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

(11) PI 0616452-8 B1

(22) Data do Depósito: 29/09/2006

(45) Data de Concessão: 13/10/2020

(54) Título: QUINOLINAS E SEU USO TERAPÊUTICO

(51) Int.Cl.: A61K 31/47; A61P 11/00; A61P 43/00; C07D 215/00.

(30) Prioridade Unionista: 26/05/2006 GB 0610551.4; 30/09/2005 GB 0519969.0.

(73) Titular(es): GB001, INC.

(72) Inventor(es): MICHAEL COLIN CRAMP; ROSA ARIENZO; GEORGE HYND; PETER CRACKETT; YANN GRIFFON; TREVOR KEITH HARRISON; NICHOLAS CHARLES RAY; HARRY FINCH; JOHN GARY MONTANA.

(86) Pedido PCT: PCT GB2006003644 de 29/09/2006

(87) Publicação PCT: WO 2007/036743 de 05/04/2007

(85) Data do Início da Fase Nacional: 28/03/2008

(57) Resumo: MÉTODO E DISPOSITIVO PARA A FORMAÇÃO IN SITU DE UMA VEDAÇÃO EM UM ANEL EM UM POÇO. Descreve-se um método e um dispositivo para a formação in situ de uma vedação (17) em uma região (2) de um anel (16) localizado em torno de uma estrutura de tubulação (4) em um poço (18), em que o método compreende as seguintes etapas: (a) levar um dispositivo de perfuração ao interior da estrutura de tubulação (4) até um local vis-á-vis tal região (2) do anel (16); (b) por meio do dispositivo de perfuração, efetuar pelo menos um orifício de parede de tubulação (13) da estrutura de tubulação (4) na região (2) do anel; (c) forçar um material de vedação líquido, o qual é capaz de passar ao estado sólido, através do orifício (13) e ao interior da região do anel (2) para o preenchimento da mesma, quando então o material de vedação passa ao estado sólido e forma a vedação (17). A característica distintiva do método consiste de que a etapa (c) do mesmo compreende acionalmente: escolher um material obturador fusível em estado sólido (5) como matéria prima para o material de vedação; aquecer e fundir pelo menos uma parte do material obturador (5) de estado sólido; e subsequentemente forçar o material obturador líquido (5) para (...).

QUINOLINAS E SEU USO TERAPÊUTICO

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a uma classe de compostos de quinolina que são ligandos do receptor CRTH2 (Chemoattractant Receptor-homologous molecule expressed on T Helper cells type 2), e seu uso em terapia, em particular o tratamento de doenças responsivo à modulação de atividade de receptor CRTH2, principalmente doenças tendo um componente inflamatório significativo. A invenção também se refere a membros novos daquela classe de ligandos e composições farmacêuticas contendo os mesmos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Mastócitos são conhecidos por desempenharem um papel importante em respostas imunes e alérgicas através da liberação de diversos mediadores, como histamina, leucotrienos, citocinas, prostaglandina D_2, etc. (Boyce; Allergy Asthma Proc., 2004, 25, 27-30). Prostaglandina D_2 (PGD_2) é o principal metabólito produzido pela ação de ciclooxigenase em ácido aracadônico por mastócitos em resposta a desafio de alérgeno (Lewis e outros; J. Immunol., 1982, 129, 1627-1631). Tem sido mostrado que a produção de PGD_2 é aumentada em pacientes com mastocitose sistêmica (Roberts; N. Engl. J. Méd., 1980, 303, 1400-1404), rinite alérgica (Naclerio e outros; Am. Rev. Respir. Dis., 1983, 128, 597-602; Brown e outros; Arch. Otolarynol. Head Neck Surg. 1987, 113, 179-183; Lebel e outros; J. Allergy Clin. Immunol., 1988, 82, 869-877), asma bronquial (Murray e outros; N. Engl. J. Méd., 1986, 315, 800-804; Liu e outros; Am. Rev. Respir. Dis., 1990, 142, 126-132; Wenzel e outros; J. Allergy Clin. Immunol., 1991, 87, 540-548) e urticária (Heavy e outros; J. Allergy Clin. Immunol., 1986, 78, 458-461). PGD_2 media seus efeitos através de dois

receptores, o receptor de PGD_2 (ou DP) (Boie e outros; J. Biol. Chem., 1995, 270, 18910-18916) e a molécula homóloga de receptor quimioatraente expressa em Th2 (ou CRTH2) (Nagata e outros; J. Immunol. 1999, 162, 1278-1289; Powell; Prostaglandins Luekot. Essent. Fatty Acids; 2003, 69, 179-185). Portanto, tem sido postulado que agentes que antagonizam os efeitos de PGD_2 em seus receptores podem ter efeitos benéficos em vários estados de doença.

O receptor de CRTH2 foi mostrado como sendo expresso em tipos de célula associados à inflamação alérgica, como basófilos, eosinófilos e células ajudantes imunes do tipo Th2 (Hirai e outros; J. Exp. Méd., 2001, 193, 255-261). O receptor de CRTH2 foi mostrado como mediando migração de células mediadas por PGD_2 nesses tipos de células (Hirai e outros; J. Exp. Med., 2001, 193, 255-261) e também desempenhando um papel principal em recrutamento de células de eosinófilo e neutrófilo em um modelo de dermatite de contato (Takeshita e outros; Int. Immunol., 2004, 16, 947-959). Ramatroban {(3R)-3-[(4-fluorofenil)sulfonil-amino]-1,2,3,4-tetrahidro-9H-carbazol-9-ácido propanóico}, um antagonista receptor de A_2 de tromboxano e CRTH2 dual, foi mostrado como atenuando essas respostas (Sugimoto e outros; J. Pharmacol. Exp. Ther., 2003, 305, 347-352; Takeshita e outros; op. cit). O potencial de PGD_2 tanto para aumentar inflamação alérgica como induzir uma resposta inflamatória foi demonstrado em camundongos e ratos. Camundongos transgênicos superexpressando sintase de PGD_2 apresentam eosinofilia pulmonar aumentada e níveis aumentados de citocinas de Th2 em resposta a desafio de alérgeno (Fujitani e outros, J. Immunol., 2002, 168, 443-449). Além disso, agonistas de CRTH2 administrados de forma exógena aumentam a resposta alérgica em camundongos sensibilizados (Spik e outros; J.

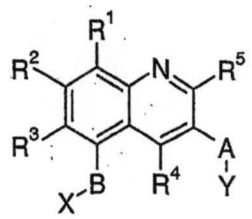
Immunol., 2005, 174, 3703-3708). Em ratos, agonistas de CRTH2 aplicados de modo exógeno causam uma eosinofilia pulmonar, porém um agonista de DP (BW 245C) ou um agonista de TP (I-BOP) não mostrou efeito (Shirashi e outros; J. Pharmacol. Exp. Ther., 2005, 312, 954-960). Essas observações sugerem que antagonistas de CRTH2 podem ter propriedades valiosas para o tratamento de doenças mediadas por PGD_2.

Além de ramatroban, um número de outros antagonistas de CRTH2 foi descrito. Os exemplos incluem: ácidos acéticos-indol (WO 2003/022813; WO 2003/066046; WO 2003/066047; WO 2003/097042; WO 2003/097598; WO 2003/101961; WO 2003/101981; WO 2004/007451; WO 2004/078719; WO 2004/106302; WO 2005/019171; GB 2407318; WO 2005/040112; WO 2005/040114; WO 2005/044260); tetrahidroquinolinas (EP 1413306; EP 1435356; WO 2004/032848; WO 2004/035543; WO 2005/007094); e ácidos fenilacéticos (WO 2004/058164; WO 2004/089884; WO 2004/089885; WO 2005/018529).

O modelo de quinolina é comum em compostos propostos para uso como produtos farmacêuticos. Entretanto, os compostos aos quais a presente invenção se refere têm um padrão de substituição no modelo de quinolina que distingue os mesmos de produtos farmacêuticos do tipo quinolina conhecidos, específicos ou classes genericamente propostas conhecidas de produtos farmacêuticos do tipo quinolina.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Uso de um composto da fórmula [1] ou um sal farmaceuticamente aceitável, N-óxido, hidrato ou solvato do mesmo:



[1]

no qual:

R^1, R^2, R^3, R^4 e R^5 são independentemente hidrogênio, alquila C_1-C_6, alquila C_1-C_6 total ou parcialmente fluorado, ciclopropila, halo, $-S(O)_nR^6$, $-SO_2NR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-NR^7C(O)R^6$, $-CO_2R^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)R^6$, $-NO_2$, -CN ou um grupo $-OR^9$;

em que cada R^6 é independentemente alquila C_1-C_6, alquila C_1-C_6 total ou parcialmente fluorado, cicloalquila, arila ou heteroarila;

R^7, R^8 são independentemente alquila C_1-C_6 total ou parcialmente fluorado, cicloalquila, cicloalquila(alquila C_1-C_6), arila, heteroarila ou hidrogênio;

R^9 é hidrogênio, alquila C_1-C_6, alquila C_1-C_6 total ou parcialmente fluorado, cicloalquila, cicloalquila(alquila C_1-C_6) ou um grupo $-SO_2R^6$;

A é $-CHR^{10}$-, -C(O)-, $-S(O)_n$-, -O- ou $-NR^{10}$-, em que n é um número inteiro de 0-2 e R^{10} é hidrogênio, alquila C_1-C_3 ou grupo de alquila C_1-C_3 total ou parcialmente fluorado;

B é uma ligação direta ou um radical divalente selecionado entre $-CH_2$-, $-CH_2CH_2$-, $-CHR^{11}$-, $-CR^{11}R^{12}$-, $-CH_2CHR^{11}$- em qualquer orientação, $-CH_2CR^{11}R^{12}$-em qualquer orientação, $-CHR^{11}CHR^{12}$- em qualquer orientação, e radicais divalentes da fórmula $-(CR^{11}R^{12})_p$-Z-, em que Z é ligado ao anel contendo R^1, R^2 e R^3; em que

R^{11} é alquila C_1-C_3, ciclopropila ou alquila

C_1-C_3 total ou parcialmente fluorado;

R^{12} é metila ou metila total ou parcialmente fluorada;

p é independentemente 1 ou 2; e

Z é -O-, -NH- ou $-S(O)_n-$, em que n é um número inteiro de 0-2;

X é um ácido carboxílico, tetrazol, 3-hidróxi isoxazol, ácido hidroxâmico, fosfinato, fosfonato, fosfonamida ou grupo de ácido sulfônico ou um grupo de fórmula $C(=O)NHSO_2R^6$ ou $SO_2NHC(=O)R^6$;

Y é arila, heteroarila, heterocicloalquila fundida com arila, cicloalquila fundida com heteroarila, heterocicloalquila fundida com heteroarila ou grupo de cicloalquila fundida com arila;

para a fabricação de um medicamento para uso no tratamento de condições responsivas à modulação de atividade de receptor CRTH2.

Os compostos (1) aos quais a invenção se refere são antagonistas de receptor de CRTH-2 e são seletivos em relação ao receptor de DP.

Um segundo aspecto da invenção é um método de tratamento de condições responsivas à modulação de atividade de receptor de CRTH2, compreendendo administrar a um paciente que sofre dessa doença uma quantidade eficaz de um composto (I) como delineado acima, ou um sal farmaceuticamente aceitável, N-óxido, hidrato ou solvente do mesmo.

Condições importantes responsivas à modulação de atividade de receptor de CRTH2 incluem asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, síndrome alérgica de vias aéreas, bronquite, fibrose cística, enfisema e rinite.

Outras condições responsivas à modulação de atividade de receptor de CRTH2 incluem psoríase, dermatite

(atópica e não atópica), doença de Crohn, colite ulcerativa e doença de intestino irritável.

Os compostos (1) são definidos acima exceto que R^4 e R^5 não são simultaneamente hidrogênio e B não é uma ligação direta, e acredita-se que seus sais farmaceuticamente aceitáveis, N-óxidos, hidratos e solvatos, sejam novos em seu próprio direito, e tais compostos novos formam um terceiro aspecto da invenção. Composição farmacêutica compreendendo tais compostos, em mistura com um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável, e o uso de tais compostos em terapia, são também aspectos da invenção.

Terminologia

Como utilizado aqui, o termo "alquila (C_a-C_b)", em que a e b são números inteiros se refere a um radical de alquila de cadeia reta ou ramificada tendo de a até b átomos de carbono. Desse modo, quando a é 1 e b é 6, por exemplo, o termo inclui metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, t-butila, n-pentila e n-hexila.

Como utilizado aqui, o termo "alquila C_a-C_b total ou parcialmente fluorado", em que a e b são números inteiros, se refere a um radical de alquila de cadeia reta ou ramificada tendo de a até b átomos de carbono, em que os átomos de hidrogênio são todos substituídos por flúor (totalmente fluorado) ou nos quais alguns dos átomos de hidrogênio são substituídos por flúor (parcialmente fluorado). O termo inclui, por exemplo, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CFH_2$ e CF_2CH_2-.

Como utilizado aqui, o termo "carbocíclico" se refere a um radical mono-, bi- ou tricíclico opcionalmente substituído tendo até 16 átomos de anel, todos os quais são carbono, e inclui arila e cicloalquila.

Como utilizado aqui, o termo "cicloalquila" se refere a um radical carbocíclico saturado monocíclico opcionalmente substituído tendo de 3-8 átomos de carbono e inclui, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila e ciclooctila.

Como utilizado aqui o termo não qualificado "arila" se refere a um radical aromático carbocíclico mono-, bi- ou tri-cíclico opcionalmente substituído, e inclui radicais tendo dois anéis aromáticos carbocíclicos monocíclicos que são diretamente ligados por uma ligação covalente. Radicais de arila podem ter, por exemplo, de 6 a 14 átomos de carbono, preferivelmente de 6 a 10 átomos de carbono. São ilustrativos de radicais de arila, fenila, bifenila e naftila.

Como utilizado aqui, o termo "cicloalquila fundido com arila" se refere a um radical carbocíclico consistindo em um anel de arila monocíclico, como fenila, fundido com um grupo de cicloalquila, em que as partes de arila e cicloalquila são como definido aqui. Grupos de cicloalquila fundido com arila exemplares incluem tetrahidronaftila e indanila. O radical de cicloalquila fundido com arila pode ser ligado ao restante da molécula por qualquer átomo de carbono disponível.

Como utilizado aqui, o termo não qualificado "heteroarila" se refere a um radical aromático mono-, bi- ou tri-cíclico opcionalmente substituído contendo um ou mais heteroátomos selecionados entre S, N e O, e inclui radicais tendo dois desses anéis monocíclicos, ou um tal anel monocíclico e um anel de arila monocíclico, os quais são ligados diretamente por uma ligação covalente. São ilustrativos desses radicais, tienila, benztienila, furila, benzfurila, pirrolila, imidazolila, benzimidazolila, tiazolila, benztiazolila, isotiazolila, benzisotiazolila,

pirazolila, oxazolila, benzoxazolila, isoxazolila, benzisoxazolila, isotiazolila, triazolila, benztriazolila, tiadiazolila, oxadiazolila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, piridazinila, triazinila, indolila e indazolila.

Como utilizado aqui, o termo não qualificado "heterocicloalquila" ou "heterociclila" inclui "heteroarila" como definido acima e, além disso, significa um radical não aromático mono-, bi- ou tri-cíclico opcionalmente substituído contendo um ou mais heteroátomos selecionados entre S, N e O, e a grupos consistindo em um radical não aromático monocíclico contendo um ou mais tais heteroátomos que é covalentemente ligado a outro tal radical ou a um radical carbocíclico monocíclico. São ilustrativos de tais radicais, grupos de pirrolila, furanila, tienila, piperidinila, imidazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, tiadiazolila, pirazolila, piridinila, pirrolidinila, pirimidinila, morfolinila, piperazinila, indolila, quinolila, morfolinila, benzfuranila, piranila, isoxazolila, benzimidazolila, metilenodioxifenila, etilenodioxifenila, maleimido e succinimido.

Como utilizado aqui, o termo "cicloalquila fundido com heteroarila" significa um radical heterocíclico consistindo em grupo de heteroarila monocíclico, como piridila ou furanila, fundido com um grupo de cicloalquila, no qual as partes de heteroarila e cicloalquila são como definido aqui. Grupos de cicloalquila fundida com heteroarila exemplares incluem tetrahidroquinolinila e tetrahidrobenzofuranila. O grupo de cicloalquila fundido com heteroarila pode ser ligado ao restante da molécula por qualquer átomo de nitrogênio ou carbono disponível.

Como utilizado aqui, o termo "heterocicloalquila

fundido com arila" se refere a um radical heterocíclico consistindo em um anel de arila monocíclico, como fenila, fundido com um grupo de heterocicloalquila no qual as partes de heterocicloalquila e arila são como definido acima. Grupos de heterocicloalquila fundido com arila exemplares incluem tetrahidroquinolinila, indolinila, benzodioxinila, benzodioxolila, dihidrobenzofuranila e isoindonila. O radical de heterocicloalquila fundido com arila pode ser ligado ao restante da molécula por qualquer átomo de nitrogênio ou carbono disponível.

Como utilizado aqui, o termo "heterocicloalquila fundido com heteroarila" se refere a um radical heterocíclico consistindo em um grupo heteroarila monocíclico, como piridila ou furanila, fundido com um grupo de heterocicloalquila, no qual as partes de heteroarila e heterocicloalquila são como definido aqui. Grupos de heterocicloalquila fundido com heteroarila exemplares incluem dihidrodioxinopiridinila, dihidropirrolopiridinila, dihidrofuranopiridinila e dioxolopiridinila. O grupo heterocicloalquila fundido com heteroarila pode ser ligado ao restante da molécula por qualquer átomo de nitrogênio ou carbono disponível.

A menos que de outro modo especificado no contexto no qual ocorre, o termo "substituído" como aplicado a qualquer fração aqui significa substituído com até quatro substituintes compatíveis, cada um dos quais independentemente pode ser, por exemplo, alquila (C_1-C_6), cicloalquila, alcóxi (C_1-C_6), hidróxi, hidróxi alquila (C_1-C_6), mercapto, mercapto alquila (C_1-C_6), alquiltio (C_1-C_6), fenila, heteroarila monocíclica tendo 5 ou 6 átomos de anel, halo (incluindo flúor, bromo e cloro), trifluorometila, trifluorometóxi, nitro, nitrila (-CN), oxo, -COOH, $-COOR^A$, $-COR^A$, $-SO_2R^A$, $-CONH_2$, $-SO_2NH_2$, $-CONHR^A$,

$-SO_2NHR^A$, $-CONR^AR^B$, $-SO_2NR^AR^B$, $-NH_2$, $-NHR^A$, $-NR^AR^B$, $-OCONH_2$, $-OCONHR^A$, $-OCONR^AR^B$, $-NHCOR^A$, $-NHCOOR^A$, $-NR^BCOOR^A$, $-NHSO_2OR^A$, $-NR^BSO_2OH$, $-NR^BSO_2OR^A$, $-NHCONH_2$, $-NR^ACONH_2$, $-NHCONHR^B$, $-NR^ACONHR^B$, $-NHCONR^AR^B$ ou $-NR^ACONR^AR^B$, em que R^A e R^B são independentemente um alquila (C_1-C_6), cicloalquila (C_3-C_6), fenila ou grupo heterocíclico monocíclico tendo 5 ou 6 átomos de anel, ou R^A e R^B quando ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem formar um anel com aquele nitrogênio de 5 ou 6 átomos de anel, opcionalmente contendo heteroátomos adicionais selecionados entre N, O ou S (exemplos sendo morfolinila, piperidinila, piperizinila, 4-metil piperizinila e tetrahidropirrolila). Um "substituinte opcional" pode ser um dos grupos substituintes acima.

Como utilizado aqui, o termo "sal" inclui adição de base, adição de ácido e sais quaternários. Os compostos da invenção que são acídicos podem formar sais, incluindo sais farmaceuticamente aceitáveis, com bases como hidróxidos de metal alcalino, por exemplo, hidróxidos de sódio e potássio; hidróxidos de metal alcalino terroso, por exemplo, hidróxidos de cálcio, bário e magnésio; com bases orgânicas, por exemplo, N-metil-D-glucamina, colina tris(hidroximetil)amino-metano, L-arginina, L-lisina, N-etilpiperidina, dibenzilamina e similares. Sais específicos com bases incluem os sais de benzatina, cálcio, diolamina, meglumina, olamina, potássio, procaína, sódio, trometamina e zinco. Aqueles compostos (I) que são básicos podem formar sais, incluindo sais farmaceuticamente aceitáveis com ácidos inorgânicos, por exemplo, com ácidos hidroálicos, como ácido clorídrico ou bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico ou ácido fosfórico e similares, e com ácidos orgânicos, por exemplo, com ácidos acético, tartárico, succínico, fumárico, maléico, málico, salicílico, cítrico, metanossulfônico, p-toluenossulfônico, benzóico,

benzenosunfônico, glutâmico, láctico e mandélico e similares. Formas de sal adicionais são detalhadas no "Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, selection and use", P. Heinrich Stahl & Camille G. Wermuth, Wiley-VCH, 2002.

Também como utilizado aqui:

O termo "fosfinato" se refere a um grupo da fórmula $-P(O)R(OR)$, na qual R é hidrogênio ou alquila C_1-C_4. Grupos exemplares são $-P(O)(OH)CH_3$ e $-P(O)(OH)H$.

O termo "fosfonato" se refere a um grupo de fórmula $-P(O)(OH)OR$, na qual R é hidrogênio ou alquila C_1-C_4. Grupos exemplares são $-P(O)(OH)_2$ e $-P(O)(OH)OC_2H_5$.

O termo "fosfonamida" se refere a um grupo da fórmula $-P(O)(OR)NR_2$, no qual R é hidrogênio ou alquila C_1-C_4. Um grupo exemplar é $-P(O)(OH)NH_2$.

Os compostos aos quais a invenção se refere que podem existir em uma ou mais forma estereoisomérica, devido à presença de átomos assimétricos ou restrições rotacionais e, em tais casos, podem existir como vários estereoisômeros com estereoquímica R ou S em cada centro quiral ou como atropisômeros com estereoquímica R ou S em cada eixo quiral. A invenção inclui todos esses enantiômeros e diastereoisômeros e misturas dos mesmos.

O uso de pró-drogas, como ésteres, dos compostos (I) aos quais a invenção se refere também faz parte da invenção. "Pró-droga" significa um composto que é convertível *in vivo* por meio metabólico (por exemplo, por hidrólise, redução ou oxidação) em um composto da fórmula (1). Por exemplo, uma pró-droga de éster de um composto da fórmula (1) pode ser convertível por hidrólise *in vivo* na molécula de origem. Ésteres apropriados de compostos da fórmula (1) são, por exemplo, acetatos, citratos, lactatos, tartaratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos,

succinatos, fumaratos, maleatos, metileno-bis-β-hidróxi naftoatos, gentisatos, isetoionatos, di-*p*-toluoil tartaratos, metanossulfonatos, etanossulfonatos, benzenossulfonatos, *p*-tolueno-sulfonatos, ciclohexil sulfamatos e quinatos. Os exemplos de pró-drogas de éster são aqueles descritos por F.J. Leinweber, Drug Metab. Res., 1987, 18, 379. Como utilizado aqui, referências aos compostos da fórmula (1) pretendem também incluir as formas de pró-droga.

As variáveis R^1-R^5, A, B, X e Y

Para uso de acordo com a invenção, as seguintes caraterísticas estruturais são atualmente preferidas, em qualquer combinação compatível, nos compostos (1):

R^1, R^2, R^3, R^4 e R^5 são independentemente hidrogênio; alquila C_1-C_6, por exemplo, metila, etila ou n- ou iso-propila; alquila C_1-C_6 total ou parcialmente fluorado, por exemplo, trifluorometila ou difluorometila; cicloalquila, por exemplo, ciclopropila ou ciclobutila; halo, por exemplo, flúor, cloro ou bromo; $-NO_2$; -CN; ou um grupo selecionado dentre $-S(O)_nR^6$, $-SO_2NR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-NR^7C(O)R^6$, $-CO_2R^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)R^8$ ou um grupo $-OR^9$;

em que cada R^6 é independentemente alquila C_1-C_6, por exemplo, metila, etila ou n- ou iso-propila; alquila C_1-C_6 total ou parcialmente fluorado, por exemplo, trifluorometila ou difluorometila; cicloalquila, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclohexila; arila, por exemplo, fenila; ou heteroarila, por exemplo, piridila, tienila ou furanila;

R^7, R^8 são independentemente alquila C_1-C_6, por exemplo, metila, etila ou n- ou iso-propila; alquila C_1-C_6 total ou parcialmente fluorado, por exemplo, trifluorometila ou difluorometila; cicloalquila, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou

ciclohexila; cicloalquila(alquila C_1-C_6)-, por exemplo, ciclopropilmetila, ciclopentilmetila, ciclohexilmetila, ciclopropiletila, ciclopentiletila, ciclohexiletila; arila, por exemplo, fenila; ou heteroarila, por exemplo, piridila, tienila ou furanila; ou hidrogênio;

R^9 é hidrogênio, alquila C_1-C_6, por exemplo, metila, etila, n- ou iso-propila; alquila C_1-C_6 total ou parcialmente fluorado, por exemplo, trifluorometila ou difluorometila; cicloalquila, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclohexila; cicloalquila(alquila C_1-C_6)-, por exemplo, ciclopropil metila, ciclopentilmetila, ciclohexilmetila, ciclopropil etila, ciclopentiletila, ciclohexiletila; ou um grupo $-SO_2R^6$.

Ocorrências atualmente preferidas de R^1-R^5 são:

R^1 é flúor ou cloro;

R^2 é hidrogênio, cloro ou metila;

R^3 é hidrogênio;

R^4 é metila, etila, metóxi ou difluorometóxi;

R^5 é metila, etila, etóxi, isopropóxi, difluorometóxi ou ciano;

A é $-CHR^{10}$, $-C(O)-$, $-S(O)_n$, $-O-$ ou $-NR^{10}-$, em que n é um número inteiro de 0-2 e R^{10} é hidrogênio, alquila C_1-C_6, por exemplo, metila, etila ou n- ou iso-propila; grupo de alquila C_1-C_6 total ou parcialmente fluorado, por exemplo, trifluorometila ou difluorometila. Ocorrências atualmente preferidas de A são $-CH_2-$, $-O-$ ou $-S(O)_n-$, em que n é 0, 1 ou 2.

B é uma ligação direta ou um radical divalente selecionado entre $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CHR^{11}-$, $-CR^{11}R^{12}-$, $-CH_2CHR^{11}-$ em qualquer orientação, $-CH_2CR^{11}R^{12}-$ em qualquer orientação, $-CHR^{11}CHR^{12}-$ em qualquer orientação, e radicais divalentes da fórmula $-(CR^{11}R^{12})_p-Z-$, em que Z é ligado ao

anel contendo R^1, R^2 e R^3; em que

R^{11} é alquila C_1-C_6, por exemplo, metila, etila ou n- ou iso-propila; alquila C_1-C_6 total ou parcialmente fluorado, por exemplo, trifluorometila ou difluorometila; ou ciclopropila;

R^{12} é metila ou metila total ou parcialmente fluorada, por exemplo, trifuorometila ou difluorometila;

p é independentemente 1 ou 2; e

Z é -O-, -NH- ou $-S(O)_n-$, em que n é um número inteiro de 0-2.

Ocorrências atualmente preferidas de B são $-CH_2-$, $-OCH(CH_3)-$ ou $-OCH_2-$, em que o oxigênio é ligado ao anel contendo R^1, R^2 e R^3.

X é um ácido carboxílico, tetrazol, 3-hidróxi isoxazol, ácido hidroxâmico, fosfinato, fosfonato, fosfonamida, ou grupo de ácido sulfônico, ou um grupo de fórmula $C(=O)NHSO_2R^6$ ou $SO_2NHC(=O)R^6$. São atualmente preferidos os compostos em que X é um grupo de ácido carboxílico. Evidentemente, pró-drogas de tais compostos incluem aqueles em que o grupo de ácido carboxílico é esterificado como um éster que é hidrolisado *in vivo* para liberar o ácido carboxílico.

Y é arila, como fenila; heteroarila, por exemplo, quinolinila, piridila, tienila, furanila, azolila, tiazolila, diazolila ou imidazolila; heterocicloalquila fundida com arila, por exemplo, tetrahidroquinolinila, indolinila, benzodioxinila, benzodioxolila, dihidrobenzofuranila e isoindolonila; cicloalquila fundida com heteroarila, por exemplo, tetrahidroquinolila; heterocicloalquila fundida com heteroarila, por exemplo, indolinila, benzodioxinila, benzodioxolila, dihidrobenzofuranila ou isoindolonila; ou grupo de cicloalquila fundida com arila como tetrahidronaftila e

indanila. Prefere-se atualmente que Y seja opcionalmente substituído. Os exemplos atualmente preferidos de Y incluem:

4-fluorofenila, 4-clorofenila, 4-metanossulfonil fenila, 4-etanossulfonil fenila, 4-(morfolina-4-sulfonil) fenila, 4-(pirrolidina-1-carbonil) fenila, 2,4-difluorofenila, 2,4-diclorofenila, 2-cloro-2-fluorofenila, 2-cloro-4-fluorofenila, 2-cloro-4-metanossulfonil fenila, 2-cloro-4-(pirrolidina-1-carbonila) fenila e 2-cloro-4-ciclobutil carbamoíla.

Uma subclasse particularmente preferida de compostos (1) da invenção consiste naqueles onde R^1 é flúor ou cloro; R^2 e R^3 são hidrogênio; R^4 é metila, etila, metóxi ou difluorometóxi; R^5 é metila, etila, etóxi, isopropóxi, difluorometóxi ou ciano;

A é $-CH_2-$, $-O-$ ou $-S(O)_n-$ onde n é 0, 1 ou 2; B é $-CH_2-$, $-OCH(CH_3)-$ ou $-OCH_2-$, em que o oxigênio é ligado ao anel que contém R^1, R^2 e R^3; X é $-CO_2H$; e Y é 4-fluorofenila, 4-clorofenila, 4-metanossulfonil fenila, 4-etanossulfonil fenila, 4-(morfolina-4-sulfonil) fenila, 4-(pirrolidina-1-carbonil) fenila, 2,4-difluorofenila, 2,4-diclorofenila, 2-cloro-2-fluorofenila, 2-cloro-4-fluorofenila, 2-cloro-4-metanossulfonil fenila, 2-cloro-4-(pirrolidina-1-carbonil) fenila e 2-cloro-4-ciclobutil carbamoíla, e sais farmaceuticamente aceitáveis, N-óxidos, hidratos ou solvatos dos mesmos.

Compostos específicos aos quais a invenção se refere incluem aqueles dos exemplos da presente invenção, e sais farmaceuticamente aceitáveis, N-óxidos, hidratos ou solvatos dos mesmos.

Composições

Como mencionado acima, os compostos aos quais a invenção se refere são antagonistas de receptor de CRTH2 e

são utilizados no tratamento de doenças que se beneficiam dessa modulação. Os exemplos de tais doenças são mencionados acima e incluem asma, rinite, síndrome alérgica de vias aéreas e bronquite.

Será entendido que o nível de dose específica para qualquer paciente específico dependerá de uma variedade de fatores incluindo a atividade do composto específico empregado, idade, peso corpóreo, saúde geral, sexo, dieta, horário de administração, rota de administração, taxa de excreção, combinação de droga e gravidade da doença específica sendo submetida a tratamento. Níveis de dose ótimos e freqüência de dosagem serão determinados por experimento clínico, como exigido na arte farmacêutica. Em geral, a faixa de dose diária estará compreendida na faixa de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corpóreo de um mamífero, freqüentemente 0,01 mg a aproximadamente 50 mg por kg, por exemplo 0,1 a 10 mg por kg, em doses únicas ou divididas. Por outro lado, pode ser necessário utilizar dosagens fora desses limites em alguns casos.

Os compostos aos quais a invenção diz respeito podem ser preparados para administração por qualquer rota compatível com suas propriedades farmacocinéticas. Composições administráveis por via oral podem estar na forma de tabletes, cápsulas, pós, grânulos, pastilhas, preparados de gel ou líquido, como soluções ou suspensões orais, tópicas ou parenterais estéreis. Tabletes e cápsulas para administração oral podem estar na forma de apresentação de dose unitária e podem conter excipientes convencionais, como agentes de aglutinação, por exemplo, xarope, acácia, gelatina, sorbitol, tragacanto ou polivinil-pirrolidona; cargas, por exemplo, lactose, açúcar, amido de milho, fosfato de cálcio, sorbitol ou

glicina; lubrificante de formação de tablete, por exemplo, estearato de magnésio, talco, polietileno glicol ou sílica; desintegrantes, por exemplo, amido de batata; ou agentes umectantes aceitáveis, como laurilsulfato de sódio. Os tabletes podem ser revestidos de acordo com métodos bem conhecidos na prática farmacêutica normal. Preparados líquidos orais podem estar na forma de, por exemplo, suspensões aquosas ou oleosas, soluções, emulsões, xaropes ou elixires, ou podem ser apresentados como um produto seco para reconstituição com água ou outro veículo apropriado antes do uso. Tais preparados líquidos podem conter aditivos convencionais, como agentes de suspensão, por exemplo, sorbitol, xarope, metil celulose, xarope de glicose, gorduras comestíveis hidrogenadas de gelatina; agentes emulsificantes, por exemplo, lecitina, monooleato de sorbitano ou acácia; veículos não aquosos (que podem incluir óleos comestíveis), por exemplo, óleo de amêndoa, óleo de coco fracionado, ésteres oleosos, como glicerina, propileno glicol ou álcool de etila; conservantes, por exemplo, metil ou propil p-hidróxi benzoato ou ácido sórbico, e se desejado, agentes corantes ou aromatizantes convencionais.

Para aplicação tópica na pele, a droga pode ser preparada em um creme, loção ou ungüento. Formulações de creme ou ungüento que podem ser utilizados para a droga são formulações convencionais bem conhecidas na técnica, por exemplo, como descrito nos livros de texto padrão de farmacêutica como British Pharmacopoeia.

A droga também pode ser formulada para inalação, por exemplo, como um pulverizador nasal ou inaladores de aerossol ou pó seco. Para fornecimento por inalação, o composto ativo está preferivelmente na forma de micropartículas. Podem ser preparados por uma variedade de

técnicas, incluindo secagem por pulverização, secagem por congelamento e micronização. A geração de aerossol pode ser realizada utilizando, por exemplo, atomizadores de jato acionados por pressão ou atomizadores ultra-sônicos, preferivelmente utilizando aerossóis dosados acionados por propelente ou administração isenta de propelente de compostos ativos micronizados a partir, por exemplo, de cápsulas de inalação ou outros sistemas de fornecimento de "pó seco".

O ingrediente ativo também pode ser administrado por via parenteral em um meio estéril. Dependendo do veículo e concentração utilizados, a droga pode ser suspensa ou dissolvida no veículo. Vantajosamente, adjuvantes, como anestésico local, conservante e agentes de tamponamento podem ser dissolvidos no veículo.

Outros compostos podem ser combinados com compostos da presente invenção da fórmula [1] para a prevenção e tratamento de doenças mediadas por prostaglandina. Desse modo, a presente invenção também se refere a composições farmacêuticas para evitar e tratar doenças mediadas por PGD_2 compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção da fórmula [1] e um ou mais outros agentes terapêuticos. Agentes terapêuticos adequados para uma terapia de combinação com compostos da fórmula [1] incluem, porém não são limitados a, (1) corticosteróides, como fluticasona, ciclesonida ou budesonida; (2) agonistas de β2-adrenoreceptor, como salmeterol, indacaterol ou formoterol; (3) moduladores de leucotrieno, por exemplo, antagonistas de leucotrieno, como montelukast, zafirulast ou pranlukast; ou inibidores de biossíntese de leucotrieno, como Zileuton ou BAY-1005; (4) agentes anticolinérgicos, por exemplo, antagonistas de receptor muscarínico-3 (M3), como brometo

de tiotrópio; (5) inibidores de fosfodiesterase-IV (PDE-IV), como roflumilast ou cilomilast; (6) anti-histaminas, por exemplo, antagonistas de receptor de histamina-1 (H1) seletivos, como fexofenadina, citirizina, loratidina ou astemizol; (7) agentes antitussivos, como codeína ou dextramorfano; (8) inibidores de COX-1/COX-2 não seletivos, como ibuprofeno ou cetoprofeno; (9) inibidores de COX-2, como celecoxib e rofecoxib; (10) antagonistas de VLA-4, como aqueles descritos em WO 97/03094 e WO 97/02289; (11) inibidores de TACE e inibidores de TNF-α, por exemplo, anticorpos monoclonais anti-TNF, como Remicade e CDP-870 e moléculas de imunoglobulina receptoras de TNF, como Enbrel; (12) inibidores de metaloprotease de matriz, por exemplo, MMP12; (13) inibidores de elastase de neutrófilo humano, como aqueles descritos em WO 2005/026124, WO 2003/053930 e WO 06/082412; (14) agonistas de A2a, como aqueles descritos em EP 1052264 e EP 1241176; (15) antagonistas de A2b como aqueles descritos em WO 2002/42298; (16) moduladores de função de receptor de quimiocine, por exemplo, antagonistas de CCR3 e CCR8; (17) compostos que modulam a ação de outros receptores de prostanóide, por exemplo, um antagonista de receptor de DP ou um antagonista de tromboxano A_2; e (18) agentes que modulam a função Th2, como agonistas de PPAR.

A razão em peso do composto da invenção para o segundo ingrediente ativo pode ser variada e dependerá da dose eficaz de cada ingrediente. Genericamente, uma dose eficaz de cada será utilizada.

Métodos de síntese

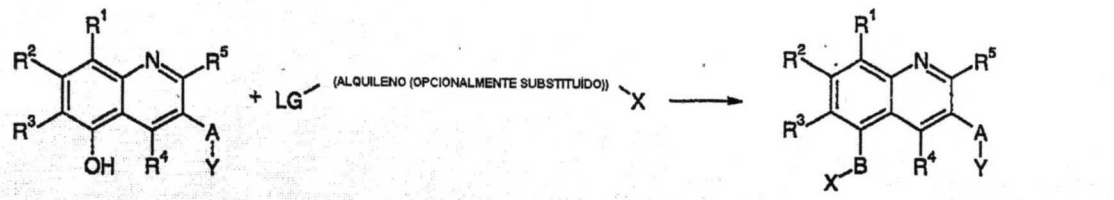
A presente invenção também se refere a processos para preparar os compostos da presente invenção.

Os compostos da fórmula [1] da presente invenção podem ser preparados de acordo com os procedimentos dos seguintes esquemas e exemplos utilizando materiais

apropriados, e são adicionalmente exemplificados pelos seguintes exemplos específicos. Além disso, utilizando os procedimentos descritos com a revelação contida aqui, uma pessoa com conhecimentos comuns na técnica pode prontamente preparar compostos adicionais da presente invenção reivindicada aqui. Os compostos ilustrados nos exemplos não devem, entretanto, ser interpretados como formando o único gênero que é considerado como a invenção. Os exemplos ilustram ainda detalhes para a preparação dos compostos da presente invenção. Aqueles versados na técnica entenderão prontamente que variações conhecidas das condições e processos dos seguintes procedimentos preparativos podem ser utilizadas para preparar esses compostos.

