

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

(21) PI 0809509-4 A2



(22) Data de Depósito: 28/03/2008
(43) Data da Publicação: 16/09/2014
(RPI 2280)

(51) *Int.Cl.*:
C07D 215/50
C07D 409/04
C07D 221/12
A61K 31/4709

(54) Título: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODOS PARA INIBIR A ADESÃO INTRACELULAR MEDIADA PELA SELECTINA, E PARA TRATAR OU PREVENIR UMA DOENÇA OU DISTÚRBIO EM UM MAMÍFERO, E, USO DE UM COMPOSTO.

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 30/03/2007 US 60/921203

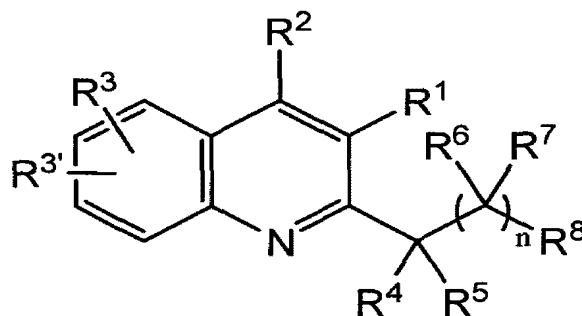
(73) Titular(es): Wyeth

(72) Inventor(es): Adrian Huang, Alessandro Fabio Moretto, Kristin Marie Janz, NEELU KAILA, Patricia Ward Bedard

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & Cia.

(86) Pedido Internacional: PCT US2008058654 de 28/03/2008

(87) Publicação Internacional: WO 2008/121817 de 09/10/2008



“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODOS PARA INIBIR A ADESÃO INTRACELULAR MEDIADA PELA SELECTINA, E PARA TRATAR OU PREVENIR UMA DOENÇA OU DISTÚRBO EM UM MAMÍFERO, E, USO DE UM COMPOSTO”

5

Campo

As presentes divulgações dizem respeito a novos compostos que atuam como antagonistas das proteínas de adesão mamíferas conhecidas como selectinas.

Fundamentos

10

Durante a fase inicial da inflamação vascular, leucócitos e plaquetas no sangue fluente diminuem de velocidade pela aderência ao endotélio vascular e pela exibição de comportamento rolante. Este evento de amarração molecular é mediado pela ligação específica de uma família de lectinas dependentes do cálcio ou “tipo C”, conhecidas como selectinas, aos

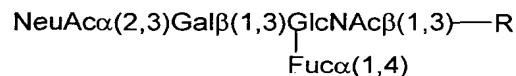
15 ligandos na superfície de leucócitos. Existe também diversos estados de doença que podem causar a deflagração deletéria de adesão celular mediada por selectina, tal como distúrbios de autoimunidade, distúrbios trombóticos, doenças parasíticas e disseminação metastática de células de tumor.

20

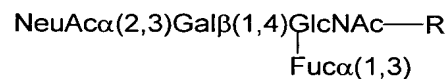
O domínio extracelular de uma proteína de selectina é caracterizada por um domínio como lectina de terminal N, um domínio como o fator de crescimento epidérmico e números variáveis de repetições de consenso curtas. Três proteínas de selectina humana foram identificadas, incluindo P-selectina (antigamente conhecida como PADGEM ou GMP-140) e-selectina (antigamente conhecida como ELAM-1) e L-selectina

25 (antigamente conhecida como LAM-1). A expressão de e-selectina é induzida nas células endoteliais pelas citocinas pró-inflamatórias por intermédio de sua ativação transcricional. A L-selectina é constitutivamente expressada nos leucócitos e parece desempenhar um papel chave na orientação de linfócito. A P-selectina é armazenada nos grânulos alfa de plaquetas e os corpos Weibel-

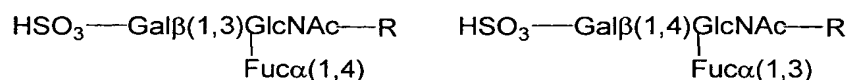
Palade de células endoteliais e portanto pode ser rapidamente expressada na superfície destes tipos de célula em resposta aos estímulos pró-inflamatórios. As selectinas medeiam a adesão através de interações específicas com moléculas de ligando na superfície de leucócitos. No geral, os ligandos de selectinas são compreendidos, pelo menos em parte, de uma porção de carboidrato. Por exemplo, a e-selectina liga-se aos carboidratos tendo a estrutura terminal:



e também aos carboidratos tendo as estruturas terminais:



em que R é o resto da cadeia de carboidrato. Estes carboidratos são antígenos de grupo sanguíneo conhecidos e são habitualmente aludidos como Sialil Lewis x e Sialil Lewis a, respectivamente. A presença do antígeno Sialil Lewis x sozinho na superfície de uma célula endotelial pode ser suficiente para promover a ligação a uma célula que expressa E-selectina. A E-selectina também se liga aos carboidratos tendo as estruturas terminais:



Como com a E-selectina cada selectina parece ligar-se a uma faixa de carboidratos com afinidades variáveis. A força do evento adesivo mediado pela selectina (afinidade de ligação) também pode depender da densidade e contexto da selectina na superfície celular.

Os ligandos de glicoproteína estruturalmente diversos, incluindo GlyCAM-1, CD34 eSL-1 e PSGL-1 podem ligar-se às selectinas com alta afinidade evidente. PSGL-1 é uma glicoproteína homodimérica como a mucina expressada virtualmente por todos os subconjuntos de leucócitos e é reconhecido por cada uma das três selectinas. Entretanto, PSGL-1 parece ser único em que é o ligando de P-selectina de alta afinidade predominante nos leucócitos. A ligação da P-selectina de alta afinidade a PSGL-1 requer tanto

um O-glicano contendo sLex e um ou mais resíduos de sulfato de tirosina dentro do terminal N aniônico do polipeptídeo PSGL-1 (ver Somers, W.S. *et al.*, Cell, 2000, 103: 467-479; Sako, D. *et al.*, Cell, 1995, 82(2): 323-331; Pouyani, N. *et al.*, Cell, 1995, 82(2): 333-343; e Wilkins, P.P. *et al.*, J. Biol. Chem., 1995, 270(39): 22677-22680). A L-Selectina também reconhece a região de terminal N de PSGL-1 e tem exigências de ligação dependentes de sulfatação àquelas da P-selectina. As exigências de ligando de E-selectina parecem menos severas visto que tal pode ligar aos glicanos contendo sLex de PSGL-1 e outras glicoproteínas. A despeito do fato de que os camundongos silenciados em P-selectina e silenciados duplo em P/E selectinas mostram níveis elevados de neutrófilos no sangue, estes camundongos mostram uma resposta DTH prejudicada e resposta de peritonite induzida por tioglicolato (TIP) retardada (ver Frenette, P. S. *et al.*, Thromb Haemost, 1997, 78(1): 60-64). As formas solúveis de PSGL-1 tal como rPSGL-Ig mostraram eficácia em numerosos modelos de animal (ver Kumar, A. *et al.*, Circulation, 1999, 99(10): 1363-1369; Takada, M. *et al.*, J. Clin. Invest., 1997, 99(11): 2682-2690; e Scalia, R. *et al.*, Circ Res., 1999, 84(1): 93-102).

