, a camada aquosa foi extraída com EA (2 x 50 mL) e
 20 as camadas orgânicas combinadas foram extraídas com uma solução sat. de NaHCO₃ em água (2 x 50 mL) e salmoura (3 x 50 mL). A camada orgânica foi secada sobre MgSO₄, filtrada, e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa usando um gradiente de acetonitrila em água com 0,1% de TFA para dar o composto do título como o sal de TFA.
 25 MS (m/z): 235,2 [M+H⁺].

C. [3-Cloro-5-(piridin-2-ilóxi)-piridin-4-il]-metanol

Uma mistura de 3-cloro-5-(piridin-2-ilóxi)-piridina-4-carbaldeído (83 mg, 0,36 mmol) e boroidreto de sódio ligado a polímero (184 mg, 2,0 mmols /g, 0,57 mmol) em DMF (1 mL) foi agitada em temperatura ambi-
 30 ente por 30 min. A reação foi filtrada e o solvente foi removido a vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa usando um gradiente de acetonitrila em água com 0,1% de TFA para dar o composto do título como o

sal de TFA. MS (m/z): 237,0 [M+H⁺].

D. 3-Cloro-4-clorometil-5-(piridin-2-ilóxi)-piridina

[3-Cloro-5-(piridin-2-ilóxi)-piridin-4-il]-metanol (4,24 mg, 0,018 mmol) foi clorado com SOCl₂ de acordo com a síntese de 3-(1-butil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-5-cloro-4-clorometil-piridina para dar o composto do título. MS (m/z): 255,0 [M+H⁺].

E. 8-[3-Cloro-5-(piridin-2-ilóxi)-piridin-4-ilmetóxi]-2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolina

2-Metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-ol (10,7 mg, 0,045 mmol) foi alquilado com 3-cloro-4-clorometil-5-(piridin-2-ilóxi)-piridina de acordo com a síntese de 8-[3-(1-butil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-5-cloro-piridin-4-ilmetóxi]-2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolina para dar o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 458,0 [M+H⁺].

Exemplo 196: Síntese de 2-{5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-ilóxi}-N,N-dimetil-acetamida

A. 3,5-Dicloro-4-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridina

Di-hidropirano (3,01 mL, 33,2 mmols) e mono-hidrato de ácido p-toluenossulfônico (5,06 g, 26,6 mmols) foram adicionados a uma solução agitada de (3,5-dicloro-piridin-4-il)-metanol (1,97 g, 11,06 mmols) em DCM (40 mL). Depois de agitar por 1 dias a 40°C o solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi particionado entre DCM (50 mL) e solução saturada de NaHCO₃ (50 mL). Depois de extração da camada aquosa com DCM (2 x 50 mL) as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida sobre sílica-gel (eluição com misturas de hexano e EA) para dar o composto do título. MS (m/z): 261,9 [M+H⁺].

B. 5-Cloro-4-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-ol

terc-Butilato de potássio (1,77 g, 15,80 mmols) foi adicionado a uma solução agitada de 3,5-dicloro-4-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridina (825 mg, 3,16 mmols) em dioxano. Depois de agitar por 3 d a 100°C o solvente foi removido a vácuo. O composto do título resultante foi usado para a reação seguinte sem purificação. MS (m/z): 243,8 [M+H⁺].

C. 2-(5-Cloro-4-hidroximetil-piridin-3-ilóxi)-*N,N*-dimetil-acetamida

2-Cloro-*N,N*-dimetil-acetamida (85 μ L, 0,827 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de 5-cloro-4-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-ol (67 mg, 0,276 mmol) e Cs_2CO_3 (134,7 mg, 0,414 mmol) em THF (5 mL).

- 5 Depois de agitar por 1 d a 50°C a solução foi filtrada e o solvente foi removido a vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa usando um gradiente de acetonitrila em água com 0,1% de TFA. No armazenamento das frações de HPLC por 3 h em temperatura ambiente o éter de THP foi clivado para dar o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 243,8
10 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

D. 2-(5-Cloro-4-clorometil-piridin-3-ilóxi)-*N,N*-dimetil-acetamida2-(5-Cloro-4-hidroximetil-piridin-3-ilóxi)-*N,N*-dimetil-acetamida

- (4 mg, 0,016 mmol) foi clorada com SOCl_2 de acordo com a síntese de 3,5-dicloro-4-clorometil-piridina e purificado por HPLC de fase reversa usando
15 um gradiente de acetonitrila em água com 0,1% de TFA para dar o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 263,0 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

E. 2-{5-Cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-ilóxi}-*N,N*-dimetil-acetamida

- 4-Imidazol-1-il-2-metil-quinolin-8-ol (3,6 mg, 0,015 mmol) foi al-
20 quilado com 2-(5-cloro-4-clorometil-piridin-3-ilóxi)-*N,N*-dimetil-acetamida (3 mg, 0,011 mmol) de acordo com a síntese de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina para dar o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 466,1 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

- Exemplo 198: Síntese de 8-[3-cloro-5-(tetra-hidro-piran-2-ilmetóxi)-piridin-4-ilmetóxi]-2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolina
25

A. [3-Cloro-5-(tetra-hidro-piran-2-ilmetóxi)-piridin-4-il]-metanol

- 2-Bromometil-tetra-hidro-pirano (98,1 μ L, 0,766 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de 5-cloro-4-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-ol (23,3 mg, 0,096 mmol) e Cs_2CO_3 (249 mg, 0,764 mmol) em THF
30 (5 mL). Depois de agitar por 1 d a 120°C a solução foi filtrada e o solvente foi removido a vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa usando um gradiente de acetonitrila em água com 0,1% de TFA. No armazenamento

das frações de HPLC por 3 h em temperatura ambiente o éter de THP foi clivado para dar o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 258,1 [M+H⁺].

5 B. 3-Cloro-4-clorometil-5-(tetra-hidro-piran-2-ilmetóxi)-piridina
[3-Cloro-5-(tetra-hidro-piran-2-ilmetóxi)-piridin-4-il]-metanol
(10 mg, 0,039 mmol) foi clorado com SOCl₂ de acordo com a síntese de 3-(1-butil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-5-cloro-4-clorometil-piridina. O composto do título resultante foi usado para a reação seguinte sem purificação. MS (m/z): 276,0 [M+H⁺].

10 C. 8-[3-Cloro-5-(tetra-hidro-piran-2-ilmetóxi)-piridin-4-ilmetóxi]-2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolina
4-Imidazol-1-il-2-metil-quinolin-8-ol (4 mg, 0,016 mmol) foi alquilado com 3-cloro-4-clorometil-5-(tetra-hidro-piran-2-ilmetóxi)-piridina (4 mg, 0,015 mmol) de acordo com a síntese de 8-[3-(1-butil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-5-cloro-piridin-4-ilmetóxi]-2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolina (40°C por 2 h). Purificação por HPLC de fase reversa usando um gradiente de acetonitrila em água com 0,1% de TFA para dar o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 479,2 [M+H⁺].

20 Exemplo 205: Síntese de 2-{5-Cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida

A. {5-Cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il}-acetaldeído

25 Uma solução de 8-(3-bromo-5-cloro-piridin-4-ilmetóxi)-2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolina (0,1 g, 0,22 mmol), éter etilvinílico (0,32 g, 4,5 mmols), acetato de paládio (II) (15 mg, 0,067 mmol), tri-p-tolil-fosfano (0,14 g, 0,45 mmol) e DIPEA (76 µL, 0,45 mmol) em DMF (3 mL) foi agitada a 120°C por 2 h. Purificação por HPLC produziu o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 407,2 [M+H⁺].

30 B. Ácido {5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il}-acético

A uma solução de {5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il}-acetaldeído (3,3 mg, 0,0081 mmol), 2,3 di-

metil-2-butenol (3,4 mg, 0,040 mmol) e KH_2PO_4 (5,5 mg, 0,040 mmol) em álcool t-butilico (2,5 mL) e H_2O (0,5 mL) NaClO_2 (3,6 mg, 0,040 mmol)) foi adicionado a 0°C e a agitação foi continuada nesta temperatura por 30 min. Evaporação dos solventes e purificação por HPLC do resíduo produziu o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 423,1 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

C. 2-{5-Cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il}-*N,N*-dimetil-acetamida

N,N'-diisopropilcarbodiimida (0,98 mg, 0,0078 mmol) foi adicionado a uma solução de ácido {5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-il}-acético (2,2 mg, 0,0052 mmol), *N*-hidroxibenzotriazol (1,0 mg, 0,0078 mmol) e DIPEA (3,5 mg, 0,026 mmol) e a agitação foi continuada em temperatura ambiente por 2h. Evaporação dos solventes e purificação por HPLC do resíduo produziu o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 450,0 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Exemplo 216: Síntese de 2-cloro-8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-4-(2-metil-imidazol-1-il)-quinolina

A. 2-Cloro-8-metóxi-4-(2-metil-imidazol-1-il)-quinolina

Uma mistura de 2,4-dicloro-8-metóxi-quinolina (0,20 g, 0,88 mmol) e 2-metil-1H-imidazol (0,11 g, 1,3 mmol) em NMP (0,20 mL) foi aquecida até 140°C por 20 h. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa usando um gradiente de acetonitrila em água com 0,1% de TFA para dar o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 419,0 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

B. 2-Cloro-8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-4-(2-metil-imidazol-1-il)-quinolina

Sal de TFA de 2-cloro-8-metóxi-4-(2-metil-imidazol-1-il)-quinolina (50 mg) foi desmetilado de acordo com a síntese de 4-cloro-5-flúor-2-metil-quinolin-8-ol e em seguida alquilado de acordo com a síntese de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina para dar o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 403,6 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Exemplo 230: Síntese de {5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-ilmetil}-metil-amida de ácido propa-

no-2-sulfônico

A. (5-Cloro-4-hidroximetil-piridin-3-ilmetil)-metil-amida de ácido propano-2-sulfônico

5 A uma solução de [5-cloro-4-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-ilmetil]-metil-amina (57 mg, 0,21 mmol) em DCM (0,8 mL) e piridina (0,4 mL) isopropilsulfonila cloreto (60 mg, 0,42 mmol) foi adicionado e a agitação foi continuada a 50°C de um dia para o outro. Evaporação dos solventes, purificação por HPLC e subsequente desproteção do grupo tetra-hidropiranila por agitação de [5-cloro-4-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridin-10 3-ilmetil]-metil-amida de ácido propano-2-sulfônico por 3 h na solução de ACN / H₂O oriunda da HPLC produziu o composto do título como sal de TFA. MS (m/z): 292,9 [M+H⁺].

B. {5-Cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-ilmetil}-metil-amida de ácido propano-2-sulfônico

15 Conversão de (5-cloro-4-hidroximetil-piridin-3-ilmetil)-metil-amida de ácido propano-2-sulfônico no correspondente cloreto (5-cloro-4-clorometil-piridin-3-ilmetil)-metil-amida de ácido propano-2-sulfônico de acordo com a síntese de 3,5-dicloro-4-clorometil-piridina e subsequente reação com 2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-ol de acordo com a síntese 20 de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina produziu o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 514,1 [M+H⁺].

Exemplo 240: Síntese de éster isopropílico de ácido {5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-ilmetil}-metil-carbâmico

25 A. Éster isopropílico de ácido (5-cloro-4-hidroximetil-piridin-3-ilmetil)-metil-carbâmico

A uma solução de [5-cloro-4-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-ilmetil]-metil-amina (52 mg, 0,19 mmol) e DIPEA (65 µL, 0,38 mmol) em DCM (0,5 mL) uma solução a 1 M de cloroformiato de isopropila em tolueno (0,19 mL) foi adicionada e a agitação foi continuada em temperatura 30 ambiente por 1 h. Evaporação dos solventes, purificação por HPLC e subsequente desproteção do tetra-hidropiranila grupo por agitação de éster iso-

propílico de ácido [5-cloro-4-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-ilmetil]-metil-carbâmico por 3 h na solução de ACN / H₂O oriunda da HPLC produziu o composto do título como sal de TFA. MS (m/z): 272,9 [M+H⁺].