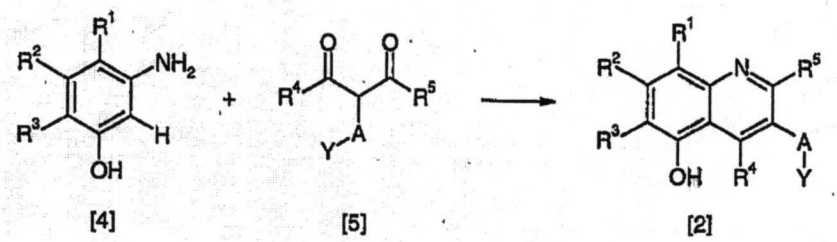
Os compostos da invenção da fórmula [1a], na qual o grupo B é representado por um grupo da fórmula O-(opcionalmente substituído)alquileno, e R^{1-5}, A, X e Y são como definido acima, podem ser convenientemente preparados pela reação entre um composto da fórmula [2] e um agente de alquilação adequado da fórmula [3], onde o grupo LG representa um grupo de partida apropriado (por exemplo, cloro, bromo ou metanossulfoniloxi). Tipicamente, a reação de alquilação é realizada na presença de uma base (por exemplo, carbonato de potássio) em um solvente inerte (por exemplo, acetona ou N,N-dimetilformamida). Será entendido por aqueles que têm prática na técnica que pode ser conveniente realizar a transformação do intermediário [2] no composto final [1a] utilizando uma forma de agente de alquilação [3] no qual uma ou outra das funcionalidades em qualquer componente é adequadamente protegida. Por exemplo, se o grupo X representar um ácido carboxílico pode ser conveniente realizar a reação utilizando um agente de alquilação no qual o grupo de ácido é protegido como um éster (por exemplo, um éster de terc-butila ou etila). Deve

ser entendido que se a reação for realizada em uma forma protegida de agente de alquilação [3] uma etapa de desproteção apropriada será necessária para obter o composto desejado [1a] da invenção (Esquema 1).



ESQUEMA 1

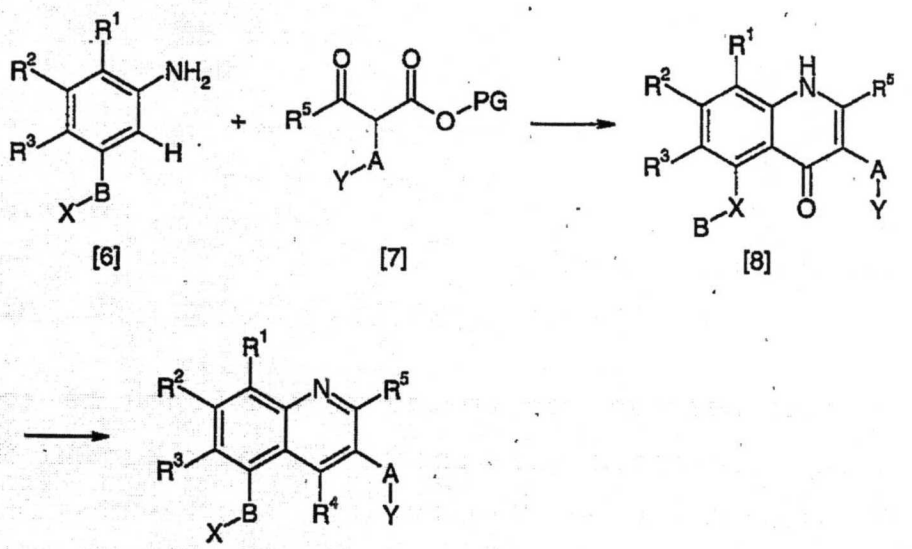
Os compostos intermediários da fórmula [2] podem ser convenientemente preparados pela reação entre um aminofenol da fórmula [4] e um composto 1,3-dicarbonila da fórmula [5] (Esquema 2). A reação pode ser realizada pura ou na presença de um agente de desidratação adequado, como ácido polifosfórico, ácido p-toluenossulfônico ou ácido metanossulfônico. Os compostos da fórmula [4] e [5] são comercialmente disponíveis ou preparados por métodos conhecidos.



Esquema 2

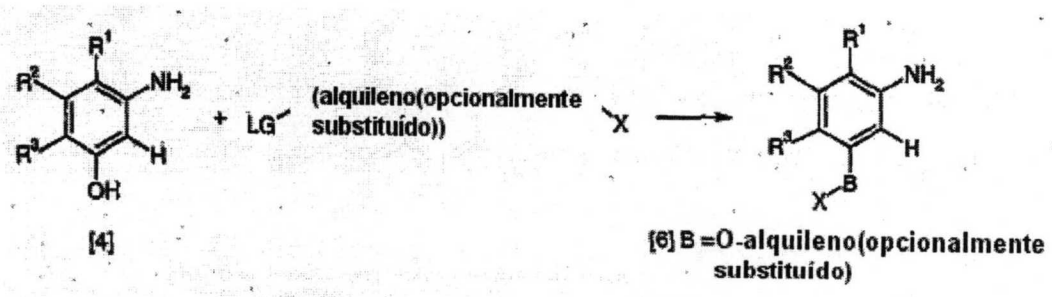
Os compostos da fórmula [1a], na qual R^4 é um grupo alcóxi, como difluorometóxi, podem ser convenientemente preparados a partir da reação de anilina da fórmula [6] e um β-cetoéster da fórmula [7], na qual PG representa um grupo de alquila apropriado (como metila e etila), seguido por alquilação com clorodifluorometano (Esquema 3). Deve ser entendido que se a reação for

realizada em uma forma protegida do intermediário [6] uma etapa de desproteção apropriada será necessária para obter o composto desejado [1a]. Cetoésteres da fórmula [7] são conhecidos ou podem ser preparados a partir de compostos conhecidos de acordo com métodos conhecidos por aqueles versados na técnica.



ESQUEMA 3

O composto da fórmula [6] pode ser preparado a partir de compostos da fórmula [4] por tratamento com um agente de alquilação da fórmula [3] (Esquema 4), utilizando os métodos descritos acima para a preparação dos compostos da fórmula [1a] a partir de compostos da fórmula [2] (Esquema 1).

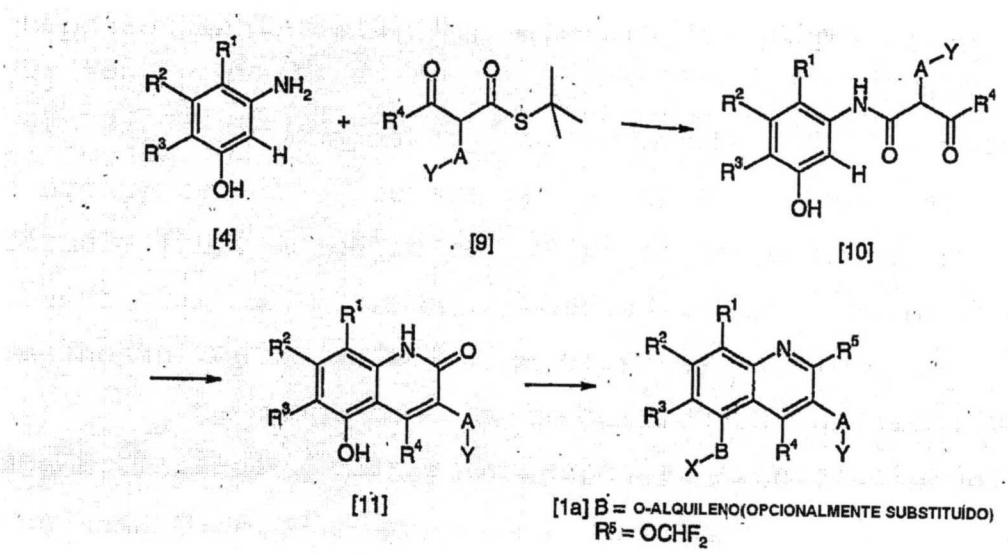


ESQUEMA 4

Os compostos da fórmula [1a] na qual R^5 é um grupo alcóxi, como difluorometóxi, podem ser convenientemente preparados a partir dos compostos intermediários da fórmula [11] utilizando os métodos descritos acima para a preparação dos compostos da fórmula [1a] a partir dos compostos da fórmula [2] (Esquema 1) e compostos da fórmula [1a] a partir dos compostos da fórmula [8] (Esquema 3).

Os compostos da fórmula [11] podem ser convenientemente preparados a partir dos compostos da fórmula [10]. A reação pode ser realizada na presença de um agente de desidratação adequado, por exemplo, ácido metanossulfônico ou ácido p-toluenossulfônico.

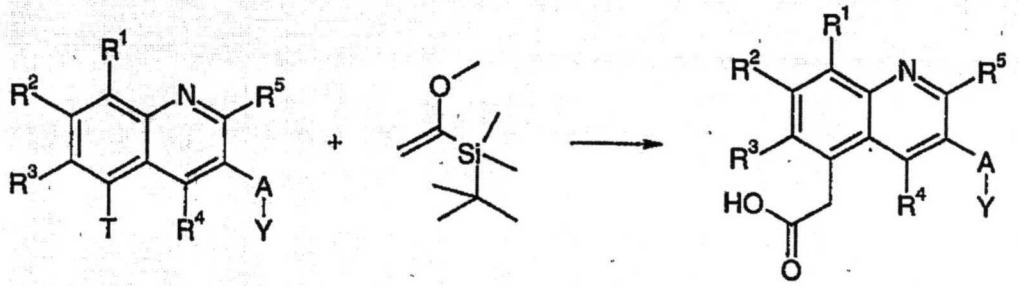
Os compostos intermediários da fórmula [10] podem ser preparados a partir da reação de aminofenóis da fórmula [4] com β-cetotioésteres da fórmula [9] na presença de trifluoroacetato de prata. Os compostos da fórmula [4] e [9] são comercialmente disponíveis ou preparados por métodos conhecidos.



ESQUEMA 5

Os compostos da invenção da fórmula [1b], em que R^{1-5}, A e Y são como definido acima, podem ser preparados

pela reação entre um composto intermediário da fórmula [12], na qual o grupo T representa um átomo de cloro, bromo ou iodo, ou um grupo trifluoro-metanossulfoniloxi e 1-(terc-butildimetilsililoxi)-1-metoxietano (Esquema 6). A reação pode ser convenientemente realizada na presença de um catalisador apropriado (por exemplo, um composto de paládio) e uma base, como acetato de sódio.

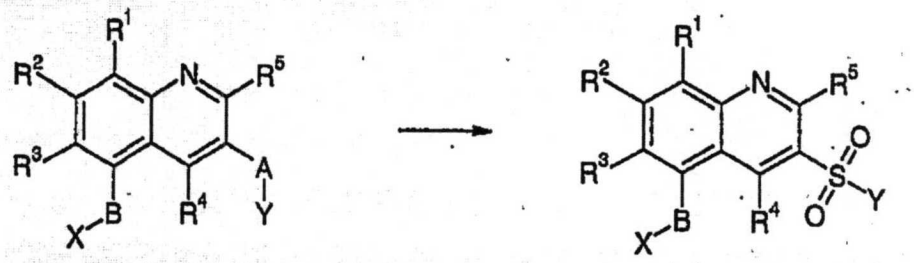


[12] [1b]

ESQUEMA 6

Os intermediários da fórmula [12], na qual T é trifluorometanossulfoniloxi, podem ser preparados a partir da reação de intermediários da fórmula [2] com N-fenil-trifluorometanossulfonimida na presença de uma base, como carbonato de potássio.

Será entendido por aqueles com prática na técnica que compostos da invenção podem ser preparados por transformações de outros compostos da invenção. Por exemplo, compostos da invenção da fórmula [1c], na qual o grupo A representa um grupo sulfonila, podem ser convenientemente preparados pela oxidação dos compostos da invenção da fórmula [1a], em que o grupo A representa um grupo sulfanila, com um agente de oxidação adequado, como peróxi monosulfato de potássio, ácido meta-cloroperóxi benzóico ou outros agentes de oxidação bem conhecidos.



[1a] B = O-ALQUILENO(OPCIONALMENTE SUBSTITUÍDO)
A = S

[1c]

Em um exemplo adicional, os compostos da fórmula 1[b], na qual o grupo R^5 representa um átomo de hidrogênio podem ser convenientemente preparados pela redução dos compostos da fórmula [1b], na qual o grupo R^5 representa um grupo halo, como cloro ou bromo. A transformação pode ser convenientemente obtida por redução com hidrogênio na presença de um catalisador apropriado, como paládio sustentado em carbono.

Exemplos

A invenção será descrita agora com referência aos exemplos a seguir. Será reconhecido que a invenção é descrita somente como exemplo e modificação de detalhes pode ser feita sem se afastar do escopo da invenção.

Espectros ^1H NMR foram registrados em temperatura ambiente utilizando um espectrômetro Varian Unity Inova (400 MHz) com um espectrômetro de sonda de 5 mm de ressonância tripla. Deslocamentos químicos são expressos em ppm relativo a tetrametil silano. As seguintes abreviaturas foram utilizadas: br s = singleto amplo, s = singleto, d = dupleto, dd = dupleto duplo, t = tripleto, q = quarteto, m = multipleto.

Experimentos de Espectrometria de massa (LCMS) para determinar tempos de retenção e íons de massa associados foram executados utilizando os seguintes métodos:

Método A: experimentos foram realizados em um espectrômetro LCT de Plataforma de Micromassa com eletropulverização de íon positivo e detecção de comprimento de onda único UV 254 nm utilizando uma coluna Higgins Clipeus C18 5 um 100 x 3,0 mm e uma taxa de fluxo de 2 mL/minuto. O sistema de solvente inicial foi 95% de água contendo 0,1% de ácido fórmico (solvente A) e 5 % de acetonitrila contendo 0,1% de ácido fórmico (solvente B) para o primeiro minuto seguido por um gradiente até 5% de solvente A e 95% de solvente B durante os 14 minutos seguintes. O sistema de solvente final foi mantido constante por um período adicional de 2 minutos.

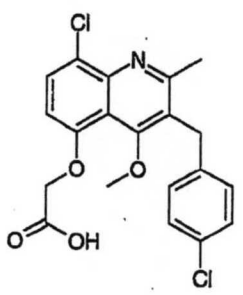
Método B: experimentos foram realizados em um espectrômetro LC de Plataforma de Micromassa com eletropulverização de íon positivo e detecção de conjunto de Diodo/ELS utilizando uma coluna Phenomenex Luna C18(2) 30 x 4,6 mm e uma taxa de fluxo de 2 mL/minuto. O sistema de solvente foi 95% de solvente A e 5 % de solvente B para o primeiro 0,50 minuto seguido por um gradiente até 5% de solvente A e 95% de solvente B durante os 4 minutos seguintes. O sistema de solvente final foi mantido constante por um período adicional de 0,50 minutos.

Experimentos de microondas foram realizados utilizando um Personal Chemistry Smith Synthesizer™, que utiliza um ressonador de modo único e sintonização de campo dinâmico, ambos fornecendo reprodutibilidade e controle. Temperaturas de 40-250°C podem ser obtidas, e pressões de até 20 bar podem ser atingidas. Dois tipos de frasco são disponíveis para esse processador, 0,5-2,0 mL e 2,0-5,0 mL.

Purificações de HPLC de fase reversa foram realizadas utilizando fase estacionária de sílica ligada C-18 de 7 microns Genesis em colunas com 10 cm de comprimento e 2 cm de diâmetro interno. A fase móvel

utilizada foram misturas de acetonitrila e água (ambas tamponadas com 0,1% v/v de ácido trifluoroacético) com uma taxa de fluxo de 10 mL por minuto e gradientes típicos de 40 a 90% de modificador orgânico inclinado para acima durante 30 a 40 minutos. Frações contendo o produto necessário (identificado por análise LC-MS) foram agrupadas, a fração orgânica removida por evaporação e a fração aquosa restante liofilizada, para fornecer o produto final.

Exemplo 1: [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-4-metóxi-2-metilquinolina-5-ilóxi] ácido acético



Preparação 1a: 8-cloro-3-(4-clorobenzil)-5-hidróxi-2-metila-1H-quinolina-4-ona

Uma mistura de 3-amino-4-clorofenol (2,5 g), éster etílico de 2-(4-clorobenzil)-3-ácido oxobutírico (4,7 g) e tolueno-4-ácido sulfônico (0,3 g) foi aquecida a 160 °C sob nitrogênio por 10 horas. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e o resíduo triturado com metanol e, então, cristalizado a partir de butano-1-ol para fornecer um pó bege. A purificação por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de acetato de etila e diclorometano (0:1 a 1:0 por volume) forneceu o composto título como um sólido amarelo, 0,77 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2,50 (s, 3H); 3,90 (s, 2H); 6,90 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,20 - 7,30 (m, 4H); 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 11,05 (s, 1H); 14,90 (s, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 334 $(M+H)^+$, tempo de

retenção 3,8 min.

Preparação: 1B: éster metílico de [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-5-ilóxi] ácido acético

Uma solução de 8-cloro-3-(4-clorobenzil)-5-hidróxi-2-metil-1H-quinolin-4-ona (0,56 g) em tetrahidrofurano (7,0 mL) foi limpa com nitrogênio e resfriada a -40 °C. Uma solução 1,0 M de bis(trimetil silil)amida de sódio em tetrahidrofurano (1,7 mL) foi adicionada e a mistura resultante aquecida a 0°C durante 1 hora. A mistura foi resfriada a -30 °C e uma solução de éster metílico de ácido bromoacético (0,26 g) em tetrahidrofurano (1,0 mL) foi adicionada e a mistura resultante aquecida à temperatura ambiente durante 2 horas e, então, agitada nessa temperatura por 3 dias. A mistura foi diluída com ácido clorídrico 1,0 M aquoso e extraída com acetato de etila e os extratos combinados foram lavados com solução de cloreto de sódio aquosa saturada e, então, secos sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e purificação do resíduo por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de acetato de etila e diclorometano (1:19 a 19:1 por volume) forneceu o composto título como uma goma, 0,13 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 406 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,1 min.

Preparação 1c: éster metílico de [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-4-metóxi-2-metilquinolina-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de éster metílico de [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2-metila-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-5-ilóxi] ácido acético (0,13 g), iodometano (0,20 mL), N,N-dimetil formamida (1,0 mL) e carbonato de potássio (0,14 g) foram

agitados em temperatura ambiente por 22 horas. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila e os extratos combinados foram lavados com solução de cloreto de sódio aquosa saturada e secos sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e purificação do resíduo por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de acetato de etila e diclorometano (1:19 a 19:1 por volume) forneceu composto título como uma goma, 0,059 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 420 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,0 min.

Preparação 1d: [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-4-metóxi-2-metilquinolin-5-ilóxi] ácido acético

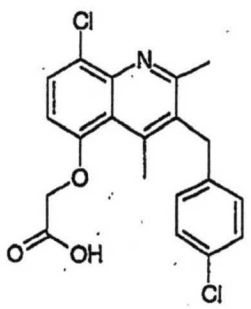
Uma mistura de éster metílico de [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-4-metóxi-2-metilquinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,059 g), metanol (2,0 mL), solução de hidróxido de lítio aquosa saturada (0,25 mL) e água (0,4 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 15 horas. O metanol foi removido sob pressão reduzida e o pH do resíduo ajustado para 1 pela adição de ácido clorídrico 1,0 M aquoso. A purificação por HPLC de fase inversa preparativa uitlizando um gradiente acima de 30 minutos de acetonitrila em água (20% a 80% de modificador orgânico) forneceu o composto título como um sólido amarelo, 0,060 g.

^1H NMR (DMSO-d6): δ 2,55 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 6,90 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,6 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 406 $(M+H)^+$, tempo de retenção 11,0 min.

MS: ESI (+ve) (Método B): 406 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,5 min.

Exemplo 2: [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2,4-dimetil quinolin-5-ilóxi] ácido acético



Preparação 2a: éster metílico de [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2,4-dimetilquinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de 8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2,4-dimetilquinolin-5-ol (0,23 g), N,N-dimetil formamida (5,0 mL), carbonato de potássio (0,11 g) e éster metílico de ácido bromoacético (0,075 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 17 horas. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo diluído com acetato de etila e essa mistura foi lavada com solução de cloreto de sódio aquosa saturada e, então, seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e purificação do resíduo por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de acetato de etila e ciclohexano (1:1 por volume) forneceu o composto título, 0,11 g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,75 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 6,60 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 2H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 404 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,1 min.

Preparação 2b: [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2,4-dimetilquinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma solução de éster metílico de [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2,4-dimetilquinolin-5-ilóxi] ácido acético

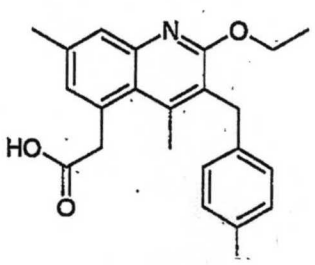
(0,11 g), acetonitrila (2,0 mL) e 4,0 M de solução de hidróxido de lítio aquosa (2,0 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A acetonitrila foi removida sob pressão reduzida e o pH do resíduo ajustado para ~5 pela adição de solução de dihidrogenfosfato de sódio aquosa saturada. A mistura resultante foi extraída com acetato de etila e os extratos combinados secos sobre sulfato de magnésio e concentrados sob pressão reduzida. Purificação do resíduo por cromatografia de coluna em um cartucho de NH_2 flash, eluindo com metanol e, então, 2,0 M de amônia em metanol, forneceu o composto título, 0,10 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2,60 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 6,80 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,6 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 390 $(M+H)^+$, tempo de retenção 11,0 min.

MS: ESI (+ve) (Método B): 390 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,5 min.

Exemplo 3: [3-(4-clorobenzil)-2-etóxi-4,7-dimetil quinolin-5-ila) ácido acético



Preparação 3a: 3-amino-5-metilfenol

Uma mistura de 5-metilbenzeno-1,3-diol (6,0 g), cloreto de amônio (3,0 g), água (9,0 mL) e hidróxido de amônio (6,8 mL, 33% em água) foi vedada em uma bomba e aquecida a 180 °C por 17 horas. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e o precipitado resultante coletado

por filtração. A cristalização a partir de água forneceu o composto título, 1,7 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2,05 (s, 3H), 4,75 (br s, 2H), 5,75 - 5,80 (m, 3H), 8,70 (s, 1H).

Preparação 3b: 3-(4-clorobenzil)-5-hidróxi-4,7-dimetil-1H-quinolin-2-ona

Uma mistura de 3-amino-5-metilfenol (0,25 g) e éster de etila de 2-(4-clorobenzil)-3-ácido oxobutírico (0,52 g) foi aquecida a 150 °C sob nitrogênio por 7 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e o resíduo triturado com metanol para fornecer o composto título como um sólido quase branco, 0,32 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2,20 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 6,40 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 7,20 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,6 Hz), 10,00 (1H, br s), 11,50 (1H, br s).

MS: ESI (+ve) (Método B): 314 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,14 min.

Preparação 3c: éster de ácido trifluorometanossulfônico 3-(4-clorobenzil)-4,7-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-ila

Uma mistura de 3-(4-clorobenzila)-5-hidróxi-4,7-dimetila-1H-quinolin-2-ona (1,4 g), N-feniltrifluorometano sulfonimida (1,75 g), carbonato de potássio (1,85 g) e tetrahidrofurano (7,0 mL) foi aquecida por irradiação de microondas a 120 °C por 12 minutos. A mistura foi filtrada e o filtrado concentrado sob pressão reduzida. Purificação do resíduo por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de acetato de etila e diclorometano (1:25 a 1:5 por volume) forneceu o composto título como um sólido quase branco, 3,3 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2,40 (3H, s), 2,60 (s, 3H),

4,15 (s, 2H), 6,95 (m, 1H), 7,15 - 7,20 (m, 4H), 7,30 (m, 1H), 12,0 (s, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 446 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,1 min.

Preparação 3d: éster metílico de [3-(4-clorobenzil)-4,7-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-ila] ácido acético

Uma mistura de éster de 3-(4-clorobenzil)-4,7-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-ila ácido trifluoro metanossulfônico (1,1 g), 1-(terc-butildimetilsililóxi)-1-metóxieteno (2,7 mL), acetato de sódio (0,25 g), bis(dibenzilidenoacetona) paládio (0,07 g) e 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno (0) (0,07 g) em N,N-dimetil formamida (15,0 mL) foi aquecida por irradiação de microondas a 120 °C por 15 minutos. A mistura foi diluída com acetato de etila, lavada com solução de cloreto de amônio aquosa saturada, água e solução de cloreto de sódio aquosa saturada e, então, seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e purificação do resíduo por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de acetato de etila e diclorometano (0:1 a 1:3 por volume) forneceu o composto título como um óleo laranja pálido, 1,75 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2,30 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 11,75 (s, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 370 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,4 min.

Preparação 3e: éster metílico de [3-(4-clorobenzil)-2-etóxi-4,7-dimetil quinolin-5-ila] ácido acético

Uma mistura de éster metílico de [3-(4-

clorobenzil)-4,7-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-ila] ácido acético (1,0 g), bromoetano (0,24 mL), carbonato de potássio (1,1 g) e N,N-dimetilformamida (10 mL) foi aquecida a 40 °C por 17 horas. A mistura foi diluída com acetato de etila e lavada com água e solução de cloreto de sódio aquosa saturada e, então, seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e purificação do resíduo por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de acetato de etila e diclorometano (0:1 a 1:5 por volume) forneceu o composto título como uma goma, 0,28 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,35 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,15 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,35 (s, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 398 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,7 min.

Preparação 3f: [3-(4-clorobenzil)-2-etóxi-4,7-dimetilquinolin-5-ila] ácido acético

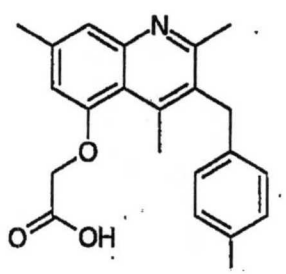
Uma solução de éster metílico de [3-(4-clorobenzil)-2-etóxi-4,7-dimetilquinolin-5-ila] ácido acético (0,10 g), metanol (2,0 mL), solução de hidróxido de lítio aquosa saturada (0,20 mL) e água (0,4 mL) foi agitada a 50 °C por 5 horas. O metanol foi removido sob pressão reduzida e o resíduo acidificado pela adição de ácido trifluoroacético. O precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com água e seco para fornecer o composto título como um sólido branco, 0,095 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 1,30 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 4,10 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,40 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 12,50 (br s, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 384 $(M+H)^+$, tempo de retenção 13,4 min.

MS: ESI (+ve) (Método B): 384 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,2 min.

Exemplo 4: [3-(4-clorobenzil)-2,4,7-trimetil quinolin-5-ilóxi] ácido acético



Preparação 4a: éster metílico de [3-(4-clorobenzil)-2,4,7-trimetilquinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de 3-(4-clorobenzil)-2,4,7-trimetil quinolin-5-ol (0,24 g), N,N-dimetilformamida (2,0 mL), carbonato de potássio (0,12 g) e éster metílico de ácido bromoacético (0,12 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 17 horas. A mistura foi filtrada e o filtrado concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi triturado com éter dietílico e purificação adicional por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de éter terc-butil de metila e diclorometano (1:4 a 3:7 por volume) forneceu o composto título, 0,078 g.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 2,50 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 6,55 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,50 (m, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 384 $(M+H)^+$, tempo de retenção 2,5 min.

Preparação 4b: [3-(4-clorobenzil)-2,4,7-trimetil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma solução de éster metílico de [3-(4-clorobenzil)-2,4,7-trimetilquinolina-5-ilóxi] ácido acético

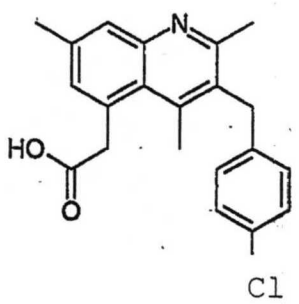
(0,045 g), acetonitrila (2,0 mL), tetrahidrofurano (1,0 mL) e 4,0 M solução de hidróxido de lítio aquosa (2,0 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. Os solventes orgânicos foram removidos sob pressão reduzida e o pH do resíduo ajustado para 5-6 pela adição de solução de dihidrogenfosfato de sódio aquosa saturada. A mistura resultante foi extraída com clorofórmio e os extratos combinados secos sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e trituração do resíduo com éter dietílico e, então, metanol, forneceu o composto título, 0,025 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2,40 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 6,70 (m, 1H), 7,05 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 2H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 370 $(M+H)^+$, tempo de retenção 7,5 min.

MS: ESI (+ve) (Método B): 370 $(M+H)^+$, tempo de retenção 2,3 min.

Exemplo 5: [3-(4-clorobenzil)-2,4,7-trimetil quinolin-5-ila] ácido acético



Preparação 5a: 3-(4-clorobenzil)-2,4,7-trimetil quinolin-5-ol

Uma mistura de 3-amino-5-metilfenol (1,0 g), 3-(4-clorobenzil)pentano-2,4-diona (1,7 g) e tolueno-4-ácido sulfônico (0,30 g) foi aquecida a 160 °C sob nitrogênio por 3 horas. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente

e o resíduo triturado com metanol para fornecer o composto título, 1,5 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 312 $(M+H)^+$, tempo de retenção 2,3 min.

Preparação 5b: éster de ácido trifluorometanossulfônico 3-(4-clorobenzil)-2,4,7-trimetil quinolin-5-il

Uma mistura de 3-(4-clorobenzil)-2,4,7-trimetil quinolin-5-ol (0,32 g), N-feniltrifluorometanossulfonimida (0,36 g), carbonato de potássio (0,42 g) e tetrahidrofurano (5,0 mL) foi aquecida por irradiação de microondas a 120 °C por 20 minutos. A mistura foi filtrada e o filtrado concentrado sob pressão reduzida. Purificação do resíduo por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de diclorometano e éter terc-butil de metila (9:1 por volume) forneceu o composto título, 0,39 g.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 2,55 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 6,90 (m, 2H), 7,25 - 7,40 (m, 4H).

Preparação 5c: éster metílico de [3-(4-clorobenzil)-2,4,7-trimetilquinolin-5-ila]ácido acético

Uma mistura de ácido trifluorometanossulfônico 3-(4-clorobenzil)-2,4,7-trimetil quinolin-5-il (0,39), 1-(terc-butildimetilsililóxi)-1-metoxieteno (0,95 mL), acetato de sódio (0,086 g), tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio (0) (0,080 g) e 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno (0) (0,048 g) em N,N-dimetilformamida (3,0 mL) foi aquecida por irradiação por microondas a 120 °C por 10 minutos. A mistura foi diluída com solução de cloreto de amônio aquosa saturada e extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram secos sobre sulfato de sódio e o solvente removido sob pressão reduzida. Purificação do resíduo por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo

com uma mistura de acetato de etila e ciclohexano (1:1 por volume) forneceu o composto título, 0,11 g.

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 2,50 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,25 (m, 3H), 7,70 (m, 1H).

Preparação 5d: [3-(4-clorobenzil)-2,4,7-trimetil quinolin-5-ila] ácido acético

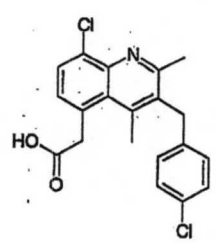
Uma solução de éster metílico de [3-(4-clorobenzil)-2,4,7-trimetilquinolin-5-il] ácido acético (0,10 g), metanol (2,0 mL) e 4,0 M de solução de hidróxido de lítio aquosa (2,0 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. O metanol foi removido sob pressão reduzida e o pH do resíduo ajustado para 5-6 pela adição de solução de dihidrogenfosfato de sódio aquosa saturada. A mistura resultante foi extraída com acetato de etila e os extratos combinados secos sobre sulfato de magnésio e o solvente removido sob pressão reduzida. Trituração do resíduo com acetonitrila forneceu o composto título, 0,010 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2,55 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 6,85 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 8,70 (m, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 354 $(M+H)^+$, tempo de retenção 7,0 min.

MS: ESI (+ve) (Método B): 354 $(M+H)^+$, tempo de retenção 2,4 min.

Exemplo 6: [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2,4-dimetil quinolin-5-ila] ácido acético



Preparação 6a: 8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2,4-dimetilquinolin-5-ol

Uma mistura de 3-amino-4-clorofenol (2,2 g), 3-(4-clorobenzil)pentano-2,4-diona (3,4 g) e tolueno-4-ácido sulfônico (poucos cristais) foi aquecida a 170 °C sob nitrogênio por 10 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e purificação por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de metanol e diclorometano (1:19 por volume), seguindo por trituração com éter dietílico, forneceu o composto título como um sólido marrom pálido, 0,41 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2,55 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 6,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 10,50 (s, 1H).

Preparação 6b: éster de ácido trifluorometanossulfônico 8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2,4-dimetilquinolin-5-ila

Uma mistura de 8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2,4-dimetilquinolin-5-ol (0,20 g), N-feniltrifluorometano sulfonimida (0,26 g), carbonato de potássio (0,25 g) e tetrahidrofurano (2,0 mL) foi aquecida por irradiação por microondas a 120 °C por 10 minutos. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados com solução de cloreto de sódio aquosa saturada e secos sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e purificação do resíduo por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de acetato de etila e ciclohexano (1:19 por volume) forneceu o composto título como um sólido bege, 0,25 g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,70 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 4,30 (s, 2H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (d,

J = 8,4 Hz, 1H).

Preparação 6c: éster metílico de [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2,4-dimetilquinolin-5-ila] ácido acético

Uma mistura de éster de ácido trifluorometanossulfônico 8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2,4-dimetilquinolin-5-ila (0,24 g), 1-(terc-butildimetil sililóxi)-1-metóxieteno (0,56 mL), acetato de sódio (0,53 g), tris(dibenzilideno acetona) dipaládio (0) (0,024 g) e 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno (0) (0,014 g) em N,N-dimetil formamida (2 mL) foi aquecida por irradiação por microondas a 120 °C por 10 minutos. A mistura foi diluída com acetato de etila, lavada com água e solução de cloreto de sódio aquosa saturada e, então, seca sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de acetato de etila e ciclohexano (1:9 a 1:6 por volume) para fornecer o composto título como um sólido rosa, 0,12 g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,60 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 6,90 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,20 - 7,25 (m, 3H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 388 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,3 min.

Preparação 6d: [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2,4-dimetilquinolin-5-ila] ácido acético

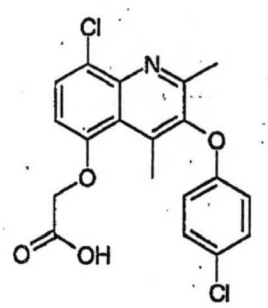
Uma solução de éster metílico de [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2,4-dimetilquinolin-5-ila] ácido acético (0,11 g), metanol (5,0 mL) e 1,0 M de solução de hidróxido de lítio aquosa (0,84 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 17 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo diluído com água. O pH da mistura foi ajustado para 3-4 pela adição de 1,0 M de ácido clorídrico

aquoso e o precipitado resultante coletado por filtração e lavado com água. A cristalização a partir de solução alcoólica metilada industrial forneceu o composto título como um sólido branco, 0,056 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2,55 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 7,05 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 374 $(M+H)^+$, tempo de retenção 10,9 min.

Exemplo 7: [8-cloro-3-(4-clorofenóxi)-2,4-dimetil quinolin-5-ilóxi] ácido acético



Preparação 7a: 8-cloro-3-(4-clorofenóxi)-2,4-dimetil quinolin-5-ol

Uma mistura de 3-amino-4-clorofenol (0,36 g), 3-(4-clorofenóxi)pentano-2,4-diona (0,57 g) e monohidrato de ácido p-toluenossulfônico (0,020 g) foi aquecida a 125 °C por 3 horas. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente e purificada por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de diclorometano e acetato de etila (1:0 a 0:1 por volume) para fornecer o composto título como um óleo marrom, 0,16 g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,55 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 6,70 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 9,0 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 334 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,2 min.

Preparação 7b: éster metílico de [8-cloro-3-(4-clorofenóxi)-2,4-dimetilquinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de 8-cloro-3-(4-clorofenóxi)-2,4-dimetilquinolin-5-ol (0,16 g), N,N-dimetil formamida (3,0 mL), carbonato de potássio (0,20 g) e éster metílico de ácido bromoacético (0,88 g) foi agitada em temperatura ambiente por 15 horas. A mistura foi diluída com diclorometano, lavada com água e seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e purificação do resíduo por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de diclorometano e acetato de etila (1:0 a 5:1 por volume) forneceu o composto título como um sólido quase branco, 0,20 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 406 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,5 min.

Preparação 7c: [8-cloro-3-(4-clorofenóxi)2,4-dimetilquinolin-5-ilóxi] ácido acético

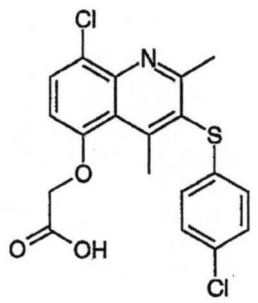
Uma solução de éster metílico de [8-cloro-3-(4-clorofenóxi)-2,4-dimetilquinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,20 g), metanol (5,0 mL), água (1,0 mL) e 5,0 M solução de hidróxido de sódio aquosa (1,0 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. O pH da solução foi ajustado para 1 pela adição de 1,0 M ácido clorídrico e o metanol removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa preparativo utilizando um gradiente durante 30 minutos de acetonitrila em água (40% a 98% de modificador orgânico) para fornecer o composto título como um sólido amarelo-verde, 0,025 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2,45 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 6,85 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 13,15 (br s, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 392 $(M+H)^+$, tempo de

retenção 12,3 min.

Exemplo 8: [8-cloro-3-(4-clorofenilsulfanila)-2,4-dimetilquinolin-5-ilóxi] ácido acético



Preparação 8a: 8-cloro-3-(4-clorofenil sulfanila)-2,4-dimetil quinolin-5-ol

Uma mistura de 3-amino-4-clorofenol (0,36 g), 3-(4-clorofenilsulfanil)pentano-2,4-diona (0,61 g) e monohidrato de ácido p-toluenossulfônico (0,040 g) foi aquecida a 140 °C por 10 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e purificada por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de diclorometano e acetato de etila (1:0 a 0:1 por volume) para fornecer o composto título como um óleo marrom, 0,050 g.

MS: ESI (-ve) (Método B): 348 $(M-H)^-$, tempo de retenção 4,4 min.

Preparação 8b: éster metílico de [8-cloro-3-(4-clorofenilsulfanila)-2,4-dimetilquinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de 8-cloro-3-(4-clorofenil sulfanila)-2,4-dimetilquinolin-5-ol (0,050 g), N,N-dimetil formamida (2,0 mL), carbonato de potássio (0,059 g) e éster metílico de ácido bromoacético (0,031 g) foi agitada em temperatura ambiente por 15 horas. A mistura foi diluída com diclorometano e essa solução foi lavada com água e, então, seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer o composto

título como sólido marrom 0,11 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 422 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,8 min.

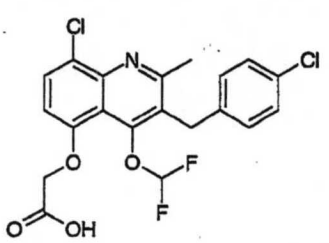
Preparação 8c: [8-cloro-3-(4-clorofenil sulfanil)-2,4-dimetilquinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma solução de éster metílico de [8-cloro-3-(4-clorofenilsulfanil)-2,4-dimetilquinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,11 g), metanol (5,0 mL), água (1,0 mL) e 5,0 M de solução de hidróxido de sódio aquosa (0,5 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. O pH da solução foi ajustado para 1 pela adição de 1,0 M de ácido clorídrico aquoso. A mistura resultante foi purificada por HPLC de fase reversa preparativa utilizando um gradiente durante 30 minutos de acetonitrila em água (30% a 90% de modificador orgânico) para fornecer o composto título como um sólido branco, 0,045 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2,70 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 5,35 (s, 2H), 6,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 408 $(M+H)^+$, tempo de retenção 13,1 min.