Além disso, as proteínas de ligando de P-selectina e os genes que codificam as mesmas, foram identificadas. Ver a Patente U.S. Nº 5.840.679. Como demonstrado pelos camundongos deficientes em P-selectina/LDLR, a inibição de P-selectina representa um alvo útil para o tratamento da aterosclerose (ver Johnson, R. C. *et al.*, J. Clin. Invest., 1997, 99: 1037-1043). Um aumento na expressão de P-selectina foi relatado no local de lesões ateroscleróticas e a magnitude da expressão de P-selectina parece correlacionar-se com o tamanho da lesão. É provável que a adesão de monócitos, mediada pela P-selectina, contribua a progressão das placas ateroscleróticas (ver Molenaar, T.J.M. *et al.*, Biochem. Pharmacol., 2003, (66): 859-866).

A inibição de P-selectina também pode representar um alvo

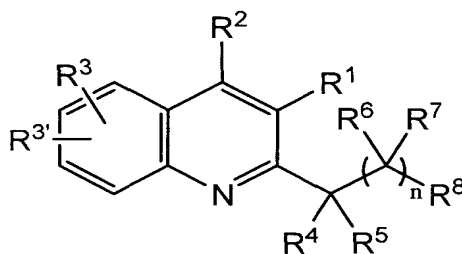
útil para outras doenças ou condições, incluindo, por exemplo, trombose (Wakefield *et al.*, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28 (2008) 387-391; Myers *et al.*, *Thromb Haemost* 97 (2007) 400-407), aterotrombose (Fuster *et al.*, *Journal of the American College of Cardiology* 46 (2005) 1209-1218),
 5 restenose (Bienvenu *et al.*, *Circulation* 103 (2001) 1128 - 1134), infartação miocárdica (Furman *et al.*, *Journal of the American College of Cardiology* 38 (2001) 1002-1006), reperfusão de isquemia, síndrome de Reynauld, doença do intestino inflamatório, osteoartrite, síndrome da angústia respiratória aguda, asma (Romano, *Treat Respir Med* 4 (2005) 85-94), doença pulmonar
 10 obstrutiva crônica (Romano, *Treat Respir Med* 4 (2005) 85-94), enfisema, inflamação pulmonar, reação de hiper-sensibilidade tipo retardada (Staite *et al.*, *Blood* 88 (1996) 2973-2979), fibrose pulmonar idiopática, fibrose cística, lesão térmica, acidente vascular cerebral, encefalomielite alérgica experimental, síndrome da lesão de órgão múltiplo secundário ao trauma,
 15 dermatose neutrofílica (doença de Sweet), glomerulonefrite (Tianfu Wu, *Arthritis & Rheumatism* 56 (2007) 949-959), colite ulcerativa (Irving *et al.*, *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 20 (2008) 283-289), doença de Crohn, enterocolite necrotizante, toxicidade induzida por citocina, gengivite (Krugluger *et al.*, *J Periodontal Res* 28: 145-151), periodontite
 20 (Krugluger *et al.*, *J Periodontal Res* 28: 145-151), síndrome urêmica hemolítica, psoríase (Friedrich *et al.*, *Archives of Dermatological Research* 297 (2006) 345-351), lupus eritematoso sistêmico, tireoidite autoimune, esclerose múltipla, artrite reumatóide (Grober *et al.*, *J. Clin. Invest.* 91 (1993) 2609 - 2619), doença de Grave (Hara *et al.*, *endocr J.* 43 (1996) 709-713),
 25 efeitos colaterais imunologicamente mediados de tratamento associado com hemodiálise ou leucaferese, síndrome associada com a transfusão de granulócito, trombose de veia profunda (Myers *et al.*, *Thromb Haemost* 97 (2007) 400-407), síndrome pós-trombótica, angina instável, ataques isquêmicos transitórios, doença vascular periférica (por exemplo, doença

arterial periférica) (van der Zee *et al.*, Clin Chem 52 (2006) 657-664), metástase associada com câncer (McEver, Glycoconjugate Journal 14 (1997) 585-591), síndromes falciformes (incluindo mas não limitada à anemia de célula falciforme) (Blann *et al.*, Journal of Thrombosis and Thrombolysis, 10, 1007/s11239-007-0177 - 7 (14 de Dez. de 2007)), rejeição de órgão (enxerto vs. hospedeiro) ou insuficiência cardíaca congestiva.

Dado o papel das selectinas em numerosos processos biológicos importantes, incluindo os processos de inflamação e adesão, pode ser observado que existe uma necessidade contínua quanto a novos inibidores da selectina.

Sumário

As presentes divulgações fornecem compostos da fórmula I:



e sais, hidratos e ésteres farmacologicamente aceitáveis dos mesmos em que R¹, R², R³, R^{3'}, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ e n são como aqui definidos.

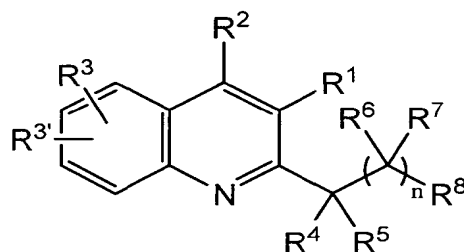
As presentes divulgações também dizem respeito às composições farmacêuticas que incluem uma quantidade farmacologicamente aceitável de um ou mais compostos da fórmula I (ou sais, hidratos ou ésteres destes farmacologicamente aceitáveis) e um carreador ou excipiente farmacologicamente aceitável. As presentes divulgações também fornecem métodos de fabricar e usar os compostos da fórmula I e seus sais, hidratos e ésteres farmacologicamente aceitáveis. Em algumas formas de realização, as presentes divulgações fornecem métodos de tratar os mamíferos tendo condições caracterizadas pelos processos de adesão intercelular mediada pela

selectina, por exemplo, pela administração ao mamífero de uma quantidade de um ou mais compostos da fórmula I (ou seus sais, hidratos e ésteres farmacologicamente aceitáveis) para pelo menos parcialmente modular a adesão intracelular mediada pela selectina em um mamífero.