5 B. Éster isopropílico de ácido {5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-ilmetil}-metil-carbâmico

Conversão de éster isopropílico de ácido (5-cloro-4-hidroximetil-piridin-3-ilmetil)-metil-carbâmico no correspondente cloreto éster isopropílico de ácido (5-cloro-4-clorometil-piridin-3-ilmetil)-metil-carbâmico de acordo com a síntese de 3,5-dicloro-4-clorometil-piridina e subsequente reação com
10 2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-ol de acordo com a síntese de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina produziu o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 494,1 [M+H⁺].

Exemplo 246: Síntese de 3,5-dicloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilamina

15 A. 1-Óxido de 3,5-dicloro-4-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridina
Ácido 3-cloroperoxibenzoico (mCPBA, 1,32 g, 7,66 mmols) foi adicionado a uma solução agitada de 3,5-Dicloro-4-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridina (200 mg, 0,766 mmol) em DCM (5 mL). Depois de agitar por 3 h em temperatura ambiente o solvente foi removido a vácuo e o resí-
20 duo foi particionado entre DCM (50 mL) e solução a 2 N de NaOH (50 mL). Depois de extração da camada orgânica com água (50 mL) a camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄, filtrada, e concentrada a vácuo. O composto do título resultante foi usado para a reação seguinte sem purificação. MS (m/z): 278,0 [M+H⁺].

25 B. (2-Amino-3,5-dicloro-piridin-4-il)-metanol

Uma mistura de 1-óxido de 3,5-dicloro-4-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridina (133 mg, 0,48 mmol) e cloreto de p-toluenossulfonila (238 mg, 1,25 mmol) em piridina (10 mL) foi aquecida até 40°C por 1 d. Cloreto de p-toluenossulfonila (92 mg, 0,48 mmol) foi adicionado e a solução foi
30 aquecida até 56°C por 5 h. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi dissolvido em 2-amino-etanol (5 mL). Depois de agitar por 3 d a 40°C o solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi particionado entre DCM (20 mL) e

uma solução sat. de NaHCO_3 em água (20 mL). Depois de extração da camada aquosa com DCM (2 x 20 mL) a camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 , filtrada, e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa usando um gradiente de acetonitrila em água com 0,1% de TFA. No armazenamento das frações de HPLC por 3 h em temperatura ambiente o éter de THP foi clivado para dar o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 193,1 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

C. 3,5-Dicloro-4-clorometil-piridin-2-ilamina

(2-Amino-3,5-dicloro-piridin-4-il)-metanol (7 mg, 0,036 mmol) foi clorado com SOCl_2 de acordo com a síntese de 3,5-dicloro-4-clorometil-piridina. O composto do título resultante foi usado para a reação seguinte sem purificação. MS (m/z): 211,0 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

D. 3,5-Dicloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilamina

4-Imidazol-1-il-2-metil-quinolin-8-ol (8,7 mg, 0,036 mmol) foi alquilado com 3,5-dicloro-4-clorometil-piridin-2-ilamina (7,7 mg, 0,036 mmol) de acordo com a síntese de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina a 50°C por 1 d. Purificação por HPLC de fase reversa usando um gradiente de acetonitrila em água com 0,1% de TFA produziu o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 414,0 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Exemplo 247 e 248: Síntese de éster 6-amino-5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-ilmetílico de ácido dimetil-carbâmico e éster 2-amino-5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-ilmetílico de ácido dimetil-carbâmico

A. Éster 6-amino-5-cloro-4-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-ilmetílico de ácido dimetil-carbâmico e éster 2-amino-5-cloro-4-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-ilmetílico de ácido dimetil-carbâmico

Éster 5-cloro-4-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-ilmetílico de ácido dimetil-carbâmico foi convertido para o N-óxido de acordo com a síntese de 3,5-dicloro-4-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridina 1-óxido. O resíduo resultante foi reagido com cloreto de p-toluenossulfonila e 2-amino-etanol de acordo com a síntese de (2-amino-3,5-dicloro-piridin-4-il)-metanol

com a exceção de que a reação em 2-amino-etanol foi feita a 40°C por 2,5 h. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa usando um gradiente de acetonitrila em água com 0,1% de TFA. No armazenamento das frações de HPLC por 3 h em temperatura ambiente o éter de THP foi clivado. Isto deu os dois compostos do título como compostos puros sob forma de seus sais de TFA. MS (m/z): 259,9 [M+H⁺] e MS (m/z): 259,9 [M+H⁺].

B. Éster 6-amino-5-cloro-4-clorometil-piridin-3-ilmetílico de ácido dimetil-carbâmico

Éster 6-amino-5-cloro-4-hidroximetil-piridin-3-ilmetílico de ácido dimetil-carbâmico (18,5 mg, 0,071 mmol) foi clorado com SOCl₂ de acordo com a síntese de 3,5-dicloro-4-clorometil-piridina. O composto do título resultante foi usado para a reação seguinte sem purificação. MS (m/z): 278,0 [M+H⁺].

C. Éster 2-amino-5-cloro-4-clorometil-piridin-3-ilmetílico de ácido dimetil-carbâmico

Éster 6-amino-5-cloro-4-hidroximetil-piridin-3-ilmetílico de ácido dimetil-carbâmico (4 mg, 0,015 mmol) foi clorado com SOCl₂ de acordo com a síntese de 3,5-dicloro-4-clorometil-piridina. O composto do título resultante foi usado para a reação seguinte sem purificação. MS (m/z): 277,9 [M+H⁺].

D. Éster 6-amino-5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-ilmetílico de ácido dimetil-carbâmico

4-Imidazol-1-il-2-metil-quinolin-8-ol (17,1 mg, 0,071 mmol) foi alquilado com éster 6-amino-5-cloro-4-clorometil-piridin-3-ilmetílico de ácido dimetil-carbâmico (19,7 mg, 0,071 mmol) de acordo com a síntese de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina. Purificação por HPLC de fase reversa usando um gradiente de acetonitrila em água com 0,1% de TFA para dar o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 480,9 [M+H⁺].

E. Éster 2-amino-5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-ilmetílico de ácido dimetil-carbâmico

4-Imidazol-1-il-2-metil-quinolin-8-ol (3,7 mg, 0,015 mmol) foi alquilado com éster 2-amino-5-cloro-4-clorometil-piridin-3-ilmetílico de ácido

dimetil-carbâmico (4,2 mg, 0,015 mmol) de acordo com a síntese de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina. Purificação por HPLC de fase reversa usando um gradiente de acetonitrila em água com 0,1% de TFA para dar o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z):

5 480,9 [M+H⁺].

Exemplo 250: Síntese de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-4-(2-metóxi-tiazol-4-il)-2-metil-quinolina

Sob atmosfera de argônio uma mistura de 4-bromo-8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-2-metil-quinolina (15 mg, 0,038 mmol), 2-metóxi-4-tributylestananil-tiazol (18,4 mg, 0,046 mmol) bis(tri-t-butilfosfina)paládio (0) (1 mg, 0,002 mmol) e CsF (12,7 mg, 0,083 mmol) em dioxano (2 mL) foi aquecida até 100°C por 1 d. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa usando um gradiente de acetonitrila em água com 0,1% de TFA para dar o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 431,9 [M+H⁺].

Exemplo 262: Síntese de 1-{5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-ilmetil}-3-metil-pirrolidina-2,5-diona

A. Éster metílico de ácido *N*-(5-cloro-4-hidroximetil-piridin-3-ilmetil)-3-metil-succinâmico

Uma mistura de C-[5-cloro-4-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-il]-metilamina (15,3 mg, 0,060 mmol), HBTU (33,9 mg, 0,089 mmol), éster 4-metílico de ácido (R)-(+)-metilsuccínico (13,1 mg, 0,089 mg) e DIPEA (30,4 µL, 0,179 mmol) em DMF (0,50 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 1 d. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi particionado entre DCM (2 mL) e uma solução aquosa de tampão de fosfato (pH 7, 2 mL). Depois de extração da camada aquosa com DCM (4 x 2 mL) a camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄, filtrada, e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa usando um gradiente de acetonitrila em água com 0,1% de TFA. No armazenamento das frações de HPLC por 3 h em temperatura ambiente o éter de THP foi clivado para dar o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 300,9 [M+H⁺].

B. Éster metílico de ácido *N*-(5-cloro-4-clorometil-piridin-3-

ilmetil)-3-metil-succinâmico

Éster metílico de ácido *N*-(5-cloro-4-hidroximetil-piridin-3-ilmetil)-3-metil-succinâmico (1,39 mg, 0,0046 mmol) foi clorado com SOCl₂ de acordo com a síntese de 3,5-dicloro-4-clorometil-piridina. O composto do título
5 resultante foi usado para a reação seguinte sem purificação. MS (m/z): 318,9 [M+H⁺].

C. 1-{5-Cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-ilmetil}-3-metil-pirrolidina-2,5-diona

4-Imidazol-1-il-2-metil-quinolin-8-ol (3,0 mg, 0,0125 mmol) foi al-
10 quilado com éster metílico de ácido *N*-(5-cloro-4-clorometil-piridin-3-ilmetil)-3-metil-succinâmico (1,47 mg, 0,0046 mmol) de acordo com a síntese de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina. Depois de 1 d em temperatura ambiente purificação por HPLC de fase reversa usando um gradiente de acetonitrila em água com 0,1% de TFA deu o composto do título
15 lo como o sal de TFA. MS (m/z): 490,0 [M+H⁺].

Exemplo 278: Síntese de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-2-metil-4-(5-trifluorometil-pirazol-1-il)-quinolina

A. 4-Hidrazino-2-metil-quinolin-8-ol

Uma mistura de 4-cloro-2-metil-quinolin-8-ol (0,10 g, 0,51 mmol)
20 e mono-hidrato de hidrazina (0,75 mL, 15 mmols) em dioxano (10 mL) foi aquecida até o refluxo por 4 d. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida sobre sílica-gel (eluição com DCM / metanol / NH₃ conc. aquoso a 5 : 1 : 0,033) para dar o composto do título. MS (m/z): 190,1 [M+H⁺].

