

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

(21) PI 0715872-6 A2



* B R P I 0 7 1 5 8 7 2 A 2 *

(22) Data de Depósito: 23/08/2007

(43) Data da Publicação: 26/08/2014
(RPI 2277)

(51) Int.Cl.:

A61K 31/47
C07D 215/16

(54) Título: COMPOSTO; COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA; MÉTODO DE PREPARAÇÃO DO COMPOSTO; COMPOSTO PREPARADO PELO MÉTODO; E MÉTODO DE TRATAMENTO DE UM TRANSTORNO EM UM MAMÍFERO NECESSITADO

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 23/08/2006 US 839,568

(73) Titular(es): Wyeth

(72) Inventor(es): Adam M. Gilbert, David Brian How, Gulnaz Khafizova, Jeremy J. Clemens, Joshua James Sabatini, Leif Mark Laakso, Matthew G. Bursavich, Phaik-Eng Sum, Sabrina Lombardi

(74) Procurador(es): Trench, Rossi e Watanabe Advogados

(86) Pedido Internacional: PCT US2007076661 de 23/08/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/024922 de 28/02/2008

"COMPOSTO; COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA; MÉTODO DE PREPARAÇÃO DO COMPOSTO; COMPOSTO PREPARADO PELO MÉTODO; E MÉTODO DE TRATAMENTO DE UM TRANSTORNO EM UM MAMÍFERO NECESSITADO"

5

CAMPO DA INVENÇÃO

Este pedido reivindica o benefício, de acordo com 35 U.S.C. 119(e), do Pedido Provisório Norte-americano nº 60/839.568, depositado em 23 de agosto de 2006. Baseia-se na exposição inteira desse pedido, que
10 é aqui incorporado por referência.

A presente invenção se refere a compostos de 8-hidroxiquinolina, conforme definidos abaixo; composições compreendendo um composto de 8-hidroxiquinolina; e métodos para o tratamento ou
15 prevenção de um transtorno relacionado a metaloproteinase, compreendendo a administração a um mamífero necessitado de uma dose eficaz de um composto de 8-hidroxiquinolina.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

20

Sabe-se que metaloproteinases, incluindo metaloproteinases de matriz e agrecanases, têm um papel na degradação de tecido conjuntivo. Metaloproteinases de matriz ("MMPs") constituem uma superfamília de enzimas proteolíticas que são geneticamente

relacionadas e capazes de degradar quase todos os constituintes da matriz extracelular e membrana basal que restringem o movimento celular. Agrecanases são membros da família ADAMTS (uma disintegrina e 5 metaloproteinase com motivos trombospondina) de proteínas. Agrecanase-1 e agrecanase-2 foram respectivamente chamadas de ADAMTS-4 e ADAMTS-5 (Tang, *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 33:33-44 (2001)).

A família ADAMTS está envolvida na clivagem 10 de agrecano, um componente de cartilagem também conhecido como o proteoglicano de sulfato de condroitina agregador grande (Abbaszade *et al.*, *J. Biol. Chem.* 274:23443-23450 (1999)), processamento de pró-colágeno (Colige *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 15 94:2374-2379 (1997)), angiogênese e invasão tumoral (Vazquez *et al.*, *J. Biol. Chem.* 274:23349-23357 (1999)), inflamação (Kuno *et al.*, *J. Biol. Chem.* 272:556-562 (1997)). Demonstrou-se que MMPs também clivam agrecano.

20 A perda de agrecano foi implicada na degradação da cartilagem articular em doenças artríticas, por exemplo, a osteoartrite é uma doença debilitante que afeta pelo menos 30 milhões de americanos. A degradação da cartilagem articular e a

dor crônica resultante podem reduzir gravemente a qualidade de vida. Uma característica precoce e importante do processo osteoartrítico é a perda de agrecano da matriz extracelular, resultando em

5 deficiências nas características biomecânicas da cartilagem. Da mesma forma, sabe-se que MMPs e agrecanases desempenham um papel em muitos transtornos em que ocorre degradação ou destruição de proteínas extracelulares, como neoplasias malignas, asma, doença

10 pulmonar obstrutiva crônica ("DPOC"), aterosclerose, degeneração macular relacionada à idade, infarto do miocárdio, ulceração da córnea e outras doenças da superfície ocular, hepatite, aneurismas aórticos, tendinite, doenças do sistema nervoso central,

15 cicatrização anormal de feridas, angiogênese, reestenose, cirrose, esclerose múltipla, glomerulonefrite, doença do enxerto versus hospedeiro, diabetes, doença inflamatória do intestino, choque, degeneração de discos intervertebrais, acidente

20 vascular cerebral, osteopenia e doenças periodontais.

Portanto, há necessidade de inibidores de metaloproteinase, como inibidores de MMPs e agrecanases. A presente invenção atende a essa necessidade.

Em todo este pedido, são mencionadas várias publicações. As exposições dessas publicações em sua inteireza são aqui incorporadas por referência neste pedido.

5

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção se refere a compostos de 8-hidroxiquinolina; composições compreendendo um composto de 8-hidroxiquinolina; e métodos para o tratamento ou prevenção de um transtorno relacionado a

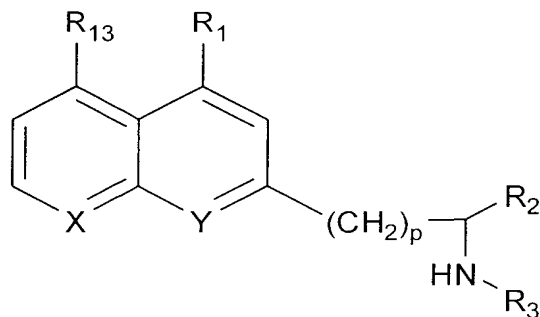
10 metaloproteinase, como um transtorno artrítico, osteoartrite, neoplasia maligna, artrite reumatóide, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, aterosclerose, degeneração macular relacionada à idade, infarto do miocárdio, uma ulceração da córnea, uma

15 doença da superfície ocular, hepatite, um aneurisma aórtico, tendinite, um transtorno do sistema nervoso central, cicatrização anormal de feridas, angiogênese, reestenose, cirrose, esclerose múltipla, glomerulonefrite, doença do enxerto versus hospedeiro,

20 diabetes, uma doença inflamatória do intestino, choque, degeneração de discos intervertebrais, acidente vascular cerebral, osteopenia ou uma doença periodontal, compreendendo a administração de uma dose

eficaz de um composto de 8-hidroxiquinolina a um mamífero necessitado.

A invenção apresenta compostos de Fórmula (I):



(I)

e seus sais ou hidratos farmacologicamente aceitáveis,

em que:

10 X é -N-, e Y é -COR₄, ou Y é -N-, e X é -COR₄;

p é 0 ou 1;

R₁ e R₁₃ são, cada um independentemente, hidrogênio, halogênio, -OR₇, -CN, -C₁-C₆-alquila, -C₂-
 15 C₆-alcenila, -C₂-C₆-alcinila, -NO₂, -NR₅R₆, -SO₂NR₅R₆, -COR₇, -COOR₇, -C₅-C₇-cicloalquila ou -C₅-C₇-arila, em que
 (a) um ou mais dos átomos de carbono no grupo alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila ou arila são, cada um independentemente, opcionalmente substituídos com um
 20 átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, e (b) a

alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila ou arila é
 opcionalmente substituída com um halogênio ou uma -C₁-
 C₃-alquila, contanto que, quando X é -N-, então, R₁₃
 seja hidrogênio, e, quando Y é -N-, então, R₁ seja
 5 hidrogênio;

R₂ é hidrogênio, -C₁-C₆-alquila, -C₂-C₆-
 alcenila, -C₂-C₆-alcinila, -C₅-C₇-arila, -C₅-C₁₀-
 arilalquila, -C₅-C₁₀-arilalcenila, -C₇-C₁₂-hidrocarboneto
 bicíclico, em que pelo menos um grupo cíclico é
 10 aromático, C₉-C₁₅-hidrocarboneto tricíclico, em que pelo
 menos um grupo cíclico é aromático, ou -COR₇, em que
 (a) pelo menos um dos átomos de carbono no grupo
 alquila, alcenila, alcinila, arila, arilalquila,
 arilalcenila, hidrocarboneto bicíclico ou
 15 hidrocarboneto tricíclico são, cada um
 independentemente, opcionalmente substituídos com um
 átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, e (b) o grupo
 alquila, alcenila, alcinila, arila ou arilalquila,
 arilalcenila, hidrocarboneto bicíclico ou
 20 hidrocarboneto tricíclico é opcionalmente substituído
 com pelo menos uma hidroxila, halogênio, oxigênio, -C₁-
 C₆-alquila, -C₂-C₆-alcenila, -C₂-C₆-alcinila, -C₅-C₇-
 cicloalquila, -C₁-C₃-alquil-C₅-C₇-cicloalquila, -C₅-C₇-
 arila, -C₅-C₁₀-arilalquila, -C₅-C₁₀-arilalcenila, -C₅-C₁₀-

arilalcinila, $-\text{NO}_2$, $-\text{CH}_2\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{NR}_5\text{SO}_2\text{R}_6$, $-\text{SO}_2\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{SO}_2\text{R}_7$, $-\text{COR}_7$, $-\text{C}_1\text{-C}_3\text{-alquil-COR}_7$, $-\text{COOR}_7$ ou $-\text{CONR}_5\text{R}_6$, em que (1) um ou mais dos átomos de carbono no grupo alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila, arila,
 5 arilalquila, arilalcenila ou arilalcinila são, cada um independentemente, opcionalmente substituídos com um átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, e (2) o grupo alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila, arila arilalquila, arilalcenila ou arilalcinila é
 10 opcionalmente substituído com um halogênio, uma $-\text{C}_1\text{-C}_3\text{-alquila}$ ou uma $-\text{C}_5\text{-C}_7\text{-aril}$;

R_3 é hidrogênio, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alquila}$, $-\text{C}_2\text{-C}_6\text{-alcenila}$, $-\text{C}_2\text{-C}_6\text{-alcinila}$, $-\text{C}_5\text{-C}_7\text{-arila}$, $-\text{C}_5\text{-C}_7\text{-cicloalquila}$, $-\text{R}_8\text{-C}_5\text{-C}_7\text{-cicloalquila}$, $-\text{C}_5\text{-C}_{10}\text{-arilalquila}$, $-\text{C}_7\text{-C}_{12}\text{-hidrocarboneto bicíclico}$ ou $-\text{R}_{12}\text{-C}_7\text{-C}_{12}\text{-hidrocarboneto bicíclico}$, em que pelo menos um grupo cíclico é aromático, $-\text{SO}_2\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{COR}_7$, $-\text{COOR}_7$, $-\text{CONR}_5\text{R}_6$, $-\text{COR}_8\text{-B-R}_9$, ou $-\text{R}_8\text{-B-R}_9$, em que (a) um ou mais dos átomos de carbono no grupo alquila, alcenila,
 15 alcinila, cicloalquila, arila, arilalquila ou hidrocarboneto bicíclico são, cada um independentemente, opcionalmente substituídos com um átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, e (b) o grupo alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila, arila,
 20

arilalquila ou hidrocarboneto bicíclico é opcionalmente substituído com pelo menos um (por exemplo, um a três) halogênio ou uma $-C_1-C_4$ -alquila que seja opcionalmente ramificada, $-C_2-C_3$ -alcinila, $-C_5-C_7$ -arila, $-NR_5R_6$, $-C\equiv N$,
 5 ou $-COR_7$;

R_4 é hidrogênio, $-C_1-C_6$ -alquila, $-C_2-C_6$ -alcenila, $-C_2-C_6$ -alcinila, $-SO_2NR_5R_6$, $-SO_2R_7$, $-COR_7$, $-COOR_7$ ou $-CONR_5R_6$, em que (a) um ou mais dos átomos de carbono no grupo alquila, alcenila, ou alcinila são,
 10 cada um independentemente, opcionalmente substituídos com um átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, e (b) o grupo alquila, alcenila ou alcinila é opcionalmente substituído com um halogênio ou uma $-C_1-C_3$ -alquila;

R_5 e R_6 são, cada um independentemente,
 15 hidrogênio, $-C_1-C_6$ -alquila, $-C_2-C_6$ -alcenila, $-C_2-C_6$ -alcinila, $-COR_7$, $-C_5-C_7$ -arila, ou $-C_5-C_{10}$ -arilalquila, em que (a) um ou mais dos átomos de carbono no grupo alquila, alcenila, alcinila, arila ou arilalquila são, cada um independentemente, opcionalmente substituídos
 20 com um átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, e (b) o grupo alquila, alcenila, alcinila, arila ou arilalquila é opcionalmente substituído com um halogênio, um oxigênio ou uma $-C_1-C_3$ -alquila;

R_7 é hidrogênio, $-C_1-C_6$ -alquila, $-C_2-C_6$ -alcenila, $-C_2-C_6$ -alcinila, $-C_5-C_7$ -arila, ou $-C_5-C_{10}$ -arilalquila, em que (a) um ou mais dos átomos de carbono no grupo alquila, alcenila, alcinila, arila ou arilalquila são, cada um independentemente, opcionalmente substituídos com um átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, e (b) o grupo alquila, alcenila, alcinila, arila ou arilalquila é opcionalmente substituído com pelo menos um halogênio, uma $-C_1-C_3$ -alquila, $-C_5-C_7$ -arila, ou $-NR_5R_6$, $-OR_5$;

R_8 é $-C_1-C_6$ -alquila, $-C_2-C_6$ -alcenila, ou $-C_2-C_6$ -alcinila, em que (a) um ou mais dos átomos de carbono no grupo alquila, alcenila ou alcinila, são, cada um independentemente, opcionalmente substituídos com um átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, e (b) o grupo alquila, alcenila ou alcinila é opcionalmente substituída com um halogênio ou uma $-C_1-C_3$ -alquila;

R_9 é hidrogênio, $-C_1-C_6$ -alquila, $-C_2-C_6$ -alcenila, $-C_2-C_6$ -alcinila, $-C_5-C_7$ -arila, $-C_5-C_{10}$ -arilalquila ou $-C_7-C_{12}$ -hidrocarboneto bicíclico em que pelo menos um grupo cíclico é aromático, em que (a) um ou mais dos átomos de carbono no grupo alquila, alcenila, alcinila, arila, arilalquila ou hidrocarboneto bicíclico são, cada um

independentemente, opcionalmente substituídos com um átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, e (b) o grupo alquila, alcenila, alcinila, arila, arilalquila ou hidrocarboneto bicíclico é opcionalmente substituído
 5 com pelo menos um halogênio, uma $-C_1-C_4$ -alquila que seja opcionalmente ramificada, uma $-C_5-C_7$ -arila, $B-C_5-C_7$ -arila, $-NR_5R_6$, ou $-COR_7$, e em que um a três átomos de carbono sejam, cada um independentemente, opcionalmente substituídos com um átomo de oxigênio ou nitrogênio;

10 R_{12} é $-CH_2$ -ou $-CH_2CH_2-$;

B é uma ligação, $-O-$, $-NR_7-$ ou $-S-$.

Um composto de Fórmula (I) ou seu sal farmacêuticamente aceitável (daqui por diante, um "composto de 8-hidroxiquinolina") é utilizável para o
 15 tratamento ou prevenção de um transtorno artrítico, osteoartrite, neoplasia maligna, artrite reumatóide, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, aterosclerose, degeneração macular relacionada à idade, a infarto do miocárdio, uma ulceração da córnea, uma
 20 doença da superfície ocular, hepatite, um aneurisma aórtico, tendinite, um transtorno do sistema nervoso central, uma ferida que tenha cicatrizado anormalmente, angiogênese, reestenose, cirrose, esclerose múltipla, glomerulonefrite, doença do enxerto versus hospedeiro,

diabetes, uma doença inflamatória do intestino, choque, degeneração de discos intervertebrais, acidente vascular cerebral, osteopenia, uma doença periodontal ou um transtorno relacionado a metaloproteinase (daqui
5 por diante, cada um individual ou coletivamente, sendo uma "condição").

A invenção também apresenta composições compreendendo um composto de 8-hidroxiquinolina e um carreador ou veículo fisiologicamente aceitável. As
10 composições são utilizáveis para o tratamento ou prevenção de uma condição.

A invenção também apresenta métodos para o tratamento ou prevenção de uma condição, compreendendo a administração de uma dose eficaz de um composto de 8-
15 hidroxiquinolina a um mamífero necessitado.

Os detalhes da invenção são apresentados na descrição anexa abaixo. Outras características, objetos e vantagens da invenção ficarão claros com a descrição e com as reivindicações. Todas as patentes, pedidos de
20 patente e publicações citadas neste relatório são aqui incorporadas por referência para todas as finalidades.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

DEFINIÇÕES E ABREVIações

O termo "C₁-C₆-alquila", conforme aqui usado, refere-se a um hidrocarboneto saturado linear ou ramificado, com 1 a 6 átomos de carbono. Grupos C₁-C₆-alquila representativos incluem, mas não se limitam a, metila, etila, propila, isopropila, butila, sec-butila, tert-butila, pentila, isopentila, neopentila, hexila, isoexila, e neoexila. Em uma modalidade, o grupo C₁-C₆-alquila é substituído com um ou mais (por exemplo, um a três) dos seguintes grupos: halogênio, -N₃, -NO₂, -CN, -OR', -SR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -N(R')₂, -COR', -CO₂R', -NR'CO₂R', -NR'COR', -NR'CONR', ou -CON(R')₂, em que cada R' é independentemente selecionado para ser hidrogênio ou -C₁-C₆-alquila não substituída.

O termo "C₂-C₆-alcenila", conforme aqui usado, refere-se a um hidrocarboneto linear ou ramificado, com 2 a 6 átomos de carbono e com pelo menos uma dupla ligação carbono-carbono. Em uma modalidade, a C₂-C₆-alcenila tem uma ou duas duplas ligações. A fração C₂-C₆-alcenila pode existir na configuração E ou Z, e os compostos da presente invenção incluem ambas as configurações. Grupo C₂-C₆-alcenila representativos incluem, mas não se limitam a,

etilenila, propilenila, 1-butilenila, 2-butilenila, isobutilenila, sec-butilenila, 1-pentenila, 2-pentenila, isopentenila, 1-hexenila, 2-hexenila, 3-hexenila, e isoexenila. Em uma modalidade, o grupo C₂-
 5 C₆-alcenila é substituído com um ou mais (por exemplo, um a três) dos seguintes grupos: halogênio, -N₃, -NO₂, -CN, -OR', -SR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -N(R')₂, -COR', -CO₂R', -NR'CO₂R', -NR'COR', -NR'CONR', ou -CON(R')₂, em que cada R' é independentemente hidrogênio ou C₁-C₆-
 10 alquila não substituída.

O termo "C₁-C₆-heteroalquila" se refere a um hidrocarboneto saturado linear ou ramificado, com 1 a 6 átomos de carbono, que também inclui um ou mais heteroátomos, cada um independentemente selecionado de
 15 enxofre, nitrogênio e oxigênio.

O termo "C₅-C₇-cicloalquila", conforme aqui usado, refere-se a um anel hidrocarboneto não aromático. Grupo C₅-C₇-cicloalquila representativos incluem, mas não se limitam a, ciclopentila,
 20 cicloexila, e cicloeptila. Em uma modalidade, o grupo C₅-C₇-cicloalquila é independentemente substituído com um ou mais dos seguintes grupos: halogênio, -N₃, -NO₂, -CN, -OR', -SR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -N(R')₂, -COR', -CO₂R', -NR'CO₂R', -NR'COR', -NR'CONR', ou -CON(R')₂, em

que cada R' é independentemente hidrogênio ou C_1-C_6 -alquila não substituída. Quando assim especificado, uma C_5-C_7 -cicloalquila pode ter um a três átomos de carbono no anel, cada um independentemente opcionalmente substituído com um átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio (isto é, uma " C_5-C_7 heterocicloalquila").

O termo " C_2-C_6 -alcinila", conforme aqui usado, refere-se a um hidrocarboneto linear ou ramificado com 2 a 6 átomos de carbono e com pelo menos uma tripla ligação carbono-carbono. Grupos C_2-C_6 -alcinila representativos incluem, mas não se limitam a, acetilenila, propinila, 1-butinila, isobutinila, sec-butinila, 1-pentinila, 2-pentinila, isopentinila, 1-hexinila, 2-hexinila, 3-hexinila, e isoexinila. Em uma modalidade, o grupo C_2-C_6 -alcinila é substituído com um ou mais dos seguintes grupos: halogênio, $-N_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR'$, $-SR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$, $-N(R')_2$, $-COR'$, $-CO_2R'$, $-NR'CO_2R'$, $-NR'COR'$, $-NR'CONR'$, ou $-CON(R')_2$, em que cada R' é independentemente hidrogênio ou C_1-C_6 -alquila não substituída.

Os termos " C_5-C_{10} -arilalquila," " C_5-C_{10} -arilalcenila" ou " C_5-C_{10} -arilalcinila", conforme aqui usados, referem-se a uma alquila, alcenila ou alcinila, respectivamente, substituída com um grupo arila,

conforme esses termos são aqui definidos. Exemplos ilustrativos incluem benzila, fenetila, estirila, cinamila e outros.

Os termos "administrar", "administrando" ou
5 "administração", conforme aqui usados, referem-se à administração direta de um composto ou sal farmacologicamente aceitável do composto ou composição a um animal, ou administração de um derivado pró-fármaco ou análogo do composto ou sal farmacologicamente
10 aceitável do composto ou composição ao animal, que pode formar uma quantidade equivalente do composto ativo dentro do corpo do animal.

O termo "animal", conforme aqui usado, inclui, sem limitação, um ser humano, camundongo, rato,
15 cobaia, cão, gato, cavalo, vaca, porco, macaco, chimpanzé, babuíno ou rhesus. Em uma modalidade, o animal é um mamífero. Em outra modalidade, o animal é um ser humano.

O termo "arila", conforme aqui usado, refere-
20 se a uma espécie aromática contendo de 1 a 3 anéis aromáticos fusionados ou ligados. Em uma modalidade, o grupo arila é independentemente substituído com um ou mais dos seguintes grupos: -V-halogênio, -V-N₃, -V-NO₂, -V-CN, -V-OR', -V-SR', -V-SO₂R', -V-SO₂N(R')₂, -V-

$N(R')_2$, $-V-COR'$, $-V-CO_2R'$, $-V-NR'CO_2R'$, $-V-NR'COR'$, $-V-NR'CONR'$, ou $-V-CON(R')_2$, em que cada R' é independentemente hidrogênio ou C_1-C_6 -alquila não substituída; e em que cada V é independentemente uma
 5 ligação ou C_1-C_6 -alquila. O termo "arila", conforme aqui usado, pode, portanto ser entendido como se referindo a grupos arila substituída, heteroarila ou heteroarila substituída. Uma " C_5-C_7 arila," por exemplo, tem de 5 a 7 átomos de carbono, em que um a
 10 três átomos de carbono da arila são, cada um independentemente, opcionalmente substituídos com um átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio (isto é, um grupo " C_5-C_7 heteroarila").

O termo "condições eficazes para", conforme
 15 aqui usado, refere-se a condições de reação sintética que serão claras para aqueles versados na técnica.

O termo "quantidade eficaz", conforme aqui usado, refere-se a uma quantidade de um composto ou sal farmacêuticamente aceitável de um composto que, quando
 20 administrada a um animal, seja eficaz para prevenir, para melhorar pelo menos parcialmente ou para curar uma condição de que o animal sofra ou se suspeite que sofra.

O termo "veículo", conforme aqui usado, engloba veículos, excipientes e diluentes.

O termo "pró-fármaco", conforme aqui usado, significa um composto que seja conversível *in vivo* por
5 meios metabólicos (por exemplo, por hidrólise) em um composto de Fórmula (I).

O termo "halogênio", conforme aqui usado, refere-se a flúor, cloro, bromo e iodo.

O termo "isolado e purificado", conforme aqui
10 usado, refere-se a um componente separado de outros componentes de uma mistura de reação ou de uma fonte natural. Em certas modalidades, o isolado contém pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 55%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 65%, pelo menos cerca
15 de 70%, pelo menos cerca de 75%, pelo menos cerca de 80%, pelo menos cerca de 85%, pelo menos cerca de 90%, pelo menos cerca de 95% ou pelo menos cerca de 98% do composto ou sal farmacologicamente aceitável do composto em peso do isolado.

20 O termo "sal farmacologicamente aceitável", conforme aqui usado, refere-se a um sal de um ácido e um átomo de nitrogênio básico de um composto de 8-hidroxi-quinolina. Sais exemplificativos incluem, mas não se limitam a, sulfato, citrato, acetato, oxalato,

cloreto, cloridrato, brometo, bromidrato, iodeto,
nitrato, bissulfato, fosfato, fosfato ácido,
isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido,
tartarato, oleato, tanato, pantotenato, bitartarato,
5 ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato,
gluconato, glucuronato, sacarato, formato, benzoato,
glutamato, metanossulfonato, etanossulfonato,
benzenossulfonato, p-toluenossulfonato,
canforsulfonato, naftalenossulfonato, propionato,
10 succinato, fumarato, maleato, malonato, mandelato,
malato, ftalato e pamoato. O termo "sal
farmaceuticamente aceitável", conforme aqui usado,
também se refere a um sal de um composto da presente
invenção com um grupo funcional ácido, como um grupo
15 funcional ácido carboxílico, e uma base. Bases
exemplificativas incluem, mas não se limitam a,
hidróxidos de metais alcalinos, incluindo sódio,
potássio e lítio; hidróxidos de metais alcalino-
terrosos, como cálcio e magnésio; hidróxidos de outros
20 metais, como alumínio e zinco; amônia, aminas
orgânicas, como mono-, di- ou tri-alquilaminas não
substituídas ou hidroxil substituídas,
dicicloexilamina; tributil amina; piridina; N-metil, N-
etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis-, ou

tris-(2-OH-(C₁-C₆)-alquilamina), como as N,N-dimetil-N-(2-hidroxi-etil)amina ou tri-(2-hidroxi-etil)amina; N-metil-D-glucamina; morfolina; tiomorfolina; piperidina; pirrolidina; e aminoácidos, como arginina, lisina e
5 outros. O termo "sal farmacologicamente aceitável" também inclui um hidrato de um composto de 8-hidroxi-quinolina e um hidrato de um sal farmacologicamente aceitável de um composto de 8-hidroxi-quinolina.

10 O termo "fenila", conforme aqui usado, refere-se a um grupo fenila substituído ou não substituído. Em uma modalidade, o grupo fenila é substituído com um ou mais dos seguintes grupos: -V-halogênio, -V-N₃, -V-NO₂, -V-CN, -V-OR', -V-SR', -V-SO₂R',
15 -V-SO₂N(R')₂, -V-N(R')₂, -V-COR', -V-CO₂R', -V-NR'CO₂R', -V-NR'COR', -V-NR'CONR', ou -V-CON(R')₂, em que cada R' é independentemente hidrogênio ou C₁-C₆-alquila não substituída; e em que cada V é independentemente uma ligação ou C₁-C₆-alquila.

20 O termo "substancialmente livre de seu enantiômero oposto correspondente", conforme aqui usado, significa que o composto contém no máximo cerca de 10% em peso de seu enantiômero oposto correspondente. Em outras modalidades, o composto que é

substancialmente livre de seu enantiômero oposto correspondente contém no máximo cerca de 5%, no máximo cerca de 1%, no máximo cerca de 0,5% ou no máximo cerca de 0,1% em peso de seu enantiômero oposto correspondente. Um enantiômero que seja substancialmente livre de seu enantiômero oposto correspondente inclui um composto que tenha sido isolado e purificado ou tenha sido preparado substancialmente livre de seu enantiômero oposto correspondente.

O termo "tautômero", conforme aqui usado, refere-se a composto produzidos pelo fenômeno em que um próton de um átomo de uma molécula se desloca para outro átomo. Veja, Jerry March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures*, Quarta Edição, John Wiley & Sons, páginas 69-74 (1992).

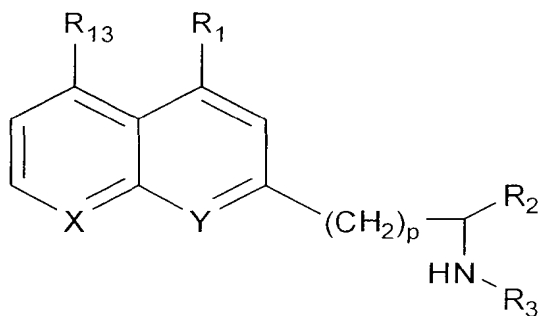
O termo "tratar", com relação a um animal, refere-se a melhorar pelo menos um sintoma da doença ou transtorno do animal. Tratar pode ser curar a doença ou condição ou melhorá-la.

As seguintes abreviações são aqui usadas com as definições indicadas: ACN ou MeCN é acetonitrila; DIEA é diisopropil etilamina; DMF é dimetilformamida; DMSO é sulfóxido de dimetila; HPLC é cromatografia

líquida de alto desempenho; LC/MS é cromatografia líquida/espectrometria de massa; NMP é N-metil-2-pirrolidona; THF é tetraidrofurano; e *t*-BuOK é *tert*-butóxido de potássio.

5 COMPOSTOS DE 8-HIDROXIQUINOLINA

Conforme acima mencionado, a presente invenção engloba compostos de 8-hidroxiquinolina de Fórmula (I):



10 (I)

e seus sais ou hidratos farmacologicamente aceitáveis,

em que:

X é -N- e Y é -COR₄, ou Y é -N- e X é -COR₄;

15 p é 0 ou 1;

R₁ e R₁₃ são, cada um independentemente, hidrogênio, halogênio, -OR₇, -CN, -C₁-C₆-alquila, -C₂-C₆-alcenila, -C₂-C₆-alcinila, -NO₂, -NR₅R₆, -SO₂NR₅R₆, -COR₇, -COOR₇, -C₅-C₇-cicloalquila ou -C₅-C₇-arila, em que

20 (a) um ou mais dos átomos de carbono no grupo alquila,

alcenila, alcinila, cicloalquila ou arila são, cada um independentemente, opcionalmente substituídos com um átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, e (b) a alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila ou arila é
 5 opcionalmente substituída com um halogênio ou uma $-C_1-C_3$ -alquila, contanto que, quando X é -N-, então, R_{13} seja hidrogênio, e, quando Y é -N-, então, R_1 seja hidrogênio;

R_2 é hidrogênio, $-C_1-C_6$ -alquila, $-C_2-C_6$ -alcenila,
 10 alcinila, $-C_2-C_6$ -alcinila, $-C_5-C_7$ -arila, $-C_5-C_{10}$ -arilalquila, $-C_5-C_{10}$ -arilalcenila, $-C_7-C_{12}$ -hidrocarboneto bicíclico, em que pelo menos um grupo cíclico é aromático, C_9-C_{15} -hidrocarboneto tricíclico, em que pelo menos um grupo cíclico é aromático ou $-COR_7$, em que (a)
 15 pelo menos um dos átomos de carbono no grupo alquila, alcenila, alcinila, arila, arilalquila, arilalcenila, hidrocarboneto bicíclico ou hidrocarboneto tricíclico é, cada um independentemente, opcionalmente substituído com um átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, e (b)
 20 o grupo alquila, alcenila, alcinila, arila ou arilalquila, arilalcenila, hidrocarboneto bicíclico ou hidrocarboneto tricíclico é opcionalmente substituído com pelo menos uma hidroxila, halogênio, oxigênio, $-C_1-C_6$ -alquila, $-C_2-C_6$ -alcenila, $-C_2-C_6$ -alcinila, $-C_5-C_7$ -

cicloalquila, $-C_1-C_3$ -alquil- $-C_5-C_7$ -cicloalquila, $-C_5-C_7$ -
 arila, $-C_5-C_{10}$ -arilalquila, $-C_5-C_{10}$ -arilalcenila, $-C_5-C_{10}$ -
 arilalcinila, $-NO_2$, $-CH_2NR_5R_6$, $-NR_5R_6$, $-NR_5SO_2R_6$, $-$
 $SO_2NR_5R_6$, $-SO_2R_7$, $-COR_7$, $-C_1-C_3$ -alquil- $-COR_7$, $-COOR_7$ ou $-$
 5 $CONR_5R_6$, em que (1) um ou mais dos átomos de carbono no
 grupo alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila, arila,
 arilalquila, arilalcenila ou arilalcinila são, cada um
 independentemente, opcionalmente substituídos com um
 átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, e (2) o grupo
 10 alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila, arila
 arilalquila, arilalcenila ou arilalcinila é
 opcionalmente substituído com um halogênio, uma $-C_1-C_3$ -
 alquila ou uma $-C_5-C_7$ -arila;

R_3 é hidrogênio, $-C_1-C_6$ -alquila, $-C_2-C_6$ -
 15 alcenila, $-C_2-C_6$ -alcinila, $-C_5-C_7$ -arila, $-C_5-C_7$ -
 cicloalquila, $-R_8-C_5-C_7$ -cicloalquila, $-C_5-C_{10}$ -
 arilalquila, $-C_7-C_{12}$ -hidrocarboneto bicíclico ou $-R_{12}-C_7$ -
 C_{12} -hidrocarboneto bicíclico, em que pelo menos um
 grupo cíclico é aromático, $-SO_2NR_5R_6$, $-COR_7$, $-COOR_7$, $-$
 20 $CONR_5R_6$, $-COR_8-B-R_9$, ou $-R_8-B-R_9$, em que (a) um ou mais
 dos átomos de carbono no grupo alquila, alcenila,
 alcinila, cicloalquila, arila, arilalquila ou
 hidrocarboneto bicíclico são, cada um
 independentemente, opcionalmente substituídos com um

átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, e (b) o grupo alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila, arila, arilalquila ou hidrocarboneto bicíclico é opcionalmente substituído com pelo menos um (por exemplo, um a três) halogênio ou uma $-C_1-C_4$ -alquila que seja opcionalmente ramificada, $-C_2-C_3$ -alcinila, $-C_5-C_7$ -arila, $-NR_5R_6$, $-C\equiv N$, ou $-COR_7$;

R_4 é hidrogênio, $-C_1-C_6$ -alquila, $-C_2-C_6$ -alcenila, $-C_2-C_6$ -alcinila, $-SO_2NR_5R_6$, $-SO_2R_7$, $-COR_7$, $-COOR_7$ ou $-CONR_5R_6$, em que (a) um ou mais dos átomos de carbono no grupo alquila, alcenila, ou alcinila são, cada um independentemente, opcionalmente substituídos com um átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, e (b) o grupo alquila, alcenila ou alcinila é opcionalmente substituída com um halogênio ou uma $-C_1-C_3$ -alquila;

R_5 e R_6 são, cada um independentemente, hidrogênio, $-C_1-C_6$ -alquila, $-C_2-C_6$ -alcenila, $-C_2-C_6$ -alcinila, $-COR_7$, $-C_5-C_7$ -arila, ou $-C_5-C_{10}$ -arilalquila, em que (a) um ou mais dos átomos de carbono no grupo alquila, alcenila, alcinila, arila ou arilalquila são, cada um independentemente, opcionalmente substituídos com um átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, e (b) o grupo alquila, alcenila, alcinila, arila ou

arilalquila é opcionalmente substituído com um halogênio, um oxigênio ou uma $-C_1-C_3$ -alquila;

R_7 é hidrogênio, $-C_1-C_6$ -alquila, $-C_2-C_6$ -alcenila, $-C_2-C_6$ -alcinila, $-C_5-C_7$ -arila, ou $-C_5-C_{10}$ -arilalquila, em que (a) um ou mais dos átomos de carbono no grupo alquila, alcenila, alcinila, arila ou arilalquila são, cada um independentemente, opcionalmente substituídos com um átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, e (b) o grupo alquila, alcenila, alcinila, arila ou arilalquila é opcionalmente substituído com pelo menos um halogênio, uma $-C_1-C_3$ -alquila, $-C_5-C_7$ -arila, ou $-NR_5R_6$, $-OR_5$;

R_8 é $-C_1-C_6$ -alquila, $-C_2-C_6$ -alcenila, ou $-C_2-C_6$ -alcinila, em que (a) um ou mais dos átomos de carbono no grupo alquila, alcenila ou alcinila, são, cada um independentemente, opcionalmente substituídos com um átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, e (b) o grupo alquila, alcenila ou alcinila é opcionalmente substituída com um halogênio ou uma $-C_1-C_3$ -alquila;

R_9 é hidrogênio, $-C_1-C_6$ -alquila, $-C_2-C_6$ -alcenila, $-C_2-C_6$ -alcinila, $-C_5-C_7$ -arila, $-C_5-C_{10}$ -arilalquila ou $-C_7-C_{12}$ -hidrocarboneto bicíclico em que pelo menos um grupo cíclico é aromático, em que (a) um ou mais dos átomos de carbono no grupo alquila,

alcenila, alcinila, arila, arilalquila ou
 hidrocarboneto bicíclico são, cada um
 independentemente, opcionalmente substituídos com um
 átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, e (b) o grupo
 5 alquila, alcenila, alcinila, arila, arilalquila ou
 hidrocarboneto bicíclico é opcionalmente substituído
 com pelo menos um halogênio, uma $-C_1-C_4$ -alquila que
 seja opcionalmente ramificada, uma $-C_5-C_7$ -arila, $B-C_5-$
 C_7 -arila, $-NR_5R_6$, ou $-COR_7$, e em que um a três átomos de
 10 carbono são, cada um independentemente, opcionalmente
 substituídos com um átomo de oxigênio ou nitrogênio;

R_{12} é $-CH_2-$ ou $-CH_2CH_2-$;

B é uma ligação, $-O-$, $-NR_7-$ ou $-S-$.

Em algumas modalidades do composto de Fórmula
 15 (I), R_1 é um halogênio, por exemplo, cloro, bromo ou
 flúor.

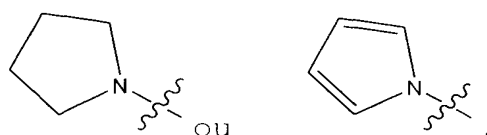
Em outras modalidades do composto de Fórmula
 (I), R_1 é uma $-C_1-C_6$ -alquila, por exemplo, $-CH_3$.

Em ainda outras modalidades do composto de
 20 Fórmula (I), R_1 é hidrogênio.

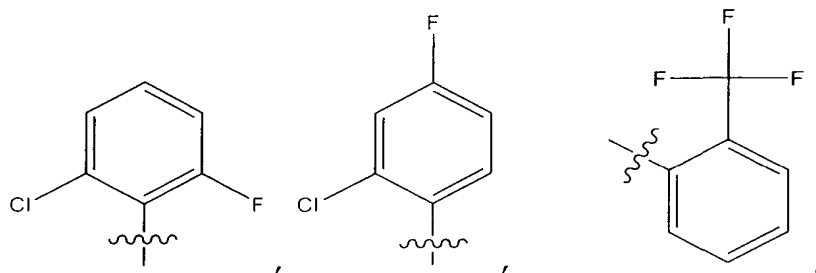
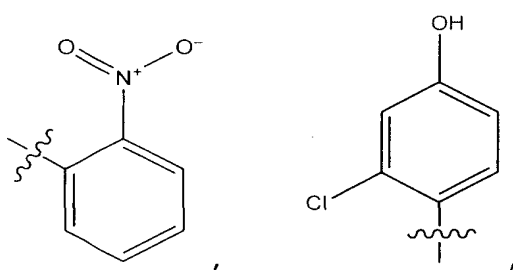
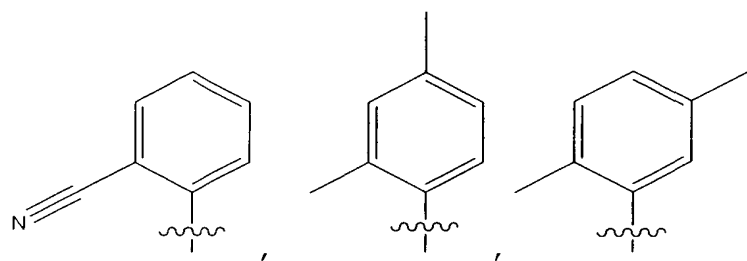
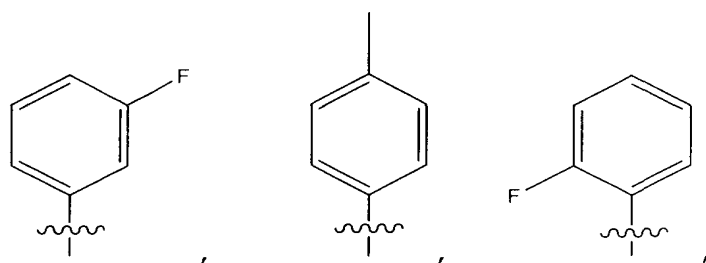
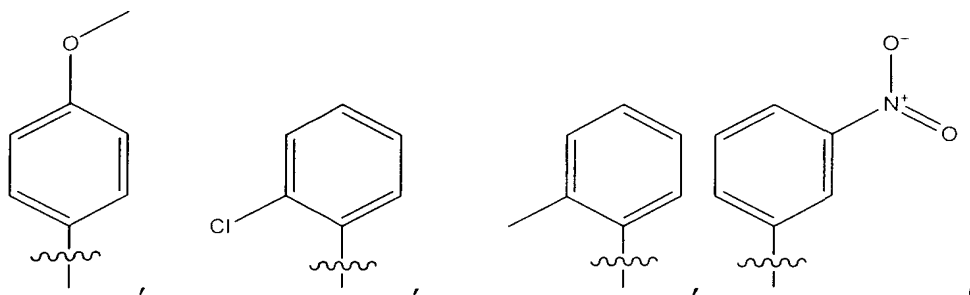
Em outras modalidades do composto de Fórmula
 (I), R_1 é $-NO_2$.

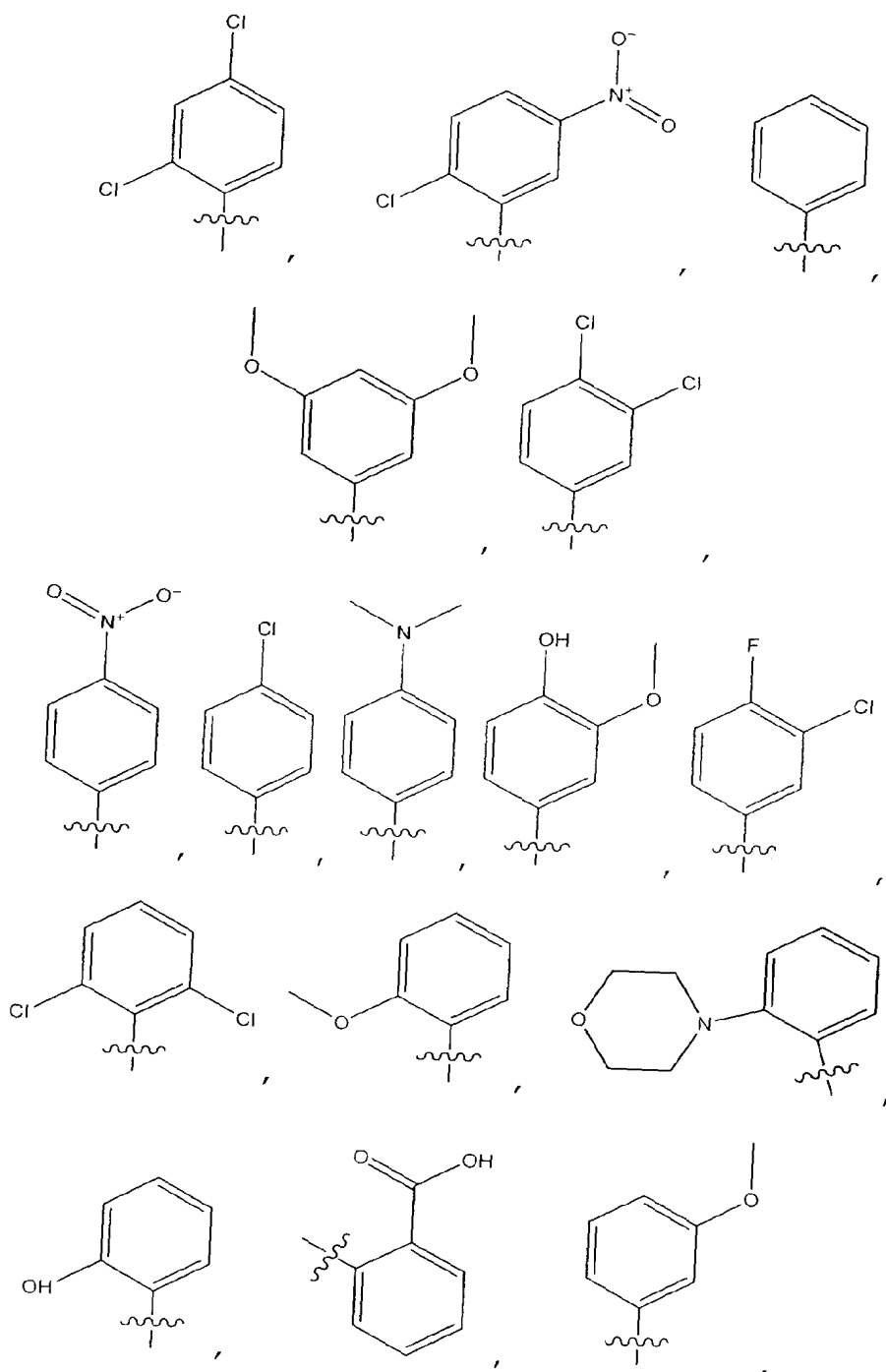
Em outras modalidades do composto de Fórmula
 (I), R_1 é $-NR_5R_6$, por exemplo, $-NH_2$ ou $-N(CH_3)_2$.

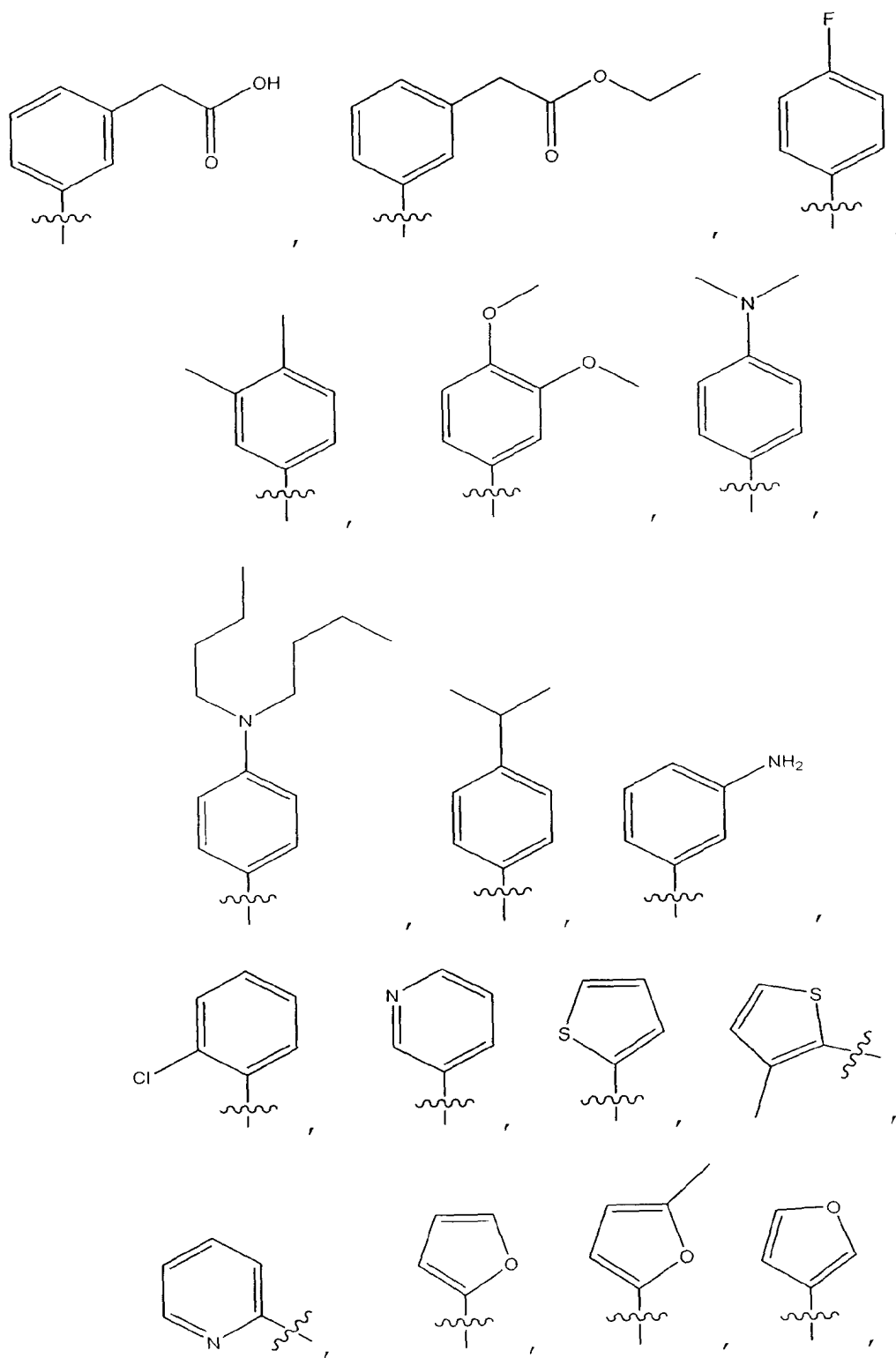
Em outras modalidades, no composto de Fórmula (I), R_1 é uma $-C_5-C_7$ -cicloalquila, $-C_5-C_7$ -heterocicloalquila ou $-C_5-C_7$ -heteroarila, por exemplo,

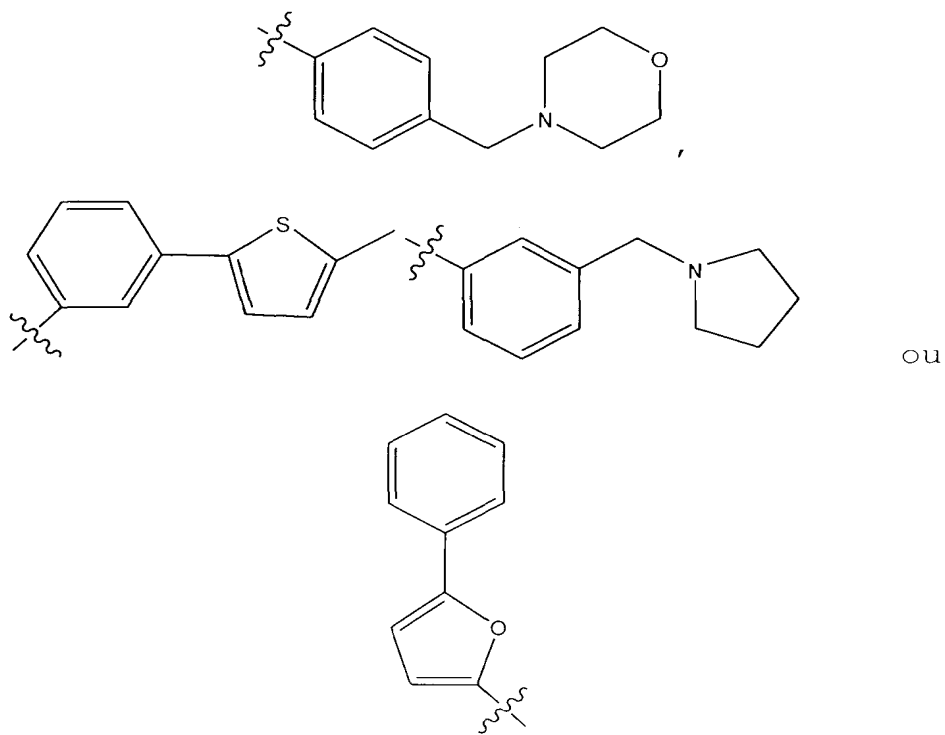


5 Além disso, compostos de acordo com a Fórmula (I) incluem aqueles em que R_2 é uma $-C_5-C_7$ -arila, que é opcionalmente substituída com uma a três hidroxilas, halogênios, $-C_1-C_6$ -alquilas, $-C_2-C_6$ -alcinilas, $-C_5-C_7$ -arilas, $-C_5-C_{10}$ -arilalquilas, $-C_5-C_{10}$ -arilalcenilas, $-C_5$ -
 10 C_{10} -arilalcinilas, $-NO_2$, $-C_5-C_7$ -cicloalquilas, $-C_1-C_3$ -alquil- $-C_5-C_7$ -cicloalquilas, BR_9 , $-COR_7$, $-C_1-C_3$ -alquil- $-COR_7$, $-CH_2NR_5R_6$, ou $-NR_5R_6$, e em que um a três átomos de carbono da arila ou do substituinte são, cada um independentemente, opcionalmente substituídos com um
 15 átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, por exemplo, e o substituinte é opcionalmente ramificado e opcionalmente substituído com um a três átomos de halogênio ou grupos $-C_1-C_3$ -alquila. Exemplos desses R_2 incluem:



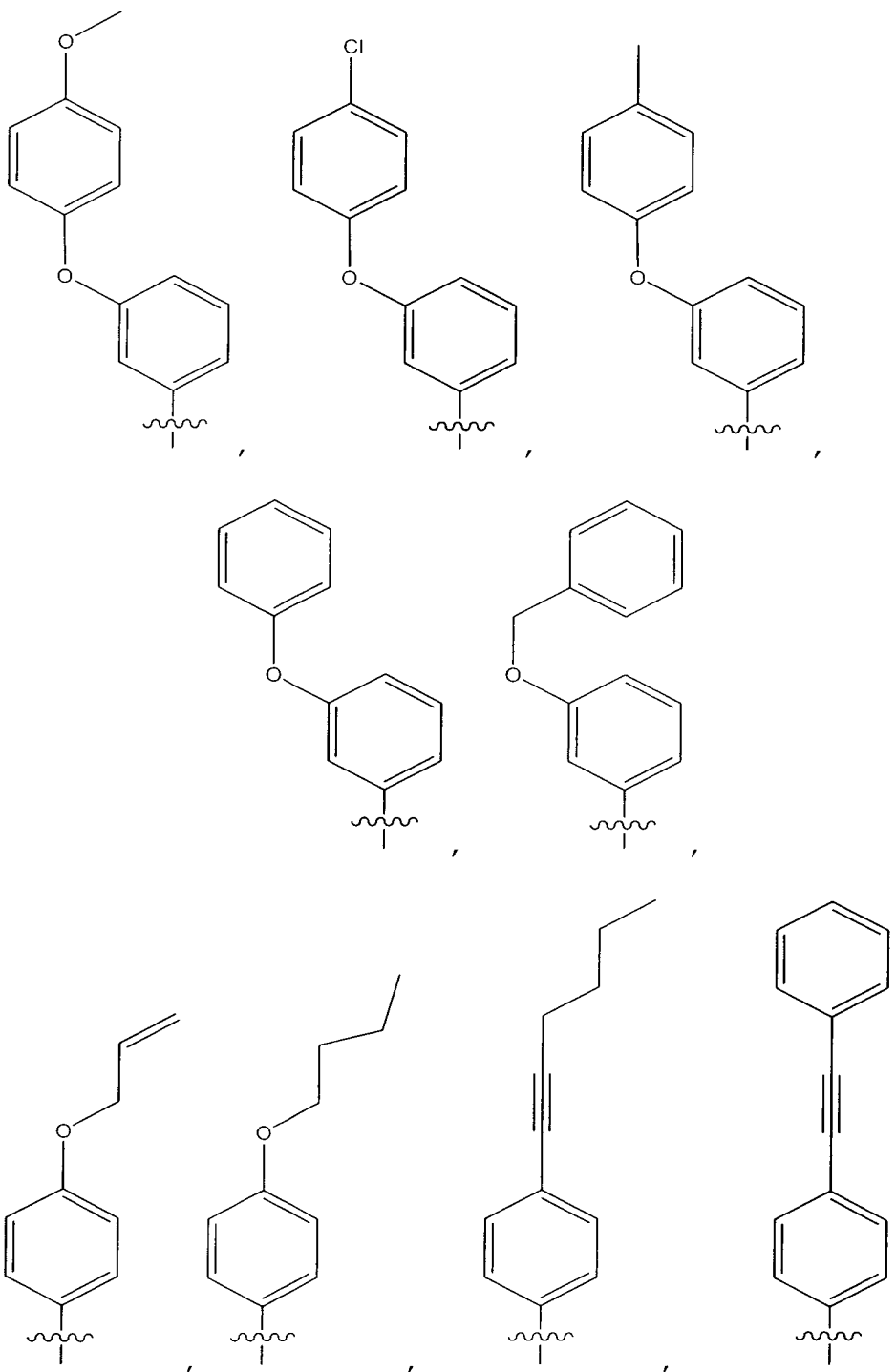


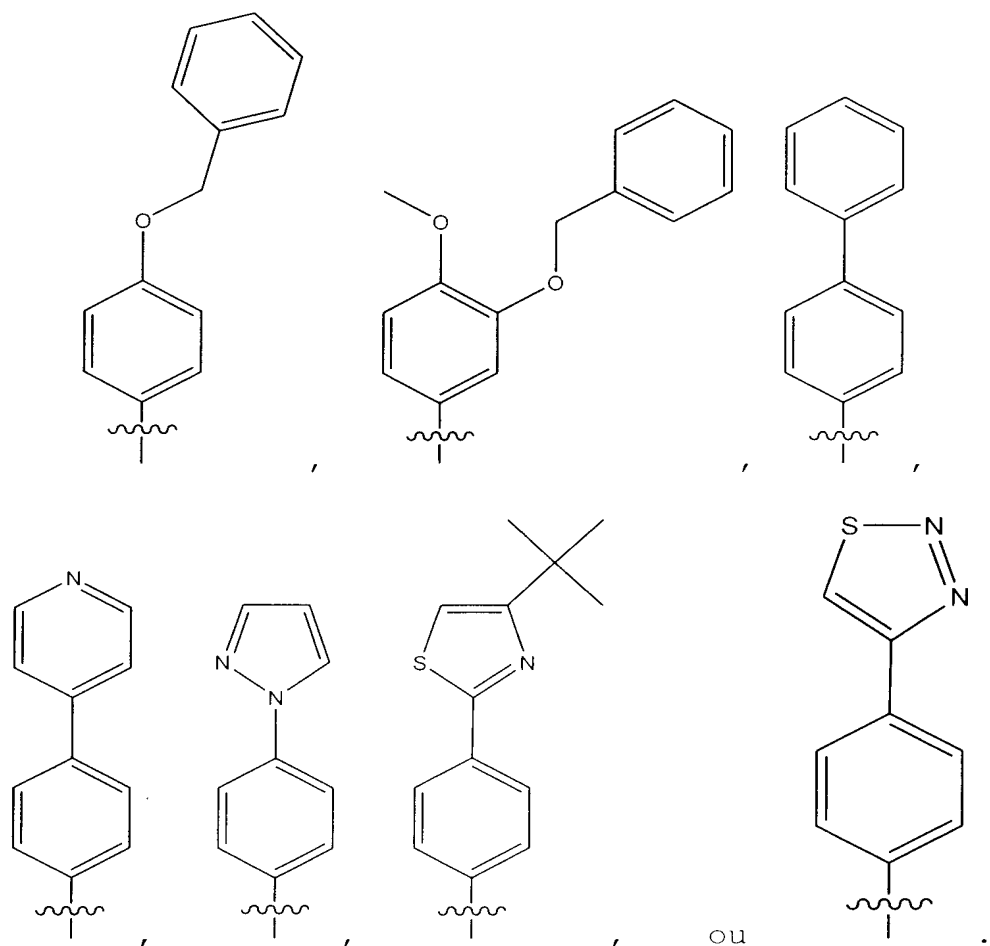




5 Em outras modalidades, R_2 é uma $-C_5-C_7$ -arila,
 em que um a três dos átomos de carbono são, cada um
 independentemente, opcionalmente substituídos com um
 átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, e o grupo
 arila é opcionalmente substituído com uma ou mais $-C_5-$
 10 C_7 -arilas, $-C_5-C_{10}$ -arilalquilas, $-C_5-C_{10}$ -arilalcenilas, $-$
 C_5-C_{10} -arilalcinilas, que, opcionalmente, (1) têm um a
 três dos átomos de carbono, cada um independentemente,
 opcionalmente substituídos com um átomo de nitrogênio,
 enxofre ou oxigênio, e (2) são substituídos com um
 15 halogênio, $-C_1-C_3$ -alquila que tenha opcionalmente de um
 a três dos átomos de carbono opcionalmente

independentemente substituídos com um átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, por exemplo:



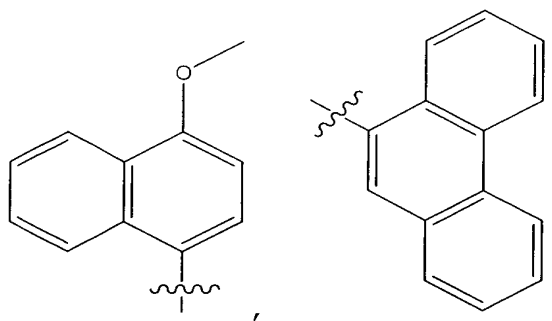
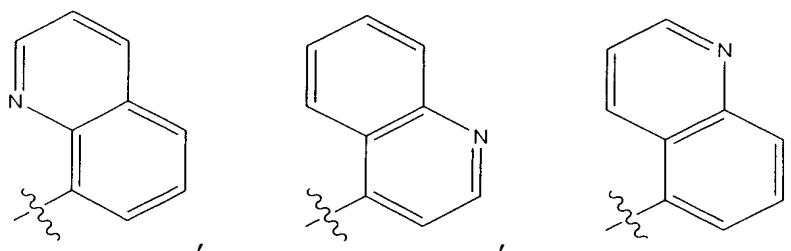
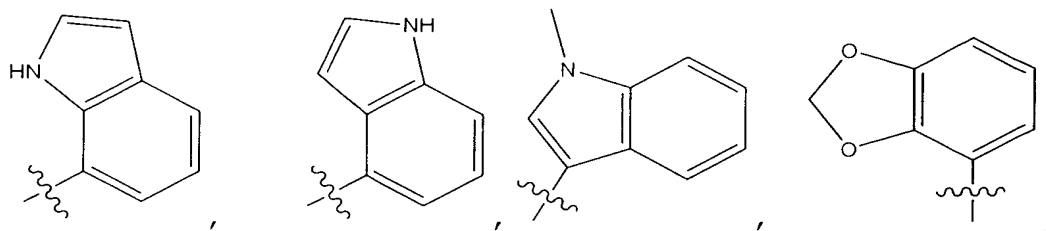


Também estão incluídos compostos de Fórmula

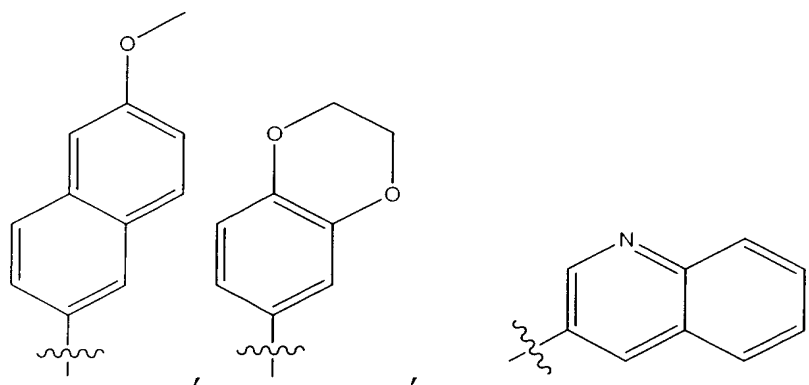
5 (I), em que R_2 é um hidrocarboneto $-C_7-C_{12}$ -bicíclico ou a C_9-C_{15} - tricíclico, em que pelo menos um grupo cíclico é aromático, um a três átomos de carbono são, cada um independentemente, opcionalmente substituídos com um átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, e o grupo

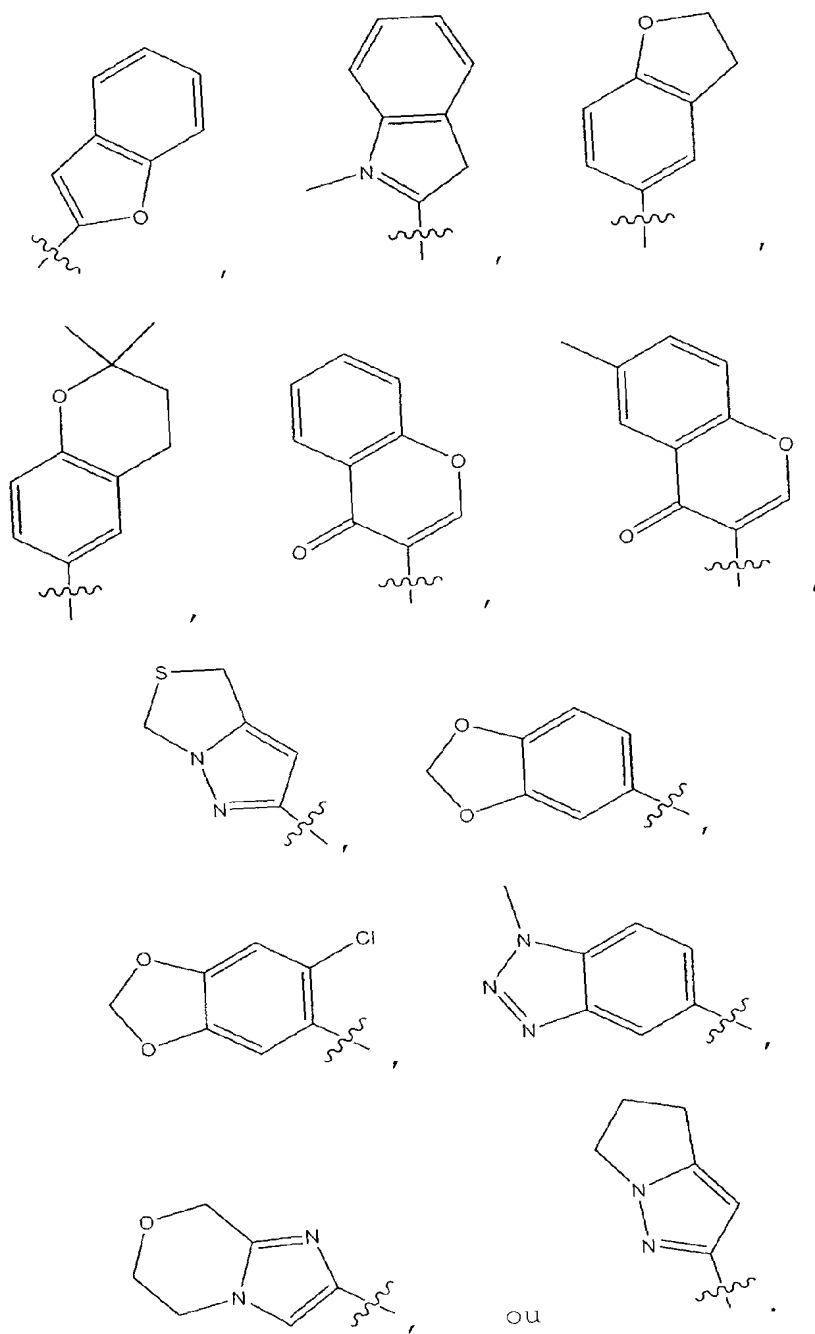
10 hidrocarboneto é opcionalmente substituído com um ou mais átomos de oxigênio, átomos de halogênio ou um a três grupos $-C_1-C_6$ -alquila com um a três átomos de

carbono opcionalmente substituídos com um oxigênio, por exemplo:



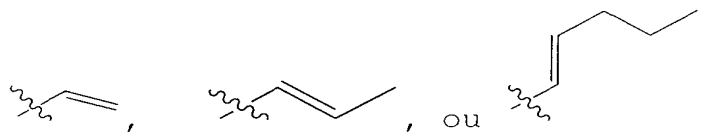
5



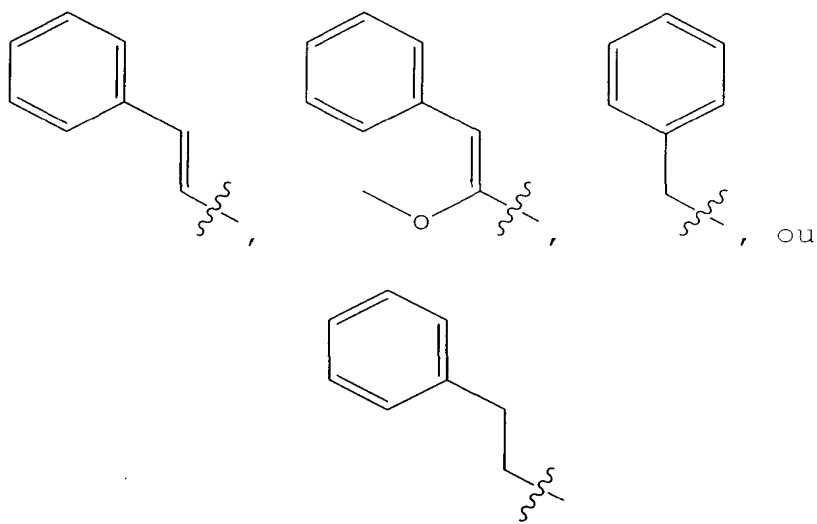


5

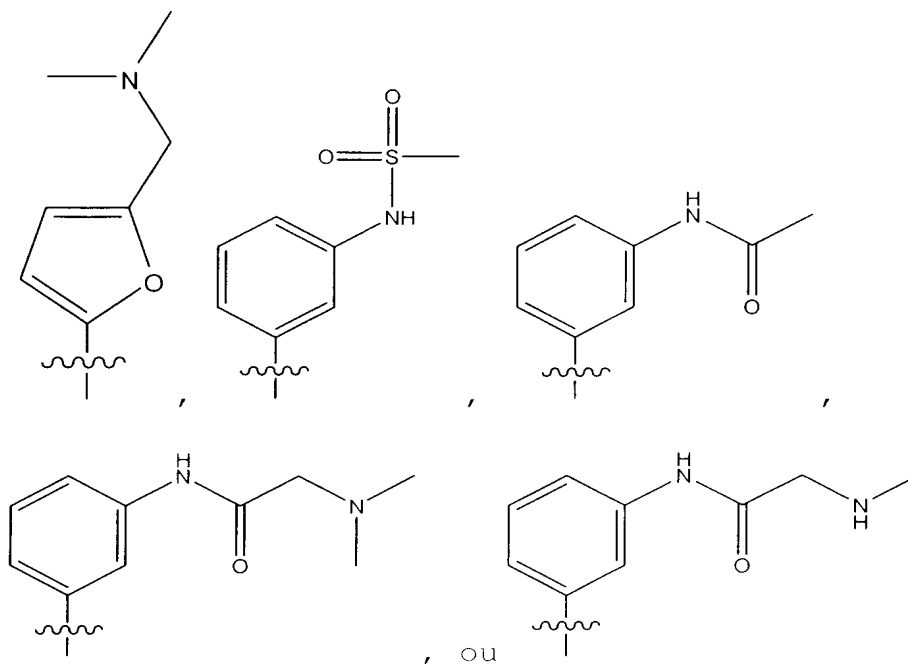
Além disso, compostos de Fórmula (I) s.
aqueles em que R_2 é uma $-C_2-C_6$ -alcenila, por exemplo:



Em outras modalidades, R₂ é uma -C₅-C₁₀-arilalquila ou -C₅-C₁₀-arilalcenila, que é opcionalmente substituída com uma -C₁-C₆-alquila, e em que um a três
 5 átomos de carbono da alquila são opcionalmente substituídos com um oxigênio, por exemplo:



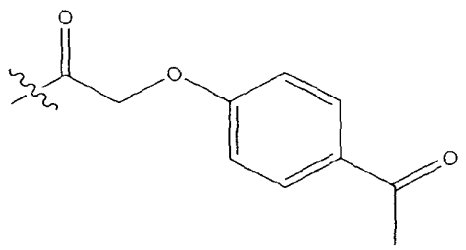
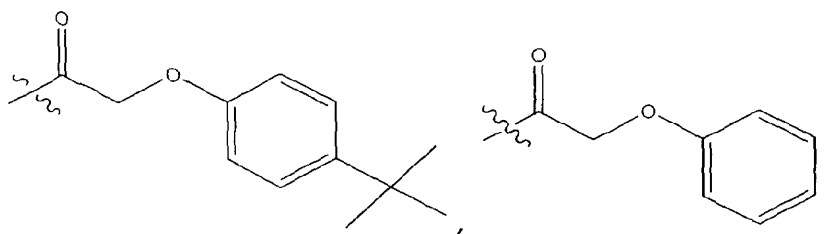
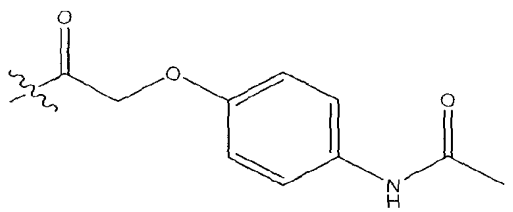
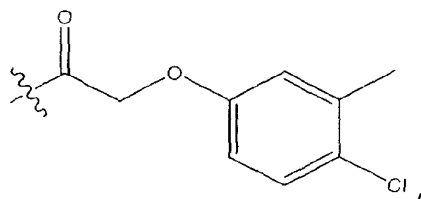
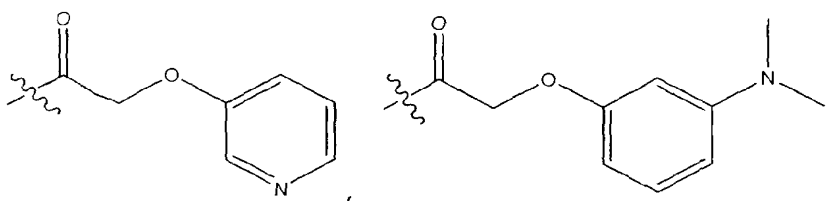
Compostos adicionais de Fórmula (I) incluem
 10 aqueles em que R₂ é uma -C₅-C₇-arila, que é opcionalmente substituída com -CH₂NR₅R₆, -NR₅R₆ ou -NR₅SO₂R₆, em que um a três dos átomos de carbono são, cada um independentemente, opcionalmente substituídos com um átomo de nitrogênio ou oxigênio, por exemplo:

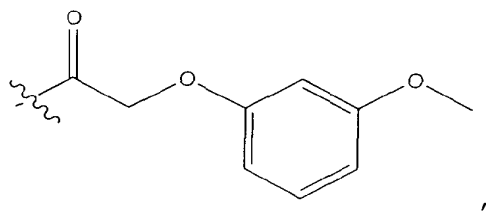
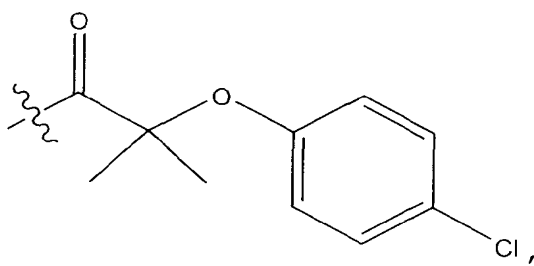
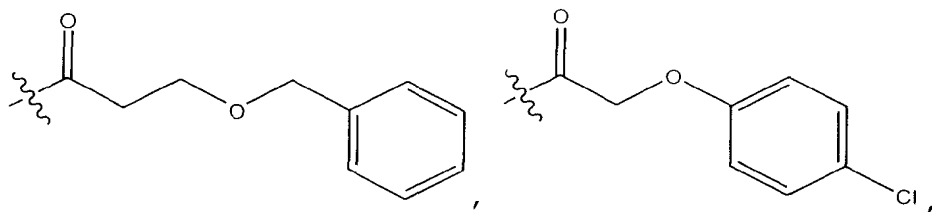
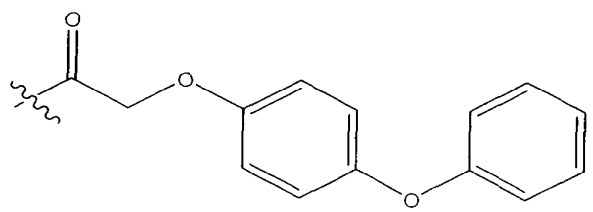
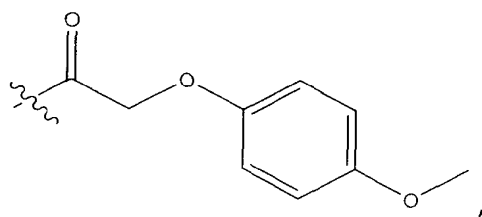
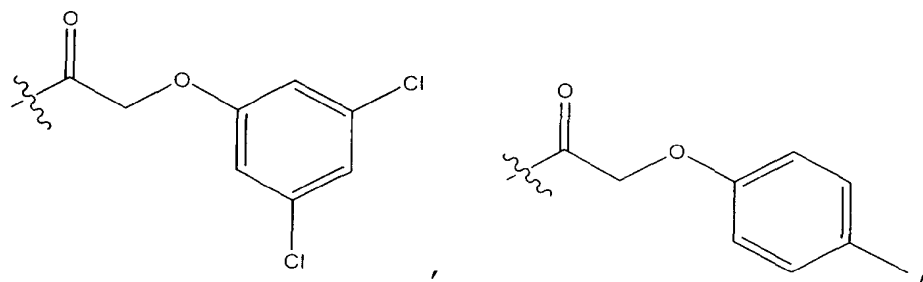


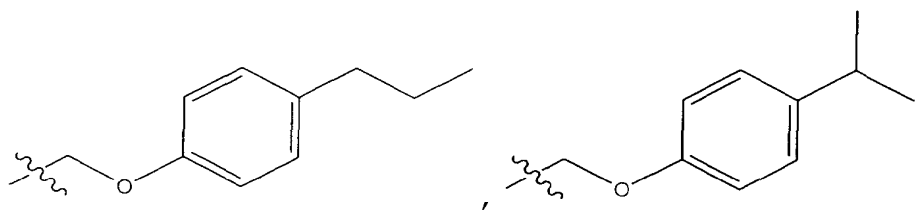
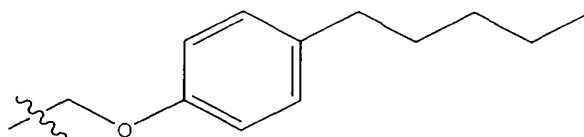
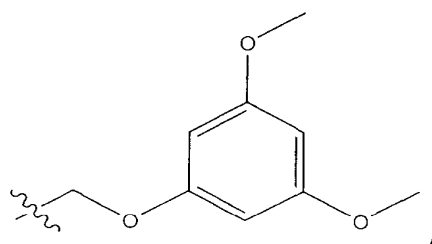
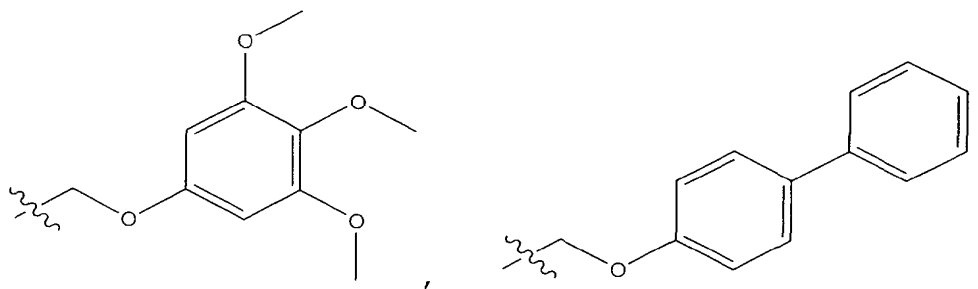
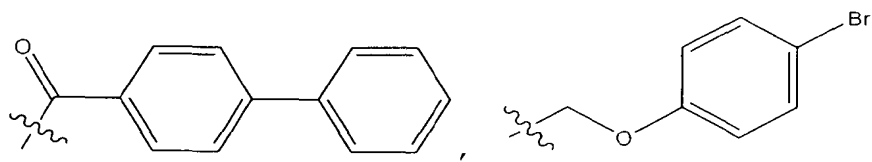
Modalidades particulares dos compostos de
 Fórmula (I) incluem aqueles em que R_1 e R_2 são, em
 5 combinação, conforme especificados nas modalidades
 acima identificadas.

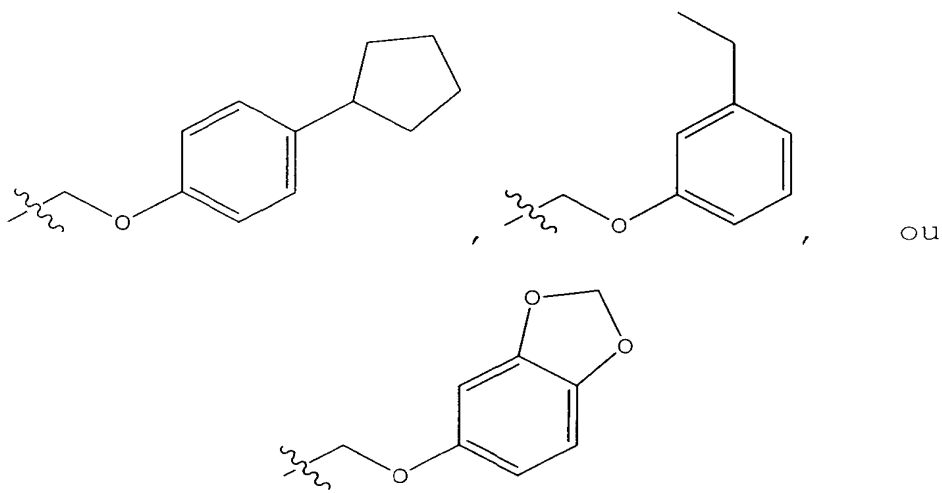
Além disso, compostos de Fórmula (I) são
 aqueles em que R_3 é $-\text{COR}_8-\text{B}-\text{R}_9$ ou $-\text{R}_8-\text{B}-\text{R}_9$, em que R_8 é
 uma $-\text{C}_1-\text{C}_3$ -alquila, R_9 é uma $-\text{C}_5-\text{C}_7$ -arila ou C_7-C_{12} -
 10 hidrocarboneto bicíclico, em que pelo menos um grupo
 cíclico é aromático, em que a arila ou hidrocarboneto
 bicíclico é opcionalmente substituído com um a três
 átomos de halogênio, grupos $-\text{C}_1-\text{C}_4$ -alquila, grupos $-\text{C}_5$ -
 C_7 -cicloalquila, grupos $-\text{C}_5-\text{C}_7$ -arila, grupos $-\text{B}-\text{C}_5-\text{C}_7$ -
 15 arila, grupos $-\text{NR}_5\text{R}_6$ ou grupos $-\text{COR}_7$, e em que um a três
 átomos de carbono nos substituintes são, cada um

independentemente, opcionalmente substituídos com um átomo de oxigênio ou nitrogênio, e B é uma ligação ou -O-, por exemplo:







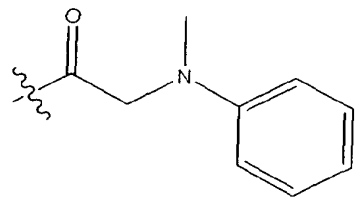
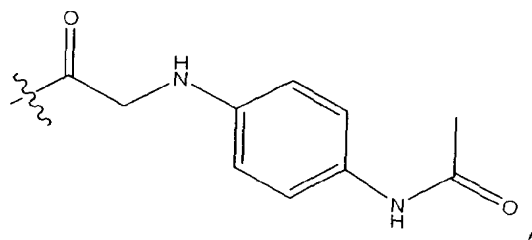
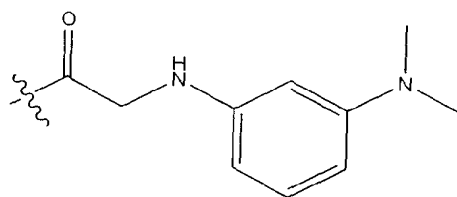
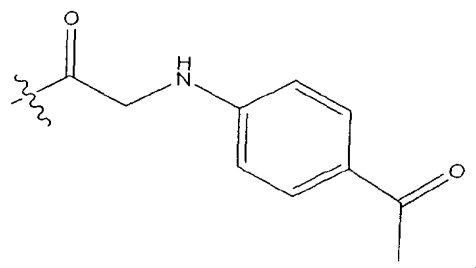
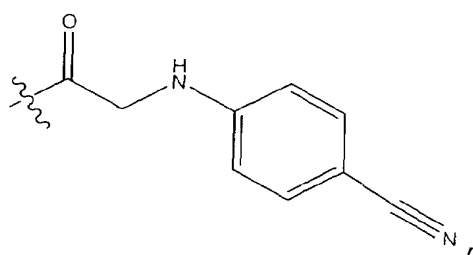
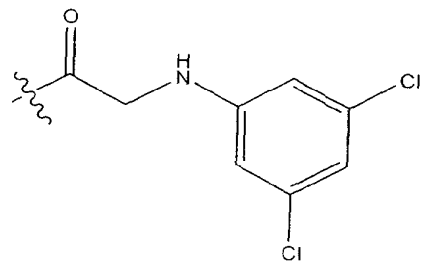
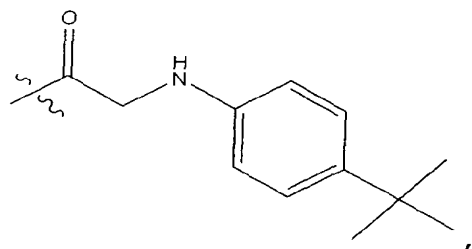
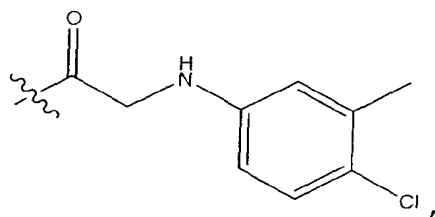
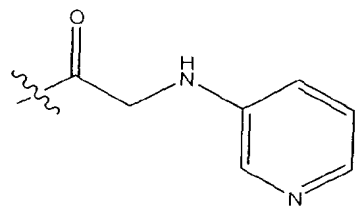


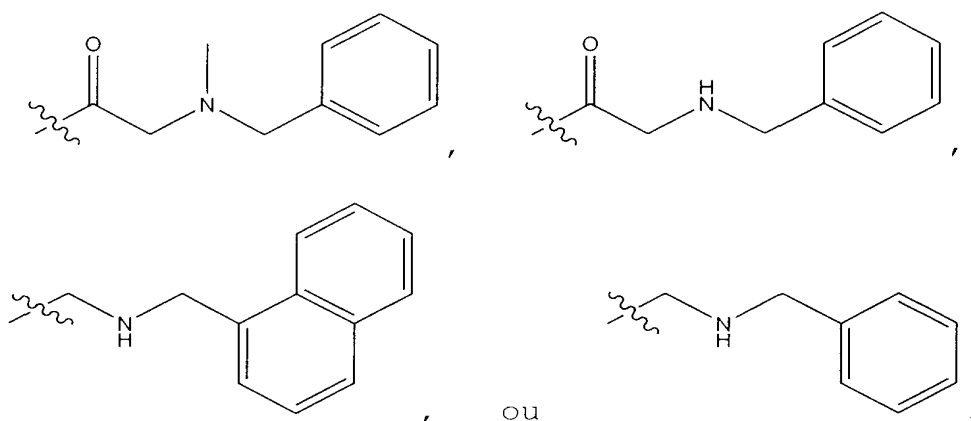
Em outras modalidades, R_3 é $-\text{COR}_8-\text{B}-\text{R}_9$, $-\text{R}_8-\text{C}_5-\text{C}_7$ -cicloalquila, ou $-\text{R}_8-\text{B}-\text{R}_9$, em que R_8 é uma $-\text{C}_1-\text{C}_3$ -alquila, R_7 é uma $-\text{C}_1-\text{C}_3$ -alquila ou hidrogênio; R_9 é uma

5 $-\text{C}_5-\text{C}_7$ -arila, $-\text{R}_{12}-\text{C}_5-\text{C}_7$ -cicloalquila ou $-\text{R}_{12}-\text{C}_7-\text{C}_{12}$ -hidrocarboneto bicíclico, em que pelo menos um grupo cíclico é aromático, e R_{12} é $-\text{CH}_2-$, em que (a) um ou mais dos átomos de carbono são, cada um

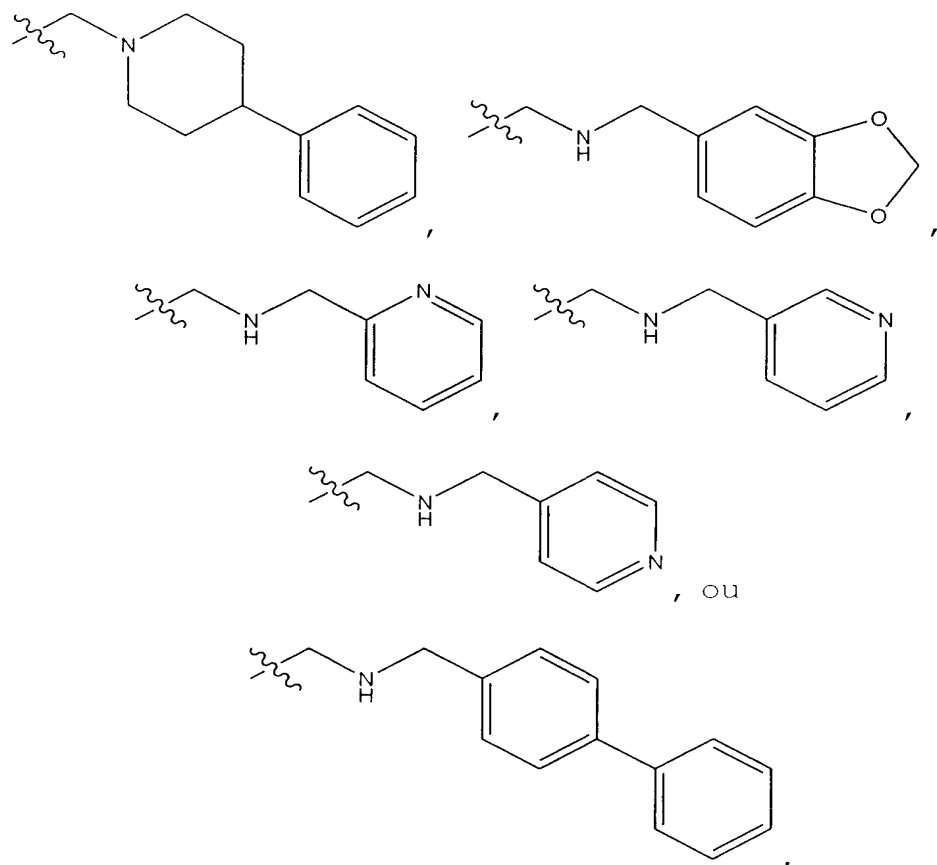
10 independentemente, opcionalmente substituídos com um átomo de nitrogênio ou oxigênio, e (b) o grupo cicloalquila, arila ou hidrocarboneto bicíclico é opcionalmente substituído com um a três halogênios, grupos $-\text{C}_1-\text{C}_4$ -alquila, grupos $-\text{C}_2-\text{C}_3$ -alcinila, grupos $-\text{C}_5-\text{C}_7$ -arila, $-\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{C}\equiv\text{N}$ ou $-\text{COR}_7$, ou qualquer

15 combinação desses; e B é $-\text{NR}_7-$, por exemplo:

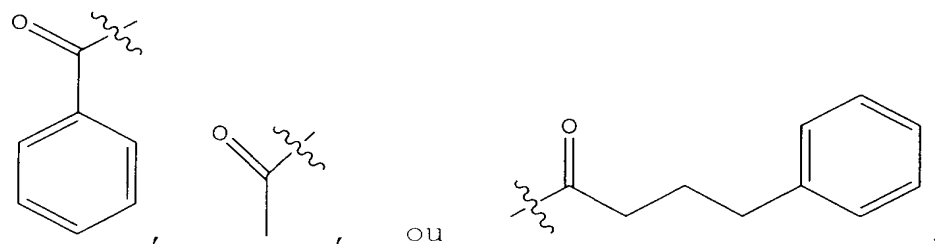




Outros compostos incluem aqueles em que R_3 é $-R_8-C_5-C_7$ -cicloalquila ou $-R_8-B-R_9$, em que R_8 é uma $-C_1-$
 5 C_3 -alquila, B é $-NR_7-$, R_7 é uma $-C_1-C_3$ -alquila ou hidrogênio, R_9 é uma $-C_5-C_7$ -arila ou um $-R_{12}-C_7-C_{12}-$ hidrocarboneto bicíclico, em que pelo menos um grupo cíclico é aromático, e R_{12} é $-CH_2-$, em que (a) um ou mais dos átomos de carbono são, cada um
 10 independentemente, opcionalmente substituídos com um átomo de nitrogênio ou oxigênio, e (b) o grupo cicloalquila, arila ou hidrocarboneto bicíclico é opcionalmente substituído com um $-C_1-C_3$ -alquila ou a $-C_5-C_7$ -arila, por exemplo:

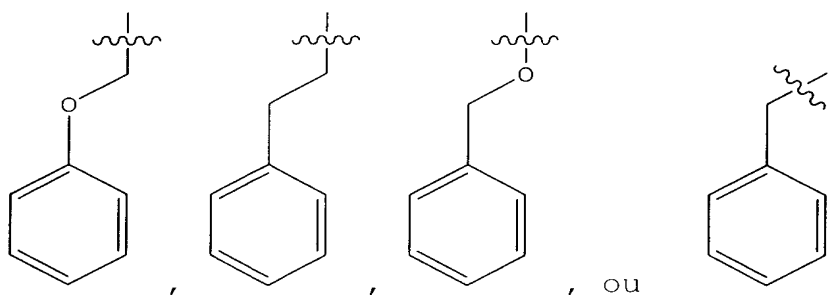


5 Alternativamente, compostos de Fórmula (I) incluem aqueles em que R_3 é $-\text{COR}_7$, em que R_7 é uma $-\text{C}_1$ - C_6 -alquila, $-\text{C}_5$ - C_7 -arila ou $-\text{C}_5$ - C_{10} -arilalquila, por exemplo:

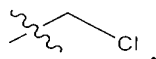


10 Também estão incluídos compostos de Fórmula (I) em que R_3 é uma $-\text{C}_5$ - C_{10} -arilalquila, e um átomo de

carbono é opcionalmente substituído com um átomo de oxigênio, por exemplo:



Compostos de acordo com a Fórmula (I) também incluem aqueles em que R_3 é uma $-C_1-C_6$ -alquila opcionalmente substituída com um halogênio, por exemplo:



Modalidades particulares dos compostos de Fórmula (I) incluem aqueles em que R_1 , R_2 e R_3 são, em combinação, conforme especificados nas modalidades acima identificadas.

Além disso, compostos de acordo com a Fórmula (I) incluem aqueles em que R_4 é $-C_1$ -alquila.

Além disso, compostos de acordo com a Fórmula (I) incluem aqueles em que R_4 é hidrogênio.

Alternativamente, compostos de acordo com a Fórmula (I) também incluem aqueles em que R_4 é $-SO_2R_7$.

Modalidades particulares dos compostos de Fórmula (I) incluem aqueles em que R_1 , R_2 , R_3 e R_4 são,

em combinação, conforme especificados nas modalidades acima identificadas.

Os compostos de 8-hidroxiquinolina da invenção podem conter um ou mais centros assimétricos e, portanto, podem dar origem a isômeros ópticos e diastereômeros. Embora representados sem relação à estereoquímica nos compostos ou sais farmacologicamente aceitáveis de compostos da presente invenção, a presente invenção inclui esses isômeros ópticos e diastereômeros, assim como estereoisômeros R e S racêmicos e resolvidos, enantiomericamente puros, e também outras misturas dos estereoisômeros R e S e seus sais farmacologicamente aceitáveis. Quando se apresenta um estereoisômero, ele pode, em algumas modalidades, ser apresentado substancialmente livre de seu enantiômero oposto correspondente.

Além disso, os compostos e sais farmacologicamente aceitáveis de compostos da presente invenção podem existir como tautômeros. Esses tautômeros podem ser transitórios ou isoláveis como um produto estável. Esses tautômeros estão dentro do âmbito da presente invenção.

A seguir, estão exemplos de compostos de Fórmula (I):

- N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-metoxifenil)metil]-2-(piridin-3-ilóxi)acetamida
- N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-metoxifenil)metil]-2-[3-(dimetilamino)fenóxi]acetamida
- 5 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-metoxifenil)metil]-2-(4-cloro-3-metilfenóxi)acetamida
- 2-[4-(acetilamino)fenóxi]-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-metoxifenil)metil]acetamida
- N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]-2-[3-(dimetilamino)fenóxi]acetamida
- 10 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]-2-(4-cloro-3-metilfenóxi)acetamida
- 2-(4-tert-butilfenóxi)-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]acetamida
- 15 2-[4-(acetilamino)fenóxi]-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]acetamida
- N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-metilfenil)metil]-2-fenoxiacetamida
- N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-nitrofenil)metil]-2-(piridin-3-ilóxi)acetamida
- 20 2-(4-acetilfenóxi)-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-nitrofenil)metil]acetamida
- N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-nitrofenil)metil]-2-(4-cloro-3-metilfenóxi)acetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (3-nitrofenil)metil]-2-(3,5-diclorofenóxi)acetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (3-fluorofenil)metil]-2-(piridin-3-ilóxi)acetamida

5 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (3-fluorofenil)metil]-2-[3-(dimetilamino) fenóxi]acetamida

2-(4-tert-butilfenóxi)-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (3-fluorofenil)metil]acetamida

10 2-[4-(acetilamino) fenóxi]-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (3-fluorofenil)metil]acetamida

N¹-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-clorofenil)metil]-N²-piridin-3-ilglicinamida

N¹-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-clorofenil)metil]-N²-(4-cloro-3-metilfenil)glicinamida

15 N²-(4-tert-butilfenil)-N¹-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-clorofenil)metil]glicinamida

N¹-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-clorofenil)metil]-N²-(3,5-diclorofenil)glicinamida

20 N¹-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-metilfenil)metil]-N²-piridin-3-ilglicinamida

N¹-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-metilfenil)metil]-N²-(4-cianofenil)glicinamida

N²-(4-acetilfenil)-N¹-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-metilfenil)metil]glicinamida

- $N^1-[(5\text{-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il})(4\text{-metilfenil)metil}]-N^2-[3\text{-(dimetilamino)fenil}]glicinamida$
- $N^1-[(5\text{-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il})(4\text{-metilfenil)metil}]-N^2-(4\text{-cloro-3-metilfenil})glicinamida$
- 5 $N^2-(4\text{-tert-butilfenil})-N^1-[(5\text{-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il})(4\text{-metilfenil)metil}]glicinamida$
- $N^1-[(5\text{-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il})(3\text{-nitrofenil)metil}]-N^2\text{-piridin-3-il}glicinamida$
- $N^2-(4\text{-acetilfenil})-N^1-[(5\text{-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il})(3\text{-nitrofenil)metil}]glicinamida$
- 10 $N^1-[(5\text{-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il})(3\text{-nitrofenil)metil}]-N^2-(4\text{-cloro-3-metilfenil})glicinamida$
- $N^2-[4\text{-(acetilamino)fenil}]-N^1-[(5\text{-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il})(3\text{-nitrofenil)metil}]glicinamida$
- 15 $N^1-[(5\text{-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il})(3\text{-fluorofenil)metil}]-N^2\text{-piridin-3-il}glicinamida$
- $N^1-[(5\text{-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il})(3\text{-fluorofenil)metil}]-N^2-(4\text{-cloro-3-metilfenil})glicinamida$
- $N-[(5\text{-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il})(2\text{-fluorofenil)metil}]-2\text{-fenoxiacetamida}$
- 20 $N-[(5\text{-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il})(2\text{-cianofenil)metil}]-2\text{-fenoxiacetamida}$
- $N-[(5\text{-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il})(2,4\text{-dimetilfenil)metil}]-2\text{-fenoxiacetamida}$

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2,5-dimetilfenil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-nitrofenil)metil]-2-fenoxiacetamida

5 N-[(2-cloro-4-hidroxifenil) (5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(2-cloro-6-fluorofenil) (5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida

10 N-[(2-cloro-4-fluorofenil) (5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida

N-{(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) [2-(trifluorometil)fenil]metil}-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2,4-diclorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida

15 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-cloro-5-nitrofenil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(2-clorofenil) (8-hidróxi-5-metilquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida

20 N-[(8-hidróxi-5-metilquinolin-7-il) (3-nitrofenil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(8-hidróxi-5-metilquinolin-7-il) (2-metilfenil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-bromo-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-clorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-bromo-8-hidroxiquinolin-7-il) (3-nitrofenil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-bromo-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-metilfenil)metil]-2-fenoxiacetamida

5 N¹-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-clorofenil)metil]-N²-metil-N²-fenilglicinamida

N²-benzil-N¹-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-clorofenil)metil]-N²-metilglicinamida

10 N²-benzil-N¹-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-clorofenil)metil]glicinamida

N¹-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (3-fluorofenil)metil]-N²-metil-N²-fenilglicinamida

N²-benzil-N¹-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (3-fluorofenil)metil]-N²-metilglicinamida

15 N²-benzil-N¹-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (3-fluorofenil)metil]glicinamida

2-(benzilóxi)-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (3-fluorofenil)metil]acetamida

20 N¹-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-metilfenil)metil]-N²-metil-N²-fenilglicinamida

N²-benzil-N¹-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-metilfenil)metil]-N²-metilglicinamida

N²-benzil-N¹-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-metilfenil)metil]glicinamida

2-(benzilóxi)-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-metilfenil)metil]acetamida

N¹-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-nitrofenil)metil]-N²-metil-N²-fenilglicinamida

5 N²-benzil-N¹-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-nitrofenil)metil]-N²-metilglicinamida

N²-benzil-N¹-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-nitrofenil)metil]glicinamida

10 N-[(8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]benzamida

N-[(8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]acetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]benzamida

15 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]acetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(piridin-3-il)metil]-2-fenoxiacetamida

20 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-tienil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3,5-dimetoxifenil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3,4-diclorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(8-hidroxiquinolin-7-il) (4-metoxifenil)
metil]-2-(4-metilfenóxi) acetamida

N-[(8-hidroxiquinolin-7-il) (fenil)metil]-2-
(4-metoxifenóxi) acetamida

5 N-[(8-hidroxiquinolin-7-il) (4-metoxifenil)
metil]-2-(4-fenoxifenóxi) acetamida

N-[(8-hidroxiquinolin-7-il) (fenil)metil]-2-
(4-metilfenóxi) acetamida

10 N-[(8-hidroxiquinolin-7-il) (4-metoxifenil)
metil]-2-(4-metoxifenóxi) acetamida

N-[(8-hidroxiquinolin-7-il) (fenil)metil]-2-
(4-fenoxifenóxi) acetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-
metoxifenil)metil]-2-(4-metilfenóxi) acetamida

15 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-
il) (fenil)metil]-2-(4-metoxifenóxi) acetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-
metoxifenil)metil]-2-(4-fenoxifenóxi) acetamida

20 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (fenil)
metil]-2-(4-metilfenóxi) acetamida

N-[(8-hidroxiquinolin-7-il) (4-nitrofenil)
metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (fenil)
metil]-2-(4-fenoxifenóxi) acetamida

N-[(8-hidroxiquinolin-7-il) (fenil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(8-hidroxiquinolin-7-il) (4-metilfenil)metil]-2-fenoxiacetamida

5 N-[(8-hidroxiquinolin-7-il) (4-metoxifenil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(2-clorofenil) (8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida

10 N-[(4-clorofenil) (8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (fenil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-metilfenil)metil]-2-fenoxiacetamida

15 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-clorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-clorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida

20 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (3-nitrofenil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-nitrofenil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(3-fluorofenil) (8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[[4-(dimetilamino)fenil](8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-hidróxi-3-metoxifenil)metil]-2-fenoxiacetamida

5 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-(4-clorofenóxi)acetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-fluorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida

10 N-[(3-cloro-4-fluorofenil)(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2,6-diclorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-(piridin-3-ilóxi)acetamida

15 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-metoxifenil)metil]-2-(3-metoxifenóxi)acetamida

2-(4-tert-butilfenóxi)-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-metoxifenil)metil]acetamida

20 N-[(2-clorofenil)(8-hidróxi-5-nitroquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(8-hidróxi-5-nitroquinolin-7-il)(2-metilfenil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(8-hidróxi-5-nitroquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-fluoro-8-hidroxiquinolin-7-il) (fenil)
metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-
metilfenil)metil]-4-fenilbutanamida

5 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-
clorofenil)metil]-4-fenilbutanamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-
metilfenil)metil]-4-fenilbutanamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (3-
10 nitrofenil)metil]-4-fenilbutanamida

N-[(5-cloro-8-metoxiquinolin-7-il) (fenil)
metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-metoxiquinolin-7-il) (2-
clorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida

15 N-[(S)-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-
clorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(R)-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-
clorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(R)-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)
20 (fenil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(S)-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)
(fenil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-
metoxifenil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-morfolin-4-ilfenil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-hidroxifenil)metil]-2-fenoxiacetamida

5 ácido 2-{(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) [(fenoxiacetil)amino]metil}benzóico

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (3-metoxifenil)metil]-2-fenoxiacetamida

(3-{(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) [(fenoxiacetil)amino]metil}fenil)acetato de etila

N-{(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) [3-(4-metoxifenóxi)fenil]metil}-2-fenoxiacetamida

N-{(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) [3-(4-clorofenóxi)fenil]metil}-2-fenoxiacetamida

15 N-{(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) [3-(4-metilfenóxi)fenil]metil}-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (3-fenoxifenil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[[3-(benzilóxi)fenil] (5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida

20 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-fluorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-{(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) [4-(dimetilamino)fenil]metil}-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-(dietilamino) fenil) metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-(dibutilamino) fenil) metil]-2-fenoxiacetamida

5 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-isopropilfenil) metil]-2-fenoxiacetamida

N-[[4-(alilóxi) fenil] (5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) metil]-2-fenoxiacetamida

10 N-[(4-butoxifenil) (5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-hex-1-in-1-ilfenil) metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-(feniletinil) fenil) metil]-2-fenoxiacetamida

15 N-[[4-(benzilóxi) fenil] (5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) metil]-2-fenoxiacetamida

N-[bifenil-4-il (5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) metil]-2-fenoxiacetamida

20 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-piridin-4-ilfenil) metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-(1H-pirazol-1-il) fenil) metil]-2-fenoxiacetamida

N-[[4-(4-tert-butil-1,3-tiazol-2-il) fenil] (5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)[4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil]metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3,4-dimetilfenil)metil]-2-fenoxiacetamida

5 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3,4-dimetoxifenil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[[3-(benzilóxi)-4-metoxifenil](5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida

10 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-furil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(5-metil-2-furil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-furil)metil]-2-fenoxiacetamida

15 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(5-fenil-2-furil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-metil-2-tienil)metil]-2-fenoxiacetamida

20 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(1H-indol-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(1H-indol-4-il)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(1-metil-1H-indol-3-il)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[1,3-benzodioxol-4-il(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(quinolin-8-il)metil]-2-fenoxiacetamida

5 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(quinolin-4-il)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(quinolin-5-il)metil]-2-fenoxiacetamida

10 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-metóxi-1-naftil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(9-fenantril)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(6-metóxi-2-naftil)metil]-2-fenoxiacetamida

15 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-il)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(quinolin-3-il)metil]-2-fenoxiacetamida

20 N-[1-benzofuran-2-il(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(1-metil-1H-indol-2-il)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2,3-diidro-1-benzofuran-5-il)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2,2-dimetil-3,4-diidro-2H-cromen-6-il)metil]-2-fenoxiacetamida

5 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-oxo-4H-cromen-3-il)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (6-metil-4-oxo-4H-cromen-3-il)metil]-2-fenoxiacetamida

10 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4H-pirazolo[1,5-c][1,3]tiazol-2-il)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[1,3-benzodioxol-5-il (5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(6-cloro-1,3-benzodioxol-5-il) (5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida

15 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (5,6-diidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)metil]-2-fenoxiacetamida

20 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (5,6-diidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-il)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (fenil)metil]-3-fenilpropanamida

- [(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (fenil)
metil]carbamato de benzila
- [(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-
clorofenil)metil]carbamato de benzila
- 5 [(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (piridin-2-
il)metil]carbamato de benzila
- [(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-furil)
metil]carbamato de benzila
- [1,3-benzodioxol-5-il (5-cloro-8-
10 hidroxiquinolin-7-il)metil]carbamato de benzila
- N-[1-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)prop-2-
en-1-il]-2-fenoxiacetamida
- N-[(2E)-1-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-
il)but-2-en-1-il]-2-fenoxiacetamida
- 15 N-[(2E)-1-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-
il)hex-2-en-1-il]-2-fenoxiacetamida
- N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (cicloex-
1-en-1-il)metil]-2-fenoxiacetamida
- N-[(2E)-1-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-3-
20 fenilprop-2-en-1-il]-2-fenoxiacetamida
- N-[(2Z)-1-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-2-
metóxi-3-fenilprop-2-en-1-il]-2-fenoxiacetamida
- [1-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-2-
feniletil]carbamato de benzila

N-[1-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-3-fenilpropil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-fenilacetamida

5 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]-2-fenilacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-fluorofenil)metil]-2-fenilacetamida

10 N-[[3-(benzilóxi)-4-metoxifenil](5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenilacetamida

N-[(2E)-1-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-3-fenilprop-2-en-1-il]-2-fenilacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-metil-2-tienil)metil]-2-fenilacetamida

15 N-[(5-bromo-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-bromo-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-cloroacetamida

20 N-[(4-cloro-1-hidróxi-2-naftil)(fenil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(3-aminofenil)(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida

- metanossulfonato de 5-cloro-7-{{3-
[(metilsulfonil) amino] fenil} [(fenoxiacetil) amino] metil}
quinolin-8-ila
- 5 N-[[3-(acetilamino) fenil] (5-cloro-8-
hidroxiquinolin-7-il) metil]-2-fenoxiacetamida
- 2-cloro-N-(3-{(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-
il) [(fenoxiacetil) amino] metil} fenil) acetamida
- N-(3-{(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)
[(fenoxiacetil) amino] metil} fenil) -N², N²-
- 10 dimetilglicinamida
- N-(3-{(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)
[(fenoxiacetil) amino] metil} fenil) -N²-metilglicinamida
- ácido (3-{(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-
il) [(fenoxiacetil) amino] metil} fenil) acético
- 15 2-(4-bromofenóxi) -N-[(5-cloro-8-
hidroxiquinolin-7-il) (fenil) metil] acetamida
- N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (fenil)
metil]-2-(3,4,5-trimetoxifenóxi) acetamida
- 2-(bifenil-4-ilóxi) -N-[(5-cloro-8-
hidroxiquinolin-7-il) (fenil) metil] acetamida
- 20 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (fenil)
metil]-2-(3,5-dimetoxifenóxi) acetamida
- N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-
clorofenil) metil]-2-(4-pentilfenóxi) acetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-clorofenil)metil]-2-(4-propilfenóxi)acetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-clorofenil)metil]-2-(4-isopropilfenóxi)acetamida

5 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-clorofenil)metil]-2-(4-ciclopentilfenóxi)acetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-clorofenil)metil]-2-(3-etilfenóxi)acetamida

10 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-clorofenil)metil]-2-(3,5-dimetoxifenóxi)acetamida

2-(bifenil-4-ilóxi)-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-clorofenil)metil]acetamida

2-(4-bromofenóxi)-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-clorofenil)metil]acetamida

15 2-(1,3-benzodioxol-5-ilóxi)-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-clorofenil)metil]acetamida

N-[(5-bromo-8-hidroxiquinolin-7-il) (fenil)metil]-N²-(1-naftilmetil)glicinamida

20 N²-benzil-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (fenil)metil]glicinamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (fenil)metil]-N²-(1-naftilmetil)glicinamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (fenil)metil]-2-(4-fenilpiperidin-1-il)acetamida

N^2 -(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]glicinamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]- N^2 -(piridin-2-ilmetil)glicinamida

5 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]- N^2 -(piridin-3-ilmetil)glicinamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]- N^2 -(piridin-4-ilmetil)glicinamida

N^2 -(bifenil-4-ilmetil)-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]glicinamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]- N^2 -(1-naftilmetil)glicinamida

N^2 -(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]glicinamida

15 N-[(5-amino-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[[5-(dimetilamino)-8-hidroxiquinolin-7-il](fenil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[[8-hidróxi-5-(1H-pirrol-1-il)quinolin-7-il](fenil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(8-hidróxi-5-pirrolidin-1-il)quinolin-7-il)(fenil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[2-(8-Hidroxiquinolin-7-il)-1-feniletil]-2-fenoxiacetamida

N-[1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-2-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)etil]-2-fenoxiacetamida

2-[8-(Benzilóxi)-5-cloroquinolin-7-il]-1-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]etanamina

5 2-[8-(Benzilóxi)-5-cloroquinolin-7-il]-1-[3-(5-metil-2-tienil)fenil]etanamina

N-{2-[8-(Benzilóxi)-5-cloroquinolin-7-il]-1-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]etil}bifenil-4-carboxamida

10 N-{2-[8-(Benzilóxi)-5-cloroquinolin-7-il]-1-[3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]etil}bifenil-4-carboxamida

N-{2-(5-Cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-1-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]etil}bifenil-4-carboxamida

15 N-{2-(5-Cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-1-[3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]etil}bifenil-4-carboxamida

N-{2-(5-Cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-1-[3-(5-metil-2-tienil)fenil]etil}bifenil-4-carboxamida

N-{2-(5-Cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-1-[3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]etil}-2-fenoxiacetamida

20 N-{2-(5-Cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-1-[3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]etil}-2-(4-clorofenóxi)-2-metilpropanamida

N-{2-(5-Cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-1-[3-(5-metil-2-tienil)fenil]etil}-2-fenoxiacetamida

- 2-(Benzilóxi)-N-{2-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-1-[3-(5-metil-2-tienil)fenil]etil}acetamida
- 5 N-{2-(5-Cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-1-[3-(5-metil-2-tienil)fenil]etil}-2-(4-clorofenóxi)-2-metilpropanamida
- 2-(4-tert-Butilfenóxi)-N-{2-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-1-[3-(5-metil-2-tienil)fenil]etil}acetamida
- 10 2-[8-(Benzilóxi)-5-cloroquinolin-7-il]-1-{5-[(dimetilamino)metil]-2-furil}etanamina
- N-(2-[8-(Benzilóxi)-5-cloroquinolin-7-il]-1-{5-[(dimetilamino)metil]-2-furil}etil)-2-fenoxiacetamida
- 15 N-[2-(5-Cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-1-{5-[(dimetilamino)metil]-2-furil}etil]-2-fenoxiacetamida
- N-[2-(8-Benzilóxi-5-cloro-quinolin-7-il)-1-(5-dimetilaminometil-furan-2-il)-etil]-isobutiramida
- N-[2-(5-Cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-1-{5-[(dimetilamino)metil]-2-furil}etil]-2-metilpropanamida
- 20 fenoxiacetato de 2-[[(fenoxiacetil) amino] (fenil) metil] quinolin-8-ila
- N-[(8-hidroxiquinolin-2-il) (fenil) metil]-2-fenoxiacetamida

2-[amino(fenil)metil]quinolin-8-ol

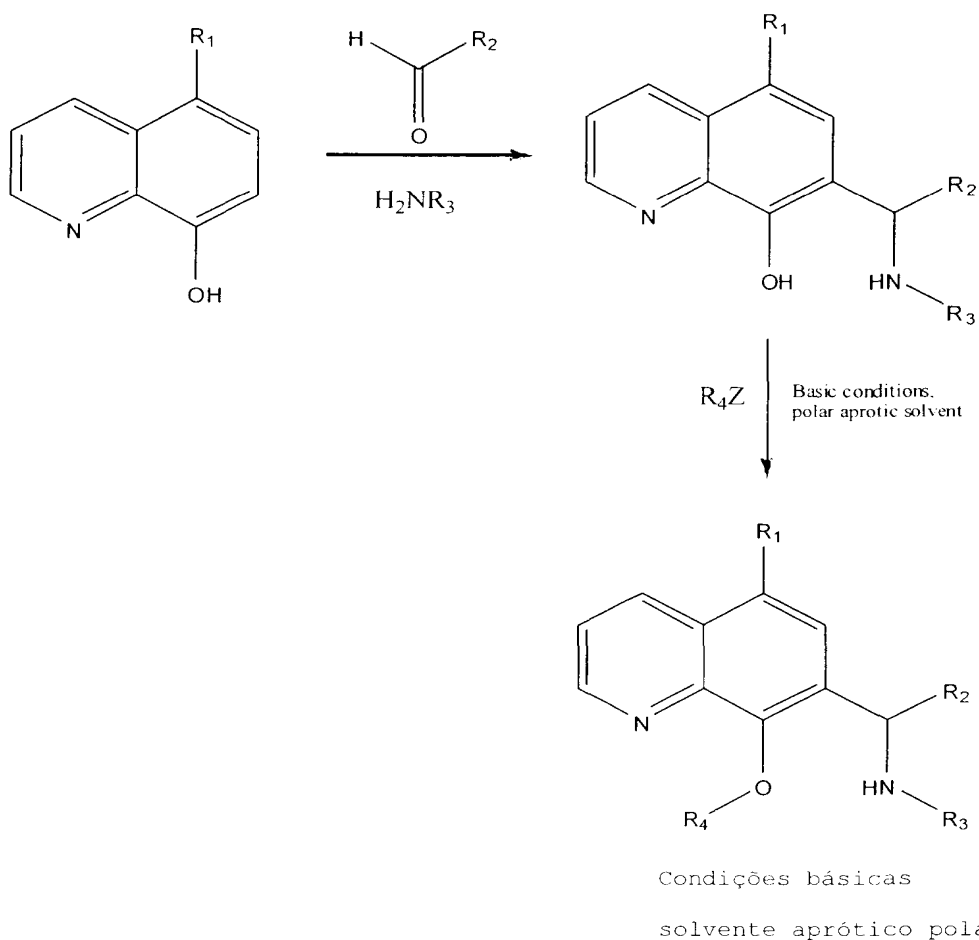
e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DE 8-
HIDROXIQUINOLINA

5 Os métodos a seguir podem fornecer uma
mistura de estereoisômeros ou estereoisômeros isolados.
Quaisquer estereoisômeros produzidos como misturas
podem ser obviamente isolados, caso desejado. Tanto
misturas de quaisquer estereoisômeros, quanto
10 estereoisômeros isolados estão, portanto, englobados no
âmbito desta invenção.