Exemplo 9: [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-4-difluorometóxi-2-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético



Preparação 9a: éster metílico de [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-4-difluorometóxi-2-metilquinolin-5-ilóxi] ácido acético

A uma mistura de éster metílico de [8-cloro-3-(4-

clorobenzil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,080 g), N,N-dimetilformamida (2,0 mL) e carbonato de potássio (0,080 g) a -80 °C foi adicionado clorodifluorometano (0,4 mL). O frasco foi vedado e a mistura resultante aquecida à temperatura ambiente e, então, agitada nessa temperatura por 17 horas. O clorodifluorometano em excesso foi deixado evaporar e o resíduo diluído com água e extraído com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados com solução de cloreto de sódio aquosa saturada e secos sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer o composto título como um sólido marrom claro, 0,10 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 456 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,3 min.

Preparação 9b: [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-4-difluorometóxi-2-metilquinolin-5-ilóxi] ácido acético

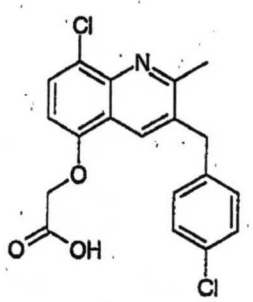
Uma solução de éster metílico de [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-4-difluorometóxi-2-metilquinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,10 g), metanol (6,0 mL), água (0,6 mL) e solução de hidróxido de lítio aquosa saturada (0,3 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 17 horas. O metanol foi removido sob pressão reduzida e o pH do resíduo ajustado para 4 pela adição de ácido acético glacial. O precipitado resultante foi coletado por filtração e lavado com água. Purificação do sólido por HPLC de fase reversa preparativa utilizando um gradiente durante 37 minutos de acetonitrila em água (20% a 95 % de modificador orgânico) forneceu o composto título como um sólido creme, 0,020 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2,55 (s, 3H), 4,30 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 7,05 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,25 (t, J = 75 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 13,50 (br s, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 442 $(M+H)^+$, tempo de retenção 12,5 min.

MS: ESI (+ve) (Método B): 442 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,9 min.

Exemplo 10: [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-3-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético



Preparação 10a: éster metílico de [4,8-dicloro-3-(4-clorobenzil)-2-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma solução de éster metílico de [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2-metil-4-oxo-1,4-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,13 g) em oxicloreto de fósforo (5,0 mL) foi aquecida a 180°C em um reator de microondas por 15 minutos. A mistura foi derramada em gelo e o pH da solução ajustado para 3 pela adição de acetato de sódio. A mistura foi extraída com acetato de etila e os extratos combinados lavais com solução de carbonato de hidrogênio de sódio aquosa saturada e secos sobre sulfato de magnésio. O solvente removido sob pressão reduzida para fornecer o composto título como um sólido beije, 0,12 g.

Preparação 10b: éster metílico de [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de éster metílico de [4,8-dicloro-3-(4-clorobenzil-2-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,12 g) paládio, 5% em peso em carvão ativado (0,010 g), etanol e 1.0 M de ácido clorídrico aquoso (1,0 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 17 horas sob uma atmosfera de hidrogênio. A mistura foi filtrada através de

63

hyflo, lavando com etanol e água e o solvente removido sob pressão reduzida para fornecer o composto título, 0,11 g.

Preparação 10c: [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

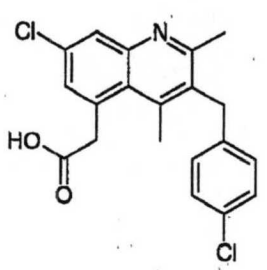
Uma solução de éster metílico de [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,10 g), etanol (6,0 mL), água (2,0 mL) e solução de hidróxido de lítio aquosa saturada (2,0 mL), foi agitada em temperatura ambiente por 5 horas. O etanol foi removido sob pressão reduzida e o pH do resíduo ajustado para 4 pela adição de ácido acético glacial. O precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com água e purificação por HPLC de fase inversa preparativa utilizando um gradiente durante 37 minutos de acetonitrila em água (20% a 95% de modificador orgânico) forneceu o composto título como um sólido quase branco, 0,039 mg.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2,60 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 6,90 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 13,15 (Br s, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 376 $(M+H)^+$, tempo de retenção 11,3 min.

MS: ESI (+ve) (Método B): 376 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,6 min.

Exemplo 11: [7-cloro-3-(4-clorobenzil)-2,4-dimetil quinolin-5-il] ácido acético



Preparação 11a: 7-cloro-3-(4-clorobenzil)-2,4-dimetil quinolin-5-ol

Uma mistura de 3-amino-5-clorofenol (0,46 g), 3-(4-clorobenzil) pentano-2,4-diona (0,72 g) e monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (0,26 g) foi aquecida a 160°C por 2 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com metanol (5,0 mL) e submetida a sonicação. O precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com metanol e seco para fornecer uma mistura de 50:50 do composto título e 5-cloro-3-(4-clorobenzil)-2,4-dimetil quinolin-7-ol como um sólido quase branco, 0,67 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 332 $(M+H)^+$, tempo de retenção 2,4 min.

Preparação 11b: éster de ácido trifluorometanossulfônico 7-cloro-3-(4-clorobenzil)-2,4-dimetil quinolin-5-il

Uma mistura de 7-cloro-3-(4-clorobenzil)-2,4-dimetil quinolin-5-ol e 5-cloro-3-(4-clorobenzil)-2,4-dimetil quinolin-7-ol (0,66 g), N-fenil trifluorometano sulfonimida (0,86 g), carbonato de potássio (0,82 g) e tetraidrofurano (10 mL) foi aquecida por irradiação por microondas a 130°C por 20 minutos. A mistura foi filtrada e o filtrado concentrado sob pressão reduzida. A purificação do resíduo por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com 1,2-dicloroetano forneceu uma mistura de 50:50 do composto título e éster de ácido trifluorometanossulfônico 5-cloro-3-(4-clorobenzil)-2,4-dimetil quinolin-7-il como uma goma de cor de mel, 0,86 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 464 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,9 min.

65

Preparação 11c: éster metílico de [7-cloro-3-(4-clorobenzil)-2,4-dimetil quinolin-5-il] ácido acético

Uma mistura de éster de ácido trifluorometanossulfônico 7-cloro-3-(4-clorobenzil)-2,4-dimetil quinolin-5-il e éster de ácido trifluorometanossulfônico 5-cloro-3-(4-clorobenzil)-2,4-dimetil quinolin-7-il (0,86 g), terc-butil-(1-metóxi viniloxi) dimetil silano (2,0 mL), acetato de sódio (0,18 g), bis(dibenzilidenoacetona) paládio (0,05 g) e 1,1'-bis(difenil fosfino) ferroceno(0) (0,05 g) em N,N-dimetil formamida (11,0 mL) foi aquecida por irradiação por microondas a 120°C por 15 minutos. A mistura foi diluída com acetato de etila e essa solução foi lavada com solução de cloreto de amônio aquosa saturada e solução de cloreto de sódio aquosa saturada e então seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e purificação do resíduo por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de diclorometano, acetato de etila e pentano (4:0:1 a 1:0:0 a 50:1:0 a 25:1:0 a 12,5:1:0 por volume) forneceu o composto título como uma goma cor de mel, 0,25 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2,50 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 388 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,2 min.

Preparação 11d: [7-cloro-3-(4-clorobenzil)-2,4-dimetil quinolin-5-il] ácido acético

Uma mistura de éster metílico de [7-cloro-3-(4-clorobenzil)-2,4-dimetil quinolin-5-il] ácido acético (0,24 g), metanol (10 mL), água (2,0 mL) e solução de hidróxido de lítio aquosa saturada (1,0 mL) foi agitada em

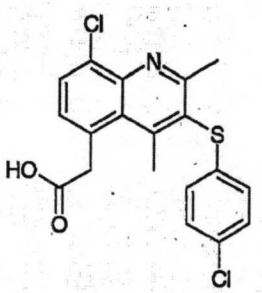
temperatura ambiente por 17 horas. O pH da solução foi ajustado para 5 pela adição de ácido acético glacial e o metanol removido sob pressão reduzida. O precipitado resultante foi coletado por filtração e lavado com água. Cristalização do sólido a partir de acetato de etila forneceu o composto título como um sólido branco macio, 0,16 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2,45 (s, 3H), 2,70 (s, 3h), 3,75 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 374 $(M+H)^+$, tempo de retenção 7,8 min.

MS: ESI (+ve) (Método B): 374 $(M+H)^+$, tempo de retenção 2,6 min.

Exemplo 12: [8-cloro-3-(4-clorofenil sulfanila)-2,4-dimetil quinolin-5-il] ácido acético



Preparação 12a: 8-cloro-3-(4-clorofenil sulfanila)-2,4-dimetil quinolin-5-ol

Uma mistura de 3-amino-4-clorofenol (5,0 g), 3-(4-clorofenil sulfanil) pentano-2,4-diona (8,4 g), monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (12 g) foi aquecida a 140°C por 6 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e purificada por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de diclorometano e acetato de etila (1:0 a 1:1 por volume) para fornecer o composto título como um sólido marrom, 1,3 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 350 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,4 min.

Preparação 12b: éster de ácido trifluorometanossulfônico 8-cloro-3-(4-clorofenil sulfanila)-2,4-dimetil quinolin-5-ila

Uma mistura de 8-cloro-3-(4-clorofenil sulfanila)-2,4-dimetil quinolin-5-ol (1,3 g), N-fenil trifluorometano sulfonimida (1,7 g), carbonato de potássio (1,6 g) e tetraidrofurano (10 mL) foi aquecida por irradiação por microondas a 120°C por 20 minutos. A mistura foi filtrada e o filtrado concentrado sob pressão reduzida. A purificação do resíduo por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de pentano e diclorometano (9:1 a 0:1 por volume) forneceu o composto título, 0,27 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 482 $(M+H)^+$, tempo de retenção 5,1 min.

Preparação 12c: éster metílico de [8-cloro-3-(4-clorofenil sulfanil)-2,4-dimetil quinolin-5-il] ácido acético

Uma mistura de éster de ácido trifluorometanossulfônico 8-cloro-3-(4-clorofenil sulfanil)-2,4-dimetil quinolin-5-il (0,31 g), terc-butil (1-metóxi viniloxi) dimetil silano (0,71 mL), acetato de sódio (0,064 g), bis(dibenzilideno acetona) paládio (0,018 g) e 1,1'-bis(difenil fosfino) ferroceno (0) (0,018 g) em N,N-dimetil formamida (4,0 mL) foi aquecida por irradiação por microondas a 120°C por 15 minutos. A mistura foi diluída com acetato de etila, e essa solução foi lavada com solução de cloreto de amônio aquosa saturada e solução de cloreto de soído aquosa saturada e então seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e purificação do resíduo por cromatografia de coluna em

sílica gel, eluindo com uma mistura de diclorometano e cicloexano (1:1 a 2:0 por volume) forneceu o composto título como um sólido amarelo pálido, 0,15 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2,75 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,7 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 406 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,5 min.

Preparação 12d: [8-cloro-3-(4-clorofenil sulfanil)-2,4-dimetil quinolin-5-il] ácido acético

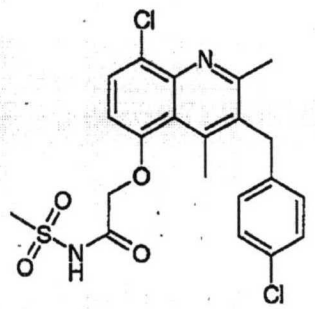
Uma mistura de éster metílico de [8-cloro-3-(4-clorofenil sulfanil)-2,4-dimetil quinolin-5-il] ácido acético (0,040 g), metanol (2,0 mL), água (0,4 mL) e solução de hidróxido de lítio aquosa saturada (0,2 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 17 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo diluído com água (2,0 mL) e então o pH ajustado para 4 pela adição de ácido cético glacial. O precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com água e seco para fornecer o composto título como um sólido cinza-marrom, 0,038 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2,70 (s, 3H), 3,00 (s, 3h), 4,15 (s, 2H), 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,8 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 392 $(M+H)^+$, tempo de retenção 12,4 min.

MS: ESI (+ve) (Método B): 392 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,1 min.

Exemplo 13: N-[2-[8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2,4-dimetil quinolin-5-ilóxi)-acetil] metanossulfonamida



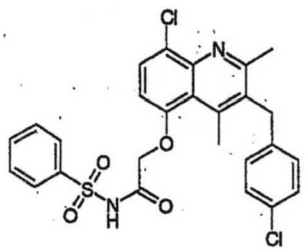
Preparação 13a: N-{2-[8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2,4-dimetil quinolin-5-ilóxi]acetil} metanossulfonamida

Uma mistura de [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2,4-dimetil quinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,050 g), 1,-(3-dimetil aminopropil)-3-cloridrato de etil carbodiimida (0,037 g), metanossulfonamida (0,020 g) e 4-(N,N-dimetil amino) piridina (0,005g) em diclorometano (5,0 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi diluída com diclorometano e essa solução foi lavada com água e então seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e purificação do resíduo por HPLC de fase inversa preparativa utilizando um gradiente durante 30 minutos de acetonitrila em água (40% a 95% de modificador orgânico) forneceu o composto título como um sólido amarelo, 0,010 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2,60 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 4,30 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 12,15 (br s, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 467 $(M+H)^+$, tempo de retenção 11,0 min.

Exemplo 14: N-{2-[8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2,4-dimetil quinolin-5-ilóxi]-acetil}-benzenossulfonamida



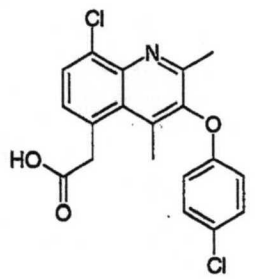
Preparação 14a: N-{2-[8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2,4-dimetil quinolin-5-ilóxi]acetil} benzenossulfonamida

Uma mistura de [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2,4-dimetil quinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,050 g), 1-(3-dimetil amino propil)-3- cloridrato de etil carbodiimida (0,037 g), benzenossulfonamida (0,030 g), e 4-(N,N-dimetil amino)piridina (0,05 g) em dicloroetano (5,0 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi purificada por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de metanol e diclorometano (1:19 por volume), seguido por trituração com cicloexano contendo uma pequena quantidade de éter dietílico para fornecer o composto título como um sólido da cor de couro, 0,020 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2,55 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 6,70 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,60 - 7,70 (m, 4H), 7,90 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 12,55 (Br s, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 529 $(M+H)^+$, tempo de retenção 12,4 min.

Exemplo 15: [8-cloro-3-(4-clorofenóxi)-2,4-dimetil quinolin-5-il] ácido acético



Preparação 15a: éster de ácido trifluorometanossulfônico [8-cloro-3-(4-clorofenóxi)-2,4-dimetil quinolin-5-il]

Uma mistura de [8-cloro-3-(4-clorofenóxi)-2,4-dimetil quinolin-5-ol (0,50 g), N-fenil trifluorometanossulfonimida (0,68 g), carbonato de potássio (0,62 g) e tetraidrofurano (3,0 mL) foi aquecida por irradiação por microondas a 120°C por 20 minutos. A mistura foi diluída com diclorometano e essa solução foi lavada com água e solução de cloreto de sódio aquosa saturada e então seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de acetato de etila e pentano (1:9 por volume) para fornecer o composto título como um sólido amarelo, 0,36 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 466 $(M+H)^+$, tempo de retenção 5,1 min.

Preparação 15b: éster metílico de [8-cloro-3-(4-clorofenóxi)-2,4-dimetil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de éster de ácido trifluorometanossulfônico [8-cloro-3-(4-clorofenóxi)-2,4-dimetil quinolin-5-il (0,20 g), terc-butil-(1-metóxi viniloxi) dimetil silano (0,40 g), acetato de sódio (0,044 g), tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio (0,020 g) e 1,1'-bis(difenil fosfino) ferroceno (0) (0,012 g) em N,N-dimetil

formamida (5,0 mL) foi aquecida por irradiação por microondas a 120°C por 15 minutos. A mistura foi purificada por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de pentano e diclorometano (9:1 a 0:1 por volume) para fornecer o composto título como um óleo amarelo, 0,034 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 390 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,4 min.

Preparação 15c: [8-cloro-3-(4-clorofenóxi)-2,4-dimetil quinolin-5-il] ácido acético

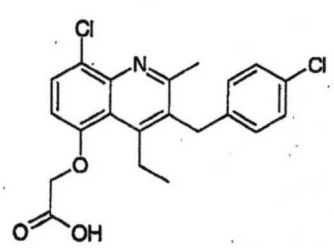
Uma mistura de éster metílico de [8-cloro-3-(4-clorofenóxi)-2,4-dimetil quinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,035 g), metanol (5,0 mL) e 5.0 M de solução de hidróxido de sódio aquosa (0,36 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por HPLC de fase inversa preparativa utilizando um gradiente durante 30 minutos de acetonitrila em água (30% a 95% de modificador orgânico) para fornecer o composto título como um sólido branco, 0,0050 g.

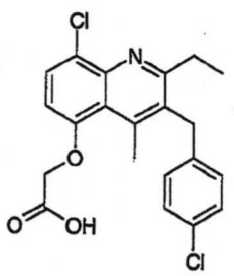
^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2,45 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 6,85 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,8 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 376 $(M+H)^+$, tempo de retenção 11,6 min.

MS: ESI (+ve) (Método B): 376 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,0 min.

Exemplo 16 e 17: [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-4-etil-2-metilquinolin-5-ilóxi] ácido acético e [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2-etil-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido





Preparação 16a: 3-(4-clorobenzil)hexano-2,4-diona

Uma solução de hexano-2,4-diona (5,7 g) em N,N-dimetil formamida (20 mL) foi adicionada em gotas durante um período de 15 minutos a uma suspensão agitada de hidreto de sódio (60 % em óleo, 2,2 g) em N,N-dimetil formamida (60 mL) a -5°C. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos e então uma solução de 1-bromometil-4-clorobenzeno (11 g) em N,N-dimetil formamida (20 mL) foi adicionada em gotas durante um período de 20 minutos. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 17 horas e então diluída com 1.0 M de ácido clorídrico aquoso (100 mL). A mistura foi extraída com éter dietílico e os extratos combinados, lavados com 1.0 M de ácido clorídrico aquoso e solução de cloreto de sódio aquosa saturada e então seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e purificação do resíduo por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de pentano e tolueno (1:1 a 1:2 a 0:1 por volume) forneceu o composto (55:45 mistura de tautômeros ceto-enol) como um sólido branco, 2,6 g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 3 1.00 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.05 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.25-2.50 (m, 4H),

3.05-3.25 (M, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.95 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.05-7.10 (m, 4H), 7.20-7.30 (m, 4H).

Preparação 16b e 17a: 8-cloro-3-(4-clorobenzil)-4-etil-2-metil quinolin-5-ol e 8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2-etil-4-metil quinolin-5-ol

Uma mistura de 3-amino-5-clorofenol (0,72 g) 3-(4-clorobenzil) hexano-2,4-diona (1,2 g) e monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (0,10 g) foi aquecida a 160°C por 1,5 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e então purificada por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de tolueno e diclorometano (2:1 a 3:2 a 1:1 a 2:3 a 1:2 a 1:4 a 0:1 por volume) para fornecer compostos de título, 0,25 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 346 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,6 e 3,9 min.

Preparação de 16C e 17b: éster metílico de [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-4-etil-2-metil quinolin-5-ilóxi]ácido acético e éster metílico de [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2-etil-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de 8-cloro-3-(4-clorobenzil)-4-etil-2-metil quinolin-5-ol e 8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2-etil-4-metil quinolin-5-ol (0,25 g), N,N-dimetil formamida (4,0 mL), carbonato de potássio (0,12 g) e éster metílico de ácido bromo acético (0,12 g) foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas. A mistura foi diluída com acetato de etila e essa mistura foi lavada com solução de cloreto de sódio aquosa saturada e então seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer compostos título como um semi-sólido de cor de mel, 0,26 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 418 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,5 e 4,8 min.

Preparação 16d e 17c: [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-

4-etil-2-metil quinolin-5- ilóxi] ácido acético e [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2-etil-4-metil quinolin-5- ilóxi] ácido acético

Uma solução de éster metílico de [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-4-etil-2-metil quinolin-5- ilóxi] ácido acético e éster metílico de [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2-etil-4-metil quinolin-5- ilóxi] ácido acético (0,26 g), metanol (15 mL), água (1,5 mL) e solução de hidróxido de lítio aquosa saturada (1,5 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. O pH da solução foi ajustado para 4 pela adição de ácido acético glacial e o metanol removido sob pressão reduzida. O precipitado resultante foi coletado por filtração e purificado por HPLC de fase inversa preparativa utilizando um gradiente durante 30 minutos de acetonitrila em água (40% a 98% de modificador orgânico) para fornecer [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-4-etil-2-metil quinolin-5- ilóxi] ácido acético como uma espuma amarela, 0,049 g e [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2-etil-4-metil quinolin-5- ilóxi] ácido acético como uma espuma amarela, 0,10 g.

[8-cloro-3-(4-clorobenzil)-4-etil-2-metil quinolin-5- ilóxi] ácido acético

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 1.15 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 13.05 (br s, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 404 $(M+H)^+$, tempo de retenção 11,7 min.

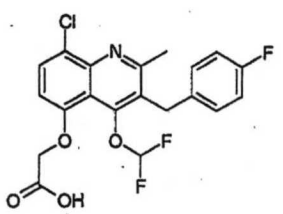
[8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2-etil-4-metil quinolin-5- ilóxi] ácido acético

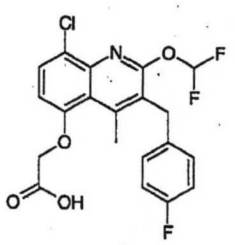
^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 1.25 (t, J =7.4 Hz, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.90 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 6.90

(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 404 $(M+H)^+$, tempo de retenção 12,6 min.

Exemplo 18 e 19: [8-cloro-4-difluorometóxi-3-(4-fluorobenzil)-2-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético e [8-cloro-2-difluorometóxi-3-(4-fluorobenzil)-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético





Preparação 18a: éster de etila de 2-(4-fluorobenzil)- ácido 3-oxobutírico

Uma suspensão de terc-butóxido de potássio (11,2 g) em tetraidrofurano anidro (200 mL) a 0°C foi tratada com uma mistura de terc-butanol (0,2 mL) e éster etílico de ácido 3-oxobutírico (12,7 mL). A mistura foi aquecida a 15°C durante um período de 40 minutos e uma solução de 1-clorometil-4-fluorobenzeno (11,9 mL) em tetraidrofurano (40 mL) foi adicionada e a mistura resultante aquecida a 70°C por 20 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com água e o tetraidrofurano removido sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com acetato de etila e os extratos combinados lavados com água e solução de cloreto de sódio aquosa saturada e então seco sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por destilação sob pressão reduzida (ponto de ebulição, 102-104°C a 0,42 mbar) para fornecer o composto como um óleo incolor, 12,4 g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.20 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 3.75 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.15 (m, 2H), 6.95-7.00 (m, 2H), 7.10-7.15 (m, 2H).

Preparação 18b e 19b: éster metílico de [8-cloro-3-(4-fluorobenzil)-2-metil-4-oxo-1,4-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético e éster metílico de [8-cloro-3-(4-fluorobenzil)-4-metil-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de éster metílico de (3-amino-4-clorofenóxi) ácido acético (1,3 g), éster etílico de 2-(4-fluorobenzil)-ácido 3-oxobutírico (7,4 g), ácido polifosfórico (15 g) e dioxano (8,0 mL) foi aquecida a 112°C por 5 horas. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com água e extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados com água e secos sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de diclorometano e metanol (19:1 por volume) para fornecer os compostos título, 0,39 g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.75 (s, 6H), 3.80 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.05 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 6.50-7.55 (m, 12), 9.00 (br s, 1H), 9.10 (br s, 1H).

Preparação 18c e 19c: éster metílico de [8-cloro-4-difluorometóxi-3-(4-fluorobenzil)-2-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético e éster metílico de [8-cloro-2-difluorometóxi-3-(4-fluorobenzil)-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de éster metílico de [8-cloro-3-(4-fluorobenzil)-2-metil-4-oxo-1,4-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético e éster metílico de [8-cloro-3-(4-fluorobenzil)-4-metil-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,39 g), N,N-dimetil formamida (70 mL),

carbonato de potássio (0,41 g) e éster clorodifluorometil de ácido acético (0,22 mL) foi agitada a 80°C por 2 horas. A mistura foi diluída com água, extraída com acetato de etila e os extratos combinados secos sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de cicloexano e acetato de etila (4:1 por volume) para fornecer os compostos títulos como uma mistura, 0,26 g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.65 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 6.60-8.05 (m, 14H).

Preparação 18d e 19d: [8-cloro-4-difluorometóxi-3-(4-fluorobenzil)-2-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético e [8-cloro-2-difluorometóxi-3-(4-fluorobenzil)-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma solução de éster metílico de [8-cloro-4-difluorometóxi-3-(4-fluorobenzil)-2-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético e éster metílico de [8-cloro-2-difluorometóxi-3-(4-fluorobenzil)-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,26 g), metanol (5,0 mL), água (3,0 mL) e solução de hidróxido de lítio (0,13 g mL), foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A solução foi acidificada pela adição de ácido clorídrico, extraída com acetato de etila e os extratos combinados secos sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por HPLC de fase inversa preparativa utilizando um gradiente durante 30 minutos de acetonitrila em água para fornecer [8-cloro-4-difluorometóxi-3-(4-fluorobenzil)-2-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético como um sólido branco, 0,032 g e [8-cloro-2-difluorometóxi-3-(4-fluorobenzil)-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético como um sólido branco, 0,029 g.

[8-cloro-4-difluorometóxi-3-(4-fluorobenzil0-2-metil quinolin-5-ilóxi] ´ácido acético

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2.55 (s, 3H), 4.30 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 7.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.05-7.15 (m, 4H), 7.25 (t, J = 75 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 13.50 (br s, 1H).

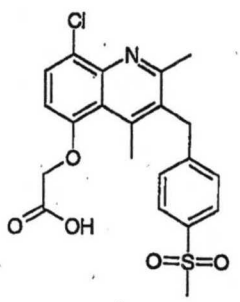
MS: ESI (+ve) (Método A): 426 $(M+H)^+$, tempo de retenção 11,6 min.

[8-cloro-2-difluorometóxi-3-(4-fluorobenzil)-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2.90 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.00-7.25 (m, 4H), 7.80 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.90 (t, J = 72 Hz, 1H), 13.20 (br s, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 426 $(M+H)^+$, tempo de retenção 12,6 min.

Exemplo 20: [8-cloro-3-(4-metanossulfonil benzila)-2,4-dimetil quinolin-5-ilóxi] ácido acético



Preparação 20a: 3-(4-metanossulfonil benzila) pentano-2,4-diona

Uma solução de pentano-2,4-diona (4,4 g) em N,N-dimetil formamida (10 mL) foi adicionada em gotas durante um período de 15 minutos a uma suspensão agitada de hidreto de sódio (60 % em óleo, 1,7 g) em N,N-dimetil formamida (50 mL) a -5°C. A mistura foi aquecida à temperatura ambiente durante 20 minutos e uma solução de 1-bromometil-4-metanossulfonil benzeno (10 g) em N,N-dimetil formamida (20 mL) foi adicionada em gotas durante um período de 10

minutos. A mistura resultante foi agitada em temperatura por 17 horas e então diluída com 1.0 M de ácido clorídrico aquoso (100 mL). A mistura resultante foi extraída com uma mistura de éter dietílico e acetato de etila (1:1 por volume) e os extratos combinados lavados com uma solução de cloreto de sódio aquosa saturada e então secos sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e purificação do resíduo por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de cicloexano e acetato de etila (2:1 a 1:2 por volume) forneceu composto título como uma goma incolor, 3,7 g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.05 (s, 6H), 2.15 (s, 6H), 3.00 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.25 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 4.00 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.35-7.40 (m, 4H), 7.85-7.90 (m, 4H).

Preparação 20b: 8-cloro-3-(4-metanossulfonil benzila)-2,4-dimetilquinolin-5-ol

Uma mistura de 3-amino-4-clorofenol (0,36 g), 3-(4-metanossulfonil benzila) pentano-2,4-diona (0,5 g) e monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (0,05 g) foi aquecida a 160°C por 2,5 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e purificada por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de diclorometano e acetato de etila (50:1 a 2:1 por volume) para fornecer o composto título 7:10 de mistura de tautômeros ceto-enol) como um sólido beije, 0,32 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 376 $(M+H)^+$, tempo de retenção 2,5 min.

Preparação 20c: éster metílico de [8-cloro-3-(4-metanossulfonil benzila)-2,4-dimetil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de 8-cloro-3-(4-metanossulfonil benzila)-2,4-dimetil quinolin-5-ol (0,31 g), N,N-dimetil formamida (5,0 mL), carbonato de potássio (0,46 g) e éster

metílico de ácido bromoacético (0,35 g) foi agitada em temperatura ambiente por 17 horas. A mistura foi diluída com acetato de etila e essa solução lavada com água e solução de cloreto de sódio aquosa saturada e então seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e purificação do resíduo por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de tolueno, diclorometano e acetato de etila (1:1:0 a 0:1:0 e 0:1:1 por volume) forneceu o composto título como um sólido branco, 0,20 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2.60 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 2H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 448 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,4 min.

Preparação 20d: [8-cloro-3-(4-metanossulfonilbenzil)-2,4-dimetil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

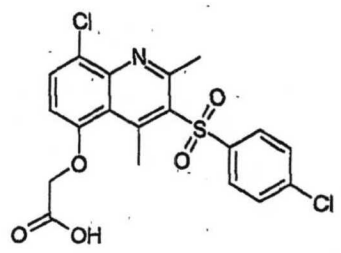
Uma solução de éster metílico de [8-cloro-3-(4-metanossulfonil benzila)-2,4-dimetil quinolin-5-ilóxi]-ácido acético (0,11 g), metanol (5,0 mL), água (1,0 mL) e solução de hidróxido de lítio aquosa saturada (0,5 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 3 dias. O pH da solução foi ajustado para 4 pela adição de ácido acético glacial e o metanol removido sob pressão reduzida. O precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com água e seco para fornecer o composto título como um sólido branco, 0,08 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2.60 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 4.30 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 2H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 434 $(M+H)^+$, tempo de retenção 8,1 min.

MS: ESI (+ve) (Método B): 434 $(M+H)^+$, tempo de retenção 2,8 min.

Exemplo 21: [8-cloro-3-(4-clorobenzenossulfonil)-2,4-dimetil quinolin-5-ilóxi] ácido acético



Preparação 21a: 8-cloro-3-(4-clorofenil sulfanil)-2,4-dimetil quinolin-5-ol

Uma mistura de 3-amino-4-clorofenol (5,0 g), 3-(4-clorofenil sulfanil) pentano-2,4-diona (8,4 g), monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (3,20 g) e tolueno (150 mL) foi aquecida a refluxo por 2 dias. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi resfriado à temperatura ambiente e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila, lavado com água e solução de cloreto de sódio aquosa saturada e seco sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e purificação do resíduo por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de diclorometano e cicloexano (1:9 por volume) forneceu o composto título como um sólido amarelo pálido, 0,99 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2.70 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 350 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,5 min.

Preparação 21b: éster metílico de [8-cloro-3-(4-clorofenil sulfanil)-2,4-dimetil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de 8-cloro-3-(4-clorofenil sulfanil)-2,4-dimetil quinolin-5-ol (0,99 g), N,N-dimetil formamida (40 mL), carbonato de potássio (0,60 g), e éster metílico de ácido bromoacético (0,32 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 24 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo diluído com água e essa mistura foi extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados com água e solução de cloreto de sódio aquosa saturada e secos sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e purificação do resíduo por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de acetato de etila e cicloexano (1:9 por volume) forneceu o composto título como um sólido branco, 0,26 g. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.85 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.76 (s, 2H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 421 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,2 min.

Preparação 21c: éster metílico de [8-cloro-3-[4-clorobenzenossulfonil)-2,4-dimetil quinolin-5-ilóxi] ácido acético e éster metílico de [8-cloro-3-(4-clorobenzenossulfonil)-2,4-dimetil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de éster metílico de [8-cloro-3-(4-cloro fenil sulfanila)-2,4-dimetil quinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,050 g), ácido 3-cloroperóxi benzóico (0,040 g) e clorofórmio foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. Após evaporação de solventes a mistura foi purificada por cromatografia de coluna em sílica gel,

eluindo com uma mistura de diclorometano e metanol (99:1 por volume) para fornecer éster metílico de [8-cloro-3-(4-clorobenzenossulfonil)-2,4-dimetil quinolin-5-ilóxi] ácido acético como um sólido branco, 0,020 g e éster metílico de [8-cloro-3-(4-clorobenzenossulfinil)-2,4-dimetil quinolin-5-ilóxi] ácido acético como um sólido creme, 0,056 g.

Éster metílico de [8-cloro-3-(4-clorobenzenossulfonil)-2,4-dimetil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

MS: ESI (+ve) (Método B): 454 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,3 min.

Éster metílico de [8-cloro-3-(4-clorobenzenossulfinil)-2,4-dimetil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

MS: ESI (+ve) (Método B): 438 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,1 min.

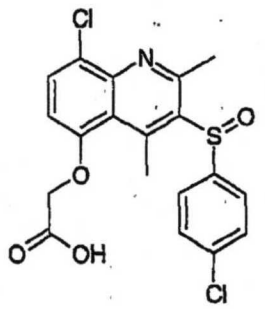
Preparação 21d: [8-cloro-3-(4-clorobenzenossulfonil)-2,4-dimetil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma solução de éster metílico de [8-cloro-3-(4-clorobenzenossulfonil)-2,4-dimetil quinolin-5- ilóxi] ácido acético (0,020 g), metanol (3,0 mL) e 1.0 M solução de hidróxido de sódio aquosa (0,22 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. O pH da solução foi ajustado para 5 pela adição de ácido fórmico e o solvente removido sob pressão reduzida. Purificação do resíduo por HPLC de fase reversa preparativa utilizando um gradiente durante 30 minutos de acetonitrila em água forneceu o composto título como um sólido amarelo pálido, 0,0025 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 3.00 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 4.65 (s, 2H), 6.90 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.25 (br s, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 440 $(M+H)^+$, tempo de retenção 11,4 min.

Exemplo 22: [8-cloro-3-(4-clorobenzenossulfinil)-2,4-dimetil quinolin-5-ilóxi] ácido acético



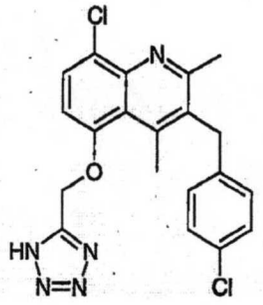
Preparação 22a: [8-cloro-3-(4-clorobenzenossulfinil)-2,4-dimetil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de éster metílico de [8-cloro-3-(4-clorobenzenossulfinil)-2,4-dimetil quinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,050 g), metanol (3,0 mL) e 1.0 M de solução de hidróxido de sódio aquosa (0,57 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. O pH da mistura foi ajustado para 5 pela adição de ácido fórmico e o solvente removido sob pressão reduzida. Purificação do resíduo por HPLC de fase reversa preparativa utilizando um gradiente durante 30 minutos de acetonitrila em água forneceu o composto título como um sólido amarelo pálido, 0,029 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2.65 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 4.85 (s, 2H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz; 1H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.7 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 424 $(M+H)^+$, tempo de retenção 10,6 min.

Exemplo 23: 8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2,4-dimetil-5-(1H-tetrazol-5-il metóxi) quinolina



Preparação 23a: [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2,4-dimetil quinolin-5-ilóxi] acetonitrila

Um mistura de 8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2,4-dimetil quinolin-5-ol (0,80 g), N,N-dimetil formamida (10 mL), carbonato de potássio (1,0 g) e bromoacetonitrila (0,25 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi diluída com acetato de etila e essa mistura foi lavada com água e solução de cloreto de sódio aquosa saturada e então seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer composto título como um sólido marrom claro, 0,90 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2.60 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 4.30 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 7.05 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 371 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,3 min.

Preparação 23b: 8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2,4-dimetil-5-(1H-tetrazol-5-ilmetóxi) quinolina

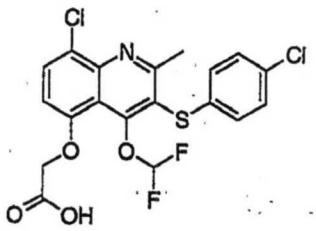
Uma mistura de [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2,4-dimetil quinolin-5-ilóxi] acetonitrila (0,10 g), azida de sódio (0,026 g), cloreto de amônio (0,022 g) e N,N-dimetil formamida (1,5 mL) foi aquecida por irradiação por microondas a 100°C por 45 minutos. A mistura foi diluída com acetato de etila (20 mL) e solução de cloreto de sódio

aquosa saturada (20 mL). O precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com água e acetato de etila e seco para fornecer composto título como um sólido branco, 0,14 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2.55 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 414 $(M+H)^+$, tempo de retenção 11,0 min.

Exemplo 24: [8-cloro-3-(4-clorofenil sulfanil)-4-difluorometóxi-2-metil-quinolin-5-ilóxi] ácido acético



Preparação 24a: éster metílico de 2-(4-clorofenil sulfanil)-ácido 3-oxobutírico

A uma solução de éster metílico de 2-cloro-ácido 3-oxobutírico (3,5 g) e 4-clorobenzenotiol (4,1 g) em diclorometano (60 mL) a 0°C foi adicionado trietil amina (4,0 mL). A mistura foi aquecida à temperatura ambiente e então agitada nessa temperatura por 3 dias. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo diluído com acetato de etila e essa mistura foi lavada com solução de cloreto de sódio aquosa saturada e então seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de acetato de etila e cicloexano (1:4 por volume) para fornecer o composto título como um sólido ceroso, 7,2 g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.35 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.7 Hz, 2H).

Preparação 24b: éster metílico de [8-cloro-3-(4-clorofenil sulfanila)-2-metil-4-oxo-1,4-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de éster metílico de (3-amino-4-clorofenóxi) ácido acético (2,1 g), éster metílico de 2-(4-clorofenil sulfanil)-ácido 3-oxobutírico (2,5 g), ácido polifosfórico (10 g) e dioxano (30 mL) foi tratada a 130°C por 2 dias. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água e o precipitado resultante coletado por filtração, lavado com água e diclorometano e seco para fornecer composto título, 1,6 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 424 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,4 min.

Preparação 24c: éster metílico de [8-cloro-3-(4-clorofenil sulfanil)-4-difluorometóxi-2-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de éster metílico de [8-cloro-3-(4-clorofenil sulfanil)-2-metil-4-oxo-1,4-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,26 g), N,N-dimetil formamida (5,0 mL), carbonato de potássio (0,25 g) e éster clorodifluorometil de ácido acético (0,13 mL) foi agitada a 80°C por 17 horas. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados com solução de cloreto de sódio aquosa saturada e seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de diclorometano e cicloexano (7:3 por volume) para fornecer o composto título, 0,044 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 474 $(M+H)^+$, tempo de

retenção 4,5 min.