25 B. 2-Metil-4-(5-trifluorometil-pirazol-1-il)-quinolin-8-ol

Uma mistura de 4-hidrazino-2-metil-quinolin-8-ol (21 mg, 0,11 mmol) e 4-etóxi-1,1,1-trifluor-but-3-en-2-ona (16 µL, 0,11 mmol) em etanol (0,5 mL) foi aquecida até 75°C por 30 min. O solvente foi em seguida removido a vácuo e o resíduo foi redissolvido em ácido acético (0,5 mL). Depois
30 da adição de H₂SO₄ concentrado (20 µL) e agitação por 1 h a 100°C, a mistura da reação foi resfriada até a temperatura ambiente e uma mistura de Na₂CO₃ (0,40 mg, 3,8 mmols) em água (1 mL) foi adicionada. A mistura da

reação foi em seguida concentrada a vácuo e o resíduo foi particionado entre DCM (10 mL) e água (5 mL). O pH da camada aquosa foi ajustado para 10 pela adição de solução aquosa saturada de NH_3 e a camada aquosa foi extraída com DCM (1 x 320 mL). As camadas orgânicas combinadas foram
 5 secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas, e concentradas a vácuo para dar o composto do título. MS (m/z): 294,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

C. 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-2-metil-4-(5-trifluorometil-pirazol-1-il)-quinolina

O 2-metil-4-(5-trifluorometil-pirazol-1-il)-quinolin-8-ol (7,4 mg, 25
 10 μmol) foi alquilado de acordo com a síntese de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina para dar o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 453,0 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Exemplo 281: Síntese de *N*-{5-cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-ilmetil}-*N*-(2,3-dihidróxi-propil)-
 15 isobutiramida

A. [5-Cloro-4-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-ilmetil]-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-amina

Ácido acético (133 μL) e NaBH_3CN (14,8 mg, 0,235 mmol) foram adicionados a uma solução agitada de 5-cloro-4-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridina-3-carbaldeído (40 mg, 0,157 mmol) e 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanamina (203 μL , 1,57 mmol) em MeOH (1 mL). Depois de agitar por 2 h em temperatura ambiente o solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi particionado entre DCM (10 mL) e solução saturada de NaHCO_3 (10 mL). Depois de extração da camada aquosa com DCM (2 x 10 mL) as
 20 camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas, e concentradas a vácuo. O composto do título resultante foi usado para a reação seguinte sem purificação. MS (m/z): 370,9 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

B. *N*-(5-Cloro-4-hidroximetil-piridin-3-ilmetil)-*N*-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-isobutiramida e *N*-(5-cloro-4-hidroximetil-piridin-3-ilmetil)-*N*-(2,3-dihidróxi-propil)-isobutiramida
 30

DIPEA (49,5 μL , 0,291 mmol) e cloreto de isobutirila (21,4 μL , 0,204 mmol) foram adicionados a uma solução agitada de [5-cloro-4-(tetra-

hidro-piran-2-iloximetil]-piridin-3-ilmetil]-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-amina (54 mg, 0,146 mmol) em THF (3 mL). Depois de agitar por 1 h em temperatura ambiente o solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa usando um gradiente de acetonitrila em água com 0,1% de TFA. No armazenamento das frações de HPLC por 3 h em temperatura ambiente o éter de THP foi clivado e o dioxolano foi parcialmente clivado. Isto deu uma mistura dos dois compostos do título como seus sais de TFA. MS (m/z): 357,0 [M+H⁺] e MS (m/z): 317,0 [M+H⁺].

C. *N*-(5-Cloro-4-clorometil-piridin-3-ilmetil)-*N*-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-isobutiramida e *N*-(5-cloro-4-clorometil-piridin-3-ilmetil)-*N*-(2,3-dihidróxi-propil)-isobutiramida

Uma mistura de *N*-(5-cloro-4-hidroximetil-piridin-3-ilmetil)-*N*-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-isobutiramida e *N*-(5-cloro-4-hidroximetil-piridin-3-ilmetil)-*N*-(2,3-dihidróxi-propil)-isobutiramida (39 mg, 0,110 mmol) foi clorada com SOCl₂ de acordo com a síntese de 3,5-dicloro-4-clorometil-piridina com SOCl₂ (16 µL, 0,219 mmol) A mistura resultante dos dois compostos do título foi usada para a reação seguinte sem purificação. MS (m/z): 374,9 [M+H⁺] e MS (m/z): 335,0 [M+H⁺].

D. *N*-(5-Cloro-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-ilmetil)-*N*-(2,3-dihidróxi-propil)-isobutiramida

4-Imidazol-1-il-2-metil-quinolin-8-ol (12 mg, 0,050 mmol) foi alquilado com uma mistura de *N*-(5-cloro-4-clorometil-piridin-3-ilmetil)-*N*-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-isobutiramida e *N*-(5-cloro-4-clorometil-piridin-3-ilmetil)-*N*-(2,3-dihidróxi-propil)-isobutiramida (17 mg, 0,045 mmol) de acordo com a síntese de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina. Depois de 1 d em temperatura ambiente o solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa usando um gradiente de acetonitrila em água com 0,1% de TFA. Isto deu o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 538,1 [M+H⁺].

Exemplo 292: Síntese de *N*-(4-metil-3-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil)-isobutiramida

A. Éster metílico de ácido 4-bromo-2-cloro-nicotínico

Uma solução de 4-bromo-2-cloro-piridina (4,5 mL, 41 mmols) em THF anídrico (60 mL) foi adicionada gota a gota a uma solução agitada de di-isopropilamida de lítio (1,8 M em THF, 25 mL, 45 mmols) em THF anídrico (60 mL) a -85°C. Depois de agitar por 30 min a -80°C, a mistura da reação
5 foi adicionada gota a gota através de cânula a uma solução agitada de metil-cloroformato (31 mL, 400 mmols) em THF anídrico a -80°C. Depois de agitar por 50 min a -80°C, a reação foi extinta pela adição de NaHCO₃ concentrado aquoso (90 mL), e em seguida diluída com EA (250 mL). A camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄, filtrada, e concentrada a vácuo. O resíduo foi puri-
10 ficado por cromatografia rápida sobre sílica-gel (eluição com hexano / EA a 4:1) para dar o composto do título. MS (m/z): 252,0,1 [M+H⁺].

B. Éster metílico de ácido 2-cloro-4-metil-nicotínico

ZnMe₂ (2,0 M em tolueno, 15,5 mL, 25 mmols) foi adicionado a uma mistura agitada de éster metílico de ácido 4-bromo-2-cloro-nicotínico
15 (9,6 g, 38 mmols) e Pd(dppf)Cl₂ (0,50 g, 0,61 mmol) em dioxano anídrico (180 mL). Depois de agitar por 8 h a 70°C, a mistura da reação foi resfriada até a temperatura ambiente, MeOH (15 mL) foi adicionado e o solvente foi removido a vácuo. O resíduo foi particionado entre EA (300 mL) e água (50 mL). HCl aquoso concentrado foi em seguida adicionado até a emulsão se
20 tornar homogênea. As camadas orgânicas foram secadas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida sobre sílica-gel (eluição com hexano / EA a 2:1) para dar o composto do título. MS (m/z): 186,0 [M+H⁺].

C. Éster metílico de ácido 2-ciano-4-metil-nicotínico

25 Uma suspensão de éster metílico de ácido 2-cloro-4-metil-nicotínico (2,64 g, 14,3 mmols) e CuCN (6,4 g, 71 mmols) em NMP (5,3 mL) foi aquecida até 180°C por 30 min. A mistura da reação foi em seguida resfriada até a temperatura ambiente e diluída com água (80 mL). Depois de vigorosa agitação por 16 h, a suspensão foi centrifugada e o precipitado foi
30 suspenso em uma solução de FeCl₃·6 H₂O (5,8 g, 21 mmols) em HCl aquoso (4 M, 80 mL). Depois de vigorosa agitação por 1 h, a suspensão foi extraída com DCM (3 x 70 mL). A camada orgânica foi secada sobre

Na₂SO₄/Na₂CO₃, filtrada, e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida sobre sílica-gel (eluição com EA / DCM a 1:10) para dar o composto do título. MS (m/z): 177,0 [M+H⁺].

D. (2-Aminometil-4-metil-piridin-3-il)-metanol

5 Uma solução de AlCl₃ (0,15 g, 1,1 mmol) em THF anídrico (1,1 mL) foi adicionada gota a gota a uma solução agitada de éster metílico de ácido 2-ciano-4-metil-nicotínico (0,10 g, 0,57 mmol) a -35°C. DIBAL (1,5 M em tolueno, 3,0 mL, 4,5 mmols) foi em seguida adicionado a -95°C. A mistura da reação foi deixada para aquecer até a 4°C durante 5 h e foi em seguida extinta pela adição de água (0,20 mL) a -20°C. ACN (17 mL) e NH₃ aquoso concentrado (1,4 mL) foi adicionado à mistura. Depois de vigorosa agitação por 30 min, a suspensão foi centrifugada e o precipitado foi suspenso em uma solução de ACN (5 mL) e NH₃ aquoso concentrado (0,5 mL). Depois de vigorosa agitação por 30 min a suspensão foi centrifugada. Os sobrenadantes combinados foram concentrados a vácuo para dar o composto do título. MS (m/z): 153,0 [M+H⁺].

E. *N*-(3-Hidroximetil-4-metil-piridin-2-ilmetil)-isobutiramida

Uma solução de cloreto de isobutirila (29 µL, 0,276 mmol) em DCM (0,20 mL) foi adicionado a uma mistura vigorosamente agitada de (2-aminometil-4-metil-piridin-3-il)-metanol (30 mg, 0,20 mmol) em DCM (1,0 mL) e Na₂CO₃ aquoso (1 M, 1 mL) a 0°C. Depois de agitar por 30 min a 0°C, DCM (10 mL) e água (1 mL) foram adicionados, e a camada aquosa foi extraída com DCM (1 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida sobre sílica-gel (eluição com MeOH / DCM a 1:20) para dar o composto do título. MS (m/z): 223,0 [M+H⁺].

F. *N*-{4-Metil-3-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil}-isobutiramida

30 Conversão de *N*-(3-hidroximetil-4-metil-piridin-2-ilmetil)-isobutiramida (29 mg, 0,13 mmol) no correspondente cloreto de acordo com a síntese de 3,5-dicloro-4-clorometil-piridina e subsequente reação com 2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-ol de acordo com a síntese de 8-

(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina produziu o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 444,1 [M+H⁺].

Exemplo 303: Síntese de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-2-metil-4-(5-metil-[1,3,4]thiadiazol-2-ilsulfanil)-quinolina

5 A. 2-Metil-4-(5-metil-[1,3,4]thiadiazol-2-ilsulfanil)-quinolin-8-ol

Uma mistura de 4-cloro-2-metil-quinolin-8-ol (10 mg, 52 µmol) e 5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-tiol (6,9 mg, 52 µmol) em MeOH (0,3 mL) foi aquecida até 80°C por 1,5 h. O solvente foi removido a vácuo para dar composto do título. MS (m/z): 289,9 [M+H⁺].

10 B. 8-(3,5-Dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-2-metil-4-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfanil)-quinolina

2-Metil-4-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfanil)-quinolin-8-ol (15 mg, 52 µmol) foi alquilado de acordo com a síntese de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina para dar o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 448,9 [M+H⁺].

Exemplo 319: Síntese de 4-(5-cloro-tiazol-4-il)-8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-2-metil-quinolina

A. Éster *terc*-butilico de ácido (4-bromo-5-cloro-tiazol-2-il)-carbâmico

20 Di-isopropilamida de lítio (1,8 M em THF, 19,8 mL, 35,6 mmols) foi adicionada gota a gota a uma solução agitada de éster *terc*-butilico de ácido (5-bromo-tiazol-2-il)-carbâmico (Kuo, Gee-Hong; *et al. J. Med. Chem.* **2005**; 6; 1886 – 1900) (3,00 g, 10,8 mmols) em THF anídrico (75 mL) a 0°C. Depois de agitar por 30 min a 0°C, uma solução de 1,1,1,2,2,2-hexacloro-etano (8,43 g, 35,6 mmols) em THF anídrico (45 mL) foi adicionada gota a gota a -90°C. A mistura da reação foi deixada para aquecer até -10°C e foi em seguida extinta pela adição de NH₄Cl concentrado aquoso (15 mL). A mistura foi concentrada a vácuo e o resíduo foi particionado entre DCM (100 mL) e água (30 mL). A camada aquosa foi extraída com DCM (2 x 50 mL) e

25

30 as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida sobre sílica-gel (eluição com DCM / hexano a 2:1) para dar o composto do título.

lo. MS (m/z): 314,6 [M+H⁺].