Primeiro Esquema Sintético Genérico Para a
Preparação de Compostos de 8-Hidroxiquinolina

Compostos de Fórmula (I) em que X é -N-, Y é
15 -COR₄, R₁₃ é hidrogênio, e p = 0 podem ser preparados
pelo seguinte esquema sintético:



em que Z é cloro, bromo ou iodo, e R_1 , R_2 , R_3 ,

5 e R_4 são conforme acima definidos.

Em certas modalidades, a primeira etapa pode ser realizada a uma temperatura entre 100 - 200°C, alternativamente entre 120 - 180°C e, de preferência, entre 140 - 160°C.

10 Além disso, em certas modalidades, a segunda etapa pode ser realizada a uma temperatura entre 0 - 100°C, alternativamente entre 25 - 75°C e, de preferência, entre 40 - 60°C.

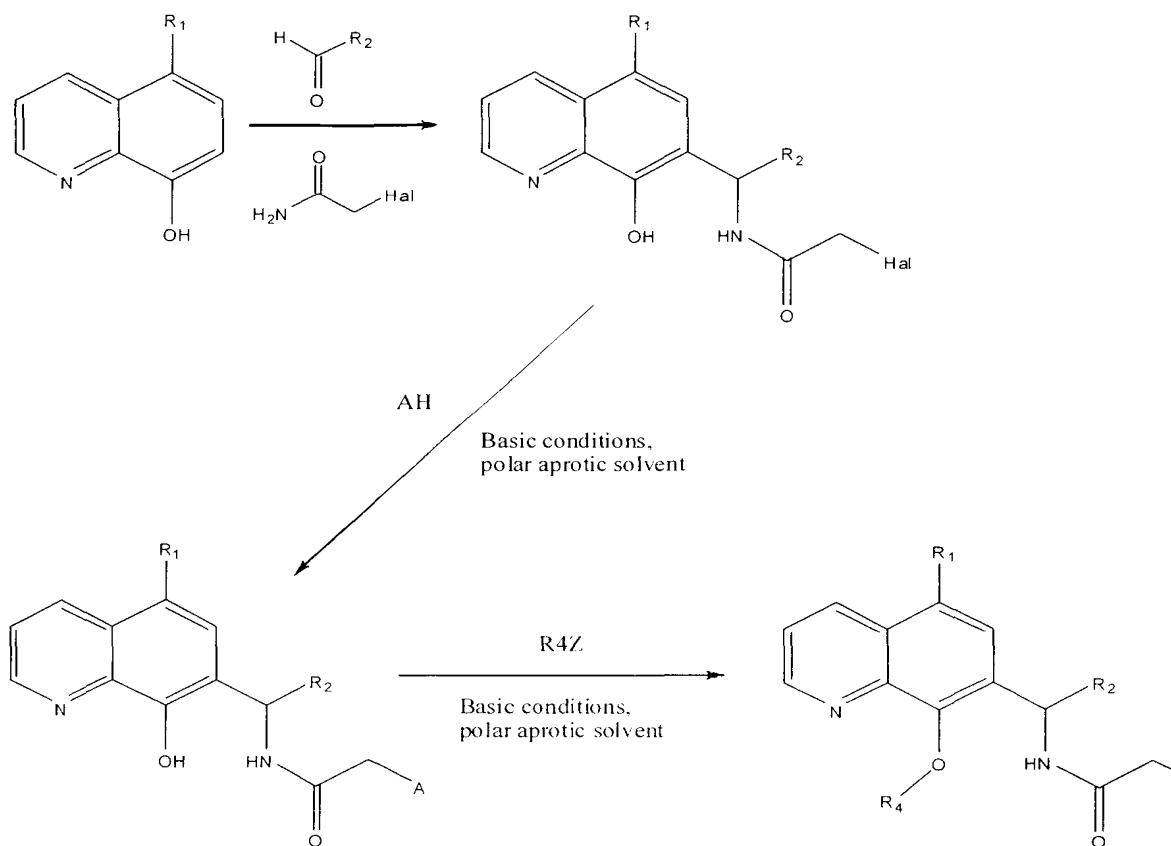
Em certas modalidades, usam-se bases fracas, como DIEA ou K_2CO_3 , para criar as condições básicas durante a segunda etapa.

Em algumas modalidades, o solvente aprótico polar pode ser DMF, DMSO, NMP, MeCN ou THF.

Em uma modalidade no Primeiro Esquema Sintético Genérico, R_3 é $-COR_7$, e R_7 é conforme acima definido.

Segundo Esquema Sintético Genérico Para a
10 Preparação de Compostos de 8-Hidroxiquinolina

Alternativamente, compostos de Fórmula (I) em que X é $-N-$, Y é $-COR_4$, R_{13} é hidrogênio, e $p = 0$ podem ser preparados por esse segundo esquema sintético:



Condições básicas
 solvente aprótico polar

em que Hal é halogênio,

5 Z é cloro, bromo ou iodo,

A é $-\text{OR}_7$, $-\text{NR}_5\text{R}_6$ ou $-\text{OR}_8-\text{B}-\text{R}_9$,

R_5 , R_6 , R_7 e R_9 são, cada um
 independentemente, $-\text{C}_5-\text{C}_7$ -arila ou $-\text{C}_5-\text{C}_{10}$ -arilalquila,
 conforme acima definido, e R_1 , R_2 , R_4 e R_8 são conforme
 10 acima definidos.

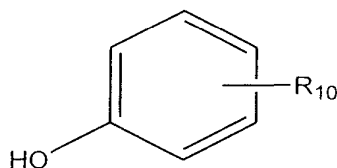
Em certas modalidades, a primeira etapa pode
 ser realizada a uma temperatura entre $100 - 200^\circ\text{C}$,

alternativamente entre 120 - 180°C e, de preferência, entre 140 - 160°C.

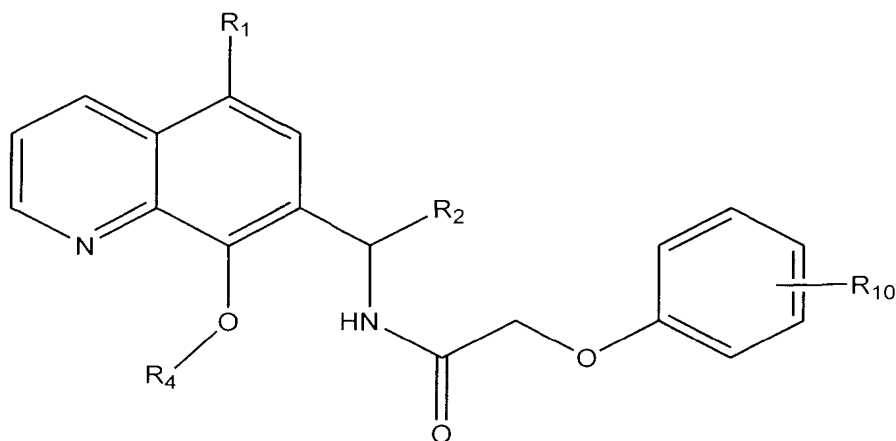
Quando a segunda etapa é realizada com uma base forte em um solvente aprótico polar, a temperatura pode estar entre -15°C e 20°C, de preferência entre -5°C e 10°C.

Em algumas modalidades, usam-se bases fortes, como NaH, KH, ou *t*-BuOK, para criar as condições básicas.

10 Em algumas modalidades, AH é:



e o composto produzido é de fórmula:



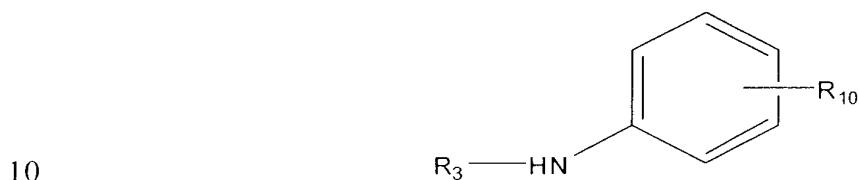
em que R_{10} é um hidrogênio, halogênio ou $-C_1-$
15 C_3 -alquila,

e R_1 , R_2 , e R_4 são conforme anteriormente definidos.

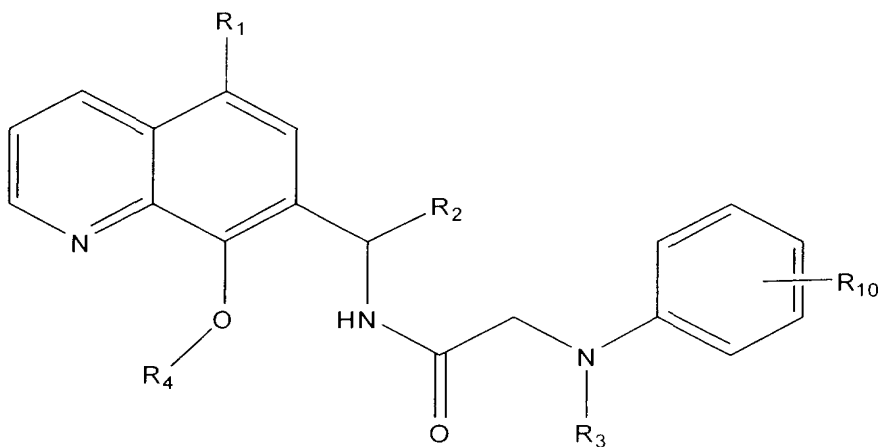
Quando a segunda etapa é realizada com uma base fraca em um solvente aprótico polar, a temperatura
5 pode estar entre 10°C e 30°C, de preferência entre 15°C e 25°C.

Em algumas modalidades, usam-se bases fracas, como DIEA ou K_2CO_3 , para criar as condições básicas.

Em algumas modalidades, AH é:



e o composto produzido é de fórmula:



em que R_{10} é um hidrogênio, halogênio ou - C_1 - C_3 -alquila,

15 e R_1 , R_2 , R_3 , e R_4 são conforme anteriormente definidos.

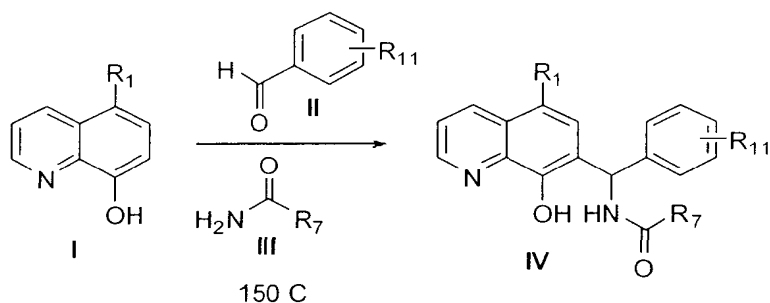
Em algumas modalidades, usando-se o Segundo Esquema Sintético Genérico, o solvente aprótico polar pode ser DMF, DMSO, NMP, MeCN ou THF.

Em certas modalidades, a terceira etapa pode ser realizada a uma temperatura entre 0 - 100°C, alternativamente entre 25 - 75°C e, de preferência, entre 40 - 60°C.

Em uma modalidade, usa-se o Esquema 1 para preparar os compostos de 8-hidroxiquinolina.

10

Esquema 1



em que R₁ e R₇ são conforme anteriormente definidos, e R₁₁ pode ser um hidrogênio, halogênio ou uma C₁-C₃ alquila.

15

Moléculas alvo de 8-hidroxiquinolina IV podem ser preparadas de acordo com o Esquema 1 por reação de 8-hidroxiquinolinas I com aril ou heteroaril aldeídos II e acetamidas III a 150°C, de maneira similar a procedimentos encontrados em Mohrle, H et. al. *Chem.*

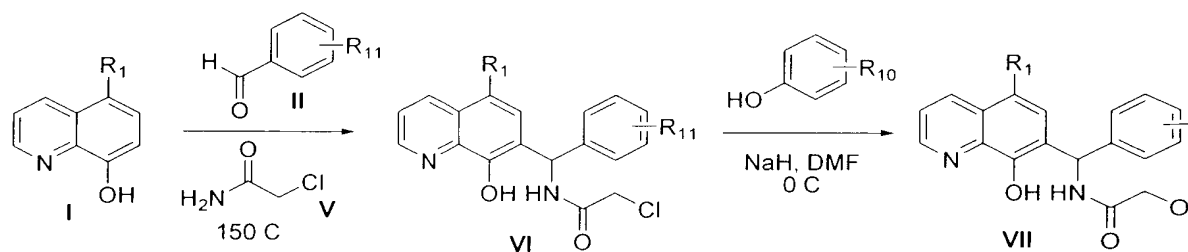
20

Ber. 1974, 107, 2675, Pirrone, F. *Gazz. Chim Ital.*

1936, 66, 518, e Pirrone, F. *Gazz. Chim Ital.* 1937, 67, 529 (todas as três referências são aqui completamente incorporadas por referência). 8-Hidroxiquinolinas I podem ser adquiridas comercialmente ou preparadas sinteticamente mediante protocolos padronizados de química orgânica. (Dois exemplos incluem Shen, Liang *et. al. Tetrahedron Letters* 2004, 45, 3961, e Bradshaw, Jerald S. *et. al. Supramolecular Chemistry* 2001, 13, 499. Ambos são aqui completamente incorporados por referência.) Aril ou heteroaril aldeídos II podem ser adquiridos comercialmente ou preparados sinteticamente mediante protocolos padronizados de química orgânica. Acetamidas III podem ser adquiridas comercialmente ou preparadas sinteticamente mediante protocolos padronizados de química orgânica.

Em outra modalidade, usa-se o Esquema 2 para preparar os compostos de 8-hidroxiquinolina.

Esquema 2

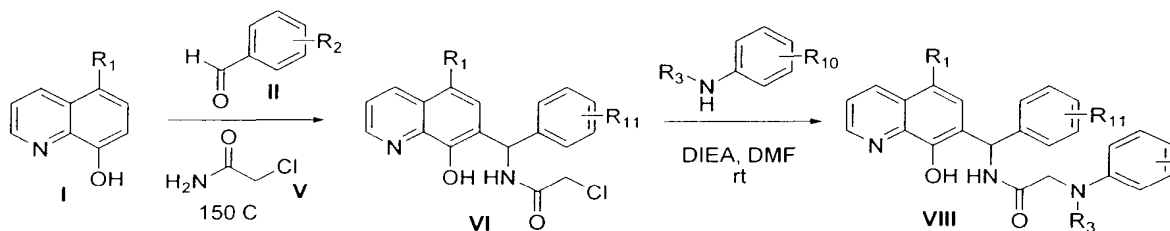


em que R_1 , R_3 , R_4 , R_{10} e R_{11} são conforme anteriormente definidos.

Moléculas alvo de 8-hidroxiquinolina VII podem ser preparadas de acordo com o Esquema 2 por reação de 8-Hidroxiquinolinas I com aril ou heteroaril aldeídos II e cloro acetamida V a 150°C, de maneira similar a procedimentos encontrados em Mohrle, H *et. al. Chem. Ber.* 1974, 107, 2675, Pirrone, F. *Gazz. Chim Ital.* 1936, 66, 518, e Pirrone, F. *Gazz. Chim Ital.* 1937, 67, 529. O deslocamento cloreto do composto VI resultante com fenóis comercialmente adquiridos ou prontamente disponíveis com uma base forte, como NaH, KH ou *t*-BuOK, em um solvente aprótico polar, como DMF, DMSO, NMP, MeCN ou THF, fornece VII.

Em ainda outra modalidade, usa-se o Esquema 3 para preparar os compostos de 8-hidroxiquinolina.

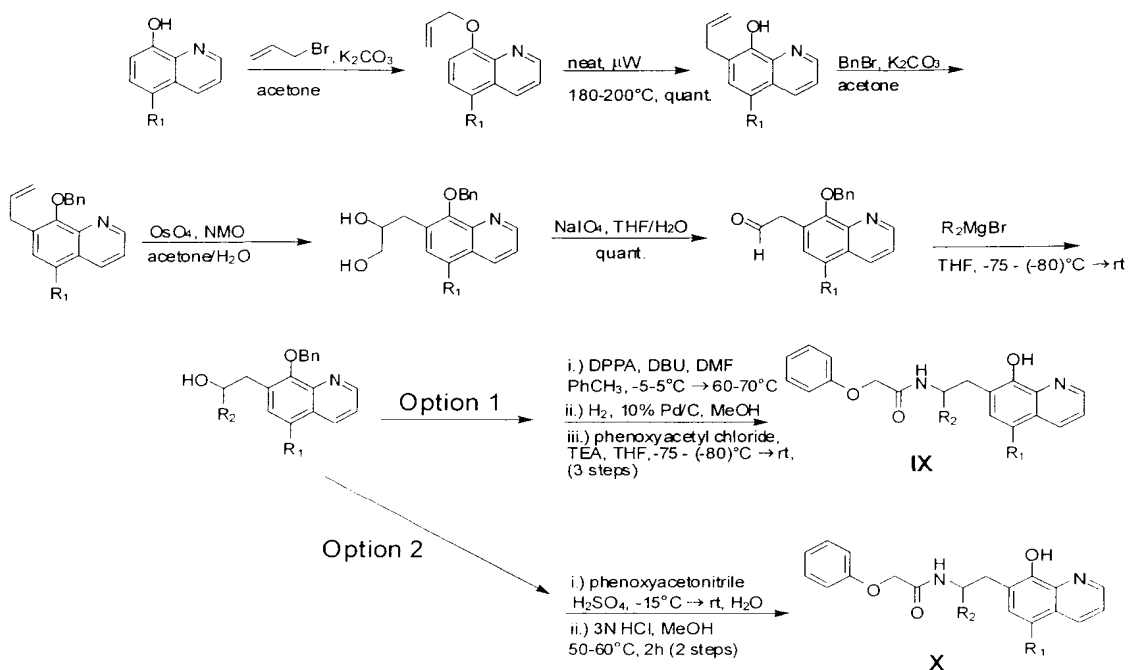
Esquema 3



em que R_1 , R_{10} e R_{11} são conforme anteriormente definidos.

Moléculas alvo de 8-hidroxiquinolina VIII
podem ser preparadas de acordo com o Esquema 3 por
reação de 8-hidroxiquinolinas I com aril ou heteroaril
aldeídos II e cloro acetamida V a 150°C, de maneira
5 similar a procedimentos encontrados em Mohrle, H et.
al. *Chem. Ber.* 1974, 107, 2675, Pirrone, F. *Gazz. Chim
Ital.* 1936, 66, 518, e Pirrone, F. *Gazz. Chim Ital.*
1937, 67, 529. O deslocamento cloreto do composto VI
resultante com anilinas comercialmente adquiridas ou
10 prontamente disponíveis, derivados heteroarila de
anilinas, aril amins, heteroaril amins ou benzil
amins com uma base fraca, como DIEA ou K₂CO₃, em um
solvente aprótico polar, como DMF, DMSO, NMP, MeCN ou
THF fornece VIII.

Esquema 4



Opção 1 iii) cloreto de fenoxiacetila

Opção 2 i) fenoxiacetonitrila

5 50-60°C, 2h (2 etapas)

em que:

R₁ é hidrogênio ou halogênio, contanto que se use a Opção 1, quando R₁ é halogênio;

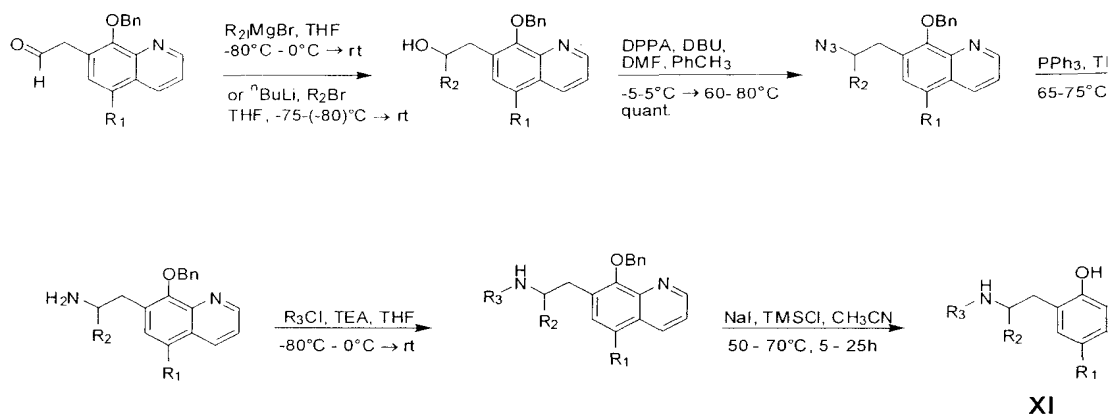
R₂ é -C₅-C₇-arila, -C₅-C₁₀-arilalquila, -C₅-C₁₀-arilalcenila, -C₇-C₁₂-hidrocarboneto bicíclico, em que pelo menos um grupo cíclico é aromático, ou C₉-C₁₅-hidrocarboneto tricíclico, em que pelo menos um grupo cíclico é aromático.

Moléculas alvo de 8-hidroxiquinolina IX e X
 15 podem ser preparadas de acordo com o Esquema 4 por O-

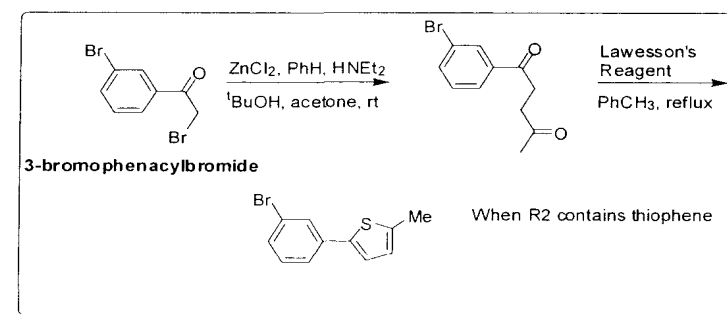
alilação de 8-hidroxiquinolinas não substituídas ou substituídas na posição 5, usando-se haleto de alila e uma base apropriada, como carbonato de potássio em acetona, seguido por rearranjo de Claisen do material
5 puro ou como uma solução em um solvente de alto ponto de ebulição, conduzido por aquecimento convencional ou em um reator de microondas. Os produtos são, então, O-benzil protegidos com brometo de benzila e uma base apropriada, como carbonato de potássio em acetona,
10 seguido por dihidroxilação da dupla ligação usando um oxidante adequado, como o sistema de tetróxido de ósmio/N-óxido de 4-metilmorfolina em água/acetona. Os dióis sofrem, então, clivagem oxidativa usando-se metaperiodato de sódio em água e um solvente aprótico
15 polar miscível com água, como tetraidrofurano, para fornecer os aldeídos que são estáveis à temperatura ambiente. A adição de reagentes de aril Grignard aos aldeídos a baixa temperatura em tetraidrofurano seco ou éter fornece os álcoois. Os álcoois são convertidas nas
20 azidas com difenil fosforil azida e uma base apropriada, como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno a temperaturas elevadas, hidrogenados sob condições padronizadas usando-se um catalisador metálico apropriado, como paládio a 10% sobre carbono e N-

acilados com um cloreto ácido, como cloreto de
 fenoxiacetila e uma base apropriada, como trietilamina
 em tetraidrofurano (Opção 1 para fornecer compostos
 IX). ou submetidos a uma reação de Ritter com uma
 5 nitrila, como fenoxiacetonitrila, e um ácido forte,
 como ácido sulfúrico, seguido por desproteção com HCl a
 3N em um solvente prótico polar, como metanol (Opção 2
 para fornecer compostos X).

Esquema 5



10



brometo de 3-bromofenacila

Reagente de Lawesson

Quando R2 contém tiofeno

em que:

 R_1 é halogênio;

R_2 é $-C_5-C_7$ -arila que é opcionalmente substituída com pelo menos um $-C_1-C_6$ -alquila, $-C_2-C_6$ -alcenila, $-C_2-C_6$ -alcinila, $-C_5-C_7$ -cicloalquila, $-C_1-C_3$ -alquil- $-C_5-C_7$ -cicloalquila, $-C_5-C_7$ -arila, $-C_5-C_{10}$ -arilalquila, $-C_5-C_{10}$ -arilalcenila, $-C_5-C_{10}$ -arilalcinila, em que (1) pelo menos um dos átomos de carbono no grupo alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila, arila, arilalquila, arilalcenila ou arilalcinila é opcionalmente substituído com um a três átomos de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, e (2) o grupo alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila, arila arilalquila, arilalcenila ou arilalcinila é opcionalmente substituído com um halogênio, uma $-C_1-C_3$ -alquila ou a $-C_5-C_7$ -arila, ou é opcionalmente ramificado;

R_3 é $-COR_7$ ou $-COR_8-B-R_9$;

R_7 é $-C_1-C_6$ -alquila, $-C_2-C_6$ -alcenila, $-C_2-C_6$ -alcinila, $-C_5-C_7$ -arila, ou $-C_5-C_{10}$ -arilalquila, em que (a) pelo menos um dos átomos de carbono no grupo alquila, alcenila, alcinila, arila ou arilalquila é opcionalmente substituído com um a três átomos de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, e (b) o grupo alquila, alcenila, alcinila, arila ou arilalquila é opcionalmente substituído com pelo menos uma $-C_1-C_3$ -alquila ou $-C_5-C_7$ -arila ou é opcionalmente ramificado;

e R₈, R₉, e B são conforme acima definidos.

No Esquema 5, os aldeídos benzil protegidos cuja síntese é descrita no Esquema 4 são tratados com reagentes de aril Grignard a baixa temperatura em
5 tetraidrofurano seco ou éter ou haletos de arila que tenham sofrido troca de lítio-halogênio a baixa temperatura em tetraidrofurano seco ou éter para fornecer os álcoois, que são, então, convertidos em azidas usando-se difenil fosforil azida e uma base
10 apropriada, como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno a temperaturas elevadas. As azidas são submetidas a uma redução de Staudinger usando-se trifenilfosfina em tetraidrofurano aquoso, seguido por N-acilação com um cloreto ácido e uma base apropriada, como trietilamina
15 em tetraidrofurano. A O-benzil desproteção é conduzida com iodotrimetilsilano gerado in situ, usando-se iodeto de sódio e clorotrimetilsilano em acetonitrila a temperatura elevada para fornecer os produtos finais XI. Quando R₂ contém tiofeno, um brometo de arila foi
20 sintetizado a partir de brometo de 3-bromofenacila por condensação com acetona na presença de cloreto de zinco usando-se o procedimento encontrado em Nevar, N. et al. Synthesis, 2000, 1259. A 1,4-dicetona resultante é,

então, ciclizada na presença de reagente de Lawesson a alta temperatura, para fornecer o tiofeno requerido.

ADMINISTRAÇÃO TERAPÊUTICA/PROFILÁTICA

Devido a sua atividade, os compostos de 8-hidroxiquinolina são vantajosamente úteis em medicina veterinária e humana. Conforme acima descrito, os compostos de 8-hidroxiquinolina são utilizáveis para o tratamento ou prevenção de uma condição em um mamífero necessitado.

Quando administrados a um mamífero, os compostos de 8-hidroxiquinolina podem ser administrados como um componente de uma composição que compreende um carreador ou veículo fisiologicamente aceitável. As presentes composições, que compreendem um composto de 8-hidroxiquinolina, podem ser administradas por via oral. Os compostos de 8-hidroxiquinolina também podem ser administrados por qualquer outra via conveniente, por exemplo, por infusão ou injeção de bolo, por absorção através de revestimentos epiteliais ou mucocutâneos (por exemplo, mucosa oral, retal ou intestinal), por administração intratraqueal ou por inalação, e podem ser administrados juntamente com outro agente biologicamente ativo. A administração pode ser sistêmica ou local. Podem-se usar vários sistemas

de distribuição conhecidos, incluindo encapsulação em lipossomos, micropartículas e cápsulas.

Os métodos de administração incluem, mas não se limitam a, intradermal, intratraqueal, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutânea, intranasal, epidural, oral, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdérmica, retal, por inalação ou tópica, particularmente aos ouvidos, nariz, olhos ou pele. Em alguns casos, a administração resulta na liberação dos compostos de 8-hidroxiquinolina na corrente sanguínea. O modo de administração pode ser deixado a critério do médico.

Em uma modalidade, os compostos de 8-hidroxiquinolina são administrados por via oral.

Em outra modalidade, os compostos de 8-hidroxiquinolina são administrados por via intravenosa.

Em outra modalidade, os compostos de 8-hidroxiquinolina são administrados topicamente.

Em ainda outra modalidade, os compostos de 8-hidroxiquinolina são administrados mediante inalação.

Em outras modalidades, pode ser desejável administrar os compostos de 8-hidroxiquinolina localmente. Isso pode ser conseguido, por exemplo, e não a título de limitação, por infusão local durante

uma cirurgia, aplicação tópica, por exemplo, juntamente com um curativo após uma cirurgia, por injeção, por meio de um cateter, por intubação, por meio de um supositório ou enema ou por meio de um implante, o dito
5 implante sendo de um material poroso, não poroso ou gelatinoso, incluindo membranas, como membranas sialásticas, ou fibras.

Em certas modalidades, pode ser desejável introduzir os compostos de 8-hidroxiquinolina no
10 sistema nervoso central ou trato gastrointestinal por qualquer via adequada, incluindo injeção intraventricular, injeção intratecal, injeção paraespinal, injeção epidural, enema e por injeção adjacente a um nervo periférico. A injeção
15 intraventricular pode ser facilitada por um cateter intraventricular, por exemplo, fixado a um reservatório, como um reservatório Ommaya.

A administração pulmonar também pode ser empregada, por exemplo, com o uso de um inalador de um
20 nebulizador, por intubação e formulação com um agente de aerossolização, ou mediante perfusão em um fluorocarboneto ou surfatante pulmonar sintético. Em certas modalidades, os compostos de 8-hidroxiquinolina podem ser formulados como um supositório, com

aglutinantes e excipientes tradicionais, como triglicerídeos.

Em outra modalidade, os compostos de 8-hidroxiquinolina podem ser distribuídos em uma vesícula, em particular um lipossomo (veja Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990) e Lopez-Berestein et al., *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease e Cancer*, 317-327 e 353-365 (1989)).

Em ainda outra modalidade, os compostos de 8-hidroxiquinolina podem ser distribuídos em um sistema de liberação controlada ou sistema de liberação prolongada (veja, por exemplo, Goodson, em *Medical Applications of Controlled Release*, supra, vol. 2, pp. 115-138 (1984)). Podem-se usar outros sistemas de liberação controlada ou prolongada discutidos na revisão de Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990). Em uma modalidade, pode-se usar uma bomba (Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990); Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201 (1987); Buchwald et al., *Surgery* 88:507 (1980); e Saudek et al., *N. Engl. J. Med.* 321:574 (1989)). Em outra modalidade, podem-se usar materiais poliméricos (veja *Medical Applications of Controlled Release* (Langer e Wise eds., 1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance*

(Smolen e Ball eds., 1984); Ranger e Peppas, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 2:61 (1983); Levy *et al.*, *Science* 228:190 (1935); During *et al.*, *Ann. Neural.* 25:351 (1989); e Howard *et al.*, *J. Neurosurg.* 5 71:105 (1989)).

Em ainda outra modalidade, um sistema de liberação controlada ou prolongada pode ser colocados na proximidade de um alvo dos compostos de 8-hidroxiquinolina, por exemplo, a coluna espinhal, 10 cérebro, cólon, pele, coração, pulmão, traqueia ou trato gastrointestinal, requerendo, portanto, apenas uma fração da dose sistêmica.

As presentes composições podem opcionalmente compreender uma quantidade adequada de um excipiente 15 fisiologicamente aceitável.

Esses excipientes fisiologicamente aceitáveis podem ser líquidos, como água e óleos, incluindo aqueles de origem do petróleo, animal, vegetal ou sintética, como óleo de amendoim, óleo de soja, óleo 20 mineral, óleo de gergelim e outros. Os excipientes fisiologicamente aceitáveis podem ser salina, goma-arábica, gelatina, pasta de amido, talco, queratina, sílica coloidal, ureia e outros. Além disso, podem-se usar agentes auxiliares, estabilizadores, espessantes,

lubrificantes e corantes. Em uma modalidade os excipientes fisiologicamente aceitáveis são estéreis, quando administrados a um mamífero. A água pode ser um excipiente particularmente útil, quando o composto de 5 8-hidroxiquinolina é administrado por via intravenosa. Soluções salinas, dextrose aquosa e soluções de glicerol também podem ser empregadas como excipientes líquidos, particularmente para soluções injetáveis. Excipientes fisiologicamente aceitáveis adequados 10 também incluem amido, glicose, lactose, sacarose, gelatina, malte, arroz, farinha, giz, sílica gel, estearato de sódio, monoestearato de glicerol, talco, cloreto de sódio, leite desnatado em pó, glicerol, propileno, glicol, água, etanol e outros. As presentes 15 composições, caso desejado, também podem conter pequenas quantidades de agentes umectantes ou emulsificantes ou agentes de tamponamento de pH.

As presentes composições podem ter a forma de soluções, suspensões, comprimidos, pílulas, pellets, 20 cápsulas, cápsulas contendo líquidos, pós, formulações de liberação prolongada, supositórios, emulsões, aerossóis, sprays ou qualquer outra forma adequada para uso. Em uma modalidade, a composição está na forma de uma cápsula. Outros exemplos de excipientes

fisiologicamente aceitáveis adequados são descritos em *Remington's Pharmaceutical Sciences* (21st ed. 2005), aqui incorporado por referência.

Em uma modalidade, os compostos de 8-
5 hidroxiquinolina são formulados de acordo com
procedimentos de rotina como uma composição adaptada
para administração oral a seres humanos. Composições
para distribuição oral podem estar na forma de
comprimidos, trociscos, suspensões aquosas ou oleosas,
10 grânulos, pós, emulsões, cápsulas, xaropes ou elixires,
por exemplo. Composições administradas por via oral
podem conter um ou mais agentes, por exemplo, agentes
adoçantes, como frutose aspartame ou sacarina; agentes
de sabor, como hortelã-pimenta, óleo de gualtéria ou
15 cereja; agentes corantes; e agentes preservativos, para
fornecer uma preparação farmacêuticamente palatável.
Além disso, quando na forma de comprimidos ou pílulas,
as composições podem ser revestidas para retardar a
desintegração e absorção no trato gastrointestinal,
20 proporcionando, dessa forma, uma ação prolongada
durante um longo período de tempo. Membranas
seletivamente permeáveis envolvendo uma plataforma
osmoticamente ativa para impulsionar um composto de 8-
hidroxiquinolina também são adequadas para composições

administradas por via oral. Nessas plataformas, o fluido do ambiente em volta da cápsula pode ser embebido pelo composto impulsionador, que incha, deslocando o agente ou composição de agentes através de uma abertura. Essas plataformas de distribuição podem apresentar um perfil de distribuição da ordem essencialmente zero, em oposição aos perfis com picos de formulações de liberação imediata. Também se pode usar um material de retardamento, como monoestearato de glicerol ou estearato de glicerol. Composições orais podem incluir excipientes padronizados, como manitol, lactose, amido, estearato de magnésio, sacarina sódica, celulose e carbonato de magnésio. Em uma modalidade, os excipientes são de qualidade farmacêutica.

Em outra modalidade, os compostos de 8-hidroxiquinolina podem ser formulados para administração intravenosa. Tipicamente, composições para administração intravenosa compreendem tampão aquoso isotônico estéril. Quando necessário, as composições também podem incluir um agente solubilizador. Composições para administração intravenosa podem opcionalmente incluir um anestésico local, como lignocaína, para reduzir a dor no local da injeção. Os componentes das composições podem ser

supridos separadamente ou misturados entre si em uma forma de dosagem unitária, por exemplo, como um pó liofilizado seco ou concentrado livre de água, em um recipiente hermeticamente lacrado, como uma ampola ou
5 sachês, indicando a quantidade de composto de 8-hidroxiquinolina. Quando os compostos de 8-hidroxiquinolina têm de ser administrados por infusão, podem ser distribuídos, por exemplo, com uma garrafa de infusão contendo água ou salina de qualidade
10 farmacêutica estéril. Quando os compostos de 8-hidroxiquinolina são administrados por injeção, pode-se fornecer uma ampola de água ou salina para injeção estéril, de modo que os ingredientes possam ser misturados antes da administração.

15 Os compostos de 8-hidroxiquinolina podem ser administrados por meios de liberação controlada ou de liberação prolongada ou por dispositivos de distribuição que sejam bem conhecidos por aqueles versados na técnica. Essas formas de dosagem podem ser
20 usadas para proporcionar uma liberação controlada ou prolongada de um ou mais ingredientes ativos, usando, por exemplo, hidroxipropilmetil celulose, outras matrizes poliméricas, géis, membranas permeáveis, sistemas osmóticos, revestimentos em múltiplas camadas,

micropartículas, lipossomos, microesferas ou uma combinação desses, para apresentar o perfil de liberação desejado em proporções variáveis. Formulações de liberação controlada ou prolongada adequadas
5 conhecidos por aqueles versados na técnica, incluindo aquelas aqui descritas, podem ser prontamente selecionadas para uso com os ingredientes ativos da invenção. A invenção engloba, portanto, formas de dosagem unitária única adequadas para administração
10 oral, como, mas não limitadas a, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gelatina e caplets que sejam adaptadas para liberação controlada ou prolongada.

Em uma modalidade, uma composição de liberação controlada ou prolongada compreende uma
15 quantidade mínima de um composto de 8-hidroxiquinolina para tratar ou prevenir a condição em uma quantidade mínima de tempo. As vantagens das composições de liberação controlada ou prolongada incluem uma atividade prolongada do fármaco, reduzida frequência de
20 dosagem e maior aceitação pelo paciente. Além disso, composições de liberação controlada ou prolongada podem afetar de maneira favorável o tempo de início de ação ou outras características, como níveis sanguíneos do

composto de 8-hidroxiquinolina, e podem, portanto, reduzir a ocorrência de efeitos colaterais adversos.

Composições de liberação controlada ou prolongada podem liberar inicialmente uma quantidade de
5 um composto de 8-hidroxiquinolina que produza prontamente o efeito terapêutico ou profilático desejado e liberar gradual e continuamente outras quantidades do composto de 8-hidroxiquinolina, para manter esse nível de efeito terapêutico ou profilático
10 durante um período de tempo prolongado. Para manter um nível constante do composto de 8-hidroxiquinolina no corpo, o composto de 8-hidroxiquinolina pode ser liberado da forma de dosagem a uma taxa que substitua a quantidade de composto de 8-hidroxiquinolina que está
15 sendo metabolizada e excretada pelo corpo. A liberação controlada ou prolongada de um ingrediente ativo pode ser estimulada por várias condições, incluindo, mas não limitadas a, alterações no pH, alterações na temperatura, concentração ou disponibilidade de
20 enzimas, concentração ou disponibilidade de água ou outras condições fisiológicas.

A quantidade do composto de 8-hidroxiquinolina que é eficaz para o tratamento ou prevenção de uma condição pode ser determinada por

técnicas clínicas padronizadas. Além disso, ensaios *in vitro* ou *in vivo* podem ser opcionalmente empregados para ajudar a identificar faixas de dosagem ótimas. A dose precisa a ser empregada também pode depender da

5 via de administração e da gravidade da condição que está sendo tratada, e pode ser decidida de acordo com o julgamento do profissional da área de saúde. Quantidades de dosagem eficaz adequadas, entretanto, variam de cerca de 10 microgramas a cerca de 5 gramas a

10 cerca de cada 4 h, embora sejam tipicamente de cerca de 500 mg ou menos a cada 4 horas. Exemplos de dosagens eficazes incluem cerca de 0,01 mg, 0,5 mg, cerca de 1 mg, cerca de 50 mg, cerca de 100 mg, cerca de 200 mg, cerca de 300 mg, cerca de 400 mg, cerca de 500 mg,

15 cerca de 600 mg, cerca de 700 mg, cerca de 800 mg, cerca de 900 mg, cerca de 1 g, cerca de 1,2 g, cerca de 1,4 g, cerca de 1,6 g, cerca de 1,8 g, cerca de 2,0 g, cerca de 2,2 g, cerca de 2,4 g, cerca de 2,6 g, cerca de 2,8 g, cerca de 3,0 g, cerca de 3,2 g, cerca de 3,4

20 g, cerca de 3,6 g, cerca de 3,8 g, cerca de 4,0g, cerca de 4,2 g, cerca de 4,4 g, cerca de 4,6 g, cerca de 4,8 g e cerca de 5,0 g a cada 4 horas. Dosagens equivalentes podem ser administradas durante vários períodos de tempo, incluindo, mas não limitados a,

- cerca de cada 2 horas, cerca de cada 6 horas, cerca de cada 8 horas, cerca de cada 12 horas, cerca de cada 24 horas, cerca de cada 36 horas, cerca de cada 48 horas, cerca de cada 72 horas, cerca de cada semana, cerca de cada duas semanas, cerca de cada três semanas, cerca de cada mês e cerca de cada dois meses. O número e a frequência das dosagens correspondentes a um curso completo de terapia podem ser determinados de acordo com o julgamento de um profissional da área de saúde.
- 10 As quantidades de dosagem eficaz aqui descritas se referem a quantidades totais administradas, isto é, se mais de um composto de 8-hidroxiquinolina for administrado, as quantidades de dosagem eficaz correspondem à quantidade total administrada.
- 15 A quantidade de um composto de 8-hidroxiquinolina que é eficaz para o tratamento ou prevenção de uma condição tipicamente varia de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 100 mg/kg de peso corporal por dia, em uma modalidade, de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 50 mg/kg de peso corporal por dia e, em outra
- 20 modalidade, de cerca de 1 mg/kg a cerca de 20 mg/kg de peso corporal por dia.

Quando um composto de 8-hidroxiquinolina é um componente de uma solução que é utilizável para a

manutenção da viabilidade de um órgão *ex vivo*, a concentração do composto de 8-hidroxiquinolina na solução que é eficaz para manter a viabilidade do órgão está entre cerca de 1 nM a cerca de 1 mM.

5 Os compostos de 8-hidroxiquinolina podem ser ensaiados *in vitro* ou *in vivo* quanto à atividade terapêutica ou profilática desejada antes do uso em seres humanos. Podem-se usar sistemas de modelo animal para demonstrar a segurança e eficácia.

10 Os presentes métodos para o tratamento ou prevenção de uma condição também podem compreender a administração de outro agente terapêutico ao mamífero que está recebendo um composto de 8-hidroxiquinolina. Em uma modalidade, o outro agente terapêutico é
15 administrado em uma dose eficaz.

Doses eficazes dos outros agentes terapêuticos são bem conhecidas por aqueles versados na técnica. Entretanto, está ao alcance daqueles versados na técnica determinar a faixa de dose eficaz ótima do
20 outro agente terapêutico. Em uma modalidade da invenção, quando o outro agente terapêutico é administrado a um mamífero, a dose eficaz do composto de 8-hidroxiquinolina é menor que sua dose eficaz seria se o outro agente terapêutico não fosse administrado.

Nesse caso, sem nos limitarmos a uma teoria, acredita-se que os compostos de 8-hidroxiquinolina e o outro agente terapêutico ajam sinergicamente.

Em uma modalidade, o outro agente terapêutico
5 é um agente antiinflamatório. Exemplos de agentes antiinflamatórios utilizáveis incluem, mas não se limitam a, adrenocorticosteróides, como cortisol, cortisona, fluorocortisona, prednisona, prednisolona, 6 α -metilprednisolona, triamcinolona, betametasona e
10 dexametasona; e agentes antiinflamatórios não esteróides (NSAIDs), como aspirina, acetaminofeno, indometacina, sulindac, tolmetina, diclofenaco, ceterolac, ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, cetoprofeno, fenoprofeno, oxaprozina, ácido mefenâmico,
15 ácido meclofenâmico, piroxicam, meloxicam, nabumetona, rofecoxib, celecoxib, etodolac e nimesulida.

Em uma modalidade adicional, o outro agente terapêutico é um agente anti-doença cardiovascular. Exemplos agentes anti-doença cardiovascular utilizáveis
20 incluem, mas não se limitam a, carnitina; tiamina; lidocaína; amiodarona; procainamida; mexiletina; tosilato de bretílio; propranolol; sotalol; e antagonistas do receptor muscarínico, como atropina,

escopolamina, homatropina, tropicamida, pirenzipina, ipratrópio, tiotrópio e tolterodina.

Um composto de 8-hidroxiquinolina e o outro agente terapêutico podem agir aditivamente ou, em uma
5 modalidade, sinergicamente. Em uma modalidade, um composto de 8-hidroxiquinolina é administrado concomitantemente com outro agente terapêutico. Em outra modalidade, as presentes composições também podem compreender outro agente terapêutico. Em uma modalidade
10 adicional, pode-se administrar uma composição compreendendo uma dose eficaz de um composto de 8-hidroxiquinolina e uma dose eficaz de outro agente terapêutico. Alternativamente, uma composição compreendendo uma dose eficaz de um composto de 8-
15 hidroxiquinolina e uma composição diferente compreendendo uma dose eficaz de outro agente terapêutico podem ser concomitantemente administradas. Em outra modalidade, uma dose eficaz de um composto de 8-hidroxiquinolina é administrada antes ou depois da
20 administração de uma dose eficaz de outro agente terapêutico. Nessa modalidade, o composto de 8-hidroxiquinolina é administrado enquanto o outro agente terapêutico exerce seu efeito terapêutico, ou o outro agente terapêutico é administrado enquanto o composto

de 8-hidroxiquinolina exerce seu efeito preventivo ou terapêutico para o tratamento ou prevenção de uma condição.

A composition da invenção pode ser preparada usando-se um método que compreenda a misturação de um composto de 8-hidroxiquinolina e um veículo ou excipiente fisiologicamente aceitável. A misturação pode ser realizada usando-se métodos bem conhecidos para a misturação de um composto (ou sal) e um veículo ou excipiente fisiologicamente aceitável.

USOS TERAPÊUTICOS OU PROFILÁTICOS DOS COMPOSTOS DE 8-HIDROXIQUINOLINA

Em uma modalidade, os compostos de 8-hidroxiquinolina da presente invenção e suas composições são utilizáveis como moduladores de metaloproteinase.

Em outra modalidade, os compostos de 8-hidroxiquinolina da presente invenção e suas composições são utilizáveis para o tratamento de uma condição.

Em uma modalidade, a invenção apresenta um método para o tratamento de um transtorno relacionado a metaloproteinase, compreendendo a administração a um

mamífero necessitado de uma dose eficaz de um composto de 8-hidroxiquinolina ou sua composição.

Os compostos de 8-hidroxiquinolina e suas composições são utilizáveis para o tratamento ou

5 prevenção dos seguintes transtornos: um transtorno artrítico, osteoartrite, neoplasia maligna, artrite reumatóide, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, aterosclerose, degeneração macular relacionada à idade, infarto do miocárdio, uma ulceração da córnea, uma

10 doença da superfície ocular, hepatite, um aneurisma aórtico, tendinite, um transtorno do sistema nervoso central, cicatrização anormal de feridas, angiogênese, reestenose, cirrose, esclerose múltipla, glomerulonefrite, doença do enxerto versus hospedeiro,

15 diabetes, uma doença inflamatória do intestino, choque, degeneração de discos intervertebrais, acidente vascular cerebral, osteopenia ou uma doença periodontal.

Em uma modalidade, o transtorno é

20 osteoartrite.

Em uma modalidade, a presente invenção apresenta um método de tratamento de um transtorno em um mamífero necessitado, que compreende a administração de uma dose eficaz de um composto de 8-hidroxiquinolina

ou seu sal ou hidrato farmacêuticamente aceitável, em que o transtorno é um transtorno artrítico, osteoartrite, neoplasia maligna, artrite reumatóide, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, 5 aterosclerose, degeneração macular relacionada à idade, infarto do miocárdio, uma ulceração da córnea, uma doença da superfície ocular, hepatite, um aneurisma aórtico, tendinite, um transtorno do sistema nervoso central, cicatrização anormal de feridas, angiogênese, 10 reestenose, cirrose, esclerose múltipla, glomerulonefrite, doença do enxerto versus hospedeiro, diabetes, uma doença inflamatória do intestino, choque, degeneração de discos intervertebrais, acidente vascular cerebral, osteopenia ou uma doença 15 periodontal.

KITS

A invenção engloba kits que possam simplificar a administração dos compostos de 8-hidroxiquinolina ou composições da invenção a um 20 mamífero.

Um kit típico da invenção compreende uma dosagem unitária de um composto de 8-hidroxiquinolina. Em uma modalidade, a forma de dosagem unitária está em um recipiente, que pode ser estéril, contendo uma dose

eficaz de um composto de 8-hidroxiquinolina e um veículo fisiologicamente aceitável. Em outra modalidade, a forma de dosagem unitária está em um recipiente contendo uma dose eficaz de um composto de 8-hidroxiquinolina como um liofilizado ou sal farmacêuticamente aceitável. Nesse caso, o kit também pode compreender outro recipiente que contenha uma solução utilizável para a reconstituição do liofilizado ou dissolução do sal. O kit também pode compreender uma rótulo ou instruções impressas para uso dos compostos de 8-hidroxiquinolina.

Em uma modalidade adicional, o kit compreende uma forma de dosagem unitária de uma composição da invenção.

Kits da invenção também podem compreender um ou mais dispositivos que sejam utilizáveis para a administração das formas de dosagem unitária dos compostos de 8-hidroxiquinolina ou uma composição da invenção. Exemplos desses dispositivos incluem, mas não se limitam a, uma seringa, uma bolsa para gotejamento, um emplastro ou um enema, que contêm opcionalmente as formas de dosagem unitária.

O âmbito da presente invenção não deve se limitar às modalidades específicas apresentadas nos

exemplos, que se destinam a ilustrar alguns aspectos da invenção, e quaisquer modalidades que sejam funcionalmente equivalentes estão dentro do âmbito desta invenção.

5

EXEMPLOS

Exemplos 1-121

Os Exemplos 1-121 são preparados por um dos seguintes procedimentos, conforme expostos abaixo (Procedimentos A, B e C).

10

EXPERIMENTO GENÉRICO PARA A PREPARAÇÃO DE 8-HIDRÓXI-QUINOLIN-7-ILA (PROCEDIMENTO A)

À acetamida desejada (0,45 mmoles, 0,9 equiv.) e 8-hidroxiquinolina desejada (0,5 mmoles, 1 equiv.), adicionou-se o aldeído aromático/
15 heteroaromático desejado (1,0 mmol, 2 equiv.). A suspensão resultante foi agitada durante 180 min a 180°C, 5 mL de MeOH foram adicionados, e se deixou a reação resfriar à temperatura ambiente, quando, então, um sólido frequentemente precipitava. A suspensão foi
20 filtrada, e o sólido foi recristalizado ou purificado mediante HPLC preparatória. Se nenhum sólido se formasse, A mistura bruta foi evaporada em um Speed-Vac.

Se fosse necessária purificação mediante HPLC preparatória, a seguintes condições eram utilizadas. O material bruto de Gilson foi dissolvido em 1,5 mL de DMSO : 0,5 mL de MeCN, filtrado através de um GMF de 0,45 μm e purificado em uma HPLC de Gilson, usando-se uma coluna Fenomenex LUNA C₁₈: 60 mm x 21,20 mm de D.I., tamanho de partícula de 5 μm : com gradiente de eluição de ACN/água (contendo 0,2% de TFA ou Et₃N). As frações apropriadas foram analisadas por LC/MS conforme descrito abaixo. A combinação das frações puras e a evaporação do solvente em um Speed-Vac isolaram o composto do título.

EXPERIMENTO GENÉRICO PARA A PREPARAÇÃO DE 8-HIDRÓXI-QUINOLIN-7-ILA (PROCEDIMENTO B)

À cloro acetamida desejada (15,6 mmoles, 0,9 equiv.) e 8-hidroxiquinolina desejada (17,3 mmoles, 1 equiv.), adicionou-se o aldeído aromático/heteroaromático desejado (87 mmoles, 5 equiv.). A suspensão resultante foi agitada durante 120 min a 150°C, vertida em 100 mL de MeOH, e se deixou a reação resfriar à temperatura ambiente, quando, então, um sólido precipitou. A suspensão foi filtrada, e o sólido foi recristalizado com MeOH. Em alguns casos, restou produto no filtrado, que foi submetido a

recristalização. O composto cloro resultante foi, então, utilizado na etapa seguinte.

Ao fenol desejado (0,14 mmoles, 1 equiv.) em DMF (1 mL) resfriado a 0°C, adicionou-se NaH (suspensão
5 a 60%, 0,28 mmoles, 2 equiv.). A suspensão resultante foi, então, agitada a 0°C durante 15 min, quando, então, se adicionou o composto cloro desejado (0,14 mmoles, 1 equiv.) em DMF (1 mL). Deixou-se a suspensão sob agitação durante 12 h. A mistura bruta foi
10 evaporada em um Speed-Vac e purificada mediante HPLC preparatória sob as seguintes condições.

O material bruto de Gilson foi dissolvido em 1,5 mL de DMSO : 0,5 mL de MeCN, filtrado através de um GMF de 0,45 µm, e purificado em uma HPLC de Gilson,
15 usando-se uma coluna Fenomenex LUNA C₁₈: 60 mm x 21,20 mm de D.I., tamanho de partícula de 5 µm: com gradiente de eluição de ACN/água (contendo 0,2% de TFA ou Et₃N). As frações apropriadas foram analisadas por LC/MS conforme descrito abaixo. A combinação das frações
20 puras e a evaporação do solvente em um Speed-Vac isolaram o composto do título, que, então, 0 min a 150°C, foi vertido em 100 mL de MeOH, e se deixou a reação resfriar à temperatura ambiente, quando, então, um sólido precipitou. A suspensão foi filtrada, e o

sólido foi recristalizado com MeOH. Se fosse necessária purificação mediante HPLC preparatória, a seguintes condições eram utilizadas. O material bruto de Gilson foi dissolvido em 1,5 mL de DMSO : 0,5 mL de MeCN, 5 filtrado através de um GMF de 0,45 µm, e purificado em uma HPLC de Gilson, usando-se uma coluna Fenomenex LUNA C₁₈: 60 mm x 21,20 mm de D.I., tamanho de partícula de 5 µm: com gradiente de eluição de ACN/água (contendo 0,2% de TFA ou Et₃N). As frações apropriadas foram 10 analisadas por LC/MS conforme descrito abaixo. A combinação das frações puras e a evaporação do solvente em um Speed-Vac isolaram o composto do título.

EXPERIMENTO GENÉRICO PARA A PREPARAÇÃO DE 8-HIDRÓXI-QUINOLIN-7-ILA (PROCEDIMENTO C)

15 À cloro acetamida desejada (15,6 mmoles, 0,9 equiv.) e 8-hidroxiquinolina desejada (17,3 mmoles, 1 equiv.), adicionou-se o aldeído aromático/heteroaromático desejado (87 mmoles, 5 equiv.). A suspensão resultante foi agitada durante 120 min a 20 150°C, vertida em 100 mL de MeOH, e se deixou a reação resfriar à temperatura ambiente, quando, então, um sólido precipitou. A suspensão foi filtrada, e o sólido foi recristalizado com MeOH. Em alguns casos, restou produto no filtrado, que foi submetido a

recristalização. O composto cloro resultante foi, então, utilizado na etapa seguinte.

À anilina desejada (0,18 mmoles, 1,3 equiv.) e composto de cloro (0,14 mmoles, 1 equiv.) em DMF (1 mL), adicionou-se DIEA (0,18 mmoles, 1,3 equiv.). A
5 mistura de reação foi aquecida a 90°C e deixada sob agitação durante 12 h. A mistura bruta foi evaporada em um Speed-Vac e purificada mediante HPLC preparatória sob as seguintes condições.

10 O material bruto de Gilson foi dissolvido em 1,5 mL de DMSO : 0,5 mL de MeCN, filtrado através de um GMF de 0,45 µm, e purificado em uma HPLC de Gilson, usando-se uma coluna Fenomenex LUNA C₁₈: 60 mm x 21,20 mm de D.I., tamanho de partícula de 5 µm: com gradiente
15 de eluição de ACN/água (contendo 0,2% de TFA ou Et₃N). As frações apropriadas foram analisadas por LC/MS conforme descrito abaixo. A combinação das frações puras e a evaporação do solvente em um Speed-Vac isolaram o composto do título, que, então, 0 min a
20 150°C, foi vertido em 100 mL de MeOH, e se deixou a reação resfriar à temperatura ambiente, quando, então, um sólido precipitou. A suspensão foi filtrada, e o sólido foi recristalizado com MeOH. Se fosse necessária purificação mediante HPLC preparatória, a seguintes

condições eram utilizadas. O material bruto de Gilson foi dissolvido em 1,5 mL de DMSO : 0,5 mL de MeCN, filtrado através de um GMF de 0,45 µm, e purificado em uma HPLC de Gilson, usando-se uma coluna Fenomenex LUNA C₁₈: 60 mm x 21,20 mm de D.I., tamanho de partícula de 5 µm: com gradiente de eluição de ACN/água (contendo 0,2% de TFA ou Et₃N). As frações apropriadas foram analisadas por LC/MS conforme descrito abaixo. A combinação das frações puras e a evaporação do solvente em um Speed-Vac isolaram o composto do título.