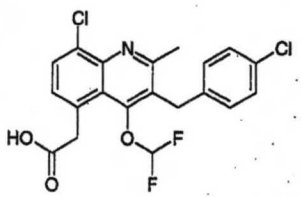
Preparação 24d: [8-cloro-3-(4-clorofenil sulfanil)-4-difluorometóxi-2-metil-quinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma solução de éster metílico de [8-cloro-3-(4-clorofenil sulfanil)-4-difluorometóxi-2-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,044 g), tetraidrofurano (3,0 mL) e 1.0 M de solução de hidróxido de sódio aquosa (0,15 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A solução foi acidificada pela adição de 1.0 M de ácido clorídrico aquoso e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com acetato de etila e essa mistura lavada com água e então seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o sólido resultante lavado com diclorometano e seco para fornecer o composto título, 0,024 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2.65 (s, 3H), 4.90 (s, 2H), 7.05-7.15 (m, 3H), 7.30 (t, J = 74 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 13.5 (br s, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 460 $(M+H)^+$, tempo de retenção 12,7 min.

Exemplo 25: [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-4-difluorometóxi-2-metil quinolin-5-il] ácido acético



Preparação 25a: [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2-metil-oxo-1,4-diidroquinolin-5-il] ácido acético

Uma mistura de éster metílico (3-amino-4-clorofenil) ácido acético (1,0 g), éster etílico de 2-(4-clorobenzil)-ácido 3-oxobutírico (1,3 g), ácido polifosfórico (5 mL) e dioxano (10 mL) foi aquecida a 130°C

por 1,5 horas. A mistura foi diluída com água e o pH dessa solução ajustado para 3 pela adição de acetato de sódio. O precipitado resultante foi coletado por filtração e purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de diclorometano, acetato de etila e metanol (1:0:0 a 10:1:0 a 1:1:0 a 20:0:1 e 0:0:1 por volume) para fornecer o composto título, 0,60 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2.40 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 7.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 10.35 (br s, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 376 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,6 min.

Preparação 25b: [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-4-difluorometóxi-2-metil quinolin-5-il] ácido acético

Uma mistura de [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2-metil-4-oxo-1,4-diidroquinolin-5-il] ácido acético (0,45 g), brometo de tetraetil amônio (0,025 g), 7.5 M solução de hidróxido de sódio aquosa (1,6 mL) e dioxano (25 mL) foi aquecida a 80°C e então clorodifluorometano foi borbulhado através dessa solução por 30 minutos. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e o pH da solução ajustado para 5 pela adição de ácido acético glacial. A mistura foi extraída com acetato de etila e os extratos combinados lavados com solução de cloreto de sódio aquosa saturada e então secos sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e purificação do resíduo por HPLC de fase inversa preparativa utilizando um gradiente durante 30 minutos de acetonitrila em água (40% a 95% de modificador orgânico) forneceu o composto título como um sólido quase branco, 0,003 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2.40 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H),

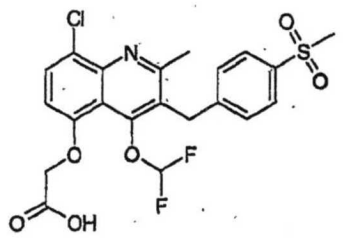
91

7.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 57 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 12.10 (br s,1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 426 $(M+H)^+$, tempo de retenção 11,8 min.

MS: ESI (+ve) (Método B): 426 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,9 min.

Exemplo 26: [8-cloro-4-difluorometóxi-3-(4-metanossulfonil benzila)-2-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético



Preparação 26a: éster etílico de 2-(4-metanossulfonil benzila)-3- ácido 3-oxobutírico

Uma suspensão de terc-butóxido de potássio (4,5 g) em tetraidrofurano anidro (70 mL) a 0°C foi tratada com uma mistura de terc-butanol (0,2 mL) e éster etílico de ácido 3-oxobutírico (5,2 g). Após agitar a 15°C por 15 minutos uma solução de 1-bromometil-4-metanossulfonil benzeno (10 g) em tetraidrofurano (30 mL) foi adicionada e a mistura resultante aquecida a 70°C por 17 horas. A mistura foi diluída com solução de ácido cítrico aquosa saturada (20 mL) e extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados com solução de cloreto de sódio aquosa saturada e secos sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de pentano e diclorometano (2:1 a 0:1 por volume) para fornecer o composto título como uma goma, 3,5 g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.20 (t, J = 6.5 Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.85 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.10-4.25 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

Preparação 26b: éster metílico de [8-cloro-3-(4-metanossulfonil benzila)-2-metil-4-oxo-1,4-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de éster etílico de (3-amino-4-clorofenóxi) ácido acético (0,54 g), éster etílico de 2-(4-metanossulfonil benzil)- ácido 3-oxobutírico (0,75 g), ácido polifosfórico (2,5 mL) e dioxano (10 mL) foi aquecida a 130°C por 20 horas. A mistura foi diluída com água e o pH dessa solução foi ajustado para 3 pela adição de acetato de sódio. O precipitado resultante foi coletado por filtração e seco para fornecer o composto título como um sólido branco, 1,0 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2.45 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 6.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 10.15 (br s,1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 450 $(M+H)^+$, tempo de retenção 2,7 min.

Preparação 26c: éster metílico de [8-cloro-4-difluorometóxi-3-(4-metanossulfonil benzila)-2-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura agitada de éster metílico de [8-cloro-3-(4-metanossulfonil benzila)-2-metila-4-oxo-1,4-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,40 g), N,N-dimetil formamida (15 mL) e carbonato de potássio (0,37 g) foi resfriada a -80°C e clorodifluorometano foi borbulhada através dessa solução por 30 minutos. O frasco foi vedado e a mistura resultante aquecida até a temperatura ambiente

durante 30 minutos e então agitada nessa temperatura por 3 dias e a seguir a 50°C por 6 horas. O clorodifluorometano em excesso foi deixado evaporar e o resíduo diluído com acetato de etila. A mistura foi lavada com água e solução de cloreto de sódio aquosa saturada e seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de diclorometano e acetato de etila (1:0 e 1:2 por volume) para fornecer o composto título como uma goma incolor, 0,41 g.

^{1}H NMR (DMSO-CJ6): δ 2.65 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 4.85 (s,. 2H), 6.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 75 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 2H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 500 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,6 min.

Preparação 26d: [8-cloro-4-difluorometóxi-3-(4-metanossulfonil benzila)-2-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma solução de éster metílico de [8-cloro-4-difluorometóxi-3-(4-metanossulfonil benzila)-2-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,13 g), metanol (20 mL), solução de hidróxido de lítio aquosa saturada (1,0 mL) e água (2,0 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 45 minutos. O pH da solução foi ajustado para 5 pela adição de ácido acético glacial e o metanol removido sob pressão reduzida. O precipitado resultante foi coletado por filtração e purificado por HPLC de fase inversa preparativa utilizando um gradiente durante 45 minutos de acetonitrila em água (10% a 95% de modificador orgânico) para fornecer o composto título como um sólido amarelo pálido, 0,014 g.

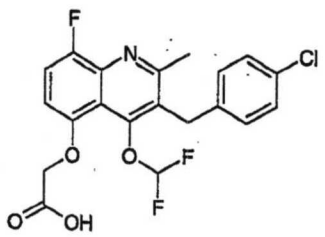
^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2.55 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 7.05 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.25

(t, J = 75 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 13.35 (br s, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 486 $(M+H)^+$, tempo de retenção 9,6 min.

MS: ESI (+ve) (Método B): 486 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,6 min.

Exemplo 27: [3-(4-clorobenzil)-4-difluorometóxi-8-flúor-2-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético



Preparação 27a: éster metílico de [3-(4-clorobenzil)-8-flúor-2-metil-4-oxo-1,4-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de éster metílico de (3-amino-4-fluorofenóxi) ácido acético (0,50 g), éster etílico de 2-(4-clorobenzil)-ácido 3-oxobutírico (7,4 g) e ácido polifosfórico (1,1 g) foi aquecida a 130°C por 2 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com água e extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados com água e secos sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de diclorometano e metanol (19:1 por volume) para fornecer o composto título, 0,29 g. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.60 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 6.60 (dd, J = 3.6, 8.7 Hz, 1H), 7.15-7.25 (m, 5H).

Preparação 27b: éster metílico de [3-(4-clorobenzil)-4-difluorometóxi-8-flúor-2-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

95

Uma mistura de éster metílico de [3-(4-clorobenzil)-8-flúor-2-metil-4-oxo-1,4-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,29 g), N,N-dimetil formamida (10 mL), carbonato de potássio (0,62 g) e éster clorodifluorometil de ácido acético (0,31 mL) foi agitada a 70°C por 17 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com água e extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram secos sobre sulfato de sódio e o solvente removido sob pressão reduzida. A purificação do resíduo por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de cicloexano e acetato de etila (4:1 por volume) forneceu composto título, 0,18 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 439 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,1 min.

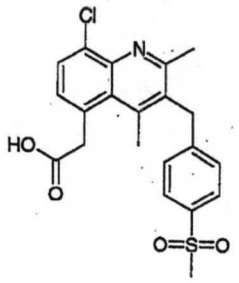
Preparação 27c: [3-(4-clorobenzil)-4-difluorometóxi-8-flúor-2-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma solução de éster metílico de [3-(4-clorobenzil)-4-difluorometóxi-8-flúor-2-metil quinolin-6-ilóxi] ácido acético (0,18 g), metanol (3,5 mL), água (2,0 mL), tetraidrofurano (3,5 mL) e solução de hidróxido de lítio (0,036 g) foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. A solução foi acidificada pela adição de 1.0 M de ácido clorídrico aquoso, extraído com acetato de etila e os extratos combinados secos sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e purificação do resíduo por HPLC de fase inversa preparativa, utilizando um gradiente durante 30 minutos de acetonitrila em água, forneceu o composto título como um sólido amarelo, 0,088 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2.50 (s, 3H), 4.30 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 7.00 (dd, J = 3.7, 8.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 75 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 8.8,10.2 Hz, 1H), 13.35 (br s, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 425 $(M+H)^+$, tempo de retenção 11,2 min.

Exemplo 28: [8-cloro-3-(4-metanossulfonilbenzila] 2,4-dimetil quinolin-5-il] ácido acético



Preparação 28a: 8-cloro-3-(4-metanossulfonil benzila)-2,4-dimetil quinolin-5-ol

Uma mistura de 3-amino-4-clorofenol (1,0 g), 3-(4-metanossulfonil benzila) pentano-2,4-diona (0,53 g), ácido metanossulfônico (3 gotas) e tolueno (20 mL) foi aquecida em refluxo por 3 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com acetato de etila e então lavado com água e solução de cloreto de sódio aquosa saturada e seco sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e purificação do resíduo por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de diclorometano e metanol (1:0 a 99:1 por volume) forneceu o composto título como um sólido amarelo pálido, 0,32 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 376 $(M+H)^+$, tempo de retenção 2,5 min.

Preparação 28b: éster de ácido trifluorometanossulfônico 8-cloro-3-(4-metanossulfonil benzila)-2,4-dimetil quinolina-5-ila

Uma mistura de 8-cloro-3-(4-metanossulfonil benzila)-2,4-dimetil quinolina-5-ol (0,10 g), N-fenil trifluorometanossulfonimida (0,11 g), carbonato de potássio

97

(0,11 g) e tetraidrofurano (3,0 mL) foi aquecida por irradiação de microondas a 130°C por 5 minutos. A mistura foi filtrada e o filtrado concentrado sob pressão reduzida. A purificação do resíduo por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com diclorometano forneceu o composto título como um sólido creme, 0,11 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 508 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,1 min.

Preparação 28c: éster metílico de [8-cloro-3-(4-metanossulfonil benzila)-2,4-dimetil quinolin-5-il] ácido acético

Uma mistura de éster de ácido trifluorometanossulfônico 8-cloro-3-(4-metanossulfonil benzila)-2,4-dimetil quinolina-5-ila (0,11 g), 1-(terc-butil dimetil sililóxi)-1-metóxi eteno (0,22 mL), acetato de sódio (0,019 g), bis(dibenzildeneacetona) paládio (0,006 g) e 1,1'-bis(difenil fosfino) ferroceno (0) (0,006 g) em N,N-dimetil formamida (1,0 mL) foi aquecida por irradiação por microondas a 120°C por 20 minutos. A mistura foi diluída com acetato de etila e essa solução foi lavada com solução de cloreto de sódio aquosa saturada e então seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e purificação do resíduo por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de diclorometano e metanol (1:0 a 99:1 por volume) forneceu o composto título como um óleo marrom, 0,050 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 431 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,3 min

Preparação 28d: [8-cloro-3-(4-metanossulfonil benzila)-2,4-dimetil quinolin-5-il] ácido acético

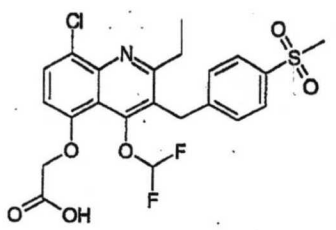
Uma solução de éster metílico de [8-cloro-3-(4-metanossulfonil benzila)-2,4-dimetil quinolin-5-il] ácido acético (0,050 g), metanol (3,0 mL) e 1.0 M de solução de

hidróxido de sódio aquosa (0,63 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas. O pH da solução foi ajustado para 5 pela adição de ácido fórmico e o solvente removido sob pressão reduzida. A purificação do resíduo por HPLC de fase inversa preparativa utilizando um gradiente durante 30 minutos de acetonitrila em água (30% a 70% de modificador orgânico) forneceu o composto título como um sólido branco, 0,0060 g.

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 2.65 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 418 $(M+H)^+$, tempo de retenção 8,1 min

Exemplo 29: [8-cloro-4-difluorometóxi-2-etila-3-(4- metanossulfonilbenzila)- quinolin-5-ilóxi] ácido acético



Preparação 29a: éster etílico de 2-(4-metanossulfonil benzila)-ácido 3-oxopentanóico

Uma suspensão de terc-butóxido de potássio (3,9 g) em tetraidrofurano anidro (60 mL) a 0°C foi tratada com uma mistura de terc-butanol (0,15 mL) e éster etílico de ácido 3-oxopentanóico (5,0 g). A mistura foi aquecida à temperatura ambiente e após 30 minutos uma solução de 1-bromometil-4-metanossulfonil benzeno (8,6 g) em tetraidrofurano (20 mL) foi adicionada e a mistura resultante aquecida a 70°C por 17 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e diluída com água (20 mL)

e essa mistura foi extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados com solução de cloreto de sódio aquosa saturada e secos sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de diclorometano e acetato de etila (1:0 a 4:1 por volume) para fornecer o composto título como um sólido branco, 3,6 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 313 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,2 min

Preparação 29b: éster metílico de [8-cloro-2-etil-3-(4-metanossulfonil benzil)-4-oxo-1,4-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de éster metílico de (3-amino-4-clorofenóxi) ácido acético (0,54 g), éster etílico de 2-(4-metanossulfonil benzila)-ácido 3-oxopentanóico (0,78 g), ácido polifosfórico (2,5 mL) e dioxano (10 mL) foi aquecida a 130°C por 17 horas. A mistura foi diluída com água (100 mL) e o pH dessa solução ajustado em 4 pela adição de acetato de sódio. A mistura foi extraída com acetato de etila e os extratos combinados foram lavados com solução de cloreto de sódio aquosa saturada e secos sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer o composto título como um sólido de cor de mel, 1,2 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 462 $(M+H)^+$, tempo de retenção 2,9 min

Preparação 29c: éster metílico de [8-cloro-4-difluorometóxi-2-etil-3-(4-metanossulfonil benzila) quinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de éster metílico de [8-cloro-2-etil-3-(4-metanossulfonil benzila)-4-oxo-1,4-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético (1,2 g), N,N-dimetil formamida (15 mL)

e carbonato de potássio (1,1 g) foi resfriada a -80°C e clorodifluorometano foi borbulhado através dessa solução por 30 minutos. O frasco foi vedado e a mistura resultante aquecida à temperatura ambiente durante 30 minutos e então aquecida a 50°C por 17 horas. O clorodifluorometano em excesso foi deixado evaporar e o resíduo diluído com acetato de etila e essa mistura foi lavada com solução de cloreto de sódio aquosa saturada e então seco sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de diclorometano e acetato de etila (1:0 a 4:1 por volume) para fornecer o composto título como uma goma clara, 0,27 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 514 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,9 min

Preparação 29d: [8-cloro-4-difluorometóxi-2-etil-3-(4-metanossulfonil benzila) quinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma solução de éster metílico de [8-cloro-4-difluorometóxi-2-etila-3-(4-metanossulfonil benzila) quinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,10 g), metanol (5,0 mL), água (1,0 mL) e solução de hidróxido de lítio aquosa saturada (0,5 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 45 minutos. O pH da solução foi ajustado para 5 pela adição de ácido acético glacial e o metanol removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (2,0 mL) e o precipitado resultante coletado por filtração, lavado com água e seco para fornecer o composto título como um sólido branco, 0,075 g.

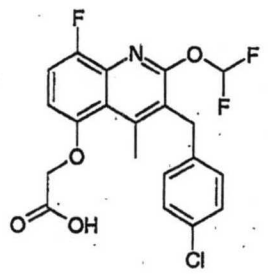
^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.85 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, J =

8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.10 (t, J = 75 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 500 $(M+H)^+$, tempo de retenção 10,7 min

MS: ESI (+ve) (Método B): 500 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,6 min

Exemplo 30: [3-(4-clorobenzil)-2-difluorometóxi-8- flúor-4-metil quinolin-5-ilóxi]-ácido acético



Preparação 30a: éster S-terc-butila 2-(4-clorobenzil)- ácido 3-oxotiobutírico

O composto título foi preparado pelo método da Preparação 34a utilizando 1-bromometil-4-clorobenzeno e éster S-terc-butila ácido 3-oxotiobutírico

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.40 (s, 9H), 2.20 (s, 3H), 3.05-3.20 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2H).

Preparação 30b: 2-(4-clorobenzil)-N-(2-flúor-5-hidróxi fenil)-3- oxobutiramida

O composto título foi preparado pelo método da Preparação 34b utilizando 3-amino-4-fluorofenol e éster S-ter-butil 2-(4-clorobenzil)-ácido 3-oxotiobutírico

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2.20 (s, 3H), 3.05 (m, 2H), 4.15 (m 1H), 6,50 (m 1H), 7.00 (dd, J = 9.0, 10.6 Hz, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 9.40 (s, 1H), 9.95 (s, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 336 $(M+H)^+$, tempo de

retenção 3,2 min

Preparação 30c: 3-(4-clorobenzil)-8-flúor-5-hidróxi-4-metil-1H- quinolin-2-ona

O composto título foi preparado pelo método de Preparação 34c utilizando 2-(4-clorobenzil)-N-(2-flúor-5-hidróxi fenil)-3- oxobutiramida.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2.60 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 6.50 (dd, J = 4.4, 8.9 Hz, 1H), 7.15-7.25 (m, 3H), 7.30 (m, 2H), 10.15 (s, 1H), 11.40 (s, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 318 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,3 min

Preparação 30d: éster metílico [3-(4-clorobenzil)-8-flúor-4-metil-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético

O composto título foi preparado pelo método de preparação 34d utilizando 3-(4-clorobenzil)-8-flúor-5-hidróxi-4-metil-1H-quinolin-2-ona.

Preparação 30e: éster metílico [3-(4-clorobenzil)-2- difluorometóxi-8-flúor-4-metil quinolin-5-ilóxi) ácido acético

Uma mistura de éster metílico [3-(4-clorobenzil)-8-flúor-4-metil-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético (1,0 g), N,N-dimetil formamida (15 mL), carbonato de potássio (0,89 g) e éster clorodifluorometil de ácido acético (1,1 mL) foi agitada a 70°C por 18 horas. A mistura foi diluída com água, extraída com acetato de etila e os extratos combinados secos sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e purificação do resíduo por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de pentano e diclorometano (4:1 por volume) forneceu o composto título como um sólido branco, 0,49 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2.85 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.2 (s, 2H), 5.0 (s, 2H), 6.95 (dd, J = 4.1, 8.8 Hz, 1H), 7.15 (d,

J = 8.5 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 8.8, 9.8 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 72 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 440 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,5 min

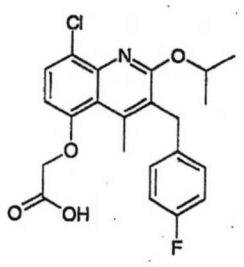
Preparação 30f: [3-(4-clorobenzil)-2-difluorometóxi-8-flúor-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma solução de éster metílico [3-(4-clorobenzil)-2-difluorometóxi-8-flúor-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,45 g), tetraidrofurano (5,0 mL), metanol (5,0 mL) e 1.0 M de solução de hidróxido de lítio aquosa (1,3 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas. A solução foi acidificada pela adição de 1.0 M de ácido clorídrico aquoso e extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio e o solvente removido sob pressão reduzida. Cristalização do resíduo a partir de uma mistura de água e propan-2-ol forneceu o composto título como um sólido branco, 0,33 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2.95 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.85 (dd, J = 4.0, 9.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.80 (t, J = 72 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 426 $(M-C_3H_6)^+$, tempo de retenção 12,6 min

Exemplo 31: [8-cloro-3-(4-fluorobenzil)-2-isopropóxi-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético



Preparação 31a: éster metílico [8-cloro-3-(4-fluorobenzil)-4-metil-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético e éster metílico [8-cloro-3-(4-fluorobenzil)-2-metil-4-oxo-1,4-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de éster metílico (3-amino-4-clorofenóxi) ácido acético (1,5 g), éster etílico 2-(4-fluorobenzil)-ácido 3-oxobutírico (1,7 g) e ácido polifosfórico (15 g) foi aquecida a 100°C por 3 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com água e extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados com água e solução de cloreto de sódio aquosa saturada e então secos sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de acetato de etila e cicloexano (3:7 por volume) para fornecer éster metílico de [8-cloro-3-(4-fluorobenzil)-4-metil-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético como um sólido amarelo-marrom, 0,13 g e éster metílico de [8-cloro-3-(4-fluorobenzil)-2-metil-4-oxo-1,4-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético como um óleo marrom, 0,21 g.

Éster metílico [8-cloro-3-(4-fluorobenzil)-4-metil-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.75 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.15 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 9.2 (br s, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 390 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,7 min

Éster metílico [8-cloro-3-(4-fluorobenzil)-2-metil-4-oxo-1,4-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.50 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.05 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 6.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H).

105

MS: ESI (+ve) (Método B): 390 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,2 min

Preparação 31b: éster metílico de [8-cloro-3-(4-fluorobenzil)-2-isopropóxi-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de éster metílico de [8-cloro-3-(4-fluorobenzil)-4-metil-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5- ilóxi] ácido acético (0,020 g), N,N-dimetil formamida (1,0 mL), carbonato de potássio (0,020 g) e 2-iodopropano (0,050 g) foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas. A mistura foi diluída com água (20 mL), extraída com acetato de etila e os extratos combinados lavados com água e solução de cloreto de sódio aquosa saturada e então secos sobre sulfato de magnésio. O solvente removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de acetato de etila e cicloexano (1:9 por volume) para fornecer o composto título como um sólido creme, 0,023 g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.35 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 2.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.15 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 5.60 (m, 1H), 6.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.10 (m 2H), 7.55 (d,J = 8.4Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 432 $(M+H)^+$, tempo de retenção 5,0 min

Preparação 31c: [8-cloro-3-(4-fluorobenzil)-2-isopropóxi-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

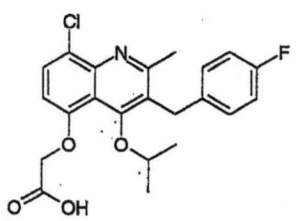
Uma solução de éster metílico de [8-cloro-3-(4-fluorobenzil)-2-isopropóxi-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,020 g), metanol (1,0 mL) e 1.0 M solução de hidróxido de sódio aquosa (0,25 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. O pH da solução foi ajustado para 5 pela adição de ácido fórmico e o solvente removido sob pressão reduzida. A purificação do resíduo por

HPLC de fase inversa preparativa utilizando um gradiente durante 30 minutos de acetonitrila em água (30% a 90% de modificador orgânico) forneceu o composto título como um sólido branco, 0,0085 g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.35 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 2.85 (s, 3H), 4.15 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 5.60 (m, 1H), 6.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 376 $(M-C_3H_6)^+$, tempo de retenção 14,3 min

Exemplo 32: [8-cloro-3-(4-fluorobenzil)-4-isopropóxi-2-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético



Preparação 32a: éster metílico de [8-cloro-3-(4-fluorobenzil)-4-isopropóxi-2-metil quinolin-5- ilóxi] ácido acético

Uma mistura de éster metílico de [8-cloro-3-(4-fluorobenzil)-2-metil-4-oxo- 1,4-diidroquinolin-5- ilóxi] ácido acético (0,020 g), N,N-dimetil formamida (1,0 mL), carbonato de potássio (0,020 g) e 2-iodopropano (0,050 g) foi agitada em temperatura ambiente por 2 dias. A mistura foi diluída com água, extraída com acetato de etila e os extratos combinados lavados com água e solução de cloreto de sódio aquosa saturada e então secos sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de acetato de etila e cicloexano (1:9 por volume) para fornecer o composto título como um óleo marrom claro, 0,024 g.

107

^{1}H NMR ($CDCl_3$):δ 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 2.60 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 4.60 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.65 (d,J = 8.4Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 432 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,2 min

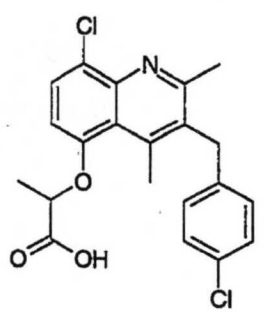
Preparação 32b: [8-cloro-3-(4-fluorobenzil)-4-isopropóxi-2-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma solução de éster metílico de [8-cloro-3-(4-fluorobenzil)-4-isopropóxi-2-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,020 g), metanol (1,0 mL) e 1.0 M solução de hidróxido de sódio aquosa (0,25 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. O pH da solução foi ajustado para 5 pela adição de ácido fórmico e o solvente removido sob pressão reduzida. A purificação do resíduo por HPLC de fase inversa preparativa utilizando um gradiente durante 30 minutos de acetonitrila em água (30% a 90% de modificador orgânico) forneceu o composto título como um sólido amarelo pálido, 0,012 g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.30 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 2.60 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 6.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 376 $(M-C_3H_6)^+$, tempo de retenção 10,3 min

Exemplo 33: 2-[8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2,4-dimetil quinolin-5-ilóxi] ácido propiônico



108

Preparação 33a: éster metílico de 2-[8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2,4-dimetil quinolin-5-ilóxi] ácido propiônico

Uma mistura de 8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2,4-dimetil quinolin-5-ol (0,18 g), N,N-dimetil formamida (2,0 mL), carbonato de potássio (0,092 g) e éster metílico de ácido 2-bromopropiônico (0,11 g) foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. A mistura foi diluída com água, extraída com acetato de etila e os extratos combinados lavados com água e solução de cloreto de sódio aquosa saturada e então secos sobre sulfato de magnésio. O solvente removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de acetato de etila e cicloexano (1:9 a 1:4 por volume) para fornecer o composto título, 0,092 g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.70 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 4.90 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 418 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,5 min

Preparação 33b: 2-[8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2,4-dimetil quinolin-5-ilóxi] ácido propiônico

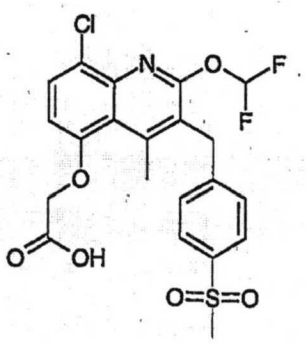
Uma solução de éster metílico de 2-[8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2,4-dimetil quinolin-5- ilóxi] ácido propiônico (0,092 g), tetraidrofurano (2,0 mL) e 1.0 M de solução de hidróxido de lítio aquosa (0,25 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. O tetraidrofurano foi removido sob pressão reduzida e o pH do resíduo foi ajustado para 2 pela adição de 1.0 M de ácido clorídrico aquoso. A mistura foi extraída com acetato de etila e os extratos combinados lavados com solução de cloreto de sódio

aquosa saturada e secos sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o sólido resultante lavado com pentano para fornecer o composto título, 0,080 g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.75 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 4.95 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 404 $(M-C_3H_6)^+$, tempo de retenção 11,4 min

Exemplo 34: [8-cloro-2-difluorometóxi-3-(4-metanossulfonil benzila)-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético



Preparação 34a: éster S-terc-butil de 2-(4-metanossulfonil benzil)-ácido 3-oxotiobutírico

Uma solução de éster S-terc-butil ácido 3-oxotiobutírico (7,5 g) em 1,2-dimetóxi etano (10 mL) foi adicionada a uma suspensão agitada de hidreto de sódio (60% em óleo, 1,9 g) em 1,2-dimetóxi etano (100 mL) a -20°C. A mistura foi aquecida a 0°C por 10 minutos e então uma solução de 1-bromometil-4-metanossulfonil benzeno (12,9 g) em 1,2-dimetóxi etano (30 mL) foi adicionada em gotas durante um período de 10 minutos. A mistura resultante foi aquecida à temperatura ambiente durante 30 minutos e então agitada nessa temperatura por 17 horas. A mistura foi diluída com solução de cloreto de amônio aquosa saturada

110

(70 mL) e as fases separadas. A fase aquosa foi extraída com éter dietílico e as fases orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e purificação do resíduo por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de diclorometano e acetato de etila (1:0 a 4:1 por volume) forneceu o composto, 7,1 g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.40 (s, 9H), 2.25 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.20-3.30 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 2H).

Preparação 34b: N-(2-cloro-5-hidróxi fenil)-2-(4-metanossulfonibenzil)-3-oxo-butiramida

Trifluoroacetato de prata (1,3 g) foi adicionado em duas porções durante 20 minutos a uma solução agitada de 3-amino-4-clorofenol (0,5 g) e éster S-terc-butil de 2-(4-metanossulfonil benzil)-ácido 3-oxobutírico (0,8 g) em 1,2-dimetóxi etano (10 mL) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 horas e então filtrada através de hyflo, lavando com 1,2-dimetóxi etano. O solvente foi removido sob pressão reduzida e purificação do resíduo por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de diclorometano e acetato de etila (1:0 a 0:1 por volume) forneceu o composto título como um sólido pêssego pálido, 0,75 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 396 $(M+H)^+$, tempo de retenção 2,7 min

Preparação 34c: 8-cloro-5-hidróxi-3-(4-metanossulfonil benzila)-4-metil-1H-quinolin-2-ona

Uma mistura de N-(2-cloro-5-hidróxi fenil)-2-(4-metanossulfonil benzil)-3-oxo-butiramida (0,25 g) e ácido metanossulfônico (1,1 g) foi aquecida a 100°C por 10 minutos. A mistura resfriada à temperatura ambiente e derramada em uma solução aquosa saturada de acetato de

sódio (20 mL). OP precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com água e seco para fornecer o composto título como um sólido rosa pálido, 0,21 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 378 $(M+H)^+$, tempo de retenção 2,8 min

Preparação 34d: éster metílico de [8-cloro-3-(4-metanossulfonilbenzila)-4-metil-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de 8-cloro-5-hidróxi-3-(4-metanossulfonil benzila)-4-metil-1H-quinolin-2- ona (0,20 g), N,N-dimetil formamida (4,0 mL), carbonato de potássio (0,091 g) e éster metílico de ácido bromoacético (0,079 g) foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi diluída com água (20 mL) e o pH ajustado para 4 pela adição de ácido acético glacial. O precipitado resultante foi coletado por filtração e purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de diclorometano e acetato de etila (1:0 a 1:1 por volume) para fornecer o composto título como um sólido branco, 0,14 g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.65 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 6.80 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.9Hz,2H), 10.70 (br s,1H).

Preparação 34e: éster metílico de [8-cloro-2-difluorometóxi-3-(4-metanossulfonil benzila)-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura agitada de éster metílico de [8-cloro-3-(4-metanossulfonil benzila)-4- metila-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-ilóxi) ácido acético (0,13 g), N,N-dimetil formamida (5,0 mL) e carbonato de potássio (0,12 g) foi resfriada a -80°C e então clorodifluorometano foi borbulhada através dessa solução por 30 minutos. O frasco

112

foi vedado e a mistura resultante aquecida à temperatura ambiente durante 30 minutos e então aquecida a 40°C por 15 horas. O clorodifluorometano em excesso foi deixado evaporar e o resíduo diluído com água. O precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com água e seco para fornecer o composto título como um sólido branco, 0,15 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2.90 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.35 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.80 (m, 3H), 7.90 (t, J = 72 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 400 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,0 min

Preparação 34f: [8-cloro-2-difluorometóxi-3-(4-metanossulfonil benzila)-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma solução de éster metílico de [8-cloro-2-difluorometóxi-3-(4-metanossulfonil benzila)-4- metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,14 g), metanol (5,0 mL), solução de hidróxido de lítio aquosa saturada (0,5 mL) e água (0,4 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 35 minutos. O pH da solução foi ajustado para 5 pela adição de ácido acético glacial e o metanol removido sob pressão reduzida. O precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com água e seco para fornecer o composto título como um sólido branco, 0,13 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2.90 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 4.30 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.90 (t, J = 72 Hz, 1H).

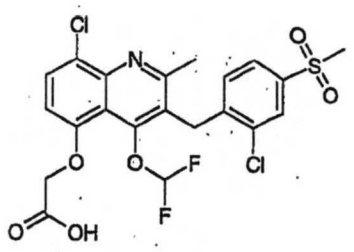
MS: ESI (+ve) (Método A): 486 $(M+H)^+$, tempo de retenção 10,9 min

MS: ESI (+ve) (Método B): 486 $(M+H)^+$, tempo de

113

retenção 3,7 min

Exemplo 35: [8-cloro-3-(2-cloro-4-metanossulfonil benzila)-4-difluorometóxi-2-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético



Preparação 35a: éster metílico (4-cloro-3-nitrofenóxi) ácido acético

Uma mistura de 4-cloro-3-nitrofenol (25 g), N,N-dimetil formamida (200 mL), carbonato de potássio (60 g) e éster metílico de ácido bromoacético (15,5 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 2,5 horas. A mistura foi dividida entre acetato de etila e água e a fase aquosa extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram secos sobre sulfato de sódio e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com éter dietílico para fornecer o composto título como um sólido branco, 30 g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 3.85 (s, 3H), 4.70 (s, 2H), 7.10 (dd, J = 3.0, 8.9 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 3.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.9 Hz, 1H).

Preparação 35b: éster metílico de (3-amino-4-clorofenóxi) ácido acético

Uma solução de éster metílico de (4-cloro-3-nitrofenóxi) ácido acético (30 g) em metanol (100 mL) foi adicionada a uma mistura de ferro (26 g), cloreto de amônio (33 g) e água (400 mL) em temperatura ambiente. A mistura resultante foi aquecida em um banho ultra-sônico a 60°C por 4 horas. A mistura foi basificada pela adição de hidróxido de sódio e então extraída com acetato de etila. Os extratos

combinados foram lavados com 1.0 M de ácido clorídrico aquoso e o pH das fases aquosas combinadas foi ajustado para 7-8 pela adição de hidróxido de sódio. O precipitado resultante foi coletado por filtração e seco para fornecer o composto título, 14 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 3.70 (s, 3H), 4.60 (s, 2H), 5.35 (br s, 2H), 6.10 (dd, J = 3.0, 8.8 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H).

Preparação 35c: éster etílico de 2-(2-cloro-4-metanossulfonil benzila)-ácido 3-oxobutírico

O composto título foi preparado pelo método da Preparação 34a utilizando 1-bromometil 2-cloro-4-metanossulfonil benzeno e éster etílico de ácido 3-oxobutírico.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.25 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.25-3.40 (m, 2H), 3.95 (dd, J = 6.4, 8.3 Hz, 1H), 4.10-4.25 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.75 (dd, J =1.9, 8.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 1.9 Hz, 1H).

Preparação 35d: éster metílico de [8-cloro-3-(2-cloro-4-metanossulfonil benzila)-2-metila-4-oxo-1,4-diidroquinolin-5-ilóxi) ácido acético

Uma mistura de éster metílico de (3-amino-4-clorofenóxi) ácido acético (0,85 g), éster etílico de 2-(2-cloro-4-metanossulfonil benzila)-ácido 3-oxobutírico (2,1 g) e ácido polifosfórico (10 g) foi aquecida a 130°C por 2horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com água e extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel para fornecer o composto título, 0,35 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 484 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,1 min

Preparação 35e: éster metílico de [8-cloro-3-(2-cloro-4-metanossulfonil benzila)-4-difluorometóxi-2-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de éster metílico de [8-cloro-3-(2-cloro-4-metanossulfonil benzila)-2-metil-4-oxo-1,4-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,34 g), N,N-dimetil formamida (15 mL), carbonato de potássio (0,58 g) e éster clorodifluorometil de ácido acético (0,4 mL) foi agitada a 70°C por 16 horas. A mistura foi diluída com água, extra´dia com acetato de etila e os extratos combinados foram secos sobre sulfato de sódio e então o solvente removido sob pressão reduzida. A purificação do resíduo por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de cicloexano e acetato de etila (7:3 por volume) forneceu o composto título, 0,37 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 534 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,0 min

Preparação 35f: [8-cloro-3-(2-cloro-4-metanossulfonil benzila-4-difluorometóxi-2-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

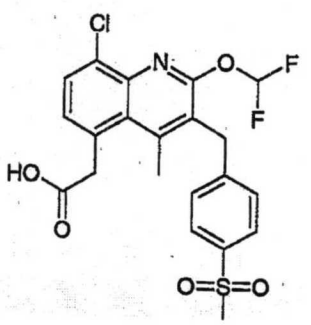
Uma mistura de éster metílico de [8-cloro-3-(2-cloro-4-metanossulfonil benzila)-4-difluorometóxi-2-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,034 g), metanol (8,0 mL), tetraidrofurano (8,0 mL), água (5,0 mL) e hidróxido de lítio (0,027 g) foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A solução foi acidificada pela adição de 1.0 M ácido clorídrico aquoso e extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio e o solvente removido sob pressão reduzida. A purificação do resíduo por HPLC de fase inversa preparativa utilizando um gradiente de acetonitrila em água forneceu o composto título como um sólido amarelo, 0,09 g.

116

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2.55 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 4.55 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 75 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 1.9, 8.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 1.9 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 520 $(M+H)^+$, tempo de retenção 10,5 min

Exemplo 36: [80cloro-2-difluorometóxi-3-(4-metanossulfonil benzila)-4-metil quinolin-5-il] ácido acético



Preparação 36a: éster de ácido trifluorometanossulfônico 8-cloro-3-(4-metanossulfonil benzila)-4-metil-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il

Uma mistura de 8-cloro-5-hidróxi-3-(4-metanossulfonil benzila)-4-metil-1H-quinolin-2-ona (0,67 g), N-fenil trifluorometanossulfonimida (0,63 g), carbonato de potássio (0,49 g) e tetraidrofurano (10 mL) foi aquecida por irradiação por microondas a 130°C por 20 minutos. A mistura foi filtrada e o filtrado concentrado sob pressão reduzida. A purificação do resíduo por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de diclorometano e acetato de etila (1:0 a 2:1 por volume) forneceu o composto título como um sólido quase branco, 0,64 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2.55 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.80-7.85 (m, 3H), 11.35 (br s, 1H).