B. 4-Bromo-5-cloro-tiazol

Éster *terc*-butilico de ácido (4-Bromo-5-cloro-tiazol-2-il)-carbâmico (1,28 g, 4,06 mmols) foi dissolvido em uma mistura a 1:1 de TFA e DCM (10 mL). Depois de agitar por 1 h em temperatura ambiente, a mistura da reação foi concentrada a vácuo e o resíduo foi particionado entre DCM (50 mL) e NaHCO₃ aquoso concentrado (15 mL). A camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄, filtrada, e concentrada a vácuo. O resíduo foi dissolvido em THF anídrico (15 mL) e 2-metil-2-nitrosoóxi-propano (0,73 mL, 6,1 mmols) foi adicionado gota a gota. Depois de agitar por 1 h at 60°C, a mistura da reação foi concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida sobre sílica-gel (eluição com DCM / hexano a 1:2) para dar o composto do título.

C. 4-(5-cloro-tiazol-4-il)-8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-2-metil-quinolina

Ligação de 4-bromo-5-cloro-tiazol (10 mg, 50 µmol) com sal de TFA de ácido 8-((3,5-dicloropiridin-4-il)metóxi)-2-metilquinolin-4-ilborônico (15 mg) de acordo com a síntese de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-2-metil-4-(4-metil-tiazol-5-il)-quinolina produziu o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 437,9 [M+H⁺].

Exemplo 430: Síntese de N-{4-cloro-3-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil}-isobutiramida

A. 2,4-Dicloro-3-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridina

2,4-Dicloro-piridina-3-carbaldeído (1,565 g, 8,89 mmols) foi reduzido para (2,4-dicloro-piridin-3-il)-metanol de acordo com o procedimento descrito para a preparação de (3,5-dicloro-piridin-4-il)-metanol e em seguida protegido com o grupo THP de acordo com o procedimento descrito para a preparação de 3-bromo-5-cloro-4-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridina para proporcionar o composto do título.

B. 4-Cloro-3-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridina-2-carbonitrila

2,4-Dicloro-3-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridina (455 mg, 1,74 mmol) foi dissolvido em uma mistura de DMF (3 mL) e água (30 µL). Os

seguintes reagentes foram adicionados em seguida: cianeto de zinco (112 mg, 0,95 mmol). pó de zinco (9,1 mg, 139 μ mol). acetato de zinco (25,5 mg, 139 μ mol). 1.1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (58 mg, 104 μ mol) e tris(dibenzilidenoacetona)paládio (0). A mistura da reação foi degaseificada duas vezes e depois disso aquecida a 95 °C por 4 h. Os solventes foram removidos a vácuo e o resíduo foi particionado entre água (20 mL) e EtOAc (20 mL) e extraído com EtOAc (3 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas sobre Na₂SO₄. filtradas. e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida sobre sílica-gel (eluição com hexano / EtOAc a 10:1 → 5:1) para dar o composto do título. MS (m/z): 253,0 [M+H⁺].

C. *N*-[4-Cloro-3-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridin-2-ilmetil]-isobutiramida

4-Cloro-3-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridina-2-carbonitrila (30 mg, 0,12 mmol) foi dissolvida em uma mistura de MeOH (0,75 mL) e THF (1 mL). CoCl₂ hexa-hidrato (56 mg, 0,24 mmol) e NaBH₄ (45 mg, 1,19 mmol, dissolvido em 1 mL MeOH) foram adicionados. Depois de agitar por 8 min em temperatura ambiente solução sat. de NaHCO₃ (1 mL) e cloreto de isobutirila (125 μ L, 1,19 mmol) foram adicionados. Os solventes foram removidos a vácuo e o resíduo foi particionado entre solução sat. de NH₄Cl (10 mL) e DCM (10 mL) e extraída com DCM (3 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas sobre Na₂SO₄. filtradas, e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida sobre sílica-gel (eluição com hexano / EtOAc a 2:1 → 1:2) para dar o composto do título. MS (m/z): 326,8 [M+H⁺]

D. *N*-{4-cloro-3-[2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil}-isobutiramida

N-[4-Cloro-3-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridin-2-ilmetil]-isobutiramida foi clorada de acordo com o procedimento descrito para a síntese de 1-(3-clorometil-4-metil-piridin-2-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona. A *N*-(4-cloro-3-clorometil-piridin-2-ilmetil)-isobutiramida resultante foi ligada com 2-metil-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-ol de acordo com o

procedimento descrito para a preparação de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina para dar o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 464,1 [M+H⁺].

Exemplo 501: Síntese de 1-{4-metil-3-[2-metil-4-(4-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona

A. 4-Metil-1-(tetra-hidro-piran-2-il)-1H-pirazol foi convertido para 2-metil-4-[4-metil-1-(tetra-hidro-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il]-quinolin-8-ol de acordo com o procedimento descrito for a síntese de 2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolin-8-ol.

B. 2-Cloro-4-metil-3-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridina

Éster metílico de ácido 2-cloro-4-metil-nicotínico (1 g, 5,4 mmols) foi dissolvido em THF (10 mL) e resfriado até -78 °C e DIBAL (1 M em tolueno) foi adicionado através de uma seringa (14,4 mL, 21,6 mmols). A mistura da reação foi deixada para aquecer até a temperatura ambiente durante um período de 4 h. DIBAL adicional (5 mL, 5 mmols) foi adicionado e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 h antes de ser resfriada até -20 °C. Água (2 mL), solução sat. de Na₂CO₃ (1,5 mL), NH₃ aquoso (3 mL) e ACN (70 mL) foram adicionados. Depois de vigorosa agitação por 30 min. a suspensão foi centrifugada e o precipitado foi suspenso em uma solução de ACN (100 mL) e NH₃ concentrado aquoso (5 mL). Depois de vigorosa agitação por 30 min a suspensão foi centrifugada. Os sobrenadantes combinados foram concentrados a vácuo para produzir (2-cloro-4-metil-piridin-3-il)-metanol bruto o qual foi convertido no composto do título de acordo com o procedimento descrito para a preparação de 3-bromo-5-cloro-4-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridina. MS (m/z): 158,0 [M+H⁺].

C. 4-Metil-3-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-2-vinil-piridina

2-Cloro-4-metil-3-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridina (500 mg, 2,07 mmols) foi dissolvida em uma mistura de 1,2-dimetoxietano (16,5 mL) e água (7 mL). K₂CO₃ (286 mg, 2,07 mmols) e complexo de 2,4,6-trivinil-ciclotriboroxana piridina (498 mg, 2,07 mmols) foram adicionados e a mistura da reação foi degaseificada duas vezes antes da adição de Pd((PPh₃)₄) (120

mg. 0,10 mmol). A mistura da reação foi agitada a 100 °C por 18 h. Os solventes foram removidos a vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida sobre sílica-gel (elução com hexano / EtOAc a 6:1) para dar o composto do título. MS (m/z): 234,1 [M+H⁺]

5 D. [4-Metil-3-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridin-2-il]-metanol

4-Metil-3-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-2-vinil-piridina (300 mg, 1,29 mmol) foi dissolvida em DCM (36 mL) e resfriada até -50 °C. Um fluxo suave de ozônio foi borbulhado através da mistura da reação até a cor da solução mudar para azul-claro. NaBH₄ (486 mg. 12,9 mmol) dissolvido em 10 MeOH (15 mL) foi adicionado e a reação foi deixada para aquecer até a temperatura ambiente durante um período de 1 h. Os solventes foram removidos a vácuo e o resíduo particionado entre água (20 mL) e EtOAc (20 mL), extraído com EtOAc (3 x 20 mL). As frações orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas sobre Na₂SO₄. filtradas, e concentradas a 15 vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida sobre sílica-gel (elução com DCM / MeOH a 40:1 → 20:1) para dar o composto do título. MS (m/z): 238,0 [M+H⁺].

E. 1-[4-Metil-3-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridin-2-ilmetil]-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona

20 [4-Metil-3-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridin-2-il]-metanol (138 mg. 0,58 mmol) foi dissolvido em DCM (5 mL) e resfriado até 0 °C. NEt₃ (324 µL. 2,33 mmols) e cloreto de metanossulfonila (90 µL, 1,16 mmol) foram adicionados e a mistura da reação foi agitada por 1 h a 0 °C. Depois de remoção dos solventes a vácuo. o resíduo foi dissolvido em DMF (10 mL) e Cs- 25 CO₃ (570 mg. 1,75 mmol) e 3-trifluorometil-piridin-2-ol (142 mg. 0,87 mmol) foram adicionados. Depois de agitar por 2 h em temperatura ambiente o solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi particionado entre água (20 mL) e DCM (20 mL), extraído com DCM (3 x 20 mL) e as frações orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄. filtradas e concentradas a vácuo. O 30 resíduo foi purificado por cromatografia rápida sobre sílica-gel (elução com hexano / EtOAc a 2:1 → 1:1) para dar o composto do título. MS (m/z): 382,9[M+H⁺].

F. 1-(3-Clorometil-4-metil-piridin-2-ilmetil)-3-trifluorometil-1*H*-piridin-2-ona

1-[4-Metil-3-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridin-2-ilmetil]-3-trifluorometil-1*H*-piridin-2-ona (100 mg, 0,26 mmol) foi dissolvido em DCM (5 mL). SOCl₂ (97 µL, 1,31 mmol) e água (25 µL) foram adicionados e a mistura da reação foi agitada por 1 h em temperatura ambiente. Depois de remoção dos solventes a vácuo o composto do título resultante foi usado para a reação seguinte sem purificação. MS (m/z): 317,0 [M+H⁺].

G. 1-(4-Metil-3-{2-metil-4-[4-metil-1-(tetra-hidro-piran-2-il)-1*H*-pirazol-3-il]-quinolin-8-iloximetil}-piridin-2-ilmetil)-3-trifluorometil-1*H*-piridin-2-ona

2-Metil-4-[4-metil-1-(tetra-hidro-piran-2-il)-1*H*-pirazol-3-il]-quinolin-8-ol e 1-(3-clorometil-4-metil-piridin-2-ilmetil)-3-trifluorometil-1*H*-piridin-2-ona foram ligados de acordo com o procedimetno descrito para a síntese de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina, para dar o composto do título o qual foi usado na etapa seguinte sem purificação.

H. 1-{4-Metil-3-[2-metil-4-(4-metil-1*H*-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1*H*-piridin-2-ona

1-(4-Metil-3-{2-metil-4-[4-metil-1-(tetra-hidro-piran-2-il)-1*H*-pirazol-3-il]-quinolin-8-iloximetil}-piridin-2-ilmetil)-3-trifluorometil-1*H*-piridin-2-ona (2,02 g, 3,34 mmols) foi dissolvida em MeOH (25 mL) e HCl concentrado aquoso (2,5 mL) foi adicionado. Depois de agitar por 30 min os solventes foram removidos a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa usando um gradiente de acetonitrila em água com 0,1 % de TFA para dar o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 520,1 [M+H⁺].

Exemplo 597: Síntese de 4-metil-5-[2-metil-4-(4-metil-1*H*-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-6-(2-oxo-3-trifluorometil-2*H*-piridin-1-ilmetil)-1*H*-piridin-2-ona

A. 1-[4-Metil-1-óxi-3-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridin-2-ilmetil]-3-trifluorometil-1*H*-piridin-2-ona

Ácido 3-cloroperoxibenzoico (27,1 mg, 0,157 mmol) foi adicio-

nado a uma solução agitada de 1-[4-metil-3-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridin-2-ilmetil]-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona (20 mg, 0,052 mmol) em DCM (2 mL). Depois de agitar por 3 h em temperatura ambiente a camada orgânica foi extraída com solução sat. de NaHCO₃ (3 mL) e a solução aquosa foi extraída três vezes com DCM (3 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas a vácuo. O composto do título resultante foi usado para a reação seguinte sem purificação. MS (m/z): 398,8 [M+H⁺].