5

Descrição Detalhada

As presentes divulgações fornecem compostos da fórmula I:



I

e sais, hidratos e ésteres farmacologicamente aceitáveis dos mesmos em que:

10 R^1 é $-OR^9$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-C(S)R^{10}$, $-C(S)OR^9$, $-C(S)NR^{10}R^{11}$, $-C(NR^{10})R^{10}$, $-C(NR^{10})NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NR^{11}C(O)R^{10}$, $-NR^{11}C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{11}C(NR^{10})NR^{10}R^{11}$, $-NR^{11}S(O)_mR^{10}$ ou $-NR^{11}S(O)_mNR^{10}R^{11}$;

R^2 é $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$ ou um bioisómero do ácido carboxílico;

15 R^3 e $R^{3'}$ independentemente são H, $-CN$, $-NO_2$, halogênio, $-OR^9$, $-NR^{10}R^{11}$, $-S(O)_mR^{10}$, $-S(O)_mOR^9$, $-S(O)_mNR^{10}R^{11}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-C(S)R^{10}$, $-C(S)OR^9$, $-C(S)NR^{10}R^{11}$, $-C(NR^{10})NR^{10}R^{11}$, um grupo alquila C_{1-10} , um grupo alquênica C_{2-10} , um grupo alquínica C_{2-10} , um grupo cicloalquila C_{3-14} , um grupo arila C_{6-14} , um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14
20 membros ou um grupo heteroarila de 5 a 14 membros em que cada um do grupo alquila C_{1-10} , do grupo alquênica C_{2-10} , do grupo alquínica C_{2-10} , do grupo cicloalquila C_{3-14} , do grupo arila C_{6-14} , do grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros e do grupo heteroarila de 5 a 14 membros opcionalmente é substituído com grupos 1-4 $-Z-R^{12}$; ou

alternativamente, R^3 e $R^{3'}$, juntos com os átomos de carbono aos quais cada um é ligado, podem formar um grupo C_{4-14} , um grupo arila C_{6-14} , um grupo cicloeteroarila de 4 a 14 membros ou um grupo heteroarila de 5 a 14 membros em que cada um do grupo cicloalquila C_{4-14} , do grupo arila C_{6-14} , do grupo cicloeteroarila de 4 a 14 membros e do grupo heteroarila de 5 a 14 membros opcionalmente é substituído com grupos 1-4 -Z- R^{12} ;

R^4 e R^5 independentemente são H, um grupo alquila C_{1-10} , um grupo alquenila C_{2-10} , um grupo alquinila C_{2-10} , um grupo cicloalquila C_{3-14} , um grupo arila C_{6-14} , um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros ou um grupo heteroarila de 5 a 14 membros em que cada um do grupo alquila C_{1-10} , do grupo alquenila C_{2-10} , do grupo alquinila C_{2-10} , do grupo cicloalquila C_{3-14} , do grupo arila C_{6-14} , do grupo cicloeteroalquila de 3-14 membros e do grupo heteroarila de 5 a 14 membros opcionalmente é substituído com grupos 1-4 -Z- R^{12} ; ou

alternativamente, R^4 e R^5 , juntos com seu respectivo átomo de carbono comum, de um grupo cicloalquila C_{3-14} , um grupo arila C_{6-14} , um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros ou um grupo heteroarila de 5 a 14 membros em que cada um do grupo cicloalquila C_{3-14} , do grupo arila C_{6-14} , do grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros e do grupo heteroarila de 5 a 14 membros opcionalmente é substituído com grupos 1-4 -Z- R^{12} ;

R^6 e R^7 em cada ocorrência, independentemente são H, um grupo alquila C_{1-10} , um grupo alquenila C_{2-10} , um grupo alquinila C_{2-10} , um grupo cicloalquila C_{3-14} , um grupo arila C_{6-14} , um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros ou um grupo heteroarila de 5 a 14 membros em que cada um do grupo alquila C_{1-10} , do grupo alquenila C_{2-10} , do grupo alquinila C_{2-10} , do grupo cicloalquila C_{3-14} , do grupo arila C_{6-14} , do grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros e do grupo heteroarila de 5 a 14 membros opcionalmente é substituído com grupos 1-4 -Z- R^{12} ; ou

alternativamente, R^6 e R^7 , juntos com seu respectivo átomo de

carbono comum, pode formar um grupo cicloalquila C_{3-14} , um grupo arila C_{6-14} , um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros ou um grupo heteroarila de 5 a 14 membros em que cada um do grupo cicloalquila C_{3-14} , do grupo arila C_{6-14} , do grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros e do grupo heteroarila de 5 a 14 membros opcionalmente é substituído com grupos 1-4 -Z-R¹²;

contanto que pelo menos um de R⁴ e R⁵ e R⁶ e R⁷, juntos com seu respectivo átomo de carbono comum, de um grupo cicloalquila C_{3-14} , um grupo arila C_{6-14} , um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros ou um grupo heteroarila de 5 a 14 membros em que cada um do grupo cicloalquila C_{3-14} , do grupo arila C_{6-14} , do grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros e do grupo heteroarila de 5 a 14 membros opcionalmente é substituído com grupos 1-4 -Z-R¹²;

R⁸ é um grupo arila C_{6-14} ou um grupo heteroarila de 5 a 14 membros em que cada um do grupo arila C_{6-14} e do grupo heteroarila de 5 a 14 membros opcionalmente é substituído com grupos 1-4 -Z-R¹²;

R⁹ em cada ocorrência, independentemente é H, -C(O)R¹⁰, -C(O)NR¹⁰R¹¹, C(S)R¹⁰, -C(S)NR¹⁰R¹¹, -C(NR¹⁰)R¹⁰, -C(NR¹⁰)NR¹⁰R¹¹, -S(O)_mR¹⁰, -S(O)_mNR¹⁰R¹¹, um grupo alquila C_{1-10} , um grupo alquenila C_{2-10} , um grupo alquinila C_{2-10} , um grupo cicloalquila C_{3-14} , um grupo arila C_{6-14} , um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros ou um grupo heteroarila de 5 a 14 membros em que cada um do grupo alquila C_{1-10} , do grupo alquenila C_{2-10} , do grupo alquinila C_{2-10} , do grupo cicloalquila C_{3-14} , do grupo arila C_{6-14} , do grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros e do grupo heteroarila de 5 a 14 membros opcionalmente é substituído com grupos 1-4 -Z-R¹²;