117

MS: ESI (+ve) (Método B): 510 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,6 min

Preparação 36b: éster metílico de [8-cloro-3-(4-metanossulfonil benzila)-4-metila-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il] ácido acético

Uma mistura de éster de ácido trifluorometanossulfônico 8-cloro-3-(4-metanossulfonil benzil)-4-metil-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il (0,042 g), 1-(terc-butil dimetil sililóxi)-1-metóxi eteno (0,10 mL), acetato de sódio (0,008 g), bis(dibenzilideno acetona) paládio (0,002 g), e 1,1'-bis(difenil fosfino) ferroceno (0) (0,002g) em N,N-dimetil formamida (0,8 mL) foi aquecida por irradiação por microondas a 120°C por 15 minutos. A mistura foi diluída com acetato de etila e essa solução foi lavada com solução de cloreto de amônio aquosa saturada e solução de cloreto de sódio aquosa saturada e então seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e purificação do resíduo por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de diclorometano e acetato de etila (1:0 a 1:1 por volume) forneceu o composto título como um sólido quase branco, 0,053 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 434 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,0 min

Preparação 36c: éster metílico de [8-cloro-2-difluorometóxi-3-(4-metanossulfonil benzila)-4-metil quinolin-5-il] ácido acético

O composto título foi preparado pelo método da Preparação 34e utilizando éster metílico de [8-cloro-3-(4-metanossulfonil benzila)-4-metil-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il] ácido acético

MS: ESI (+ve) (Método B): 484 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,9 min

118

Preparação 36d: [8-cloro-2-difluorometóxi-3-(4-metanossulfonil benzila)-4-metil quinolin-5-il] ácido acético

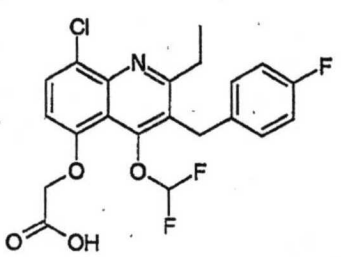
Uma solução de éster metílico de [8-cloro-2-difluorometóxi-3-(4-metanossulfonil benzil)-4- metil quinolin-5-il ácido acético (0,030 g), metanol (2,0 mL), solução de hidróxido de lítio aquosa saturada (0,20 mL) e água (0,40 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 2,5 horas e então a 40°C por 2 horas. O pH da solução foi ajustado para 5 pela adição de ácido acético glacial e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água e o sólido coletado por filtração, lavado com água e metanol e então seco para fornecer o composto título como um sólido branco, 0,016 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2.75 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.90 (t, J = 73 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 470 $(M+H)^+$, tempo de retenção 10,5 min

MS: ESI (+ve) (Método B): 470 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,5 min

Exemplo 37: [8-cloro-4-difluorometóxi-2-etil-3-(4- fluorobenzil) quinolin-5-ilóxi] ácido acético



Preparação 37a: éster etílico de 2-(4-fluorobenzil)-ácido 3-oxopentanóico

O composto título foi preparado pelo método de

Preparação 34a utilizando 1-bromometil-4-fluorobenzeno e éster etílico de ácido 3-oxopentanóico.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 3.75 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.15 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 7.15 (m, 2H).

Preparação 37b: éster metílico de [8-cloro-2-etil-3-(4-fluorobenzil)-4-hidróxi-1,4-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de éster metílico de (3-amino-4-clorofenóxi) ácido acético (1,0 g), éster etílico de 2-(4-fluorobenzil)-ácido 3-oxopentanóico (2,1 g) e ácido polifosfórico (10 g) foi aquecida a 130°C por 4 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com água e extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de diclorometano e metanol (1:0 a 19:1 por volume) para fornecer o composto título, 0,25 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 404 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,6 min

Preparação 37c: éster metílico de [8-cloro-4-difluorometóxi-2-etil-3-(4-fluorobenzil) quinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de éster metílico de [8-cloro-2-etil-3-(4-fluorobenzil)-4-hidróxi-1,4-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,25 g), N,N-dimetil formamida (11 mL), carbonato de potássio (0,51 g) e éster clorodifluorometila de ácido acético (0,33 mL) foi agitada a 70°C por 16 horas. A mistura foi diluída com água, extraída com acetato de etila e os extratos combinados secos sobre sulfato de sódio e então o solvente removido sob pressão reduzida. A

purificação do resíduo por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com diclorometano forneceu o composto título, 0,06 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 454 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,6 min

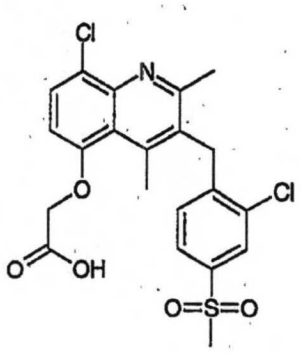
Preparação 37d: [8-cloro-4-difluorometóxi-2-etil-3-(4-fluorobenzil)quinolin-5- ilóxi] ácido acético

Uma solução de éster metílico de [8-cloro-4-difluorometóxi-2-etil-3-(4-fluorobenzil) quinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,060 g), metanol (1,5 mL), tetraidrofurano (1,5 mL), água (1,0 mL) e hidróxido de lítio (0,01 g) foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi acidificada pela adição de 1.0 M de ácido clorídrico aquoso, extraída com acetato de etila e os extratos combinados secos sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e purificação do resíduo por HPLC de fase inversa preparativa utilizando um gradiente de acetonitrila em água forneceu o composto título como um sólido amarelo, 0,022 g.

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 1.25 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.90 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.95-7.00 (m, 3H), 7.10 (m, 2H), 7.15 (t, J = 75 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 440 $(M+H)^+$, tempo de retenção 12,6 min

Exemplo 38: [8-cloro-3-(2-cloro-4-metanossulfonil benzil] -2,4,-dimetil quinolin-5-ilóxi] ácido acético



121

Preparação 38a: 3-(2-cloro-4-metanossulfonil benzila) pentano-2,4-diona

Hidreto de sódio (60% em óleo, 0,30 g) foi adicionada em porções a uma solução agitada de pentano-2,4-diona (0,92 g) em N,N-dimetil formamida (8,0 mL) a 0-10°C. A mistura resultante foi agitada a 0-10°C por 20 minutos e então uma solução de 1-bromometil-2-cloro-4-metanossulfonil benzeno (2,0 g) em N,N-dimetil formamida (3,0 mL) foi adicionada em gotas. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 5 horas, e então diluída com água e essa mistura foi extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados com água e solução de cloreto de sódio aquosa saturada e então secos sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e purificação do resíduo por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de acetato de etila e cicloexano (1:4 a 3:7 por volume) forneceu o composto título como um sólido branco, 1,2 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 303 $(M+H)^+$, tempo de retenção 2,9 min

Preparação 38b: éster metílico de [8-cloro-3-(2-cloro-4-metanossulfonil benzil)-2,4-dimetil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de éster metílico de (3-amino-4-clorofenóxi) ácido ac[ético (0,35 g), 3-(2-cloro-4-metanossulfonil benzil) pentano-2,4- diona (0,5 g) e ácido fosfórico (5,0 g) foi aquecida a 100°C por 3,5 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com água e extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados com água e solução de cloreto de sódio aquosa saturada e secos sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia de coluna em sílica gel,

eluindo com uma mistura de acetato de etila e cicloexano (2:8 a 3:7 por volume) para fornecer o composto título como um sólido ceroso amarelo pálido, 0,36 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 482 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,9 min

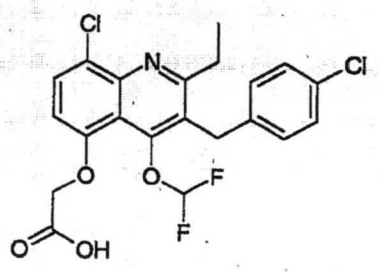
Preparação 38c: [8-cloro-3-(2-cloro-4-metanossulfonil benzila)-2,4-dimetil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma solução de éster metílico de [8-cloro-3-(2-cloro-4-(metanossulfonil benzil)-2,4-dimetil quinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,36 g), metanol (10 mL) e 1.0 M de solução de hidróxido de sódio aquosa (4,0 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o pH do resíduo ajustado para 5 pela adição de ácido fórmico. A purificação por HPLC de fase inversa preparativa utilizando um gradiente de acetonitrila em água (50% a 65% de modificador orgânico) forneceu o composto título como um sólido branco, 0,035 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2.55 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 4.35 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 6.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 1.9, 8.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 1.9 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 468 $(M+H)^+$, tempo de retenção 9,6 min

Exemplo 39: [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-4-difluorometóxi-2-etil quinolin-5-ilóxi] ácido acético



Preparação 39a: éster etílico de 2-(4-clorobenzil)-ácido 3-oxopentanóico

Uma suspensão de terc-butóxido de potássio (2,8 g) em tetraidrofurano anidro (400 mL) a 0°C foi tratada com uma mistura de terc-butanol (1,0 mL) e éster etílico de ácido 3-oxopentanóico (3,0 g). Após agitar em temperatura ambiente por 45 minutos uma solução de 1-bromometil-4-clorobenzeno (4,3 g) em tetraidrofurano (100 mL) foi adicionada e a mistura resultante aquecida a 70°C por 24 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com água e o tetraidrofurano removido sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com acetato de etila e os extratos combinados secos sobre sulfato de magnésio e então o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de cicloexano e éter terc-butil de metila (4:1 por volume) para fornecer o composto título, 4,8 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 269 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,0 min

Preparação 39b: éster metílico de [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2-etil-4-oxo-1,4-diidro quinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de éster metílico de (3-amino-4-clorofenóxi) ácido acético (0,53 g), éster etílico de 2-(4-clorobenzil)-ácido 3 oxopentanóico (0,66 g), ácido metanossulfônico (0,032 mL) e tolueno (20 mL) foi aquecida em refluxo por 20 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água, extraído com acetato de etila e os extratos combinados secos sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia de coluna

em sílica gel, eluindo com uma mistura de diclorometano e acetato de etila (9:1 por volume) para fornecer o composto título, 0,034 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 420 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,8 min

Preparação 39c: éster metílico de [8-cloro-3-(4-cloro benzil)-4-difluorometóxi-2-etil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

O composto título foi preparado pelo método da Preparação 34e utilizando éster metílico de [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2-etil-4-oxo-1,4- diidro quinolin-5-ilóxi] ácido acético.

MS: ESI (+ve) (Método B): 470 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,8 min

Preparação 39d: [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-4-difluorometóxi-2-etil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma solução de éster metílico de [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-4-difluorometóxi-2-etil quinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,017 g), tetraidrofurano (3,0 mL), e 1.0 M de solução de hidróxido de lítio aquosa saturada (0,20 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo diluído com água. O pH da mistura resultante foi ajustado para 5 pela adição de diidrogenfosfato de sódio e extraído com acetato de etila. Os extratos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio e o solvente removido sob pressão reduzida. A purificação do sólido por HPLC de fase inversa preparativa utilizando um gradiente de acetonitrila em água (30% a 95 % de modificador orgânico) forneceu o composto título, 0,010 g.

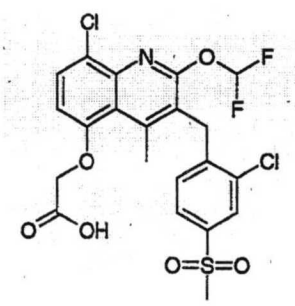
^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 1.35 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.90 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.75 (d, J = 8.6

125

Hz, 1H), 6.85 (t, J = 75 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 456 $(M+H)^+$, tempo de retenção 13,4 min

Exemplo 40: [8-cloro-3-(2-cloro-4-metanossulfonil benzil)-2-difluorometóxi-4- metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético



Preparação 40a: éster S-terc-butil de 2-(2-cloro-4-metanossulfonil benzil)-ácido 3-oxotiobutírico

O composto título foi preparado pelo método da Preparação 34a utilizando 1-bromometil-2-cloro-4-metanossulfonil benzeno e éster S-terc-butil de ácido 3-oxotiobutírico.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.45 (s, 9H), 1.75 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 1.9, 8.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 1.9 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 375 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,7 min

Preparação 40b: N-(2-cloro-5-hidróxi fenil)-2-(2-cloro-4-metanossulfonil benzil)-3-oxobutiramida

O composto título foi preparado pelo método da Preparação 34b utilizando 3-amino-4-clorofenol e éster S-terc-butil 2-(2-cloro-4-metanossulfonil benzil)-ácido 3-oxotiobutírico

MS: ESI (+ve) (Método B): 430 $(M+H)^+$, tempo de retenção 2,97 min

126

Preparação 40c: 8-cloro-3-(2-cloro-4-metanossulfonil benzil)-5-hidróxi-4-metil-1H-quinolin-2-ona

O composto título foi preparado pelo método da Preparação 34c utilizando N-(2-cloro-5-hidróxi fenil)-2-(2-cloro-4-metanossulfonil benzil)-3-oxobutiramida.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2.55 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 4.15 (s, 2H), 6.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 1.9, 8.2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 10.50 (br s, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 412 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,1 min

Preparação 40d: éster metílico de [8-cloro-3-(2-cloro-4-metanossulfonil benzil)-4-metil-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético

O composto título foi preparado pelo método da Preparação 34d utilizando 8-cloro-3-(2-cloro-4metanossulfonil benzil)-5-hidróxi-4-metil-1H-quinolin-2-ona.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2.60, (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 6.80 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 1.9, 8.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 10.75 (br s, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 484 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,4 min

Preparação 40e: éster metílico de [8-cloro-3-(2-cloro-4-metanossulfonil benzil)-2-difluorometóxi-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

O composto título foi preparado pelo método da Preparação 34e utilizando éster metílico de [8-cloro-3-(2-cloro-4-metanossulfonil benzil)-4-metil-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético.

MS: ESI (+ve) (Método B): 534 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,3 min

Preparação 40f: [8-cloro-3-(2-cloro-4-metanossulfonil benzil)-2-difluorometóxi-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

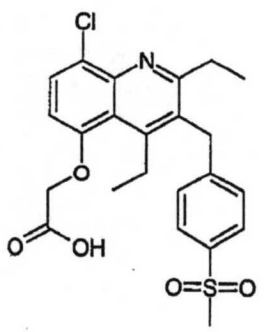
Uma solução de éster metílico de [8-cloro-3-(2-cloro-4-metanossulfonil benzil)-2-difluorometóxi-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,50 g), metanol (10 mL), solução de hidróxido de lítio aquosa saturada (0,5 mL) e água (1,0 mL) foi agitada a 40°C por 3 horas. O metanol foi removido sob pressão reduzida e o pH do resíduo ajustado para 4 pela adição de ácido acético glacial. O precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com água, metanol e éter dietílico, e então seco para fornecer o composto título como um sólido branco, 0,15 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2.85 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 4.30 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 72 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 1.8 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 520 $(M+H)^+$, tempo de retenção 11,7 min

MS: ESI (+ve) (Método B): 520 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,9 min

Exemplo 41: [8-cloro-2,4-dietil-3-(4-metanossulfonil benzil) quinolin-5-ilóxi] ácido acético



Preparação 41a: 4-(4-metanossulfonil benzil) heptano-3,5-diona

Hidreto de sódio (60% em óleo, 0,17 g) foi adicionado em porções a uma solução agitada de heptano-3,5-diona (0,54 mL) em N,N-dimetil formamida (4,0 mL) a 0-10°C. A mistura resultante foi agitada a 0-10°C por 10 minutos e então uma solução de 1-bromometil-4-metanossulfonil benzeno (1,2 g) em N,N-dimetil formamida (2,0 mL) foi adicionada em gotas. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas, diluída com água e extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados com água e a solução de cloreto de sódio aquosa saturada e secos sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e purificação do resíduo por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de acetato de etila e cicloexano (1:4 por volume) forneceu o composto título como um sólido branco, 0,61 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 297 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,0 e 3,4 min

Preparação 41b: éster metílico de [8-cloro-2,4-dietil-3-(4-metanossulfonil benzil) quinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de éster metílico de (3-amino-4-clorofenóxi) ácido acético (0,35 g), 4-(4-metanossulfonilbenzil)heptano-3,5- diona (0,49 g) e ácido polifosfórico (5,0 g) foi aquecida a 100°C por 2 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com água e extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de diclorometano e metanol (99,5:0:5 por volume) para fornecer o composto título, 0,20

g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 576 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,1 min

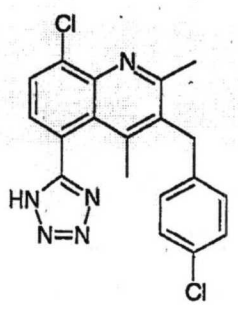
Preparação 41c: [8-cloro-2,4-dietil-3-(4-metanossulfonil benzil) quinolin-5-ilóxi) ácido acético

Uma mistura de éster metílico de [8-cloro-2,4-dietil-3-(4-metanossulfonil benzil) quinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,20 g), metanol (4,0 mL) e 1.0 M de solução de hidróxido de sódio aquosa (2,0 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 5 horas. O pH da solução foi ajustado para 5 pela adição de ácido fórmico e o solvente removido sob pressão reduzida. A purificação do resíduo por HPLC de fase inversa preparativa utilizando um gradiente de acetonitrila em água (40% a 85% de modificador orgânico) forneceu o composto título como um sólido amarelo pálido, 0,034 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.50 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.85 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 2H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 462 $(M+H)^+$, tempo de retenção 10,4 min

Exemplo 42: 8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2,4-dimetil-5-(1H-tetrazol-5-il) quinolina



Preparação 42a: 8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2,4-dimetil quinolina-5-carbonitrila

Uma mistura de éster de ácido trifluorometanossulfônico 8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2,4-dimetil-quinolin-5-il (0,29 g), cianeto de zinco (0,036 g), tetraquis (trifenil fosfina) paládio (O), (0,071 g) em N,N-dimetil formamida (8,0 mL) foi aquecida por irradiação por microondas a 125°C por 10 minutos. A mistura foi diluída com água e o precipitado resultante coletado por filtração e então purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de cicloexano, diclorometano e acetato de etila (1:1:0 a 0:1:0 a 0:20:1 por volume) para fornecer o composto título como um sólido branco, 0,17 g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.75 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 4.30 (s, 2H), 6.90 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.80-7.90 (m, 2H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 341 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,6 min

Preparação 42b: 8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2,4-dimetil-5-(1H-tetrazol-5-il) quinolina

Uma mistura de 8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2,4-dimetil quinolina-5-carbonitrila (0,048 g), tolueno (1,5 mL), azida de trimetilsilila (0,081 g) e óxido de dibutil estanho (0,007 g) foram vedados em um frasco e aquecidos a 100°C por 66 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e diluída com acetato de etila. A mistura resultante foi lavada com solução de carbonato de hidrogênio de sódio aquosa saturada e o pH da fase aquosa foi ajustado para 5 pela adição de ácido acético glacial. O precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com solução de ácido acético aquosa diluída e seco para fornecer composto título como um sólido branco, 0,017 g.

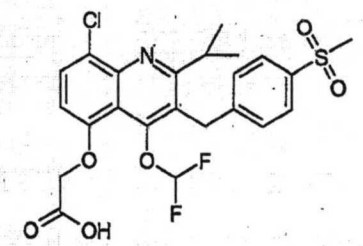
131

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 1.75 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 384 $(M+H)^+$, tempo de retenção 11,2 min

MS: ESI (+ve) (Método B): 384 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,8 min

Exemplo 43: [8-cloro-4-difluorometóxi-2-isopropil-3-(4-metanossulfonil benzil) quinolin-5-ilóxi]ácido acético



Preparação 43a: éster etílico de 2-(4-metanossulfonil benzil)-4-metil-ácido 3-oxopentanóico

Uma suspensão de terc-butóxido de potássio (0,54 g) em tetraidrofurano anidro (200 mL) a 0°C foi tratada com uma mistura de terc-butanol (0,1 mL) e éster etílico de 4-metil- ácido 3-oxopentanóico (0,65 mL). Após agitar em temperatura ambiente por 45 minutos uma solução de 1-bromometil-4-metanossulfonil benzeno (1,0 g) em tetraidrofurano (50 mL) foi adicionada e a mistura resultante aquecida a 70°C por 24 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com água e o tetraidrofurano removido sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com acetato de etila e os extratos combinados secos sobre sulfato de magnésio e então o solvente removido sob pressão reduzida para fornecer composto título, 1,4 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 327 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,3 min

Preparação 43b: éster metílico de [8-cloro-2-

132

isopropil-3-(4-metanossulfonil benzila)-4-oxo-1,4-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de éster metílico de (3-amino-4-clorofenóxi) ácido acético (0,70 g), éster etílico de 2-(4-metanossulfonil benzil)-4-metil- ácido 3-oxopentanóico (1,4 g), ácido polifosfórico (3,6 g) e dioxano (50 mL) foi aquecida a 120°C por 2 dias. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com água e extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de acetato de etila e cicloexano (1:1 por volume) para fornecer o composto título, 0,79 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 478 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,4 min

Preparação 43c: éster metílico de [8-cloro-4-difluorometóxi-2-isopropil-3-(4-metanossulfonilbenzenil) quinolin-5-ilóxi] ácido acético

O composto título foi preparado pelo método da Preparação 34e utilizando éster metílico de [8-cloro-2-isopropil-3-(4-metanossulfonil benzil)-4-oxo-1,4-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.25 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 3.00 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 6.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 75 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 2H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 528 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,2 min

Preparação 43d: [8-cloro-4-difluorometóxi-2-isopropil-3-(4- metanossulfonil benzil) quinolin-5-ilóxi] ácido acético

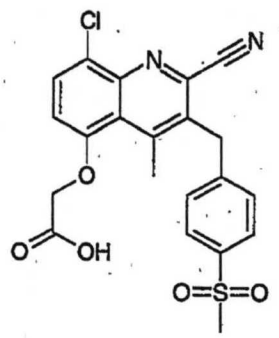
133

Uma mistura de éster metílico de [8-cloro-4-difluorometóxi-2-isopropil-3-(4-metanossulfonil benzil) quinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,040 g), tetraidrofurano (3,0 mL) e 1.0 M de solução de hidróxido de lítio aquosa (0,10 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo diluído com água e então o pH ajustado para 5 pela adição de diidrogenfosfato de sódio. A mistura foi extraída com acetato de etila e os extratos combinados secos sobre sulfato de magnésio e então o solvente removido sob pressão reduzida para fornecer o composto título, 0,025 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 1.15 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 2.50 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7,50 (t, J = 75 Hz, 1H), 7.80-7.85 (m,3H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 514 $(M+H)^+$, tempo de retenção 11,7 min

Exemplo 44: [8-cloro-2-ciano-3-(4-metanossulfonil benzil)-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético



Preparação 44a: éster metílico de [8-cloro-3-(4-metanossulfonil benzil)-4-metil-2-trifluorometanossulfonilóxi quinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de éster metílico de [8-cloro-3-(4-metanossulfonil benzil)-4-metil-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,22 g), N-fenil

134

trifluorometanossulfonimida (0,35 g), carbonato de potássio (0,090 g) e N,N-dimetil formamida (5,0 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 17 horas. A mistura foi dividida entre diclorometano e água e a fase aquosa extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, secas sobre sulfato de sódio e o solvente removido sob pressão reduzida. A purificação do resíduo por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com diclorometano forneceu o composto título, 0,080 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 582 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,1 min

Preparação 44b: éster metílico de [8-cloro-2-ciano-3-(4-metanossulfonil benzil)-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de éster metílico de [8-cloro-3-(4-metanossulfonil benzil)-4-metil-2-trifluorometanossulfoniloxi quinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,080 g), cianeto de zinco (0,010 g), tetraquis (trifenil fosfina) paládio (O) (0,030 g), e cloreto de lítio (0,001 g) em N,N-dimetil formamida (8,0 mL) foi aquecida por irradiação por microonda a 120°C por 15 minutos. A mistura foi diluída com água e o precipitado resultante coletado por filtração, lavada com água e éter dietílico e então seca para fornecer o composto título, 0,056 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 459 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,7 min

Preparação 44c: [8-cloro-2-ciano-3-(4-metanossulfonil benzil)-4-metilquinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de éster metílico de [8-cloro-2-ciano-3-(4-metanossulfonil benzil)-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,056 g), metanol (1,5 mL), tetraidrofurano (1,5 mL), água (2,0 mL) e hidróxido de

135

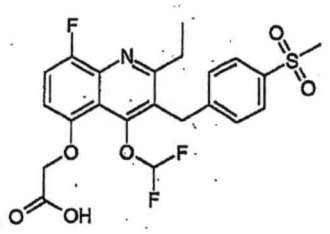
lítio (0,60 g) foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi dividida entre acetato de etila e 1.0 M de ácido clorídrico aquoso. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila e as fases orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio e o solvente removido sob pressão reduzida. A purificação do resíduo por HPLC de fase inversa preparativa utilizando um gradiente durante 30 minutos de acetonitrila em água forneceu o composto título como um sólido branco, 0,015 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2.90 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 4.60 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 445 $(M+H)^+$, tempo de retenção 9,8 min

MS: ESI (+ve) (Método B): 445 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,3 min

Exemplo 45: [4-difluorometóxi-2-etil-8-flúor-3-(4-metanossulfonil benzil)-quinolin-5-ilóxi] ácido acético



Preparação 45a: éster metílico de 2-(4-metanossulfonil benzil)- ácido 3-oxopentanóico

Uma suspensão de terc-butóxido de potássio (2,7 g) em tetraidrofurano anidro (35 mL) a 0°C foi tratada com uma mistura de terc-butanol (0,1 mL) e éster metílico de ácido 3-oxopentanóico (3,2 g). Após agitar em temperatura ambiente por 15 minutos uma solução de 1-clorometil-4-metanossulfonil benzeno (5,0 g) em tetraidrofurano (15 mL) foi adicionada e a mistura resultante aquecida a 70°C por

16 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com água e o tetraidrofurano removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dividido entre acetato de etila e solução de cloreto de amônio aquosa diluída. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila e as fases orgânicas combinadas secas sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de tolueno, diclorometano e acetato de etila (1:1:0 a 0:1:0 a 0:4:1 por volume) para fornecer o composto título como um sólido branco ceroso, 3,0 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 299 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,0 min

preparação 45b: éster metílico de [2-etil-8-flúor-3-(4-metanossulfonil benzil)-4-oxo-1,4-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de éster metílico de (3-amino-4-fluorofenóxi) ácido acético (1,0 g), éster metílico de 2-(4-metanossulfonil benzil)-3-ácido oxopentanóico (1,4 g), ácido polifosfórico (5 mL) e dioxano (20 mL) foi aquecida a 130°C por 17 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com água e o pH ajustado para 4 pela adição de acetato de sódio. A mistura foi extraída com acetato de etila e os extratos combinados secos sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer o composto título como uma goma cor de mel, 2,3 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 448 $(M+H)^+$, tempo de retenção 2,6 min

Preparação 45c: éster metílico de [4-difluorometóxi-2-etil-8-flúor-3-(4-metanossulfonil benzil) quinolin-5-ilóxi] ácido acético

O composto título foi preparado pelo método de

Preparação 34e utilizando éster metílico de [2-etil-8-flúor-3-(4-metanossulfonil benzil)-4-oxo-1,4-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético.

MS: ESI (+ve) (Método B): 498 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,6 min

Preparação 45d: [4-difluorometóxi-2-etil-8-flúor-3-(4-metanossulfonil benzil) quinolin-5-ilóxi] ácido acético

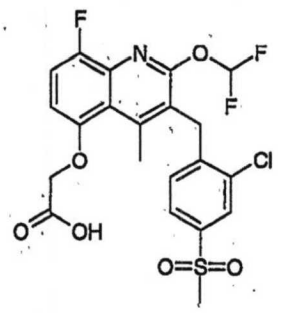
Uma mistura de éster metílico de [4-difluorometóxi-2-etil-8-flúor-3-(4-metanossulfonil benzil) quinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,82 g), metanol (33 mL), 5.0 M de solução de hidróxido de lítio aquosa (0,7 mL), e água (1,4 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 35 minutos. O pH da mistura foi ajustado para 4 pela adição de ácido acético glacial e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (4,0 mL) e o sólido coletado por filtração, lavado com água e seco para fornecer o composto título como um sólido creme pálido, 0,60 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 1.20 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.80 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 6.80 (dd, J = 3.6, 8.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (dd, J = 8.9, 10.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.20 (t, J = 75 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 484 $(M+H)^+$, tempo de retenção 9,6 min

MS: ESI (+ve) (Método B): 484 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,2 min

Exemplo 46: [3-(2-cloro-4-metanossulfonil benzil)-2-difluorometóxi-8-flúor-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético



Preparação 46a: éster S-terc-butílico de 2-(2-cloro-4-metanossulfonil benzil)-ácido 3-oxotiobutírico

O composto título foi preparado pelo método da Preparação 34a utilizando 1-bromometil-2-cloro-4-metanossulfonil benzeno e éster S-terc-butílico de ácido 3-oxotiobutírico.

MS: ESI (+ve) (Método B): 377 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,8 min

Preparação 46b: 2-(2-cloro-4-metanossulfonil benzil)-N-(2-flúor-5-hidróxi fenil)-3-oxobutiramida

O composto título foi preparado pelo método da Preparação 34b utilizando 3-amino-4-fluorofenol e éster S-terc-butílico de 2-(2-cloro-4-metanossulfonil benzil)-ácido 3-oxotiobutírico.

^1H NMR (CD_3OD): δ 2.30 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.90 (dd, J = 8.9, 10.5 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 1.9, 8.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.9 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 378 $(M+H)^+$, tempo de retenção 2,8 min

Preparação 46c: 3-(2-cloro-4-metanossulfonil benzil)-8-flúor-5-hidróxi-4-metil-1H-quinolin-2-ona

O composto título foi preparado pelo método da

939

Preparação 34c utilizando 2-(2-cloro-4-metanossulfonil benzil)-N-(2-flúor-5-hidróxi fenil)-3-oxobutiramida.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2.55 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 4.10 (s, 2H), 6.55 (dd, J = 4.4, 8.9 Hz, 1H), 7,10-7.20 (m, 2H), 7.75 (dd, J = 1.9, 8.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 11.35 (br s, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 396 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,0 min

Preparação 46d: éster metílico de [3-(2-cloro-4-metanossulfonil benzil)-8-flúor-4-metil-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético

O composto título foi preparado pelo método de Preparação 34d utilizando 3-(2-cloro-4-metanossulfonil benzil)-8-flúor-5-hidróxi-4-metil-1H-quinolin-2-ona.

MS: ESI (+ve) (Método B): 468 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,2 min

Preparação 4e: éster metílico de [3-(2-cloro-4-metanossulfonil benzil)-2-difluorometóxi-8-flúor-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

O composto título foi preparado pelo método de Preparação 34e utilizando éster metílico de [3-(2-cloro-4-metanossulfonil benzil)-8-flúor-4-metil-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2.80 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.35 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 7.00 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.75 (dd, J = 1.8, 8.2 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 72 Hz, 1H), 8.10(d,J = 1.8Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 518 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,1 min

Preparação 46f: [3-(2-cloro-4-metanossulfonil benzil)-2-difluorometóxi-8-flúor-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma solução de éster metílico de [3-(2-cloro-4-

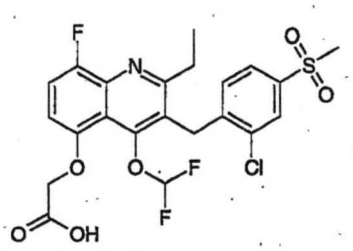
metanossulfonil benzil)-2-difluorometóxi-8-flúor-4-metil quinolin-5- ilóxi] ácido acético (0,22 g), metanol (8,0 mL), 5.0 M solução de hidróxido de lítio aquosa (0,4 mL) e água (0,8 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. O pH da solução foi ajustado para 4 pela adição de ácido acético glacial e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (4,0 mL) e o sólido coletado por filtração, lavado com água e metanol e seco para fornecer o composto título como um sólido branco, 0,17 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2.85 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 6.75 (dd,-J = 4.1, 9.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 9.0, 9.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 1.9, 8.2 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 72 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 1.9 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 504 $(M+H)^+$, tempo de retenção 11,3 min

MS: ESI (+ve) (Método B): 504 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,7 min

Exemplo 47: [3-(2-cloro-4-metanossulfonil benzil)-4- difluorometóxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5- ilóxi] ácido acético



Preparação 47a 3-(2-cloro-4-metanossulfonil benzil)-2-etil-8-flúor-5-hidróxi-1H-quinolin-4- ona

Uma suspensão de terc-butóxido de potássio (1,2 g) em tetraidrofurano anidro (200 mL) a 0°C foi tratada com uma mistura de terc-butanol (1,0 mL) e éster metílico de ácido 3-oxopentanóico (1,2 g). Após agitar em temperatura

ambiente por 45 minutos uma solução de 1-bromometil-2-cloro-4-metanossulfonil benzeno (2,5 g) em tetraidrofurano (50 mL) foi adicionada e a mistura resultante agitada e temperatura ambiente por 3 dias. A mistura foi diluída com água e o tetraidrofurano removido sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com acetato de etila e os extratos combinados secos sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de cicloexano, éter dietílico, acetato de etila e diclorometano (1:1:0:0 a 0:0:1:9 por volume) para fornecer o composto título, 3,0 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 333 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,2 min

Preparação 47b: éster metílico de [3-(2-cloro-4-metanossulfonil benzil)-2-etila-8-flúor-4-oxo-1,4-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de éster metílico de (3-amino-4-fluorofenóxi) ácido acético (1,0 g), éster metílico de 2-(2-cloro-4-metanossulfonil benzil)-ácido 3-oxopentanóico (2,1 g), ácido polifosfórico (10 g) e dioxano (10 mL) foi aquecida a 130°C por 18 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com água e extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados com solução de cloreto de sódio aquosa saturada e secos sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de diclorometano e metanol (19:1 por volume) para fornecer o composto título, 1,6 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 402 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,0 min

Preparação 47c: éster metílico de [3-(2-cloro-4-

metanossulfonil benzil)-4-difluorometóxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-ilóxi] ácido acético

O composto título foi preparado pelo método da Preparação 34e utilizando éster metílico de [3-(2-cloro-4-metanossulfonil benzil)-2-etil-8-flúor-4-oxo- 1,4-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 1.25 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.80 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 3.7, 8.8 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 75 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.8, 10.1 Hz, 1H), 7.70 (dd, 1.9, 8.2 Hz, 1H),8.05(d,J = 1.9Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 532 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,9 min

preparação 47d: [3-(2-cloro-4-metanossulfonil benzil)-4-difluorometóxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de éster metílico de [3-(2-cloro-4-metanossulfonil benzil)-4-difluorometóxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-ilóxi] ácido acético (1,0 g), metanol (38 mL), 5.0 M solução de hidróxido de lítio aquosa (0,8 mL) e água (1,6 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 35 minutos. O pH da mistura foi ajustado para 4 pela adição de ácido acético glacial e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (4,0 mL) e o sólido coletado por filtração, lavado com água e seco para fornecer o composto título como um sólido creme, 0,66 g.

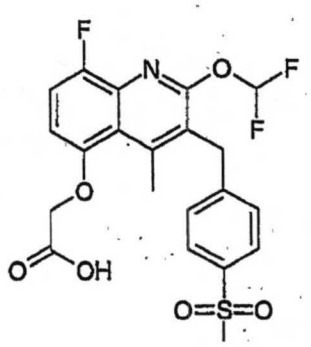
^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.80 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 6.85 (dd, J = 3.7, 8.9 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.9,10.3 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 1.9, 8.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.9 Hz, 1H),8.05(t,J = 75Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 518 $(M+H)^+$, tempo de

retenção 10,6 min

MS: ESI (+ve) (Método B): 518 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,5 min

Exemplo 48: [2-difluorometóxi-8-flúor-3-(4-metanossulfonil benzil)-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético



Preparação 48a: N-(2-flúor-5-hidróxi fenil)-2-(4-metanossulfonil benzil)-3-oxobutiramida

O composto título foi preparado pelo método de Preparação 34b utilizando éster S-terc-butil de 3-amino-4-fluorofenol e 2-(4-metanossulfonil benzil)-ácido 3-oxotiobutírico.

MS: ESI (+ve) (Método B): 380 $(M+H)^+$, tempo de retenção 2,5 min

Preparação 48b: 8-flúor-5-hidróxi-3-(4-metanossulfonil benzil)-4-metil-1H-quinolin-2-ona

O composto título foi preparado pelo método de Preparação 36c utilizando N-(2-flúor-5-hidróxi fenil)-2-(4-metanossulfonil benzil)-3-oxobutiramida.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2.60 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 4.15 (s, 2H), 6.55 (J = 4.3, 8.8 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.8, 10.1 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 10.15 (s, 1H), 11.45 (s, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 362 $(M+H)^+$, tempo de retenção 2,6 min

Preparação 48c: éster metílico de [8-flúor-3-(4-

metanossulfonil benzil)-4-metil-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético

O composto título foi preparado pelo método de Preparação 34d utilizando 8-flúor-5-hidróxi-3-(4-metanossulfonil benzil)-4-metil-1H-quinolin-2-ona.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2.65 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70 (dd, J = 4.1, 9.1 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 11.65 (s,1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 434 $(M+H)^+$, tempo de retenção 2,9 min

Preparação 48d: éster metílico de [2-difluorometóxi-8-flúor-3-(4-metanossulfonil benzil)-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

O composto título foi preparado pelo método de Preparação 34e utilizando éster metílico de [8-flúor-3-(4-metanossulfonil benzil)-4-metil-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2.90 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.35 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.95 (dd, J = 4.0, 8.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 8.9, 9.8 Hz, 1H), 7.65-8.05 (m,3H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 484 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,8 min

Preparação 48e: [2-difluorometóxi-8-flúor-3-(4-metanossulfonil benzil)-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de éster metílico de [2-difluorometóxi-8-flúor-3-(4-metanossulfonil benzil)-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,57 g), metanol (24 mL), 5.0 M de solução de hidróxido de lítio aquosa (0,5 mL) e água (1,0 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 90 minutos. O pH da mistura foi ajustado para 4 pela adição de

145

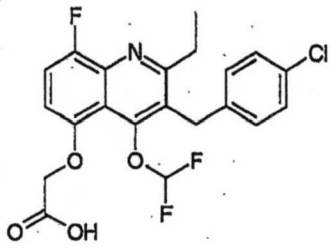
ácido acético glacial e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água e o sólido coletado por filtração, lavado com água e seco para fornecer o composto título como um sólido branco, 0,53 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2.90 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 6.75 (dd, J = 4.1, 9.1 Hz, 1H), 7.35-7.45 (m, 3H), 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.85 (t, J = 72 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 470 $(M+H)^+$, tempo de retenção 10,4 min

MS: ESI (+ve) (Método B): 470 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,5 min

Exemplo 49: [3-(4-clorobenzil)-4-difluorometóxi-2-etil-8- fluoroquinolin-5-ilóxi] ácido acético



Preparação 49a: éster etílico de 2-(4-clorobenzil)- ácido 3-oxopentanóico

Uma suspensão de terc-butóxido de potássio (7,8 g) em tetraidrofurano anidro (140 mL) a 0°C foi tratada com uma mistura de terc-butanol (0,3 mL) e éster etílico de ácido 3-oxopentanóico (10 g). Após agitar em temperatura ambiente por 30 minutos uma solução de 1-bromometil-4-clorobenzeno (14 g) em tetraidrofurano (20 mL) foi adicionada e a mistura resultante agitada em temperatura ambiente por 6 dias. A mistura foi diluída com água, extraída com acetato de etila e os extratos combinados lavados com água e solução de cloreto de sódio aquosa saturada e então secos sobre sulfato de magnésio. O

146

solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de pentano e acetato de etila (1:0 a 10:1 por volume) para fornecer o composto título como um óleo amarelo, 9,3 g.