Os seguintes compostos foram preparados de acordo com os procedimentos acima e analisados sob as seguintes condições:

^a Condições de HPLC: Instrumento - Agilent 1100

Coluna: Thermo Aquasil C₁₈, 50 x 2,1 mm, 5 µm

Fase Móvel A: 0,1% de ácido fórmico em água

B: 0,1% de ácido fórmico em ACN

Taxa de Fluxo: 0,800 mL/min

Temperatura da Coluna: 40°C

Volume de Injeção: 5 mL

UV: monitorizar a 215, 230, 254, 280, e 300 nm

A pureza é relatada a 254 nm, a menos que indicado de outra forma

Tabela de Gradiente:

Tempo (min)	%B
0	5
2,5	95
4,0	95
4,1	5
5,5	5

- 5 ^b Condições de MS: Instrumento: Agilent MSD;
 Modo de Ionização: API-ES; Temperatura do Gás: 350°C;
 Gás de Secagem: 11,0 L/min; Pressão do Nebulizador: 379
 kPa (55 psig); Polaridade: 50% positivo, 50% negativo;
 VCap: 3.000 V (positivo), 2,500 V (negativo);
 10 Fragmentador: 80 (positivo), 120 (negativo); Faixa de
 Massa: 100 - 1000 m/z; Limiar: 150; Tamanho do Degrau:
 0,15; Ganho: 1; Largura do Pico: 0,15 min.

Exemplo n°	Composto	PM Observado por LC/MS ^b	Tempo de Retenção ^a	Pro
1	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-metoxifenil)metil]-2-(piridin-3-ilóxi)acetamida	450	1,88	

2	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-metoxifenil)metil]-2-[3-(dimetilamino) fenóxi]acetamida	492	2,55	
3	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-metoxifenil)metil]-2-(4-cloro-3-metilfenóxi)acetamida	497	2,63	
4	2-[4-(acetilamino) fenóxi]- <i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-metoxifenil)metil]acetamida	506	2,22	
5	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-clorofenil)metil]-2-[3-(dimetilamino) fenóxi]acetamida	496	2,60	
6	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-clorofenil)metil]-2-(4-cloro-3-metilfenóxi)acetamida	501	2,68	
7	2-(4- <i>tert</i> -butilfenóxi)- <i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-clorofenil)metil]acetamida	509	2,77	
8	2-[4-(acetilamino) fenóxi]- <i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-clorofenil)metil]acetamida	510	2,29	
9	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-metilfenil)metil]-2-fenoxiacetamida	433	2,54	
10	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (3-nitrofenil)metil]-2-(piridin-3-ilóxi)acetamida	465	2,29	
11	2-(4-acetilfenóxi)- <i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (3-	506	2,39	

	nitrofenil)metil]acetamida			
12	N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-nitrofenil)metil]-2-(4-cloro-3-metilfenóxi)acetamida	512	2,65	
13	N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-nitrofenil)metil]-2-(3,5-diclorofenóxi)acetamida	532	2,70	
14	N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-fluorofenil)metil]-2-(piridin-3-ilóxi)acetamida	438	2,22	
15	N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-fluorofenil)metil]-2-[3-(dimetilamino)fenóxi]acetamida	480	2,60	
16	2-(4-tert-butilfenóxi)-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-fluorofenil)metil]acetamida	493	2,77	
17	2-[4-(acetilamino)fenóxi]-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-fluorofenil)metil]acetamida	494	2,28	
18	N ¹ -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]-N ² -piridin-3-ilglicinamida	453	2,38	
19	N ¹ -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]-N ² -(4-cloro-3-metilfenil)glicinamida	500	2,62	
20	N ² -(4-tert-butilfenil)-N ¹ -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]glicinamida	508	2,72	

21	N ¹ -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]-N ² -(3,5-diclorofenil)glicinamida	520	2,65	
22	N ¹ -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-metilfenil)metil]-N ² -piridin-3-ilglicinamida	433	2,40	
23	N ¹ -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-metilfenil)metil]-N ² -(4-cianofenil)glicinamida	457	2,39	
24	N ² -(4-acetilfenil)-N ¹ -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-metilfenil)metil]glicinamida	474	2,33	
25	N ¹ -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-metilfenil)metil]-N ² -[3-(dimetilamino)fenil]glicinamida	475	2,53	
26	N ¹ -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-metilfenil)metil]-N ² -(4-cloro-3-metilfenil)glicinamida	480	2,64	
27	N ² -(4- <i>tert</i> -butilfenil)-N ¹ -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-metilfenil)metil]glicinamida	488	2,75	
28	N ¹ -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-nitrofenil)metil]-N ² -piridin-3-ilglicinamida	464	2,30	
29	N ² -(4-acetilfenil)-N ¹ -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-nitrofenil)metil]glicinamida	505	2,25	
30	N ¹ -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-metilfenil)metil]-N ² -(4-cloro-3-metilfenil)glicinamida	511	2,54	

	il) (3-nitrofenil)metil]-N ² -(4-cloro-3-metilfenil)glicinamida			
31	N ² -[4-(acetilamino)fenil]-N ¹ -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (3-nitrofenil)metil]glicinamida			
32	N ¹ -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (3-fluorofenil)metil]-N ² -piridin-3-ilglicinamida	437	2,33	
33	N ¹ -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (3-fluorofenil)metil]-N ² -(4-cloro-3-metilfenil)glicinamida	484	2,58	
34	N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-fluorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	437	2,49	
35	N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-cianofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	444	2,38	
36	N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2,4-dimetilfenil)metil]-2-fenoxiacetamida	447	2,61	
37	N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2,5-dimetilfenil)metil]-2-fenoxiacetamida	447	2,60	
38	N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-nitrofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	464	2,41	
39	N-[(2-cloro-4-hidroxifenil) (5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida	469	2,31	
40	N-[(2-cloro-6-fluorofenil) (5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-	471	2,57	

	fenoxiacetamida			
41	<i>N</i> -[(2-cloro-4-fluorofenil)(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida	471	2,55	
42	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)[2-(trifluorometil)fenil]metil]-2-fenoxiacetamida	487	2,60	
43	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2,4-diclorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	487	2,66	
44	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-cloro-5-nitrofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	498	2,51	
45	<i>N</i> -[(2-clorofenil)(8-hidróxi-5-metilquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida	433	2,39	
46	<i>N</i> -[(8-hidróxi-5-metilquinolin-7-il)(3-nitrofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	444	2,38	
47	<i>N</i> -[(8-hidróxi-5-metilquinolin-7-il)(2-metilfenil)metil]-2-fenoxiacetamida	413	2,38	
48	<i>N</i> -[(5-bromo-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	497	2,51	
49	<i>N</i> -[(5-bromo-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-nitrofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	508	2,48	
50	<i>N</i> -[(5-bromo-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-metilfenil)metil]-2-fenoxiacetamida	477	2,52	
51	<i>N</i> ¹ -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]- <i>N</i> ² -metil- <i>N</i> ³ -	466	2,51	

	fenilglicinamida			
52	N ² -benzil-N ¹ -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-clorofenil)metil]-N ² -metilglicinamida	480	2,07	
53	N ² -benzil-N ¹ -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-clorofenil)metil]glicinamida	466	2,03	
54	N ¹ -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (3-fluorofenil)metil]-N ² -metil-N ² -fenilglicinamida	450	2,49	
55	N ² -benzil-N ¹ -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (3-fluorofenil)metil]-N ² -metilglicinamida	464	2,05	
56	N ² -benzil-N ¹ -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (3-fluorofenil)metil]glicinamida	450	2,01	
57	2-(benzilóxi)-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (3-fluorofenil)metil]acetamida	451	2,50	
58	N ¹ -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-metilfenil)metil]-N ² -metil-N ² -fenilglicinamida	446	2,55	
59	N ² -benzil-N ¹ -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-metilfenil)metil]-N ² -metilglicinamida	460	2,09	
60	N ² -benzil-N ¹ -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-metilfenil)metil]glicinamida	446	2,05	

61	2-(benzilóxi)-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-metilfenil)metil]acetamida	447	2,56	
62	N ¹ -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-nitrofenil)metil]-N ² -metil-N ² -fenilglicinamida	477	2,45	
63	N ² -benzil-N ¹ -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-nitrofenil)metil]-N ² -metilglicinamida	491	2,03	
64	N ² -benzil-N ¹ -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-nitrofenil)metil]glicinamida	477	1,99	
65	N-[(8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]benzamida			
66	N-[(8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]acetamida			
67	N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]benzamida			
68	N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]acetamida			
69	N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(piridin-3-il)metil]-2-fenoxiacetamida	420	2,34	
70	N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-tienil)metil]-2-fenoxiacetamida	425	2,49	
71	N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3,5-dimetoxifenil)metil]-2-fenoxiacetamida	479	2,49	

72	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3,4-diclorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida			
73	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3,4-diclorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	429	2,41	
74	<i>N</i> -[(8-hidroxiquinolin-7-il)(4-metoxifenil)metil]-2-(4-metilfenóxi)acetamida	415	2,32	
75	<i>N</i> -[(8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-(4-metoxifenóxi)acetamida	507	2,58	
76	<i>N</i> -[(8-hidroxiquinolin-7-il)(4-metoxifenil)metil]-2-(4-fenoxifenóxi)acetamida	399	2,44	
77	<i>N</i> -[(8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-(4-metilfenóxi)acetamida	445	2,30	
78	<i>N</i> -[(8-hidroxiquinolin-7-il)(4-metoxifenil)metil]-2-(4-metoxifenóxi)acetamida	477	2,60	
79	<i>N</i> -[(8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-(4-fenoxifenóxi)acetamida	463	2,59	
80	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-metoxifenil)metil]-2-(4-metilfenóxi)acetamida	449	2,51	
81	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3,4-diclorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	541	2,72	

	il) (fenil)metil]-2-(4-metoxifenóxi)acetamida			
82	N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-metoxifenil)metil]-2-(4-fenoxifenóxi)acetamida	433	2,61	
83	N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (fenil)metil]-2-(4-metilfenóxi)acetamida	479	2,49	
84	N-[(8-hidroxiquinolin-7-il) (4-nitrofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	430	2,41	
85	N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (fenil)metil]-2-(4-fenoxifenóxi)acetamida	511	2,73	
86	N-[(8-hidroxiquinolin-7-il) (fenil)metil]-2-fenoxiacetamida	385	2,34	
87	N-[(8-hidroxiquinolin-7-il) (4-metilfenil)metil]-2-fenoxiacetamida	399	2,43	
88	N-[(8-hidroxiquinolin-7-il) (4-metoxifenil)metil]-2-fenoxiacetamida	415	2,32	
89	N-[(2-clorofenil) (8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida	419	2,39	
90	N-[(4-clorofenil) (8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida	419	2,48	
91	N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (fenil)metil]-2-fenoxiacetamida	419	2,53	
92	N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-metilfenil)metil]-2-fenoxiacetamida	433	2,61	
93	N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-	449	2,51	

	metilfenil)metil]-2-fenoxiacetamida			
94	N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	453	2,56	
95	N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-clorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	453	2,65	
96	N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-nitrofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	464	2,52	
97	N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-nitrofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	464	2,52	
98	N-[(3-fluorofenil)(8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida	403	2,37	
99	N-[[4-(dimetilamino)fenil](8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida	428	2,03	
100	N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-hidróxi-3-metoxifenil)metil]-2-fenoxiacetamida			
101	N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-(4-clorofenóxi)acetamida	453	2,60	
102	N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-fluorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	437	2,54	
103	N-[(3-cloro-4-fluorofenil)(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida	471	2,63	
104	N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2,6-diclorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	487	2,68	

105	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (fenil)metil]-2-(piridin-3-ilóxi)acetamida	420	1,86	
106	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-metoxifenil)metil]-2-(3-metoxifenóxi)acetamida	479	2,46	
107	2-(4- <i>tert</i> -butilfenóxi)- <i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-metoxifenil)metil]acetamida	505	2,73	
108	<i>N</i> -[(2-clorofenil) (8-hidróxi-5-nitroquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida	464	2,33	
109	<i>N</i> -[(8-hidróxi-5-nitroquinolin-7-il) (2-metilfenil)metil]-2-fenoxiacetamida	444	2,33	
110	<i>N</i> -[(8-hidróxi-5-nitroquinolin-7-il) (fenil)metil]-2-fenoxiacetamida	430	2,31	
111	<i>N</i> -[(5-fluoro-8-hidroxiquinolin-7-il) (fenil)metil]-2-fenoxiacetamida	403	2,38	
112	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-metilfenil)metil]-4-fenilbutanamida			
113	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-clorofenil)metil]-4-fenilbutanamida			
114	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-metilfenil)metil]-4-fenilbutanamida			
115	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (3-nitrofenil)metil]-4-fenilbutanamida			
116	<i>N</i> -[(5-cloro-8-metoxiquinolin-7-il) (fenil)metil]-2-fenoxiacetamida	433	2,44	

117	N-[(5-cloro-8-metoxiquinolin-7-il) (2-clorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	467	2,46	
118	N-[(S)-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-clorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida			
119	N-[(R)-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-clorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida			
120	N-[(R)-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (fenil)metil]-2-fenoxiacetamida			
121	N-[(S)-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (fenil)metil]-2-fenoxiacetamida			

Exemplos 122-201

EXPERIMENTO GENÉRICO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DE HIDROXIQUINOLINA

5 As hidroxiquinolinas foram preparadas em uma única etapa por meio de uma reação de acoplamento de três componentes [uma variante aromática da reação de Mannich]: Uma mistura de 5-cloro-8-hidroxiquinolina (1 - 1,1 equiv.), componente amida (1 equiv.) e componente

10 aldeído (2,5 - 4 equiv.) foi aquecida pura a 145 - 150°C durante 3 - 6 horas. Tipicamente, a hidroxiquinolina foi isolada por trituração múltipla com hexanos e éter isopropílico, seguido por

recristalização em etanol, fornecendo o produto em um rendimento de 14 - 80%.

Os 88 exemplos subsequentes seguem o procedimento acima:

Exemplo n°	Composto	M
122	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-metoxifenil)metil]-2-fenoxiacetamida	
123	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-morfolin-4-ilfenil)metil]-2-fenoxiacetamida	
124	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-hidroxifenil)metil]-2-fenoxiacetamida	
125	ácido 2-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)[(fenoxiacetil)amino]metil]benzóico	
126	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-metoxifenil)metil]-2-fenoxiacetamida	
127	(3-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)[(fenoxiacetil)amino]metil]fenil)acetato de etila	
128	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)[3-(4-metoxifenóxi)fenil]metil]-2-fenoxiacetamida	
129	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)[3-(4-clorofenóxi)fenil]metil]-2-fenoxiacetamida	
130	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)[3-(4-metilfenóxi)fenil]metil]-2-fenoxiacetamida	
131	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-fenoxifenil)metil]-2-fenoxiacetamida	
132	<i>N</i> -[[3-(benzilóxi)fenil](5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)]-2-fenoxiacetamida	

	il)metil]-2-fenoxiacetamida
133	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-fluorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida
134	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)[4-(dimetilamino)fenil]metil]-2-fenoxiacetamida
135	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)[4-(dietilamino)fenil]metil]-2-fenoxiacetamida
136	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)[4-(dibutilamino)fenil]metil]-2-fenoxiacetamida
137	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-isopropilfenil)metil]-2-fenoxiacetamida
138	<i>N</i> -[[4-(alilóxi)fenil](5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida
139	<i>N</i> -[(4-butoxifenil)(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida
140	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-hex-1-in-1-ilfenil)metil]-2-fenoxiacetamida
141	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)[4-(feniletinil)fenil]metil]-2-fenoxiacetamida
142	<i>N</i> -[[4-(benzilóxi)fenil](5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida
143	<i>N</i> -[bifenil-4-il(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida
144	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-piridin-4-ilfenil)metil]-2-fenoxiacetamida
145	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)[4-(1H-pirazol-1-

	il)fenil]metil]-2-fenoxiacetamida
146	<i>N</i> -[[4-(4-tert-butil-1,3-tiazol-2-il)fenil](5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida
147	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il){4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil]metil]-2-fenoxiacetamida
148	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3,4-dimetilfenil)metil]-2-fenoxiacetamida
149	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3,4-dimetoxifenil)metil]-2-fenoxiacetamida
150	<i>N</i> -[[3-(benzilóxi)-4-metoxifenil](5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida
151	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-furil)metil]-2-fenoxiacetamida
152	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(5-metil-2-furil)metil]-2-fenoxiacetamida
153	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-furil)metil]-2-fenoxiacetamida
154	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(5-fenil-2-furil)metil]-2-fenoxiacetamida
155	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-metil-2-tienil)metil]-2-fenoxiacetamida
156	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(1H-indol-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida
157	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(1H-indol-4-il)metil]-2-fenoxiacetamida
158	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(1-metil-1H-indol-3-

	il)metil]-2-fenoxiacetamida
159	<i>N</i> -[1,3-benzodioxol-4-il(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida
160	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(quinolin-8-il)metil]-2-fenoxiacetamida
161	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(quinolin-4-il)metil]-2-fenoxiacetamida
162	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(quinolin-5-il)metil]-2-fenoxiacetamida
163	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-metóxi-1-naftil)metil]-2-fenoxiacetamida
164	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(9-fenantril)metil]-2-fenoxiacetamida
165	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(6-metóxi-2-naftil)metil]-2-fenoxiacetamida
166	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-il)metil]-2-fenoxiacetamida
167	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(quinolin-3-il)metil]-2-fenoxiacetamida
168	<i>N</i> -[1-benzofuran-2-il(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida
169	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(1-metil-1H-indol-2-il)metil]-2-fenoxiacetamida
170	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2,3-diidro-1-benzofuran-5-il)metil]-2-fenoxiacetamida
171	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2,2-dimetil-3,4-diidro-2H-cromen-6-il)metil]-2-fenoxiacetamida

172	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-oxo-4H-cromen-3-il)metil]-2-fenoxiacetamida
173	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (6-metil-4-oxo-4H-cromen-3-il)metil]-2-fenoxiacetamida
174	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4H-pirazolo[1,5-c][1,3]tiazol-2-il)metil]-2-fenoxiacetamida
175	<i>N</i> -[1,3-benzodioxol-5-il(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida
176	<i>N</i> -[(6-cloro-1,3-benzodioxol-5-il) (5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida
177	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)metil]-2-fenoxiacetamida
178	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (5,6-diidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)metil]-2-fenoxiacetamida
179	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (5,6-diidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-2-il)metil]-2-fenoxiacetamida
180	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (fenil)metil]-3-fenilpropanamida
181	[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (fenil)metil]carbamato de benzila
182	[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-clorofenil)metil]carbamato de benzila
183	[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (piridin-2-il)metil]carbamato de benzila
184	[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-furil)metil]carbamato de benzila
185	[1,3-benzodioxol-5-il(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]carbamato de benzila

186	<i>N</i> -[1-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)prop-2-en-1-il]-2-fenoxiacetamida
187	<i>N</i> -[(2E)-1-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)but-2-en-1-il]-2-fenoxiacetamida
188	<i>N</i> -[(2E)-1-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)hex-2-en-1-il]-2-fenoxiacetamida
189	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(cicloex-1-en-1-il)metil]-2-fenoxiacetamida
190	<i>N</i> -[(2E)-1-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-3-fenilprop-2-en-1-il]-2-fenoxiacetamida
191	<i>N</i> -[(2Z)-1-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-2-metóxi-3-fenilprop-2-en-1-il]-2-fenoxiacetamida
192	[1-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-2-feniletíl]carbamato de benzila
193	<i>N</i> -[1-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-3-fenilpropil]-2-fenoxiacetamida
194	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-fenilacetamida
195	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]-2-fenilacetamida
196	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-fluorofenil)metil]-2-fenilacetamida
197	<i>N</i> -[[3-(benzilóxi)-4-metoxifenil](5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenilacetamida
198	<i>N</i> -[(2E)-1-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-3-fenilprop-2-en-1-il]-2-fenilacetamida
199	<i>N</i> -[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-metil-2-tienil)metil]-2-fenilacetamida

200	N-[(5-bromo-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-fenoxiacetamida
201	N-[(5-bromo-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-cloroacetamida

Exemplo 202

Uma mistura de N-[(3-nitrofenil)(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida (2 g, 4,31 mmoles) e Pd a 10%/C (250 mg, Lancaster) em THF foi hidrogenada durante 20 h a 275,8 kPa (40 psi). O catalisador foi filtrado, e o solvente foi removido sob vácuo. O resíduo foi triturado com éter, filtrado, e a torta foi lavada com éter para fornecer 1,1 g de N-[(3-aminofenil)(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida como um sólido esbranquiçado.

N-[(3-aminofenil)(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida

MS (ESI) m/z 434,1;

MS (ESI) m/z 238,1.

Exemplo 203

Uma mistura de N-[(3-aminofenil)(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida (120 mg, 0,28 mmoles), cloreto de metanossulfonila (39,90 mg, 0,28 mmoles) em piridina (7,5 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 18 h. À mistura de reação,

adicionou-se água, e os sólidos foram filtrados e secados. O sólido marrom (100 mg) foi purificado por cromatografia em coluna (eluente: acetato de etila/DCM a 1:3) para fornecer 42 mg (29%) de metanossulfonato de 5-cloro-7-{{3-
 5 [(metilsulfonil)amino]fenil}}[(fenoxiacetil)amino]metil}quinolin-8-ila como um sólido branco.

Metanossulfonato de 5-cloro-7-{{3-
 [(metilsulfonil)amino]fenil}}[(fenoxiacetil)amino]metil}
 10 quinolin-8-ila

MS (ESI) m/z 588,2;

MS (ESI) m/z 1.177,4.

Exemplo 204

À suspensão de N-[(3-aminofenil)(5-cloro-8-
 15 hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida (150 mg, 0,35 mmoles) em cloreto de metileno (4 mL) resfriada a 0°C, adicionou-se DIEA (50 mg, 0,38 mmoles) seguido por cloreto de acetila (32,4 mg, 0,42 mmoles). A purificação por cromatografia flash (eluente 30% de
 20 acetona/DCM) forneceu 96 mg (57%) de N-[[3-(acetilamino)fenil](5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida como um sólido branco.

N-[[3-(acetilamino)fenil](5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida

MS (ESI) m/z 476,2;

MS (ESI) m/z 951,4.

Exemplo 205

A uma suspensão de N-[(3-aminofenil)(5-cloro-
 5 8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida (800
 mg, 1,84 mmoles) em cloreto de metileno (30 mL)
 resfriada a 0°C, adicionou-se DIEA (300 mg, 2,32
 mmoles) seguido por cloreto de cloroacetila (300 mg,
 2,65 mmoles). A purificação por cromatografia flash
 10 (eluente 30% de acetona/DCM) forneceu 500 mg (53%) de
 2-cloro-N-(3-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)
 [(fenoxiacetil)amino]metil}fenil)acetamida como um
 sólido esbranquiçado.

2-cloro-N-(3-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-
 15 il)[(fenoxiacetil)amino]metil}fenil)acetamida

MS (ESI) m/z 509,8.

Exemplo 206

Uma solução de 2-cloro-N-(3-[(5-cloro-8-
 hidroxiquinolin-7-il)[(fenoxiacetil)amino]metil}fenil)
 20 acetamida (100 mg, 0,20 mmoles) e dimetilamina (2M/THF,
 10 equiv.) foi aquecida a 45°C durante 18 h. O solvente
 foi removido a vácuo, o resíduo foi dissolvido em
 cloreto de metileno e lavado com água e salmoura. A
 camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e

concentrada a vácuo para fornecer 48 mg (46%) de N-(3-{(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)[(fenoxiacetil)amino]metil}fenil)-N²,N²-dimetilglicinamida como um sólido bege.

5 N-(3-{(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)
[(fenoxiacetil)amino]metil}fenil)-N²,N²-
dimetilglicinamida

MS (ESI) m/z 519,3;

MS (ESI) m/z 260,1;

10 HRMS: calc. para C₂₈H₂₇ClN₄O₄ + H⁺, 519,17936;
encontrada (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 519,1812.

Exemplo 207

Uma solução de 2-cloro-N-(3-{(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)[(fenoxiacetil)amino]metil}fenil) acetamida (100 mg, 0,20 mmoles) e metilamina (33% em etanol, 10 equiv.) em THF foi agitada à temperatura ambiente durante 4 h. O solvente foi removido a vácuo, o resíduo foi dissolvido em cloreto de metileno e lavado com água e salmoura. A camada orgânica foi
15 secada sobre sulfato de sódio e concentrada a vácuo
20 para fornecer 47 mg (47%) de N-(3-{(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)[(fenoxiacetil)amino]metil}fenil)-N²-metilglicinamida como um sólido bege.

N-(3-((5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)
 [(fenoxiacetil)amino]metil}fenil)-N²-metilglicinamida

MS (ESI) m/z 505,3;

HRMS: calc. para C₂₇H₂₅ClN₄O₄ + H⁺, 505,16371;
 5 encontrada (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 505,16483.

Exemplos 208-212

A solução de 100 mg de (3-((5-cloro-8-
 hidroxiquinolin-7-il)[(fenoxiacetil) amino]metil}fenil)
 acetato de etila em THF e hidróxido de sódio (aquosa, 5
 10 equiv.) foi agitada à temperatura ambiente durante 48
 h. A mistura de reação foi acidificada a pH 3 com HCl
 aq. a 2N, então, concentrada. O resíduo foi diluído com
 cloreto de metileno, lavado com água, secado sobre
 sulfato de sódio e concentrado. Os sólidos foram
 15 triturados com éter e filtrados para fornecer 40 mg
 (43%) de ácido (3-((5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-
 il)[(fenoxiacetil)amino]metil}fenil)acético como um
 sólido branco.

Ácido (3-((5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)
 20 [(fenoxiacetil)amino]metil}fenil)acético

MS (ESI) m/z 477,1;

2-cloro-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-
 il)(fenil)metil]acetamida foi reagida com uma série de
 fenóis aromáticos em uma solução de acetonitrila/DMPU.

Os quatro exemplos subsequentes seguem o procedimento acima:

Exemplo n°	Composto	M
209	2-(4-bromofenóxi)-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]acetamida	
210	N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-(3,4,5-trimetoxifenóxi)acetamida	
211	2-(bifenil-4-ilóxi)-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]acetamida	
212	N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-(3,5-dimetoxifenóxi)acetamida	

Exemplos 213-215

5 2-cloro-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]acetamida (0,632 mmoles) foi dissolvida em acetona (4 mL) em um frasco de 20 mL com tampa roscada. O fenol (0,948 mmoles) foi adicionado, seguido por CsCO₃ (1,03 g, 3,16 mmoles). O frasco foi

10 fechado, aquecido a 50°C e agitado durante 3 h. A reação foi, então, filtrada, e o sólido branco foi lavado com acetona. O filtrado teve o solvente removido, deixando um sólido marrom. O sólido foi dissolvido em DMSO e purificado com uma HPLC de Gilson,

15 fornecendo produto acoplado (15 - 33%).

Os três exemplos subsequentes seguem o procedimento acima:

Exemplo n°	Composto	N
213	N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]-2-(4-pentilfenóxi)acetamida	
214	N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]-2-(4-propilfenóxi)acetamida	
215	N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]-2-(4-isopropilfenóxi)acetamida	

Exemplos 216-221

5 2-cloro-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]acetamida (0,632 mmoles) foi dissolvida em acetona (4mL) em um frasco de 20 mL com tampa roscada. O fenol (0,948 mmoles) foi adicionado, seguido por CsCO₃ (1,03 g, 3,16 mmoles). O frasco foi fechado,

10 aquecido a 50°C e agitado durante 3 h. A reação foi, então, filtrada, e o sólido branco removido foi enxaguado com acetona. O filtrado teve o solvente removido, deixando um sólido marrom. O sólido foi dissolvida em DMSO e purificado em uma HPLC de Gilson,

15 fornecendo produto acoplado (15 - 33%).

Os seis exemplos subsequentes seguem o procedimento acima:

Exemplo n°	Composto	N
216	N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]-2-(4-ciclopentilfenóxi)acetamida	
217	N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]-2-(3-etilfenóxi)acetamida	
218	N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]-2-(3,5-dimetoxifenóxi)acetamida	
219	2-(bifenil-4-ilóxi)-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]acetamida	
220	2-(4-bromofenóxi)-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]acetamida	
221	2-(1,3-benzodioxol-5-ilóxi)-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]acetamida	

Exemplo 222

A N-[(5-bromo-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-cloroacetamida (0,632 mmoles), foi adicionado
 5 CH₃CN (1 mL), seguido por DMPU (1 mL). 1-naftalenemetilamina (1,55 mmoles) foi adicionada, e a reação foi agitada à temp. ambiente durante 4 h. A acetonitrila foi removida a pressão reduzida, e o material restante foi dissolvido em DMSO e purificado
 10 com uma HPLC de Gilson, fornecendo N-[(5-bromo-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-N²-(1-naftilmetil)glicinamida (62%).

N-[(5-bromo-8-hidroxiquinolin-7-il) (fenil) metil]-N²-(1-naftilmetil)glicinamida

HRMS: calc. para C₂₉H₂₄BrN₃O₂ + H⁺, 526,11246; encontrada (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 526,11283.

5 Exemplos 223-230

A 2-cloro-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (fenil)metil]acetamida (0,632 mmoles), foi adicionado CH₃CN (1 mL), seguido por DMPU (1 mL). A amina (1,55 mmoles) foi adicionada, e a reação foi agitada à temp. ambiente durante 4 h. A acetonitrila foi removida a pressão reduzida, e o material restante foi dissolvido em DMSO e purificado com uma HPLC de Gilson, fornecendo produto acoplado (40 - 60%).

Os oito exemplos subsequentes seguem o procedimento acima:

Exemplo n°	Composto	N
223	N ² -benzil-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (fenil)metil]glicinamida	
224	N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (fenil)metil]-N ² -(1-naftilmetil)glicinamida	
225	N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (fenil)metil]-2-(4-fenilpiperidin-1-il)acetamida	
226	N ² -(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (fenil)metil]glicinamida	

227	$N-[(5\text{-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il})(\text{fenil})\text{metil}]-N^2\text{-(piridin-2-ilmetil)glicinamida}$
228	$N-[(5\text{-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il})(\text{fenil})\text{metil}]-N^2\text{-(piridin-3-ilmetil)glicinamida}$
229	$N-[(5\text{-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il})(\text{fenil})\text{metil}]-N^2\text{-(piridin-4-ilmetil)glicinamida}$
230	$N^2\text{-(bifenil-4-ilmetil)-}N-[(5\text{-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il})(\text{fenil})\text{metil}]\text{glicinamida}$

Exemplos 231 e 232

A 2-cloro- $N-[(5\text{-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il})(2\text{-clorofenil})\text{metil}]$ acetamida (0,632 mmoles), foi
 5 adicionado CH_3CN (1 mL), seguido por DMPU (1 mL). A amina (1,55 mmoles) foi adicionada, e a reação foi agitada à temp. ambiente durante 4 h. A acetonitrila foi removida a pressão reduzida, e o material restante foi dissolvida em DMSO e purificado com uma HPLC de
 10 Gilson, fornecendo produto acoplado (40 - 60%).

Os dois exemplos subsequentes seguem o procedimento acima:

Exemplo n°	Composto	M.
231	$N-[(5\text{-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il})(2\text{-clorofenil})\text{metil}]-N^2\text{-(1-naftilmetil)glicinamida}$	

232	N ² -(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]glicinamida

Exemplo 233

N-[(8-hidróxi-5-nitroquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-fenoxiacetamida (4,0 g, 9,31 mmoles), Pd a
 5 10%/C (420 mg) em 70 mL de THF foram hidrogenados a 289,6 kPa (42 psi) durante 20 h. A mistura de reação foi filtrada através de Celite 545, secada sobre sulfato de sódio e concentrada para fornecer 2,3 g de
 10 N-[(5-amino-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-fenoxiacetamida como uma espuma marrom.

N-[(5-amino-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-fenoxiacetamida

MS (ESI) m/z 400,3.

Exemplo 234

15 N-[(5-amino-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-fenoxiacetamida (150 mg, 0,37 mmoles), cianoboroidrato de sódio a 1M/THF (0,9 mL, 2,5 equiv.) e formaldeído aq. a 37% (0,2 mL) em 1,5 mL de metanol foram agitados à temperatura ambiente durante 2 h. A
 20 mistura de reação foi concentrada, o resíduo foi diluído com água, e o pH foi levado a 3 com HCl aq. a 1M. Depois de agitar durante 20 min, a mistura de

reação foi neutralizada com bicarbonato de sódio aq. e filtrada. Os sólidos foram dissolvidos em éter, lavados com água, secados sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados a vácuo para fornecer N-[[5-(dimetilamino)-8-hidroxiquinolin-7-il](fenil)metil]-2-fenoxiacetamida como um sólido amarelo.

N-[[5-(dimetilamino)-8-hidroxiquinolin-7-il](fenil)metil]-2-fenoxiacetamida

MS (ESI) m/z 428,3;

10 MS (ESI) m/z 486,4.

Exemplo 235

N-[(5-amino-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-fenoxiacetamida (150 mg, 0,37 mmoles), 2,5-dimetoxidiidrofurano (50 mg, 0,37 mmoles) em ácido acético (1 mL) foram aquecidos a 65°C durante 40 min. A mistura de reação foi concentrada, dissolvida em acetato de etila, lavada com bicarbonato de sódio aq. e secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido a vácuo para fornecer N-[[8-hidróxi-5-(1H-pirrol-1-il)quinolin-7-il](fenil)metil]-2-fenoxiacetamida como um sólido castanho.

N-[[8-hidróxi-5-(1H-pirrol-1-il)quinolin-7-il](fenil)metil]-2-fenoxiacetamida.

Exemplo 236

N-[(5-amino-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-fenoxiacetamida (200 mg, 0,5 mmoles), dibromobutano (0,1 mL), TEA (0,2 mL) em isopropanol foram aquecidos ao refluxo durante 16 h. A mistura de reação foi concentrada a vácuo, o resíduo foi dissolvido em cloreto de metileno, lavado com salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e filtrada. Ao filtrado, adicionou-se HCl a 1M/éter, os sólidos foram filtrados, lavados com éter, para fornecer N-[(8-hidróxi-5-pirrolidin-1-ilquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-fenoxiacetamida como um sólido roxo.

N-[(8-hidróxi-5-pirrolidin-1-ilquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-fenoxiacetamida

MS (ESI) m/z 454,4;

MS (ESI) m/z 538,4.

Exemplos 237-278

Os Exemplos 237-278 foram realizados usando-se solventes secos comercialmente disponíveis. As reações foram realizadas sob uma atmosfera inerte de nitrogênio, a menos que indicado de outra forma. Todos os reagentes foram adquiridos na Aldrich (Milwaukee, WI), Sigma (St. Louis, MO), Acros (Pittsburgh, PA) ou Alfa Aesar (Ward Hill, MA). As reações com microondas

foram conduzidas usando-se um reator de microondas Biotage (Personal Chemistry) Emrys Optimizer. As separações por HPLC em escala preparatória foram conduzidas no material bruto dissolvido em DMSO e filtrado através de um filtro GMF de 0,45 µm em uma HPLC de Gilson, usando-se uma coluna Fenomenex Gemini C₁₈: 100 x 30 mm, tamanho de partículas de 5 microns, com gradiente de eluição de Solvente A = 0,02% de TFA em H₂O e Solvente B = 0,02% de TFA em CH₃CN. O Método I foi utilizado para a maior parte dos produtos, ao passo que o Método II foi utilizado para os produtos menos polares contendo a funcionalidade bifenila.

Métodos de HPLC:

15

<u>Método I</u>		<u>Método II</u>	
Tempo (min)	% B	Tempo (min)	% B
0-6	10	0-6	10
6-25	95	6-45	95
25-30	95	45-50	95

20

A pureza das frações nas separações foi determinada por HPLC analítica usando-se as seguintes condições:

^a Condições de HPLC A: Usadas para todos os compostos, exceto N-{2-(5-Cloro-8-hidroxiquinolin-7-

il)-1-[3-(5-metil-2-tienil)fenil]etil}bifenil-4-carboxamida

Instrumento - Agilent 1100

Coluna: Prodigy ODS3, 0,46 x 15 cm, tamanho
5 de partícula de 3 µm

Fase Móvel A: 0,02% de TFA em H₂O

B: 0,02% de TFA em CH₃CN

Taxa de Fluxo: 1,0 mL/min

Temp. da Coluna: 40°C

10 Volume de Injeção: 3,5 µL

UV: PDA, pureza relatada a 215 nm

Tabela de Gradiente:

Tempo (min)	%B
0	10
20	95
25	95
30	10

^b Condições de HPLC B: Usadas para N-{2-(5-
15 Cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-1-[3-(5-metil-2-tienil)
fenil]etil}bifenil-4-carboxamida

Instrumento: Agilent 1946B

Coluna: Prodigy ODS3, 0,46 x 15 cm, tamanho
de partícula de 3 µm

Fase Móvel A: 0,1% de ácido fórmico em H₂O

B: 0,1% de NH₄TFA em etanol

Taxa de Fluxo: 1,0 mL/min

Temp. da Coluna: 40°C

5 Volume de Injeção: 1,0 µL

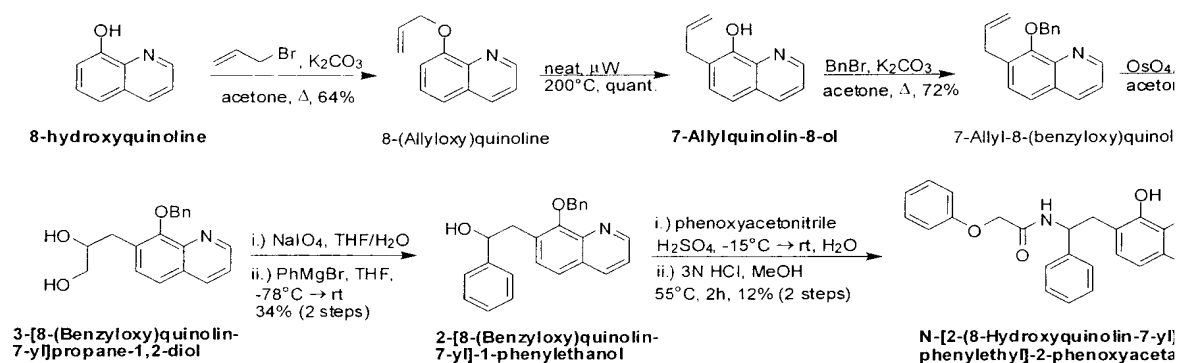
UV: PDA, pureza relatada a 215 nm

Tabela de Gradiente:

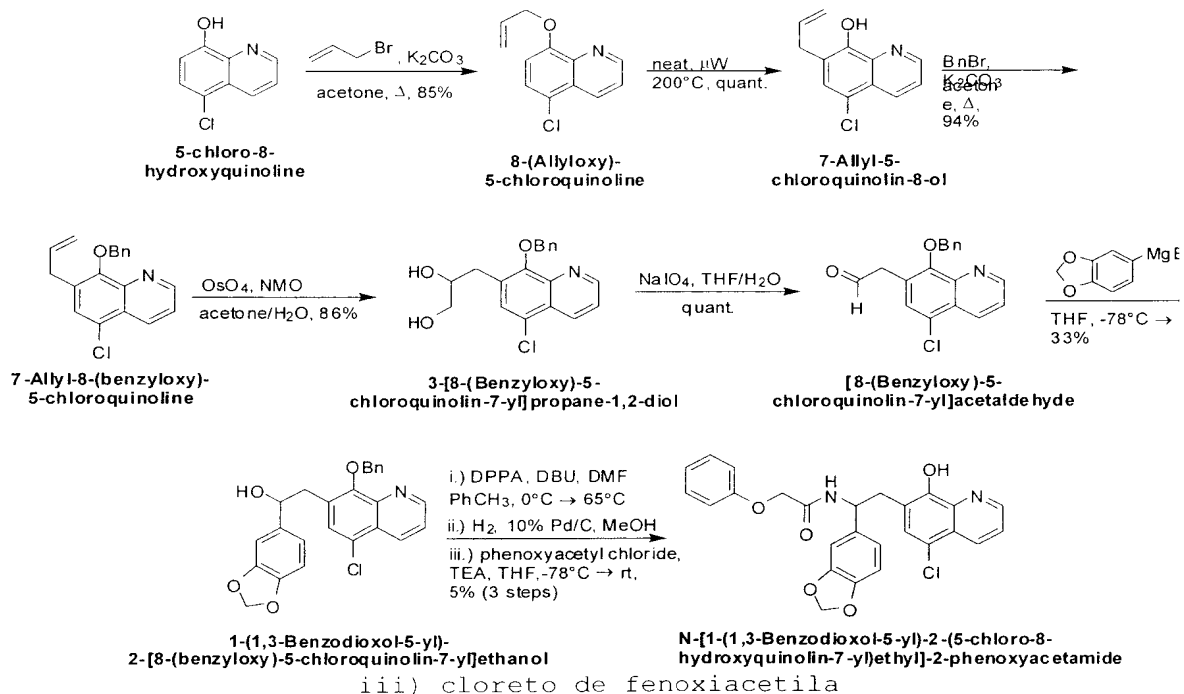
Tempo (min)	%B
0	75
20	95

Placas com suporte de vidro Analtech unipla-
 10 F254 pré-revestidas de 250 µm foram usadas para a
 análise por cromatografia de camada fina (TLC). Para a
 cromatografia em coluna, usou-se um sistema ISCO Combi-
 Flash Companion. Colunas Redi-Sep contendo sílica gel
 em fase normal, média de 35 - 60 microns, tamanho de
 15 partícula de malha 230 - 400, foram utilizadas com
 monitorização a 254 nm para a coleta de frações. Para
 colunas de 120 g, a taxa de fluxo foi ajustada em 85
 mL/min; para colunas de 40 g, a taxa de fluxo foi
 ajustada em 40 mL/min. Cada produto foi analisado por
 20 TLC (único ponto) e métodos espectroscópicos, incluindo
 HPLC e espectrometria de massa.

Esquema A: Síntese de N-[2-(8-Hidroxiquinolin-7-il)-1-feniletíl]-2-fenoxiacetamida



5 Esquema B: Síntese de N-[1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-2-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)etil]-2-fenoxiacetamida



Procedimento Genérico Para Alilação de Hidroxiquinolinas:

A uma solução sob agitação da hidroxiquinolína apropriada (55,68 mmoles, 1 equiv.) em acetona (300 mL) em um balão de fundo redondo equipado com um condensador de refluxo, adicionou-se carbonato de potássio (904,42 mmoles, 16,25 equiv.), seguido por brometo de alila (83,52 mmoles, 1,5 equiv.), e a solução resultante foi agitada e aquecida ao refluxo durante 20 h. A mistura de reação foi, então, resfriada à temperatura ambiente e diluída com 300 mL de éter dietílico. A suspensão resultante foi filtrada, e o filtrado foi concentrado em um óleo laranja que solidificou sob vácuo e foi purificado por cromatografia em coluna ou recristalização.

Exemplo 237: 8-(Alilóxi)quinolína

Preparada a partir de 8-hidroxiquinolína (68,90 mmoles) de acordo com o procedimento genérico acima descrito. Purificada por cromatografia em coluna usando-se 5% de acetona/diclorometano para fornecer o produto como um óleo laranja (43,79 mmoles, 64%). MS (ESI) m/z 186,1; HRMS: calc. para $C_{12}H_{11}NO + H^+$, 186,09134; encontrada (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 186,09107.

Exemplo 238: 8-(Alilóxi)-5-cloroquinolina

Preparada a partir de 5-cloro-8-hidroxiquinolina (278,40 mmoles) de acordo com o procedimento genérico acima descrito. Purificada por
5 recristalização em hexanos para fornecer o produto como um sólido bege claro (235,81 mmoles, 85%). MS (ESI) m/z 220,1; HRMS: calc. para $C_{12}H_{10}ClNO + H^+$, 220,05237; encontrada (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 220,05229.

Procedimento Genérico Para Rearranjo de
10 Claisen Induzido por Microondas:

A hidroxiquinolina alilada apropriada (40,77 mmoles, 1 equiv.) foi adicionada pura a um frasco de microondas antes de o frasco ser fechado. Nos casos em que o substrato era um sólido, o frasco foi aquecido
15 com uma pistola de calor até que o sólido derretesse e fornecesse um líquido homogêneo. O frasco foi, então, colocado no microondas e irradiado a 200°C durante 60 min. Depois de resfriar à temperatura ambiente, o frasco foi destampado, e o produto puro foi raspado.

20 Exemplo 239: 7-Alilquinolin-8-ol

Preparado a partir de 8-(alilóxi)quinolina (40,77 mmoles) usando-se o procedimento genérico acima descrito. O produto bruto foi obtido como um sólido marrom (40,77 mmoles, quant.) e não requeria nenhuma

purificação adicional. MS (ESI) m/z 184,1; HRMS: calc. para $C_{12}H_{11}NO + H^+$, 186,09134; encontrada (ESI-FTMS, $[M+H]^+$), 186,09112.

Exemplo 240: 7-Alil-5-cloroquinolin-8-ol

5 Preparado a partir de 8-(alilóxi)-5-cloroquinolina (17,16 mmoles) usando-se o procedimento genérico acima descrito. O produto bruto foi obtido como um sólido marrom claro (17,16 mmoles, quant.) e não requeria nenhuma purificação adicional. MS (ESI)
10 m/z 220,1; HRMS: calc. para $C_{12}H_{10}ClNO + H^+$, 220,05237; encontrada (ESI, $[M+H]^+$ Obs.), 220,0523.

Exemplo 241: 7-Alil-8-(benzilóxi)quinolina

A uma solução sob agitação de 7-alilquinolin-8-ol (14,56 mmoles, 1 equiv.) em acetona (50 mL) em um
15 balão de fundo redondo equipado com um condensador de refluxo, adicionou-se carbonato de potássio (151,94 mmoles, 10,44 equiv.) seguido por brometo de benzila (17,47 mmoles, 1,2 equiv.), e a solução resultante foi agitada e aquecida ao refluxo durante 20 h. Adicionou-
20 se mais carbonato de potássio (151,94 mmoles, 10,44 equiv.), seguido por mais brometo de benzila (29,12 mmoles, 2 equiv.), e a mistura resultante foi aquecida ao refluxo e agitada 2 h. A mistura de reação foi, então, resfriada à temperatura ambiente e diluída com

50 mL de éter dietílico. A suspensão resultante foi filtrada, e o filtrado foi concentrado em um óleo amarelo que foi purificado por cromatografia em coluna usando-se 10% de acetona/diclorometano para fornecer o
5 produto como um óleo amarelo pálido (10,48 mmoles, 72%). MS (ESI) m/z 276,2; HRMS: calc. para $C_{19}H_{17}NO + H^+$, 276,13829; encontrada (ESI-FTMS, $[M+H]^{1+}$), 276,13828.

Exemplo 242: 7-Alil-8-(benzilóxi)-5-
10 cloroquinolina

A uma solução sob agitação de 7-alil-5-cloroquinolin-8-ol (17,16 mmoles, 1 equiv.) em acetona (60 mL) em um balão de fundo redondo equipado com um condensador de refluxo, adicionou-se carbonato de
15 potássio (179,08 mmoles, 10,44 equiv.), seguido por brometo de benzila (18,02 mmoles, 1,05 equiv.), e a solução resultante foi agitada e aquecida ao refluxo durante 4 h. A mistura de reação foi, então, resfriada à temperatura ambiente e diluída com 60 mL de éter
20 dietílico. A suspensão resultante foi filtrada, e o filtrado foi concentrado em um óleo amarelo que foi purificado por cromatografia em coluna usando-se 30% de acetato de etila/hexanos para fornecer o produto como um óleo âmbar claro (16,08 mmoles, 94%). MS (ESI) m/z

310,2; HRMS: calc. para $C_{19}H_{16}ClNO + H^+$, 310,09932; encontrada (ESI, $[M+H]^+$ Obs.), 310,0993.

Procedimento Genérico Para Diidroxilação de O-Benzil-hidroxiquinolinas Aliladas:

5 A uma solução sob agitação da O-benzil-hidroxiquinolina alilada apropriada (10,13 mmoles, 1 equiv.) em acetona (100 mL) e água (10 mL) em um balão de fundo redondo, adicionou-se N-óxido de 4-metilmorfolina (15,20 mmoles, 1,5 equiv.), seguido por
10 uma solução a 2,5% em peso de tetróxido de ósmio em tert-butanol (0,10 mmoles, 0,01 equiv.), e a solução resultante foi agitada durante 20 h. Uma solução aquosa saturada de metabissulfito de sódio (1,5 mL) foi adicionada, e a solução foi agitada 5 min, e a acetona
15 foi removida por evaporação rotativa. A purificação foi completada por trabalho aquoso, seguido por cromatografia em coluna ou por recristalização.

Exemplo 243: 3-[8-(Benzilóxi)quinolin-7-il]propane-1,2-diol

20 Preparado a partir de 7-alil-8-(benzilóxi)quinolina (10,13 mmoles) de acordo com o procedimento genérico acima descrito. Ao resíduo obtido após remoção com acetona, adicionou-se água (20 mL), e a solução resultante foi extraída com diclorometano (3 X 15 mL).

As frações orgânicas foram secadas (MgSO_4), filtradas e concentradas no produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna usando-se 5% de metanol/diclorometano para fornecer o produto como um xarope amarelo espesso (8,42 mmoles, 84%). MS (ESI) m/z 310,3; HRMS: calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3 + \text{H}^+$, 310,14377; encontrada (ESI-FTMS, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 310,14426.

Exemplo 244: 3-[8-(Benzilóxi)-5-cloroquinolin-7-il]propane-1,2-diol

Preparado a partir de 7-alil-8-(benzilóxi)-5-cloroquinolina (72,53 mmoles) de acordo com o procedimento genérico acima descrito. Ao resíduo obtido após remoção com acetona, adicionou-se uma mistura a 90/10 de hexanos/éter (50 mL), resultando na precipitação de um sólido, e todo o solvente foi, então, removido por evaporação rotativa. O sólido obtido foi recristalizado em diclorometano/hexanos contendo vestígios de éter e metanol (para dissolução inicial do produto bruto sólido) para fornecer o produto como um sólido branco (62,59 mmoles, 86%). MS (ESI) m/z 344,2; HRMS: calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3 + \text{H}^+$, 344,10480; encontrada (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$ Obs.), 344,1048.

Exemplo 245: [8-(Benzilóxi)-5-cloroquinolin-7-il]acetaldeído

A uma solução sob agitação de 3-[8-(benzilóxi)-5-cloroquinolin-7-il]propane-1,2-diol (2,95
5 mmoles) em tetraidrofurano (21 mL) e água (7 mL) em um
balão de fundo redondo, adicionou-se (meta)periodato de
sódio (14,73 mmoles, 5,0 equiv.) todo de uma vez, e a
solução resultante foi agitada durante 5 min. O
tetraidrofurano foi, então, removido por evaporação
10 rotativa à temperatura ambiente (temperaturas elevadas
resultarão em decomposição do produto), e a mistura
heterogênea resultante foi diluída com água (30 mL) e
lavada com éter dietílico (2 X 30 mL). As camadas
orgânicas foram combinadas, secadas (MgSO₄), filtradas
15 e concentradas (à temperatura ambiente) para fornecer o
produto como um sólido marrom claro (2,95 mmoles,
quant.), que era analiticamente puro e foi usado
diretamente na etapa seguinte. (Cuidado: o composto se
decompõe rapidamente a temperaturas acima de 25°C, na
20 presença de sílica gel e potencialmente se secado na
presença de sais de periodato presentes na mistura de
reação bruta.) MS (ESI) m/z 312,1.

Exemplo 246: 2-[8-(Benzilóxi)quinolin-7-il]-
1-feniletanol

A uma solução sob agitação de 3-[8-(benzilóxi)quinolin-7-il]propane-1,2-diol (8,08 mmoles)
5 em tetraidrofurano (60 mL) e água (20 mL) em um balão de fundo redondo, adicionou-se (meta)periodato de sódio (8,08 mmoles, 1,0 equiv.) todo de uma vez, e a solução resultante foi agitada durante 30 min. O tetraidrofurano foi, então, removido por evaporação
10 rotativa à temperatura ambiente (temperaturas elevadas resultarão em decomposição do produto), e a mistura heterogênea resultante foi diluída com água (40 mL) e lavada com éter dietílico (2 X 50 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secadas (MgSO₄), filtradas
15 e concentradas (à temperatura ambiente) para fornecer o produto como um óleo amarelo pálido, que era analiticamente puro e foi usado diretamente na etapa seguinte. (Cuidado: o composto se decompõe rapidamente a temperaturas acima de 25°C, na presença de sílica
20 gel, e potencialmente se secado na presença de sais de periodato presentes na mistura de reação bruta.) A uma solução sob agitação do (8-benzilóxi-quinolin-7-il)-acetaldeído (8,08 mmoles, 1,0 equiv.) da etapa inicial em tetraidrofurano (10 mL) a -78°C, adicionou-se gota a

gota uma solução a 1M de brometo de fenilmagnésio em THF (8,08 mmoles, 1,0 equiv.). Ao término da adição, a mistura de reação foi deixada sob agitação a -78°C durante 1 h e foi, então, aquecida à temperatura ambiente e agitada 30 min. A reação foi, então, finalizada pela adição de solução aquosa saturada de bicarboneto de sódio (5 mL) e deixada sob agitação durante 5 min. A solução resultante foi diluída com água (50 mL) e extraída com acetato de etila (3 X 50 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secadas (MgSO_4), filtradas e concentradas para fornecer um xarope amarelo espesso, que foi purificado por cromatografia em coluna usando-se 20% de acetato de etila/hexanos para fornecer o produto final como um sólido amarelo pálido (2,72, 34% para 2 etapas). MS (ESI) m/z 356,3; HRMS: calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_2 + \text{H}^+$, 356,16451; encontrada (ESI-FTMS, $[\text{M}+\text{H}]^{1+}$), 356,16552.

Exemplo 247: N-[2-(8-Hidroxiquinolin-7-il)-1-feniletil]-2-fenoxiacetamida

A uma solução sob agitação do 2-[8-(benzilóxi)quinolin-7-il]-1-feniletanol (0,302 mmoles) em fenoxiacetonitrila (9,05 mmoles, 30 equiv.) a -10°C , adicionou-se gota a gota ácido sulfúrico conc. (1,51 mmoles, 5,0 equiv.). Ao término da adição, a mistura de

reação foi deixada aquecer à temperatura ambiente e foi agitada 16 h. A reação foi, então, diluída com gelo, que foi deixado derreter e foi, então, agitado 2 h. A mistura foi, em seguida, levada a pH = 7 pela adição de
5 solução aquosa saturada de bicarboneto de sódio e, então, diluída com água (5 mL) e extraída com acetato de etila (2 X 5 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secadas (MgSO_4), filtradas e concentradas para fornecer éster mono-{7-[2-(2-fenóxi-acetilamino)-
10 2-fenil-etil]-quinolin-8-ílico} de ácido sulfúrico como um óleo amarelo, que foi purificado por cromatografia em coluna usando-se 20% de metanol/diclorometano. A uma suspensão sob agitação do éster mono-{7-[2-(2-fenóxi-acetilamino)-2-fenil-etil]-quinolin-8-ílico} de ácido
15 sulfúrico (0,089 mmoles, 1,0 equiv.) da etapa inicial em metanol (9 mL), adicionou-se HCl a 3N (18 mL), e a suspensão resultante foi aquecida a 55°C e agitada 2 h. A mistura de reação foi, então, resfriada à temperatura ambiente, e os solventes orgânicos foram removidos por
20 evaporação rotativa, resultando em um precipitado que foi filtrado, fornecendo o produto puro como um sólido amarelo (0,059 mmoles, 12% para 2 etapas). HRMS: calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}^+$, 399,17032; encontrada (ESI-FTMS, $[\text{M}+\text{H}]^{1+}$), 399,17059.

Exemplo 248: 1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-2-[8-(benzilóxi)-5-cloroquinolin-7-il]etanol

A uma solução sob agitação de [8-(benzilóxi)-5-cloroquinolin-7-il]acetaldeído (0,380 mmoles) em tetraidrofurano (4 mL) a -78°C , adicionou-se gota a gota uma solução a 1M de brometo de 3,4-(metilenedióxi)fenilmagnésio em tolueno/tetraidrofurano a 1:1 (0,380 mmoles, 1,0 equiv.), e a agitação a -78°C foi continuada durante 10 min. A mistura de reação foi, então, deixada aquecer à temperatura ambiente e foi agitada 1 h, então, finalizada com uma solução aquosa saturada de bicarboneto de sódio (2 mL). Depois de agitar 15 min, a mistura de reação foi extraída com acetato de etila (3 X 5 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram secadas (MgSO_4), filtradas e concentradas para fornecer um óleo marrom, que foi purificado por cromatografia em coluna usando-se 30% de acetato de etila/hexanos para fornecer o produto final como uma espuma branca (0,126 mmoles, 33%). MS (ESI) m/z 434,2; HRMS: calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4 + \text{H}^+$, 434,11536; encontrada (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$ Obs.), 434,1150.