R¹⁰ e R¹¹ em cada ocorrência, independentemente são H, -OH, -SH, -S(O)₂OH, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -alquila C_{1-10} , -C(O)-alquila C_{1-10} , -C(O)-alquila C_{1-10} , -Oarila C_{6-14} , -C(O)-arila C_{6-14} , -C(O)-Oarila C_{6-14} , -C(S)N(alquila C_{1-10})₂, -C(S)NH-alquila C_{1-10} , -C(O)NH-alquila C_{1-10} , -C(O)N(alquila C_{1-10})₂, -C(O)NH-arila C_{6-14} , -S(O)_m alquila C_{1-10} , -S(O)_m-

Oalquila C_{1-10} , um grupo alquila C_{1-10} , um grupo alquenila C_{2-10} , um grupo alquinila C_{2-10} , um grupo cicloalquila C_{3-14} , um grupo arila C_{6-14} , um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros ou um grupo heteroarila de 5 a 14 membros em que cada um do grupo alquila C_{1-10} , do grupo alquenila C_{2-10} , do grupo alquinila C_{2-10} , do grupo cicloalquila C_{3-14} , do grupo arila C_{6-14} , do grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros e do grupo heteroarila de 5 a 14 membros opcionalmente é substituído com grupos 1-4 -Z-R¹²;

R¹² em cada ocorrência, independentemente é halogênio, -CN, -NO₂, oxo, -O-Z-R¹³, -NR¹³-Z-R¹⁴, -N(O)R¹³-Z-R¹⁴, -S(O)_mR¹³, -S(O)_mO-Z-R¹³, S(O)_mNR¹³-Z-R¹⁴, -C(O)R¹³, -C(O)O-Z-R¹³, -C(O)NR¹³-Z-R¹⁴, C(S)NR¹³-Z-R¹⁴, -Si(alquila C_{1-10})₃, um grupo alquila C_{1-10} , um grupo alquenila C_{2-10} , um grupo alquinila C_{2-10} , um grupo cicloalquila C_{3-14} , um grupo arila C_{6-14} , um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros ou um grupo heteroarila de 5 a 14 membros em que cada um do grupo alquila C_{1-10} , do grupo alquenila C_{2-10} , do grupo alquinila C_{2-10} , do grupo cicloalquila C_{3-14} , do grupo arila C_{6-14} , do grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros e do grupo heteroarila de 5 a 14 membros opcionalmente é substituído com grupos 1-4 Z-R¹⁵;

R¹³ e R¹⁴ em cada ocorrência, independentemente são H, -OH, -SH, -S(O)₂OH, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -alquila C_{1-10} , -C(O)-alquila C_{1-10} , -C(O)-alquila C_{1-10} , -C(S)N(alquila C_{1-10})₂, -C(S)NH-alquila C_{1-10} , -C(O)NH-alquila C_{1-10} , C(O)N(alquila C_{1-10})₂, -S(O)_m alquila C_{1-10} , -S(O)_m Alquila C_{1-10} , um grupo alquila C_{1-10} , um grupo alquenila C_{2-10} , um grupo alquinila C_{2-10} , um grupo cicloalquila C_{3-14} , um grupo arila C_{6-14} , um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros ou um grupo heteroarila de 5 a 14 membros em que cada um do grupo alquila C_{1-10} , do grupo alquenila C_{2-10} , do grupo alquinila C_{2-10} , do grupo cicloalquila C_{3-14} , do grupo arila C_{6-14} , do grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros e do grupo heteroarila de 5 a 14 membros opcionalmente é substituído com grupos 1-4 -Z-R¹⁵;

R^{15} em cada ocorrência, independentemente é halogênio, -CN, -NO₂, oxo, -OH, H₂, -NH(alquila C₁₋₁₀), -N(alquila C₁₋₁₀)₂, -S(O)_mH, -S(O)_m alquila C₁₋₁₀, -S(O)₂OH, 1) -S(O)_m alquila C₁₋₁₀, -CHO, -C(O)-alquila C₁₋₁₀, -C(O)OH, -C(O)-alquila C₁₋₁₀, -C(O)NH₂, -C(O)NH-alquila C₁₋₁₀, -C(O)N(alquila C₁₋₁₀)₂, -C(S)NH₂, -C(S)NH-alquila C₁₋₁₀, -C(S)N(alquila C₁₋₁₀)₂, -S(O)_mNH₂, -S(O)_mNH(alquila C₁₋₁₀), -S(O)_mN(alquila C₁₋₁₀)₂, -Si(alquila C₁₋₁₀)₃, um grupo alquila C₁₋₁₀, um grupo alquenila C₂₋₁₀, um grupo alquinila C₂₋₁₀, um grupo alcóxi C₁₋₁₀, um grupo haloalquila C₁₋₁₀, um grupo cicloalquila C₃₋₁₄, um grupo arila C₆₋₁₄, um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros ou um grupo heteroarila de 5 a 14 membros;

Z em cada ocorrência, independentemente é um grupo alquila bivalente C₁₋₁₀, um grupo alquenila C₂₋₁₀ bivalente, um grupo alquinila C₂₋₁₀ bivalente, um grupo haloalquila C₁₋₁₀ bivalente ou uma ligação covalente;

m em cada ocorrência, independentemente é 0, 1 ou 2; e

n é 0, 1 ou 2.