Preparação 49b: éster metílico de [3-(4-clorobenzil)-2-etil-8-flúor-4-oxo-1,4-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de éster metílico de (3-amino-4-fluorofenóxi) ácido acético (1,9 g), éster etílico de 2-(4-clorobenzil)-ácido 3-oxopentanóico (0,95 g) e ácido polifosfórico (10 mL) foi aquecida a 120°C por 5 horas. A mistura foi diluída com água, extraída com acetato de etila e os extratos combinados lavados com solução de cloreto de sódio aquosa saturada e solução de carbonato de hidrogênio de sódio aquosa saturada e então seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de diclorometano e acetato de etila (1:0 a 10:1 por volume) para fornecer composto título como um sólido marrom, 0,10 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 404 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,3 min

Preparação 49c: éster metílico de [3-(4-clorobenzil)-4-difluorometóxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-ilóxi] ácido acético

O composto título foi preparado pelo método de Preparação 34e utilizando éster metílico de [3-(4-clorobenzil)-2-etil-8-flúor-4-oxo-1,4-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético

MS: ESI (+ve) (Método B): 454 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,4 min

Preparação 49d: [3-(4-clorobenzil)-4-

147

difluorometóxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-ilóxi] ácido acético

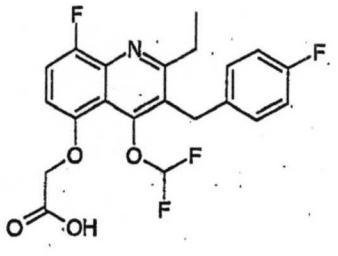
Uma solução de éster metílico de [3-(4-clorobenzil)-4-difluorometóxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,11 g), metanol (10 mL) e 5.0 M de solução de hidróxido de sódio aquosa (1,0 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. O pH da solução foi ajustado para 5 pela adição de ácido acético glacial. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por HPLC de fase inversa preparativa utilizando um gradiente durante 30 minutos de acetonitrila em água (40% a 95% de modificador orgânico) para fornecer o composto título como um sólido branco, 0,040 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 1.15 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.80 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.80 (dd, J = 3.8, 8.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (dd, J = 8.9, 10.4 Hz, 1H), 8.20 (t, J = 75 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 440 $(M+H)^+$, tempo de retenção 12,3 min

MS: ESI (+ve) (Método B): 440 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,1 min

Exemplo 50: [4-difluorometóxi-2-etil-8-flúor-3-(4-fluorobenzil) quinolin-5-ilóxi] ácido acético



Preparação 50a: éster metílico de 2-(4-fluorobenzil)- ácido 3-oxopentanóico

Éster metílico de ácido 3-oxopentanóico (7,5 g)

148

foi adicionado a uma suspensão agitada de hidreto de sódio (60% em óleo, 4,6 g) em N,N-dimetil formamida (20 mL) e tetraidrofurano (80 mL) a 0°C e a mistura resultante agitada a 0°C por 30 minutos. Uma solução de 1-bromometil-4-fluorobenzeno (7,0 mL) em tetraidrofurano foi adicionada na mistura resultante aquecida à temperatura ambiente e então agitada nessa temperatura por 17 horas. A mistura foi dividida entre acetato de etila e água e a fase aquosa extraída com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de cicloexano e acetato de etila (19:1 por volume) para fornecer o composto título, 1,0 g.

Preparação 50b: éster metílico de [2-etil-8-flúor-3-(4-fluorobenzil)-4-oxo-1,4-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de éster metílico de (3-amino-4-fluorofenóxi) ácido acético (0,80 g), éster metílico de 2-(4-fluorobenzil)-ácido 3-oxopentanóico (1,0 g), ácido polifosfórico (10 g) e dioxano (10 mL) foi aquecida a 130°C por 17 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e dividida entre acetato de etila e água. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila e as fases orgânicas combinadas lavadas com solução de cloreto de sódio aquosa saturada e secas sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer o composto título, 1,5 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 488 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,1 min

Preparação 50c: éster metílico de [4-difluorometóxi-2-etil-8-flúor-3-(4-fluorobenzil) quinolin-5-ilóxi] ácido acético

149

Uma mistura de éster metílico de [2-etil-8-flúor-3-(4-fluorobenzil)-4-oxo-1,4-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético (1,5 g), N,N-dimetil formamida (30 mL), carbonato de potássio (5,2 g) e éster clorodifluorometil de ácido acético (5,5 mL) foi agitada a 70°C por 4 dias. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram secos sobre sulfato de sódio e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de cicloexano e acetato de etila (3:1 por volume) para fornecer compostos títulos, 0,50 g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.25 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.90 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.35 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 6.70 (dd, J = 3.7, 8.7 Hz, 1H), 6.90-7.00 (m, 2H), 7.00-7.10 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 2H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 438 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,2 min

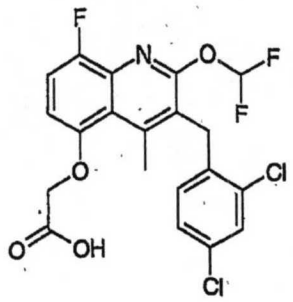
Preparação 50d: [4-difluorometóxi-2-etil-8-flúor-3-(4-fluorobenzil) quinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de éster metílico de [4-difluorometóxi-2-etil-8-flúor-3-(4-fluorobenzil)quinolin-5-ilóxi] ácido acético (050 g), metanol (10 mL), tetraidrofurano (10 mL), água (8 mL) e hidróxido de lítico (0,050 g) foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura foi dividida entre acetato de etila e 1.0 M de ácido clorídrico aquoso e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio e o solvente removido sob pressão reduzida. A Purificação do resíduo por HPLC de fase inversa preparativa utilizando um gradiente durante 30 minutos de acetonitrila em água, seguido por lavagem com éter dietílico forneceu o composto título como um sólido branco, 0,090 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 1.16 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.80 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 7.00 (dd, J = 3.7, 8.7 Hz, 1H), 7.05-7.15 (m, 4H), 7.30 (t, J = 75 Hz, 1H), 7.50(dd, J = 8.8, 10.1 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 424 $(M+H)^+$, tempo de retenção 11,5 min

Exemplo 51: [3-(2,4-diclorobenzil)-2-difluorometóxi-8-flúor-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético



Preparação 51a: 2-(2,4-diclorobenzil)-N-(2-flúor-5- hidróxi fenil)-3-oxobutiramida

Uma mistura de éster etílico de 2-(2,4-diclorobenzil)-ácido 3-oxobutírico (4,6 g) e 3-amino-4-fluorofenol (1,0 g) foi aquecida por irradiação por microondas a 120°C por 20 minutos. A mistura foi purificada por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de acetato de etila e pentano (1:19 a 1:1 por volume) para fornecer o composto título, 0,67 g.

Preparação 51b: 3-(2,4-diclorobenzil)-8-flúor-5-hidróxi-4-metil-1H-quinolin-2-ona

O composto título foi preparado pelo método de Preparação 34c utilizando 2-(2,4-diclorobenzil)-N-(2-flúor-5-hidróxi fenil)-3-oxobutiramida.

MS: ESI (+ve) (Método B): 352 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,6 min

Preparação 51c: éster metílico de [3-(2,4-diclorobenzil)-8-flúor-4-metil-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-

151

ilóxi] ácido acético

O composto título foi preparado pelo método de Preparação 34d utilizando 3-(2,4-diclorobenzil)-8-flúor-5-hidróxi-4-metil-1H-quinolin-2-ona.

MS: ESI (+ve) (Método B): 424 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,9 min

Preparação 51d: éster metílico de [3-(2,4-diclorobenzil)-2-difluorometóxi-8-flúor-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

O composto título foi preparado pelo método de Preparação 34e utilizando éster metílico de [3-(2,4-diclorobenzil)-8-flúor-4-metil-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético.

MS: ESI (+ve) (Método B): 474 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,8 min

preparação 51e: [3-(2,4-diclorobenzil)-2-difluorometóxi-8-flúor-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma solução de éster metílico de [3-(2,4-diclorobenzil)-2-difluorometóxi-8-flúor-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,071 g), metanol (10 mL), e 5.0 M de solução de hidróxido de sódio aquosa (0,15 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o pH do resíduo ajustado para 4 pela adição de ácido acético glacial. A mistura foi diluída em acetato de etila, lavada com água e solução de cloreto de sódio aquosa saturada e seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de acetato de etila e metanol (1:0 a 1:1 por volume) para fornecer o composto título como um sólido branco, 0,040 g.

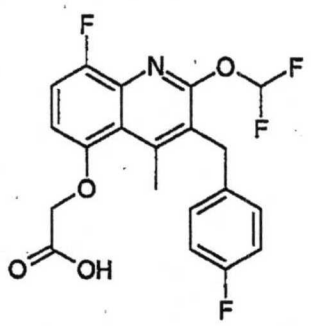
152

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2.85 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 2.1, 8.4 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 2.1, 8.4 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 72 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 460 $(M+H)^+$, tempo de retenção 13,4 min

MS: ESI (+ve) (Método B): 460 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,4 min

Exemplo 52: [2-difluorometóxi-8-flúor-3-(4-fluorobenzil)-4- metil quinolin-5- ilóxi] ácido acético



Preparação 52a: éster S-terc-butil de 2-94-fluorobenzil) ácido 3-oxotiobutírico

O composto título foi preparado pelo Método da Preparação 34a utilizando 1-bromometil-4-fluorobenzeno e éster S-terc-butil de ácido 3-oxotiobutírico.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.40 (s, 9H), 2.20 (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 3.80 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.10 (m, 2H).

Preparação 52b: 2-(4-fluorobenzil)-N-(2-flúor-5-hidróxi fenil)-3- oxobutiramida

O composto título foi preparado pelo método de Preparação 34b utilizando 3-amino-4-fluorofenol e éster S-terc-butil de 2-(4-fluorobenzil)-ácido 3-oxotiobutírico

Preparação 52c: 8-flúor-3-(4-fluorobenzil)-5-hidróxi-4-metil-1H-quinolin-2-ona

O composto título foi preparado pelo método de Preparação 34c utilizando 2-(4-fluorobenzil)-N-(2-flúor-5-

hidróxi fenil)-3-oxobutiramida.

MS: ESI (+ve) (Método B): 302 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,1 min

Preparação 52d: éster metílico de [8-flúor-3-(4-fluorobenzil)-4-metil-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético

O composto título foi preparado pelo método de Preparação 34d utilizando 8-flúor-3-(4-fluorobenzil)-5-hidróxi-4-metil-1H-quinolin-2-ona.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2.65 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.05 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.65 (dd, J = 4.0, 9.1 Hz, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.20-7.35 (m, 3H), 11.60 (s, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 374 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,5 min

Preparação 52e: éster metílico de [2-difluorometóxi-8-flúor-3-(4-fluorobenzil)-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de éster metílico de [8-flúor-3-(4-fluorobenzil)-4-metil-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,48 g), N,N-dimetil formamida (6,0 mL), carbonato de potássio (0,72 g), e éster clorodifluorometil de ácido acético (1,7 mL) foi agitada a 70°C por 5 dias. A mistura foi diluída com água, extraída com acetato de etila e os extratos combinados lavados com água e então secos sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e purificação do resíduo por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de acetato de etila e cicloexano (1:6 por volume), seguido por lavagem com éter dietílico forneceu o composto título como um sólido branco, 0,29 g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.95 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.60 (dd, J = 4.0, 8.7 Hz, 1H), 6.90-7.00 (m,

154

2H), 7.10 (m, 2H), 7.20 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 73 Hz, 1H).

Preparação 52f: [2-difluorometóxi-8-flúor-3-(4-fluorobenzil)-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

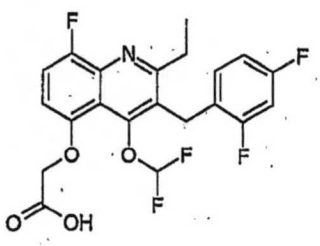
Uma mistura de éster metílico de [2-difluorometóxi-8-flúor-3-(4-fluorobenzil)-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,20 g), tetraidrofurano (4,0 mL), metanol (4,0 mL), água (3,0 mL), e hidróxido de lítio (0,020 g) foi agitada em temperatura ambiente por 40 minutos. A mistura foi dividida entre acetato de etila e 1.0 M de ácido clorídrico aquoso. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila e as fases orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio e o solvente removido sob pressão reduzida. A purificação do resíduo por HPLC de fase inversa preparativa utilizando um gradiente durante 30 minutos de acetonitrila em água forneceu o composto título como um sólido branco, 0,10 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2.90 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 6.90 (dd, J = 4.0, 8.9 Hz, 1H), 7.05-7.20 (m, 4H), 7.50 (m, 1H), 7.85 (t, J = 72 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 410 $(M+H)^+$, tempo de retenção 12,2 min

MS: ESI (+ve) (Método B): 410 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,9 min

Exemplo 53: [3-(2,4-difluorobenzil)-4-difluorometóxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-ilóxi] ácido cético



Preparação 53a: N-(2-flúor-5-nitrofenil) acetamida

Anidrido acético (8,0 mL) foi adicionado em gotas durante um período de 10 minutos a uma mistura de 2-flúor-5-nitrofenil amina (7,8 g) e ácido acético (50 mL) em refluxo. A mistura resultante foi aquecida em refluxo por 30 minutos e resfriada a 40°C. A mistura foi derramada em água gelada (800 mL) e o precipitado resultante coletado por filtração, lavado com 1.0 M de ácido clorídrico aquoso e água e seco para fornecer o composto título como um sólido marrom claro, 9,2 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2.15 (s, 3H), 7.55 (dd, J = 9.1, 10.3 Hz, 1H), 8.00-8.05 (ddd, J = 2.9, 4.2, 9.1 Hz, 1H), 9.00 (dd, J = 2.9, 6.8 Hz, 1H), 10.20 (s, 1H).

Preparação 53b: N-(5-amino-2-fluorofenil) acetamida

Uma mistura de 2-flúor-5-nitrofenil amina (2,0 g), paládio, 10% em peso em carvão ativado (0,10 g) e etanol (20 mL) foram agitados em temperatura ambiente por 2 horas sob uma atmosfera de hidrogênio. A mistura foi filtrada através de hyflo, lavando com etanol e o solvente removido sob pressão reduzida para fornecer o composto título como um sólido branco, 1,7 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2.05 (s, 3H), 4.95 (s, 2H), 6.25 (m, 1H), 6.85 (dd, J = 8.7, 10.9 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 2.6, 6.7 Hz, 1H), 9.90 (s, 1H).

Preparação 53c: 3-amino-4-fluorofenol

Uma solução de nitreto de sódio (17,3 g) em água (40 mL) foi adicionada em gotas a uma mistura de N-(5-amino-2-fluorofenil) acetamida (36,7 g), ácido sulfúrico (50 mL) e água (270 ml) a 0-10°C. A mistura foi agitada a 0-10°C por 20 minutos e então uma solução de uréia (2,0 g) em água (20 mL) foi adicionada e a mistura resultante

agitada a 0-10°C por um período adicional de 20 minutos. A mistura foi adicionada em gotas durante um período de 75 minutos a uma solução agitada de pentaidrato de sulfato de cobre (131 g) em água (110 mL) a 130°C e a mistura resultante aquecida a 130°C por 2,5 horas. A mistura foi resfriada em um banho de gelo e o pH da solução ajustado para 14 pela adição de solução de hidróxido de sódio aquosa a 30%. A mistura foi filtrada através de hyflo, lavando com água. O pH do filtrado foi acidificado pela adição de ácido clorídrico concentrado e extraído com acetato de etila. Os extratos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio e o solvente removido sob pressão reduzida para fornecer o composto título como um sólido marrom, 22,1 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 4.95 (br s, 2H), 5.8 (m, 1H), 6.15 (dd, J = 2.9, 7.8 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.7, 11.4 Hz, 1H), 8.85 (br s, 1H).

Preparação 53d: éster metílico de (3-amino-4-fluorofenóxi) ácido acético

3-amino-4-fluorofenol (3,0 g) foi adicionado a uma suspensão agitada de hidreto de sódio (60% em óleo, 0,94 g) em N,N-dimetil formamida (30 mL) a 0°C. A mistura foi aquecida à temperatura ambiente por 15 minutos e então resfriada a 0°C e essa mistura foi tratada com éster metílico de ácido bromoacético (3,3 g). A mistura resultante foi aquecida à temperatura ambiente e então agitada nessa temperatura por 2 horas. A mistura foi diluída com solução de cloreto de amônio aquosa diluída e extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados com solução de cloreto de sódio aquosa saturada e secos sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e purificação do resíduo por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de tolueno, diclorometano e acetato de etila (2:1:0

a 0:1:0 a 0:20:1 por volume) forneceu o composto título, 2,7 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 3.70 (s, 3H), 4.65 (s, 2H), 5.15 (br s, 2H), 6.00 (dt, J = 3.1, 8.8 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 3.1, 7.6 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.8, 11.2 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 200 $(M+H)^+$, tempo de retenção 2,5 min

preparação 53e: éster metílico de 2-(2,4-difluorobenzil)-ácido 3-oxopentanóico

Uma suspensão de terc-butóxido de potássio (3,2 g) em tetraidrofurano anidro (40 mL) a 0°C foi tratada com uma mistura de terc-butanol (0,15 mL) e éster metílico de ácido 3-oxopentanóico (3,8 g). A mistura foi aquecida à temperatura ambiente durante 30 minutos e então uma solução de 1-bromometil-2,4-difluorobenzeno (6,0 g) em tetraidrofurano (10 mL) foi adicionada e a mistura resultante agitada em temperatura ambiente por 72 horas. A mistura foi diluída com água (10 mL) e o tetraidrofurano removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dividido entre acetato de etila e solução de cloreto de amônio aquosa diluída e a fase aquosa extraída com éter dietílico. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de magnésio e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de tolueno, diclorometano e acetato de etila (4:1:0 a 0:1:0 a 0:25:1 por volume) para fornecer o composto título como óleo incolor, 4,5 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 0.9 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 2.45-2.60 (m 4H), 3.05 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.60 (s, 6H), 4.00 (m, 1H), 7.00 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.30 (m, 2H).

Preparação 53f: éster metílico de [3-(2,4-difluorobenzil)-2-etil-8-flúor-4-oxo-1,4-diidroquinolin-5-

158

ilóxi] ácido acético

Uma mistura de éster metílico de (3-amino-4-fluorofenóxi) ácido acético (0,5 g), éster metílico de 2-(2,4-difluorobenzil)-ácido 3-oxopentanóico (0,64 g), ácido polifosfórico (2,5 mL) e dioxano (10 mL) foi aquecida a 130°C por 17 horas. A mistura foi diluída com água e o pH ajustado para 4 pela adição de acetato de sódio. O precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com água e seco para fornecer composto título como um sólido cremoso, 0,84 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 406 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,2 min

Preparação 53g: éster metílico de [3-(2,4-difluorobenzil)-4-difluorometóxi-2-etil-6-fluoroquinolin-5-ilóxi] ácido acético

O composto título foi preparado pelo método de Preparação 34e utilizando éster metílico de [3-(2,4-difluorobenzil)-2-etil-8-flúor-4-oxo-1,4-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 1.20 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.85 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.30 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.85 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 3.7, 9.0 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 75 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.55 (dd, J = 8.9, 10.1 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 456 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,3 min

Preparação 53h: [3-(2,4-difluorobenzil)-4-difluorometóxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma solução de éster metílico de [3-(2,4-difluorobenzil)-4-difluorometóxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,54 g), metanol (20 ml), água (1,0

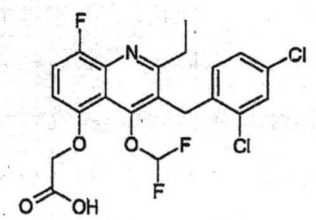
mL) e 5.0 M de solução de hidróxido de lítio aquosa (0,5 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. O pH da solução foi ajustado para 5 pela adição de ácido cético glacial e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água e o sólido coletado por filtração, lavado com água e seco para fornecer o composto título como sólido creme, 0,089 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 1.2 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.85 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.80-6.85 (m, 2H), 6.95 (dt, J = 2.3, 8.5 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.45 (dd, J = 8.9 Hz, 10.2 Hz, 1H), 7.95 (t, J = 75 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 442 $(M+H)^+$, tempo de retenção 18,8 min

MS: ESI (+ve) (Método B): 442 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,9 min

Exemplo 54: [3-(2,4-diclorobenzil)-4-difluorometóxi-2-etil-8- fluoroquinolin-5-ilóxi] ácido acético



Preparação 54a: éster metílico de 2-(2,4-diclorobenzil)-ácido 3-oxopentanóico

Uma suspensão de terc-butóxido de potássio (8,4 g) em tetraidrofurano anidro (180 mL) a 0°C foi tratada com uma mistura de terc-butanol (0,4 mL) e éster metílico de ácido 3-oxopentanóico (9,8 g). Após agitar em temperatura ambiente por 30 minutos uma solução de 2,4-dicloro-1-clorometil benzeno (14,7 g) em tetraidrofurano (20 mL) foi adicionada e a mistura resultante aquecida à temperatura ambiente e então agitada nessa temperatura por 6 dias. A

160

mistura foi diluída com água (200 mL), extraída com acetato de etila e os extratos combinados lavados com água e solução de cloreto de sódio aquosa saturada e então secos sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de pentano e diclorometano (1:0 a 1:1 por volume) para fornecer o composto título como um sólido branco, 7,0 g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.00 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.95 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.35 (m, 1H).

Preparação 54b: éster metílico de [3-(2,4-diclorobenzil)-2-etil-8-flúor-4-oxo-1,4-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de éster metílico de (3-amino-4-fluorofenil) ácido acético (0,75 g), éster metílico de 2-(2,4-diclorobenzil)-ácido 3-oxopentanóico (1,3 g), ácido polifosfórico (5 mL) e dioxano (25 mL) foi aquecida a 120°C por 17 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com acetato de etila e essa mistura lavada com água, solução de carbonato de hidrogênio de sódio aquosa saturada e solução de cloreto de sódio aquosa saturada e então seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer composto título como um óleo marrom, 1,7 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 438 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,6 min

Preparação 54c: éster metílico de [3-(2,4-diclorobenzil)-4-difluorometóxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-ilóxi] ácido acético

O composto título foi preparado pelo método de Preparação 34e utilizando éster metílico de [3-2,4-diclorobenzil)-2-etil-8-flúor-4-oxo-1,4-diidroquinolin-5-

161

ilóxi] ácido acético.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 1.20 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.80 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.35 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 3.7, 8.9 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 75 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 2.2, 8.4 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.9, 10.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H).

Preparação 54d: [3-(2,4-diclorobenzil)-4-difluorometóxi-2-etil-8 - fluoroquinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma solução de éster metílico de [3-(2,4-diclorobenzil)-4-difluorometóxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,17 g), metanol (6 mL), água (0,3 mL) e 5.0 M de solução de hidróxido de sódio aquosa (0,15 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. O pH da solução foi ajustado para 5 pela adição de ácido acético glacial e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água e o sólido coletado por filtração. A purificação por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de diclorometano e metanol (1:0 a 3:1 por volume) forneceu o composto título como um sólido branco, 0,030 g.

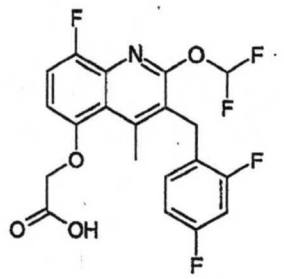
^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 1.20 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.75 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 3.7, 8.9 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 2.1, 8.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.9, 10.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.00 (t, J = 75 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 474 $(M+H)^+$, tempo de retenção 13,5 min

MS: ESI (+ve) (Método B): 474 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,5 min

162

Exemplo 55: [3-(2,4-difluorobenzil) -2-difluorometóxi-8-flúor-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético



Preparação 55a: éster S-terc-butil 2-(2,4-difluorobenzil)-ácido 3-oxotiobutírico

O composto título foi preparado pelo método de Preparação 34a utilizando 1-bromometil-2,4-difluorobenzeno e éster S-terc-butil de ácido 3-oxotiobutírico.

MS: ESI (+ve) (Método B): 323 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,2 min

Preparação 55b: 2-(2,4-difluorobenzil)-N-(2-flúor- 5-hidróxi fenil)-3-oxobutiramida

O composto título foi preparado pelo método de preparação 34b utilizando 3-amino-4-fluorofenol e éster S-terc-butil de 2-(2,4-difluorobenzil)-ácido 3-oxotiobutírico.

^1H NMR (DMSO-d6): δ 2.20 (s, 3H), 3.00 (m, 2H), 4.20 (dd, J = 5.4, 9.4 Hz, 1H), 6.50. (m, 1H), 7.00 (m, 2H), 7.15-7.30 (m, 3H), 9.40 (s, 1H), 9.95 (s, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 338 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,1 min

Preparação 55c: 3-(2,4-difluorobenzil)-8-flúor-5-hidróxi-4-metil-1H-quinolin-2-ona

O composto título foi preparado pelo método de Preparação 34c utilizando 2-(2,4-difluorobenzil)-N-(2-flúor-5-hidróxi fenil)-3-oxobutiramida.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2.55 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 6.50 (dd, J = 4.4, 8.9 Hz, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 10.15 (s, 1H), 11.40 (s, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 320 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,2 min

Preparação 55d: éster metílico de [3-(2,4-difluorobenzil)-8-flúor-4-metil-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético

O composto título foi preparado pelo método de Preparação 34d utilizando 3-(2,4-difluorobenzil)-8-flúor-5-hidróxi-4-metil-1H-quinolin-2-ona.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2.60 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.65 (dd, J = 4.0, 9.1 Hz, 1H), 6.95 (dt, J = 2.5, 8.5 Hz, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 11.65 (br s, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 392 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,5 min

Preparação 55e: éster metílico de [3-(2,4-difluorobenzil)-2-difluorometóxi-8-flúor-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

O composto título foi preparado pelo método de Preparação 34e utilizando éster metílico de [3-(2,4-difluorobenzil)-8-flúor-4-metil-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2.60 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.65 (dd, J = 4.1,9.0 Hz, 1H), 6.95 (dt, J = 2.5, 8.6 Hz, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 11.65 (s,1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 442 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,4 min

Preparação 55f: [3-(2,4-difluorobenzil)-2-difluorometóxi-8-flúor-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido

acético

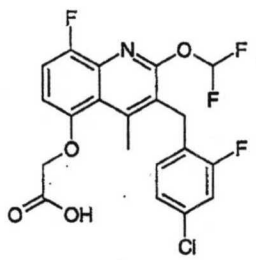
Uma solução de éster metílico de [3-(2,4-difluorobenzil)-2-difluorometóxi-8-flúor-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,20 g), metanol (10 mL), água (0,8 mL) e 5.0 M solução de hidróxido de sódio aquosa (0,4 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. O pH da mistura foi ajustado para 5 pela adição de ácido acético glacial e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água e o sólido coletado por filtração, lavado com água e seco para fornecer composto título como um sólido branco, 0,030 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2.90 (s, 3H), 4.15 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 6.90-7.00 (m, 3H), 7.25 (m, 1H), 7.500 (dd, J = 8.9, 9.7 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 72 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 428 $(M+H)^+$, tempo de retenção 12,3 min

MS: ESI (+ve) (Método B): 428 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,0 min

Exemplo 56: [3-(4-cloro-2-fluorobenzil)-2-difluorometóxi-8-flúor-4- metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético



Preparação 56a: éster S-terc-butil de 2-(4-cloro-2-fluorobenzil)-ácido 3-oxotiobutírico

O composto título foi preparado pelo método de Preparação 34a utilizando 1-bromometil-4-cloro-2-fluorobenzeno e éster S-terc-butil de ácido 3-oxotiobutírico.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.40 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.80 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 3.05 (dd, J = 8.4,14.0 Hz, 1H), 3.15 (dd, J = 6.6, 14.0 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.90 (dd, J = 6.6, 8.4 Hz, 1H), 7.00-7.15 (m,6H).

Preparação 56d: 2-(4-cloro-2-fluorobenzil)-N-(2-flúor-5-hidróxi fenil)-3-oxobutiramida

O composto título foi preparado pelo método de Preparação 34b utilizando 3-amino-4-fluorofenol e éster S-terc-butil de 2-(4-cloro-2-fluorobenzil)-ácido 3-oxotiobutírico.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.25 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.85 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.40 (br s, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.95 (dd, J = 8.9, 10.4 Hz, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.10 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 3.0, 6.3 Hz, 1H), 8.55 (br s, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 354 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,2 min

Preparação 56c: 3-(4-cloro-2-fluorobenzil)-8-flúor-5-hidróxi-4-metil-1H-quinolin-2-ona

O composto título foi preparado pelo método da Preparação 34c utilizando 2-(4-cloro-2-fluorobenzil)-N-(2-flúor-5-hidróxi fenil)-3-oxobutiramida.

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 2.65 (s, 3H), 4.10 (s, 2H), 6.55 (dd, J = 4.2, 8.8 Hz, 1H), 6.95-7.15 (m,4H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 336 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,4 min

Preparação 56d: éster metílico de [3-(4-cloro-2-fluorobenzil)-8-flúor-4-metil-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético

MS: ESI (+ve) (Método B): 408 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,7 min

Preparação 56e: éster metílico de [3-(4-cloro-2-fluorobenzil)-2-difluorometóxi-8-flúor-4-metil quinolin-5-

166

ilóxi] ácido acético

O composto título foi preparado pelo método de Preparação 34e utilizando éster metílico de [3-(4-cloro-2-fluorobenzil)-8-flúor-4-metil-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido cético.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.9 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.60 (dd, J = 3.9, 8.8 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 2.1, 8.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 2.1, 9.7 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.80 (t, J = 73 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 458 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,6 min

Preparação 56f: [3-(4-cloro-2-fluorobenzil)-2-difluorometóxi-8- flúor-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

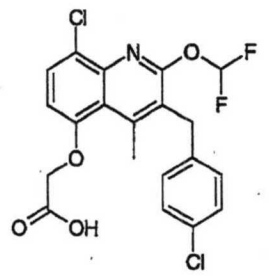
Uma solução de éster metílico de [3-(4-cloro-2-fluorobenzil)-2-difluorometóxi-8-flúor-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,094 g), tetraidrofurano (10 mL) e 1.0 M de solução de hidróxido de lítio aquosa (0,22 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo diluído com água. O pH dessa mistura foi ajustado para 4 pela adição de diidrogenfosfato de sódio e extraído com acetato de etila. Os extratos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio e o solvente removido sob pressão reduzida para fornecer o composto título, 0,090 g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.85 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 6.65 (dd, J = 3.9, 8.7 Hz, 1H), 6.80 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 2.1, 9.8 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.80 (t, J = 72Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 444 $(M+H)^+$, tempo de retenção 13,1 min

167

Exemplo 57: [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2-difluorometóxi-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético



Preparação 57a: éster S-terc-butil de 2-(4-clorobenzil)-ácido 3-oxotiobutírico

O composto título foi preparado pelo método de Preparação 34a utilizando 1-bromometil-4-clorobenzeno e éster S-terc-butil de ácido 3-oxotiobutírico.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.40 (s, 9H), 2.20 (s, 3H), 3.05-3.15 (m, 2H), 3.80 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 2H).

Preparação 57b: 2-(4-clorobenzil)-N-(2-cloro-5-hidróxi fenil) -3-oxobutiramida

O composto título foi preparado pelo método de Preparação 34b utilizando 3-amino-4-clorofenol e éster S-terc-butil de 2-(4-clorobenzil)-ácido 3-oxotiobutírico.

MS: ESI (+ve) (Método B): 352 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,3 min

Preparação 57c: 8-cloro-3-(4-clorobenzil)-5-hidróxi-40metil-1H-quinolin-2-ona

O composto título foi preparado pelo método de Preparação 34c utilizando 2-(4-clorobenzil)-N-(2-cloro-5-hidróxi fenil)-3-oxobutiramida.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2.75 (s, 3H), 4.05 (s, 2H), 6.65 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.20-7.35 (m, 4H), 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 10.35 (br s, 1H), 10.50 (br s, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 334 $(M+H)^+$, tempo de

retenção 3,6 min

Preparação 57d: éster metílico de [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-4-metil-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético

O composto título foi preparado pelo método de Preparação 34d utilizando 8-cloro-3-(4-clorobenzil)-5-hidróxi-4-metil-1H-quinolin-2-ona.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2.60 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.05 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 6.75 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 10.65 (br s, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 406 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,9 min

Preparação 57e: éster metílico de [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2-difluorometóxi-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

O composto título foi preparado pelo método de Preparação 34e utilizando éster metílico de [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-4-metil-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2.85 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H),7.85(t,J = 72Hz,1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 456 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,8 min

Preparação 57f: [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2-difluorometóxi-4-metil quinolin-5- ilóxi] ácido acético

Uma solução de éster metílico [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2-difluorometóxi-4- metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,52 g), metanol (20 mL), água (2,0 mL) e 5.0 M de solução de hidróxido de sódio aquosa (1,0 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. O pH da mistura

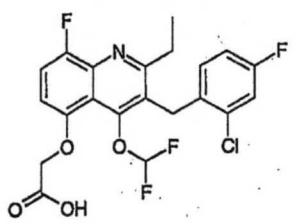
foi ajustado para 5 pela adição de ácido acético glacial e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água e o sólido coletado por filtração, lavado com água e acetonitrila e então seco para fornecer o composto título como um sólido quase branco, 0,41 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2.90 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 6.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 72Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 442 $(M+H)^+$, tempo de retenção 13,5 min

MS: ESI (+ve) (Método B): 442 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,4 min

Exemplo 58: [3-(2-cloro-4-fluorobenzil)-4-difluorometóxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-ilóxi] ácido acético



Preparação 58a: éster metílico de 2-(2-cloro-4-fluorobenzil)-ácido 3-oxopentanóico

Uma suspensão de terc-butóxido de potássio (1,6 g) em tetraidrofurano anidro (25 mL) a 0°C foi tratada com uma mistura de terc-butanol (1,0 mL) e éster metílico de ácido 3-oxopentanóico (1,5 g). Após agitar a 0°C por 45 minutos uma solução de 1-bromometil-2-cloro-4-fluorobenzeno (2,6 g) em tetraidrofurano (5,0 mL) foi adicionada e a mistura resultante agitada em temperatura ambiente por 3 dias. A mistura foi diluída com água e o tetraidrofurano removido sob pressão reduzida. A mistura foi extraída com acetato de etila e os extratos combinados secos sobre

170

sulfato de magnésio e o solvente removido sob pressão reduzida para fornecer o composto título, 3,2 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 273 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,8 min

Preparação 58b: éster metílico de [3-(2-cloro-4-fluorobenzil)-2-etil-8-flúor-4-oxo-1,4-diidroquinolin-5-ilóxi]~ácido acético

Uma mistura de éster metílico de (3-amino-4-fluorofenil) ácido acético (1,1 g), éster metílico de 2-(2-cloro-4-fluorofenil)-ácido 3-oxopentanóico (2,4 g), ácido polifosfórico (5 g) e dioxano (10 mL) foi aquecida a 130°C por 17horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com água e extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados com solução de cloreto de sódio aquosa saturada e secos sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o sólido lavado com éter dietílico e seco para fornecer composto título, 1,5 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 422 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,4 min

Preparação 58c: éster metílico de [3-(2-cloro-4-fluorobenzil)-4-difluorometóxi-2-etila-8-fluoroquinolin-5-ilóxi] ácido acético

O composto título foi preparado pelo método de Preparação 34e utilizando éster metílico de [3-(2-cloro-4-fluorobenzil)-2-etil-8-flúor-4-oxo-1,4-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético.

^1H NMR ($GDCl_3$): δ 1.25 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.80 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 6.55 (dd, J = 6.1, 8.5 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 3.6, 8.9 Hz, 1H), 6.80 (dt, J = 2.5, 8.4 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 75 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 2.5, 8.4 Hz, 1H),7.30(t,J = 8.9Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 472 $(M+H)^+$, tempo de

retenção 4,5 min

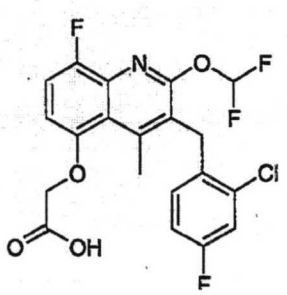
preparação 58d: [3-(2-cloro-4-fluorobenzil)-4-difluorometóxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de éster metílico de [3-(2-cloro-4-fluorobenzil)-4-difluorometóxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-ilóxi] ácido cético (1,2 g), tetraidrofurano (10 mL) e 1.0 M de solução de hidróxido de lítio aquosa (3,0 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o pH do resíduo ajustado para 4 pela adição de diidrogenfosfato de sódio. A mistura foi extraída com acetato de etila e os extratos combinados secos sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer o composto título, 1,1 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 1.20 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.75 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.65 (dd, J = 6.2, 8.7 Hz, 1H), 7.00-7.10 (m, 2H), 7.25 (t, J = 75 Hz, 1H), 7.50-7.60 (m, 2H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 458 $(M+H)^+$, tempo de retenção 12,5 min

Exemplo 59: [3-(2-cloro-4-fluorobenzil)-2-difluorometóxi-8-flúor-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético



Preparação 59a: éster S-terc-butílico de 2-(2-cloro-4-fluorobenzil)-ácido 3-oxotiobutírico

O composto título foi preparado pelo método de

Preparação 34a utilizando 1-bromometil-2-cloro-4-fluorobenzeno e éster S-terc-butílico de ácido 3-oxotiobutírico.

Preparação 59b: 2-(2-cloro-4-fluorobenzil)-N-(2-flúor-5-hidróxi fenil)-3-oxobutiramida.

O composto título foi preparado pelo método de Preparação 34b utilizando 3-amino-4-fluorofenol e éster S-terc-butílico de 2-(2-cloro-4-fluorobenzil)-ácido 3-oxotiobutírico.