Exemplo 249: N-[1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-2-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)etil]-2-fenoxiacetamida

A uma solução sob agitação de 1-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-[8-(benzilóxi)-5-cloroquinolin-7-il]etanol (0,893 mmoles) em tolueno (4,5 mL) e dimetilformamida (0,9 mL) a 0°C, adicionou-se difenil fosforil azida (1,34 mmoles, 1,5 equiv.), seguida pela adição gota a gota de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,34 mmoles, 1,5 equiv.). A mistura de reação foi, então, aquecida a 65°C e agitada 4 h, então, resfriada à temperatura ambiente. A mistura foi, em seguida, diluída com uma solução aquosa saturada de brometo de lítio (5 mL) e extraída com acetato de etila (3 X 5 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (MgSO₄), filtradas e concentradas em um óleo marrom claro, que foi purificado por cromatografia em coluna usando-se 20% de acetato de etila/hexanos para fornecer 7-(2-azido-2-benzo[1,3]dioxol-5-il-etil)-8-benzilóxi-5-cloro-quinolina, que foi usada diretamente na etapa seguinte. A um balão de fundo redondo contendo 7-(2-azido-2-benzo[1,3]dioxol-5-il-etil)-8-benzilóxi-5-cloro-quinolina (0,530 mmoles, 1,0 equiv.) da etapa inicial, adicionou-se paládio a 10% sobre carbono (0,053 mmoles, 0,1 equiv.), seguido por metanol (5 mL)

e acetato de etila (0,3 mL). O recipiente de reação foi lavado com hidrogênio, então, tampado com um balão cheio de hidrogênio, e a mistura foi agitada 20 h. A mistura de reação foi, então, filtrada através de um
5 chumaço de celite, eluindo-se com metanol, então, uma pequena quantidade de dimetilformamida. O filtrado foi, então, concentrado em uma espuma amarela, que foi tratada com uma pequena quantidade de éter, que inicialmente dissolveu a espuma e, então, resultou em
10 um precipitado que foi filtrado. O filtrado foi concentrado em uma espuma amarela, e a adição de éter resultou em uma segunda colheita de precipitado, que foi filtrado e combinado com a primeira colheita. O sólido amarelo combinado foi usado diretamente na etapa
15 seguinte, sem purificação adicional. A um balão de fundo redondo contendo o 7-(2-amino-2-benzo[1,3]dioxol-5-il-etil)-5-cloro-quinolin-8-ol (0,297 mmoles, 1,0 equiv.) da etapa precedente a -78°C, adicionou-se uma solução de cloreto de fenoxiacetila (0,609 mmoles, 2,05
20 equiv.) e trietilamina (0,609 mmoles, 2,05 equiv.) em tetraidrofurano (3 mL), que foi pré-misturada e agitada 5 min antes da adição. Depois de aquecer à temperatura ambiente, a solução resultante foi agitada 1 h e diluída com água (10 mL) e extraída com acetato de

etila (2 X 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (MgSO₄), filtradas e concentradas em uma espuma amarela, que foi purificada por HPLC em escala preparatória para fornecer o produto final como um
 5 sólido amarelo muito claro (0,048 mmoles, 5% para 3 etapas). MS (ESI) m/z 477,3; HRMS: calc. para C₂₆H₂₁ClN₂O₅ + H⁺, 477,12118; encontrada (ESI, [M+H]⁺ Obs.), 477,1215.

Esquema C: Síntese de N-{2-(5-Cloro-8-
 10 hidroxiquinolin-7-il)-1-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]etil}bifenil-4-carboxamida,

N-{2-(5-Cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-1-[3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]etil}-2-fenoxiacetamida,

N-{2-(5-Cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-1-[3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]etil}-2-(4-clorofenóxi)-2-
 15 metilpropanamida,

N-{2-(5-Cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-1-[3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]etil}bifenil-4-carboxamida,

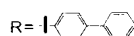
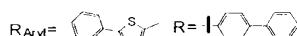
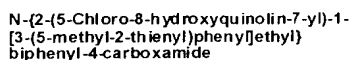
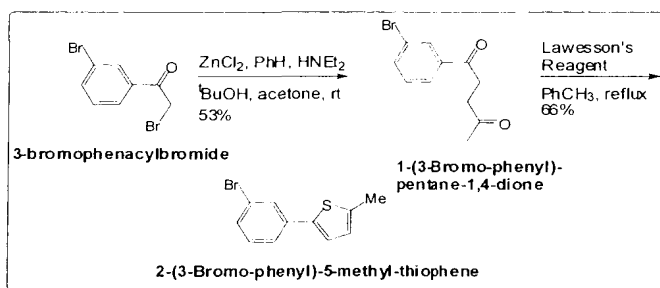
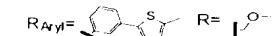
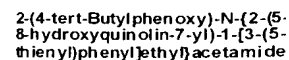
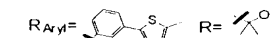
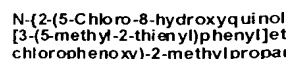
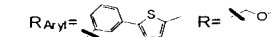
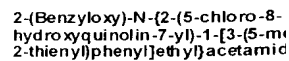
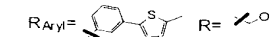
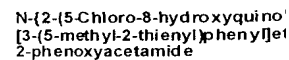
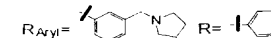
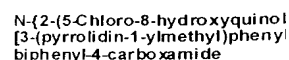
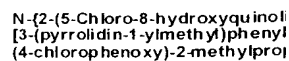
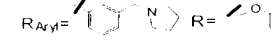
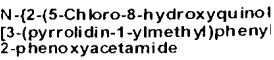
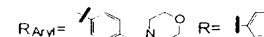
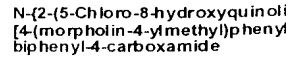
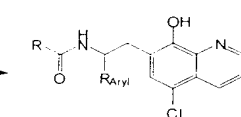
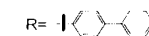
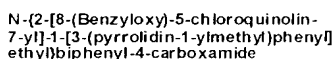
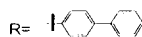
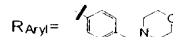
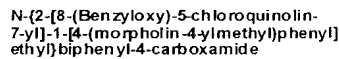
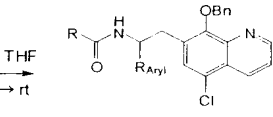
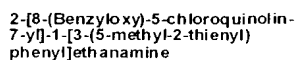
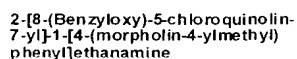
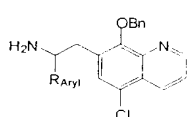
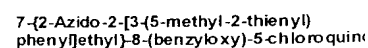
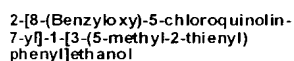
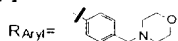
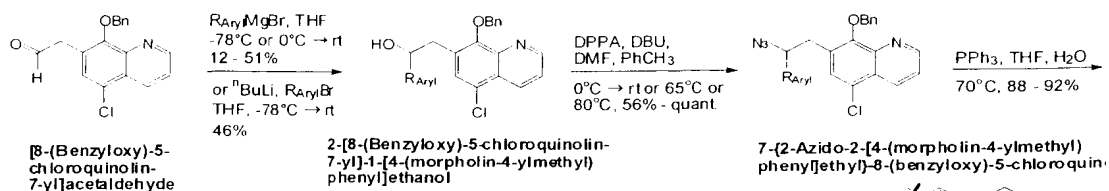
N-{2-(5-Cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-1-[3-(5-metil-2-tienil)fenil]etil}-2-fenoxiacetamida,
 20

2-(Benzilóxi)-N-{2-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-1-[3-(5-metil-2-tienil)fenil]etil}acetamida,

N-{2-(5-Cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-1-[3-(5-metil-2-tienil)fenil]etil}-2-(4-clorofenóxi)-2-metilpropanamida,

2-(4-tert-Butilfenóxi)-N-{2-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-1-[3-(5-metil-2-tienil)fenil]etil}acetamida e

N-{2-(5-Cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-1-[3-(5-metil-2-tienil)fenil]etil}bifenil-4-carboxamida



Exemplo 250: 2-[8-(Benzilóxi)-5-cloroquinolin-7-il]-1-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]
etanol

A uma solução sob agitação de [8-(benzilóxi)-
5-cloroquinolin-7-il]acetaldeído (12,50 mmoles) em
5 tetraidrofurano (100 mL) a 0°C, adicionou-se gota a
gota uma solução a 0,25M de brometo de [4-(4-
morfolinilmetil)fenil]magnésio em tetraidrofurano
(12,50 mmoles, 1,0 equiv.), e a agitação a 0°C foi
10 continuada durante 30 min. A mistura de reação foi,
então, deixada aquecer à temperatura ambiente e foi
agitada 20 min, então, finalizada com uma solução
aquosa saturada de bicarboneto de sódio (100 mL).
Depois de agitar 5 min, a mistura de reação foi
15 extraída com acetato de etila (3 X 75 mL), e as camadas
orgânicas combinadas foram secadas (MgSO₄), filtradas e
concentradas para fornecer um xarope marrom espesso,
que foi purificado por cromatografia em coluna usando-
se 30% de acetona/diclorometano para fornecer o produto
20 final como um sólido branco (1,50 mmoles, 12%). MS
(ESI) m/z 489,3; HRMS: calc. para C₂₉H₂₉ClN₂O₃ + H⁺,
489,19395; encontrada (ESI, [M+H]⁺ Obs.), 489,1941.

Exemplo 251: 1-(3-Bromo-fenil)-pentano-1,4-diona

Um balão de fundo redondo contendo cloreto de zinco (71,95 mmoles, 2,0 equiv.) foi aquecido sob vácuo até que o sólido derretesse (~300°C), e o sólido derretido foi mantido sob vácuo durante 5 min. O sólido derretido foi, então, deixado resfriar à temperatura ambiente, resultando em solidificação. O balão foi, então, enchido com nitrogênio e se adicionou benzeno (36 mL), seguido por dietilamina (53,97 mmoles, 1,5 equiv.) e tert-butanol (53,97 mmoles, 1,5 equiv.). Essa mistura foi agitada até que o cloreto de zinco sólido se dissolvesse, e, então, adicionou-se brometo de 3-bromofenacila (35,98 mmoles, 1,0 equiv.), seguido por acetona (53,97 mmoles, 1,5 equiv.). A solução resultante foi agitada 4 dias e finalizada pela adição de HCl a 0,1N (100 mL) e diluída com solução de salmoura (25 mL) e extraída com acetato de etila (3 X 75 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (MgSO₄), filtradas e concentradas para fornecer um óleo laranja, que foi purificado por cromatografia em coluna usando-se 5% de acetona/diclorometano para fornecer o produto final como um sólido laranja (18,93 mmoles,

53%). HRMS: calc. para $C_{11}H_{11}BrO_2 + H^+$, 255,00152; encontrada (ESI, $[M+H]^+$ Obs.), 255,0020.

Exemplo 252: 2-(3-Bromo-fenil)-5-metil-tiofeno

5 A uma solução sob agitação de 1-(3-bromo-fenil)-pentano-1,4-diona (18,32 mmoles) em tolueno (90 mL), adicionou-se reagente de Lawesson (19,24 mmoles, 1,05 equiv.), e a mistura foi aquecida ao refluxo durante 20 min. A mistura de reação foi, então,
 10 resfriada à temperatura ambiente e diluída com hexanos/éter a 1:1 (90 mL), resultando em um precipitado. A mistura foi filtrada através de um pequeno chumaço de celite, e o filtrado foi concentrado em um sólido amarelo claro, que foi purificado por
 15 recristalização em hexanos para fornecer o produto final como um sólido branco (12,17 mmoles, 66%). MS (ESI) m/z 254,3.

Exemplo 253: 2-[8-(Benzilóxi)-5-cloroquinolin-7-il]-1-[3-(5-metil-2-tienil)fenil]etanol

20 A uma solução sob agitação de 2-(3-bromo-fenil)-5-metil-tiofeno (0,395 mmoles) em tetraidrofurano (4 mL) a -78°C , adicionou-se lentamente uma solução a 2M de n-butil lítio em cicloexano (0,435 mmoles, 1,1 equiv.). A solução resultante foi agitada

30 min a -78°C , e se adicionou [8-(benzilóxi)-5-cloroquinolin-7-il]acetaldeído sólido (0,395 mmoles). A agitação a -78°C foi continuada durante 10 min, e a reação foi deixada aquecer à temperatura ambiente e foi
5 agitada 1 h. A mistura de reação foi, então, finalizada com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio (10 mL) e extraída com acetato de etila (3 X 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (MgSO_4), filtradas e concentradas para fornecer um óleo amarelo,
10 que foi purificado por cromatografia em coluna usando-se 20% de acetato de etila/hexanos para fornecer o produto final como um sólido amarelo claro (0,18 mmoles, 46%). MS (ESI) m/z 486,4.

Procedimento Genérico Para Conversão de
15 Álcoois em Azidas:

A uma solução sob agitação do álcool apropriado (0,347 mmoles, 1,0 equiv.) em tolueno (1,8 mL) e dimetilformamida (0,35 mL) a 0°C , foi adicionada difenil fosforil azida (0,866 mmoles, 2,5 equiv.),
20 seguida pela adição gota a gota de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,866 mmoles, 2,5 equiv.). A mistura de reação foi, então, aquecida à temperatura ambiente e agitada 16 h. A mistura foi, em seguida, diluída com uma solução aquosa saturada de

brometo de lítio (5 mL) e extraída com acetato de etila (3 X 5 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (MgSO₄), filtradas e concentradas no produto bruto, que foi tomado bruto ou purificado por cromatografia em coluna.

Exemplo 254: 7-{2-Azido-2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]etil}-8-(benzilóxi)-5-cloroquinolina

Preparada a partir de 2-[8-(benzilóxi)-5-cloroquinolin-7-il]-1-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil] etanol (0,347 mmoles) de acordo com o procedimento genérico acima descrito. O produto bruto obtido era um xarope âmbar, que foi purificado por cromatografia em coluna usando-se 20% de acetona/diclorometano para fornecer o produto final como um óleo claro (0,347 mmoles, quant.). MS (ESI) m/z 514,3; HRMS: calc. para C₂₉H₂₈ClN₅O₂ + H⁺, 514,20043; encontrada (ESI, [M+H]⁺ Obs.), 514,2006.

Exemplo 255: 7-{2-Azido-2-[3-(5-metil-2-tienil)fenil]etil}-8-(benzilóxi)-5-cloroquinolina

Preparada a partir de 2-[8-(benzilóxi)-5-cloroquinolin-7-il]-1-[3-(5-metil-2-tienil)fenil]etanol (4,151 mmoles) de acordo com o procedimento genérico acima descrito. Depois de agitar a reação 16 h à temperatura ambiente, adicionou-se dimetilformamida (10

mL), e a solução resultante foi aquecida a 80°C durante 1,5 h, após as quais a reação foi resfriada à temperatura ambiente e trabalhada conforme acima descrito. O produto bruto obtido era um xarope âmbar, que foi purificado por cromatografia em coluna usando-se 20% de acetato de etila/hexanos para fornecer o produto final como um xarope claro (3,16 mmoles, 76%). MS (ESI) m/z 511,4.

Procedimento Genérico Para a Redução de Staudinger de Azidas:

A uma solução sob agitação da azidea apropriada (0,970 mmoles, 1,0 equiv.) em tetraidrofurano (3,13 mL) e água (1 mL) em um balão de fundo redondo equipado com um condensador de refluxo, adicionou-se trifenilfosfina (1,067 mmoles, 1,1 equiv.) (CUIDADO: desprendimento vigoroso de gás, não fechar o recipiente de reação), e a mistura resultante foi, então, aquecida a 70°C e agitada 3 h. A mistura de reação foi, então, deixada resfriar à temperatura ambiente, diluída com acetato de etila (50 mL) e foi lavada com HCl a 1N (3 X 25 mL). As camadas aquosas foram combinadas, retroextraídas com acetato de etila (25 mL) e, então, ajustadas a pH = 12 pela adição de NaOH a 5N, resultando em um precipitado. A solução

aquosa foi extraída com acetato de etila (3 X 50 mL), e as camadas orgânicas foram combinadas, secadas (MgSO₄), filtradas e concentradas no produto, que era puro ou tomado bruto.

5 Exemplo 256: 2-[8-(Benzilóxi)-5-cloroquinolin-7-il]-1-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]etanamina

Preparada a partir de 7-{2-azido-2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]etil}-8-(benzilóxi)-5-cloro-

10 quinolina (0,970 mmoles) de acordo com o procedimento genérico acima descrito. O produto puro como um sólido branco foi obtido a partir da extração com ácido/base (0,890 mmoles, 92%). MS (ESI) m/z 488,4; HRMS: calc. para C₂₉H₃₀ClN₃O₂ + H⁺, 488,20993; encontrada (ESI,

15 [M+H]⁺ Obs.), 488,2106.

Exemplo 257: 2-[8-(Benzilóxi)-5-cloroquinolin-7-il]-1-[3-(5-metil-2-tienil)fenil]etanamina

Preparada a partir de 7-{2-azido-2-[3-(5-

20 metil-2-tienil)fenil]etil}-8-(benzilóxi)-5-cloro-quinolina (3,001 mmoles) de acordo com o procedimento genérico acima descrito. A extração do produto na camada aquosa foi realizada usando-se HCl a 2N em vez de HCl a 1N. O produto puro como um sólido castanho

claro foi obtido a partir da extração com ácido/base (2,65 mmoles, 88%). MS (ESI) m/z 485,3; HRMS: calc. para $C_{29}H_{25}ClN_2OS + H^+$, 485,14489; encontrada (ESI, $[M+H]^+$ Obs.), 485,1455.

5 Procedimento Genérico Para N-Acilações:

A um balão de fundo redondo contendo a amina apropriada (0,45 mmoles, 1,0 equiv.) a -78°C , foi adicionada uma solução de cloreto de 4-bifenilcarbonila (0,50 mmoles, 1,1 equiv.) e trietilamina (0,50 mmoles, 1,1 equiv.) em tetraidrofurano (5 mL), que foi pré-misturada e agitada 5 min antes da adição. Depois de aquecer à temperatura ambiente, a solução resultante foi agitada 15 min e finalizada com uma solução aquosa saturada de bicarboneto de sódio (5 mL). O tetraidrofurano foi removido por evaporação rotativa, e a solução aquosa resultante foi extraída com diclorometano (2 X 5 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas ($MgSO_4$), filtradas e concentradas no produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna ou recristalização.

Exemplo 258: N-{2-[8-(Benzilóxi)-5-cloroquinolin-7-il]-1-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]etil} bifenil-4-carboxamida

Preparada a partir de 2-[8-(benzilóxi)-5-cloroquinolin-7-il]-1-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]etanamina (0,45 mmoles) de acordo com o procedimento genérico acima descrito. O produto bruto obtido era um sólido branco, que foi purificado por cromatografia em 5 coluna usando-se 10% de metanol/diclorometano seguido por recristalização em diclorometano/hexanos para fornecer o produto como um sólido branco (0,344 mmoles, 77%). MS (ESI) m/z 668,4; HRMS: calc. para $C_{42}H_{38}ClN_3O_3 + H^+$, 668,26745; encontrada (ESI, $[M+H]^+$ Obs.), 668,2675.

Exemplo 259: N-{2-[8-(Benzilóxi)-5-cloroquinolin-7-il]-1-[3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]etil}bifenil-4-carboxamida

A uma solução sob agitação de [8-(benzilóxi)-5-cloroquinolin-7-il]acetaldeído (10,54 mmoles) em 15 tetraidrofurano (75 mL) a -78°C , adicionou-se lentamente uma solução a 0,25M de brometo de [3-(1-pirrolidinilmetil)fenil]magnésio em tetraidrofurano (12,50 mmoles, 1,2 equiv.), e a agitação a -78°C foi 20 continuada durante 20 min. A mistura de reação foi, então, finalizada com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio (10 mL) e deixada aquecer à temperatura ambiente. A mistura foi, então, diluída com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio (65

mL) e extraída com acetato de etila (2 X 75 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (MgSO_4), filtradas e concentradas para fornecer 2-(8-benzilóxi-5-cloro-quinolin-7-il)-1-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil) etanol como um óleo amarelo, que foi purificado por cromatografia em coluna usando-se diclorometano/acetona/diisopropiletilamina a 70/29/1. O 2-(8-benzilóxi-5-cloro-quinolin-7-il)-1-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-etanol foi submetido às condições genéricas acima descritas para a conversão de álcoois em azidas para fornecer 7-[2-Azido-2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-etil]-8-benzilóxi-5-cloro-quinolina. 7-[2-Azido-2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-etil]-8-benzilóxi-5-cloro-quinolina (5,34 mmoles) foi submetida às condições genéricas acima descritas para a redução de Staudinger de azidas para fornecer 2-(8-Benzilóxi-5-cloro-quinolin-7-il)-1-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-etilamina como um óleo âmbar, que foi usado diretamente na etapa seguinte. 2-(8-Benzilóxi-5-cloro-quinolin-7-il)-1-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-etilamina (0,675 mmoles) foi submetida às condições genéricas acima descritas para a N-acilação com cloreto de 4-bifenilcarbonila para fornecer um sólido esbranquiçado, que foi purificado por recristalização duas vezes em

diclorometano/hexanos para fornecer o composto do título como um sólido branco (0,311 mmoles, 18% para 4 etapas). MS (ESI) m/z 652.5; HRMS: calc. para $C_{42}H_{38}ClN_3O_2 + H^+$, 652,27253; encontrada (ESI, $[M+H]^+$ Obs.), 652,2730.

Exemplo 260: N-{2-(5-Cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-1-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]etil}bifenil-4-carboxamida

A uma suspensão sob agitação de N-{2-[8-(benzilóxi)-5-cloroquinolin-7-il]-1-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]etil}bifenil-4-carboxamida (0,315 mmoles) em acetonitrila (5 mL), adicionou-se iodeto de sódio (1,57 mmoles, 5,0 equiv.), seguido por clorotrimetilsilano (1,57 mmoles, 5,0 equiv.), e a solução resultante foi aquecida a 50°C, tampada e agitada 1 h. Mais acetonitrila (5 mL) foi adicionada, e a reação foi agitada a 50°C durante mais 4 h. A mistura de reação foi, então, resfriada à temperatura ambiente e concentrada por evaporação rotativa em um sólido marrom, que foi purificado por HPLC em escala preparatória para fornecer o sal trifluoroacetato do produto final como um sólido marrom claro (0,175 mmoles, 56%). MS (ESI) m/z 578,4; HRMS: calc. para

$C_{35}H_{32}ClN_3O_3 + H^+$, 578,22050; encontrada (ESI, $[M+H]^+$ Obs.), 578,2210.

Exemplo 261: N-{2-(5-Cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-1-[3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]etil}bifenil-4-carboxamida

A uma suspensão sob agitação de N-{2-[8-(benzilóxi)-5-cloroquinolin-7-il]-1-[3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]etil}bifenil-4-carboxamida (0,303 mmoles) em acetonitrila (7.5 mL), adicionou-se iodeto de sódio (1,513 mmoles, 5,0 equiv.), seguido por clorotrimetilsilano (1,513 mmoles, 5,0 equiv.), e a solução resultante foi aquecida a 50°C, tampada e agitada 5 h. A mistura de reação foi, então, resfriada à temperatura ambiente, e mais iodeto de sódio (1,513 mmoles, 5,0 equiv.) e clorotrimetilsilano (1,513 mmoles, 5,0 equiv.) foram adicionados, seguidos por reaquecimento a 50°C durante 16 h. A mistura de reação foi, então, resfriada à temperatura ambiente e concentrada por evaporação rotativa em um sólido marrom ao qual se adicionou tampão fosfato pH = 7,4 (10 mL). Essa mistura foi extraída com uma solução de clorofórmio/metanol a 19:1, e as camadas orgânicas combinadas foram secadas ($MgSO_4$), filtradas e concentradas em um sólido marrom, que foi purificado

por HPLC em escala preparatória, seguida por
concentração em um sólido, que foi lavado com água (2 X
3 mL), seguida por hexanos (4 X 3 mL), para fornecer o
sal trifluoroacetato do produto final como a sólido
5 castanho claro (0,101 mmoles, 33%). MS (ESI) m/z 562,5;
HRMS: calc. para $C_{35}H_{32}ClN_3O_2 + H^+$, 562,22558; encontrada
(ESI, $[M+H]^+$ Obs.), 562,2259.

Procedimento Genérico Alternativo Para N-
Acilações:

10 A um balão de fundo redondo contendo a amina
apropriada (0,701 mmoles, 1,0 equiv.) a 0°C, adicionou-
se uma solução do cloreto ácido (0,771 mmoles, 1,1
equiv.) e trietilamina (0,771 mmoles, 1,1 equiv.) em
tetraidrofurano (7 mL), que foi pré-misturada e agitada
15 5 min antes da adição. Depois de aquecer à temperatura
ambiente, a solução resultante foi agitada 15 min e
finalizada com uma solução aquosa saturada de
bicarboneto de sódio (7 mL). O tetraidrofurano foi
removido por evaporação rotativa, e a solução aquosa
20 resultante foi extraída com diclorometano (2 X 7 mL).
As camadas orgânicas combinadas foram secadas ($MgSO_4$),
filtradas e concentradas no produto bruto, que foi
recristalizado ou usado bruto na reação seguinte.

Exemplo 262: N-{2-(5-Cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-1-[3-(5-metil-2-tienil)fenil]etil}bifenil-4-carboxamida

2-[8-(benzilóxi)-5-cloroquinolin-7-il]-1-[3-(5-metil-2-tienil)fenil]etanamina (0,412 mmoles) e cloreto de 4-bifenilcarbonila (0,453 mmoles, 1,1 equiv.) foram submetidas às condições acima descritas (Procedimento Genérico Alternativo Para N-Acilações). A N-{2-(8-benzilóxi-5-cloro-quinolin-7-il)-1-[3-(5-metil-tiofen-2-il)-fenil]-etil}-2-(bifenil-4-ilóxi)-acetamida bruta obtida era um sólido castanho, que foi usado diretamente na reação seguinte. A uma suspensão sob agitação de N-{2-(8-benzilóxi-5-cloro-quinolin-7-il)-1-[3-(5-metil-tiofen-2-il)-fenil]-etil}-2-(bifenil-4-ilóxi)-acetamida (0,226 mmoles) em acetonitrila (3,5 mL) e 1,2-dicloroetano (7 mL), adicionou-se iodeto de sódio (2,258 mmoles, 10.0 equiv.), seguido por clorotrimetilsilano (2,258 mmoles, 10.0 equiv.), e a solução resultante foi aquecida a 70°C, tampada e agitada 2 h. A mistura de reação foi, então, resfriada à temperatura ambiente e concentrada por evaporação rotativa para remover a maior parte do solvente. Adicionou-se água (5 mL), e a suspensão resultante foi agitada 1 h e concentrada por evaporação rotativa em um

sólido marrom. Adicionou-se água (5 mL), e a mistura resultante foi sonicada durante 5 min, então, filtrada, com o sólido sendo lavado com mais água. O sólido foi devolvido a um balão de fundo redondo e se adicionou 5 tolueno (5 mL), seguido por remoção do solvente por evaporação rotativa. O sólido foi, então, dissolvido em uma solução morna de clorofórmio/metanol a 19:1 (10 mL), e essa solução foi lavada com uma solução aquosa a 10% de tiosulfato de sódio. A camada orgânica foi 10 secada (MgSO_4), filtrada e concentrada em um sólido verde claro, que foi recristalizada em diclorometano para fornecer o composto do título como um sólido esbranquiçado (0,191 mmoles, 37% para 2 etapas). HRMS: calc. para $\text{C}_{35}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}^+$, 575,15545; encontrada 15 (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$ Obs.), 575,1555.

Procedimento Genérico Para Desproteção de O-Benzila Mediada por TMSI:

A um balão de fundo redondo contendo a hidroxiquinolina O-benzil protegida apropriada (0,285 20 mmoles, 1,0 equiv.), adicionou-se iodeto de sódio (1,423 mmoles, 5,0 equiv.), seguido por acetonitrila (4,5 mL) e finalmente clorotrimetilsilano (1,423 mmoles, 5,0 equiv.). Depois de aquecer a 70°C , a solução foi tampada e agitada 16 h, então, resfriada à

temperatura ambiente e finalizada pela adição de tampão
 fosfato pH = 7,4 (0,5 mL) e agitada 5 min. A
 acetonitrila foi, então, removida por evaporação
 rotativa, e a solução resultante foi diluída com tampão
 5 fosfato pH = 7,4 (10 mL) e salmoura (2 mL) e extraída
 com uma solução de clorofórmio/metanol a 19:1 (3 X 8
 mL). A camada orgânica foi secada (MgSO₄), filtrada e
 concentrada em um sólido marrom escuro. A esse sólido,
 adicionaram-se tolueno (10 mL) e metanol (~5 gotas), e
 10 os solventes orgânicos foram removidos por evaporação
 rotativa, repetindo-se esse processo 3 vezes para
 fornecer o produto bruto, que foi purificado por HPLC
 em escala preparatória ou cromatografia em coluna.

Exemplo 263: N-{2-(5-Cloro-8-hidroxiquinolin-
 15 7-il)-1-[3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]etil}-2-
 fenoxiacetamida

A uma solução sob agitação de [8-(benzilóxi)-
 5-cloroquinolin-7-il]acetaldeído (10,54 mmoles) em
 tetraidrofurano (75 mL) a -78°C, adicionou-se
 20 lentamente uma solução a 0,25M de brometo de [3-(1-
 pirrolidinilmetil)fenil]magnésio em tetraidrofurano
 (12,50 mmoles, 1,2 equiv.), e a agitação a -78°C foi
 continuada durante 20 min. A mistura de reação foi,
 então, finalizada com uma solução aquosa saturada de

cloreto de amônio (10 mL) e deixada aquecer à temperatura ambiente. A mistura foi, então, diluída com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio (65 mL) e extraída com acetato de etila (2 X 75 mL). As
5 camadas orgânicas combinadas foram secadas (MgSO_4), filtradas e concentradas para fornecer um óleo amarelo, que foi purificado por cromatografia em coluna usando-se diclorometano/acetona/diisopropiletilamina a 70/29/1 para fornecer 2-(8-benzilóxi-5-cloro-quinolin-7-il)-1-
10 (3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-etanol como um sólido branco, que foi usado diretamente na etapa seguinte. 2-(8-benzilóxi-5-cloro-quinolin-7-il)-1-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-etanol (5,34 mmoles) foi submetido às condições genéricas acima descritas para a conversão de
15 álcoois em azidas para fornecer 7-[2-azido-2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-etil]-8-benzilóxi-5-cloro-quinolina como um óleo âmbar, que foi usado diretamente na etapa seguinte. 7-[2-azido-2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-etil]-8-benzilóxi-5-cloro-quinolina
20 (5,34 mmoles) foi submetida às condições genéricas acima descritas para a redução de Staudinger de azidas para fornecer 2-(8-benzilóxi-5-cloro-quinolin-7-il)-1-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-etilamina como um óleo âmbar, que foi usado diretamente na etapa seguinte. 2-

(8-benzilóxi-5-cloro-quinolin-7-il)-1-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-etilamina (0,701 mmoles) e cloreto de fenoxiacetila (0,771 mmoles, 1,1 equiv.) foram submetidos ao procedimento genérico acima descrito

5 (Procedimento Genérico Alternativo Para N-Acilações) para fornecer o produto bruto, obtido como um sólido esbranquiçado, que foi purificado por recristalização em diclorometano/éter para fornecer N-[2-(8-benzilóxi-5-cloro-quinolin-7-il)-1-(3-pirrolidin-1-ilmetil-

10 fenil)-etil]-2-fenóxi-acetamida como um sólido castanho claro. N-[2-(8-benzilóxi-5-cloro-quinolin-7-il)-1-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-etil]-2-fenóxi-acetamida foi submetida ao procedimento genérico acima descrito para desproteção de O-benzila mediada por TMSI. Depois

15 de agitar 16 h a 70°C, adicionou-se 1,2-dicloroetano (2 mL), e a reação foi agitada 5 h a 70°C, após as quais a reação foi finalizada e trabalhada conforme acima descrito. O produto bruto obtido era um óleo marrom, que foi purificado por HPLC em escala preparatória para

20 fornecer o sal trifluoroacetato do composto do título como um sólido amarelo (0,109 mmoles, 9% para 5 etapas). MS (ESI) m/z 516,2052; HRMS: calc. para $C_{30}H_{30}ClN_3O_3 + H^+$, 516,20485; encontrada (ESI, $[M+H]^+$ Obs.), 516,2052.

Exemplo 264: N-{2-(5-Cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-1-[3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]etil}-2-(4-clorofenóxi)-2-metilpropanamida

A uma solução sob agitação de [8-(benzilóxi)-5-cloroquinolin-7-il]acetaldeído (10,54 mmoles) em tetraidrofurano (75 mL) a -78°C, adicionou-se lentamente uma solução a 0,25M de brometo de [3-(1-pirrolidinilmetil)fenil]magnésio em tetraidrofurano (12,50 mmoles, 1,2 equiv.), e a agitação a -78°C foi continuada durante 20 min. A mistura de reação foi, então, finalizada com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio (10 mL) e deixada aquecer à temperatura ambiente. A mistura foi, então, diluída com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio (65 mL) e extraída com acetato de etila (2 X 75 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (MgSO₄), filtradas e concentradas para fornecer um óleo amarelo, que foi purificado por cromatografia em coluna usando-se diclorometano/acetona/diisopropiletilamina a 70/29/1 para fornecer 2-(8-benzilóxi-5-cloro-quinolin-7-il)-1-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-etanol como um sólido branco, que foi usado diretamente na etapa seguinte. 2-(8-benzilóxi-5-cloro-quinolin-7-il)-1-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-etanol (5,34 mmoles) foi submetido às

condições genéricas acima descritas para a conversão de álcoois em azidas para fornecer 7-[2-azido-2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-etil]-8-benzilóxi-5-cloro-quinolina como um óleo âmbar, que foi usado diretamente

5 na etapa seguinte. 7-[2-azido-2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-etil]-8-benzilóxi-5-cloro-quinolina (5,34 mmoles) foi submetida às condições genéricas acima descritas para a redução de Staudinger de azidas para fornecer 2-(8-benzilóxi-5-cloro-quinolin-7-il)-1-(3-

10 pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-etilamina como um óleo âmbar, que foi usado diretamente na etapa seguinte. 2-(8-benzilóxi-5-cloro-quinolin-7-il)-1-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-etilamina (0,701 mmoles) e cloreto de 2-(4-clorofenóxi)-2-metilpropanoíla (0,771 mmoles, 1,1

15 equiv.) foram submetidos às condições genéricas acima descritas (Procedimento Genérico Alternativo Para N-Acilações) para fornecer N-[2-(8-benzilóxi-5-cloro-quinolin-7-il)-1-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-etil]-2-(4-cloro-fenóxi)-2-metil-propionamida como um sólido

20 castanho, que foi purificado por recristalização em diclorometano/éter. N-[2-(8-Benzilóxi-5-cloro-quinolin-7-il)-1-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-etil]-2-(4-cloro-fenóxi)-2-metil-propionamida (0,237 mmoles) foi submetida ao procedimento genérico acima descrito para

desproteção de O-benzila mediada por TMSI. Depois de agitar 16 h a 70°C, adicionou-se 1,2-dicloroetano (2 mL), e a reação foi agitada 5 h a 70°C, após as quais a reação foi finalizada e trabalhada conforme acima

5 descrito. O produto bruto obtido era um sólido marrom, que foi purificado por HPLC em escala preparatória para fornecer o sal trifluoroacetato do composto do título como um sólido amarelo (0,074 mmoles, 6% para 5 etapas). MS (ESI) m/z 578,1971; HRMS: calc. para

10 $C_{32}H_{33}Cl_2N_3O_3 + H^+$, 578,19717; encontrada (ESI, $[M+H]^+$ Obs.), 578,1971.

Exemplo 265: N-{2-(5-Cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-1-[3-(5-metil-2-tienil)fenil]etil}-2-fenoxiacetamida

15 N-{2-(8-Benzilóxi-5-cloro-quinolin-7-il)-1-[3-(5-metil-tiofen-2-il)-fenil]-etil}-2-fenóxi-acetamida foi preparada a partir de 2-[8-(benzilóxi)-5-cloroquinolin-7-il]-1-[3-(5-metil-2-tienil)fenil]etanamina (0,404 mmoles) e cloreto de fenoxiacetila

20 (0,445 mmoles, 1,1 equiv.) de acordo com o procedimento genérico acima descrito (Procedimento Genérico Alternativo Para N-Acilações). Usou-se acetato de etila em vez de diclorometano no procedimento de trabalho. O produto bruto obtido era uma espuma branca, que foi

submetida às condições acima descritas para desproteção de O-benzila mediada por TMSI. Depois de agitar 16 h a 70°C, adicionou-se 1,2-dicloroetano (5,6 mL), e a reação foi agitada 3 h a 70°C, após as quais a reação
 5 foi finalizada e trabalhada conforme acima descrito. O produto bruto obtido era um óleo marrom, que foi purificado por cromatografia em coluna usando-se 10% de acetona/diclorometano, seguido por concentração e lavagem do sólido com éter dietílico (3 X 5 mL) para
 10 fornecer o composto do título como um sólido castanho (0,171 mmoles, 42% para 2 etapas). MS (ESI) m/z 529,4.

Exemplo 266: 2-(Benzilóxi)-N-{2-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-1-[3-(5-metil-2-tienil)fenil]etil}acetamida

15 2-Benzilóxi-N-{2-(8-benzilóxi-5-cloro-quinolin-7-il)-1-[3-(5-metil-tiofen-2-il)-fenil]-etil}-acetamida foi preparada a partir de 2-[8-(benzilóxi)-5-cloroquinolin-7-il]-1-[3-(5-metil-2-tienil)fenil]etanamina (0,411 mmoles) e cloreto de benziloxiacetila
 20 (0,452 mmoles, 1,1 equiv.) de acordo com o procedimento genérico acima descrito (Procedimento Genérico Alternativo Para N-Acilações). Depois de agitar 15 min à temperatura ambiente, mais cloreto de benziloxiacetila (0,206 mmoles, 0,5 equiv.) e

triethylamina (0,206 mmoles, 0,5 equiv.) foram adicionados. A agitação foi continuada durante 2 min à temperatura ambiente, e a reação foi trabalhada conforme descrito no procedimento genérico. Usou-se acetato de etila em vez de diclorometano no procedimento de trabalho. O produto bruto obtido era uma espuma branca, que foi submetida às condições acima descritas para desproteção de O-benzila mediada por TMSI. O produto bruto obtido era um sólido marrom, que foi purificado por cromatografia em coluna usando-se 10% de acetona/diclorometano para fornecer o composto do título como um sólido castanho (0,118 mmoles, 29% para 2 etapas). MS (ESI) m/z 543,4.

Exemplo 267: N-{2-(5-Cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-1-[3-(5-metil-2-tienil)fenil]etil}-2-(4-clorofenóxi)-2-metilpropanamida

N-{2-(8-Benzilóxi-5-cloro-quinolin-7-il)-1-[3-(5-metil-tiofen-2-il)-fenil]-etil}-2-(4-clorofenóxi)-2-metil-propionamida foi preparada a partir de 2-[8-(benzilóxi)-5-cloroquinolin-7-il]-1-[3-(5-metil-2-tienil)fenil]etanamina (0,409 mmoles) e cloreto de 2-(4-clorofenóxi)-2-metilpropanoíla (0,450 mmoles, 1,1 equiv.) de acordo com o procedimento genérico acima descrito (Procedimento Genérico Alternativo Para N-

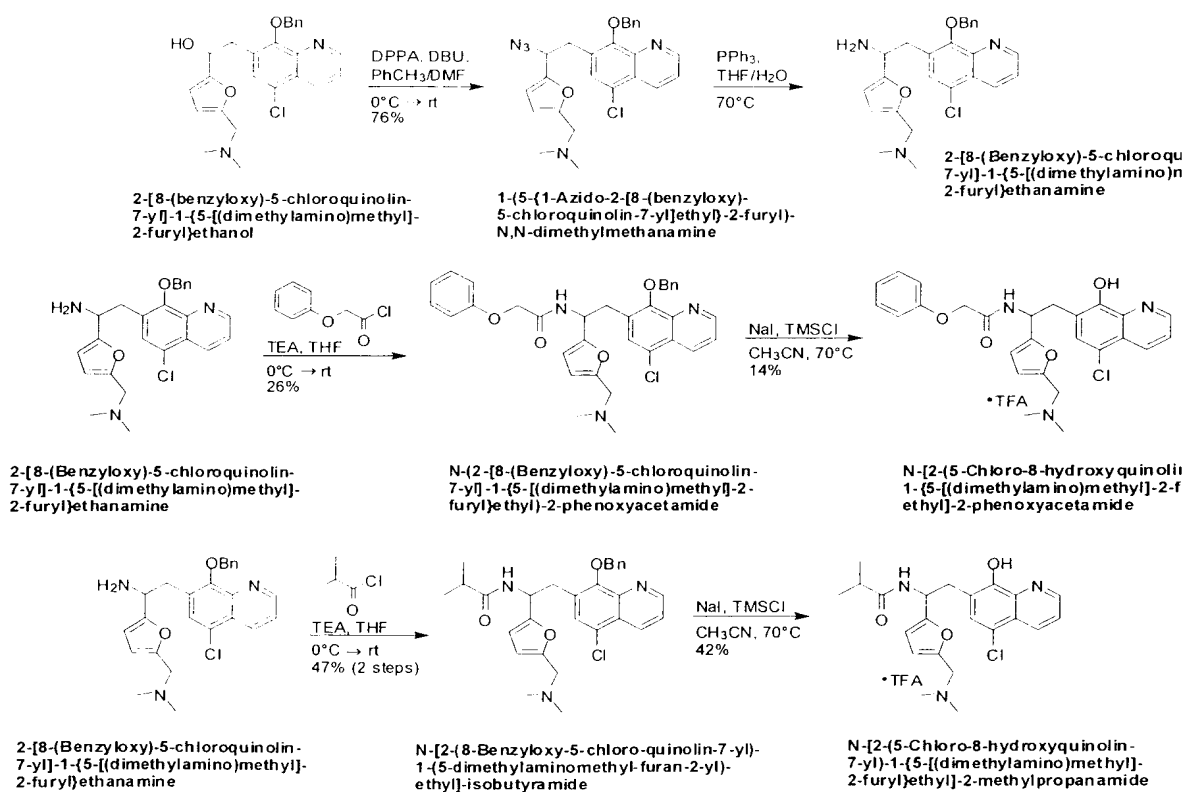
Acilações). Usou-se acetato de etila em vez de diclorometano no procedimento de trabalho. O produto bruto obtido era um sólido castanho, que foi submetido às condições acima descritas para desproteção de O-
 5 benzila mediada por TMSI. O produto bruto da desproteção era um sólido marrom, que foi purificado por cromatografia em coluna usando-se 5% de metanol/diclorometano para fornecer o composto do título como um sólido branco (0,270 mmoles, 66% para 2
 10 etapas). MS (ESI) m/z 591,4.

Exemplo 268: 2-(4-tert-Butilfenóxi)-N-{2-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-1-[3-(5-metil-2-tienil)fenil]etil}acetamida
 N-{2-(8-Benzilóxi-5-cloro-quinolin-7-il)-1-
 15 [3-(5-metil-tiofen-2-il)-fenil]-etil}-2-(4-tert-butil-fenóxi)-acetamida foi preparada a partir de 2-[8-(benzilóxi)-5-cloroquinolin-7-il]-1-[3-(5-metil-2-tienil)fenil]etanamina (0,414 mmoles) e 4-tert-butil-cloreto de fenoxiacetila (0,455 mmoles, 1,1 equiv.) de
 20 acordo com o procedimento genérico acima descrito (Procedimento Genérico Alternativo Para N-Acilações). Usou-se acetato de etila em vez de diclorometano no procedimento de trabalho. O produto bruto obtido era um sólido branco, que foi submetido às condições acima

descritas para desproteção de O-benzila mediada por TMSI O produto bruto obtido era um sólido marrom, que foi purificado por cromatografia em coluna usando-se 5% de metanol/diclorometano para fornecer o composto do título como um sólido branco (0,262 mmoles, 64% para 2 etapas). MS (ESI) m/z 585,4.

Esquema D: Síntese de N-[2-(5-Cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-1-{5-[(dimetilamino)metil]-2-furil}etil]-2-fenoxiacetamida e

10 N-[2-(5-Cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-1-{5-[(dimetilamino)metil]-2-furil}etil]-2-metilpropanamida



Exemplo 269: 1-(5-{1-Azido-2-[8-(benzilóxi)-5-cloroquinolin-7-il]etil}-2-furil)-N,N-dimetilmetanamina

A uma solução sob agitação de 2-[8-(benzilóxi)-5-cloroquinolin-7-il]-1-{5-[(dimetilamino)metil]-2-furil}etanol (2,18 mmoles) em tolueno (13,5 mL) e dimetilformamida (2,7 mL) a 0°C, adicionou-se difenil fosforil azida (5,46 mmoles, 2,5 equiv.), seguida pela adição gota a gota de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (5,46 mmoles, 2,5 equiv.). A reação mixture foi agitada 5 min a 0°C, então, aquecida à temperatura ambiente e agitada 16 h. A mistura foi, em seguida, diluída com uma solução aquosa saturada de brometo de lítio (25 mL) e extraída com acetato de etila (3 X 15 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (MgSO₄), filtradas e concentradas em um xarope marrom escuro, que foi purificado por cromatografia em coluna usando-se 30% de acetona/diclorometano para fornecer o produto como um xarope marrom (1,65 mmoles, 76%). MS (ESI) m/z 462,4; HRMS: calc. para C₂₅H₂₄ClN₅O₂ + H⁺, 462,16913; encontrada (ESI, [M+H]⁺ Obs.), 462,1693.

Exemplo 270: 2-[8-(Benzilóxi)-5-cloroquinolin-7-il]-1-{5-[(dimetilamino)metil]-2-furil} etanamina

A uma solução sob agitação de 1-(5-{1-azido-
 5 2-[8-(benzilóxi)-5-cloroquinolin-7-il]etil}-2-furil)-
 N,N-dimetilmetanamina (0,1.451 mmoles) em
 tetraidrofurano (5 mL) e água (1,5 mL) em um balão de
 fundo redondo equipado com um condensador de refluxo,
 adicionou-se trifenilfosfina (1,596 mmoles, 1,1 equiv.)
 10 (CUIDADO: desprendimento vigoroso de gás, não fechar o
 recipiente de reação), e a mistura resultante foi,
 então, aquecida a 70°C e agitada 2 h. A mistura de
 reação foi, então, deixada resfriar à temperatura
 ambiente, diluída com acetato de etila (50 mL) e foi
 15 lavada com HCl a 1N (3 X 25 mL). As camadas aquosas
 foram combinadas, retroextraídas com acetato de etila
 (25 mL) e, então, ajustadas a pH = 12 pela adição de
 NaOH a 5N, resultando em um precipitado. A solução
 aquosa foi extraída com acetato de etila (3 X 50 mL), e
 20 as camadas orgânicas foram combinadas, secadas (MgSO₄),
 filtradas e concentradas um óleo amarelo, que foi usado
 diretamente na etapa seguinte. MS (ESI) m/z 436,4;
 HRMS: calc. para C₂₅H₂₆ClN₃O₂ + H⁺, 436,17863; encontrada
 (ESI, [M+H]⁺ Obs.), 436,1788.

Exemplo 271: N-(2-[8-(Benzilóxi)-5-cloroquinolin-7-il]-1-{5-[(dimetilamino)metil]-2-furil}etil)-2-fenoxiacetamida

A uma solução sob agitação de 2-[8-(benzilóxi)-5-cloroquinolin-7-il]-1-{5-[(dimetilamino)metil]-2-furil}etanamina (0,431 mmoles) e trietilamina (0,474 mmoles, 1,1 equiv.) em tetraidrofurano (4 mL) a 0°C, adicionou-se cloreto de fenoxiacetila (0,474 mmoles, 1,1 equiv.), e a solução resultante foi agitada 5 min a 0°C, então, aquecida à temperatura ambiente e agitada 15 min. A reação foi finalizada com uma solução aquosa saturada de bicarboneto de sódio (15 mL), e a solução aquosa resultante foi extraída com acetato de etila (3 X 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (MgSO₄), filtradas e concentradas em uma espuma branca, que foi purificada por cromatografia em coluna usando-se 10% de metanol/diclorometano para fornecer o produto final como um óleo claro (0,113 mmoles, 26%). MS (ESI) m/z 570,3; HRMS: calc. para C₃₃H₃₂ClN₃O₄ + H⁺, 570,21541; encontrada (ESI, [M+H]⁺ Obs.), 570,2155.

Exemplo 272: N-[2-(5-Cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-1-{5-[(dimetilamino)metil]-2-furil}etil]-2-fenoxiacetamida

A uma solução sob agitação de N-(2-[8-
 5 (benzilóxi)-5-cloroquinolin-7-il]-1-{5-[(dimetilamino)metil]-2-furil}etil)-2-fenoxiacetamida (0,113 mmoles) em acetonitrila (3 mL), adicionou-se iodeto de sódio (0,565 mmoles, 5,0 equiv.), seguido por clorotrimetilsilano (0,565 mmoles, 5,0 equiv.). Depois
 10 de aquecer a 70°C, a solução foi tampada e agitada 1,5 h, então, resfriada à temperatura ambiente e finalizada pela adição de 10% tiossulfato de sódio (0,25 mL), e a acetonitrila foi removida por evaporação rotativa. A solução resultante foi diluída com NaOH a 0,1N (10 mL)
 15 e extraída com diclorometano (3 X 8 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (MgSO₄), filtradas e concentradas em um sólido amarelo, que foi purificado por HPLC em escala preparatória para fornecer o sal trifluoroacetato do produto final como um sólido
 20 amarelo (0,016 mmoles, 14%). MS (ESI) m/z 480,2.

Exemplo 273: N-[2-(8-Benzilóxi-5-cloro-quinolin-7-il)-1-(5-dimetilaminometil-furan-2-il)-etil]isobutiramida

A um balão de fundo redondo contendo 2-[8-(benzilóxi)-5-cloroquinolin-7-il]-1-{5-[(dimetilamino)metil]-2-furil}etanamina (0,710 mmoles) a 0°C, adicionou-se uma solução de cloreto de isobutirila (0,852 mmoles, 1,2 equiv.) e trietilamina (0,852 mmoles, 1,2 equiv.) em tetraidrofurano (5 mL), que foi pré-misturada e agitada 5 min antes da adição. Depois de aquecer à temperatura ambiente, a solução resultante foi agitada 2 h e finalizada com uma solução aquosa saturada de bicarboneto de sódio (1 mL) e agitada 5 min. A reação foi diluída com NaOH a 0,1N (15 mL) e extraída com acetato de etila (3 X 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (MgSO₄), filtradas e concentradas em um xarope amarelo, que foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer o produto final como um sólido branco (0,344 mmoles, 47% para 2 etapas). HRMS: calc. para C₂₉H₃₂ClN₃O₃ + H⁺, 506,22049; encontrada (ESI, [M+H]⁺ Obs.), 506,2208.

Exemplo 274: N-[2-(5-Cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-1-{5-[(dimetilamino)metil]-2-furil}etil]-2-metilpropanamida

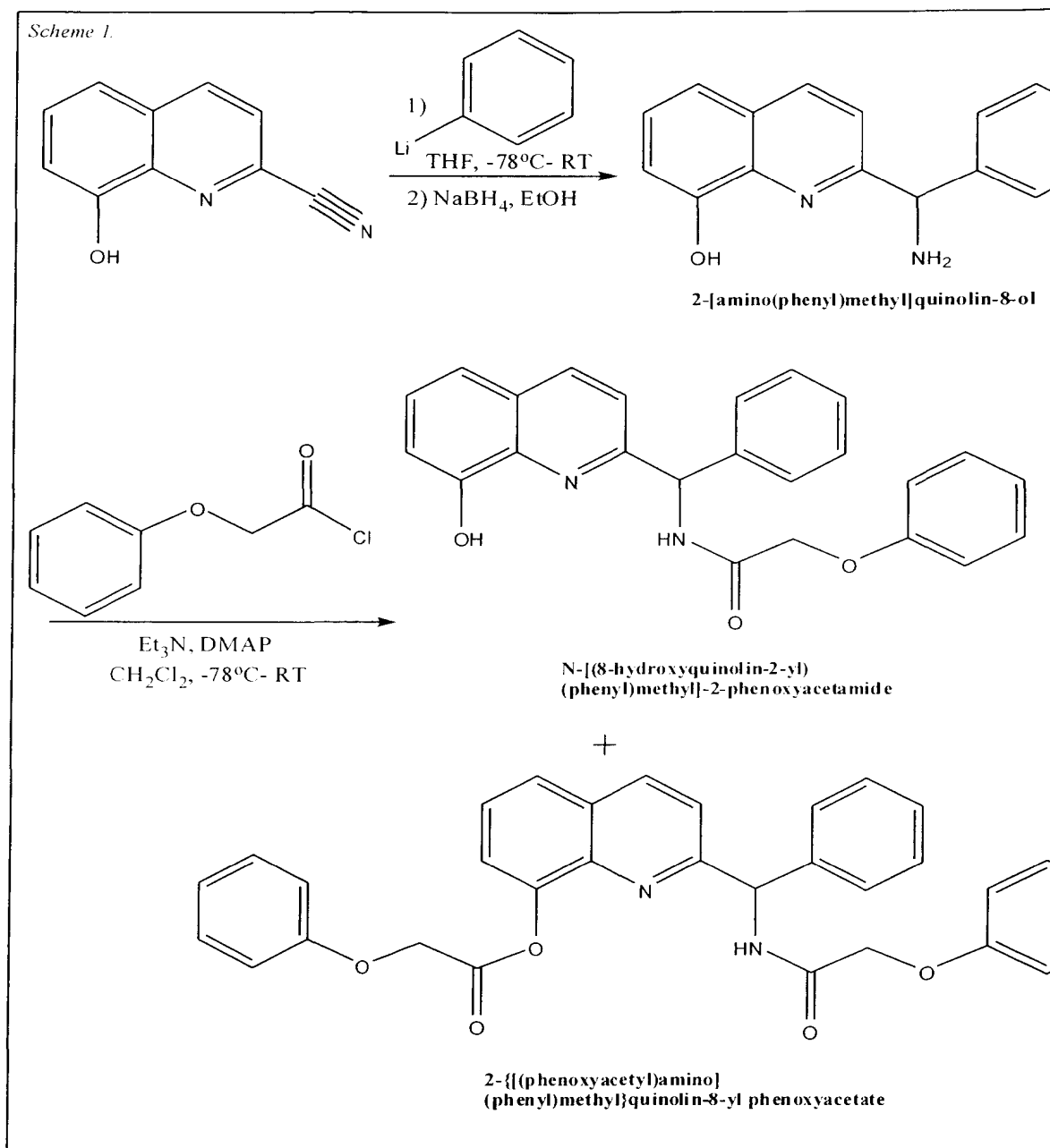
A uma solução sob agitação de N-[2-(8-benzilóxi-5-cloro-quinolin-7-il)-1-(5-dimetilamino-metil-furan-2-il)-etil]-isobutiramida (0,266 mmoles) em

acetonitrila (3 mL) e 1,2-dicloroetano (1 mL),
adicionou-se iodeto de sódio (1,33 mmoles, 5,0 equiv.),
seguido por clorotrimetilsilano (1,33 mmoles, 5,0
equiv.). Depois de aquecer a 70°C, a solução foi
5 tampada e agitada 4 h, então, resfriada à temperatura
ambiente e finalizada pela adição de tiosulfato de
sódio a 10% (2 mL). A solução resultante foi diluída
com tampão fosfato pH = 7,4 (15 mL) e extraída com
diclorometano (3 X 10 mL). As camadas orgânicas
10 combinadas foram secadas (MgSO₄), filtradas e
concentradas em um óleo marrom, que foi purificado por
HPLC em escala preparatória para fornecer o sal
trifluoroacetato do produto final como um sólido
amarelo (0,111 mmoles, 42%). MS (ESI) m/z 416,3.

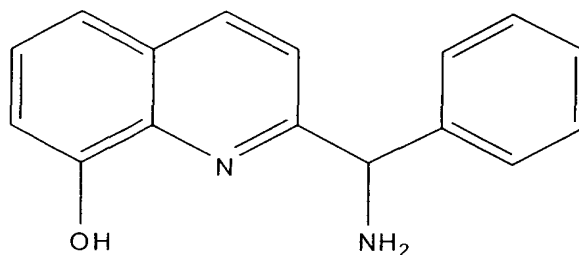
15 Exemplos 275-277

2-[amino(fenil)metil]quinolin-8-ol, N-[(8-
hidroxiquinolin-2-il)(fenil)metil]-2-fenoxiacetamida e
fenoxiacetato de 2-[[fenoxiacetil)amino](fenil)metil]
quinolin-8-ila foram preparados conforme delineado
20 abaixo.

Esquema 1



Os experimentos são apresentados abaixo:



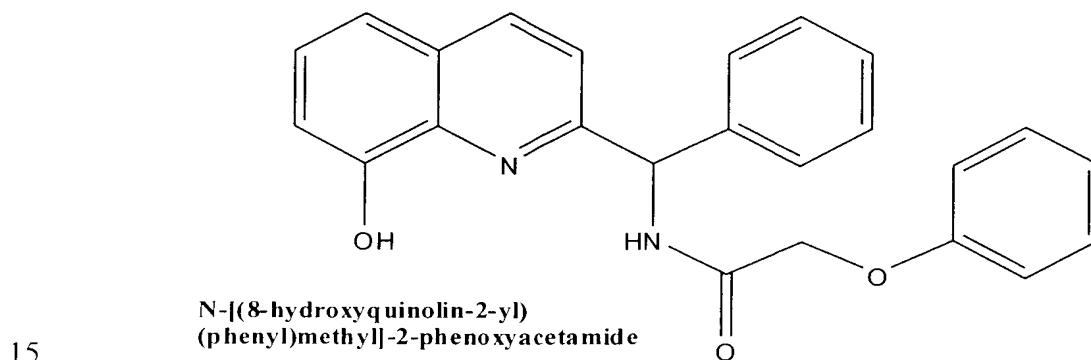
2-[amino(phenyl)methyl]quinolin-8-ol

A uma solução de 8-hidroxiquinolina-2-carbonitrila (416 mg, 2,45 mmoles) em THF (5 mL) a -78°C, adicionou-se uma solução de fenil lítio (1,8M em nBu₂O) (2,72 mL, 4,9 mmoles) gota a gota. O balão foi deixado aquecer à temperatura ambiente durante 2 h. Depois de resfriar novamente a -78°C, etanol adicionou-se (7 mL) gota a gota, seguido por boroidreto de sódio (110 mg, 2,9 mmoles). Ao terminar a redução, adicionou-se HCl a 1N até cessar o desprendimento de hidrogênio. A mistura foi tratada com bicarbonato de sódio aquoso saturado e foi, então, retroextraída com clorofórmio. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e reduzidas à secura. A cromatografia flash em sílica gel (diclorometano, metanol) forneceu 306 mg de um sólido laranja (50% de rendimento).