Em algumas formas de realização, R¹ pode ser -OR⁹ ou -NR¹⁰R¹¹ em que R⁹ pode ser H, -C(O)R¹⁰, -C(O)NR¹⁰R¹¹, -C(S)R¹⁰, -C(S)NR¹⁰R¹¹, -S(O)_mR¹⁰, -S(O)_mNR¹⁰R¹¹, um grupo alquila C₁₋₁₀, um grupo alquenila C₂₋₁₀, um grupo alquinila C₂₋₁₀, um grupo cicloalquila C₃₋₁₄, um grupo arila C₆₋₁₄, um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros ou um grupo heteroarila de 5 a 14 membros em que cada um do grupo alquila C₁₋₁₀, do grupo alquenila C₂₋₁₀, do grupo alquinila C₂₋₁₀, do grupo cicloalquila C₃₋₁₄, do grupo arila C₆₋₁₄, do grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros e do grupo heteroarila de 5 a 14 membros pode ser opcionalmente substituído com grupos 1-4 -Z-R¹² e R¹⁰, R¹¹, R¹², Z e m são como aqui definidas. Por exemplo, R¹ pode ser -OH, -OC(O)R¹⁰, -OC(O)NR¹⁰R¹¹, -OS(O)_mR¹⁰, -OS(O)_mNR¹⁰R¹¹ ou -NR¹⁰R¹¹. Em certas formas de realização, R¹ pode ser -OH, -OC(O)R¹⁰ ou -NR¹⁰R¹¹. Em formas de realização particulares, R¹ pode ser -OH.

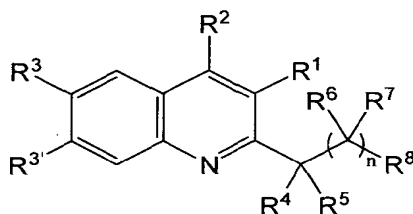
Em algumas formas de realização, R^2 pode ser $-C(O)OR^9$ em que R^9 é como aqui definido. Em certas formas de realização, R^9 pode ser H, um grupo alquila C_{1-10} , um grupo alquenila C_{2-10} , um grupo alquinila C_{2-10} , um grupo cicloalquila C_{3-14} , um grupo arila C_{6-14} , um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros ou um grupo heteroarila 5-14 em que cada um do grupo alquila C_{1-10} , do grupo alquenila C_{2-10} , do grupo alquinila C_{2-10} , do grupo cicloalquila C_{3-14} , do grupo arila C_{6-14} , do grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros e do grupo heteroarila de 5 a 14 membros é independente e opcionalmente substituído com grupos 1-4 $-Z-R^{12}$ e Z e R^{12} são como aqui definidos. Por exemplo, R^2 pode ser $-C(O)OH$.

Em outras formas de realização, R^2 pode ser $-C(O)NR^{10}R^{11}$ em que R^{10} e R^{11} são como aqui definidos. Por exemplo, R^{10} e R^{11} independentemente podem ser H, um grupo alquila C_{1-10} , um grupo alquenila C_{2-10} , um grupo alquinila C_{2-10} , um grupo cicloalquila C_{3-14} , um grupo arila C_{6-14} , um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros ou um grupo heteroarila de 5 a 14 membros em que cada um do grupo alquila C_{1-10} , do grupo alquenila C_{2-10} , do grupo cicloalquila C_{3-14} , do grupo arila C_{6-14} , do grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros e do grupo heteroarila de 5 a 14 membros opcionalmente é substituído com grupos 1-4 $-Z-R^{12}$. Em formas de realização particulares, R^2 pode ser $-C(O)NH_2$ ou $-C(O)NHR^{10}$ em que R^{10} pode ser um grupo alquila C_{1-10} , um grupo alquenila C_{2-10} , um grupo alquinila C_{2-10} , um grupo cicloalquila C_{3-14} , um grupo arila C_{6-14} , um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros ou um grupo heteroarila de 5 a 14 membros em que cada um do grupo alquila C_{1-10} , do grupo alquenila C_{2-10} , do grupo cicloalquila C_{3-14} , do grupo arila C_{6-14} , do grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros e do grupo heteroarila de 5 a 14 membros opcionalmente é substituído com grupos 1-4 $-Z-R^{12}$; ou

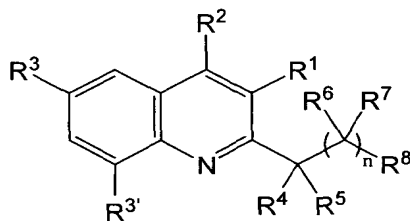
Em outras formas de realização, R^2 pode ser um bioisómero do ácido carboxílico, tal como, mas não limitado a, uma amida, uma

sulfonamida, um ácido sulfônico, 3-hidróxi-4H-piran-4-ona, um imidazol, um oxazol, um tiazol, um pirazol, um triazol, um oxadiazol, um tiadiazol ou um tetrazol, cada um dos quais opcionalmente pode ser substituído (por exemplo, por um grupo alquila C₁₋₁₀, OH etc.).

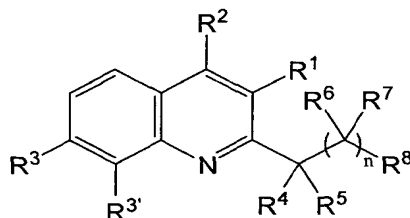
5 Em algumas formas de realização, os compostos das presentes divulgações podem ser divulgados pela fórmula Ia, fórmula Ib, fórmula Ic, fórmula Id, fórmula Ie ou fórmula If:



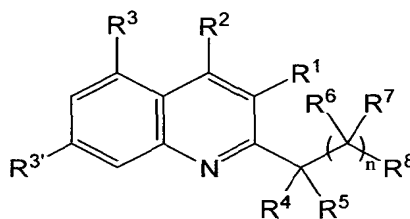
Ia,



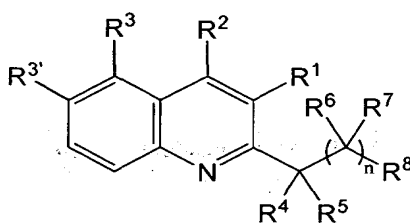
Ib,



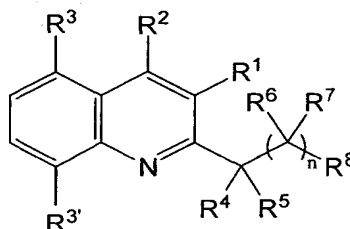
Ic,



Id,



Ie, ou



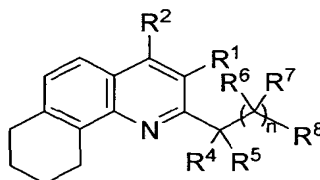
If,

em que R^1 , R^2 , R^3 , R^3' , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 e n são como aqui definidos.