B. 5-Clorometil-4-metil-6-(2-oxo-3-trifluorometil-2H-piridin-1-ilmetil)-1H-piridin-2-ona

POCl₃ (68,6 µL, 0,735 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de 1-[4-metil-1-óxi-3-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridin-2-ilmetil]-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona (29,3 mg, 0,074 mmol) em dicloroetano (5 mL). Depois de agitar por 90 min a 100 °C a camada orgânica foi extraída com solução sat. de NaHCO₃ (10 mL) e a solução aquosa foi extraída três vezes com DCM (10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram extraídas com salmoura (10 mL), secadas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas a vácuo. Purificação por HPLC produziu o composto do título resultante. MS (m/z): 332,9 [M+H⁺].

C. 4-Metil-5-[2-metil-4-(4-metil-1H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-6-(2-oxo-3-trifluorometil-2H-piridin-1-ilmetil)-1H-piridin-2-ona

Reação de 5-clorometil-4-metil-6-(2-oxo-3-trifluorometil-2H-piridin-1-ilmetil)-1H-piridin-2-ona (10,53 mg, 0,030 mmol) com 2-metil-4-[4-metil-1-(tetra-hidro-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il]-quinolin-8-ol (9,7 mg, 0,030 mmol) de acordo com a síntese de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina e subsequente desproteção e purificação de acordo com a síntese de 1-{4-metil-3-[2-metil-4-(4-metil-1H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona produziu o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 536,1 [M+H⁺].

Exemplo 654: Síntese de 2-{8-[4-cloro-6-metil-2-(2-oxo-3-trifluorometil-2H-piridin-1-ilmetil)-piridin-3-ilmetóxi]-2-metil-quinolin-4-il}-3-metil-3H-imidazol-4-carbonitrila

A. 2-(8-Hidróxi-2-metil-quinolin-4-il)-3-metil-3H-imidazol-4-carbonitrila

Ligação de 4-bromo-2-metil-quinolin-8-ol (400 mg. 1,68 mmol) com 3-metil-3H-imidazol-4-carbonitrila (450 mg. 4,20 mmols) de acordo com a síntese de 2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolin-8-ol produziu o composto do título. MS (m/z): 265,2 [M+H⁺].

B. 2-{8-[4-Cloro-6-metil-2-(2-oxo-3-trifluorometil-2H-piridin-1-ilmetil)-piridin-3-ilmetóxi]-2-metil-quinolin-4-il}-3-metil-3H-imidazol-4-carbonitrila

Redução do éster etílico de ácido 2,4-dicloro-6-metil-nicotínico (550 mg, 2,35 mmols) para o álcool de acordo com a síntese de (2-cloro-4-metil-piridin-3-il)-metanol. Subsequente proteção por THP de acordo com a síntese de 3-bromo-5-cloro-4-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridina. Subsequente vinilação catalisada por Pd de acordo com a síntese de 4-metil-3-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-2-vinil-piridina. Subsequente ozonólise e redução de acordo com a síntese de [4-metil-3-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridin-2-il]-metanol. Subsequente mesilação e alquilação de acordo com a síntese de 1-[4-metil-3-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridin-2-ilmetil]-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona. Conversão para o cloreto de acordo com a síntese de 1-(3-clorometil-4-metil-piridin-2-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona e subsequente ligação com 2-(8-hidróxi-2-metil-quinolin-4-il)-3-metil-3H-imidazol-4-carbonitrila de acordo com a síntese de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina produziu o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 579,0 [M+H⁺].

Exemplo 682: Síntese de 1-{5-cloro-2-hidróxi-4-[2-metil-4-(4-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona

A. 2-Benzilóxi-3-bromo-5-cloro-piridina

Em um tubo de microondas NaH (60% em parafina. 56 mg. 1,4 mmol) foi lavado com hexano e 3-bromo-2,5-dicloro-piridina (245 mg, 1,08 mmol) em DMF seca (2 mL) foram adicionados. A esta suspensão BnOH (123 µL, 1,23 mmol) em DMF seca (1 mL) foi gotejado cuidadosamente. A

mistura da reação foi agitada 15 min até a formação de hidrogênio ter cessado. O tubo foi selado e agitado a 100 °C em um reator de microondas por 30 min. Depois de remoção do solvente a vácuo o resíduo foi particionado entre água (10 mL) e DCM (10 mL) e extraído com DCM (3 x 10 mL). As frações orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas a vácuo. O composto do título resultante foi usado para a reação seguinte sem purificação. GC-MS (m/z): 297 [M⁺].

B. 1-{5-Cloro-2-hidróxi-4-[2-metil-4-(4-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona

2-Benzilóxi-3-bromo-5-cloro-piridina (207 mg, 0,69 mmol) foi formulada de acordo com o procedimento descrito para a síntese de 3-bromo-5-cloro-piridina-4-carbaldeído. Em seguida reduzido de acordo com o procedimento descrito para a síntese de (3,5-dicloro-piridin-4-il)-metanol e protegido com o grupo THP de acordo com o procedimento descrito para a síntese de 3-bromo-5-cloro-4-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridina. A 2-benzilóxi-3-bromo-5-cloro-4-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridina resultante foi vinilada de acordo com o procedimento descrito para a síntese de 4-cloro-6-metil-3-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-2-vinil-piridina e em seguida transformada para o álcool de acordo com o procedimento descrito para a preparação de [4-metil-3-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridin-2-il]-metanol. O [2-benzilóxi-5-cloro-4-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridin-3-il]-metanol resultante foi transformado de acordo com o procedimento descrito para a síntese de 1-[4-metil-3-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridin-2-ilmetil]-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona e em seguida transformado em 1-(2-benzilóxi-5-cloro-4-clorometil-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona de acordo com o procedimento descrito para a preparação de 1-(3-clorometil-4-metil-piridin-2-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona. Ligação final deste cloreto com 2-metil-4-[4-metil-2-(tetra-hidro-piran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-quinolin-8-ol de acordo com o procedimento descrito para a síntese de 8-(3,5-Dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina e subsequente desproteção tanto do grupo THP quanto do éter benzílico de acordo com o procedimento descrito para a preparação de 1-{4-metil-3-[2-metil-4-(4-metil-1H-pirazol-3-il)-

quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona produziu depois de purificação por HPLC de fase reversa usando um gradiente de acetonitrila em água com 0,1 % de TFA o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 556,0 [M+H⁺].

5 Exemplo 711: Síntese de 1-{3-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-4-metóxi-piridin-2-ilmetil}-2-oxo-1.2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila

A. 2-Cloro-4-metóxi-3-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridina

A uma solução agitada de 2-cloro-4-flúor-3-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridina (0,20 g, 0,81 mmol), a qual foi preparada de acordo com a síntese de 3-bromo-5-cloro-4-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridina, em Me-OH anídrico (4 mL) foi adicionado Cs₂CO₃ (0,54 g, 1,6 mmol). Depois de vigorosa agitação por 20 h em temperatura ambiente, ácido acético (92 µL, 1,6 mmol) foi adicionado. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi
10 particionado entre DCM (20 mL) e água (4 mL). A camada orgânica foi seca-da sobre Na₂SO₄. filtrada. e concentrada a vácuo. O composto do título resultante foi usado para a reação seguinte sem purificação. MS (m/z): 257,9 [M+H⁺].
15

B. 5-(8-Hidróxi-2-metil-quinolin-4-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrila
20

Ligação de 4-bromo-2-metil-quinolin-8-ol (75 mg, 0,32 mmol) com 1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrila (84 mg, 0,79 mmol) de acordo com a síntese de de 2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolin-8-ol usando LDA como a base (1,8 M em Heptano / THF / Etilbenzol. 0,44 mL. 0,79 mmol) produziu o composto do título. MS (m/z): 264,2 [M+H⁺].
25

C. 1-{3-[4-(5-Ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-4-metóxi-piridin-2-ilmetil}-2-oxo-1.2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila

Vinilação catalisada por Pd de 2-cloro-4-metóxi-3-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridina (0,20 g. 0,79 mmol) de acordo com a síntese de 4-metil-3-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-2-vinil-piridina, ozonólise e redução de acordo com a síntese de [4-metil-3-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridin-2-il]-metanol mesilação e alquilação com 2-hidróxi-nicotinonitrila de acordo com a
30

síntese de 1-[4-metil-3-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridin-2-ilmetil]-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona, conversão para o cloreto de acordo com a síntese de 1-(3-clorometil-4-metil-piridin-2-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona, e subsequente ligação com 5-(8-hidróxi-2-metil-quinolin-4-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrila, de acordo com a síntese de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina e purificação por HPLC de fase reversa usando um gradiente de acetonitrila em água com 0,1 % de TFA produziu o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 516,5 [M+H⁺].

Exemplo 733: Síntese de 1-(1-{4-cloro-3-[4-(4-hidróxi-1H-pirazol-3-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-il}-etil)-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila

A. 1H-pirazol-4-ol

A 0 °C peróxido de hidrogênio (30% em H₂O, 379 µL, 3,71 mmols) e NaOH (2M em H₂O, 1,86 mL, 3,71 mmols) foram adicionados a uma solução agitada de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol em THF (5 mL). Depois de agitar por 3 min a 0 °C a reação foi aquecida até temperatura ambiente e agitada por 50 min adicionais. A reação foi diluída com H₂O (20 mL), acidificada com HCl (2 N) e extraída quatro vezes com DCM (50 mL) e quatro vezes com DCM / isopropanol (a 4:1, 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas a vácuo. O composto do título resultante foi usado para a reação seguinte sem purificação. MS (m/z): 85,0 [M+H⁺].

B. 2-Metil-4-[1-(tetra-hidro-piran-2-il)-4-(tetra-hidro-piran-2-ilóxi)-1H-pirazol-3-il]-quinolin-8-ol

Proteção por THP de 1H-Pirazol-4-ol (420 mg, 2,06 mmols) de acordo com a síntese de 3-bromo-5-cloro-4-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridina, ligação subsequente com 4-bromo-2-metil-quinolin-8-ol de acordo com a síntese de 2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-quinolin-8-ol e purificação cromatográfica por cintilação produziu o composto do título. MS (m/z): 410,0 [M+H⁺].

C. [4-Cloro-3-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridin-2-il]-metanol

Vinilação catalisada por Pd de 2,4-dicloro-3-(tetra-hidro-piran-2-

iloximetil)-piridina (1,71 g, 6,52 mmols) de acordo com a síntese de 4-metil-3-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-2-vinil-piridina, subsequente ozonólise e redução de acordo com a síntese de [4-metil-3-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridin-2-il]-metanol e purificação cromatográfica por cintilação produziu o composto do título. MS (m/z): 257,8 [M+H⁺].

D. 4-Cloro-3-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridina-2-carbaldeído

Periodinano de Dess-Martin (370 mg, 0,873 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de [4-cloro-3-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridin-2-il]-metanol (150 mg, 0,582 mmol) em THF (5 mL). Depois de agitar por 2 h em temperatura ambiente a reação foi concentrada. Solução saturada de NaHCO₃ (20 mL) foi adicionada e extraída três vezes com DCM (50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas a vácuo. O composto do título resultante foi usado para a reação seguinte sem purificação. MS (m/z): 255,7 [M+H⁺].