2-[amino(fenil)metil]quinolin-8-ol

MS (ESI) m/z 251,2

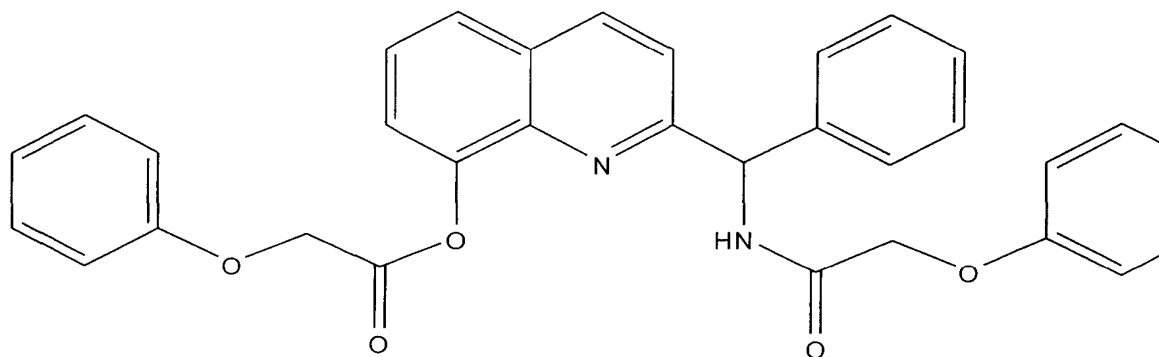
A uma solução de 2-[amino(fenil)metil]quinolin-8-ol em diclorometano (10 mL), adicionaram-se trietilamina (0,098 mL, 0,7 mmoles) e 4-(dimetilamino)piridina 5 mg. Depois de resfriar a -
 5 78°C, adicionou-se cloreto de fenoxiacetila (0,085mL, 0,617 mmoles) gota a gota, e a solução resultante foi agitada durante 12 h à temperatura ambiente. A reação foi dividida entre éter e água. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, filtrada e reduzida à
 10 secura. O resíduo resultante foi submetido a cromatografia flash em sílica gel (hexanos/acetato de etila a 30:1 - 2:1), e dois produtos foram eluídos. Eluíram primeiro 95 mg de um sólido branco (40% de rendimento).



N-[(8-hidroxiquinolin-2-il)(fenil)metil]-2-fenoxiacetamida

MS (ESI) m/z 385,2

Eluïram em segundo lugar 77mg de um sólido amarelo (24% de rendimento).



**2-([(phenoxycetyl)amino]
(phenyl)methyl}quinolin-8-yl phenoxycetate**

5 Fenoxiacetato de 2-([(fenoxiacetil)amino]
(fenil)metil}quinolin-8-ila

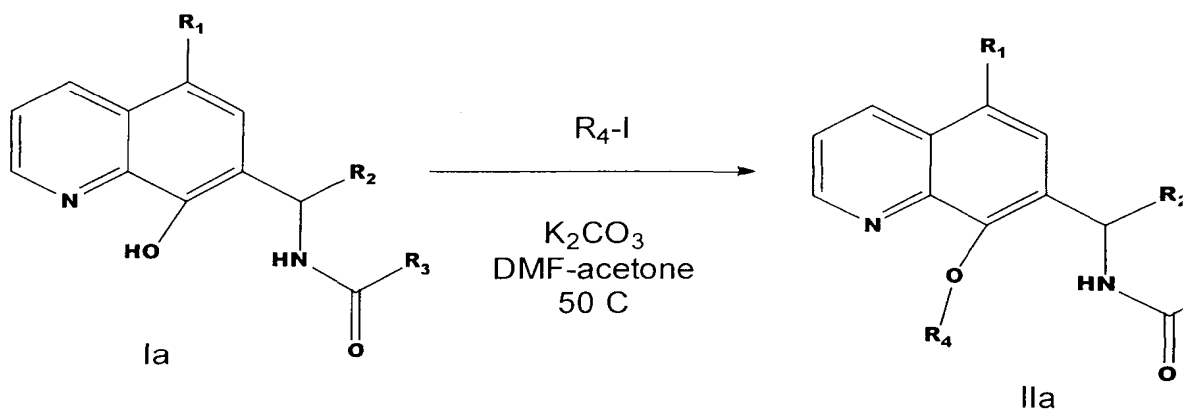
MS (ESI) m/z 519,2

Os dados de Agg-1/Agg-2 FRET para N-[(8-
hidroxiquinolin-2-il)(fenil)metil]-2-fenoxiacetamida e
10 fenoxiacetato de 2-([(fenoxiacetil)amino](fenil)metil}
quinolin-8-ila são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1

Table 1.		N-[(8-hydroxyquinolin-2-yl) (phenyl)methyl]-2-phenoxyacetamide	
		FRET IC ₅₀ (μM)	
		Agg-1	Agg-2
		15	32% @ 2
		4.0	52% @ 2
		2-[(1-((phenoxyacetyl)amino)(phenyl)methyl)quinolin-8-yl]phenoxyacetate	

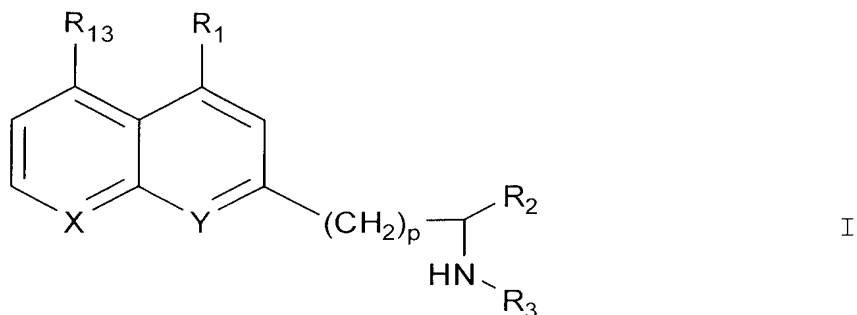
Exemplo 278



5

A uma mistura de Ia (0,12 mmoles) e carbonato de potássio (0,13 mmoles) em DMF:acetona (2 mL de uma mistura a 1:1), adicionou-se um iodeto de alquila (0,13

mmoles). A reação é aquecida a 50°C e agitada durante 18 h. A reação mixture é concentrada, e a purificação mediante HPLC preparatória fornece IIa. O esquema representa a síntese de um composto de Fórmula (I):



5

em que X é N, Y é -COR₄, R₁₃ é H, e p é 0. Reações análogas podem ser usadas para preparar compostos de Fórmula (I) em que X é N, Y é -COR₄, R₁₃ é H, e p é 1; em que X é -COR₄, Y é N, R₁ é H e p é 0; e
 10 em que X é -COR₄, Y é N, R₁ é H, e p é 1; por substituição pelo composto de partida apropriado com um grupo hidróxi em lugar do composto labeled "Ia" no esquema.

Exemplo 279

15

Ensaio de Enzima in Vitro Para Agrecanase 2

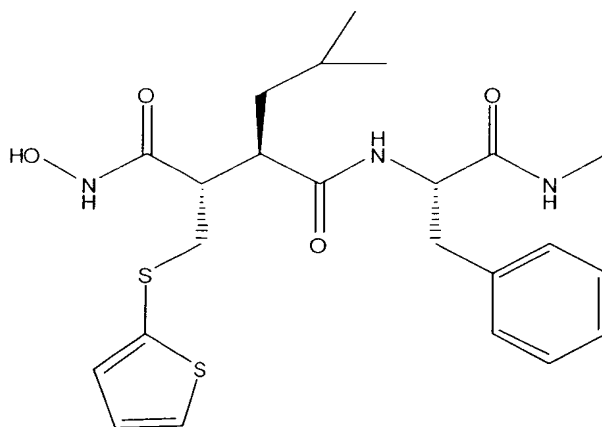
Usou-se um ensaio contínuo em que o substrato era um peptídio sintético contendo um grupo fluorescente (o-aminobenzila, Abz), que foi finalizado por transferência de energia para um grupo 2,4-

dinitrofenila (Dnp). O tampão usado nesse ensaio era 50 mM de HEPES, pH 7,5, 100 mM de NaCl, 5 mM de CaCl₂, 0,1% de CHAPS, 5% de glicerol. A fonte de enzima era Agrecanase-2 humana recombinante purificada Agg2-Phe₆₂₈ (PM = 41,737). Essa é uma forma truncada da agrecanase-2 humana de comprimento total, que foi expressada em células CHO e purificada. A concentração final de Agg2-Phe₆₂₈ era de 0,5 µg/mL. O substrato no ensaio foi sintetizado por AnaSpec, Inc. e era >95% puro com base na análise de HPLC. É um peptídeo sintético designado de acordo com uma parte do brevicano, um dos substratos de ocorrência natural da Agrecanase-2, com a sequência Abz-TESESRGAIY-Dap(Dnp)-KK-NH₂ (massa = 1.740). A concentração desse estoque de substrato foi determinada espectrofotometricamente usando-se o coeficiente de extinção a 354 nm de 18.172 M⁻¹cm⁻¹. Determinou-se que os V_{max} e K_m para essa reação de enzima/substrato eram insensíveis a DMSO até pelo menos 10% (v/v). A concentração final de substrate no ensaio foi de 25 µM.

Compostos de teste (em duplicata) foram diluídos serialmente de 2 mM a 0,01 µM em 100% de DMSO. O volume de reação total foi de 100 µL. O tampão e a enzima foram adicionados primeiro, seguidos pela adição de 10X inibidor da placa de diluição. Amostras de

apenas enzima e tampão foram incluídas para se obter a taxa máxima de clivagem do substrato. A reação foi deixada em repouso a 30°C durante 15 min. Então, o substrato foi adicionado, misturado, e a reação foi monitorizada durante 40 min a 30°C no modo cinético, usando-se λ_{ex} : 340 nm e λ_{em} : 420 (GeminiXS Molecular Devices).

O Composto A, um ácido hidroxâmico com uma Agg2 IC₅₀ de 36 +/- 4 nM, tem a fórmula:



Composto A

O Composto A foi utilizado em cada placa (em duplicata) como um controle positivo para o ensaio nas seguintes concentrações: 200 nM, 20 nM e 10 nM que correspondem a 100, 60 e 40% de inibição de atividade de Agg2-Phe₆₂₈, respectivamente.

Exemplo 280

Ensaio de Polarização de Fluorescência da
Enzima Agrecanase 2

a) Introdução

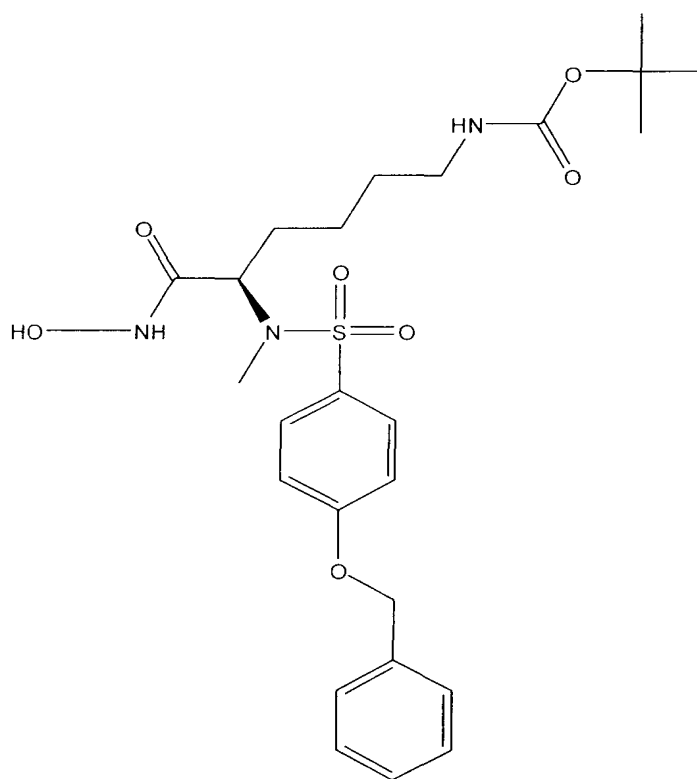
5 O ensaio de polarização de fluorescência é usado para determinar a constante de dissociação do complexo enzima:inibidor (K_i) e o modo de interação de ligação (competitivo, não competitivo ou incompetitivo) de inibidores reversíveis. O ensaio de polarização de
10 fluorescência monitoriza o movimento rotacional do ligante fluorescente. No estado livre, o ligante fluorescente tem elevado movimento rotacional, correspondendo a um baixo valor de polarização, e, quando completamente ligado à proteína, o ligante
15 fluorescente tem baixo movimento rotacional, correspondente a um valor de polarização mais elevado. O movimento rotacional do ligante fluorescente ligado à enzima é comparado ao movimento rotacional do ligante fluorescente na presença de concentrações crescentes de
20 inibidores para avaliar a potência de moléculas pequenas.

b) Materiais e Métodos

A fonte de enzima era Agrecanase-2 humana recombinante purificada, Agg2-Phe₆₂₈ (41737 Da). Essa é

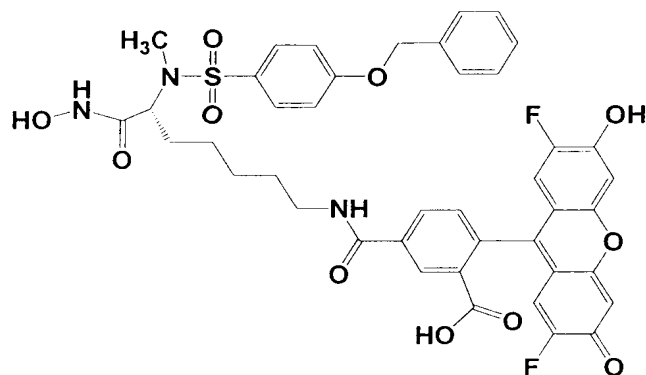
uma forma truncada da agrecanase-2 humana de comprimento total que é purificada. Alíquotas dessa enzima são armazenadas a -80°C em 50mM de HEPES-NaOH (pH 7,4), 100mM de NaCl, 5mM de CaCl_2 , 20% de glicerol.

5 Construiu-se um ligante fluorescente a partir do Composto B:



Composto B

10 e Verde Oregon 488 ácido carboxílico, éster succinimidílico (Molecular Probes, Eugene, Oregon). O ligante fluorescente, Composto C, tem uma massa de 815,8, é >95% puro com base na análise de HPLC e tem a estrutura:



Composto C

Soluções de estoque do ligante fluorescente são preparadas em 100% de DMSO, e as alíquotas são armazenadas a -80°C . A concentração do estoque foi determinada por um método de razão de NMR, comparando-se a área sob o pico do composto de controle (TSP; propionato de trimetil silila, sal sódico) com a área sob um pico de amostra bem definido.

Para determinar a constante de dissociação entre Agrecanase-2 e Composto C, realizaram-se experimentos de saturação pela adição de várias concentrações de agrecanase a uma concentração constante de Composto C (2nM), no tampão de ensaio 50mM de HEPES-NaOH (pH 7,4), 100 mM de NaCl, 5mM de CaCl_2 , 0,005% de Brij-35. Os valores de anisotropia foram calculados e convertidos em valores ligados à fração, conforme descrito na seção de análise dos dados abaixo. O gráfico da fração de ligação FP ligado contra a

concentração de composto foi ajustado a uma equação quadrática, considerando um modelo de ligação a sítio único, em que F_B = Fração de Ligante Fluorescente Ligado, K_d = Constante de Dissociação do Ligante Fluorescente, E_0 = Concentração Total de Enzima e L_0 = Concentração Total de Ligante para determinar a constante de dissociação. A constante de dissociação em equilíbrio foi determinada como sendo de $60 \pm 2,9$ nM.

$$F_B = \frac{(L_0 + K_d + E_0) - ((L_0 + K_d + E_0)^2 - (4 L_0 E_0))^{0.5}}{2 L_0}$$

O tampão do ensaio de polarização de fluorescência contém 50mM de HEPES-NaOH (pH 7,4), 100 mM de NaCl, 5mM de $CaCl_2$, 0,005% de Brij-35. Cada poço de uma placa de 384 poços de poliestireno preto contém 70 μ L de uma reação consistindo no tampão de ensaio, Agrecanase-2 (concentração final de 165 nM; 2,75 vezes K_d), ligante fluorescente Composto C (concentração final de 2 nM) e concentrações variáveis de inibidor (preparado por diluição serial em DMSO em placas de polipropileno de fundo redondo e 96 poços). Para cada composto, realiza-se uma titulação de 12 pontos da amostra e do controle (menos enzima) em duplicata. A

reação é misturada por pipetagem para cima e para baixo e deixada atingir o equilíbrio durante 30 minutos, à temperatura ambiente. A concentração final de DMSO é de 10% - 7,14% a partir da adição do composto, e de 2,86% a partir da adição de Composto C.

Os valores de polarização são determinados usando-se um fluorômetro Analyst AD (LJL Biosystems Inc., Sunnyvale, CA) com um filtro de excitação de 485 ± 20 nm e um filtro de emissão de 530 ± 25 nm. O instrumento é ajustado para usar um detector SmartRead contando com uma sensibilidade de 1 durante 10 ms, com o atenuador na posição de fora.

c) Controle Positivo

Um inibidor de MMP de amplo espectro, Composto B, com um valor estabelecido de IC_{50} de 37 ± 2 nM e um valor de K_i de $39 \pm 0,7$ nM para rAgg-2 foi utilizado em duplicata como um controle positivo para o ensaio.

d) Análise dos Dados

Os valores de anisotropia foram calculados a partir das medições paralela e perpendicular usando a equação: $Anisotropia = [I_{VV} - GI_{VH}] / [I_{VV} + 2GI_{VH}]$, em que I_{VV} = intensidade da luz verticalmente excitada e verticalmente emitida, I_{VH} = intensidade da luz

verticalmente excitada e horizontalmente emitida, e $G =$
 fator $G = 1,05$. Os valores de intensidades totais foram
 calculados a partir das medições paralela e
 perpendicular usando a equação: Intensidade Total =
 5 $[I_{VV} + 2GI_{VH}]$, em que I_{VV} = intensidade da luz
 verticalmente excitada e verticalmente emitida, I_{VH} =
 intensidade da luz verticalmente excitada e
 horizontalmente emitida, e $G =$ fator $G = 1,05$.

Os valores de anisotropia foram convertidos
 10 em fração de FP ligado usando-se a equação: Fração
 ligada = $(r - r_{livre}) / (r - r_{livre}) + R(r_{ligado} - r)$, em
 que r = anisotropia, r_{livre} = anisotropia do ligante
 fluorescente na ausência de enzima, r_{ligado} = anisotropia
 do ligante fluorescente na presença de uma quantidade
 15 saturante da enzima, R = razão de intensidades do
 ligante fluorescente livre e ligado = 0,92. Gráficos da
 concentração do composto contra a fração ligada são
 ajustados para a solução exata da equação de inibição
 competitiva para determinar o valor K_i , considerando um
 20 único sítio de ligação competitiva, em que I_0 =
 Concentração Total do Inibidor, K_i = Constante de
 Dissociação do Inibidor, K_d = Constante de Dissociação
 do Ligante Fluorescente, f_B = Fraction Ligante

Fluorescente Ligado, E_0 = Concentração Total da Enzima
e L_0 = Concentração Total do Ligante.

$$5 \quad I_0 = \left[\frac{K_d F_b}{1 - F_b} + K_i \right] \left[\frac{E_0(1 - F_b)}{K_d F_b} - 1 - \frac{L_0(1 - F_b)}{K_d} \right]$$

Exemplo 281

Ensaio de Agrecanase 2 com Base em Células

Articulações carpais bovinas foram obtidas de
10 animais jovens (1 - 2 semanas de idade), desinfectadas
com Wescodyne a 10% (Steris Corporation, St. Louis,
MO), seguido por etanol a 70%. Tampões de cartilagem
articular em toda a profundidade foram colhidos usando-
se um saca-rolhas e, então, fatiados para gerar discos
15 de cartilagem articular individuais de cerca de 6 mm de
largura e 1 mm de espessura. Esses discos de cartilagem
(explantes) foram usados para o ensaio de explante.

Os explantes de cartilagem foram cultivados a
37°C durante 5 dias em uma atmosfera umidificada de 5%
20 de CO₂ em ar, em meio de cultura de explante de
cartilagem. Os explantes foram lavados com os meios, e
1 explante pesado por poço foi colocado em um disco de
cultura de 96 poços, com 0,2 mL de meio e 6 - 8
replicatas por tratamento, e cultivados durante 3 dias

na presença ou ausência de IL-1 humana recombinante (rhIL-1, 5 ng/mL, Sigma, St. Louis, MO), e presença ou ausência de compostos de teste. Os meios foram trocados todos os dias. O teor de agregano no meio foi medido todos os dias pelo ensaio de Azul de Dimetilmetileno (DMMB), usando sulfato de condroitina C como um padrão. O agregano medido foi expresso por peso da cartilagem.

Dados do Ensaio

Composto	Agg-2 FRET IC50 Mediana (nM)	Agg-2 INIB Median
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-fenoxiacetamida	1218	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	350	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-nitrofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	488	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-nitrofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	953	
N-[(2-clorofenil)(8-hidróxi-5-nitroquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida	938	
N-[(8-hidróxi-5-nitroquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-fenoxiacetamida	1351	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-fluorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	1215	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-nitrofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	1207	

N-[(S)-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	1345	
N-[(R)-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	1224	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-fenoxiacetamida	2000	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	1550	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-furil)metil]-2-fenoxiacetamida	2426	
[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]carbamato de benzila		40
[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]carbamato de benzila		50
[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-furil)metil]carbamato de benzila		30
[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(piridin-2-il)metil]carbamato de benzila		50
N-[(4-cloro-1-hidróxi-2-naftil(fenil)metil)-2-fenoxiacetamida		30
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(5-metil-2-furil)metil]-2-fenoxiacetamida	2325	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-furil)metil]-2-fenoxiacetamida	3459	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(5-fenil-2-furil)metil]-2-fenoxiacetamida		50
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-3-fenilpropanamida		20

N-[1,3-benzodioxol-5-il(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida	1565	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3,4-dimetoxifenil)metil]-2-fenoxiacetamida	5189	
[1,3-benzodioxol-5-il(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]carbamato de benzila	1562	
N-[(6-cloro-1,3-benzodioxol-5-il)(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida	1367	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-nitrofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	1226	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-nitrofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	1222	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-metil-2-tienil)metil]-2-fenoxiacetamida	1367	
N-[3-aminofenil(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida	4588	
N-[3-aminofenil(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida	4361	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(1-metil-1-H-1,2,3-benzotriazol-5-il)metil]-2-fenoxiacetamida	1300	
N-2-benzil-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]glicinamida	3749	
metanossulfonato de 5-cloro-7-[[3-[(metilsulfonil)amino]fenil][(fenoxiacetil)		2

amino]metil]quinolin-8-ila		
N-[[3-acetilamino)fenil](5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida	3759	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-N-2-(1-naftilmetil)glicinamida	1564	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-(4-fenilpiperidin-1-il)acetamida		5
N-2-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-N-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]glicinamida	2746	
N-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-N-2-(piridin-3-ilmetil)glicinamida		32
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-N-2-(piridin-4-ilmetil)glicinamida		29
N-[(2Z)-1-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-2-metóxi-3-fenilprop-2-en-1-il]-2-fenoxiacetamida		50
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-isopropilfenil)metil]-2-fenoxiacetamida		45
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]-2-(4-pentilfenóxi)acetamida		50
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-		47

clorofenil)metil]-2-(4-propilfenóxi)acetamida		
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(1-metil-1H-indol-2-il)metil]-2-fenoxiacetamida		51
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(1-metil-1H-indol-3-il)metil]-2-fenoxiacetamida		51
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(quinolin-4-il)metil]-2-fenoxiacetamida		41
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(quinolin-5-il)metil]-2-fenoxiacetamida	3518	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-metoxifenil)metil]-2-fenoxiacetamida	2339	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-metoxifenil)metil]-2-fenoxiacetamida	1844	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-fluorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	2201	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-hidroxifenil)metil]-2-fenoxiacetamida		61
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-oxo-4H-cromen-3-il)metil]-2-fenoxiacetamida		71
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)[3-(4-clorofenóxi)fenil]metil]-2-fenoxiacetamida		51
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-piridin-4-ilfenil)metil]-2-fenoxiacetamida		48
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4H-pirazolo[1,5-c][1,3]tiazol-2-il)-metil]-2-fenoxiacetamida		40
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-		41

morfolin-4-ilfenil)metil]-2-fenoxiacetamida		
N-[(2E)-1-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)hex-2-en-1-il]-2-fenoxiacetamida		47
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(cicloex-1-en-1-il)metil]-2-fenoxiacetamida		42
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(1H-indol-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida		69
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(1H-indol-4-il)metil]-2-fenoxiacetamida	2076	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)[4-(feniletinil)fenil]metil]-2-fenoxiacetamida		50
(3-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)[(fenoxiacetil)amino]metil]fenil)acetato de etila	1446	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-nitrofenil)metil]-2-fenoxiacetamida		58
N-[(2E)-1-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)but-2-en-1-il]-2-fenoxiacetamida	2528	
N-[1-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)prop-2-en-1-il]-2-fenoxiacetamida		38
ácido (3-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)[(fenoxiacetil)amino]metil]fenil)acético	4480	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(9-fenantril)metil]-2-fenoxiacetamida		51
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-fenilacetamida	2526	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]-2-fenilacetamida	1542	

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-fluorofenil)metil]-2-fenilacetamida	2142	
N-[[3-(benzilóxi)-4-rnetoxifenil](5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenilacetamida		4
N-[(2E)-1-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-3-fenilprop-2-en-1-il]-2-fenilacetamida	50000	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-metil-2-tienil)metil]-2-fenilacetamida	2539	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)[4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil]metil]-2-fenoxiacetamida	1072	
N-[(R)-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	970	
N-[(S)-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	876	
N-[(5-bromo-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-fenoxiacetamida	2479	
N-[[8-hidróxi-5-(1H-pirrol-1-il)quinolin-7-il](fenil)metil]-2-fenoxiacetamida	1643	
N-[[5-(dimetilamino)-8-hidroxiquinolin-7-il](fenil)metil]-2-fenoxiacetamida		58
N-[(5-amino-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-fenoxiacetamida		50
N-[(8-hidróxi-5-pirrolidin-1-il)quinolin-7-il)(fenil)metil]-2-fenoxiacetamida	10467	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-fenoxiacetamida	780	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-	457	

nitrofenil)metil]-2-fenoxiacetamida		
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-furil)metil]-2-fenoxiacetamida	3900	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3,4-dimetoxifenil)metil]-2-fenoxiacetamida	1062	

Composto	Agg-2 FRET IC50 Mediana (nM)	Agg-2 INIB mediar
N-[(8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-fenoxiacetamida	2475	
N-[(8-hidroxiquinolin-7-il)(4-metilfenil)metil]-2-fenoxiacetamida	3012	
N-[(8-hidroxiquinolin-7-il)(4-metoxifenil)metil]-2-fenoxiacetamida	4414	
N-[(2-clorofenil)(8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida	2496	
N-[(4-clorofenil)(8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida	3380	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-fenoxiacetamida	1218	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-metilfenil)metil]-2-fenoxiacetamida	759	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-metoxifenil)metil]-2-fenoxiacetamida	1117	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	350	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-	829	

clorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida		
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-nitrofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	488	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-nitrofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	953	
N-[(8-hidroxiquinolin-7-il)(4-metoxifenil)metil]-2-(4-metilfenóxi)acetamida	2830	
N-[(8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-(4-metoxifenóxi)acetamida	3342	
N-[(8-hidroxiquinolin-7-il)(metoxifenil)metil]-2-(4-fenoxifenóxi)acetamida	3221	
N-[(8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-(4-metilfenóxi)acetamida	2469	
N-[(8-hidroxiquinolin-7-il)(4-metoxifenil)metil]-2-(4-metoxifenóxi)acetamida	4511	
N-[(8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-(4-fenoxifenóxi)acetamida	908	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(metoxifenil)metil]-2-(4-metilfenóxi)acetamida	774	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-(4-metoxifenóxi)acetamida	1379	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-metoxifenil)metil]-2-(4-fenoxifenóxi)acetamida		5
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-(4-metilfenóxi)acetamida	1898	

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-metoxifenil)metil]-2-(4-metoxifenóxi)acetamida	938	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-(4-fenoxifenóxi)acetamida		5
N-[(8-hidroxiquinolin-7-il)(4-nitrofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	2395	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(piridin-3-il)metil]-2-fenoxiacetamida	1920	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-tienil)metil]-2-fenoxiacetamida	1220	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3,5-dimetoxifenil)metil]-2-fenoxiacetamida	1093	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3,4-diclorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	1360	
N-[(3-fluorofenil)(8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida	2765	
N-[[4-dimetilamino)fenil](8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida	5541	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-hidróxi-3-metoxifenil)metil]-2-fenoxiacetamida	7302	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-fluorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	624	
N-[(3-cloro-4-fluorofenil)(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida	1039	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)	1020	

il)(fenil)metil]-2-(4-clorofenóxi)acetamida		
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-metoxifenil)metil]-2-(piridin-3-ilóxi)acetamida	2980	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-metoxifenil)metil]-2-(3-(dimetilamino)fenóxi]acetamida	1673	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-metoxifenil)metil]-2-(4-cloro-3-metilfenóxi)acetamida		5
2-[4-(acetilamino)fenóxi]-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-metoxifenil)metil]acetamida	3394	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]-2-[3-(dimetilamino)fenóxi]acetamida	1725	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]-2-[4-cloro 3-metilfenóxi]acetamida		5
2-(4-tert-butilfenóxi)-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]acetamida		4
2-[4-(acetilamino)fenóxi]-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]acetamida	2397	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-metilfenil)-2-fenoxiacetamida	1852	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-	1658	

nitrofenil)metil]-2-(piridin-3-ilóxi) acetamida		
2-(4-acetilfenóxi)-N-[(5-cloro-8- hidroxiquinolin-7-il)(3-nitrofenil)metil] acetamida	2333	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3- nitrofenil)metil]-2-(4-cloro-3-metilfenóxi) acetamida		5
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3- nitrofenil)metil]-2-(3,5-diclorofenóxi) acetamida		5
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3- fluorofenil)metil]-2-(piridin-3-ilóxi) acetamida		5
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3- fluorofenil)metil]-2-[(3-(dimetilamino) fenóxi]acetamida	1334	
2-(4-tert-butilfenóxi)-N-[(5-cloro-8- hidroxiquinolin-7-il)(3-fluorofenil)metil] acetamida		4
2-[4-(acetilamino)fenóxi]-N-[(5-cloro-8- hidroxiquinolin-7-il)(3-fluorofenil)metil] acetamida	3372	
N-[(2-clorofenil)(8-hidróxi-5-nitroquinolin- 7-il)metil]-2-fenoxiacetamida	938	
N-[(8-hidróxi-5-nitroquinolin-7-il)(2- metilfenil)metil]-2-fenoxiacetamida	854	
N-[(8-hidróxi-5-nitroquinolin-7- il)metil]-2-fenoxiacetamida	1351	

il) (fenil)metil]-2-fenoxiacetamida		
N-[(5-fluoro-8-hidroxiquinolin-7-il) (fenil)metil]-2-fenoxiacetamida	4840	
N-1-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-clorofenil)metil]-N-2-piridin-3-ilglicinamida	16861	
N-1-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-clorofenil)metil]-N-2-(4-cloro-3-metilfenil)glicinamida	1483	
N-2-(4-tert-butilfenil)-N-1-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-clorofenil)metil]glicinamida		5
N-1-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-metilfenil)metil]-N-2-piridin-3-ilglicinamida	9786	
N-1-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-metilfenil)metil]-N-2-(4-cianofenil)glicinamida	1011	
N-2-(4-acetilfenil)-N-1-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-metilfenil)metil]glicinamida	1118	
N-1-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-metilfenil)metil]-N-2-[3-(dimetilamino)fenil]glicinamida	1926	
N-1-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-metilfenil)metil]-N-2-(4-cloro-3-metilfenil)glicinamida	1575	
N-2-(4-tert-butilfenil)-N-1-[(5-cloro-8-		5

hidroxiquinolin-7-il) (4-metilfenil)metil] glicinamida		
N-1-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (3-nitrofenil)metil]-N-2-piridin-3-ilglicinamida	1559	
N-2-(4-acetilfenil)-N-1-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (3-nitrofenil)metil]glicinamida	1068	
N-1-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (3-nitrofenil)metil]-N-2-(4-cloro-3-metilfenil)glicinamida	1194	
N-2-(4-acetilamino)-N-1-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (3-nitrofenil)metil]glicinamida	2766	
N-1-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (3-fluorofenil)metil]-N-2-piridin-3-ilglicinamida	15112	
N-1-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (3-fluorofenil)metil]-N-2-(4-cloro-3-metilfenil)glicinamida	1432	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-fluorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	1215	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-cianofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	2322	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2,4-dimetilfenil)metil]-2-fenoxiacetamida		61
N-1-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2,5-dimetilfenil)metil]-2-fenoxiacetamida	1493	

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-nitrofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	1207	
N-[(2-cloro-4-hidroxiifenil)(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida	1937	
N-[(2-cloro-4-fluorofenil)(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida	1086	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)[2-(trifluorometil)fenil]metil]-2-fenoxiacetamida	831	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2,4-diclorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida		5
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-cloro-5-nitrofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	523	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-metilfenil)metil]-4-fenilbutanamida		4
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]-4-fenilbutanamida		4
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-metilfenil)metil]-4-fenilbutanamida		4
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-nitrofenil)metil]-4-fenilbutanamida	1150	
N-[(2-clorofenil)(8-hidr3xi-5-metilquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida	2417	
N-[(8-hidr3xi-5-metilquinolin-7-il)(3-nitrofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	1322	
N-[(8-hidr3xi-5-metilquinolin-7-il)(2-	3514	

metilfenil)metil]-2-fenoxiacetamida		
N-[(5-bromo-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	794	
N-[(5-bromo-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-nitrofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	622	
N-[(5-bromo-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-metilfenil)metil]-2-fenoxiacetamida	1001	
N-1-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]-N-2-metil-N-2-fenilglicinamida	996	
N-2-benzil-N-1-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]-N-2-metilglicinamida	1308	
N-2--benzil-N-1-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]glicinamida	1885	
N-1-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-fluorofenil)metil]-N-2-metil-N-2-fenilglicinamida	1250	
N-2-benzil-N-1-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-fluorofenil)metil]-N-2-metilglicinamida	1440	
N-2-benzil-N-1-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-fluorofenil)metil]glicinamida	1701	
2-(benzilóxi)-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-fluorofenil)metil]acetamida	828	
N-1--[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-metilfenil)metil]-N-2-metil-N-2-	776	

fenilglicinamida		
N-2-benzil-N-1-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-metilfenil)metil]-N-2-metilglicinamida	1276	
N-2-benzil-N-1-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-metilfenil)metil]glicinamida	1832	
2-(benzilóxi)-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-metilfenil)metil]acetamida	695	
N-1-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-nitrofenil)metil]-N-2-metil-N-2-fenilglicinamida	559	
N-2-benzil-N-1-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-nitrofenil)metil]-N-2-metilglicinamida	819	
N-2-benzil-N-1-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-nitrofenil)metil]glicinamida	765	
N-[(5-cloro-8-metoxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-fenoxiacetamida		50
N-[(5-cloro-8-metoxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida		32
N-[(S)-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	1345	
N-[(R)-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	1224	
N-[(8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]benzamida	4696	
N-[(8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]acetamida		50

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]benzamida	1312	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]acetamida	19718	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-fenoxiacetamida	2000	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	1550	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-nitrofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	1226	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-nitrofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	1222	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-fluorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	2201	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-nitrofenil)metil]-2-fenoxiacetamida		58
N-[(R)-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	970	
N-[(S)-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	876	
N-[(8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]benzamida	5470	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-fenoxiacetamida	780	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-nitrofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	457	
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-metoxifenil)metil]-2-fenoxiacetamida	1000	

Composto	Agg1 IC50 (nM)	Agg2 (nM)
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-fenoxiacetamida	> 22000	200
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	> 22000	155
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-metoxifenil)metil]-2-fenoxiacetamida	48% a 667000	230
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-fluorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	46% a 22200	220
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-morfolin-4-ilfenil)metil]-2-fenoxiacetamida	59% a 22000	43% a
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-hidroxifenil)metil]-2-fenoxiacetamida	11000 +/- 3000	62% a
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-nitrofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	48% a 7400	58% a
ácido 2-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)[(fenoxiacetil)amino]metil]benzóico		
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-metoxifenil)metil]-2-fenoxiacetamida	44% a 22000	180
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-nitrofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	53% a 22000	122
(3-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)[(fenoxiacetil)amino]metil)fenil)acetato de etila	41% a 22000	50% a
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)[3-(4-metoxifenóxi)fenil]metil]-2-fenoxiacetamida	57% a 7400	110
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)[3-(4-	51% a 22000	52% a

clorofenóxi) fenil]metil]-2-fenoxiacetamida		
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)[3-(4-metilfenóxi) fenil]metil]-2-fenoxiacetamida	52% a 22,000	58% a
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-fenoxifenil)metil]-2-fenoxiacetamida	> 67000	410
N-[[3-(benzilóxi) fenil](5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida	47% a 22200	48% a
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-fluorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	48% a 67000	120
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-nitrofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	>20000	120
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)[4-(dimetilamino) fenil]metil]-2-fenoxiacetamida	54% a 2500	160
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)[4-(dietilamino) fenil]metil]-2-fenoxiacetamida	22000 67000	280
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)[4-(dibutilamino) fenil]metil]-2-fenoxiacetamida	40% a 66700	52% a
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-isopropilfenil)metil]-2-fenoxiacetamida	47% a 33000	45% a
N-[[4-(alilóxi) fenil](5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida	52% a 22000	200
N-[(4-butoxifenil)(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida	50% a 67000	55% a
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-hex-1-in-1-ilfenil)metil]-2-fenoxiacetamida	47% a 50000	48% a

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)[4-(feniletinil)fenil]metil]-2-fenoxiacetamida	48% a 7400	58% a
N-[[4-(benzilóxi)fenil](5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida	> 67000	440
N-[bifenil-4-il(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida	> 200,000	540
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-piridin-4-ilfenil)metil]-2-fenoxiacetamida	4700 +/- 500	48% a
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-1H-pirazol-1-il)lfenil]metil]-2-fenoxiacetamida	5800	120
N-[[4-(4-tert-butil-1,3-tiazol-2-il)fenil](5-cloro-8hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida	42% a 66700	49% a
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)[4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil]metil]-2-fenoxiacetamida	4680	107
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3,4-dimetilfenil)metil]-2-fenoxiacetamida	66000-200000	150
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3,4-dimetoxifenil)metil]-2-fenoxiacetamida	>1500	528
N-[[3-(benzilóxi)-4-metoxifenil](5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida	54 % a7500	104
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-furil)metil]-2-fenoxiacetamida	51% a 67000	242
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(5-metil-2-furil)metil]-2-fenoxiacetamida	>22000	232

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-furil)metil]-2-fenoxiacetamida	>22000	345
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(5-fenil-2-furil)metil]-2-fenoxiacetamida	>22000	> 50
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-metil-2-tienil)metil]-2-fenoxiacetamida	33% a 33000	136
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(1H-indol-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida	48% a 7400	69% a
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(1H-indol-4-il)metil]-2-fenoxiacetamida	41% a 800	210
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(1-metil-1H-indol-3-il)metil]-2-fenoxiacetamida	46% a 11000	53% a
N-[1,3-benzodioxol-4-il(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida	54% a 7400	140
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(quinolin-8-il)metil]-2-fenoxiacetamida	55% a 22000	220
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(quinolin-4-il)metil]-2-fenoxiacetamida	34% a 11000	45% a
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(quinolin-5-il)metil]-2-fenoxiacetamida	46 %a 22000	350
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-metóxi-1-naftil)metil]-2-fenoxiacetamida	62% a 22000	800
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(9-fenantril)metil]-2-fenoxiacetamida	54% a 33000	51% a 1
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(6-metóxi-2-naftil)metil]-2-fenoxiacetamida	50% a 22200	230
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2,3-	51% a 7400	850

diidro-1,4-benzodioxin-6-il)metil]-2-fenoxiacetamida		
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(quinolin-3-il)metil]-2-fenoxiacetamida	39% a 16700	130
N-[1-benzofuran-2-il)(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida	49% a 66700	400-1
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(1-metil-1H-indol-2-il)metil]-2-fenoxiacetamida	48% a 11000	57% a
N-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2,3-diidro-1-benzofuran-5-il)metil]-2-fenoxiacetamida	43% a 7400	240
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2,2-dimetil-3,4-diidro-2H-cromen-6-il)-2-fenoxiacetamida	55% a 66700	140
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-oxo-4H-cromen-3-il)metil]-2-fenoxiacetamida	~ 11000	72% a
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(6-metil-4-oxo-4H-cromen-3-il)metil]-2-fenoxiacetamida	43 % 7400	120
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4H-pirazolo[1,5-c][1,3]tiazol-2-il)-metil]-2-fenoxiacetamida	42% a 7000 - 22000	40% a
N-[1,3-benzodioxol-5-il(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida	>22000	156
N-[(6-cloro-1,3-benzodioxol-5-il)(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-	>30,000	136

fenoxiacetamida		
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(1-metil-1-H-1,2,3-benzotriazol-5-il)metil]-2-fenoxiacetamida	>20000	130
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(5,6-diidro-8-H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)metil]-2-fenoxiacetamida	> 20000	620
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(5,6-diidro-4-H-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-il)metil]-2-fenoxiacetamida	> 20000	~ 25
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-3-fenilpropanamida	qu	> 50
[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]carbamato de benzila	> 100,000	> 67,
[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]carbamato de benzila	> 67,000	~250
[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(piridin-2-il)mehil]carbamato de benzila	> 67,000	~250
[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-furil)metil]carbamato de benzila	> 20,000	> 20,
[1,3-benzodioxol-5-il(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]carbamato de benzila	>3000	156
N-[1-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)prop-2-en-1-il]-2-fenoxiacetamida	50% a 800	38% a
N-[(2E)-1-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)but-2-en-1-il]-2-fenoxiacetamida	40% a 800	252
N-[(2E)-1-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-	30% a 800	47% a

il)hex-2-en-1-il]-2-fenoxiacetamida		
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(cicloex-1-en-1-il)metil]-2-fenoxiacetamida	1000-8000	42% a
N-[(2E)-1-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-3-fenilprop-2-en-1-il]-2-fenoxiacetamida	50% a 7500	160
N-[(2Z)-1-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-2-metóxi-3-fenilprop-2-en-1-il]-2-fenoxiacetamida	47% a 11000	50% a
[1-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-2-feniletil]carbamato de benzila	> 67000	> 28.
N-[1-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-3-fenilpropil]-2-fenoxiacetamida	56% a 22000	170
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-fenilacetamida	20% a 1200	252
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]-2-fenilacetamida	29% a 1200	154
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-fluorofenil)metil]-2-fenilacetamida	33% a 3700	214
N-[[3-(benzilóxi)-4-rnetoxifenil](5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenilacetamida	36% a 1200	47% a
N-[(2E)-1-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-3-fenilprop-2-en-1-il]-2-fenilacetamida	45% a 200000	500
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-metil-2-tienil)metil]-2-fenilacetamida	52% a 20000	253
N-[(8-hidróxi-5-nitroquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-fenoxiacetamida	19300	50% a
N-[(2-clorofenil)(8-hidróxi-5-nitroquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida	11400	50% a

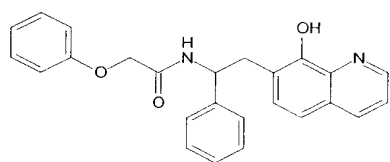
N-[(5-bromo-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-fenoxiacetamida	64% a 22200	247
N-[(5-bromo-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-cloroacetamida	22000-67000	540
N-[(4-cloro-1-hidróxi-2-naftil(fenil)metil)-2-fenoxiacetamida	> 22,000	> 67,
N-[3-aminofenil(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida	>2000	458
metanossulfonato de 5-cloro-7-[[3-[(metilsulfonil)amino]fenil] [(fenoxiacetil)amino]metil]quinolin-8-ila	>20000	>300
N-[[3-acetilamino]fenil](5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida	>20000	375
2-cloro-N-(3-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) [(fenoxiacetil)amino]metil]fenil)acetamida	~ 20000	147
N-(3-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) [(fenoxiacetil)amino]metil]fenil)-N-2-N-2-dimetilglicinamida	22000-67000	290
N-(3-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) [(fenoxiacetil)amino]metil]fenil)-N-2-metilglicinamida	22000-67000	350
ácido (3-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) [(fenoxiacetil)amino]metil]fenil)acético	37% a 2500	448
2-(4-bromofenóxi)-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]acetamida	44% a 2500	1800
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)	54% a 7500	180

metil]-2-(3,4,5-trimetoxifenóxi)acetamida		
2-(bifenil-4-ilóxi)-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]acetamida	7400 - 20000	200
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-(3,5-dimetoxifenóxi)acetamida	66-200	50 % ~600-
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]-2-(4-pentilfenóxi)acetamida	44% a 33000	50% a : nM
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]-2-(4-propilfenóxi)acetamida	44% a 1100	47% a
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]-2-(4-isopropilfenóxi)acetamida	56% a 50000	140
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]-2-(4-ciclopentilfenóxi)acetamida	> 20,000	240
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]-2-(3-etilfenóxi)acetamida	48% a 10000	128
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]-2-(3,5-dimetoxifenóxi)acetamida	~ 22000	100
2-(bifenil-4-ilóxi)-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]acetamida	66000-200000	330
2-(4-bromofenóxi)-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]acetamida	22000-67000	240

2-(1,3-benzodioxol-5-ilóxi)-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil] acetamida	7400 - 20000	100
N-[(5-bromo-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-N-2-(1-naftilmetil)glicinamida	7400 - 20000	1200-
N-2-benzil-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]glicinamida	>20000	374
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-N-2-(1-naftilmetil)glicinamida	17500 +/- 6600	156
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-(4-fenilpiperidin-1-il)acetamida	~ 11000	~370
N-2-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-N-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]glicinamida	>11000	274
N-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-N-2-(piridin-2-ilmetil)glicinamida	> 50000	387
N-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-N-2-(piridin-3-ilmetil)glicinamida	>67000	>110
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-N-2-(piridin-4-ilmetil)glicinamida	>67000	>110
N-2-(bifenil-4-ilmetil)-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]glicinamida	> 20000	129
N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]-N-2(1-naftilmetil)glicinamida	~20000	137
N-2-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]	13700 +/- 2300	180

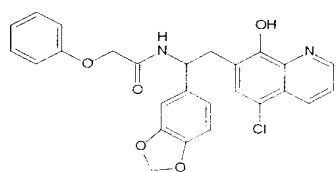
glicinamida		
N-[(5-amino-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-fenoxiacetamida	57% a 22200	50% a 2
N-[[5-(dimetilamino)-8-hidroxiquinolin-7-il](fenil)metil]-2-fenoxiacetamida	~25000	33300-1
N-[[8-hidr3xi-5-(1H-pirrol-1-il)quinolin-7-il](fenil)metil]-2-fenoxiacetamida	54% a 200000	164
N-[(8-hidr3xi-5-pirrolidin-1-ilquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-fenoxiacetamida	49% a 22200	1046
N-[(R)-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	49% a 22200	970
N-[(S)-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida	54% a 22200	876

Composto	Agg-1 IC50 (µM)	Agg-2 IC50 (µM)
	ou % de	ou % de
	Inibição	Inibição



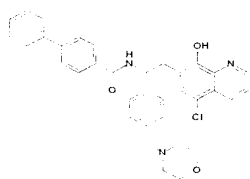
N-[2-(8-Hidroxiquinolin-7-il)-1-feniletil]-2-fenoxiacetamida

2,1 +/- 0,3 59% a 10



67% a 22 µM 9,6 +/-

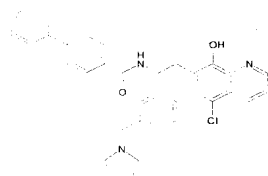
N-[1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-2-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)etil]-2-fenoxiacetamida



N-{2-(5-Cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-1-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]etil}bifenil-4-carboxamida

59% a 22 μ M

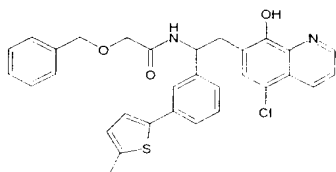
50% a 2



N-{2-(5-Cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-1-[3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]etil}bifenil-4-carboxamida

5,9 +/- 1,3

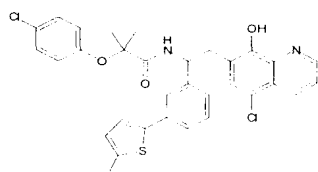
3,4 +/-



2-(Benzilóxi)-N-(2-(5-
cloro-8-hidroxiquinolin-7-
il)-1-[3-(5-metil-2-
tienil)fenil]etil)acetamida

48% a 66,7 μ M

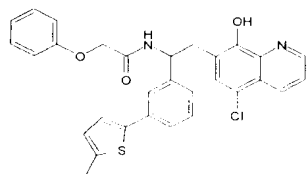
56% a 2



N-(2-(5-Cloro-8-
hidroxiquinolin-7-il)-1-
[3-(5-metil-2-
tienil)fenil]etil)-2-(4-
clorofenóxi)-2-
metilpropanamida

47% a 66,7 μ M

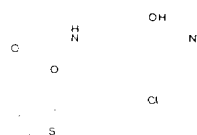
51% a 2



N-(2-(5-Cloro-8-
hidroxiquinolin-7-il)-1-
[3-(5-metil-2-
tienil)fenil]etil)-2-
fenoxiacetamida

42% a 66,7 μ M

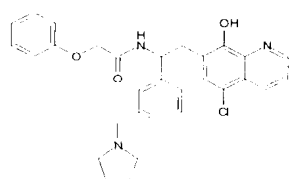
58% a 2



2-(4-tert-Butilfenóxi)-N-
{2-(5-cloro-8-
hidroxiquinolin-7-il)-1-[3-
(5-metil-2-
tienil) fenil]etil}acetamida

46% a 22 μ M

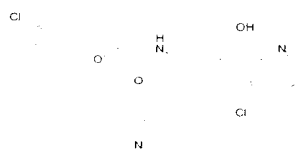
56% a 2



N-{2-(5-Cloro-8-
hidroxiquinolin-7-il)-1-
[3-(pirrolidin-1-
ilmetil) fenil]etil}-2-
fenoxiacetamida

56% a 200 μ M

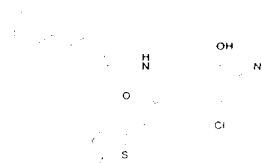
20,0 +/-



N-{2-(5-Cloro-8-
hidroxiquinolin-7-il)-1-
[3-(pirrolidin-1-
ilmetil) fenil]etil}-2-(4-
clorofenóxi)-2-
metilpropanamida

50% a 66,7 μ M

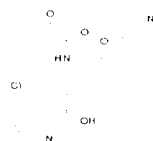
49% a 2



N-[2-(5-Cloro-8-
hidroxiquinolin-7-il)-1-
[3-(5-metil-2-
tienil)fenil]etil}bifenil-
4-carboxamida

54% a 200 μ M

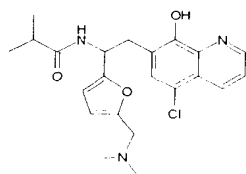
50% a 5



N-[2-(5-Cloro-8-
hidroxiquinolin-7-il)-1-
{5-[(dimetilamino)metil]-
2-furil}etil]-2-
fenoxiacetamida

16,8 $\pm$ 2,8

68% a 2



N-[2-(5-Cloro-8-
hidroxiquinolin-7-il)-1-
{5-[(dimetilamino)metil]-
2-furil}etil]-2-
metilpropanamida

56% a 200 μ M

49% a 2

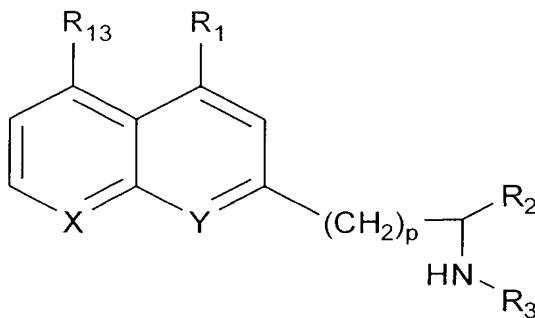
Quando as faixas são aqui usadas para propriedades físicas, como peso molecular, ou propriedades químicas, como fórmulas químicas, todas as combinações e subcombinações de faixas de modalidades
5 específicas devem ser incluídas.

A exposição de cada patente, pedido de patente e publicação citada ou descrita neste documento é aqui incorporada por referência, em sua inteireza.

Aqueles versados na técnica perceberão que
10 inúmeras alterações e modificações podem ser feitas nas modalidades preferidas da invenção, e que essas alterações e modificações podem ser feitas sem sair do espírito da invenção. Consequentemente, pretendem-se que as reivindicações anexas cubram todas essas
15 variações equivalentes que estiverem dentro do verdadeiro espírito e âmbito da invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de Fórmula (I):



(I)

5 or seu sal farmaceuticamente aceitável,

caracterizado pelo fato de que:

X é -N-, e Y é -COR₄, ou Y é -N-, e X é -COR₄;

p é 0 ou 1;

10 R₁ e R₁₃ são, cada um independentemente, hidrogênio, halogênio, -OR₇, -CN, -C₁-C₆-alquila, -C₂-C₆-alcenila, -C₂-C₆-alcinila, -NO₂, -NR₅R₆, -SO₂NR₅R₆, -COR₇, -COOR₇, -C₅-C₇-cicloalquila ou -C₅-C₇-arila, em que
15 (a) um ou mais dos átomos de carbono no grupo alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila ou arila são, cada um independentemente, opcionalmente substituídos com um átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, e (b) a alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila ou arila é opcionalmente substituída com um halogênio ou uma -C₁-
20 C₃-alquila, contanto que, quando X é -N-, então, R₁₃

seja hidrogênio, e, quando Y é -N-, então, R₁ seja hidrogênio;

R₂ é hidrogênio, -C₁-C₆-alquila, -C₂-C₆-alcenila, -C₂-C₆-alcinila, -C₅-C₇-arila, -C₅-C₁₀-arilalquila, -C₅-C₁₀-arilalcenila, -C₇-C₁₂-hidrocarboneto
 5 bicíclico em que pelo menos um grupo cíclico é aromático, C₉-C₁₅-hidrocarboneto tricíclico, em que pelo menos um grupo cíclico é aromático ou -COR₇, em que (a) um ou mais dos átomos de carbono no grupo alquila,
 10 alcenila, alcinila, arila, arilalquila, arilalcenila, hidrocarboneto bicíclico ou hidrocarboneto tricíclico são, cada um independentemente, opcionalmente substituídos com um átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, e (b) o grupo alquila, alcenila, alcinila,
 15 arila ou arilalquila, arilalcenila, hidrocarboneto bicíclico ou hidrocarboneto tricíclico é opcionalmente substituído com uma ou mais hidroxila, halogênio, oxigênio, -C₁-C₆-alquila, -C₂-C₆-alcenila, -C₂-C₆-alcinila, -C₅-C₇-cicloalquila, -C₁-C₃-alquil-C₅-C₇-
 20 cicloalquila, -C₅-C₇-arila, -C₅-C₁₀-arilalquila, -C₅-C₁₀-arilalcenila, -C₅-C₁₀-arilalcinila, -NO₂, -CH₂NR₅R₆, -NR₅R₆, -NR₅SO₂R₆, -SO₂NR₅R₆, -SO₂R₇, -COR₇, -C₁-C₃-alquil-COR₇, -COOR₇ ou -CONR₅R₆, em que (1) um ou mais dos átomos de carbono no grupo alquila, alcenila, alcinila,

cicloalquila, arila, arilalquila, arilalcenila ou arilalcinila são, cada um independentemente, opcionalmente substituídos com um átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, e (2) o grupo alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila, arila arilalquila, arilalcenila ou arilalcinila é opcionalmente substituído com um halogênio, uma $-C_1-C_3$ -alquila ou uma $-C_5-C_7$ -arila;

R_3 é hidrogênio, $-C_1-C_6$ -alquila, $-C_2-C_6$ -alcenila, $-C_2-C_6$ -alcinila, $-C_5-C_7$ -arila, $-C_5-C_7$ -cicloalquila, $-R_8-C_5-C_7$ -cicloalquila, $-C_5-C_{10}$ -arilalquila, $-C_7-C_{12}$ -hidrocarboneto bicíclico ou $-R_{12}-C_7-C_{12}$ -hidrocarboneto bicíclico em que pelo menos um grupo cíclico é aromático, $-SO_2NR_5R_6$, $-COR_7$, $-COOR_7$, $-CONR_5R_6$, $-COR_8-B-R_9$, ou $-R_8-B-R_9$, em que (a) um ou mais dos átomos de carbono no grupo alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila, arila, arilalquila ou hidrocarboneto bicíclico são, cada um independentemente, opcionalmente substituídos com um átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, e (b) o grupo alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila, arila, arilalquila ou hidrocarboneto bicíclico é opcionalmente substituído com um a três substituintes independentemente selecionados de halogênio, $-C_1-C_4$ -alquila, $-C_2-C_3$ -alcinila, $-C_5-C_7$ -arila, $-NR_5R_6$, $-C\equiv N$, e $-COR_7$;

R_4 é hidrogênio, $-C_1-C_6$ -alquila, $-C_2-C_6$ -alcenila, $-C_2-C_6$ -alcinila, $-SO_2NR_5R_6$, $-SO_2R_7$, $-COR_7$, $-COOR_7$ ou $-CONR_5R_6$, em que (a) um ou mais dos átomos de carbono no grupo alquila, alcenila, ou alcinila são, cada um independentemente, opcionalmente substituídos com um átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, e (b) o grupo alquila, alcenila ou alcinila é opcionalmente substituído com um halogênio ou uma $-C_1-C_3$ -alquila;

R_5 e R_6 são, cada um independentemente, hidrogênio, $-C_1-C_6$ -alquila, $-C_2-C_6$ -alcenila, $-C_2-C_6$ -alcinila, $-COR_7$, $-C_5-C_7$ -arila, ou $-C_5-C_{10}$ -arilalquila, em que (a) um ou mais dos átomos de carbono no grupo alquila, alcenila, alcinila, arila ou arilalquila são, cada um independentemente, opcionalmente substituídos com um átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, e (b) o grupo alquila, alcenila, alcinila, arila ou arilalquila é opcionalmente substituído com um halogênio, um oxigênio ou uma $-C_1-C_3$ -alquila;

R_7 é hidrogênio, $-C_1-C_6$ -alquila, $-C_2-C_6$ -alcenila, $-C_2-C_6$ -alcinila, $-C_5-C_7$ -arila, ou $-C_5-C_{10}$ -arilalquila, em que (a) um ou mais dos átomos de carbono no grupo alquila, alcenila, alcinila, arila ou arilalquila são, cada um independentemente, opcionalmente substituídos com um átomo de nitrogênio,

enxofre ou oxigênio, e (b) o grupo alquila, alcenila, alcinila, arila ou arilalquila é opcionalmente substituído com um a três substituintes independentemente selecionados de halogênio, -C₁-C₃-
 5 alquila, -C₅-C₇-arila, e -NR₅R₆, -OR₅;

R₈ é -C₁-C₆-alquila, -C₂-C₆-alcenila, ou -C₂-C₆-alcinila, em que (a) um ou mais dos átomos de carbono no grupo alquila, alcenila ou alcinila, são, cada um independentemente, opcionalmente substituídos
 10 com um átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, e (b) o grupo alquila, alcenila ou alcinila é opcionalmente substituído com um halogênio ou uma -C₁-C₃-alquila;

R₉ é hidrogênio, -C₁-C₆-alquila, -C₂-C₆-alcenila, -C₂-C₆-alcinila, -C₅-C₇-arila, -C₅-C₁₀-
 15 arilalquila ou -C₇-C₁₂-hidrocarboneto bicíclico em que pelo menos um grupo cíclico é aromático, em que (a) um ou mais dos átomos de carbono no grupo alquila, alcenila, alcinila, arila, arilalquila ou hidrocarboneto bicíclico são, cada um
 20 independentemente, opcionalmente substituídos com um átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, e (b) o grupo alquila, alcenila, alcinila, arila, arilalquila ou hidrocarboneto bicíclico é opcionalmente substituído com um a três substituintes independentemente

selecionados de halogênio, $-C_1-C_4$ -alquila ramificada, uma $-C_5-C_7$ -arila, $B-C_5-C_7$ -arila, $-NR_5R_6$, e $-COR_7$, e em que um a três átomos de carbono sejam, cada um independentemente, opcionalmente substituídos com um
 5 átomo de oxigênio ou nitrogênio;

R_{12} é $-CH_2-$ ou $-CH_2CH_2-$;

B é uma ligação, $-O-$, $-NR_7-$ ou $-S-$.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, de Fórmula (I), **caracterizado** pelo fato de que R_1 é
 10 cloro, bromo ou flúor.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, de Fórmula (I), **caracterizado** pelo fato de que R_1 é $-CH_3$.