MS: ESI (+ve) (Método B): 354 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,2 min

Preparação 59c: 3-(2-cloro-4-fluorobenzil)-8-flúor-5-hidróxi-4-metil-1H-quinolin-2-ona

O composto título foi preparado pelo método de preparação 34c utilizando 2-(2-cloro-4-fluorobenzil)-N-(2-flúor-5-hidróxi fenil)-3-oxobutiramida.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2.50 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 6.55 (dd, J = 4.3, 8.8 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 6.4, 8.6 Hz, 1H), 7.05 (dt, J = 2.7, 8.6 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.8, 10.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 2.7, 8.8 Hz, 1H), 10.20 (s, 1H), 11.45 (s, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 336 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,3 min

Preparação 59d: éster metílico [3-(2-cloro-4-fluorobenzil)-8-flúor-4-metil-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético

O composto título foi preparado pelo método de Preparação 36d utilizando 3-(2-cloro-4fluorobenzil)-8-flúor-5-hidróxi-4-metil-1H-quinolin-2-ona.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2.55 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.05 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70 (dd, J = 4.0, 9.1 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 6.2, 8.6 Hz, 1H), 7.05 (dt, J = 2.7, 8.6 Hz, 1H),

7.35 (dd, J = 9.1, 10.0 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 2.7, 8.8 Hz, 1H), 11.70 (s, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 408 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,7 min

Preparação 59e: éster metílico de [3-(2-cloro-4-fluorobenzil)-2-difluorometóxi-8-flúor-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

O composto título foi preparado pelo método de Preparação 34e utilizando éster metílico de [3-(2-cloro-4-fluorobenzil)-8-flúor-4-metil-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 2.8 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.60-6.65 (m, 2H), 6.80 (m, 1H), 7.20 (dd, J = 2.6, 8.5 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 72.5 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 458 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,6 min

Preparação 59f: [3-(2-cloro-4-fluorobenzil)-2-difluorometóxi-8-flúor-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

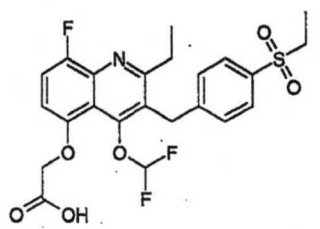
Uma mistura de éster metílico de [3-(2-cloro-4-fluorobenzil)-2-difluorometóxi-8-flúor-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,20 g), tetraidrofurano (3,0 mL) e 1.0 M de solução de hidróxido de lítio aquosa (0,45 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo diluído com água. O pH de mistura foi ajustado para 4 pela adição de diidrogenfosfato de sódio e o precipitado resultante coletado por filtração e seco para fornecer o composto título como um sólido branco, 0,18 g.

^1H NMR (DMSO-d6): δ 2.80 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 6.75 (dd, J = 6.1, 8.8 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 4.0, 8.8

Hz, 1H), 7.05 (dt, J = 2.7, 8.5 Hz, 1H), 7.45-7.55 (m, 2H), 7.80 (t, J = 72 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 444 $(M+H)^+$, tempo de retenção 12,9 min

Exemplo 60: [4-difluorometóxi-3-(4-etanossulfonil benzil)-2-etil-8-fluoroquinolin-5-ilóxi] ácido acético



Preparação 60a: éster metílico de 2-(4-etanossulfonil benzil)-ácido 3-oxopentanóico

O composto título foi preparado pelo método de Preparação 34a utilizando 1-bromometil-4-etanossulfonil benzeno e éster metílico de ácido 3-oxopentanóico.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.00 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.25 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 3.10 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.80 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

Preparação 60b: éster metílico de [3-(4-etanossulfonil benzila)-2etila-8-flúor-4-oxo-1,4-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de éster metílico de (3-amino-4-fluorofenóxi) ácido acético (0,90 g), éster metílico de 2-(4-etanossulfonil benzila)-ácido 3-oxopentanóico (1,4 g), ácido polifosfórico (10 g) e dioxano (10 mL) foi aquecida a 120°C por 17 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com água e extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados com água, secos sobre sulfato de magnésio e o solvente removido sob pressão reduzida para fornecer composto título, 1,9 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 462 $(M+H)^+$, tempo de

175

retenção 2,7 min

Preparação 60c: éster metílico de [4-difluorometóxi-3-(4-etanossulfonil benzil)-2-etil-8-fluoroquinolin-5- ilóxi] ácido acético

Uma mistura de éster metílico de [3-(4-etanossulfonil benzil)-2-etil-8-flúor-4-oxo-1,4-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético (1,9 g), N,N-dimetil formamida (30 mL), carbonato de potássio (1,7 g), e éster clorodifluorometil de ácido acético (2,2 mL) foi agitada a 70°C por 3 dias. A mistura foi diluída com solução de cloreto de amônio aquosa saturada, extraída com acetato de etila e os extratos combinados lavados com solução de cloreto de sódio aquosa saturada e então secos sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e purificação do resíduo por coluna SCX2 Isolute, eluindo com metanol e então 2.0 M de amônia em metanol forneceu o composto título, 0,090 g.

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 1.20 (m, 6H), 2.90 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.20 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.55 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 6.95 (dd, J = 3.7, 8.8 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 75 Hz, 1H), 7.35-7.50 (m,3H), 7.80 (m,2H).

Preparação 60d: [4-difluorometóxi-3-(4-etanossulfonil benzil)-2-etila-8-fluoroquinolin-5-ilóxi] ácido acético

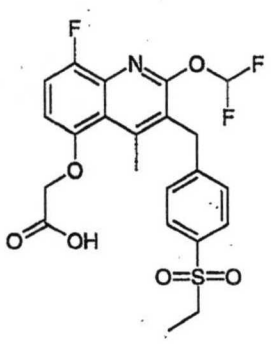
Uma mistura de éster metílico de [4-difluorometóxi-3-(4-etanossulfonil benzila)-2-etil-8-fluoroquinolin-5- ilóxi] ácido acético (0,080 g), metanol (2,0 mL), tetraidrofurano (2,0 mL), água (2,0 mL) e hidróxido de lítio (0,006 mg) foi agitada em temperatura ambiente por 45 minutos. A mistura foi acidificada pela adição de 1.0 M ácido clorídrico aquoso e purificada por HPLC de fase inversa preparativa utilizando um gradiente durante 30 minutos de acetonitrila em água para fornecer o

composto título como um sólido quase branco, 0,025 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 1.05 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.45 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.80 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.25 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 7.00 (dd, J = 3.6, 8.8 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 75 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.55 (dd, J = 8.8, 10.0 Hz, 1H),7.80(d,J = 8.3Hz, 2H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 498 $(M+H)^+$, tempo de retenção 10,2 min

Exemplo 61: [2-difluorometóxi-3-(4-etanossulfonil benzil)-8-flúor-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético



Preparação 61a: éster S-terc-butil 2-(4-etanossulfonil benzil)-ácido 3-oxotiobutírico

O composto título foi preparado pelo método de Preparação 34a utilizando 1-bromometil-4-etanossulfonil benzeno e éster S-terc-butil de ácido 3-oxotiobutírico.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.30 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.50 (s; 9H), 1.80 (s, 3H), 3.10 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 2H).

preparação 61b: 2-(4-etanossulfonil benzil)-N-(2-flúor-5-hidróxi fenil)-3-oxobutiramida

O composto título foi preparado pelo método de Preparação 34b utilizando 3-amino-4-fluorofenol e éster S-terc-butil de 2-(4-etanossulfonil benzil)-ácido 3-oxotiobutírico

Preparação 61c: 3-(4-etanossulfonil benzil)-8-flúor-5-hidróxi-4-metil-1H-quinolin-2-ona

O composto título foi preparado pelo método de Preparação 34c utilizando 2-(4-etanossulfonil benzil)-N-(2-flúor-5-hidróxi fenil)-3-oxobutiramida

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 1.05 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.20 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 6.50 (dd, J = 4.2, 8.7 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 10.20 (br s, 1H), 11.45 (s 1H).

Preparação 61d: éster metílico de [3-(4-etanossulfonil benzil)-8-flúor-4-metil-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético

O composto título foi preparado pelo método de Preparação 34d utilizando 3-(4-etanossulfonil benzila)-8-flúor-5-hidróxi-4-metil-1H-quinolin-2-ona

MS: ESI (+ve) (Método B): 448 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,0 min.

Preparação 61e: éster metílico de [2-difluorometóxi-3-(4-etanossulfonilbenzil)-8-flúor-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de éster metílico de [3-(4-etanossulfonil benzil)-8-flúor-4-metil-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido cético (0,33 g), N,N-dimetil formamida (5,0 mL), carbonato de potássio (0,16 g) e éster clorodifluorometil de ácido acético (1,2 mL) foi agitada a 70°C por 3 dias. A mistura foi diluída com solução de cloreto de amônio aquosa saturada, extraída com acetato de etila e os extratos combinados lavados com solução de cloreto de sódio aquosa saturada e então secos sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e purificação do resíduo por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com diclorometano forneceu título como um sólido branco, 0,10 g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.25 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.90 (s, 3H), 3.10 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.35 (s, 2H), 4.75

179

(s, 2H), 6.65 (dd, J = 3.9, 8.8 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (t, J = 73 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 498 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,9 min.

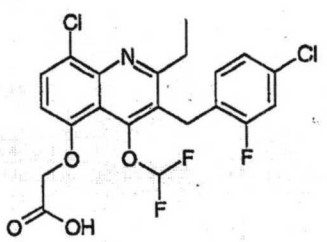
Preparação 61f: [2-difluorometóxi-3-(4-etanossulfonil benzila)-8-flúor-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de éster metílico de [2-difluorometóxi-3-(4-etanossulfonil benzil)-8-flúor-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,10 g), metanol (2,0 mL), tetraidrofurano (2,0 mL), água (2,5 mL) e hidróxido de lítio (0,017 mg) foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi acidificada pela adição de 1.0 M ácido clorídrico aquoso e purificada por HPLC de fase inversa preparativa, utilizando um gradiente durante 30 minutos de acetonitrila em água para fornecer composto título como um sólido branco, 0,070 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 1.05 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.90 (s, 3H), 3.25 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 6.95 (dd, J = 4.0, 8.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 8.9, 9.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.85 (t, J = 72 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 484 $(M+H)^+$, tempo de retenção 10,8 min.

Exemplo 62: [8-cloro-3-(4-cloro-2-fluorobenzil)-4-difluorometóxi-2-etil quinolin-5-ilóxi] ácido acético



Preparação 62a: éster metílico de 2-(4-cloro-2-fluorobenzil)-ácido 3-oxopentanóico

Uma suspensão de terc-butóxido de potássio (1,6 g) em tetraidrofurano anidro (75 mL) a 0°C foi tratada com uma mistura de terc-butanol (1,0 mL) e éster metílico de ácido 3-oxopentanóico (1,5 g). Após agitação a 0°C por 45 minutos uma solução de 1-bromometil-4-cloro-2-fluorobenzeno (2,6 g) em tetraidrofurano (25 mL) foi adicionada e a mistura resultante agitada em temperatura ambiente por 17 horas. A mistura foi diluída com água e o tetraidrofurano removido sob pressão reduzida. A mistura foi extraída com acetato de etila e os extratos combinados lavados com solução de cloreto de sódio aquosa saturada e então seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de acetato de etila e cicloexano (1:19 a 1:9 por volume) para fornecer o composto título, 1,4 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 273 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,8 min.

Preparação 62b: éster metílico de [8-cloro-3-(4-cloro-2-fluorobenzil)-2-etil-4-oxo-1,4-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de éster metílico de (3-amino-4-clorofenóxi) ácido acético (0,37 g), éster metílico de 2-(4-cloro-2-fluorobenzil)-ácido 3-oxopentanóico (0,60 g), ácido polifosfórico (3 g) e dioxano (10 mL) foi aquecida a 120°C por 23 horas. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com água e extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados com água, secos sobre sulfato de magnésio e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma

181

mistura de acetato de etila e cicloexano (1:4 a 1:1 por volume) para fornecer o composto título, 0,082 g.

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.85 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.00-7.10 (m, 2H), 7.15 (dd, J = 1.8, 9.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 438 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,8 min.

Preparação 62c: éster metílico de [8-cloro-3-(4-cloro-2-fluorobenzil)-4-difluorometóxi-2-etil-quinolin-5-ilóxi] ácido acético

O composto título foi preparado pelo método de Preparação 34e utilizando éster metílico de [8-cloro-3-(4-cloro-2-fluorobenzil)-2-etil-4-oxo-1,4-diidro quinolin-5-ilóxi] ácido acético

MS: ESI (+ve) (Método B): 488 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,8 min.

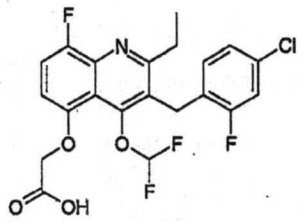
Preparação 62d: [8-cloro-3-(4-cloro-2-fluorobenzil)-4-difluorometóxi-2-etil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de éster metílico de [8-cloro-3-(4-cloro-2-fluorobenzil)-4-difluorometóxi-2-etil-quinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,075 g), tetraidrofurano (2,0 mL) e 1.0 M de solução de hidróxido de lítio aquosa (0,20 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo diluído com água. O pH de mistura foi ajustado para 4 pela adição de diidrogenfosfato de sódio e extraído com acetato de etila. Os extratos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio e solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi cristalizado a partir de uma mistura de acetonitrila e água para fornecer o composto título, 0,057 g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.35 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.90 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.35 (t = J 75 Hz, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz).

MS: ESI (+ve) (Método A): 474 $(M+H)^+$, tempo de retenção 13,8 min.

Exemplo 63: [3-(4-cloro-2-fluorobenzil)-4-difluorometóxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-ilóxi] ácido acético



Preparação 63a: éster metílico de [3-(4-cloro-2-fluorobenzil)-2-etil-8-flúor-4-oxo-1,4-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de éster metílico de (3-amino-4-fluorofenóxi) ácido acético (0,80 g), éster metílico de 2-(4-cloro2-fluorobenzil)-ácido 3-oxopentanóico (1,4 g), ácido polifosfórico (5 g) e dioxano (10 mL) foi aquecida a 120°C por 23 horas. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com água e extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados com água, secos sobre sulfato de magnésio e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma umidade de acetato de etila e cicloexano (3:7 a 7:10 por volume) para fornecer o composto título, 0,20 g.

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.08 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 6.65 (m 1H), 7.00-7.15 (m, 3H), 7.35 (t, J = 9.7 Hz, 1H).

Preparação 63b: éster metílico de [3-(4-cloro-2-fluorobenzil)-4-difluorometóxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de éster metílico de [3-(4-cloro-2-fluorobenzil)-2-etila-8-flúor-4-oxo-1,4-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,20 g), N,N-dimetil formamida (3,0 mL), carbonato de potássio (0,20 g) e éster clorodifluorometil de ácido acético (0,15 mL) foi agitada a 80°C por 4 dias. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secos sobre sulfato de magnésio e o solvente removido sob pressão reduzida. A purificação do resíduo por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de cicloexano e diclorometano (1:4 por volume) forneceu o composto título, 0,071 g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.30 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.90 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 4.35 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 6.65-6.75 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.25-7.35 (m, 2H).

Preparação 63: [3-(4-cloro-2-fluorobenzil)-4-difluorometóxi-2-etila-8-fluoroquinolin-5-ilóxi] ácido acético

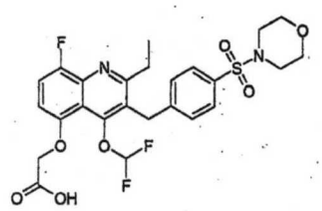
Uma mistura de éster metílico de [3-(4-cloro-2-fluorobenzil)-4-difluorometóxi-2-etila-8-fluoroquinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,071 g), tetraidrofurano (5,0 mL) e 1.0 M de solução de hidróxido de lítio aquosa (0,30 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com água. O pH da mistura foi ajustado para 4 pela adição de diidrogenfosfato de sódio e extraído com acetato de etila. Os extratos combinados foram secos sobre sulfato de

magnésio e o solvente removido sob pressão reduzida para fornecer composto título, 0,064 g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.3 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.90 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.85 . (s, 2H), 6.70 (m, 1H), 6.75 (dd, J = 3.6, 8.7, Hz, 1H), 6.90(t, J = 75 Hz, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 2.1, 9.7 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 9.3 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 458 $(M+H)^+$, tempo de retenção 12,7 min.

Exemplo 64: {4-difluorometóxi-2-etil-8-flúor-3-[4-(morfolina-4-sulfonil) benzila] quinolin-5-ilóxi} ácido acético



Preparação 64a: 4-(4-bromometil benzenossulfonil) morfolina

Uma solução de cloreto de 4-bromometil benzenossulfonil (0,81 g) em éter dietílico anidro (5,0 mL) a -10°C foi tratada com uma solução de morfolina (0,26 mL) e trietil amina (0,46 mL) em éter dietílico anidro (5,0 mL). A mistura resultante foi aquecida à temperatura ambiente durante 1 hora e então agitada nessa temperatura por 17 horas. A mistura foi diluída com água, extraída com diclorometano e os extratos combinados lavados com solução de cloreto de sódio aquosa saturada e então secos sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de acetato de etila e cicloexano (3:7 por volume) para fornecer composto título, 0,53 g.

185

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 2.95 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 4.65 (s, 2H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 2H).

Preparação 64b: éster metílico de 2-[4-(morfolina-4-sulfonil) benzila]-3-ácido oxopentanóico

Uma suspensão de terc-butóxido de potássio (0,26 g) em tetraidrofurano anidro (40 mL) a 0°C foi tratada com uma mistura de terc-butanol (1,0 mL) e éster metílico de ácido 3-oxopentanóico (0,25 mL). A mistura foi agitada a 0°C por 45 minutos e então uma solução de 4-(4-bromo metil benzenossulfonil) morfolina (0,53 g) em tetraidrofurano (10 mL) foi adicionada e a mistura resultante aquecida até a temperatura ambiente durante 1 hora e então agitada nessa temperatura por 17 horas. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo diluído com água e extraído com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados com solução de cloreto de sódio aquosa saturada e secos sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de acetato de etila e cicloexano (1:1 por volume) para fornecer o composto título, 0,41 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 370 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,2 min.

Preparação 64c: éster metílico de [2-etil-8-flúor-3-[4-(morfolina-4-sulfonil) benzila]-4-oxo-1,4-diidroquinolin-5- ilóxi] ácido acético

Uma mistura de éster metílico de (3-amino-4-fluorofenóxi) ácido acético (0,22 g), éster metílico de 2-[4-(morfolina-4-sulfonil) benzila]-ácido 3-oxopentanóico (0,41 g), ácido polifosfórico (1 g) e dioxano (20 mL) foi aquecida a 130°C por 18 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com água e extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram secos sobre

sulfato de magnésio e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de acetato de etila, diclorometano e metanol (1:4:0 a 1:1:0 a 0:9:1 por volume) para fornecer o composto título, 0,14 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 1.00 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.70 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.80 (m, 4H), 3.60 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 6.65 (m, 1H), 7.40 (m, 1H) 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 11.10 (br s, 1H).

Preparação 64d: éster metílico de {4-difluorometóxi-2-etil-8-flúor-3-(4-morfolina-4-sulfonil) benzil] quinolin-5-ilóxi} ácido acético

Uma mistura de éster metílico de {2-etil-8-flúor-3-[4-(morfolina-4-sulfonil) benzila]-4-oxo-1,4-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético (0,14 g), N,N-dimetil formamida (3,0 mL), carbonato de potássio (0,12 g) e éster clorodifluorometil de ácido acético (0,15 mL) foi agitada a 80°C por 17 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com água e extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio e o solvente removido sob pressão reduzida. A purificação do resíduo por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de cicloexano e diclorometano (1:1 por volume) forneceu o composto título, 0,092 g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.90 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.95 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 6.70 (dd, J = 3.7, 8.7 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 75 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (dd, J = 8.7, 9.6 Hz, 1H), 7.65 (J = 8.3 Hz, 2H).

187

Preparação 64e: {4-difluorometóxi-2-etil-8-flúor-3-[4-(morfolina-4-sulfonil) benzil] quinolin-5-ilóxi}^ácido acético

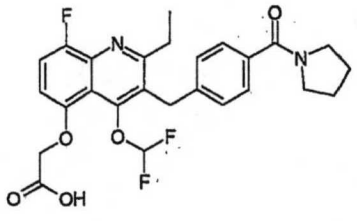
Uma mistura de éster metílico de {4-difluorometóxi-2-etil-8-flúor-3[4-(morfolina-4-sulfonil) benzil]quinolin-5-ilóxi} ácido acético (0,16 g), tetraidrofurano (5,0 mL) e 1.0 M de solução de hidróxido de lítio aquosa (0,32 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com água. O pH de mistura foi ajustado para 4 pela adição de diidrogenfosfato de sódio e extraído com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados com solução de cloreto de sódio aquosa saturada e secos sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo triturado com uma mistura de acetonitrila e água para fornecer o composto título, 0,083 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 1.15 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.80 (m, 6H), 3.60 (m, 4H), 4.45 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 7.00 (dd, J = 3.7 Hz, 8.9 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 75 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.55 (dd, J = 8.9, 10.1 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 2H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 555 $(M+H)^+$, tempo de retenção 10,0 min.

MS: ESI (+ve) (Método B): 555 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,5 min.

Exemplo 65: {4-difluorometóxi-2-etil-8-flúor-3-[4-(pirrolidina-1-carbonil) benzil]quinolin-5-ilóxi] ácido acético



188

Preparação 65a: (4-clorometil fenil) pirrolidina-1-il metanona

Uma solução de cloreto de 4-clorometil benzoíla (5,0 g) e pirrolidina (2,2 mL) em diclorometano (30 mL) a 0°C foi tratada com etil diisopropil amina (5,2 mL). A mistura resultante foi aquecida à temperatura ambiente durante 1 hora e então agitada nessa temperatura por 2 horas. A mistura foi diluída com 1.0 M de ácido clorídrico aquoso, extraída com diclorometano e os extratos combinados lavados com solução de cloreto de sódio aquosa saturada e então secos sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer o composto título, 6,0 g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.85-2.00 (m, 4H), 3.40 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4,60 (s, 2H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 2H).

Preparação 65b: éster metílico de 3-oxo-2[4-(pirrolidina-1-carbonil) benzil] ácido pentanóico

Uma suspensão de terc-butóxido de potássio (1,4 g) em tetraidrofurano anidro (40 mL) a 0°C foi tratada com uma mistura de terc-butanol (1,0 mL) e éster metílico de ácido 3-oxopentanóico (1,3 mL). A mistura foi agitada a 0°C por 45 minutos e então uma solução de (4-clorometil fenil) pirrolidina-1-il metanona (2,0 g) em tetraidrofurano (10 mL) foi adicionada e a mistura resultante aquecida a 70°C por 24 horas. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente, diluída com água e o tetraidrofurano removido sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com acetato de etila e os extratos combinados lavados com solução de cloreto de sódio aquosa saturada e secos sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de acetato de etila e

189

cicloexano (3:7 por volume) para fornecer o composto título, 1,1 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 318 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,0 min.

Preparação 65c: éster metílico de [2-etil-8-flúor-4-oxo-3-[4-(pirrolidina-1-carbonil)benzila]-1,4-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de éster metílico (3-amino-4-fluorofenóxi) ácido acético (0,39 g), éster metílico de 3-oxo-2-[4-(pirrolidina-1-carbonil) benzil] ácido pentanóico (1,0 g), ácido polifosfórico (2 g) e dioxano (20 mL) foi aquecida a 120°C por 18 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com água e extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de diclorometano e metanol (9:1 por volume) para fornecer o composto título, 0,25 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 467 $(M+H)^+$, tempo de retenção 2,7 min.

Preparação 65d: éster metílico de {4-difluorometóxi-2-etil-8-flúor-3-[4-(pirrolidina-1-carbonil)benzil]quinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de éster metílico de {2-etil-8-flúor-4-oxo-3-[4-(pirrolidina-1-carbonil) benzil]-1,4-diidroquinolin-5- ilóxi] ácido acético (0,25 g), N,N-dimetil formamida (5,0 mL), carbonato de potássio (0,22 g), e éster clorodifluorometil de ácido acético (0,28 mL) foi agitada a 80°C por 17 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com água e extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio e o solvente removido sob pressão

190

reduzida. A purificação do resíduo por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de cicloexano e diclorometano (1:1 por volume) forneceu o composto título, 0,14 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 517 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,7 min.

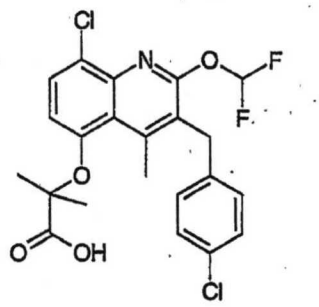
Preparação 65e: {4-(difluorometóxi-2-etil-8-flúor-3-[4-(pirrolidina-1-carbonil) benzil] quinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de éster metílico de {4-difluorometóxi-2-etil-8-flúor-3-[4-(pirrolidina-1-carbonil) benzil] quinolin -5-ilóxi] ácido acético (0,14 g), tetraidrofurano (3,0 mL) e 1.0 M de solução de hidróxido de lítio aquosa (0,55 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com água. O pH da mistura foi ajustado para 4 pela adição de diidrogenfosfato de sódio e o precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com água e seco para fornecer o composto título, 0,11 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 1.15 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.75 (m, 4H), 2.85 (q, J = 7.4 Hz! 2H), 3.35 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 7.00 (dd, J = 3.8, 8.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 75 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 8.8, 10.1 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 503 $(M+H)^+$, tempo de retenção 9,4 min.

Exemplo 66: 2-[8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2-difluorometóxi-4-metil quinolin-5-ilóxi]-2- ácido metil propiônico



Preparação 66a: éster metílico de 2-[8-cloro-3-(4-clorobenzil)-4-metil-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-ilóxi]-2-ácido metil propiônico

Uma mistura de 8-cloro-3-(4-clorobenzil)-5-hidróxi-4 -metil-1H-quinolin-2-ona (0,14 g), N,N-dimetil formamida (10 mL), hidreto de sódio (60% em óleo, 0,020 g) e éster metílico de 2-bromo-2-ácido metil propiônico (0,11 g) foi agitada a 100°C por 3 dias. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com água e extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de acetato de etila e cicloexano (3:7 por volume) para fornecer o composto título, 0,056 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 434 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,3 min

Preparação 66b: éster metílico de 2-[8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2-difluorometóxi-4-metil quinolin-5-ilóxi]-2- ácido metil propiônico

O composto título foi preparado pelo método da Preparação 65d utilizando éster metílico de 2-[8-cloro-3-

(4-clorobenzil)-4-metil-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-ilóxi]-2-ácido metil propiônico

MS: ESI (+ve) (Método B): 484 $(M+H)^+$, tempo de retenção 5,0 min

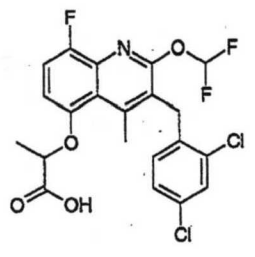
Preparação 66c: 2-[8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2-difluorometóxi-4-metil quinolin-5-ilóxi]-2- ácido metil propiônico

Uma mistura de éster metílico de 2-[8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2-difluorometóxi-4-metil quinolin-5-ilóxi]-2-ácido metil propiônico (0,030 g), tetraidrofurano (2,0 mL) e 1.0 M de solução de hidróxido de lítio aquosa (2,0 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 24 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida, diluído com água e o pH ajustado para 4 pela adição de diidrogenfosfato de sódio. A mistura foi extraída com acetato de etila e os extratos combinados secos sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer o composto título, 0,027 g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.75 (s, 6H), 2.85 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 6.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 73 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 470 $(M+H)^+$, tempo de retenção 13,7 min

Exemplo 67: 2-[3-(2,4-diclorobenzil)-2-difluorometóxi-8-flúor-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido propiônico



193

Preparação 67a: éster metílico de 2-[3-(2,4-diclorobenzil)-8-flúor-4-metil-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido propiônico

O composto título foi preparado pelo método da Preparação 34d utilizando 3-(2,4-diclorobenzil)-8-flúor-5-hidróxi-4-metil-1H-quinolin-2-ona e éster metílico de ácido 2-bromopropiônico.

MS: ESI (+ve) (Método B): 438 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,2 min

Preparação 67b: éster metílico de 2-[3-(2,4-diclorobenzil)-2- difluorometóxi-8-flúor-4- metil quinolin-5- ilóxi] ácido propiônico

O composto título foi preparado pelo método de Preparação 65d utilizando éster metílico de 2-[3-(2,4-diclorobenzil)-8-flúor-4-metil-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido propiônico.

MS: ESI (+ve) (Método B): 488 $(M+H)^+$, tempo de retenção 5,0 min

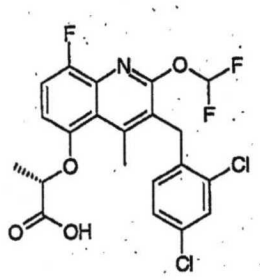
Preparação 67c: 2-[3-(2,4-diclorobenzil)-2-difluorometóxi-8-flúor-5- metil quinolin-5- ilóxi] ácido propiônico

Uma mistura de éster metílico de 2-[3-(2,4-diclorobenzil)-2-difluorometóxi-8-flúor-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido propiônico (0,15 g), metanol (5,0 mL), água (0,2 mL) e 5,0 M solução de hidróxido de lítio aquosa (0,090 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 24 horas. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi acidificado pela adição de ácido acético glacial e o precipitado resultante coletado por filtração, lavado com água e uma mistura de água e metanol (1:1 por volume) e então seco para fornecer o composto título como um sólido branco, 0,13 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 1.50 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 2.75 (s, 3H), 4.15 (s, 2H), 4.95 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 2.2, 8.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 2.2, 8.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 9.0, 10 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 72 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 474 $(M+H)^+$, tempo de retenção 14,0 min

Exemplo 68: (S)-2-[3-(2,4-diclorobenzil)-2-difluoro metóxi-8-flúor-4-metil quinolin-5- ilóxi] ácido propiônico



Preparação 68a: éster metílico de (S)-2-[3-(2,4-diclorobenzil) -8- flúor-4-metil-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5- ilóxi] ácido propiônico

Uma mistura de 3-(2,4-diclorobenzil)-8-flúor-5-hidróxi-4-metil-1H- quinolin-2-ona (0,40 g), N,N-dimetil formamida (5,0 mL), carbonato de potássio (0,17 g) e éster metílico de (R)-2-ácido cloropropiônico (0,15 g) foi agitada a 40°C por 24 horas. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secos sobre sulfato de magnésio e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de tolueno, diclorometano e acetato de etila (1:1:0 a 0:1:0 a 0:10:1 por volume) para fornecer o composto título como um sólido creme, 0,21 g.

195

MS: ESI (+ve) (Método B): 438 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,2 min

Preparação 68b: éster metílico de (S)-2-[3-(2,4-diclorobenzil)-2-difluorometóxi-8-flúor-4- metil quinolin-5-ilóxi] ácido propiônico

O composto título foi preparado pelo método de Preparação 65d utilizando éster metílico de (S)-2-[3-(2,4-diclorobenzil)-8-flúor-4-metil-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido propiônico.

MS: ESI (+ve) (Método B): 488 $(M+H)^+$, tempo de retenção 5,0 min

Preparação 68c: (S)-2-[3-(2,4-diclorobenzil)-2-difluorometóxi-8-flúor-4- metil quinolin-5-ilóxi] ácido propiônico

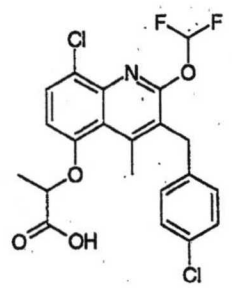
Uma mistura de éster metílico de (S)-2-(2,4-diclorobenzil)-2-difluorometóxi-8-flúor-4- metil quinolin-5-ilóxi] ácido propiônico (0,070 g), metanol (3,0 mL), água (0,1 mL) e 5.0 M de solução de hidróxido de lítio aquosa (0,060 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas. A mistura foi acidificada pela adição de ácido acético glacial e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi triturado com água para fornecer composto título como um sólido branco, 0,067 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 1.45 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 2.75 (s, 3H), 4.15 (s, 2H), 4.65 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 4.2, 8^8 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 2.2, 8.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.8, 9.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 72 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 474 $(M+H)^+$, tempo de retenção 14,0 min

196

Exemplo 69: 2-[8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2-difluorometóxi-4- metil quinolin-5-ilóxi] ácido propiônico



Preparação 69a: éster metílico de 2-[8-cloro-3-(4-clorobenzil)-4-metil-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido propiônico

O composto título foi preparado pelo método de Preparação 34d utilizando 8-cloro-3-(4-clorobenzil)-5-hidróxi-4-metil-1H-quinolin-2-ona e éster metílico de ácido 2-bromopropiônico.

MS: ESI (+ve) (Método B): 420 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,1 min

Preparação 69b: éster metílico de 2-[8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2-difluorometóxi-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido propiônico

O composto título foi preparado pelo método de Preparação 65d utilizando éster metílico de 2-[8-cloro-3-(4-clorobenzil)-4-metil-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido propiônico.

MS: ESI (+ve) (Método B): 470 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,8 min

Preparação 69c: 2-[8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2-difluorometóxi-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido propiônico

Uma mistura de éster metílico de 2-[8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2-difluorometóxi-4- metil quinolin-5- ilóxi] ácido propiônico (0,22 g), tetraidrofurano (3,0 mL) e 1.0 M de solução de hidróxido de lítio aquosa (1,0 mL) foi

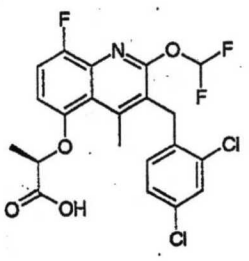
192

agitada em temperatura ambiente por 3 horas. A mistura foi acidificada pela adição de diidrogenfosfato de sódio, concentrada sob pressão reduzida e o resíduo extraído com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secos sobre sulfato de magnésio e o solvente removido sob pressão reduzido para fornecer o composto título, 0,20 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 1.60 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.85 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 5.10 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.90 (t, J = 72 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 456 $(M+H)^+$, tempo de retenção 13,80 min

Exemplo 70: (R)-2-[3-(2,4-diclorobenzil)-2-difluorometóxi-8- flúor-4-metil quinolin-5- ilóxi] ácido propiônico



Preparação 70a: éster metílico de (R)-2-[3-(2,4-diclorobenzil)-8-flúor-4-metil-2-oxo-1,2- diidroquinolin-5-ilóxi] ácido propiônico

Uma mistura de 3-(2,4-diclorobenzil)-8-flúor-5-hidróxi-4-metil -1H- quinolin-2-ona (0,30 g), N,N-dimetil formamida (4,0 mL), carbonato de potássio (0,13 g) e éster metílico de (S)-2-ácido cloropropiônico (0,11 g) foi agitada a 45°C por 3 dias. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secos sobre sulfato de magnésio e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por

198

cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de diclorometano e acetato de etila (1:0 a 6:4 por volume) para fornecer o composto título como um sólido pêssego pálido, 0,17 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 438 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,2 min

Preparação 70b: éster metílico de (R)-2-[3-(2,4-diclorobenzil)-2-difluorometóxi-8-flúor-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido propiônico

O composto título foi preparado pelo método de Preparação 65d utilizando éster metílico de (R)-2-[3-(2,4-diclorobenzil)-8-flúor-4-metil-2-oxo -1,2- diidroquinolin-5- ilóxi] ácido propiônico.

MS: ESI (+ve) (Método B): 488 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,9 min

Preparação 70c: (R)—2-[3-(2,4-diclorobenzil)-2-difluorometóxi-8-flúor-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido propiônico

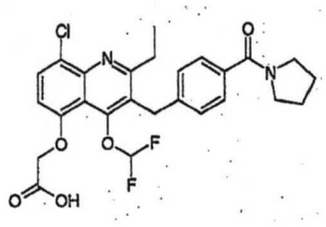
Uma mistura de éster metílico de (R)-2-[3-(2,4-diclorobenzil)-2-difluorometóxi-8-flúor-4-metil quinolin-5-ilóxi] ácido propiônico (0,054 g), metanol (2,0 mL), água (0,1 mL) e 5.0 M de solução de hidróxido de lítio aquosa (0,044 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 15 horas. A mistura foi acidificada pela adição de ácido acético glacial, diluída com água e o precipitado resultante coletado por filtração para fornecer o composto título como um sólido branco, 0,048 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 1.50 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 2.75 (s, 3H), 4.15 (s, 2H), 4.85 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 4.0, 9.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 2.1, 8.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 9.0, 9.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 72 Hz, 1H).

199

MS: ESI (+ve) (Método A): 474 $(M+H)^+$, tempo de retenção 14,4 min

Exemplo 71: {8-cloro-4-difluorometóxi-2- etil-3-[4-(pirrolidina-1-carbonil) benzil] quinolin-5- ilóxi] ácido acético



Preparação 70a: éster metílico de {8-cloro-2-etil-4-oxo-3- [4-(pirrolidina-1-carbonil) benzila]-1,4-diidroquinolin-5-ilóxi} ácido acético

Uma mistura de éster metílico de (3-amino-4-clorofenóxi) ácido acético (1,0 g), éster metílico de 3-oxo-2-[4-(pirrolidina-1-carbonil) benzil] ácido pentanóico (1,9 g), ácido polifosfórico (6,0 g) e dioxano (20 mL) foi aquecida a 120°C por 18 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com água e extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de diclorometano, acetato de etila e metanol (9:1:0 a 0:9:1 por volume) para fornecer o composto título, 0,079 g.
MS: ESI (+ve) (Método B): 483 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,0 min

Preparação 70b: éster metílico de {8-cloro-4-difluorometóxi-2-etil-3-[4-(pirrolidina-1-carbonil) benzila] quinolin-5-ilóxi} ácido acético

Os compostos títulos foram preparados pelo método de Preparação 65d utilizando éster metílico de {8-cloro-2-

etil-4-oxo-3-[4-(pirrolidina-1-carbonil) benzil]-1,4-diidroquinolin-5- ilóxi} ácido acético.

MS: ESI (+ve) (Método B): 533 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,1 min

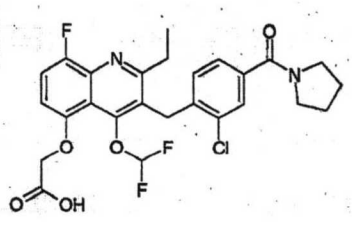
Preparação 70c: {8-cloro-4-difluorometóxi-2-etil-3-[4- (pirrolidina-1-carbonil) benzil] quinolin-5-ilóxi} ácido acético

Uma mistura de éster metílico de {8-cloro-4-difluorometóxi-2-etil-3-[4- (pirrolidina-1- carbonil) benzil] quinolin-5-ilóxi} ácido acético (0,037 g), tetraidrofurano (3,0 mL) e 1.0 M de solução de hidróxido de lítio aquosa (1,0 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, acidificada pela adição de diidrogenfosfato de sódio e extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio e o solvente removido sob pressão reduzida para fornecer o composto título, 0,034 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 1.15 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.70-1.80 (m, 4H), 2.80 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.40 (m, 4H), 4.35 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.5 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 519 $(M+H)^+$, tempo de retenção 11,1 min

Exemplo 72: {3-[2-cloro-4-(pirrolidina-1-carbonil) benzil]-4-difluorometóxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-ilóxi} ácido acético



Preparação 72a: 4-bromometil-3-clorobenzonitrila

Uma mistura de 3-cloro-4-metil benzonitrila (4,8 g), N-bromossuccinimida (5,5 g), peróxido de dibenzoíla (0,43 g) e tetracloreto de carbono (30 mL) foi aquecida em refluxo por 2 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, filtrada e lavada com diclorometano. O filtrado foi lavado com água, seco sobre sulfato de sódio e o solvente removido sob pressão reduzida. A purificação do resíduo por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de cicloexano e acetato de etila (1:0 a 19:1 por volume) forneceu o composto título, 4,1 g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 4.55 (s, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.70 (m, 1H).