E. 1-[4-Cloro-3-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridin-2-il]-etanol

MeMgBr (3,0 M em éter dietílico, 582 µL, 1,75 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de 4-Cloro-3-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridina-2-carbaldeído (149 mg, 0,58 mmol) em THF (6 mL). Depois de agitar por 10 min em temperatura ambiente, solução saturada de NaHCO₃ (30 mL) foi adicionada e extraída três vezes com DCM (50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida sobre sílica-gel (elução com um gradiente de acetato de etila e MeOH) para dar o composto do título. MS (m/z): 271,8 [M+H⁺].

F. 1-(1-{4-Cloro-3-[4-(4-hidróxi-1H-pirazol-3-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-il}-etil)-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila

Mesilação e alquilação de 1-[4-cloro-3-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridin-2-il]-etanol (120 mg, 0,44 mmol) com 2-hidróxi-nicotinonitrila (79,3 mg, 0,66 mmol) de acordo com a síntese de 1-[4-metil-3-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridin-2-ilmetil]-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona, purificação por HPLC, conversão para o cloreto de acordo com a síntese de 1-(3-clorometil-4-metil-piridin-2-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona, ligação

subsequente com 2-metil-4-[1-(tetra-hidro-piran-2-il)-4-(tetra-hidro-piran-2-ilóxi)-1H-pirazol-3-il]-quinolin-8-ol de acordo com a síntese de 8-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-4-imidazol-1-il-2-metil-quinolina e subsequente desproteção e purificação de acordo com a síntese de 1-{4-metil-3-[2-metil-4-(4-metil-1H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona produziu o composto do título como o sal de TFA. MS (m/z): 513,0 [M+H⁺].

Exemplo 754: Ensaio de ligação de radioligante

A seguinte ensaio é definida aqui, neste pedido de patente, como um ensaio de ligação de receptores B2 *in vitro* padrão.

A utilidade farmacêutica de compostos desta invenção é indicada por detecção de atividade na seguinte ensaio para atividade de receptores B2 de BK. O ensaio de ligação de receptores B2 é realizada usando os seguintes cenários experimentais.

Tampão de Incubação: Consiste em: 40 mM de PIPES, 109 mM de NaCl, 5 mM de KCl, 0,1% de glucose, 0,05% de BSA, 2 mM de CaCl₂, 1 mM de MgCl₂, pH 7,4; com os seguintes inibidores: 2 mM de bacitracin, 0,8 mM de 1,10-fenantrolin, 100 µM de captopril. Antes de iniciar o experimento, [³H]BK é adicionado para obter uma concentração final de 2 nM.

Adição de compostos de teste a tampão de incubação e preparação de diluições seriais: 10 µL de uma solução de matéria-prima a 10 mM dos compostos de teste individuais em DMSO foram diluídos em 90 µL de DMSO, resultando em uma concentração de composto de 1 mM em 100% de DMSO. 7,5 µL desta solução de composto (1 mM) foram em seguida adicionados a 242,5 µL de tampão de incubação (contém 2 nM [³H]BK, vide acima), resultando em uma concentração de composto de teste de 30 µM. Uma solução de composto a 10 µM foi preparada por adição de 2,5 µL da solução de composto a 1 mM a 247,5 µL de tampão de incubação. Com base nestes 30 µM e 10 µM de soluções de composto em tampão de incubação, diluições adicionais foram preparadas por etapas de diluição serial a 1:10 com tampão de incubação (contendo 2 nM de [³H]BK, vide acima) resultando em soluções de compostos a 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03, 0,01, 0,003 e

0,001 μ M. Para determinação de ligação não-específica 1,25 μ L de uma solução de BK a 10 mM foi adicionado a 248,8 μ L de tampão de incubação (contém 2 nM de [3 H]BK). Para determinação de ligação total, foi usado tampão de incubação com [3 H]BK mas sem composto. Além de compostos a serem testados, controles apropriados foram preparados no mesmo modo.

Procedimento:

Revestimento com células: bandejas de cultura celular de 96 poços foram tratadas com 0,01% de hidrobrometo de poli-D-lisina em PBS por pelo menos 1 hora. Depois disso, células HEK293 que expressam estavelmente B2R humano recombinante (10 pmol/mg de proteína) foram adicionadas e cultivadas por 1 a 3 dias até ser atingido pelo menos 90% de confluência.

Etapas de lavagem: Em seguida, bandejas multicavidade foram armazenadas sobre gelo e o meio de cultura foi removido usando um rack de 12 canais de um dispositivo de lavagem ELISA. Depois disso, PBS gelado (10x solução de matéria-prima, diluído a 1:10, pH ajustado para 7,4) foi adicionado iniciando na parte da frente da lâmina (até os poços estarem semi-preenchidos) e este procedimento de lavagem é repetido 3 vezes.

Incubação com composto e leitura: 100 μ L cada do tampão de incubação contendo [3 H]BK e diluições seriais de compostos de teste/controle / controles ou 50 μ M de BK, respectivamente, foram adicionados às células enxaguadas sobre gelo. Depois de 90 minutos de incubação sobre gelo, o meio de incubação foi removido e as células foram lavadas 4 vezes com PBS gelado. De modo a dissociar [3 H]BK ligada à superfície, 200 μ L de ácido acético a 0,2 M / NaCl a 0,5 M, pH 2,7 foram adicionados subsequentemente, seguidos por uma etapa de incubação adicional sobre gelo por 10 minutos. Depois disso, os sobrenadantes foram transferidos para frascos de cintilação de 6 mL; 0,9 mL de fluido de cintilação foi adicionado cada e a quantidade de [3 H]BK foi determinada por análise em um contador beta (cpm, tempo de contagem de 1 min). Para análise dos resultados, a cpm determinada para ligação inespecífica foi subtraída das quantidades totais e os valores de cpm para cada diluição de composto foram usados para ajuste

de curva e cálculo de IC_{50} .

Os compostos mostrados nos Exemplos 1 a 465 foram testados neste ensaio e foi visto que apresentam valores de IC_{50} de menos de ou igual a 5 micromolares. Os compostos mais preferenciais de fórmula (I) apresentaram valores de IC_{50} de menos de 50 nanomolares.

Exemplo 755: Ensaio de mobilização de cálcio

Efeitos inibitórios de compostos de teste sobre mobilização de cálcio mediada por BK foram testados sobre fibroblastos humanos primários HF-15.

Preparação de lâminas revestidas de células e carga das células com pigmento de cálcio: 50.000 células HF-15 (passagem 12) foram adicionadas por poço de uma lâmina de 96 poços de fundo claro, preto. Depois de incubação de um dia para o outro, as células foram lavadas com HBSS (37°C) e 100 µL de HBSS foram deixados por poço. Em seguida, 100 µL de uma solução de pigmento de cálcio recém-preparada (Ca3, Molecular Devices) contendo 2,5 mM de probenidina foram adicionados por poço. As células foram em seguida incubadas por 60 minutos a 37°C.

Preparação de diluições seriadas e incubação com compostos de teste: Com base em soluções de matéria-prima a 5 mM em 100% de DMSO (e pré-diluições em 100% de DMSO caso necessário), diluições seriadas a 1:3 de compostos de teste e controles são preparadas em 100% de DMSO. A faixa de concentração a ser usada foi escolhido para estar entre 2 mM e 1 nM, dependendo da faixa de concentração ótima para cada composto. 2,5 µL das diluições de composto / controle em seguida foram adicionados por poço da lâmina de ensaio revestida com células, já contendo 200 µL de solução de HBSS / corante. Em seguida, as células foram pré-incubadas com compostos / controles por 25 minutos a 25°C.

Mobilização de cálcio e análise dos resultados: Depois de pré-incubação com compostos / controles por 25 minutos, foi testada mobilização de cálcio em um dispositivo Flexstation (Molecular Devices). 20 segundos depois do início do registro contínuo de sinais de fluorescência, 50 µL de uma solução a 25 nM de BK em HBSS foram adicionados por poço pelo sis-

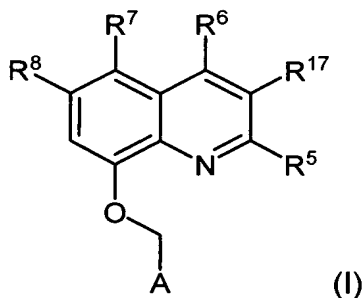
tema de manuseio de líquido do dispositivo. Foi usada a altura do pico resultante em relação à linha basal (unidades de fluorescência relativa [RFU] max-min) para cálculo de efeitos inibitórios de compostos de teste sobre mobilização de cálcio mediado por BK. A percentagem de inibição foi calculada por comparação dos valores RFU max-min obtidos para os brancos (somente BK, sem antagonista) com os valores obtidos para as células tratadas com antagonista. Valores da percentagem de inibição cada um com referência a uma determinada concentração de antagonista foram usados para ajuste de curva e cálculo de IC_{50} .

Os compostos de fórmula (I) mais preferenciais apresentaram valores de IC_{50} de menos de 50 nanomolares neste ensaio.

As características da presente invenção descritas na especificação, as reivindicações e/ou os desenhos podem tanto separadamente quanto em qualquer combinação das mesmas ser material para realizar a invenção em várias formas da mesma.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula (I):



(I)

ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, ou hidrato do mesmo, em que

5 A é um heteroarila de 6 membros tendo a partir de 1 até 3 heteroátomos cada um selecionado de modo independente entre N ou O, em que a referida heteroarila de 6 membros é substituído com a partir de 2 até 4 substituintes cada um selecionado de modo independente entre átomo de halogênio, átomo de oxigênio, hidróxi, ciano, amino, nitro, mercapto, alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, alquilcicloalquila, heteroalquilcicloalquila, arila, heteroarila, aralquila, ou heteroaralquila;

 R⁵ é átomo de halogênio, hidróxi, ciano, nitro, mercapto, alquila, alquenila, alquinila, ou heteroalquila;

15 R⁶ é alquila opcionalmente substituída; alquenila opcionalmente substituída; heterocicloalquila de 5 membros tendo a partir de 1 até 3 heteroátomos cada um selecionado de modo independente entre N, O ou S, ou cicloalquila, em que a referida heterocicloalquila de 5 membros ou cicloalquila é substituída com a partir de 0 até 3 substituintes cada um selecionado de modo independente entre átomo de halogênio, átomo de oxigênio, hidróxi, ciano, amino, nitro, mercapto, alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, alquilcicloalquila, heteroalquilcicloalquila, arila, heteroarila, aralquila, ou heteroaralquila; heteroarila de 5 membros tendo a partir de 1 até 4 heteroátomos cada um selecionado de modo independente entre N, O ou S, em que a referida heteroarila de 5 membros é substituída com a partir de 0 até 3 substituintes cada um selecionado de modo indepen-

dente entre átomo de halogênio, átomo de oxigênio, hidróxi, ciano, amino, nitro, mercapto, alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída; ou $-S-R^{10}$;

R^{10} é heterocicloalquila de 5 membros tendo a partir de 1 até 3 heteroátomos cada um selecionado de modo independente entre N, O ou S, ou cicloalquila, em que a referida heterocicloalquila de 5 membros ou cicloalquila é substituída com a partir de 0 até 4 substituintes cada um selecionado de modo independente entre átomo de halogênio, átomo de oxigênio, hidróxi, ciano, amino, nitro, mercapto, alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, alquilcicloalquila, heteroalquilcicloalquila, arila, heteroarila, aralquila, ou heteroaralquila; ou heteroarila de 5 membros tendo a partir de 1 até 4 heteroátomos cada um selecionado de modo independente entre N, O ou S, em que a referida heteroarila de 5 membros é substituída com a partir de 0 até 4 substituintes cada um selecionado de modo independente entre átomo de halogênio, átomo de oxigênio, hidróxi, ciano, amino, nitro, mercapto, alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, alquilcicloalquila, heteroalquilcicloalquila, arila, heteroarila, aralquila, ou heteroaralquila;