4. Composto, de acordo com a reivindicação
 15 1, de Fórmula (I), **caracterizado** pelo fato de que R_1 é hidrogênio.

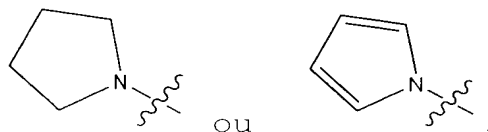
5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, de Fórmula (I), **caracterizado** pelo fato de que R_1 é $-NO_2$.

20 6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, de Fórmula (I), **caracterizado** pelo fato de que R_1 é $-NR_5R_6$.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 6, de Fórmula (I), **caracterizado** pelo fato de que R_1 é $-NH_2$ ou $-N(CH_3)_2$.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 1, de Fórmula (I), **caracterizado** pelo fato de que R_1 é $-C_5-C_7$ -cicloalquila ou $-C_5-C_7$ -arila.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 8, de Fórmula (I), **caracterizado** pelo fato de que R_1 é:



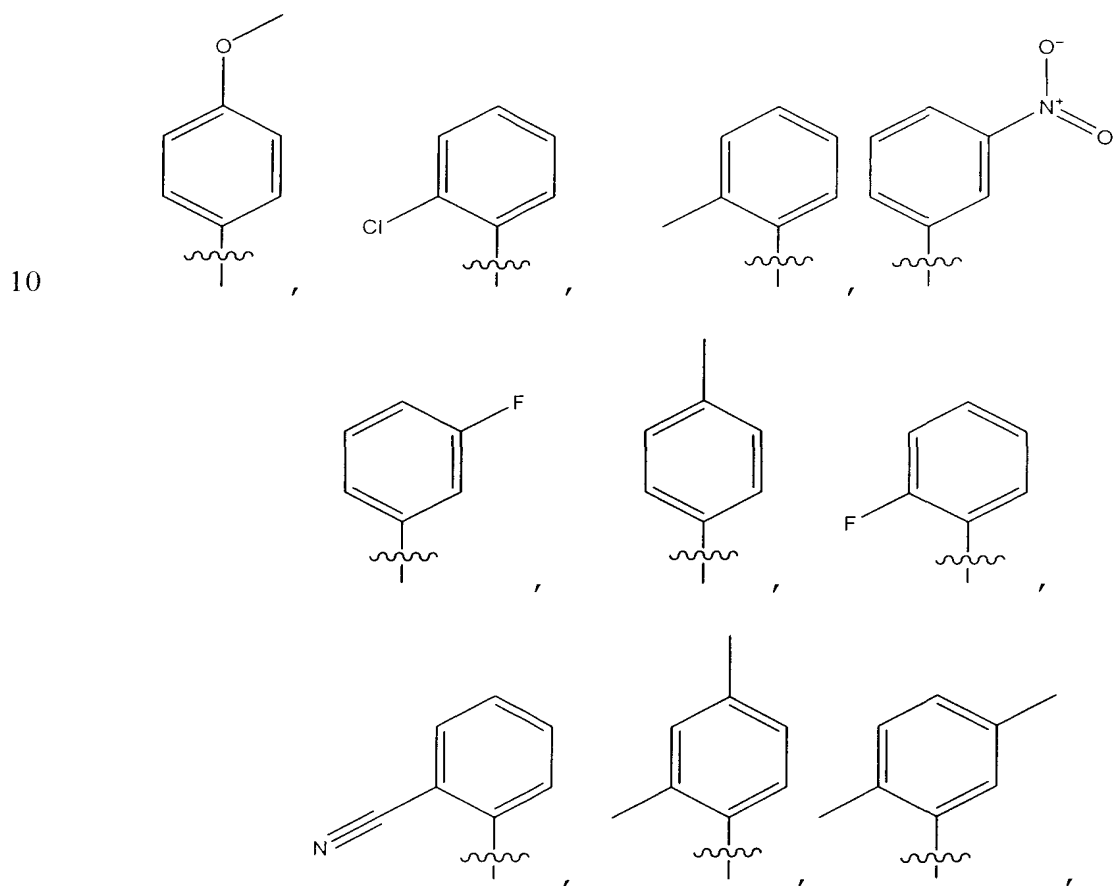
10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, de Fórmula (I), **caracterizado** pelo fato de que R_2 é $-C_5-C_7$ -arila.

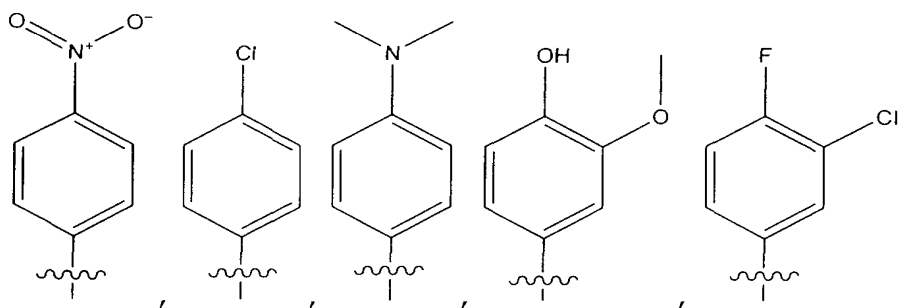
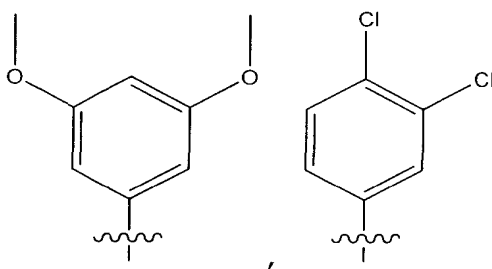
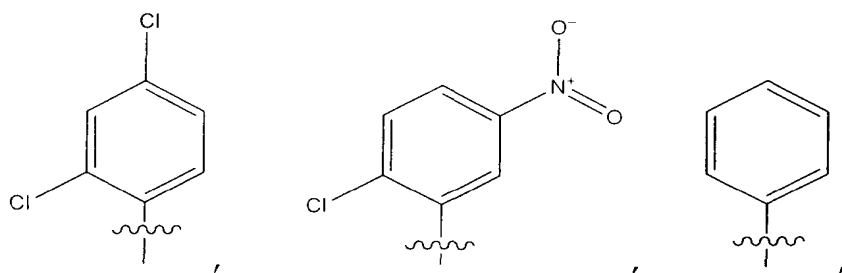
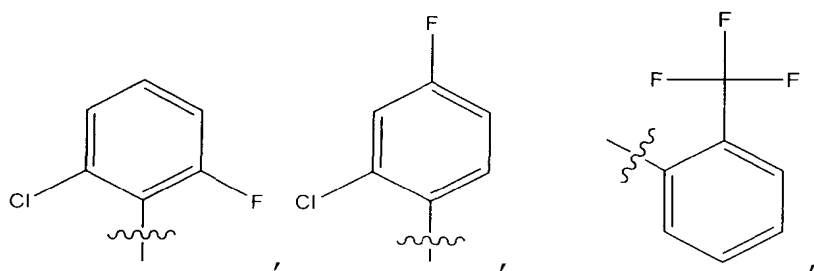
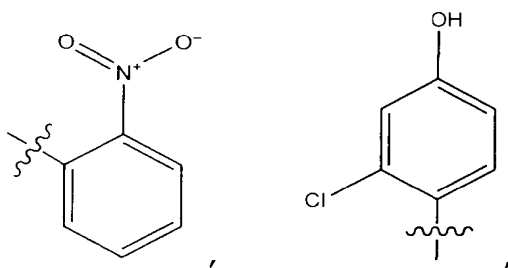
11. Composto, de acordo com a reivindicação 10, de Fórmula (I), **caracterizado** pelo fato de que R_2 é uma $-C_5-C_7$ -arila, que é opcionalmente substituída com um a três substituintes independentemente selecionados de hidroxila, halogênio, $-C_1-C_6$ -alquila, $-C_2-C_6$ -alcinila, $-C_5-C_7$ -arila, $-C_5-C_{10}$ -arilalquila, $-C_5-C_{10}$ -arilalcenila, $-C_5-C_{10}$ -arilalcinila, $-NO_2$, $-C_5-C_7$ -cicloalquila, $-C_1-C_3$ -alquil- $-C_5-C_7$ -cicloalquila, $-BR_9$, $-COR_7$, $-C_1-C_3$ -alquil- $-COR_7$, $-CH_2NR_5R_6$, e $-NR_5R_6$, e em que um a três átomos de carbono da arila ou do substituinte são, cada um independentemente, opcionalmente

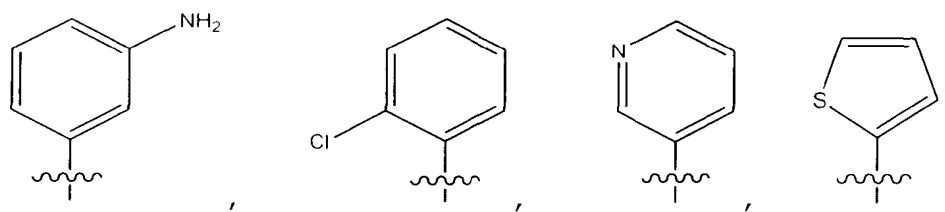
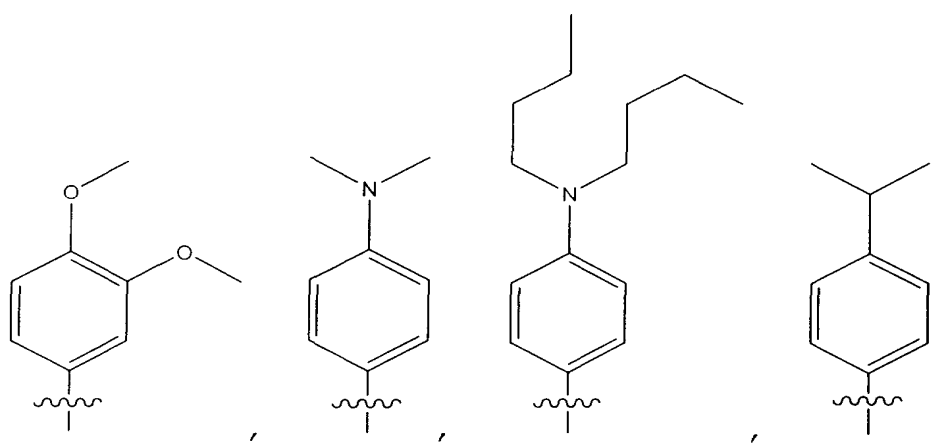
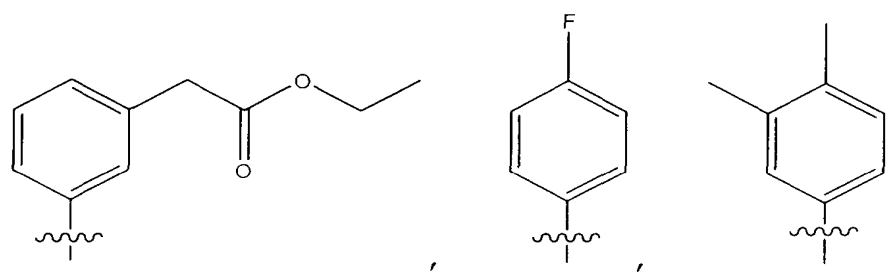
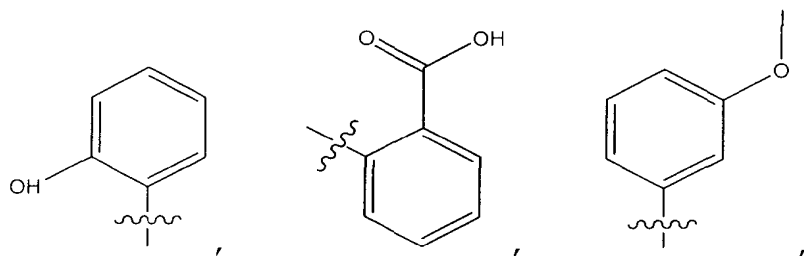
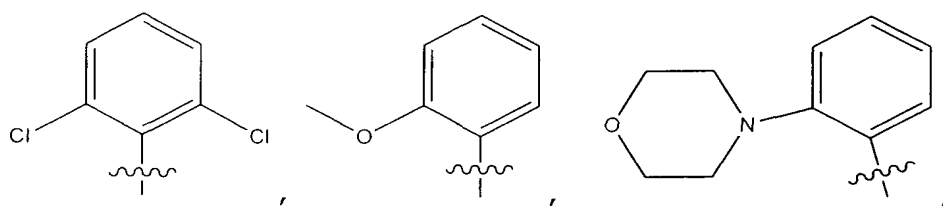
substituídos com um átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, e o substituinte é opcionalmente substituído com um a três átomos de halogênio ou grupos $-C_1-C_3-$ alquila que opcionalmente têm um a três dos átomos de

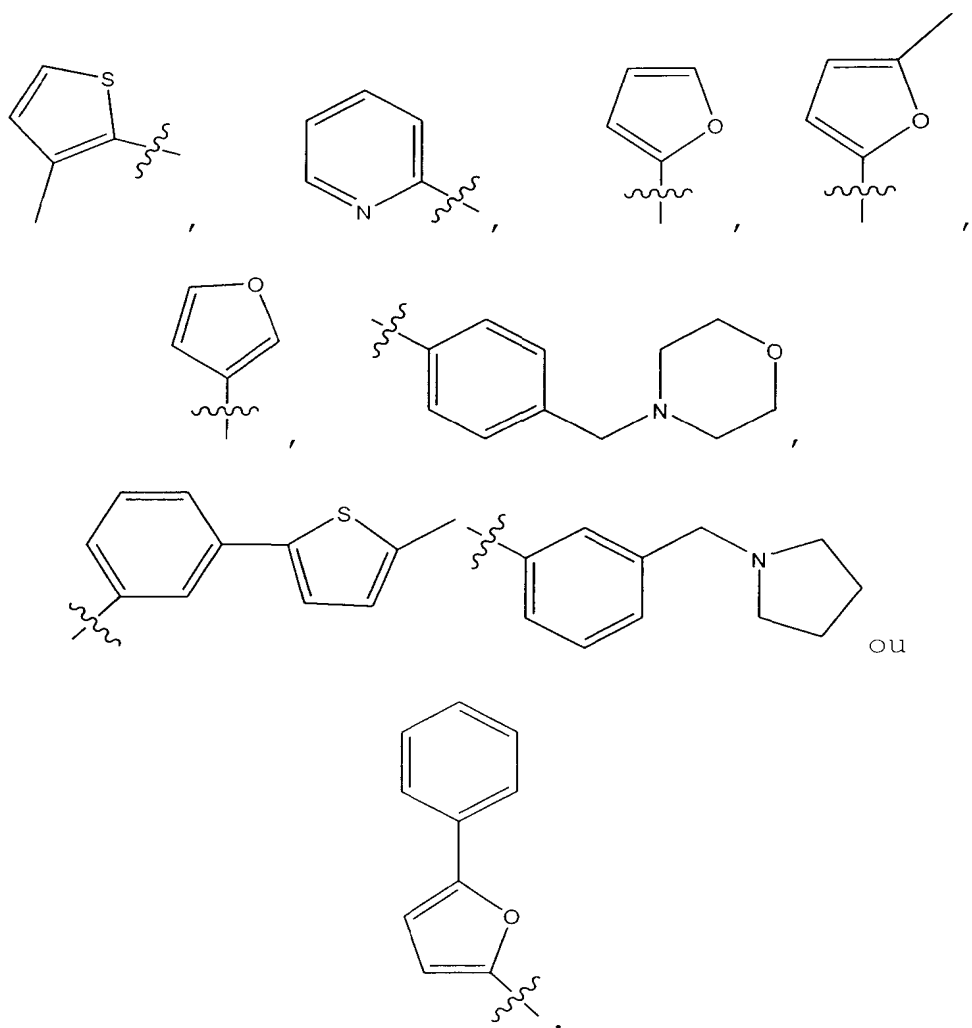
5 carbono, cada um independentemente, substituídos por um átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio.

12. Composto, de acordo com a reivindicação 11, de Fórmula (I), **caracterizado** pelo fato de que R_2 é:

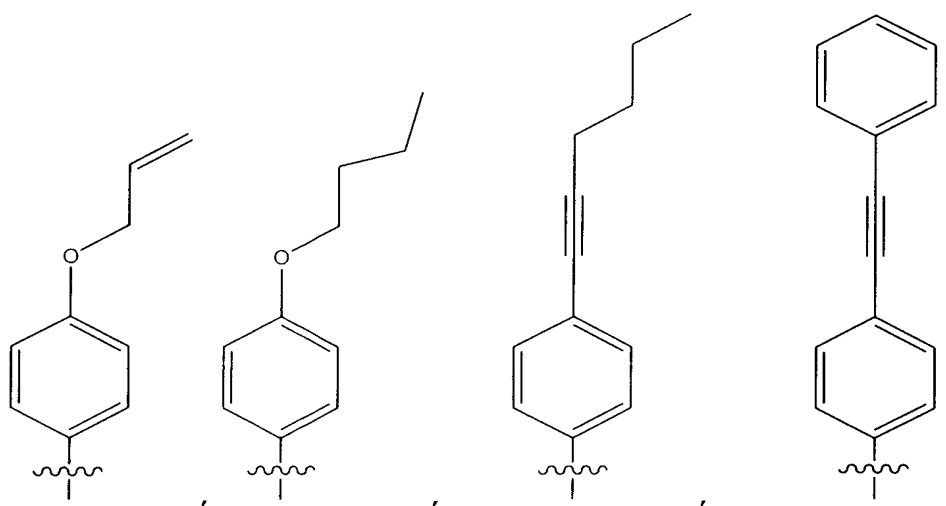
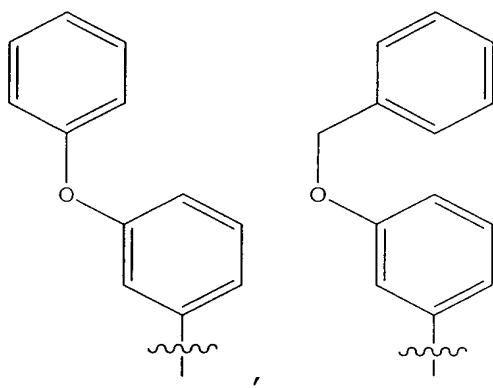
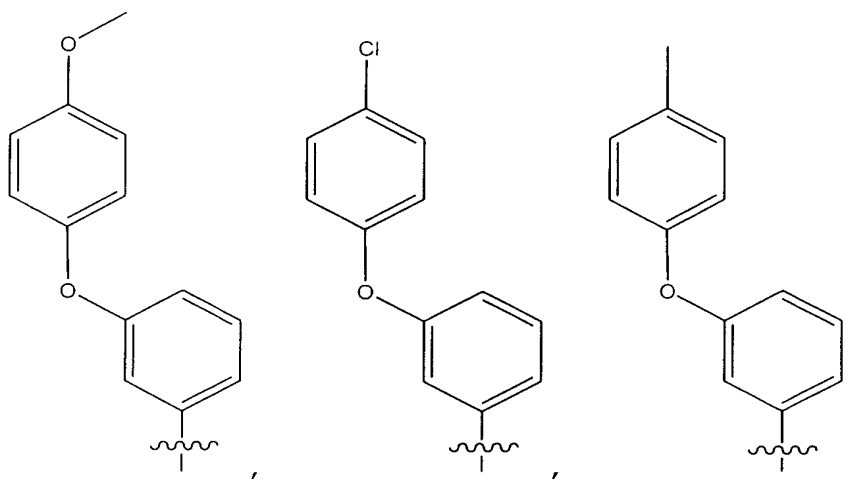


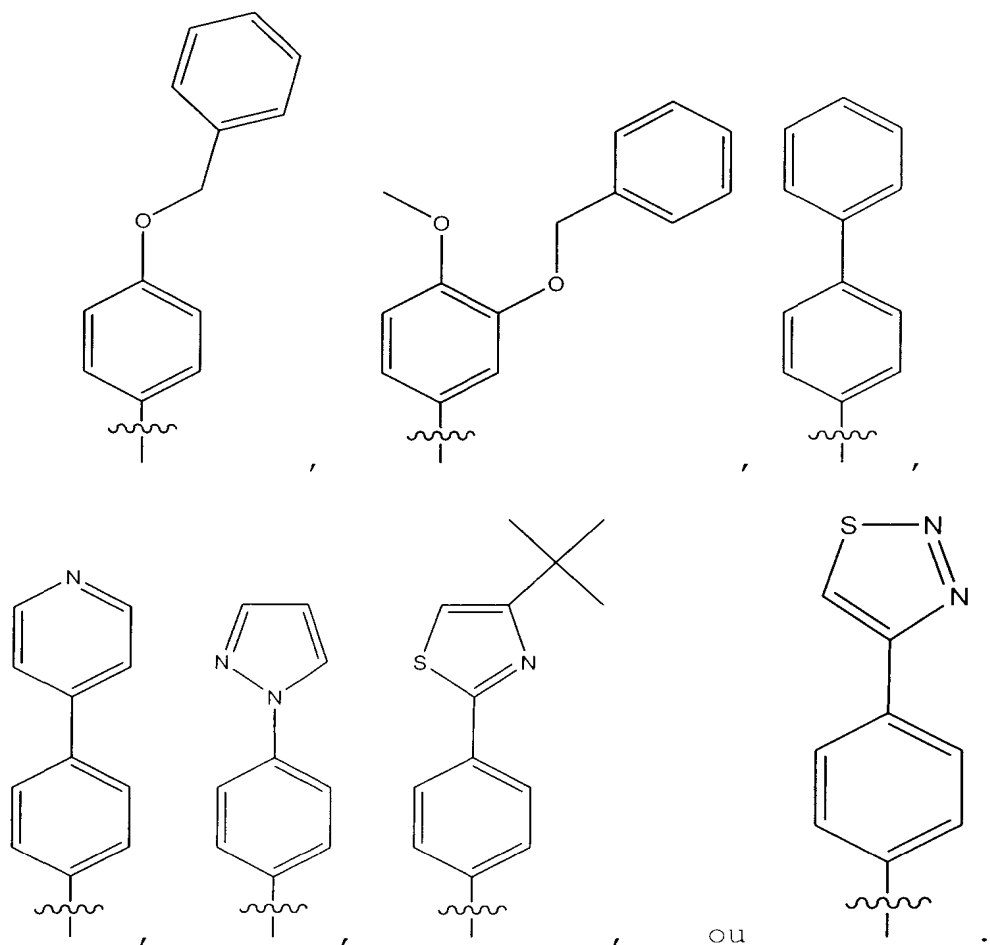






- 5 13. Composto, de acordo com a reivindicação 11, de Fórmula (I), **caracterizado** pelo fato de que R₂ é:





14. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, de Fórmula (I), **caracterizado** pelo fato de que R_2 é um $-C_7-C_{12}$ -hidrocarboneto bicíclico ou $-C_9-C_{15}$ -tricíclico.

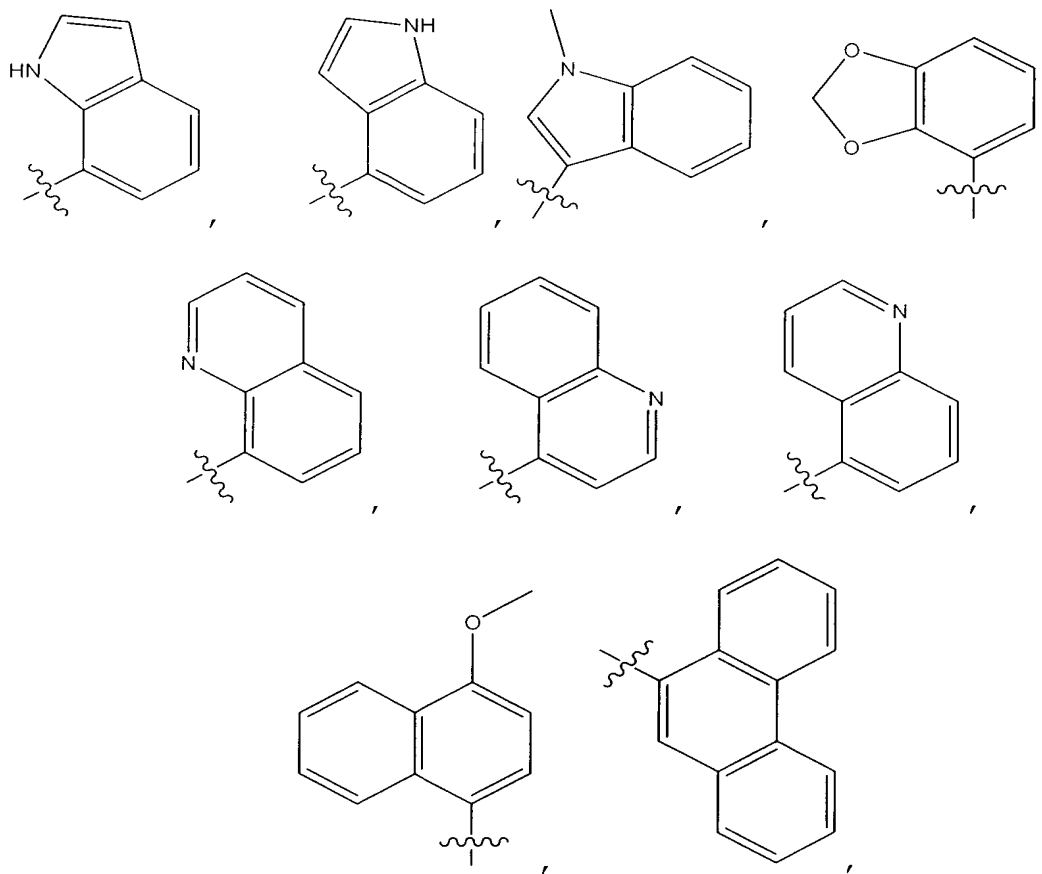
15. Composto, de acordo com a reivindicação 14, de Fórmula (I), **caracterizado** pelo fato de que R_2 é um $-C_7-C_{12}$ -hidrocarboneto bicíclico ou $-C_9-C_{15}$ -tricíclico, em que pelo menos um grupo cíclico é aromático, um a três átomos de carbono são, cada um independentemente, opcionalmente substituídos com um

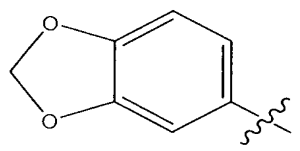
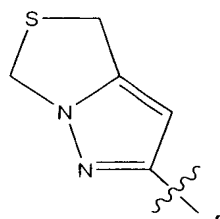
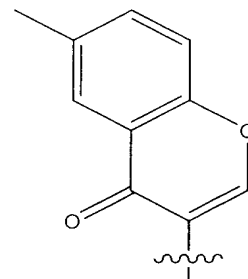
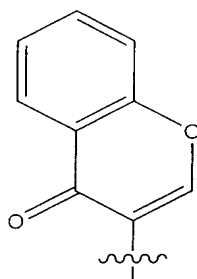
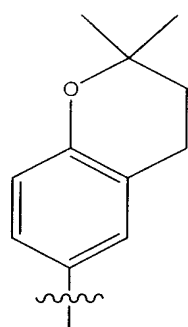
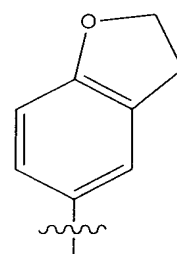
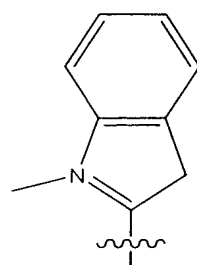
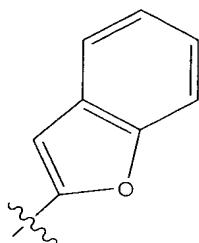
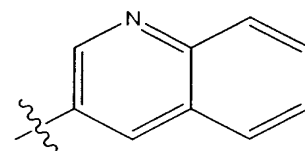
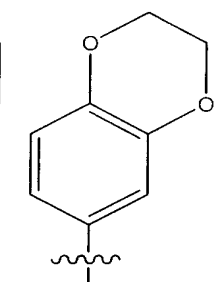
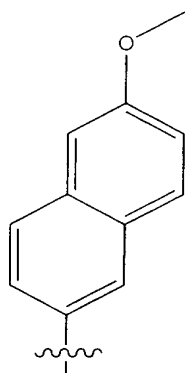
átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, e o grupo hidrocarboneto é opcionalmente substituído com an oxigênio, halogênio, ou um a três grupos $-C_1-C_6$ -alquila com um a três átomos de carbono cada um independentemente opcionalmente substituído com um

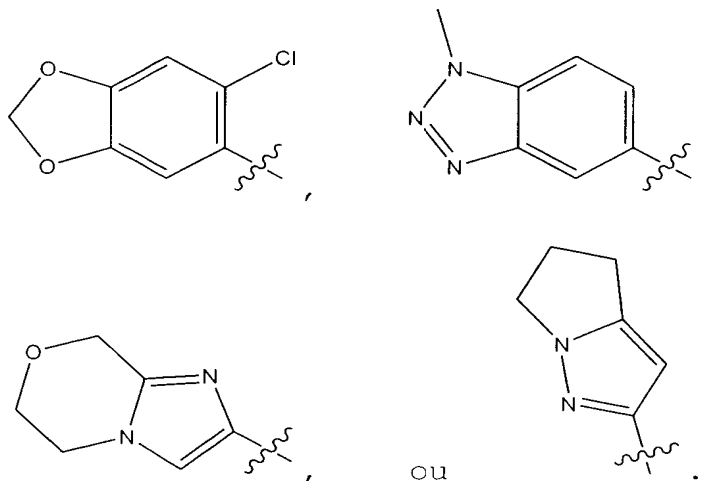
5 átomo de oxigênio.

16. Composto, de acordo com a reivindicação 15, de Fórmula (I), **caracterizado** pelo fato de que R_2 é:

10

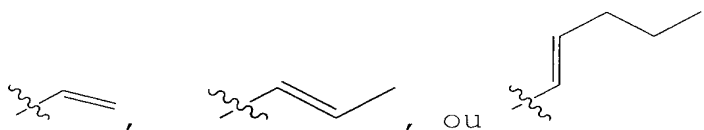






17. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, de Fórmula (I), **caracterizado** pelo fato de que R_2 é $-C_2-C_6$ -alcenila.

18. Composto, de acordo com a reivindicação 17, de Fórmula (I), **caracterizado** pelo fato de que R_2 é:

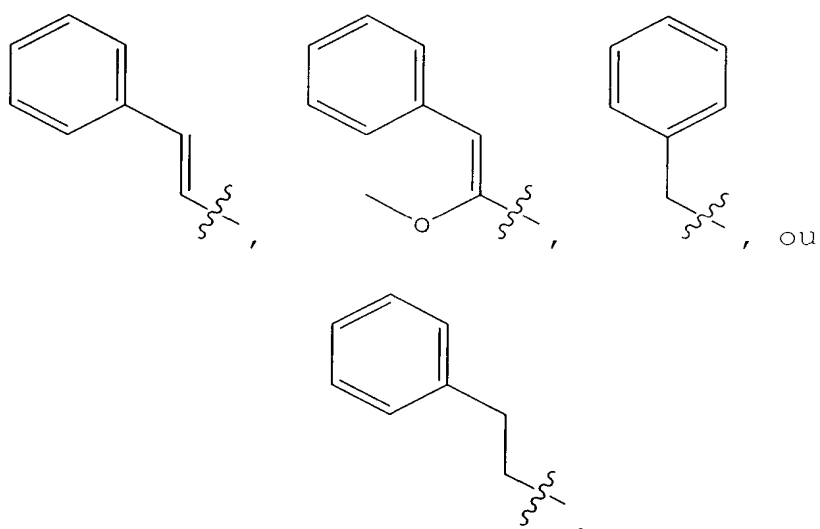


19. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, de Fórmula (I), **caracterizado** pelo fato de que R_2 é $-C_5-C_{10}$ -arilalquila ou $-C_5-C_{10}$ -arilalcenila.

20. Composto, de acordo com a reivindicação 19, **caracterizado** pelo fato de que R_2 é uma $-C_5-C_{10}$ -arilalquila ou $-C_5-C_{10}$ -arilalcenila, que é opcionalmente substituída com um $-C_1-C_6$ -alquila, e em que um a três

átomos de carbono da alquila são, cada um independentemente, opcionalmente substituídos com um átomo de oxigênio.

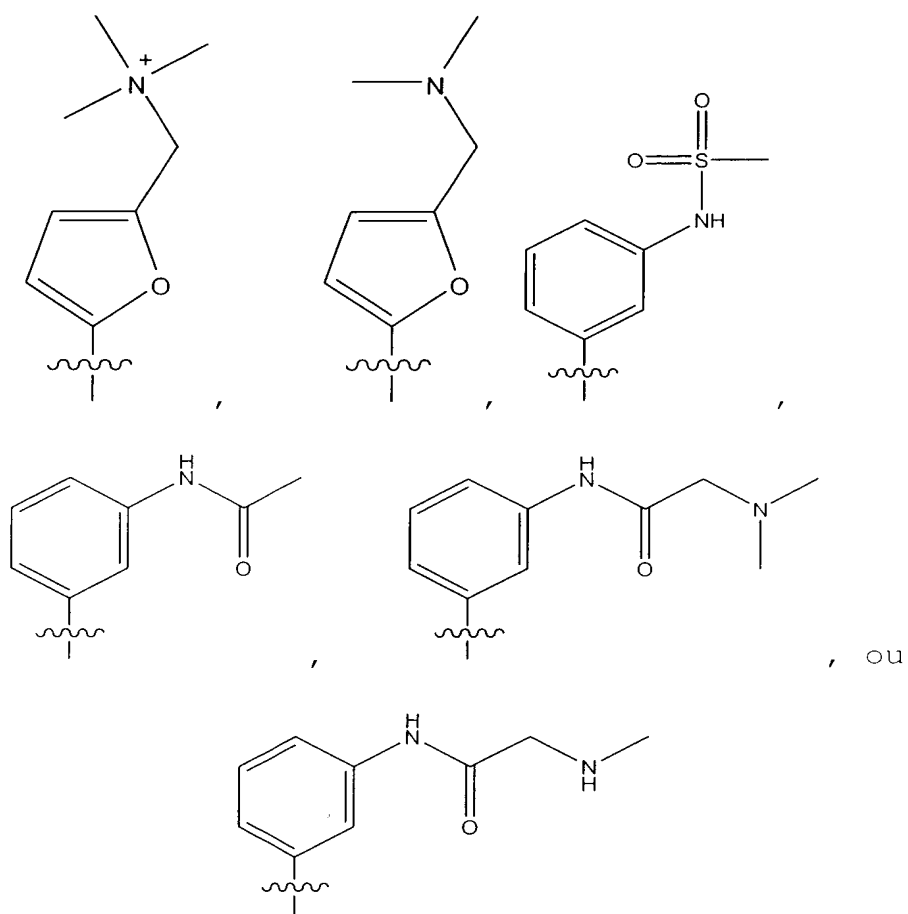
21. Composto, de acordo com a reivindicação 5 20, de Fórmula (I), **caracterizado** pelo fato de que R_2 é:



22. Composto, de acordo com qualquer uma 10 das reivindicações de 1 a 9, de Fórmula (I), **caracterizado** pelo fato de que R_2 é uma $-C_5-C_7$ -arila.

23. Composto, de acordo com a reivindicação 22, de Fórmula (I), **caracterizado** pelo fato de que R_2 é uma $-C_5-C_7$ -arila que é opcionalmente substituída com - 15 $CH_2NR_5R_6$, $-NR_5R_6$ ou $-NR_5SO_2R_6$, e em que um a três dos átomos de carbono são, cada um independentemente, opcionalmente substituídos com um átomo de nitrogênio ou oxigênio.

24. Composto, de acordo com a reivindicação 23, de Fórmula (I), **caracterizado** pelo fato de que R_2 é:

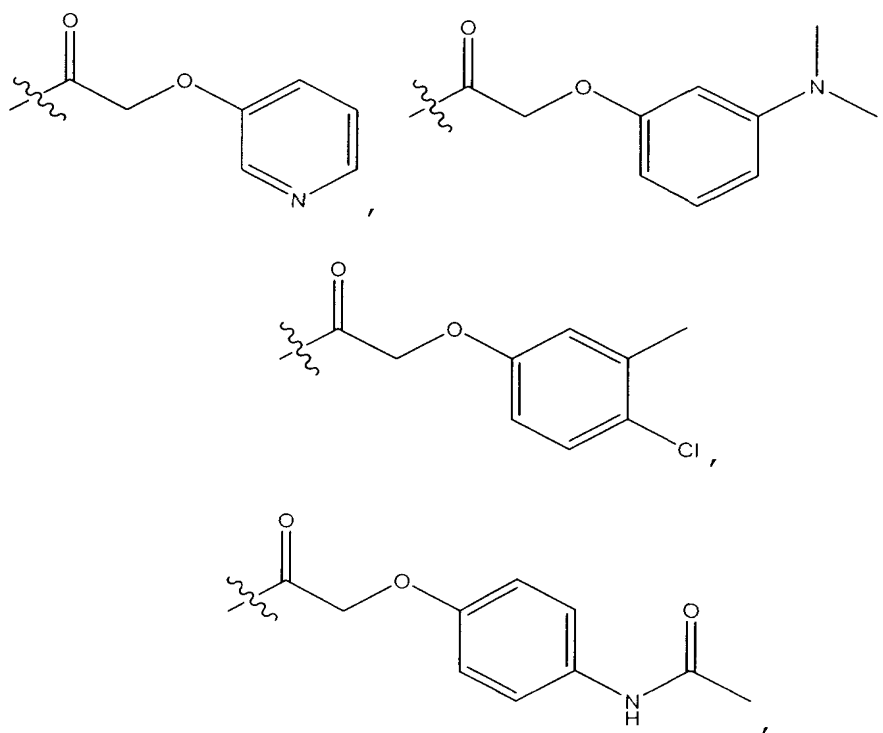


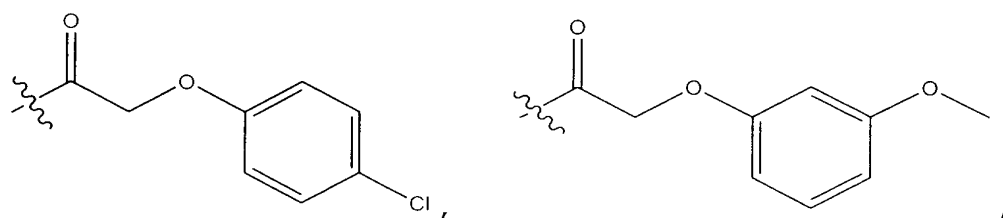
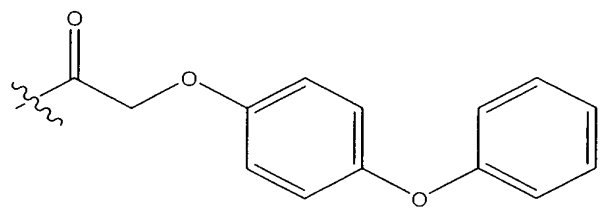
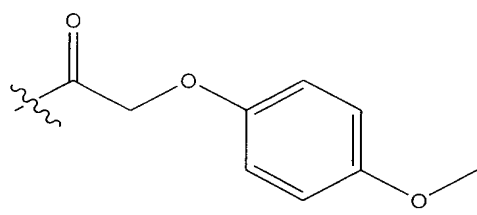
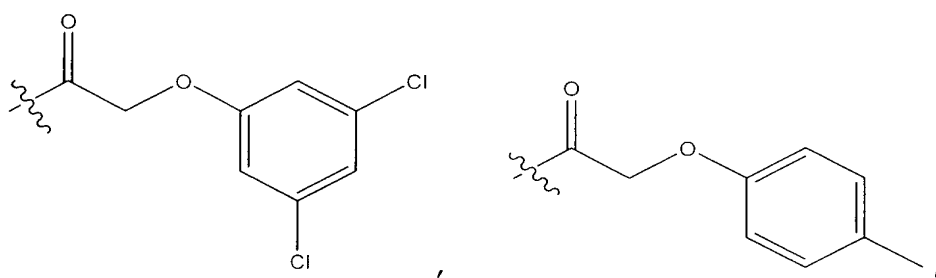
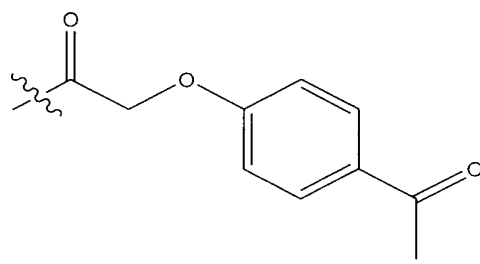
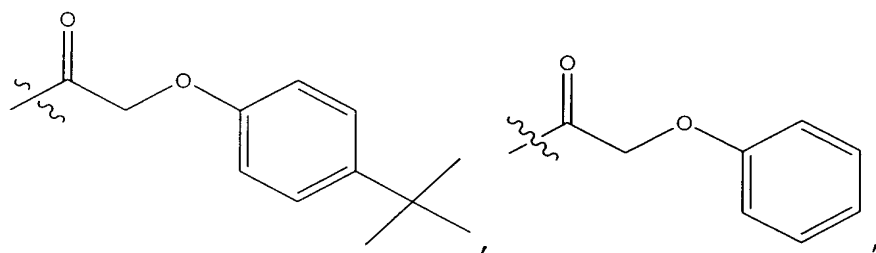
25. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 24, de Fórmula (I), **caracterizado** pelo fato de que R_3 é $-\text{COR}_8-\text{B}-\text{R}_9$ ou $-\text{R}_8-\text{B}-\text{R}_9$.

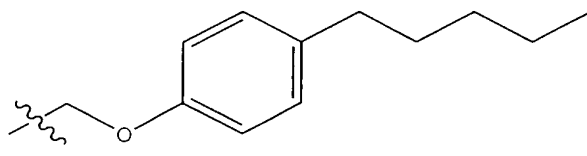
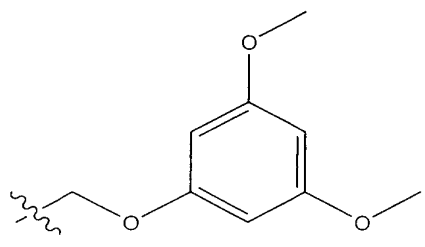
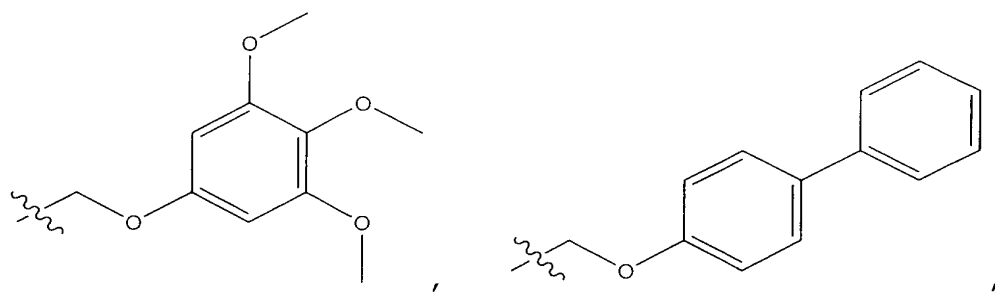
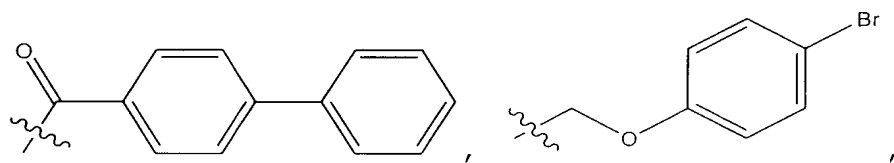
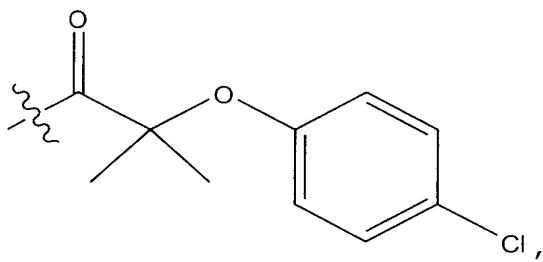
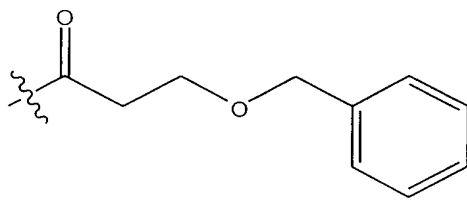
10 26. Composto, de acordo com a reivindicação 25, de Fórmula (I), **caracterizado** pelo fato de que R_3 é $-\text{COR}_8-\text{B}-\text{R}_9$ ou $-\text{R}_8-\text{B}-\text{R}_9$, em que R_8 é a $-\text{C}_1-\text{C}_3$ -alquila, R_9 é uma $-\text{C}_5-\text{C}_7$ -arila ou C_7-C_{12} -hidrocarboneto bicyclico em

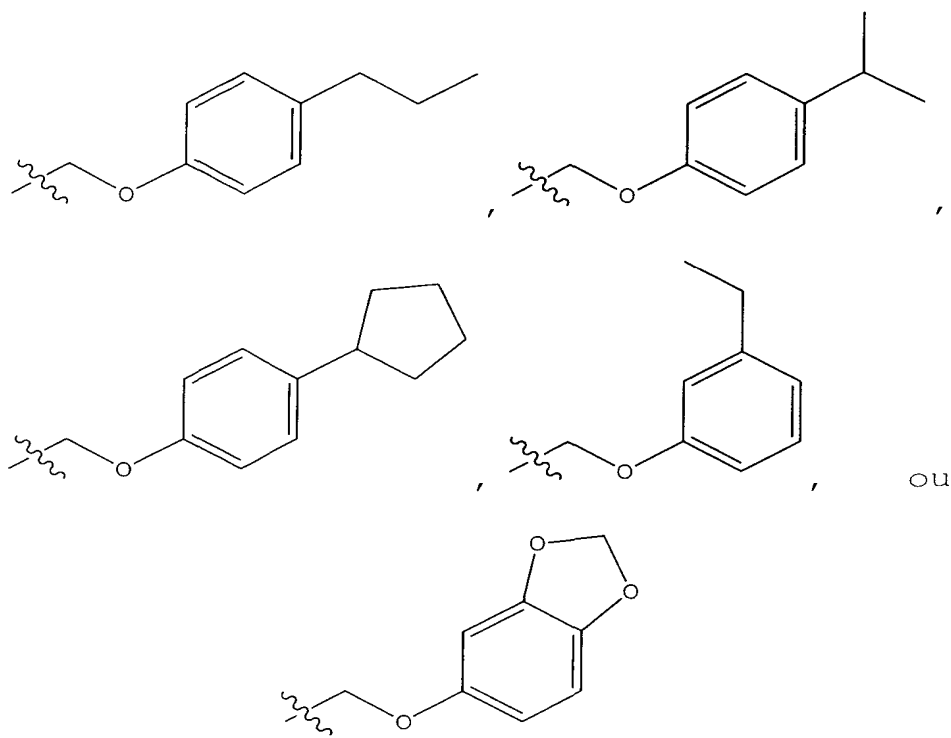
que pelo menos um grupo cíclico é aromático, em que a arila ou hidrocarboneto bicíclico é, cada um independentemente, opcionalmente substituído com um a três átomos de halogênio, grupos $-C_1-C_4$ -alquila, grupos $-C_5-C_7$ -cicloalquila, grupos $-C_5-C_7$ -arila, grupos $-B-C_5-C_7$ -arila, grupos $-NR_5R_6$ ou grupos $-COR_7$, e um a três átomos de carbono são, cada um independentemente, opcionalmente substituídos com um átomo de oxigênio ou nitrogênio, e B é $-O-$.

27. Composto, de acordo com a reivindicação 26, de Fórmula (I), **caracterizado** pelo fato de que R_3 é:







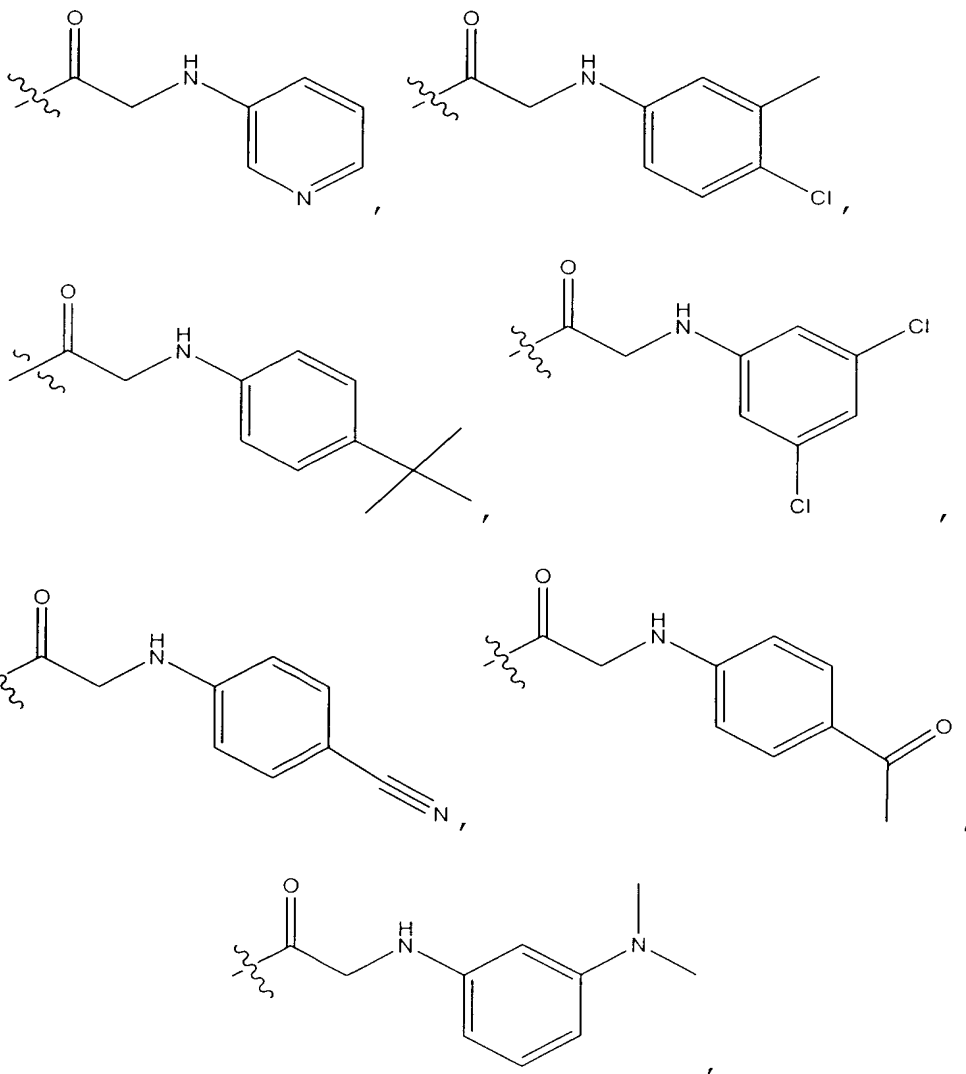


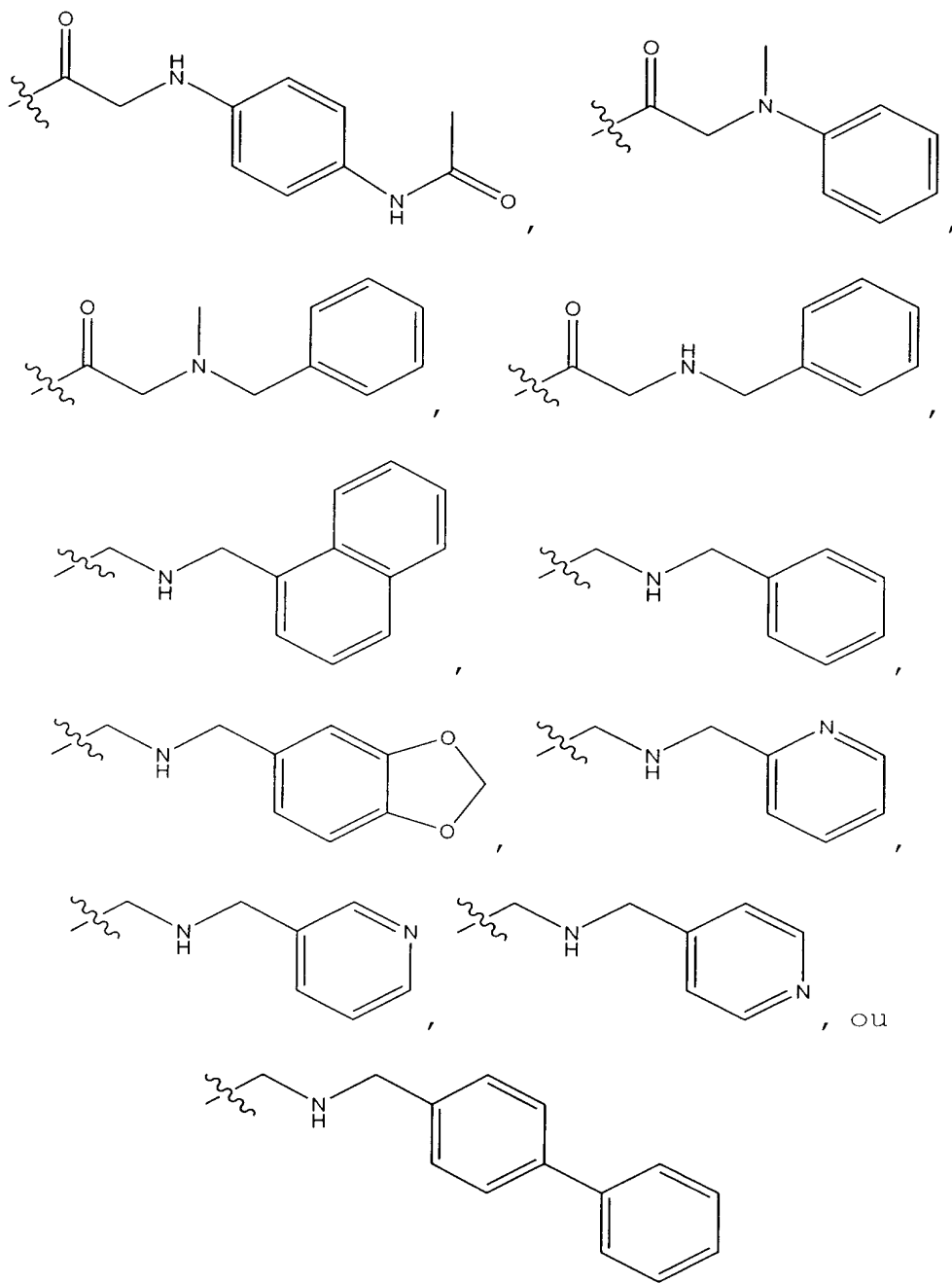
28. Composto, de acordo com qualquer uma das
 5 reivindicações de 1 a 24, de Fórmula (I), **caracterizado**
 pelo fato de que R_3 é $-\text{COR}_8-\text{B}-\text{R}_9$, $-\text{R}_8-\text{C}_5-\text{C}_7$ -cicloalquila,
 ou $-\text{R}_8-\text{B}-\text{R}_9$.