Em algumas formas de realização dos compostos representados pela fórmula I, fórmula Ia, fórmula Ib, fórmula Ic, fórmula Id, fórmula Ie ou fórmula If, R^3 e R^3' independentemente podem ser H, halogênio, -OR⁹, -C(O)OR⁹, um grupo alquila C₁₋₁₀, um grupo cicloalquila C₃₋₁₄, um grupo arila C₆₋₁₄ ou um grupo heteroarila de 5 a 14 membros em que cada um do grupo alquila C₁₋₁₀, do grupo cicloalquila C₃₋₁₄, do grupo arila C₆₋₁₄ e do grupo heteroarila de 5 a 14 membros pode ser opcionalmente substituído com grupos 1-4 -Z-R¹² e Z e R¹² são como aqui definidos. Em certas formas de realização, R^3 e R^3' independentemente podem ser H, F, Cl, Br, -OH, -O(alquila C₁₋₆), -COOH, um grupo alquila C₁₋₆, um grupo cicloalquila C₃₋₁₀, um grupo fenila ou um grupo heteroarila de 5 a 10 membros em que cada um do grupo alquila C₁₋₆, do grupo cicloalquila C₃₋₁₀, do grupo fenila e do grupo heteroarila de 5 a 10 membros pode ser opcionalmente substituído com grupos 1-4 -Z-R¹² e Z e R¹² são como aqui definidos. Por exemplo, R^3 e R^3' podem ser independentemente -O-(alquila C₁₋₆) em que o grupo alquila C₁₋₆ pode ser opcionalmente substituído (por exemplo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH₂CH₂CH₃, -OC(CH₃)₃ e -OCF₃), um grupo alquila C₁₋₆ de cadeia reta ou ramificada opcionalmente substituído (por exemplo um grupo

metila, um grupo etila, um grupo n-propila, um grupo iso-propila, um grupo n-butila, um grupo sec-butila, um grupo terc-butila, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CF}_3)(\text{CH}_3)\text{OH}$ e $-\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{OH}$ ou um grupo cicloalquila C_{3-14} opcionalmente substituído (por exemplo, um grupo ciclopropila, um grupo ciclobutila, um grupo ciclopentila, um grupo cicloexila e um grupo cicloeptila). Em algumas formas de realização, R^3 e $\text{R}^{3'}$ podem ser independentemente H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CF}_3)(\text{CH}_3)\text{OH}$ ou $-\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{OH}$. Em algumas formas de realização, R^3 pode ser H e $\text{R}^{3'}$ pode ser $-\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{OH}$. em outra forma de realização, R^3 pode ser $-\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{OH}$ e $\text{R}^{3'}$ pode ser H. Em outras formas de realização, R^3 e $\text{R}^{3'}$ ambos podem ser H. Em certas formas de realização, R^3 ou $\text{R}^{3'}$ podem ser um grupo fenila ou um grupo tienila, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído com grupos 1-4 $-\text{Z}-\text{R}^{12}$ e Z e R^{12} são como aqui definidos.

Em outras formas de realização, R^3 e $\text{R}^{3'}$, juntos com os átomos de carbono aos quais cada um é ligado, podem formar um grupo cicloalquila C_{4-14} ou um grupo cicloeteroarila de 4 a 14 membros em que cada um do grupo cicloalquila C_{4-14} e do grupo cicloeteroarila de 4 a 14 membros pode ser opcionalmente substituído com grupos 1-4 $-\text{Z}-\text{R}^{12}$ e Z e R^{12} são como aqui definidos. Os exemplos dos grupos cicloalquila e grupos cicloeteroalquila incluem, mas não são limitados a, um grupo cicloexila e um grupo piperidila, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído com grupos 1-4 $-\text{Z}-\text{R}^{12}$ e Z e R^{12} são como aqui definidos. Por exemplo, R^3 e $\text{R}^{3'}$, juntos com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados, podem formar um grupo cicloexila. Em algumas formas de realização, os compostos das presentes divulgações têm a fórmula Ig:



Ig,

em que $R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$ e n são como aqui definidos.

Em algumas formas de realização, R^4 e R^5 independentemente podem ser H ou um grupo alquila C_{1-6} opcionalmente substituído com grupos 1-4 $-Z-R^{12}$ em que Z e R^{12} são como aqui definidos. Em outras formas de realização, R^4 e R^5 , juntos com seu átomo de carbono comum, pode formar um grupo cicloalquila C_{3-14} ou um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros em que cada um do grupo cicloalquila C_{3-14} e do grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros pode ser opcionalmente substituído com grupos 1-4 $-Z-R^{12}$ e Z e R^{12} são como aqui definidos. Em certas formas de realização, R^4 e R^5 , juntos com seu átomo de carbono comum, pode formar um grupo alquila C_{3-14} opcionalmente substituído com grupos 1-4 $-Z-R^{12}$ e Z e R^{12} são como aqui definidos. Os exemplos dos grupos cicloalquila C_{3-14} incluem, mas não são limitados a, um grupo ciclopropila, um grupo ciclobutila, um grupo ciclopentila, um grupo cicloexila e um grupo cicloeptila, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído com grupos 1-4 $-Z-R^{12}$ e Z e R^{12} são como aqui definidos. Em formas de realização particulares, R^4 e R^5 , juntos com seu átomo de carbono comum, podem formar um grupo ciclopropila ou um grupo ciclobutila.

Em algumas formas de realização, R^6 e R^7 em cada ocorrência, independentemente pode ser H ou um grupo alquila C_{1-6} em que o grupo alquila C_{1-6} pode ser opcionalmente substituído com grupos 1-4 $-Z-R^{12}$ e Z e R^{12} são como aqui definidos. Em outras formas de realização, R^6 e R^7 , juntos com seu átomo de carbono comum, podem formar um grupo cicloalquila C_{3-14} ou um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído com grupos 1-4 $-Z-R^{12}$ e Z e R^{12} são como aqui definidos. Por exemplo, o grupo cicloalquila C_{3-14} pode ser um grupo ciclopropila.