R^7 é átomo de hidrogênio, átomo de halogênio, hidróxi, ciano, amino, nitro, alquila, ou heteroalquila;

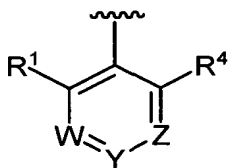
R^8 é átomo de hidrogênio ou átomo de halogênio;

e

R^{17} é átomo de hidrogênio ou átomo de halogênio.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que heteroarila A compreende 1 a 3 átomos de nitrogênio.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que A é



em que

W é N, NO ou CR^9 ;

Y é N, NO ou CR^2 ;

Z é N, NO ou CR³;

com a condição de que pelo menos um de W, Y ou Z é N ou NO;

R¹ é átomo de halogênio, hidróxi, ciano, amino, nitro, mercapto, alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, ou heteroalquilcicloalquila;

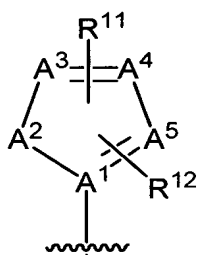
R² é átomo de hidrogênio, hidroxila, átomo de halogênio, ciano, nitro, mercapto, alquila, alquenila, alquinila, ou heteroalquila;

R³ é átomo de hidrogênio, átomo de halogênio, hidróxi, ciano, amino, nitro, mercapto, alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, alquilcicloalquila, heteroalquilcicloalquila, arila, heteroarila, aralquila, ou heteroaralquila;

R⁴ é átomo de halogênio, hidróxi, ciano, amino, nitro, mercapto, alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, alquilcicloalquila, heteroalquilcicloalquila, arila, heteroarila, aralquila, ou heteroaralquila; e

R⁹ é átomo de hidrogênio, átomo de halogênio, ou C₁-C₆ alquila.

4. Composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3, em que R⁶ é



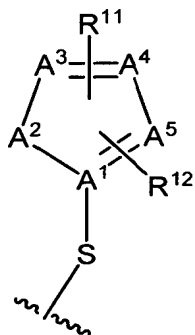
em que

A¹, A², A³, A⁴, e A⁵ são cada um selecionado de modo independente entre O, S, N, N-H, NO, C, ou C-H; e

R¹¹ e R¹² são cada um selecionado de modo independente entre átomo de hidrogênio, átomo de halogênio, hidróxi, ciano, amino, nitro, mercapto, alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, alquilcicloalquila, heteroalquilcicloalquila, arila, heteroarila, aralquila, ou heteroaralquila.

5. Composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3,

em que R^6 é



em que

A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , e A^5 são cada um selecionado de modo independente entre O, S, N, N-H, NO, C, ou C-H; e

5 R^{11} e R^{12} são cada um selecionado de modo independente entre átomo de hidrogênio, átomo de halogênio, hidróxi, ciano, amino, nitro, mercapto, alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, alquilcicloalquila, heteroalquilcicloalquila, arila, heteroarila, aralquila, ou heteroaralquila.

10 6. Composto de acordo com qualquer das reivindicações 3 a 5, em que

R^4 é selecionado entre heteroalquila, heterocicloalquila, heteroalquilcicloalquila, aralquila ou heteroaralquila;

W é CR^9 ;

15 Y é N, NO ou CR^2 ;

Z é N, NO ou CR^3 ;

com a condição de que pelo menos um de Y ou Z é N ou NO;

R^1 é átomo de halogênio, hidróxi, ciano, -O- C_1 - C_6 alquila ou C_1 - C_6 alquila;

20 R^2 é átomo de hidrogênio, átomo de halogênio, hidróxi, ciano, -O- C_1 - C_6 alquila ou C_1 - C_6 alquila; e

R^3 é átomo de hidrogênio, átomo de halogênio, hidróxi, ciano, amino, nitro, -O-alquila ou alquila.

25 7. Composto de acordo com qualquer das reivindicações 3 a 6, em que R^4 é selecionado entre os grupos -S- Y^a -L, -S- Y^a -CO-NR^aR^b,

-Y^a-NR^c-CO-NR^aR^b, -Y^a-NR^c-CO-O-R^e, -Y^a-NR^c-CO-R^e, -Y^a-O-CO-NR^aR^b,
 -Y^a-CO-NR^aR^b, -Y^a-CO-NR^cL, -O-Y^a-CO-NR^aR^b, -Y^a-NR^c-CO-L, -Y^a-L,
 -Y^a-O-CO-O-R^c, -Y^a-O-CO-R^c, -Y^a-NR^c-SO₂-NR^aR^b, -Y^a-SO₂-NR^aR^b, ou
 -Y^a-NR^c-SO₂-R^e, em que

5 Y^a é uma ligação, um C₁-C₆ alquilenos, um C₂-C₆ alquenileno ou um C₂-C₆ alquinileno;

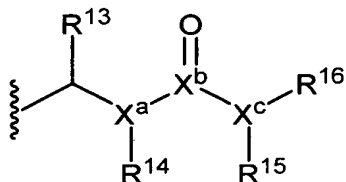
R^a é átomo de hidrogênio, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila ou é ligado a R^b para formar uma cicloalquila ou heterocicloalquila de 4 a 10 membros;

10 R^b é átomo de hidrogênio, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, ou tomados juntos com R^a para formar uma cicloalquila ou heterocicloalquila de 4 a 10 membros;

R^c e R^e são cada um selecionado de modo independente entre átomo de hidrogênio, um C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída, um C₂-C₆ alquenila opcionalmente substituída, ou um C₂-C₆ alquinila opcionalmente substituído; e

L é uma cicloalquila, heterocicloalquila, alquilcicloalquila, heteroalquilcicloalquila, arila, heteroarila opcionalmente substituída, aralquila, ou heteroaralquila.

20 8. Composto de acordo com qualquer das reivindicações 3 a 7, em que R⁴ é



em que

X^a é N, O ou CH;

X^b é C, S ou S=O;

25 X^c é N, O ou CH;

R¹³, caso presente, é C₁-C₆alquila;

R¹⁴, caso presente, é C₁-C₆alquila, C₂-C₆alquenila ou unido a R¹⁵ para formar

- (v) uma cicloalquila de 5 a 10 membros;
- (vi) uma heterocicloalquila de 5 a 10 membros;
- (vii) uma heteroarila de 5 a 10 membros; ou
- (viii) uma arila de 6 a 10 membros;

5 R^{15} é alquila, alquenila, ou unido a R^{14} para formar

- (v) uma cicloalquila de 5 a 10 membros;
- (vi) uma heterocicloalquila de 5 a 10 membros;
- (vii) uma heteroarila de 5 a 10 membros; ou
- (viii) uma arila de 6 a 10 membros; e/ou

10 if R^{15} é tomados juntos com R^{16} para formar

- (v) uma cicloalquila de 4 a 10 membros;
- (vi) uma heterocicloalquila de 4 a 10 membros;
- (vii) uma heteroarila de 5 a 10 membros; ou
- (viii) uma arila de 6 a 10 membros; e

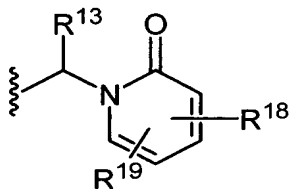
15 R^{16} é hidrogênio, alquila, alquenila, arila, heteroarila ou tomados juntos com R^{15} para formar

- (v) uma cicloalquila de 4 a 10 membros;
- (vi) uma heterocicloalquila de 4 a 10 membros;
- (vii) uma heteroarila de 5 a 10 membros; ou
- (viii) uma arila de 6 a 10 membros.

20

9. Composto de acordo com qualquer das reivindicações 3 a 8,

em que R^4 é



em que

R^{13} é átomo de hidrogênio ou C_1 - C_6 alquila;

25

R^{18} e R^{19} são cada um selecionado de modo independente entre átomo de hidrogênio, átomo de halogênio, hidróxi, ciano, amino, nitro, C_1 - C_6 alquila, $-O-C_1-C_6$ alquila, $-CO-NR^aR^b$, ou $-SO_2-NR^aR^b$, em que

R^a e R^b são cada um selecionado de modo independente entre

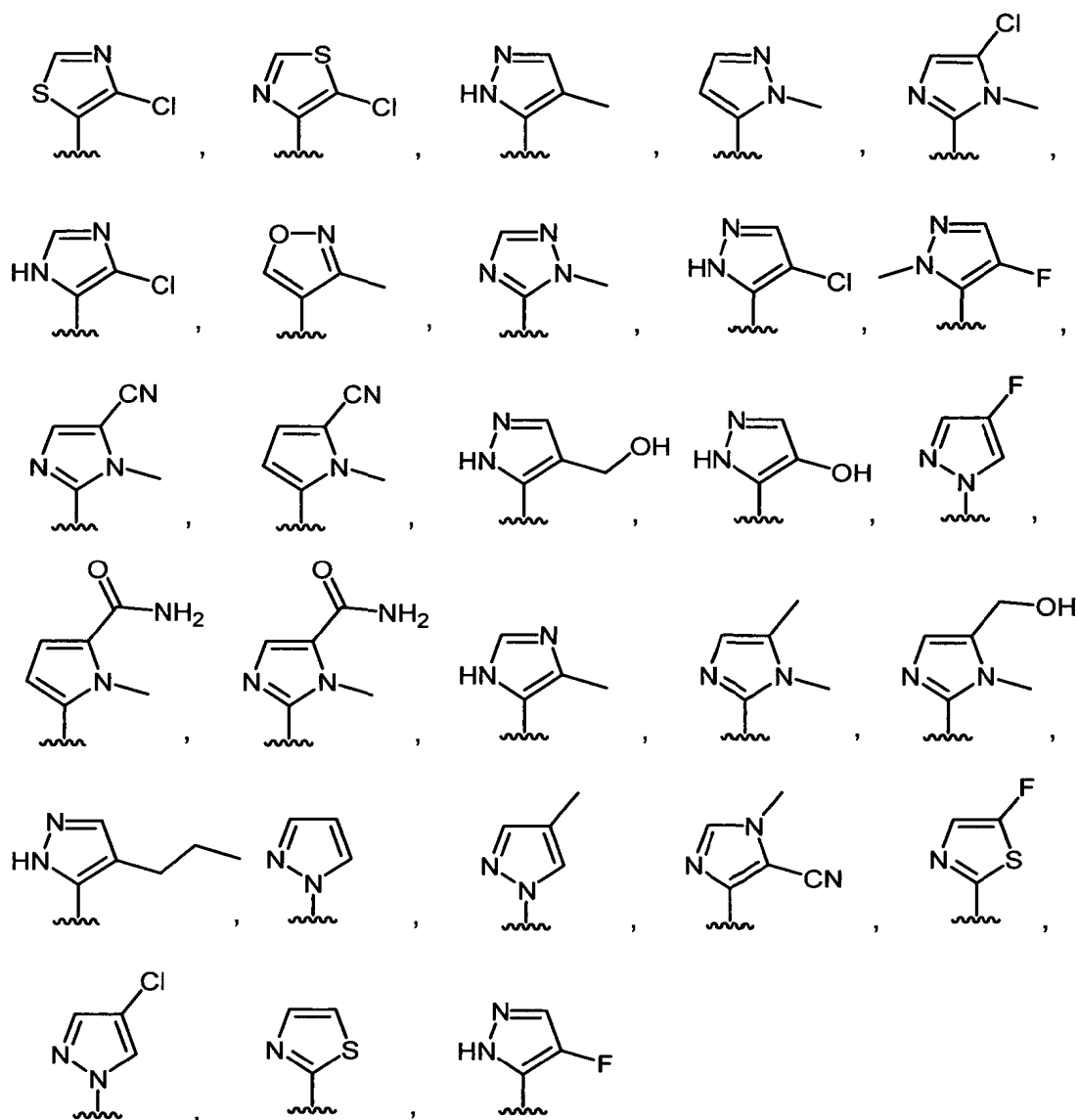
átomo de hidrogênio, ou C₁-C₆ alquila.

10. Composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 9, em que R⁵ é átomo de halogênio, ciano, ou C₁-C₆ alquila.

5 11. Composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 10, em que R⁷, R⁸, e R¹⁷ são cada um selecionado de modo independente entre H ou F.

12. Composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 11, em que R⁵ é metila ou etila.

10 13. Composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 12, em que R⁶ é selecionado entre os grupos:



14. Composto de acordo com qualquer das reivindicações 3 a 13, em que

R^1 é metila, Cl, F, CN, ou $O-CH_3$;

W é CH;

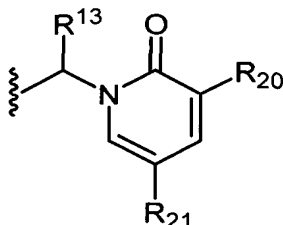
5

Y é N, NO, CH, C- CH_3 , C-OH, ou C- OCH_3 ;

Z é N, NO, CH, C- CH_3 , C-OH, ou C- OCH_3 ; e

com a condição de que pelo menos um de Y ou Z é N ou NO.

15. Composto de acordo com qualquer das reivindicações 3 a 14, em que R^4 é



em que

R^{13} é átomo de hidrogênio ou metil;

5 R^{20} é Cl, F, ciano, ou CF_3 ; e

R^{21} é átomo de hidrogênio ou F

16. Composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 15, em que R^7 , R^8 e R^{17} são H.

10 17. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, ou um sal do mesmo, em que o composto apresenta uma IC_{50} de 500 nM ou menos em um ensaio mediada por receptores B2 de BK *in vitro* padrão.

18. Composto, preferencialmente um composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 17, o qual é:

15 1-{3-[4-(5-Cloro-tiazol-4-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-4-metil-piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,

1-{4-Cloro-3-[4-(5-cloro-tiazol-4-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-6-metil-piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,

20 1-{4-Cloro-3-[4-(5-cloro-tiazol-4-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-6-metil-piridin-2-ilmetil}-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila,

1-{4-Metil-3-[2-metil-4-(4-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,

1-{4-Cloro-3-[4-(5-cloro-1-metil-1H-imidazol-2-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,

25 1-{5-Cloro-2-metóxi-4-[2-metil-4-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-3-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,

1-(3-{4-[4-(2-Amino-etóxi)-1H-pirazol-3-il]-2-metil-quinolin-8-

- iloximetil}-4-metil-piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,
 1-{4-Cloro-3-[4-(1,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)-2-metil-quinolin-8-
 iloximetil]-piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,
 1-{3-[4-(4-Hidroximetil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-quinolin-8-
 5 iloximetil]-4-metil-piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,
 N-(3-{2-Metil-8-[4-metil-2-(2-oxo-3-trifluorometil-2H-piridin-1-
 ilmetil)-piridin-3-ilmetóxi]-quinolin-4-il}-1H-pirazol-4-ilmetil)-acetamida,
 1-{3-[4-(4-Aminometil-1H-pirazol-3-il)-2-metil-quinolin-8-
 iloximetil]-4-metil-piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,
 10 N-(5-{8-[4-Cloro-2-(2-oxo-3-trifluorometil-2H-piridin-1-ilmetil)-
 piridin-3-ilmetóxi]-2-metil-quinolin-4-il}-1H-pirazol-4-ilmetil)-acetamida,
 2-{8-[4-Cloro-6-metil-2-(2-oxo-3-trifluorometil-2H-piridin-1-
 ilmetil)-piridin-3-ilmetóxi]-2-metil-quinolin-4-il}-3-metil-3H-imidazol-4-
 carbonitrila,
 15 1-{4-Cloro-6-metil-3-[2-metil-4-(4-metil-2H-pirazol-3-il)-quinolin-
 8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil}-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila,
 1-{4-Cloro-6-metil-3-[2-metil-4-(4-metil-1H-pirazol-3-il)-quinolin-
 8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,
 5-{8-[4-Cloro-2-(2-oxo-3-trifluorometil-2H-piridin-1-ilmetil)-piridin-
 20 3-ilmetóxi]-2-metil-quinolin-4-il}-3-metil-3H-imidazol-4-carbonitrila,
 1-{4-Cloro-3-[4-(4-cloro-tiazol-5-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-6-
 metil-piridin-2-ilmetil}-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila,
 1-{4-Cloro-3-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-metil-quinolin-8-
 iloximetil]-6-metil-piridin-2-ilmetil}-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila,
 25 1-{3-[4-(5-Cloro-tiazol-4-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-4-metóxi-
 piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,
 1-{4-Cloro-3-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-metil-quinolin-8-
 iloximetil]-piridin-2-ilmetil}-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila,
 Amida de ácido 5-{8-[4-cloro-6-metil-2-(2-oxo-3-trifluorometil-2H-
 30 piridin-1-ilmetil)-piridin-3-ilmetóxi]-2-metil-quinolin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-2-
 carboxílico,
 Amida de ácido 5-{8-[4-cloro-2-(3-ciano-2-oxo-2H-piridin-1-

ilmetil)-6-metil-piridin-3-ilmetóxi]-2-metil-quinolin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico,

1-{4-Cloro-3-[4-(4-hidroximetil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,

5 1-{4-Cloro-3-[4-(4-hidróxi-1H-pirazol-3-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-6-metil-piridin-2-ilmetil}-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila,

1-{4-Cloro-3-[4-(4-hidróxi-1H-pirazol-3-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-6-metil-piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,

10 1-{4-Cloro-3-[4-(4-flúor-pirazol-1-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-6-metil-piridin-2-ilmetil}-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila,

1-{3-[4-(5-Cloro-tiazol-4-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-4-metóxi-piridin-2-ilmetil}-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila,

2-{8-[5-Flúor-2-metóxi-3-(2-oxo-3-trifluorometil-2H-piridin-1-ilmetil)-piridin-4-ilmetóxi]-2-metil-quinolin-4-il}-3-metil-3H-imidazol-4-

15 carbonitrila,

1-{4-Cloro-6-metil-3-[2-metil-4-(5-metil-1H-imidazol-4-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil}-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila,

1-(1-{4-Cloro-3-[2-metil-4-(4-metil-1H-pirazol-3-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-il}-etil)-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila,

20 1-(1-{4-Cloro-3-[4-(4-hidróxi-1H-pirazol-3-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-il}-etil)-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila,

Amida de ácido 5-{8-[4-Cloro-2-(3-ciano-2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-piridin-3-ilmetóxi]-2-metil-quinolin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico,

1-{4-Cloro-3-[4-(4-flúor-pirazol-1-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil}-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila,

25 1-(1-{4-Cloro-3-[4-(4-hidróxi-1H-pirazol-3-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-6-metil-piridin-2-il}-etil)-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila,

1-{4-Cloro-6-metil-3-[2-metil-4-(3-metil-isoxazol-4-il)-quinolin-8-iloximetil]-piridin-2-ilmetil}-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila,

30 1-{5-Cloro-4-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-metil-quinolin-8-iloximetil]-2-hidróxi-piridin-3-ilmetil}-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila,

1-{4-Metóxi-6-metil-3-[2-metil-4-(4-metil-1H-pirazol-3-il)-quinolin-

8-ioximetil]-piridin-2-ilmetil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona,

1-{4-Cloro-3-[4-(4-hidroximetil-1H-pirazol-3-il)-2-metil-quinolin-8-
iloximetil]-6-metil-piridin-2-ilmetil}-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila,

1-{4-Cloro-3-[4-(5-flúor-tiazol-2-il)-2-metil-quinolin-8-ioximetil]-6-
5 metil-piridin-2-ilmetil}-2-oxo-1,2-di-hidro-piridina-3-carbonitrila

19. Composição farmacêutica que compreende um ou mais compostos como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 18 e, opcionalmente, pelo menos uma substância de veículo, excipiente e/ou adjuvante.

10 20. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 19, em que a composição farmacêutica é formulada como um aerossol, um creme, um gel, uma pílula, uma cápsula, um xarope, uma solução, um emplastro transdérmico ou um dispositivo de liberação farmacêutica.

15 21. Método para inibir a ligação de BK a um receptor B2 de BK *in vitro*, o método compreendendo contatar o receptor B2 de BK com pelo menos um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 18, ou um sal do mesmo, sob condições e em uma quantidade suficiente para inibir de modo detectável a ligação de BK ou qualquer outra substância ao receptor B2 de BK.

20 22. Método para localizar ou detectar um receptor B2 de BK em um tecido, preferencialmente uma seção de tecido, *in vitro*, compreendendo:

(a) contatar uma amostra de tecido contendo o receptor B2 de BK com um composto marcado de modo detectável como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 18, sob condições que permitem ligação do
25 composto ao receptor B2 de BK; e

(b) detectar o composto ligado.

23. Método de acordo com a reivindicação 22, em que o composto é radiomarcado, marcado com fluorescência ou marcado com luminescência, ou marcado com um anticorpo.

30 24. Uso de um composto ou de uma composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 20, para a fabricação de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de uma doença ou

uma condição.

25. Uso de acordo com a reivindicação 24, em que a condição ou doença é responsiva a modulação de receptores B2 de BK.

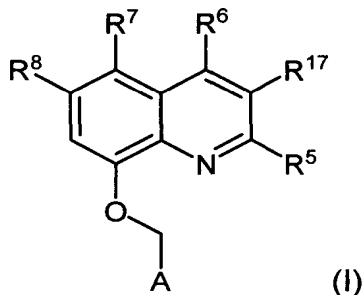
26. uso de acordo com a reivindicação 24 ou 25, em que a condição é distúrbios de pele; doenças dos olhos; doenças do ouvido; doenças da boca, garganta e respiratórias; doenças gastrointestinais; doenças hepáticas, da vesícula biliar e pancreáticas; doenças do trato urinário e renais; doenças dos órgãos genitais masculinos e dos órgãos genitais femininos; doenças dos sistema hormonal; doenças metabólicas; doenças cardiovasculares; doenças do sangue; doenças linfáticas; distúrbios dos sistema nervoso central; distúrbios cerebrais; doenças do sistema musculoesquelético; distúrbios de alergia; dor; doenças infecciosas; distúrbios inflamatórios; lesões; distúrbios imunológicos; cânceres; doenças hereditárias; ou edema.

27. método para o tratamento de um sujeito o qual necessita de semelhante tratamento, compreendendo a administração de um composto como definido em qualquer das reivindicações 1 a 20.

RESUMO

Patente de Invenção: "**DERIVADOS DE 8 ÓXI-QUINOLINA COMO MODULADORES DE RECEPTOR B2 DE BRADICININA**".

A presente invenção refere-se a um composto da fórmula (I):



- 5 ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, ou hidrato do mesmo, em que A é um heteroarila de 6 membros tendo a partir de 1 até 3 heteroátomos cada um selecionado de modo independente entre N ou O e outros substituintes são definidos como nas reivindicações.