29. Composto, de acordo com a reivindicação
 28, de Fórmula (I), **caracterizado** pelo fato de que R_3 é
 10 $-\text{COR}_8-\text{B}-\text{R}_9$, $-\text{R}_8-\text{C}_5-\text{C}_7$ -cicloalquila ou $-\text{R}_8-\text{B}-\text{R}_9$, em que R_8
 é uma $-\text{C}_1-\text{C}_3$ -alquila, R_7 é uma $-\text{C}_1-\text{C}_3$ -alquila ou
 hidrogênio, R_9 é uma $-\text{C}_5-\text{C}_7$ -arila, $-\text{R}_{12}-\text{C}_5-\text{C}_7$ -
 cicloalquila, ou $-\text{R}_{12}-\text{C}_7-\text{C}_{12}$ -hidrocarboneto bicíclico em
 que pelo menos um grupo cíclico é aromático e R_{12} é -
 15 CH_2- , em que (a) um ou mais dos átomos de carbono são,
 cada um independentemente, opcionalmente substituídos

com um átomo de nitrogênio ou oxigênio, e (b) o grupo cicloalquila, arila ou hidrocarboneto bicíclico é opcionalmente substituído com um a três halogênio, -C₁-C₄-alquila groups, -C₂-C₃-alcinila groups, -C₅-C₇-arila groups, -NR₅R₆, ou -COR₇; e B é -NR₇-.

30. Composto, de acordo com a reivindicação 29, de Fórmula (I), **caracterizado** pelo fato de que R₃ é:



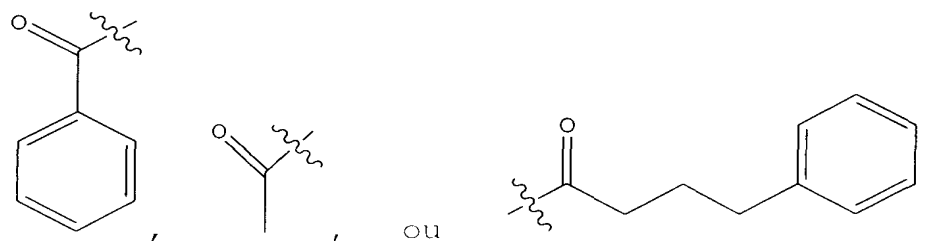


5

31. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 24, de Fórmula (I), **caracterizado** pelo fato de que R_3 é $-COR_7$.

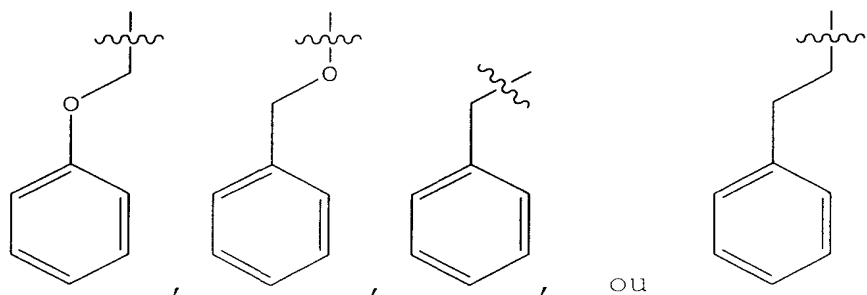
32. Composto, de acordo com a reivindicação 31, de Fórmula (I), **caracterizado** pelo fato de que R_3 é $-COR_7$, e R_7 é uma $-C_1-C_6$ -alquila, $-C_5-C_7$ -arila ou $-C_5-C_{10}$ -arilalquila.

5 33. Composto, de acordo com a reivindicação 32, de Fórmula (I), **caracterizado** pelo fato de que R_3 é:



34. Composto, de acordo com qualquer uma das 10 reivindicações de 1 a 24, de Fórmula (I), **caracterizado** pelo fato de que R_3 é $-C_5-C_{10}$ -arilalquila com um átomo de carbono opcionalmente substituído por um átomo de oxigênio.

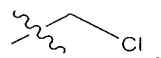
15 34m de Fórmula (I), **caracterizado** pelo fato de que R_3 é:



36. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 24, de Fórmula (I), **caracterizado** pelo fato de que R_3 é $-C_1-C_6$ -alquila.

37. Composto, de acordo com a reivindicação 5 36, de Fórmula (I), **caracterizado** pelo fato de que R_3 é $-C_1-C_6$ -alquila opcionalmente substituída com um halogênio.

38. Composto, de acordo com a reivindicação 37, de Fórmula (I), **caracterizado** pelo fato de que R_3 10 é:



39. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 38, de Fórmula (I), **caracterizado** pelo fato de que R_4 é hidrogênio.

15 40. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 38, de Fórmula (I), **caracterizado** pelo fato de que R_4 é metila.

41. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 38, de Fórmula (I), **caracterizado** 20 pelo fato de que R_4 é $-SO_2R_7$.

42. Composto ou seu sal farmaceuticamente aceitável, caracterizado pelo fato de que o composto é:

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-metoxifenil)metil]-2-(piridin-3-ilóxi)acetamida

- N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-metoxifenil)metil]-2-[3-(dimetilamino)fenóxi]acetamida
- N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-metoxifenil)metil]-2-(4-cloro-3-metilfenóxi)acetamida
- 5 2-[4-(acetilamino)fenóxi]-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-metoxifenil)metil]acetamida
- N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]-2-[3-(dimetilamino)fenóxi]acetamida
- N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]-2-(4-cloro-3-metilfenóxi)acetamida
- 10 2-(4-tert-butilfenóxi)-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]acetamida
- 2-[4-(acetilamino)fenóxi]-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]acetamida
- 15 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-metilfenil)metil]-2-fenoxiacetamida
- N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-nitrofenil)metil]-2-(piridin-3-ilóxi)acetamida
- 2-(4-acetilfenóxi)-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-nitrofenil)metil]acetamida
- 20 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-nitrofenil)metil]-2-(4-cloro-3-metilfenóxi)acetamida
- N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-nitrofenil)metil]-2-(3,5-diclorofenóxi)acetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (3-fluorofenil)metil]-2-(piridin-3-ilóxi)acetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (3-fluorofenil)metil]-2-[3-(dimetilamino)fenóxi]acetamida

5 2-(4-tert-butilfenóxi)-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (3-fluorofenil)metil]acetamida

2-[4-(acetilamino)fenóxi]-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (3-fluorofenil)metil]acetamida

10 N¹-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-clorofenil)metil]-N²-piridin-3-ilglicinamida

N¹-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-clorofenil)metil]-N²-(4-cloro-3-metilfenil)glicinamida

N²-(4-tert-butilfenil)-N¹-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-clorofenil)metil]glicinamida

15 N¹-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-clorofenil)metil]-N²-(3,5-diclorofenil)glicinamida

N¹-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-metilfenil)metil]-N²-piridin-3-ilglicinamida

20 N¹-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-metilfenil)metil]-N²-(4-cianofenil)glicinamida

N²-(4-acetilfenil)-N¹-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-metilfenil)metil]glicinamida

N¹-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-metilfenil)metil]-N²-[3-(dimetilamino)fenil]glicinamida

- $N^1-[(5\text{-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il})(4\text{-metilfenil})\text{metil}]-N^2-(4\text{-cloro-3-metilfenil})\text{glicinamida}$
 $N^2-(4\text{-tert-butilfenil})-N^1-[(5\text{-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il})(4\text{-metilfenil})\text{metil}]\text{glicinamida}$
5 $N^1-[(5\text{-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il})(3\text{-nitrofenil})\text{metil}]-N^2\text{-piridin-3-ilglicinamida}$
 $N^2-(4\text{-acetilfenil})-N^1-[(5\text{-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il})(3\text{-nitrofenil})\text{metil}]\text{glicinamida}$
10 $N^1-[(5\text{-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il})(3\text{-nitrofenil})\text{metil}]-N^2-(4\text{-cloro-3-metilfenil})\text{glicinamida}$
 $N^2-[4\text{-(acetilamino)fenil}]-N^1-[(5\text{-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il})(3\text{-nitrofenil})\text{metil}]\text{glicinamida}$
 $N^1-[(5\text{-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il})(3\text{-fluorofenil})\text{metil}]-N^2\text{-piridin-3-ilglicinamida}$
15 $N^1-[(5\text{-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il})(3\text{-fluorofenil})\text{metil}]-N^2-(4\text{-cloro-3-metilfenil})\text{glicinamida}$
 $N-[(5\text{-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il})(2\text{-fluorofenil})\text{metil}]-2\text{-fenoxiacetamida}$
 $N-[(5\text{-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il})(2\text{-cianofenil})\text{metil}]-2\text{-fenoxiacetamida}$
20 $N-[(5\text{-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il})(2,4\text{-dimetilfenil})\text{metil}]-2\text{-fenoxiacetamida}$
 $N-[(5\text{-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il})(2,5\text{-dimetilfenil})\text{metil}]-2\text{-fenoxiacetamida}$

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-nitrofenil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(2-cloro-4-hidroxifenil) (5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida

5 N-[(2-cloro-6-fluorofenil) (5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(2-cloro-4-fluorofenil) (5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida

10 N-{(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) [2-(trifluorometil)fenil]metil}-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2,4-diclorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-cloro-5-nitrofenil)metil]-2-fenoxiacetamida

15 N-[(2-clorofenil) (8-hidróxi-5-metilquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(8-hidróxi-5-metilquinolin-7-il) (3-nitrofenil)metil]-2-fenoxiacetamida

20 N-[(8-hidróxi-5-metilquinolin-7-il) (2-metilfenil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-bromo-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-clorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-bromo-8-hidroxiquinolin-7-il) (3-nitrofenil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-bromo-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-metilfenil)metil]-2-fenoxiacetamida

N¹-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-clorofenil)metil]-N²-metil-N²-fenilglicinamida

5 N²-benzil-N¹-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-clorofenil)metil]-N²-metilglicinamida

N²-benzil-N¹-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-clorofenil)metil]glicinamida

10 N¹-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (3-fluorofenil)metil]-N²-metil-N²-fenilglicinamida

N²-benzil-N¹-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (3-fluorofenil)metil]-N²-metilglicinamida

N²-benzil-N¹-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (3-fluorofenil)metil]glicinamida

15 2-(benzilóxi)-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (3-fluorofenil)metil]acetamida

N¹-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-metilfenil)metil]-N²-metil-N²-fenilglicinamida

20 N²-benzil-N¹-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-metilfenil)metil]-N²-metilglicinamida

N²-benzil-N¹-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-metilfenil)metil]glicinamida

2-(benzilóxi)-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-metilfenil)metil]acetamida

- $N^1-[(5\text{-cloro-}8\text{-hidroxiquinolin-}7\text{-il}) (3\text{-nitrofenil})\text{metil}]-N^2\text{-metil-}N^2\text{-fenilglicinamida}$
 $N^2\text{-benzil-}N^1-[(5\text{-cloro-}8\text{-hidroxiquinolin-}7\text{-il}) (3\text{-nitrofenil})\text{metil}]-N^2\text{-metilglicinamida}$
 5 $N^2\text{-benzil-}N^1-[(5\text{-cloro-}8\text{-hidroxiquinolin-}7\text{-il}) (3\text{-nitrofenil})\text{metil}]\text{glicinamida}$
 $N-[(8\text{-hidroxiquinolin-}7\text{-il}) (\text{fenil})\text{metil}]$
 benzamida
 $N-[(8\text{-hidroxiquinolin-}7\text{-il}) (\text{fenil})\text{metil}]$
 10 acetamida
 $N-[(5\text{-cloro-}8\text{-hidroxiquinolin-}7\text{-il}) (\text{fenil})$
 metil]benzamida
 $N-[(5\text{-cloro-}8\text{-hidroxiquinolin-}7\text{-il}) (\text{fenil})$
 metil]acetamida
 15 $N-[(5\text{-cloro-}8\text{-hidroxiquinolin-}7\text{-il}) (\text{piridin-}3\text{-il})\text{metil}]-2\text{-fenoxiacetamida}$
 $N-[(5\text{-cloro-}8\text{-hidroxiquinolin-}7\text{-il}) (2\text{-tienil})$
 metil]-2-fenoxiacetamida
 $N-[(5\text{-cloro-}8\text{-hidroxiquinolin-}7\text{-il}) (3,5\text{-}$
 20 dimetoxifenil)metil]-2-fenoxiacetamida
 $N-[(5\text{-cloro-}8\text{-hidroxiquinolin-}7\text{-il}) (3,4\text{-}$
 diclorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida
 $N-[(8\text{-hidroxiquinolin-}7\text{-il}) (4\text{-metoxifenil})$
 metil]-2-(4-metilfenóxi)acetamida

- N-[(8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-(4-metoxifenóxi)acetamida
- N-[(8-hidroxiquinolin-7-il)(4-metoxifenil)metil]-2-(4-fenoxifenóxi)acetamida
- 5 N-[(8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-(4-metilfenóxi)acetamida
- N-[(8-hidroxiquinolin-7-il)(4-metoxifenil)metil]-2-(4-metoxifenóxi)acetamida
- N-[(8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-(4-fenoxifenóxi)acetamida
- 10 (4-fenoxifenóxi)acetamida
- N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-metoxifenil)metil]-2-(4-metilfenóxi)acetamida
- N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-(4-metoxifenóxi)acetamida
- 15 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-metoxifenil)metil]-2-(4-fenoxifenóxi)acetamida
- N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-(4-metilfenóxi)acetamida
- N-[(8-hidroxiquinolin-7-il)(4-nitrofenil)metil]-2-fenoxiacetamida
- 20 metil]-2-fenoxiacetamida
- N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-(4-fenoxifenóxi)acetamida
- N-[(8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-fenoxiacetamida

- N-[(8-hidroxiquinolin-7-il)(4-metilfenil)
metil]-2-fenoxiacetamida
- N-[(8-hidroxiquinolin-7-il)(4-metoxifenil)
metil]-2-fenoxiacetamida
- 5 N-[(2-clorofenil)(8-hidroxiquinolin-7-il)
metil]-2-fenoxiacetamida
- N-[(4-clorofenil)(8-hidroxiquinolin-7-il)
metil]-2-fenoxiacetamida
- N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)
10 metil]-2-fenoxiacetamida
- N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-
metilfenil)metil]-2-fenoxiacetamida
- N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-
clorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida
- 15 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-
clorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida
- N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-
nitrofenil)metil]-2-fenoxiacetamida
- N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-
20 nitrofenil)metil]-2-fenoxiacetamida
- N-[(3-fluorofenil)(8-hidroxiquinolin-7-
il)metil]-2-fenoxiacetamida
- N-[[4-(dimetilamino)fenil](8-hidroxiquinolin-
7-il)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-hidróxi-3-metoxifenil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (fenil)metil]-2-(4-clorofenóxi)acetamida

5 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (3-fluorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(3-cloro-4-fluorofenil) (5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida

10 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2,6-diclorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (fenil)metil]-2-(piridin-3-ilóxi)acetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-metoxifenil)metil]-2-(3-metoxifenóxi)acetamida

15 2-(4-tert-butilfenóxi)-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-metoxifenil)metil]acetamida

N-[(2-clorofenil) (8-hidróxi-5-nitroquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida

20 N-[(8-hidróxi-5-nitroquinolin-7-il) (2-metilfenil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(8-hidróxi-5-nitroquinolin-7-il) (fenil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-fluoro-8-hidroxiquinolin-7-il) (fenil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-metilfenil)metil]-4-fenilbutanamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-clorofenil)metil]-4-fenilbutanamida

5 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-metilfenil)metil]-4-fenilbutanamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (3-nitrofenil)metil]-4-fenilbutanamida

10 N-[(5-cloro-8-metoxiquinolin-7-il) (fenil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-metoxiquinolin-7-il) (2-clorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(S)-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-clorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida

15 N-[(R)-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-clorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(R)-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (fenil)metil]-2-fenoxiacetamida

20 N-[(S)-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (fenil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-metoxifenil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-morfolin-4-ilfenil)metil]-2-fenoxiacetamida

- N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-hidroxifenil)metil]-2-fenoxiacetamida
 ácido 2-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) [(fenoxiacetil) amino]metil]benzóico
- 5 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (3-metoxifenil)metil]-2-fenoxiacetamida
 (3-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) [(fenoxiacetil) amino]metil]fenil)acetato de etila
- 10 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) [3-(4-metoxifenóxi) fenil]metil]-2-fenoxiacetamida
 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) [3-(4-clorofenóxi) fenil]metil]-2-fenoxiacetamida
 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) [3-(4-metilfenóxi) fenil]metil]-2-fenoxiacetamida
- 15 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (3-fenoxifenil)metil]-2-fenoxiacetamida
 N-[[3-(benzilóxi) fenil] (5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida
 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-fluorofenil)metil]-2-fenoxiacetamida
- 20 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) [4-(dimetilamino) fenil]metil]-2-fenoxiacetamida
 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) [4-(dietilamino) fenil]metil]-2-fenoxiacetamida

N-((5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)[4-(dibutilamino)fenil]metil)-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-isopropilfenil)metil]-2-fenoxiacetamida

5 N-[[4-(alilóxi)fenil](5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(4-butoxifenil)(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida

10 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-hex-1-in-1-ilfenil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-((5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)[4-(feniletinil)fenil]metil)-2-fenoxiacetamida

N-[[4-(benzilóxi)fenil](5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida

15 N-[bifenil-4-il(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-piridin-4-ilfenil)metil]-2-fenoxiacetamida

20 N-((5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]metil)-2-fenoxiacetamida

N-[[4-(4-tert-butil-1,3-tiazol-2-il)fenil](5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida

N-((5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)[4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil]metil)-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3,4-dimetilfenil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3,4-dimetoxifenil)metil]-2-fenoxiacetamida

5 N-[[3-(benzilóxi)-4-metoxifenil](5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-furil)metil]-2-fenoxiacetamida

10 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(5-metil-2-furil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-furil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(5-fenil-2-furil)metil]-2-fenoxiacetamida

15 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(3-metil-2-tienil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(1H-indol-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida

20 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(1H-indol-4-il)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(1-metil-1H-indol-3-il)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[1,3-benzodioxol-4-il(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(quinolin-8-il)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(quinolin-4-il)metil]-2-fenoxiacetamida

5 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(quinolin-5-il)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(4-metóxi-1-naftil)metil]-2-fenoxiacetamida

10 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(9-fenantril)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(6-metóxi-2-naftil)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-il)metil]-2-fenoxiacetamida

15 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(quinolin-3-il)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[1-benzofuran-2-il(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida

20 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(1-metil-1H-indol-2-il)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2,3-diidro-1-benzofuran-5-il)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2,2-dimetil-3,4-diidro-2H-cromen-6-il)metil]-2-fenoxiacetamida

5 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-oxo-4H-cromen-3-il)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (6-metil-4-oxo-4H-cromen-3-il)metil]-2-fenoxiacetamida

10 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4H-pirazolo[1,5-c][1,3]tiazol-2-il)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[1,3-benzodioxol-5-il (5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(6-cloro-1,3-benzodioxol-5-il) (5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)metil]-2-fenoxiacetamida

15 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (5,6-diidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)metil]-2-fenoxiacetamida

20 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (5,6-diidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-il)metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (fenil)metil]-3-fenilpropanamida

- [(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (fenil)
metil]carbamato de benzila
- [(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-
clorofenil)metil]carbamato de benzila
- 5 [(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (piridin-2-
il)metil]carbamato de benzila
- [(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-furil)
metil]carbamato de benzila
- [1,3-benzodioxol-5-il (5-cloro-8-
10 hidroxiquinolin-7-il)metil]carbamato de benzila
- N-[1-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)prop-2-
en-1-il]-2-fenoxiacetamida
- N-[(2E)-1-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-
il)but-2-en-1-il]-2-fenoxiacetamida
- 15 N-[(2E)-1-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-
il)hex-2-en-1-il]-2-fenoxiacetamida
- N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (cicloex-
1-en-1-il)metil]-2-fenoxiacetamida
- N-[(2E)-1-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-3-
20 fenilprop-2-en-1-il]-2-fenoxiacetamida
- N-[(2Z)-1-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-2-
metóxi-3-fenilprop-2-en-1-il]-2-fenoxiacetamida
- [1-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-2-
feniletil]carbamato de benzila

N-[1-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-3-fenilpropil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (fenil) metil]-2-fenilacetamida

5 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-clorofenil) metil]-2-fenilacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (4-fluorofenil) metil]-2-fenilacetamida

10 N-[[3-(benzilóxi)-4-metoxifenil] (5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) metil]-2-fenilacetamida

N-[(2E)-1-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-3-fenilprop-2-en-1-il]-2-fenilacetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (3-metil-2-tienil) metil]-2-fenilacetamida

15 N-[(5-bromo-8-hidroxiquinolin-7-il) (fenil) metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(5-bromo-8-hidroxiquinolin-7-il) (fenil) metil]-2-cloroacetamida

20 N-[(4-cloro-1-hidróxi-2-naftil) (fenil) metil]-2-fenoxiacetamida

N-[(3-aminofenil) (5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) metil]-2-fenoxiacetamida

- metanossulfonato de 5-cloro-7-{{3-
[(metilsulfonil) amino] fenil} [(fenoxiacetil) amino] metil}
quinolin-8-ila
- 5 N-[[3-(acetilamino) fenil] (5-cloro-8-
hidroxiquinolin-7-il) metil]-2-fenoxiacetamida
- 2-cloro-N-(3-{(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-
il) [(fenoxiacetil) amino] metil} fenil) acetamida
- N-(3-{(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-
il) [(fenoxiacetil) amino] metil} fenil) -N², N²-
10 dimetilglicinamida
- N-(3-{(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)
[(fenoxiacetil) amino] metil} fenil) -N²-metilglicinamida
- ácido (3-{(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-
il) [(fenoxiacetil) amino] metil} fenil) acético
- 15 2-(4-bromofenóxi) -N-[(5-cloro-8-
hidroxiquinolin-7-il) (fenil) metil] acetamida
- N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-
il) (fenil) metil]-2-(3,4,5-trimetoxifenóxi) acetamida
- 2-(bifenil-4-ilóxi) -N-[(5-cloro-8-
20 hidroxiquinolin-7-il) (fenil) metil] acetamida
- N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-
il) (fenil) metil]-2-(3,5-dimetoxifenóxi) acetamida
- N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-
clorofenil) metil]-2-(4-pentilfenóxi) acetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-clorofenil)metil]-2-(4-propilfenóxi)acetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-clorofenil)metil]-2-(4-isopropilfenóxi)acetamida

5 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-clorofenil)metil]-2-(4-ciclopentilfenóxi)acetamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-clorofenil)metil]-2-(3-etilfenóxi)acetamida

10 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-clorofenil)metil]-2-(3,5-dimetoxifenóxi)acetamida

2-(bifenil-4-ilóxi)-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-clorofenil)metil]acetamida

2-(4-bromofenóxi)-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-clorofenil)metil]acetamida

15 2-(1,3-benzodioxol-5-ilóxi)-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (2-clorofenil)metil]acetamida

N-[(5-bromo-8-hidroxiquinolin-7-il) (fenil)metil]-N²-(1-naftilmetil)glicinamida

20 N²-benzil-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (fenil)metil]glicinamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (fenil)metil]-N²-(1-naftilmetil)glicinamida

N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il) (fenil)metil]-2-(4-fenilpiperidin-1-il)acetamida

- N^2 -(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]glicinamida
 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]- N^2 -(piridin-2-ilmetil)glicinamida
 5 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]- N^2 -(piridin-3-ilmetil)glicinamida
 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]- N^2 -(piridin-4-ilmetil)glicinamida
 N^2 -(bifenil-4-ilmetil)-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]glicinamida
 10 N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]- N^2 -(1-naftilmetil)glicinamida
 N^2 -(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-N-[(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)(2-clorofenil)metil]glicinamida
 15 N-[(5-amino-8-hidroxiquinolin-7-il)(fenil)metil]-2-fenoxiacetamida
 N-[[5-(dimetilamino)-8-hidroxiquinolin-7-il](fenil)metil]-2-fenoxiacetamida
 N-[[8-hidróxi-5-(1H-pirrol-1-il)quinolin-7-il](fenil)metil]-2-fenoxiacetamida
 20 N-[(8-hidróxi-5-pirrolidin-1-il)quinolin-7-il](fenil)metil]-2-fenoxiacetamida
 N-[2-(8-Hidroxiquinolin-7-il)-1-feniletil]-2-fenoxiacetamida

N-[1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-2-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)etil]-2-fenoxiacetamida

2-[8-(Benzilóxi)-5-cloroquinolin-7-il]-1-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]etanamina

5 2-[8-(Benzilóxi)-5-cloroquinolin-7-il]-1-[3-(5-metil-2-tienil)fenil]etanamina

N-{2-[8-(Benzilóxi)-5-cloroquinolin-7-il]-1-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]etil}bifenil-4-carboxamida

10 N-{2-[8-(Benzilóxi)-5-cloroquinolin-7-il]-1-[3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]etil}bifenil-4-carboxamida

N-{2-(5-Cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-1-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]etil}bifenil-4-carboxamida

15 N-{2-(5-Cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-1-[3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]etil}bifenil-4-carboxamida

N-{2-(5-Cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-1-[3-(5-metil-2-tienil)fenil]etil}bifenil-4-carboxamida

N-{2-(5-Cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-1-[3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]etil}-2-fenoxiacetamida

20 N-{2-(5-Cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-1-[3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]etil}-2-(4-clorofenóxi)-2-metilpropanamida

N-{2-(5-Cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-1-[3-(5-metil-2-tienil)fenil]etil}-2-fenoxiacetamida

2-(Benzilóxi)-N-{2-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-1-[3-(5-metil-2-tienil)fenil]etil}acetamida

N-{2-(5-Cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-1-[3-(5-metil-2-tienil)fenil]etil}-2-(4-clorofenóxi)-2-

5 metilpropanamida

2-(4-tert-Butilfenóxi)-N-{2-(5-cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-1-[3-(5-metil-2-tienil)fenil]etil}acetamida

10 2-[8-(Benzilóxi)-5-cloroquinolin-7-il]-1-{5-[(dimetilamino)metil]-2-furil}etanamina

N-(2-[8-(Benzilóxi)-5-cloroquinolin-7-il]-1-{5-[(dimetilamino)metil]-2-furil}etil)-2-fenoxiacetamida

15 N-[2-(5-Cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-1-{5-[(dimetilamino)metil]-2-furil}etil]-2-fenoxiacetamida

N-[2-(8-Benzilóxi-5-cloro-quinolin-7-il)-1-(5-dimetilaminometil-furan-2-il)-etil]-isobutiramida

20 N-[2-(5-Cloro-8-hidroxiquinolin-7-il)-1-{5-[(dimetilamino)metil]-2-furil}etil]-2-metilpropanamida
fenoxiacetato de 2-[[(fenoxiacetil)amino] (fenil)metil]quinolin-8-ila

N-{(8-hidroxiquinolin-2-il)(fenil)metil}-2-fenoxiacetamida

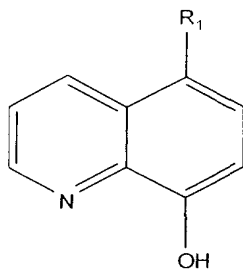
ou

2-[amino(fenil)metil]quinolin-8-ol.

43. Composição farmacêutica, **caracterizada** pelo fato de que compreende pelo menos um composto de acordo com a reivindicação 1 e um veículo
5 farmacêuticamente aceitável para ele.

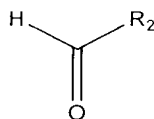
44. Método de preparação de um composto de acordo com a reivindicação 1, de Fórmula (I), **caracterizado** pelo fato de que o dito método compreende:

10 o tratamento de um composto de Fórmula (II):



(II)

com um composto de Fórmula (III)

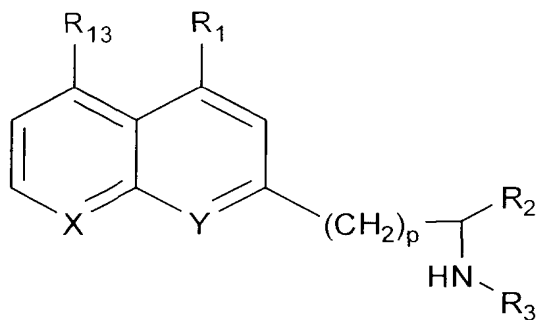


(III)

15

e H_2NR_3 ,

seguido por tratamento com R_4Z sob condições eficazes para produzir um composto de Fórmula (I):



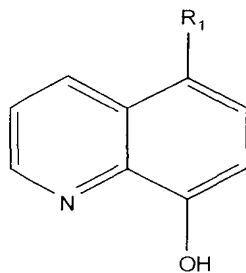
(I)

em que Z é cloro, bromo, ou iodo, X é N, Y é
 COR₄, R₁₃ é hidrogênio, p = 0 e R₁, R₂, R₃, e R₄ são
 5 conforme definidos na reivindicação 1.

45. Método, de acordo com a reivindicação
 44, **caracterizado** pelo fato de que R₃ é -COR₇, e R₇ é
 conforme definido na reivindicação 1.

46. Método de preparação de um composto de
 10 acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato
 de que o dito método compreende:

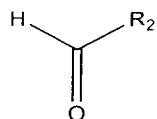
(a) o tratamento de um composto de Fórmula
 (II):



(II)

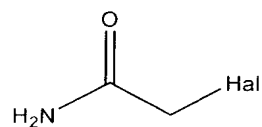
15

com um aldeído de Fórmula (III):



(III)

e pelo menos uma acetamida de Fórmula (IV):

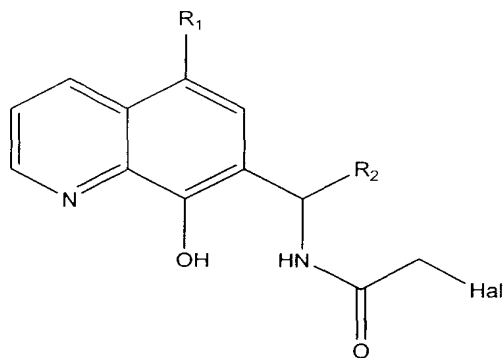


(IV)

5

em que Hal é halogênio,

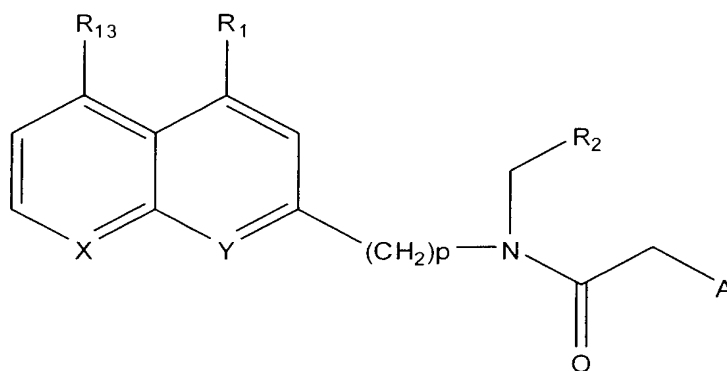
sob condições eficazes para produzir um composto de Fórmula (V):



(V)

10

(b) primeiro, o tratamento do composto de Fórmula (V) com um composto de Fórmula AH sob condições básicas, seguido pelo tratamento com R₄Z para produzir um composto de Fórmula (Ia):



(Ia)

em que A é $-OR_7$, $-NR_5R_6$ ou $-OR_8-B-R_9$,

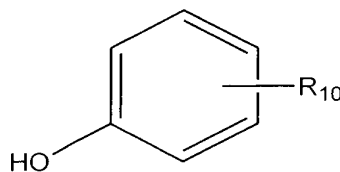
Z é cloro, bromo ou iodo,

5 X é N, Y é COR_4 , R_{13} é hidrogênio, $p = 0$;

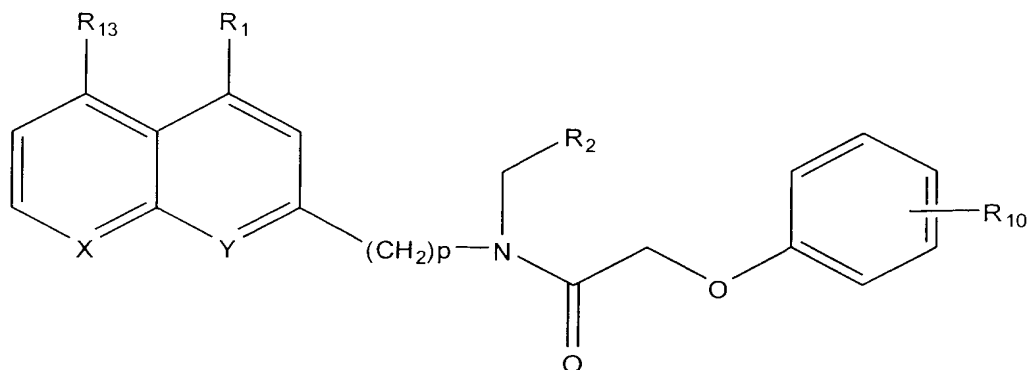
R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e R_8 são conforme definidos na reivindicação 1, e

R_5 , R_6 , R_7 e R_9 são, cada um independentemente, $-C_5-C_7$ -arila ou $-C_5-C_{10}$ -arilalquila,
10 conforme definido na reivindicação 1.

47. Método de preparação de um composto de acordo com a reivindicação 46, **caracterizado** pelo fato de que AH é um composto de Fórmula:



15 e o composto produzido é de fórmula:



em que R_{10} é um hidrogênio, halogênio ou $-C_1-C_3$ -alquila,

X é N, Y é COR_4 , R_{13} é hidrogênio, $p = 0$, e

5 R_1 , R_2 e R_4 são conforme definidos na reivindicação 46.

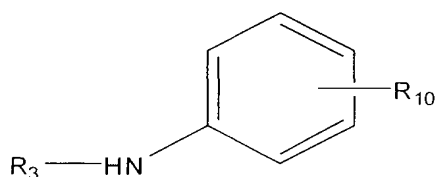
48. Método de preparação de um composto de acordo com a reivindicação 47, **caracterizado** pelo fato de que as condições básicas compreendem uma base forte
10 em um solvente aprótico polar a uma temperatura de cerca de -5° a cerca de $10^\circ C$.

49. Método de preparação de um composto de acordo com a reivindicação 48, **caracterizado** pelo fato de que a base forte é NaH, KH ou t-BuOK.

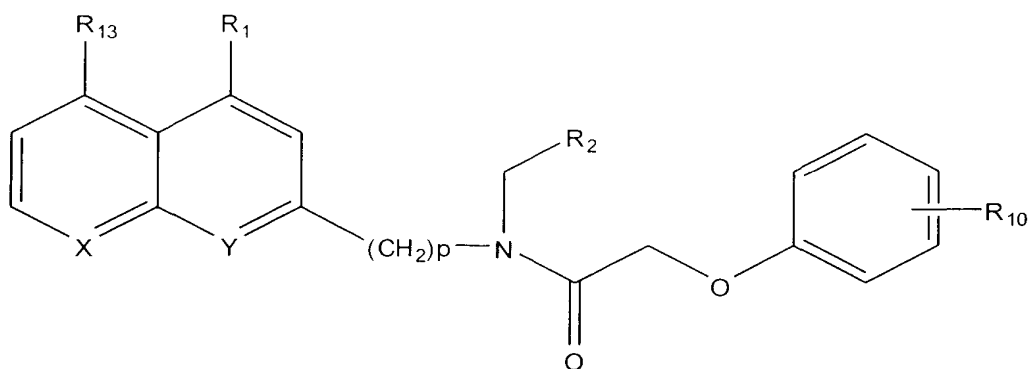
15 50. Método de preparação de um composto de acordo com a reivindicação 48, **caracterizado** pelo fato de que o solvente aprótico polar é DMF, DMSO, NMP, MeCN ou THF.

51. Método de preparação de um composto de acordo com a reivindicação 50, **caracterizado** pelo fato de que a temperatura é de cerca de 0°C.

52. Método de preparação de um composto de
5 acordo com a reivindicação 46, **caracterizado** pelo fato de que AH é um composto de Fórmula:



e o composto produzido é de fórmula:



10 em que R_{10} é im hidrogênio, halogênio ou $-C_1-C_3$ -alquila,

X é N, Y é COR_4 , R_{13} é hidrogênio, $p = 0$, e R_1 , R_2 e R_4 são conforme definidos na reivindicação 46.

53. Método de preparação de um composto de
15 acordo com a reivindicação 52, **caracterizado** pelo fato de que as condições básicas compreendem a presença de

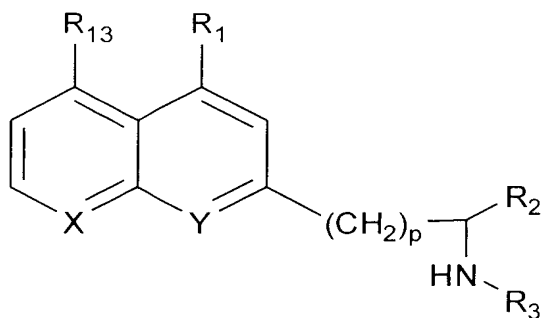
uma base fraca em um solvente aprótico polar a uma temperatura de cerca de 10° a cerca de 30°C.

54. Método de preparação de um composto de acordo com a reivindicação 53, **caracterizado** pelo fato de que a base fraca é DIEA ou K₂CO₃.

55. Método de preparação de um composto de acordo com a reivindicação 53, **caracterizado** pelo fato de que o solvente aprótico polar é DMF, DMSO, NMP, MeCN ou THF.

56. Método de preparação de um composto de acordo com a reivindicação 55, **caracterizado** pelo fato de que a temperatura é de cerca de 20°C.

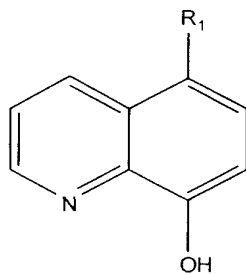
57. Composto de Fórmula (I):



(I)

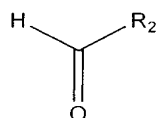
ou seu sal farmaceuticamente aceitável,

caracterizado pelo fato de que é preparado por um processo compreendendo o tratamento de um composto de Fórmula (II):



(II)

com um composto de Fórmula (III):



(III)

5

e H_2NR_3 ,

seguido por tratamento com R_4Z sob condições eficazes para produzir um composto de Fórmula (I), em que:

10

X é -N-, Y é -COR₄, R₁₃ é hidrogênio, p = 0;

15

R₁ é hidrogênio, halogênio, -OR₇, -CN, -C₁-C₆-alquila, -C₂-C₆-alcenila, -C₂-C₆-alcinila, -NO₂, -NR₅R₆, -SO₂NR₅R₆, -COR₇, -COOR₇, -C₅-C₇-cicloalquila ou -C₅-C₇-arila, em que (a) um ou mais dos átomos de carbono no grupo alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila ou arila são, cada um independentemente, opcionalmente substituídos com um átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, e (b) a alquila, alcenila, alcinila,

cicloalquila ou arila é opcionalmente substituída com um halogênio ou uma $-C_1-C_3$ -alquila;

R_2 é hidrogênio, $-C_1-C_6$ -alquila, $-C_2-C_6$ -alcenila, $-C_2-C_6$ -alcinila, $-C_5-C_7$ -arila, $-C_5-C_{10}$ -arilalquila, $-C_5-C_{10}$ -arilalcenila, $-C_7-C_{12}$ -hidrocarboneto bicíclico em que pelo menos um grupo cíclico é aromático, C_9-C_{15} -hidrocarboneto tricíclico, em que pelo menos um grupo cíclico é aromático ou $-COR_7$, em que (a) um ou mais dos átomos de carbono no grupo alquila, alcenila, alcinila, arila, arilalquila, arilalcenila, hidrocarboneto bicíclico ou hidrocarboneto tricíclico são, cada um independentemente, opcionalmente substituídos com um átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, e (b) o grupo alquila, alcenila, alcinila, arila ou arilalquila, arilalcenila, hidrocarboneto bicíclico ou hidrocarboneto tricíclico é opcionalmente substituído com uma ou mais hidroxila, halogênio, oxigênio, $-C_1-C_6$ -alquila, $-C_2-C_6$ -alcenila, $-C_2-C_6$ -alcinila, $-C_5-C_7$ -cicloalquila, $-C_1-C_3$ -alquil- $-C_5-C_7$ -cicloalquila, $-C_5-C_7$ -arila, $-C_5-C_{10}$ -arilalquila, $-C_5-C_{10}$ -arilalcenila, $-C_5-C_{10}$ -arilalcinila, $-NO_2$, $-CH_2NR_5R_6$, $-NR_5R_6$, $-NR_5SO_2R_6$, $-SO_2NR_5R_6$, $-SO_2R_7$, $-COR_7$, $-C_1-C_3$ -alquil- $-COR_7$, $-COOR_7$ ou $-CONR_5R_6$, em que (1) um ou mais dos átomos de carbono no grupo alquila, alcenila, alcinila,

cicloalquila, arila, arilalquila, arilalcenila ou arilalcinila são, cada um independentemente, opcionalmente substituídos com um átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, e (2) o grupo alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila, arila arilalquila, arilalcenila ou arilalcinila é opcionalmente substituído com um halogênio, uma $-C_1-C_3$ -alquila ou uma $-C_5-C_7$ -arila;

R_3 é hidrogênio, $-C_1-C_6$ -alquila, $-C_2-C_6$ -alcenila, $-C_2-C_6$ -alcinila, $-C_5-C_7$ -arila, $-C_5-C_7$ -cicloalquila, $-R_8-C_5-C_7$ -cicloalquila, $-C_5-C_{10}$ -arilalquila, $-C_7-C_{12}$ -hidrocarboneto bicíclico ou $-R_{12}-C_7-C_{12}$ -hidrocarboneto bicíclico em que pelo menos um grupo cíclico é aromático, $-SO_2NR_5R_6$, $-COR_7$, $-COOR_7$, $-CONR_5R_6$, $-COR_8-B-R_9$, ou $-R_8-B-R_9$, em que (a) um ou mais dos átomos de carbono no grupo alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila, arila, arilalquila ou hidrocarboneto bicíclico são, cada um independentemente, opcionalmente substituídos com um átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, e (b) o grupo alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila, arila, arilalquila ou hidrocarboneto bicíclico é opcionalmente substituído com um a três substituintes independentemente selecionados de halogênio, $-C_1-C_4$ -alquila, $-C_2-C_3$ -alcinila, $-C_5-C_7$ -arila, $-NR_5R_6$, $-C\equiv N$ e $-COR_7$;

R_4 é hidrogênio, $-C_1-C_6$ -alquila, $-C_2-C_6$ -alcenila, $-C_2-C_6$ -alcinila, $-SO_2NR_5R_6$, $-SO_2R_7$, $-COR_7$, $-COOR_7$ ou $-CONR_5R_6$, em que (a) um ou mais dos átomos de carbono no grupo alquila, alcenila, ou alcinila são,
 5 cada um independentemente, opcionalmente substituídos com um átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, e (b) o grupo alquila, alcenila ou alcinila é opcionalmente substituída com um halogênio ou uma $-C_1-C_3$ -alquila;

R_5 e R_6 são, cada um independentemente,
 10 hidrogênio, $-C_1-C_6$ -alquila, $-C_2-C_6$ -alcenila, $-C_2-C_6$ -alcinila, $-COR_7$, $-C_5-C_7$ -arila, ou $-C_5-C_{10}$ -arilalquila, em que (a) um ou mais dos átomos de carbono no grupo alquila, alcenila, alcinila, arila ou arilalquila são, cada um independentemente, opcionalmente substituídos
 15 com um átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, e (b) o grupo alquila, alcenila, alcinila, arila ou arilalquila é opcionalmente substituído com um halogênio, um oxigênio ou uma $-C_1-C_3$ -alquila;

R_7 é hidrogênio, $-C_1-C_6$ -alquila, $-C_2-C_6$ -alcenila, $-C_2-C_6$ -alcinila, $-C_5-C_7$ -arila, ou $-C_5-C_{10}$ -arilalquila, em que (a) um ou mais dos átomos de carbono no grupo alquila, alcenila, alcinila, arila ou arilalquila são, cada um independentemente,
 20 opcionalmente substituídos com um átomo de nitrogênio,

enxofre ou oxigênio, e (b) o grupo alquila, alcenila, alcinila, arila ou arilalquila é opcionalmente substituído com um a três substituintes independentemente selecionados de halogênio, -C₁-C₃-
 5 alquila, -C₅-C₇-arila, e -NR₅R₆, -OR₅;

R₈ é -C₁-C₆-alquila, -C₂-C₆-alcenila, ou -C₂-C₆-alcinila, em que (a) um ou mais dos átomos de carbono no grupo alquila, alcenila ou alcinila, são, cada um independentemente, opcionalmente substituídos
 10 com um átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, e (b) o grupo alquila, alcenila ou alcinila é opcionalmente substituída com um halogênio ou uma -C₁-C₃-alquila;

R₉ é hidrogênio, -C₁-C₆-alquila, -C₂-C₆-alcenila, -C₂-C₆-alcinila, -C₅-C₇-arila, -C₅-C₁₀-
 15 arilalquila ou -C₇-C₁₂-hidrocarboneto bicíclico em que pelo menos um grupo cíclico é aromático, em que (a) um ou mais dos átomos de carbono no grupo alquila, alcenila, alcinila, arila, arilalquila ou hidrocarboneto bicíclico são, cada um
 20 independentemente, opcionalmente substituídos com um átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, e (b) o grupo alquila, alcenila, alcinila, arila, arilalquila ou hidrocarboneto bicíclico é opcionalmente substituído com um a três substituintes independentemente

selecionados de halogênio, $-C_1-C_4$ -alquila ramificada, uma $-C_5-C_7$ -arila, B- C_5-C_7 -arila, $-NR_5R_6$, e $-COR_7$, e em que um a três átomos de carbono sejam, cada um independentemente, opcionalmente substituídos com um

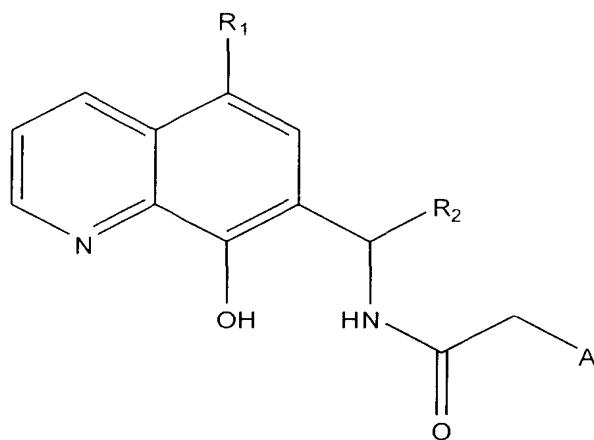
5 átomo de oxigênio ou nitrogênio;

R_{12} é $-CH_2-$ ou $-CH_2CH_2-$;

Z é cloro, bromo ou iodo; e

B é uma ligação, $-O-$, $-NR_7-$ ou $-S-$.

58. Composto de Fórmula (Ia):

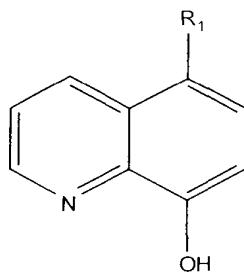


(Ia)

10

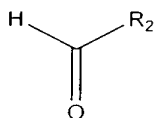
ou seu sal farmaceuticamente aceitável,
caracterizado pelo fato de que é preparado
 por um processo compreendendo:

15 (a) o tratamento de um composto de Fórmula
 (II):



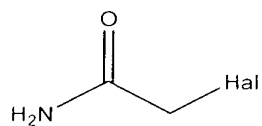
(II)

com um aldeído de Fórmula (III):



(III)

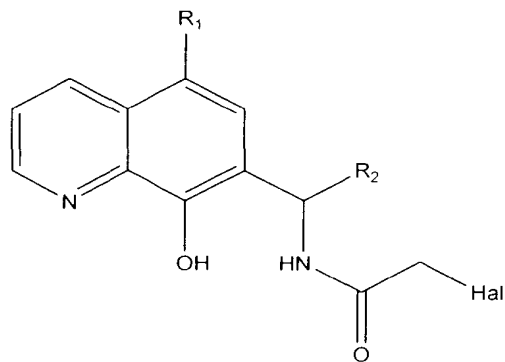
e pelo menos uma acetamida de Fórmula (IV):



(IV)

em que Hal é Halogênio,

sob condições eficazes para produzir um composto de Fórmula (V):



(V)

(b) primeiro, o tratamento do composto de Fórmula (V) com um composto de Fórmula AH sob condições básicas, seguido por tratamento com R_4Z para produzir um composto de Fórmula (Ia),

5 em que A é $-OR_7$, $-NR_5R_6$ ou $-OR_8-B-R_9$;

R_1 é hidrogênio, halogênio, $-OR_7$, $-CN$, $-C_1-C_6$ -alquila, $-C_2-C_6$ -alcenila, $-C_2-C_6$ -alcinila, $-NO_2$, $-NR_5R_6$, $-SO_2NR_5R_6$, $-COR_7$, $-COOR_7$, $-C_5-C_7$ -cicloalquila ou $-C_5-C_7$ -arila, em que (a) um ou mais dos átomos de carbono no grupo alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila ou arila são, cada um independentemente, opcionalmente substituídos com um átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, e (b) a alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila ou arila é opcionalmente substituída com um halogênio ou uma $-C_1-C_3$ -alquila;

10

15

R_2 é hidrogênio, $-C_1-C_6$ -alquila, $-C_2-C_6$ -alcenila, $-C_2-C_6$ -alcinila, $-C_5-C_7$ -arila, $-C_5-C_{10}$ -arilalquila, $-C_5-C_{10}$ -arilalcenila, $-C_7-C_{12}$ -hidrocarboneto bicíclico em que pelo menos um grupo cíclico é aromático, C_9-C_{15} -hidrocarboneto tricíclico, em que pelo menos um grupo cíclico é aromático ou $-COR_7$, em que (a) um ou mais dos átomos de carbono no grupo alquila, alcenila, alcinila, arila, arilalquila, arilalcenila, hidrocarboneto bicíclico ou hidrocarboneto tricíclico

20

são, cada um independentemente, opcionalmente substituídos com um átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, e (b) o grupo alquila, alcenila, alcinila, arila ou arilalquila, arilalcenila, hidrocarboneto

5 bicíclico ou hidrocarboneto tricíclico é opcionalmente substituído com uma ou mais hidroxila, halogênio, oxigênio, $-C_1-C_6$ -alquila, $-C_2-C_6$ -alcenila, $-C_2-C_6$ -alcinila, $-C_5-C_7$ -cicloalquila, $-C_1-C_3$ -alquil- $-C_5-C_7$ -cicloalquila, $-C_5-C_7$ -arila, $-C_5-C_{10}$ -arilalquila, $-C_5-C_{10}$ -

10 arilalcenila, $-C_5-C_{10}$ -arilalcinila, $-NO_2$, $-CH_2NR_5R_6$, $-NR_5R_6$, $-NR_5SO_2R_6$, $-SO_2NR_5R_6$, $-SO_2R_7$, $-COR_7$, $-C_1-C_3$ -alquil- $-COR_7$, $-COOR_7$ ou $-CONR_5R_6$, em que (1) um ou mais dos átomos de carbono no grupo alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila, arila, arilalquila, arilalcenila ou

15 arilalcinila são, cada um independentemente, opcionalmente substituídos com um átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, e (2) o grupo alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila, arila arilalquila, arilalcenila ou arilalcinila é opcionalmente substituído com um

20 halogênio, uma $-C_1-C_3$ -alquila ou uma $-C_5-C_7$ -arila;

R_4 é hidrogênio, $-C_1-C_6$ -alquila, $-C_2-C_6$ -alcenila, $-C_2-C_6$ -alcinila, $-SO_2NR_5R_6$, $-SO_2R_7$, $-COR_7$, $-COOR_7$ ou $-CONR_5R_6$, em que (a) um ou mais dos átomos de carbono no grupo alquila, alcenila, ou alcinila são,

cada um independentemente, opcionalmente substituídos com um átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, e (b) o grupo alquila, alcenila ou alcinila é opcionalmente substituída com um halogênio ou uma $-C_1-C_3$ -alquila;

- 5 R_5 e R_6 são, cada um independentemente, hidrogênio, $-C_1-C_6$ -alquila, $-C_2-C_6$ -alcenila, $-C_2-C_6$ -alcinila, $-COR_7$, $-C_5-C_7$ -arila, ou $-C_5-C_{10}$ -arilalquila, em que (a) um ou mais dos átomos de carbono no grupo alquila, alcenila, alcinila, arila ou arilalquila são,
- 10 cada um independentemente, opcionalmente substituídos com um átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, e (b) o grupo alquila, alcenila, alcinila, arila ou arilalquila é opcionalmente substituído com um halogênio, um oxigênio ou uma $-C_1-C_3$ -alquila;
- 15 R_7 é hidrogênio, $-C_1-C_6$ -alquila, $-C_2-C_6$ -alcenila, $-C_2-C_6$ -alcinila, $-C_5-C_7$ -arila, ou $-C_5-C_{10}$ -arilalquila, em que (a) um ou mais dos átomos de carbono no grupo alquila, alcenila, alcinila, arila ou arilalquila são, cada um independentemente,
- 20 opcionalmente substituídos com um átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, e (b) o grupo alquila, alcenila, alcinila, arila ou arilalquila é opcionalmente substituído com um a três substituintes

independentemente selecionados de halogênio, $-C_1-C_3$ -alquila, $-C_5-C_7$ -arila e $-NR_5R_6$, $-OR_5$;

R_8 é $-C_1-C_6$ -alquila, $-C_2-C_6$ -alcenila, ou $-C_2-C_6$ -alcinila, em que (a) um ou mais dos átomos de carbono no grupo alquila, alcenila ou alcinila, são, cada um independentemente, opcionalmente substituídos com um átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, e (b) o grupo alquila, alcenila ou alcinila é opcionalmente substituída com um halogênio ou uma $-C_1-C_3$ -alquila;

R_9 é hidrogênio, $-C_1-C_6$ -alquila, $-C_2-C_6$ -alcenila, $-C_2-C_6$ -alcinila, $-C_5-C_7$ -arila, $-C_5-C_{10}$ -arilalquila ou $-C_7-C_{12}$ -hidrocarboneto bicíclico em que pelo menos um grupo cíclico é aromático, em que (a) um ou mais dos átomos de carbono no grupo alquila, alcenila, alcinila, arila, arilalquila ou hidrocarboneto bicíclico são, cada um independentemente, opcionalmente substituídos com um átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, e (b) o grupo alquila, alcenila, alcinila, arila, arilalquila ou hidrocarboneto bicíclico é opcionalmente substituído com um a três substituintes independentemente selecionados de halogênio, $-C_1-C_4$ -alquila ramificada, uma $-C_5-C_7$ -arila, $B-C_5-C_7$ -arila, $-NR_5R_6$, e $-COR_7$, e em que um a três átomos de carbono sejam, cada um

independentemente, opcionalmente substituídos com um átomo de oxigênio ou nitrogênio;

R_{12} é $-CH_2-$ ou $-CH_2CH_2-$;

Z é cloro, bromo, ou iodo; e

5 B é uma ligação, $-O-$, $-NR_7-$ ou $-S-$.

59. Método de tratamento de um transtorno em um mamífero necessitado, **caracterizado** pelo fato de que compreende a administração de uma dose eficaz de pelo menos um composto de acordo com a reivindicação 1 ou
10 seu sal ou hidrato farmacêuticamente aceitável, em que o transtorno é um transtorno artrítico, osteoartrite, artrite reumatóide, aterosclerose, tendinite, degeneração de discos intervertebrais ou osteopenia.

60. Método, de acordo com a reivindicação
15 59, **caracterizado** pelo fato de que o transtorno é osteoartrite.

61. Método de tratamento de um transtorno em um mamífero necessitado, **caracterizado** pelo fato de que compreende a administração de uma dose eficaz de pelo
20 menos um composto de acordo com a reivindicação 1 ou seu sal ou hidrato farmacêuticamente aceitável, em que o transtorno é neoplasia maligna, angiogênese ou cicatrização anormal de feridas.

62. Método de tratamento de um transtorno em um mamífero necessitado, **caracterizado** pelo fato de que compreende a administração de uma dose eficaz de pelo menos um composto de acordo com a reivindicação 1 ou
5 seu sal ou hidrato farmacêuticamente aceitável, em que o transtorno é asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica.

63. Método de tratamento de um transtorno em um mamífero necessitado, **caracterizado** pelo fato de que
10 compreende a administração de uma dose eficaz de pelo menos um composto de acordo com a reivindicação 1 ou seu sal ou hidrato farmacêuticamente aceitável, em que o transtorno é degeneração macular relacionada à idade, infarto do miocárdio, uma ulceração da córnea ou uma
15 doença da superfície ocular.

64. Método de tratamento de um transtorno em um mamífero necessitado, **caracterizado** pelo fato de que compreende a administração de uma dose eficaz de pelo menos um composto de acordo com a reivindicação 1 ou
20 seu sal ou hidrato farmacêuticamente aceitável, em que o transtorno é um transtorno do sistema nervoso central, acidente vascular cerebral ou esclerose múltipla.

65. Método de tratamento de um transtorno em um mamífero necessitado, **caracterizado** pelo fato de que compreende a administração de uma dose eficaz de pelo menos um composto de acordo com a reivindicação 1 ou
5 seu sal ou hidrato farmaceuticamente aceitável, em que o transtorno é hepatite, um aneurisma aórtico, reestenose, cirrose, glomerulonefrite, doença do enxerto versus hospedeiro, diabetes, uma doença inflamatória do intestino, choque ou uma doença
10 periodontal.

66. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 41, **caracterizado** pelo fato de que X é -N-, Y é -COR₄, R₁₃ é hidrogênio, e p = 0.

RESUMO

“COMPOSTO; COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA; MÉTODO DE
PREPARAÇÃO DO COMPOSTO; COMPOSTO PREPARADO PELO MÉTODO;
E MÉTODO DE TRATAMENTO DE UM TRANSTORNO EM UM MAMÍFERO
5 NECESSITADO”

A presente invenção se refere a compostos de
8-hidroxiquinolina; a composições compreendendo um
composto de 8-hidroxiquinolina; e a métodos para o
tratamento ou prevenção de um transtorno relacionado a
10 metaloproteinases, como um transtorno artrítico,
osteoartrite, neoplasia maligna, artrite reumatóide,
asma, doença pulmonar obstrutiva crônica,
aterosclerose, degeneração macular relacionada à idade,
infarto do miocárdio, uma ulceração da córnea, uma
15 doença da superfície ocular, hepatite, um aneurisma
aórtico, tendinite, um transtorno do sistema nervoso
central, cicatrização anormal de feridas, angiogênese,
reestenose, cirrose, esclerose múltipla,
glomerulonefrite, doença do enxerto versus hospedeiro,
20 diabetes, uma doença inflamatória do intestino, choque,
degeneração de discos intervertebrais, acidente
vascular cerebral, osteopenia ou uma doença
periodontal, compreendendo a administração de uma dose
eficaz de um composto de 8-hidroxiquinolina a um
25 mamífero necessitado.