Em algumas formas de realização, pelo menos um de R^4 e R^5 e R^6 e R^7 , juntos com seu respectivo átomo de carbono comum, podem formar

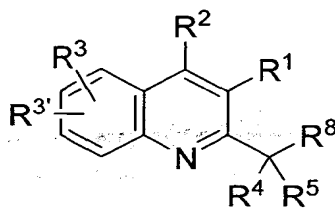
um grupo cicloalquila C_{3-14} , um grupo arila C_{6-14} , um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros ou um grupo heteroarila de 5 a 14 membros em que cada um do grupo cicloalquila C_{3-14} , do grupo arila C_{6-14} , do grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros e do grupo heteroarila de 5 a 14 membros opcionalmente é substituído com grupos 1-4 $-Z-R^{12}$ e Z e R^{12} são como aqui definidos. Em certas formas de realização onde R^4 e R^5 formam um grupo cicloalquila C_{3-14} e n é 1, R^6 e R^7 independentemente podem ser H ou um grupo alquila C_{1-6} opcionalmente substituído com grupos 1-4 $-Z-R^{12}$ em que Z e R^{12} são como aqui definidos. Em outras formas de realização onde R^4 e R^5 independentemente podem ser H ou um grupo alquila C_{1-6} opcionalmente substituído com grupos 1-4 $-Z-R^{12}$ e n é 1, R^6 e R^7 podem formar um grupo cicloalquila C_{3-14} , onde Z e R^{12} são como aqui definidos.

Em algumas formas de realização, R^8 pode ser um grupo arila C_{6-14} opcionalmente substituído com grupos 1-4 $-Z-R^{12}$ e Z e R^{12} são como aqui definidos. Em certas formas de realização, R^8 pode ser um grupo arila C_{6-14} opcionalmente substituído com um halogênio, $-O-Z-R^{13}$, um grupo alquila C_{1-10} ou um grupo haloalquila C_{1-10} em que Z e R^{13} são como aqui definidos. Por exemplo, R^8 pode ser um grupo fenila opcionalmente substituído com F, Cl, Br, $-OCH_3$, $-CH_3$, $-CF_3$ e $-OCF_3$.

Em algumas formas de realização, R^8 pode ser um grupo heteroarila de 5 a 14 membros opcionalmente substituído com grupos 1-4 $-Z-R^{12}$ e Z e R^{12} são como aqui definidos. Em certas formas de realização, R^8 pode ser um grupo tienila opcionalmente substituído com grupos 1-4 $-Z-R^{12}$ e Z e R^{12} são como aqui definidos. Em formas de realização particulares, R^8 pode ser um grupo tienila não substituído.

Em algumas formas de realização dos compostos das presentes divulgações, n pode ser 0. Em outras formas de realização, n pode ser 1.

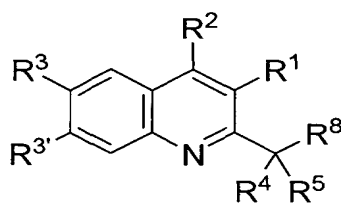
Para as formas de realização onde n é 0, os compostos das presentes divulgações podem ser divulgados pela fórmula II:



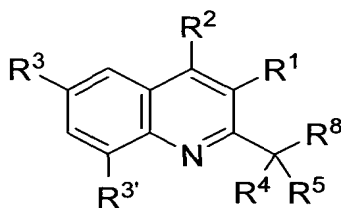
II,

em que R^1 , R^2 , R^3 , $R^{3'}$, R^4 , R^5 e R^8 são como aqui definidos.

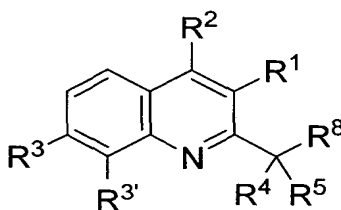
Certos compostos destas formas de realização podem ser ainda representados pela fórmula IIa, fórmula IIb, fórmula IIc, fórmula IId, fórmula IId ou fórmula IIf:



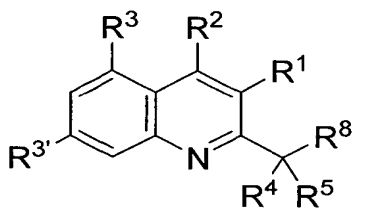
IIa,



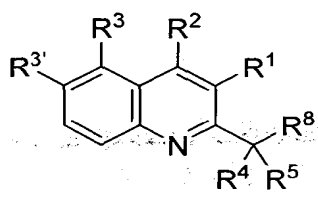
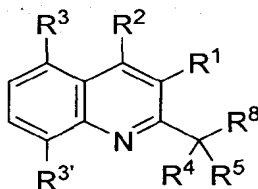
IIb,



IIc,

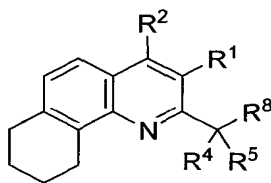


IId,

**IIe, ou****IIIf,**

em que $R^1, R^2, R^3, R^{3'}, R^4, R^5$ e R^8 são como aqui definidos.

Em algumas formas de realização dos compostos representados pela fórmula II, fórmula IIa, fórmula IIb, fórmula IIc, fórmula IId, fórmula IIe ou fórmula IIIf, R^3 e $R^{3'}$, juntos com os átomos de carbono aos quais cada um é ligado, formam um grupo cicloalquila C_{4-14} ou um grupo cicloeteroarila de 4 a 14 membros em que cada um do grupo cicloalquila C_{4-14} e do grupo cicloeteroarila de 4 a 14 membros opcionalmente é substituído com grupos 1-4 -Z- R^{12} e Z e R^{12} são como aqui definidos. Em algumas formas de realização, R^3 e $R^{3'}$, juntos com os átomos de carbono aos quais cada um é ligado, formam um grupo cicloalquila C_6 . Por exemplo, os compostos da invenção podem ter uma estrutura de acordo com a fórmula IIg:

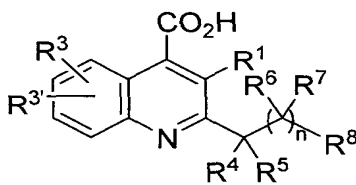
**IIg,**

em que R^1, R^2, R^4, R^5 e R^8 são como aqui definidos.