Preparação 72b: 4-bromometil-3- ácido clorobenzóico

Uma mistura de 4-bromometil-3-clorobenzonitrila (0,24 g) e solução de brometo de hidrogênio (48% em peso em água, 3,0 mL) foi aquecida durante a noite em um frasco vedado a 100°C. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com água e extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram extraídos com solução de carbonato de potássio aquosa diluída e os extratos aquosos combinados foram acidificados pela adição de 1.0 M de ácido clorídrico aquoso e então extraídos com acetato de etila. Os extratos combinados foram secos sobre sulfato de sódio e então solvente removido sob pressão reduzida para fornecer o composto título como um sólido branco, 0,10 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 250 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,2 min

Preparação 72c: (4-bromometil-3-clorofenil) pirrolidin-1-il metanona

Uma mistura de 4-bromometil-3- ácido clorobenzóico (0,090 g) e cloreto de tionila (3,0 mL) foi aquecida a 85°C por 90 minutos. A mistura foi resfriada à

temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em diclorometano e a solução resultante resfriada a 0°C e então tratada com N,N-diisopropil etilamina, seguido por pirrolidina (0,030 mL). A mistura foi agitada a 0°C por 20 minutos, diluída com solução de carbonato de hidrogênio de sódio aquosa e extraída com diclorometano. Os extratos combinados foram lavados com água, secos sobre sulfato de sódio e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de cicloexano e acetato de etila (4:1 por volume) para fornecer o composto título como um óleo amarelo, 0,070 g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.90 (m, 4H), 3.40 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 7.40 (dd, J = 1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H).

Preparação 72d: éster etílico de 2-[2-cloro-4-(pirrolidina-1-carbonil) benzil]- ácido 3-oxopentanóico

Uma solução de éster etílico de ácido 3-oxopentanóico (14 mL) em 1,2-dimetóxi etano (25 mL) foi adicionada a uma suspensão agitada de hidreto de sódio (60% em óleo, 3,7 g) em 1,2-dimetóxi etano (250 mL) e N,N-dimetil formamida (30 mL) a 0°C e a mistura resultante foi agitada a 0°C por 10 minutos. Uma solução de (4-bromometil-3-clorofenil) pirrolidin-1-il metanona (9,7 g) em 1,2-dimetóxi etano (25 mL) foi adicionada e a mistura resultante aquecida à temperatura ambiente e então agitada nessa temperatura por 20 horas. A mistura foi diluída com solução de cloreto de amônio aquosa saturada, extraída com éter dietílico e os extratos combinados lavados com solução de cloreto de sódio aquosa saturada e então secos sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia de coluna

em sílica gel, eluindo com uma mistura de cicloexano e acetato de etila (9:1 por volume) para fornecer o composto título, 1,8 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 266 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,4 min

Preparação 72e: éster metílico de {3-[2-cloro-4-(pirrolidina-1-carbonil) benzila]-2- etil-8-flúor-4-oxo-1,4-diidroquinolin-5-ilóxi} ácido acético

O composto título foi preparado pelo método de Preparação 65c utilizando éster etílico de 2-[2-cloro-4-(pirrolidina-1-carbonil) benzil]-ácido 3-oxopentanóico e éster metílico de (3-amino-4-(fluorofenóxi) ácido acético.

MS: ESI (+ve) (Método B): 501 $(M+H)^+$, tempo de retenção 2,9 min

Preparação 72f: éster metílico de {3-[2-cloro-(pirrolidina-1- carbonil) benzil]-4- difluorometóxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-ilóxi} ácido acético

Os compostos título foram preparados pelo método de Preparação 65d utilizando éster metílico de {3-[2-cloro-4-(pirrolidina-1-carbonil) benzil]-2-etil-8-flúor-4-oxo-1,3-diidroquinolin-5-ilóxi} ácido acético

MS: ESI (+ve) (Método B): 551 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,5 min

Preparação 72g: {3-[2-cloro-4-(pirrolidina-1-carbonil) benzil]- 4-difluorometóxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-ilóxi} ácido acético

Uma mistura de éster metílico de {3-[2-cloro-4-(pirrolidina-1-carbonil) benzil]-4-difluorometóxi-2- etil-8-fluoroquinolin-5-ilóxi} ácido acético (0,26 g), tetraidrofurano (5,0 mL), água (5,0 mL) e hidróxido de lítio (0,040 g) foi agitada em temperatura ambiente por 20 minutos. A mistura foi lavada com acetato de etila e a fase aquosa acidificada pela adição de 1.0 M de ácido clorídrico

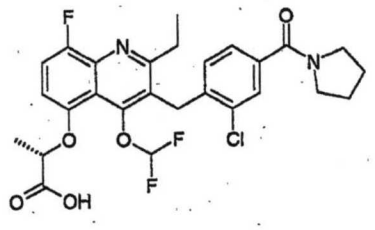
aquoso e então extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio e o solvente removido sob pressão reduzida. A purificação do resíduo por HPLC de fase inversa preparativa, utilizando um gradiente de acetonitrila em água forneceu o composto título como um sólido quase branco, 0,13 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 1.20 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.80-1.95 (m, 4H), 2.80 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 6.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 3.7, 8.8 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 75 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 1.7, 8.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.0,10 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.7 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 537 $(M+H)^+$, tempo de retenção 10,1 min

MS: ESI (+ve) (Método B): 537 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,6 min

Exemplo 73: (S)-2-{3-[2-cloro-4-(pirrolidina-1-carbonil) benzil]-4-difluorometóxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-ilóxi} ácido propiônico



Preparação 73a: éster metílico de (S)-2-{3-[2-cloro-4-(pirrolidina-1-carbonil) benzil]-2-etil-8-flúor-4-oxo-1,4-diidroquinolin-5-ilóxi} ácido propiônico

O composto título foi preparado pelo método de Preparação 65c utilizando éster etílico de 2-[2-cloro-4-(pirrolidina-1-carbonil) benzil]-ácido 3-oxopentanóico e éster metílico de (S)-2-(3-amino-4-fluorofenóxi) ácido propiônico.

MS: ESI (+ve) (Método B): 515 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,2 min

Preparação 73b: éster metílico de (S)-2-{3-[-2-cloro-4-(pirrolidina-1-carbonil) benzil]-4-difluorometóxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-ilóxi} ácido propiônico

Os compostos títulos foram preparados pelo método de Preparação 65d utilizando éster metílico de (S)-2-{3-[2-cloro-4-(pirrolidina-1-carbonil0 benzil]-2-etil-8-flúor-4-oxo-1,4-diidroquinolin-5- ilóxi} ácido propiônico

MS: ESI (+ve) (Método B): 565 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,7 min

Preparação 73c: (S)-2-{3-[2-cloro-4-(pirrolidina-1-carbonil) benzil]-4-difluorometóxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-ilóxi} ácido propiônico

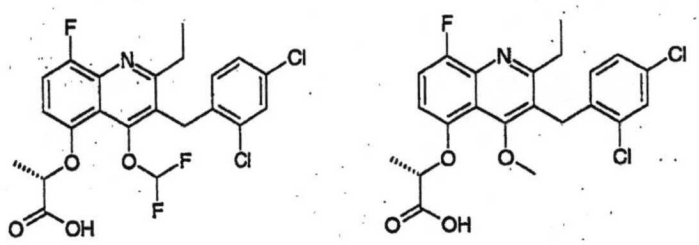
Uma mistura de éster metílico de (S)-2-{3-[2-cloro-4- (pirrolidina-1- carbonil) benzil}-4-difluorometóxi-2- etil-8-fluoroquinolin-5- ilóxi} ácido propiônico (0,75 g), tetraidrofurano (20 mL), água (20 mL), e hidróxido de lítio (0,11 g) foi agitada em temperatura ambiente por 20 minutos. A mistura foi lavada com acetato de etila e a fase aquosa acidificada pela adição de 1.0 M de ácido clorídrico aquoso e então extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio e o solvente removido sob pressão reduzida. A purificação do resíduo por cromatografia de coluna em coluna C-18, eluindo com uma mistura de água e metanol (4:1 a 0:1 por volume) forneceu o composto título como um sólido quase branco, 0,20 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 1.20 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.65 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.85-1.95 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 3.40 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.40 (d, J = 17 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17 Hz, 1H), 5.10 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 3.6, 8.8 Hz, 1H),

7.15 (dd, J = 70, 81 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 1.7, 8.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.8, 10 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.7 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 551 $(M+H)^+$, tempo de retenção 10,6 min

Exemplo 74 e 75: (S)-2-{[3-(2,4-diclorobenzil)-4-difluorometóxi-2- etil-8-fluoroquinolin-5-ilóxi] ácido propiônico e (S)-2-[3-(2,4-diclorobenzil)-2-etil-8-flúor-4-metóxi quinolin-5-ilóxi] ácido propiônico



Preparação 74a e 75a; éster metílico de (S)-2-(3-amino-4-fluoro fenóxi) ácido propiônico

Uma solução de 3-amino-4-fluorofenol (4,1 g) em N,N-dimetil formamida (15 mL) foi adicionada em gotas a uma suspensão agitada de hidreto de sódio (60% em óleo, 1,3 g) em N,N-dimetilformamida (35 mL) a 0°C. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos, resfriada a 0°C e então éster metílico de (R)-2-ácido cloropropiônico (4,0 g) foi adicionado em um porção. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e então tratada com solução de cloreto de amônio aquosa saturada. A mistura foi extraída com acetato de etila e os extratos combinados, lavados com solução de cloreto de sódio aquosa saturada e então secos sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e purificação do resíduo por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de dicloro metano e acetato de etila (1:0 a 3:2 por volume) para fornecer a mistura dos compostos títulos como óleo dourado, 2,5 g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.55 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.65 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 6.15 (dt, J = 3.0, 8.8 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 3.0, 7.5 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.8, 10.6 Hz, 1H).

Preparação 74b e 75b: éster metílico de (S)-2-[3-(2,4-diclorobenzil)-2-etil-8-flúor-4-oxo-1,4-diidroquinolin-5-ilóxi] ácido propiônico

Os compostos títulos foram preparados pelo método de Preparação 65c utilizando éster metílico de (S)-2-(3-amino-4-fluorofenóxi) ácido propiônico e éster metílico de 2-(2,4-diclorobenzil)-ácido 3-oxopentanóico.

MS: ESI (+ve) (Método B): 452 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,8 min.

Preparação 74b e 75b: éster metílico de (S)-2-[3-(2,4-diclorobenzil)-4-difluorometóxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-ilóxi] ácido propiônico e éster metílico de (S)-2-[3-(2,4-diclorobenzil)-2-etil-8-flúor-4-metóxi quinolin-5-ilóxi] ácido propiônico

Os compostos títulos foram preparados pelo método de Preparação 65c utilizando éster metílico de (S)-2-(3-(2,4-diclorobenzil)-2-etil-8-flúor-4-oxo-1,4-diidro quinolin-5- ilóxi] ácido propiônico.

Éster metílico de (S)-2-[3-(2,4-diclorobenzil)-4-difluorometóxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5- ilóxi] ácido propiônico

MS: ESI (+ve) (Método B): 502 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,5 min.

Éster metílico de (S)-2-[3-(2,4-diclorobenzil)-2-etil-8-flúor-4- metóxi quinolin-5- ilóxi] ácido propiônico

MS: ESI (+ve) (Método B): 466 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,3 min.

Preparação 74c e 75c: (S)-2-[3-(2,4-dicloro benzil)-4- difluorometóxi-2-etil-8- fluoroquinolin-5-ilóxi]

ácido propiônico e (S)-2-[3-(2,4-diclorobenzil)-2- etil-8-flúor-4- metóxi quinolin-5- ilóxi] ácido propiônico

Uma mistura de éster metílico de (S)-2-[3-(2,4-diclorobenzil)-4- difluorometóxi-2-etil-8- fluoroquinolin-5- ilóxi] ácido propiônico e éster metílico de (S)-2-[3-(2,4-diclorobenzil)-2-etil-8- flúor-4- metóxi quinolin-5-ilóxi] ácido propiônico (0,58 g), metanol (10 mL), água (0,8 mL) e 5.0 M de solução de hidróxido de lítio aquosa (0,40 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi acidificada pela adição de ácido acético glacial e concentrada sob pressão reduzida. A purificação do resíduo por cromatografia de coluna em coluna C-18, eluindo com uma mistura de água e acetonitrila (4:1 a 0:1 por volume) forneceu (S)-2-[3-(2,4-diclorobenzil)-4- difluorometóxi-2- etil-8-fluoroquinolin-5- ilóxi] ácido propiônico como um sólido branco, 0,23 e (S)-2-[3-(2,4-diclorobenzil)-2-etil-8-flúor- 4-metóxi quinolin-5- ilóxi] ácido propiônico como um sólido branco, 0,035 g.

(S)-2-[3-(2,4-diclorobenzil)- 4-difluorometóxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5- ilóxi] ácido propiônico

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 1.15 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.40 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 2.60-2.80 (m, 2H), 4.20 (d, J = 17 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 17 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 3.8, 9.1 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 2.2, 8.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, J =8.9, 10.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 66, 86 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 488 $(M+H)^+$, tempo de retenção 14,1 min.

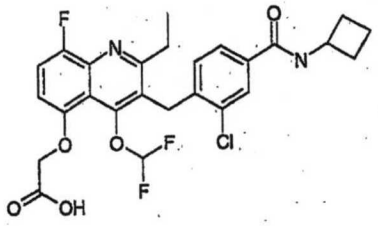
(S)-2-[3-(2,4-diclorobenzil)-2-etil-8-flúor-4-metóxi quinolin-5- ilóxi] ácido propiônico

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 1.15 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.40 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 2.65 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.10 (d, J = 17

Hz, 1H), 4.20 (d, J = 17 Hz, 1H), 4.35 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 8.60 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 2.2, 8.4 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.8, 11 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 452 $(M+H)^+$, tempo de retenção 12,7 min.

Exemplo 76: [3-(2-cloro-4- ciclobutil carbamoíl benzil)-4- difluorometóxi-2- etil-8- fluoroquinolin-5-ilóxi] ácido acético



Preparação 76a: 4-bromometil-3-cloro-N-ciclobutil benzamida

Uma mistura de 4-bromometil-3- ácido clorobenzóico (1,4 g) e cloreto de tionila (10 mL) foi aquecida em refluxo por 5 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com tolueno e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (10 mL) e a solução resultante resfriada a 0°C e então tratada em gotas com uma mistura de N,N-diisopropil etil amina (1,1 mL) e ciclobutil amina (0,48 mL). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, diluída em diclorometano e lavada com solução de carbonato de hidrogênio de sódio aquosa saturada e solução de cloreto de sódio aquosa saturada e então seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de diclorometano e acetato de etila (1:1 por volume) para fornecer o composto como um óleo, 0,070 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 303 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,4 min.

Preparação 76b: éster etílico de 2-(2-cloro-4-ciclobutil carbamoíl benzil)-3-ácido oxopentanóico

Uma suspensão de terc-butóxido de potássio (0,34 g) em tetraidrofurano anidro (15 mL) a 0°C foi tratada com uma mistura de terc-butanol (1,0 mL) e éster etílico de ácido 3-oxopentanóico (038 mL). A mistura foi agitada a 0°C por 45 minutos e então uma solução de 4-bromometil-3-cloro-N-ciclobutil benzamida (0,67 g) em tetraidrofurano (5,0 mL) foi adicionada e a mistura resultante aquecida a 70°C por 24 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com água e o tetraidrofurano removido sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com acetato de etila e os extratos combinados lavados com solução de cloreto de sódio aquosa saturada e secos sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de acetato de etila e cicloexano (1:5 por volume) para fornecer o composto título, 0,44 g.
MS: ESI (+ve) (Método B): 366 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,7 min.

Preparação 76c: éster metílico de [3-(2-cloro-4-ciclobutil carbamoíl benzil)-2-etil-8-flúor-4-oxo-1,4-diidroquinolin-5- ilóxi] ácido acético

O composto título foi preparado pelo método de Preparação 65c utilizando éster etílico de 2-(2-cloro-4-ciclobutil carbamoíl benzil)-3- ácido oxopentanóico e éster metílico de (3-amino-4- fluorofenóxi) ácido acético.
MS: ESI (+ve) (Método B): 501 $(M+H)^+$, tempo de retenção 2,9 min.

Preparação 76d: éster metílico de [3-(2-cloro-4-ciclobutil carbamoíl benzil)-4- difluorometóxi-2- etil-8-fluoroquinolin-5- ilóxi] ácido acético

Os compostos títulos foram preparados pelo método de Preparação 65d utilizando éster metílico de [3-(2-cloro-4- ciclobutil carbamoíl benzil)-2- etil-8-flúor-4-oxo-1,4-diidroquinolin-5- ilóxi] ácido acético.

MS: ESI (+ve) (Método B): 551 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,6 min.

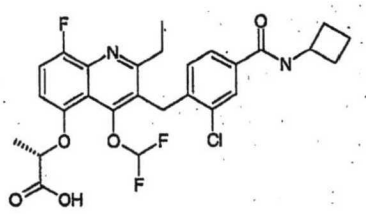
Preparação 76e: [3-(2-cloro-4-ciclobutil carbamoíl benzil)-4- difluorometóxi-2- etil-8-fluoroquinolin-5- ilóxi] ácido acético

Uma mistura de éster metílico de [3-(2-cloro-4-ciclobutil carbamoíl benzil)-4- difluorometóxi-2- etil-8-fluoroquinolin-5- ilóxi] ácido acético (0,23 g), tetraidrofurano (5,0 mL) e 1.0 M de solução de hidróxido de lítio aquosa (1,2 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, acidificada pela adição de diidrogenfosfato de sódio e extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio e o solvente removido sob pressão reduzida. A purificação do resíduo por cromatografia de coluna em coluna C-18, eluindo como uma mistura de água e metanol forneceu o composto título como um sólido quase branco, 0,13 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 1.15 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.60 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.70 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 4.35 (m, 3H), 4.80 (s, 2H), 6.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 3.8, 9.0 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 75 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 9.0,10 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 1.7, 8.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 7.5 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 537 $(M+H)^+$, tempo de retenção 10,9 min

Exemplo 77: (S)-2-[3-(2-cloro-4-ciclo butil carbamoíl benzil)-4- difluorometóxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5- ilóxi] ácido propiônico



Preparação 77a: éster metílico de (S)-2-[3-(2-cloro-4- ciclobutil carbamoíl benzil)-2- etil-8-flúor-4-oxo-1,4-diidroquinolin-5- ilóxi] ácido propiônico

O composto título foi preparado pelo método de preparação 65c utilizando éster etílico de 2-(2-cloro-4-ciclo butil carbamoíl benzil)-3- ácido oxopentanóico e éster metílico de (S)-2-(3-amino-4-fluorofenóxi) ácido propiônico.

MS: ESI (+ve) (Método B): 515 $(M+H)^+$, tempo de retenção 2,9 min.

Preparação 77b: éster metílico de (S)-2-[3-(2-cloro-4-ciclo butil carbamoíl benzil)-4- difluorometóxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5- ilóxi] ácido propiônico

Os compostos títulos foram preparados pelo método de preparação 65d utilizando éster metílico de (S)-2-[3-(2-cloro-4- ciclo butil carbamoíl benzil)-2-etil-8-flúor-4-oxo-1,4-diidroquinolin-5- ilóxi] ácido propiônico.

MS: ESI (+ve) (Método B): 565 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,8 min.

Preparação 77c: (S)-2-[3-(2-cloro-4-ciclo butil carbamoíl benzil)-4- difluorometóxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5- ilóxi] ácido propiônico

Uma mistura de éster metílico de (S)-2-[3-(2-cloro-4-ciclobutil carbamoíl benzil)-4- difluorometóxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5- ilóxi] ácido propiônico (0,18 g),

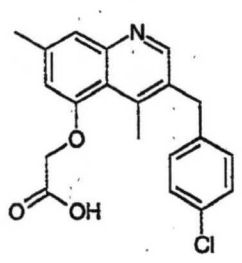
tetraidrofurano (5,0 mL) e 1.0 M de solução de hidróxido de lítio aquosa (1,0 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, acidificada pela adição de diidrogenfosfato de sódio e extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio e o solvente removido sob pressão reduzida. A purificação do resíduo por cromatografia de coluna em coluna C-18, eluindo como uma mistura de água e metanol (9:1 a 0:1 por volume) forneceu o composto título como um sólido amarelo pálido, 0,13 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 1.20 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.60 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.65 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 4.40 (m, 3H), 5.10 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 3.4, 9.0 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 75 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 9.0,10Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 1.8, 8.1 Hz, 1H), 8:00 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 7.5 Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 551 $(M+H)^+$, tempo de retenção 10,9 min

MS: ESI (+ve) (Método B): 551 $(M+H)^+$, tempo de retenção 3,9 min

Exemplo 78: [3-(4-clorobenzil)-4,7-dimetil quinolin-5- iloxi] ácido acético



Preparação 78a: 2-cloro-3-(4-clorobenzil)-4,7-dimetil quinolin-5-ol

Uma solução de 3-(4-clorobenzil)-5-hidróxi-4,7-dimetil-1H-quinolin-2-ona (1,8 g) em oxicloreto de fósforo (9,0 mL) foi aquecida a 180°C em um reator de microondas por 15 minutos. A solução foi derramada sobre uma mistura de gelo e água e o precipitado resultante coletado por filtração, lavado com água e então seco para fornecer o composto título, 2,3 g.

Preparação 78b: éster metílico de [2-cloro-3-(4-clorobenzil)-4,7-dimetil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de 2-cloro-3-(4-clorobenzil)-4,7-dimetil quinolin-5-ol (1,7 g), N,N-dimetil formamida (25 mL), carbonato de potássio (2,1 g) e éster metílico de ácido bromoacético (1,1 g) foi agitada a 60°C durante a noite. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com água e o precipitado resultante coletado por filtração, lavada com água e então seca para fornecer o composto título, 0,53 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 404 $(M+H)^+$, tempo de retenção 4,4 min

Preparação 78c: éster metílico de [3-(4-clorobenzil)-4,7-dimetil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de éster metílico de [2-cloro-3-(4-clorobenzil)-4,7 dimetil quinolin-5- ilóxi] ácido acético (0,20 g), paládio (10% em peso em carvão ativado, 0,020 g), etanol (7,0 mL) e 1.0 M de ácido clorídrico aquoso (1,5 mL) foi agitada a 40°C por 17 horas sob uma atmosfera de hidrogênio. A mistura foi filtrada através de hyflo, lavada com etanol e o filtrado concentrado sob pressão reduzida para fornecer o composto título, 0,18 g.

MS: ESI (+ve) (Método B): 370 $(M+H)^+$, tempo de retenção 2,8 min

Preparação 78d: [3-(4-clorobenzil)-4,7-dimetil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

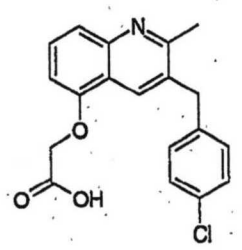
Uma mistura de éster metílico de [3-(4-clorobenzil)-4,7-dimetil quinolin-5- ilóxi] ácido acético (1,8 g), tetraidrofurano e trimetil silanolato de potássio (0,19 g), foi aquecida a 100°C em um reator de microondas por 5 minutos. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, diluída com água e acidificada pela adição de ácido clorídrico concentrado. O precipitado resultante foi coletado por filtração e purificado por HPLC de fase inversa preparativa, utilizando um gradiente durante 30 minutos de acetonitrila em água (35% a 95% de modificador orgânico) para fornecer o composto título, 0,015 g.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2.40 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 4.15 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.35 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 13.00 (br s, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 356 $(M+H)^+$, tempo de retenção 7,3 min

MS: ESI (+ve) (Método B): 356 $(M+H)^+$, tempo de retenção 2,3 min

Exemplo 79: [3-(4-clorobenzil)-2-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético



Preparação 79a: éster metílico de [3-(4-clorobenzil)-2-metil quinolin-5-ilóxi] ácido acético

Uma mistura de éster metílico de [4,8-dicloro-3-(4-clorobenzil)-2- metil quinolin-5- ilóxi] ácido acético (0,13 g), paládio (5% em peso em carvão ativado, 0,010 g),

etanol (5,0 mL) e 1.0 M de ácido clorídrico aquoso (1,0 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 17 horas sob uma atmosfera de hidrogênio. A mistura foi filtrada através de hyflo, lavando com etanol e água e o solvente removido sob pressão reduzida para fornecer o composto título, 0,11 g.

Preparação 79b: [3-(4-clorobenzil)-2-metil quinolin-5- ilóxi] ácido acético

Uma solução de éster metílico de [3-(4-clorobenzil)-2-metil quinolin-5- ilóxi] ácido acético (0,11 g), etanol (6,0 mL), água (2,0 mL) e solução de hidróxido de lítio aquosa saturada (2,0 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 5 horas. O etanol foi removido sob pressão reduzida e o pH do resíduo ajustado para 4 pela adição de ácido acético glacial. O precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com água e purificação por HPLC de fase inversa preparativa utilizando um gradiente durante 37 minutos de acetonitrila em água (20% a 95% de modificador orgânico) forneceu composto título como uma goma amarela, 0,028 mg.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 2.70 (s, 3H), 4.30 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.65 (s,1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 342 $(M+H)^+$, tempo de retenção 6,9 min

MS: ESI (+ve) (Método B): 342 $(M+H)^+$, tempo de retenção 6,9 min

Métodos biológicos

Os compostos da invenção da fórmula [1] foram testados utilizando os seguintes métodos de teste biológico para determinar sua capacidade de deslocar PGD_2 a partir do receptor de CRTH2 e para sua capacidade de antagonizar os

217

efeitos funcionais de PGD_2 no receptor CRTH2 em um sistema de células inteiro.

Ensaio de ligação de radioligando

O ensaio de ligação de receptor é executado em um volume final de 200 µL de tampão de ligação [10 mM BES (pH 7,4), 1 mM EDTA, 10 mM de cloreto de manganês, 0,01% de BSA] e 1 nM [^{3}H]-PGD_2 (Amersham Biosciences UK Ltd). Ligandos são adicionados no tampão de ensaio contendo uma quantidade constante de DMSO (1% por volume). A ligação total é determinada utilizando 1% por volume de DMSO em tampão de ensaio e ligação não específica é determinada utilizando 10 µM de PGD_2 não rotulada (Sigma). Membranas de células de rim embriônico humano (HEK) (3,5 ug) expressando o receptor de CRTH2 são incubadas com 1,5 mg de contas de SPA de aglutinina de germe de trigo e 1 nM [^{3}H]-PGD_2 (Amersham Biosciences UK Ltd) e a mistura incubada por 3 horas em temperatura ambiente. [^{3}H]-PGD_2 ligado é detectado utilizando um contador de cintilação de líquido TRILUX Microbeta (Perkin Elmer). O valor de IC_{50} de composto é determinado utilizando uma curva de resposta de dose de 6 pontos em duplicata com uma série de diluição de composto semi-log. Cálculos de IC_{50} são executados utilizando Excel e Xlfit (Microsoft), e esse valor é utilizado para determinar um valor Ki para o composto de teste utilizando a equação Cheng-Prusoff.

Os compostos da invenção que foram testados no ensaio de ligação são ilustrados abaixo na seguinte tabela.

Exemplo	
1	+++
2	+++
3	+++
4	++
5	++
6	+++

266

D18

7	+++
8	+++
9	+++
10	++
11	+++
12	+++
13	++
14	+
15	+++
16	+++
17	+++
18	+++
19	+++
20	+++
21	+++
22	+++
23	+
24	+++
25	++
26	+++
27	+++
28	++
29	+++
30	+++
31	++
32	++
33	+++
34	+++
35	+++
36	+++
37	+++
38	+++
39	+++
40	+++
41	+++
42	+
43	+++
44	+++
45	+++
46	+++
47	+++
48	+++
49	+++
50	+++
51	+++
52	+++
53	+++
54	+++
55	+++
56	+++
57	+++
58	+++
59	+++
60	+++
61	+++
62	+++
63	+++
64	+++
65	+++
66	+
67	+++

68	+++
69	+++
70	+++
71	+++
72	+++
73	+++
74	+++
75	+++
76	+++
77	+++
78	+
79	+

Chave: "+++" CRTH2 Ki < 100nM;"++" Ki < 1μM;"+" Ki < 10μM

Ensaio funcional: mobilização de cálcio

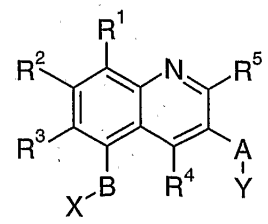
Células CHO-K1 estáveis co-expressando o receptor CRTH2 e a proteína-G Ga16 são semeadas (40.000 células por cavidade em um volume de revestimento de 75 μL em F-12 Hams suplementado com 1% de soro bovino fetal) em placas com 96 cavidades revestidas com colágeno 24 horas antes do ensaio. As células são então carregadas com um corante do kit de cálcio de leitora de placa de imageamento de fluorescência (FLIPR) (Calcium 3 kit, Molecular Devices Ltd) contendo 5 mM de concentração final de probenecid e incubadas a 37°C por 1 hora em uma atmosfera de CO_2 a 5%. A emissão de fluorescência causada por mobilização de cálcio intracelular eliciada pelo PGD_2 no receptor de CRTH2 é determinada com uma varredura de topo de bancada FLEXstation e estação de trabalho de transferência de fluido integrada (Molecular Devices Ltd). Para detectar antagonistas e determinar composto IC_{50}, os compostos são pré-incubados em concentrações variáveis com as células carregadas por 15 minutos a 37°C, 5% de CO_2, antes da adição do agonista em seu valor EC_{50}. Os compostos e agonista são adicionados em solução de sal equilibrada Hanks contendo 20 mM HEPES e 0,1% BSA. Os valores de resposta fracional para cada cavidade são calculados pela subtração de respostas basal a partir da resposta de pico.

Os resultados são calculados como a média de cavidades em triplicata utilizando Excel e Xlfit (Microsoft).

Como ilustração, os seguintes compostos foram mostrados como tendo $IC_{50}S$ de <1μM nesse ensaio: 20, 42; e os seguintes compostos tinham $IC_{50}S$ < 100 nM nesse ensaio: 12, 18.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto **caracterizado** por ter a fórmula [1]



[1]

na qual R^1, R^2, R^3, R^4 e R^5 são independentemente hidrogênio, alquila C_1–C_6, alquila C_1–C_6 total ou parcialmente fluorada, ciclopropila, halo, $-S(O)_nR^6$, $-SO_2NR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-NR^7C(O)R^6$, $-CO_2R^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)R^6$, $-NO_2$, $-CN$ ou um grupo $-OR^9$;

em que cada R^6 é independentemente alquila C_1–C_6, alquila C_1–C_6 total ou parcialmente fluorada, cicloalquila, arila ou heteroarila;

R^7, R^8 são independentemente alquila C_1–C_6, alquila C_1–C_6 total ou parcialmente fluorada, cicloalquila, cicloalquila(alquila C_1–C_6), arila, heteroarila ou hidrogênio;

R^9 é alquila C_1–C_6, alquila C_1–C_6 total ou parcialmente fluorada, cicloalquila, cicloalquila(alquila C_1–C_6) ou um grupo $-SO_2R^6$;

A é $-CHR^{10}-$, $-C(O)-$, $-S(O)_n-$, $-O-$ ou $-NR^{10}-$, em que n é um número inteiro de 0–2 e R^{10} é hidrogênio, alquila C_1–C_3, grupo alquila C_1–C_3 total ou parcialmente fluorada;

B é um radical bivalente selecionado entre $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CHR^{11}-$, $-CR^{11}R^{12}-$, $-CH_2CHR^{11}-$ em qualquer orientação, $-CH_2CR^{11}R^{12}-$ em qualquer orientação, $-CHR^{11}CHR^{12}-$ em qualquer orientação, $-(CR^{11}R^{12})_p-Z-$, em que Z é ligado ao anel contendo R^1, R^2 e R^3, e $-OCH(CH_3)-$ ou $-OCH_2-$ em que o átomo O é ligado ao anel contendo R^1, R^2 e R^3,

em que R^{11} é alquila C_1–C_3, ciclopropila ou alquila

C_1–C_3 total ou parcialmente fluorada;

R^{12} é metila ou metila total ou parcialmente fluorada;

p é independentemente 1 ou 2; e

Z é –O–, –NH– ou $-S(O)_n-$, em que n é um número inteiro de 0–2;

X é um ácido carboxílico, tetrazol, 3–hidróxi isoxazol, ácido hidroxâmico, fosfinato, fosfonato, fosfonamida ou grupo de ácido sulfônico ou um grupo de fórmula $C(=O)NHSO_2R^6$ ou $SO_2NHC(=O)R^6$;

Y é arila, heteroarila, heterocicloalquila fundida com arila, cicloalquila fundida com heteroarila, heterocicloalquila fundida com heteroarila ou grupo cicloalquila fundida com arila,

ou sal, N–óxido, hidrato ou solvato farmacautircamente aceitável deste,

em que o composto é para uso no tratamento de uma doença selecionada dentre asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, síndrome alérgica de vias aéreas, bronquite, fibrose cística, enfisema, rinite, psoríase, dermatite atópica e não atópica, doença de Crohn, colite ulcerativa e doença de intestino irritável.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por R^1 ser flúor ou cloro.

3. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, **caracterizado** por R^2 ser hidrogênio, cloro ou metila.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado** por R^3 ser hidrogênio.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizado** por R^4 ser metila, etila, metóxi ou difluorometóxi.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizado** por R^5 ser metila, etila,

etóxi, isopropóxi, difluorometóxi ou ciano.

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizado** por A ser $-CH_2-$, $-O-$ ou $-S(O)_n-$ em que n é 0, 1 ou 2.

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizado** por B ser $-CH_2-$, $-OCH(CH_3)-$ ou $-OCH_2-$, em que o oxigênio é ligado ao anel que contém R^1, R^2 e R^3.

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **caracterizado** por X ser $-CO_2H$.

10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **caracterizado** por Y ser 4-fluorofenila, 4-clorofenila, 4-metanossulfonilfenila, 4-etanossulfonilfenila, 4-(morfolina-4-sulfonil)fenila, 4-(pirrolidina-1-carbonil)fenila, 2,4-difluorofenila, 2,4-diclorofenila, 2-cloro-2-fluorofenila, 2-cloro-4-fluorofenila, 2-cloro-4-metanossulfonilfenila, 2-cloro-4-(pirrolidina-1-carbonil)fenila e 2-cloro-4-ciclobutil carbamoíla.

11. Composto **caracterizado** por ser conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, independente do uso, em que R^4 e R^5 não são simultaneamente hidrogênio.

12. Composto, de acordo com a reivindicação 11, **caracterizado** por R^1 ser flúor ou cloro; R^2 e R^3 serem hidrogênio; R^4 ser metila, etila, metóxi ou difluorometóxi; R^5 ser metila, etila, etóxi, isopropóxi, difluorometóxi ou ciano; A ser $-CH_2-$, $-O-$ ou $-S(O)_n-$, em que n é 0, 1 ou 2; B ser $-CH_2-$, $-OCH(CH_3)-$ ou $-OCH_2-$, em que o oxigênio é ligado ao anel que contém R^1, R^2 e R^3; X ser $-CO_2H$; e Y ser 4-fluorofenila, 4-clorofenila, 4-metanossulfonilfenila, 4-etanossulfonilfenila, 4-(morfolina-4-sulfonil)fenila, 4-(pirrolidina-1-carbonil)fenila, 2,4-difluorofenila, 2,4-diclorofenila, 2-cloro-2-fluorofenila, 2-cloro-4-fluorofenila, 2-cloro-4-metanossulfonilfenila, 2-cloro-4-(pirrolidina-1-carbonil)fenila e 2-cloro-4-ciclobutil

carbamoíla.

13. Composto **caracterizado** por ser selecionado do grupo que consiste em:

ácido [3-(4-clorobenzil)-4-difluorometóxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-ilóxi]acético,

ácido [3-(2,4-diclorobenzil)-2-difluorometóxi-8-fluoro-4-metilquinolin-5-ilóxi]acético,

ácido [4-difluorometóxi-2-etil-8-fluoro-3-(4-fluoro benzil)quinolin-5-ilóxi]acético,

ácido [3-(2,4-difluorobenzil)-4-difluorometóxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-ilóxi]acético,

ácido [3-(2,4-diclorobenzil)-4-difluorometóxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-ilóxi]acético,

ácido [3-(4-cloro-2-fluorobenzil)-2-difluorometóxi-8-fluoro-4-metilquinolin-5-ilóxi]acético,

ácido [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2-difluorometóxi-4-metilquinolin-5-ilóxi]acético,

ácido [3-(2-cloro-4-fluorobenzil)-4-difluorometóxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-ilóxi]acético,

ácido [3-(2-cloro-4-fluorobenzil)-2-difluorometóxi-8-fluoro-4-metilquinolin-5-ilóxi]acético,

ácido [8-cloro-3-(4-cloro-2-fluorobenzil)-4-difluoro metóxi-2-etilquinolin-5-ilóxi]acético,

ácido [3-(4-cloro-2-fluorobenzil)-4-difluorometóxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-ilóxi]acético,

ácido {4-difluorometóxi-2-etil-8-fluoro-3-[4-(morfolina-4-sulfonil)benzil]quinolin-5-ilóxi]acético,

ácido {4-difluorometóxi-2-etil-8-fluoro-3-[4-(pirrolidina-1-carbonil)benzil]quinolin-5-ilóxi]acético,

ácido 2-[3-(2,4-diclorobenzil)-2-difluorometóxi-8-fluoro-4-metilquinolin-5-ilóxi)propiônico,

ácido (S)-2-[3-(2,4-diclorobenzil)-2-difluorometóxi-8-fluoro-4-metilquinolin-5-ilóxi]propiônico

ácido 2-[8-cloro-3-(4-clorobenzil)-2-difluorometóxi-4-metilquinolin-5-ilóxi]propiônico,

ácido {8-cloro-4-difluorometóxi-2-etil-3-[4-(pirrolidina-1-carbonil)benzil]-quinolin-5-ilóxi}acético,

ácido {3-[2-cloro-4-(pirrolidina-1-carbonil)benzil]-4-difluorometóxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-ilóxi]acético,

ácido (S)-2-{3-[2-cloro-4-(pirrolidina-1-carbonil) benzil]-4-difluorometóxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-ilóxi}propiônico,

ácido (S)-2-[3-(2,4-diclorobenzil)-4-difluorometóxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-ilóxi]propiônico,

ácido [3-(2-cloro-4-ciclobutilcarbamoilbenzil)-4-difluorometóxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-ilóxi]acético,

ácido (S)-2-[3-(2-cloro-4-ciclobutilcarbamoil benzil)-4-difluorometóxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-ilóxi]propiônico,

e sais, N-óxidos, hidratos e solvatos farmaceuticamente aceitáveis destes.

14. Composto **caracterizado** por ser ácido [8-cloro-3-(4-clorobenzil)-4-difluorometóxi-2-etilquinolin-5-ilóxi]acético.

15. Composição farmacêutica **caracterizada** por compreender um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 11 a 14, junto com um veículo farmaceuticamente aceitável.

16. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 14, **caracterizado** por ser para uso conforme definido na reivindicação 1.