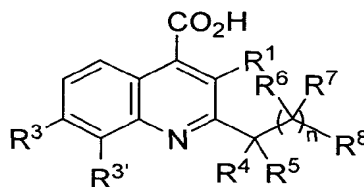
Em algumas formas de realização dos compostos representados pela fórmula II, fórmula IIa, fórmula IIb, fórmula IIc, fórmula IId, fórmula IIe, fórmula IIIf ou fórmula IIg, R^4 e R^5 , juntos com seu átomo de carbono comum, podem formar um grupo cicloalquila C_{3-14} ou um grupo

cicloeteroalquila de 3 a 14 membros em que cada um do grupo cicloalquila C_{3-14} e do grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros pode ser opcionalmente substituído com grupos 1-4 $-Z-R^{12}$ e Z e R^{12} são como aqui definidos. Em certas formas de realização, R^4 e R^5 , juntos com seu átomo de carbono comum, podem formar um grupo alquila C_{3-14} opcionalmente substituído com grupos 1-4 $-Z-R^{12}$ e Z e R^{12} são como aqui definidos. Os exemplos dos grupos cicloalquila C_{3-14} incluem, mas não são limitados a, um grupo ciclopropila, um grupo ciclobutila, um grupo ciclopentila, um grupo cicloexila e um grupo cicloeptila, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído com grupos 1-4 $-Z-R^{12}$ e Z e R^{12} são como aqui definidos. Em formas de realização particulares, R^4 e R^5 , juntos com seu átomo de carbono comum, podem formar um grupo ciclopropila ou um grupo ciclobutila.

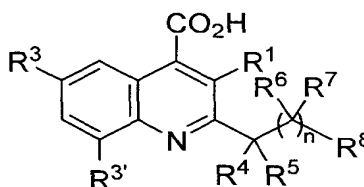
Em algumas formas de realização dos os compostos das presentes divulgações, R^2 pode ser $C(O)OH$ e os compostos destas formas de realização podem ser representados pela fórmula III, fórmula IIIa ou fórmula IIIb:



III,

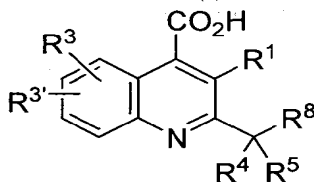


IIIa, ou

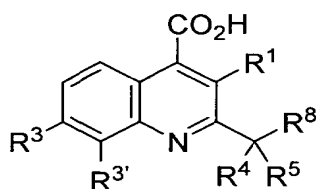


IIIb,

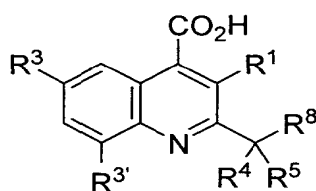
em que R^1 , R^3 , $R^{3'}$, R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 e n são como aqui definidos. Em certas formas de realização, n pode ser 0 e os compostos destas formas de realização podem ser ainda representados pela fórmula IV, fórmula IVa ou fórmula IVb:



IV,



IVa, ou



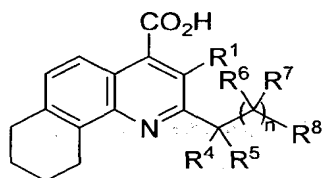
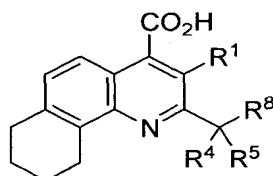
IVb,

5 em que R^1 , R^3 , $R^{3'}$, R^4 , R^5 e R^8 são como aqui definidos.

Em algumas formas de realização dos compostos representados pela fórmula III, fórmula IIIa, fórmula IIIb, fórmula IV, fórmula IVa ou fórmula IVb, R^3 e $R^{3'}$, juntos com os átomos de carbono aos quais cada um é ligado, formam um grupo cicloalquila C_{4-14} ou um grupo cicloeteroarila de 4 a 14 membros em que cada um do grupo cicloalquila C_{4-14} e do grupo cicloeteroarila de 4 a 14 membros opcionalmente é substituído com grupos 1-4 $-Z-R^{12}$ e Z e R^{12} são como aqui definidos. Em algumas formas de realização, R^3 e $R^{3'}$, juntos com os átomos de carbono aos quais cada um é ligado, formam um grupo cicloalquila C_6 . Por exemplo, os compostos da invenção podem ter uma estrutura de acordo com as fórmulas IIIc ou IVc:

10

15

**IIIc****IVc**

em que $R^1, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$ e n são como aqui definidos.

Por toda descrição, onde as composições são descritas como tendo, incluindo ou compreendendo componentes específicos ou onde processos são descritos como tendo, incluindo ou compreendendo as etapas do processo específico, é considerado que as composições das presentes divulgações também consistem essencialmente de ou consistem dos componentes relatados e que os processos das presentes divulgações também consistem essencialmente de ou consistem das etapas de processamentos relatados.

No pedido, onde um elemento ou componente são ditos serem incluídos em e/ou selecionados de uma lista de elementos ou componentes relatados, deve ser entendido que o elemento ou componente podem ser qualquer um dos elementos ou componentes relatados e podem ser selecionados de um que consiste de dois ou mais dos elementos ou componentes relatados.

O uso do singular aqui inclui o plural (e vice versa) a menos que de outro modo especificamente estabelecido. Além disso, onde o uso do termo “cerca de” é antes um valor quantitativo, as presentes divulgações também incluem o valor quantitativo específico por si só, a menos que de outro modo especificamente estabelecido.

Deve ser entendido que a ordem das etapas ou ordem para

realizar certas ações é irrelevante contanto que as presentes divulgações permaneçam operáveis. Além disso, duas ou mais etapas ou ações podem ser conduzidas simultaneamente.

5 Como aqui usado, “halo” ou “halogênio” referem-se ao flúor, cloro, bromo e iodo. Como aqui usado, “oxo” refere-se a um oxigênio de ligação dupla (isto é, =O).

10 Como aqui usado, “alquila” refere-se a um grupo hidrocarboneto saturado de cadeia reta ou ramificada. Os exemplos dos grupos alquila incluem grupos metila (Me) etila (Et), propila (por exemplo, n-propila e isopropila), butila (por exemplo, n-butila, isobutila, s-butila, t-butila), pentila (por exemplo, n-pentila, isopentila, neopentila) e outros. Em algumas formas de realização, grupos alquila podem ser substituídos com até quatro substituintes independentemente selecionados de grupo -Z-R¹² e grupo -Z-R¹⁵ em que Z, R¹² e R¹⁵ são como aqui descritos. Um grupo alquila inferior
15 tipicamente tem até 6 átomos de carbono. Os exemplos dos grupos alquila inferiores incluem grupos metila etila, propila (por exemplo, n-propila e isopropila) e butila (por exemplo, n-butila, isobutila, s-butila, t-butila).

20 Como aqui usado, “alquenila” refere-se a um grupo alquila de cadeia reta ou ramificada tendo um ou mais ligações duplas de carbono-carbono. Os exemplos dos grupos alquila incluem, mas não são limitados a, grupos etenila, propenila, butenila, pentenila, hexenila, butadienila, pentadienila, hexadienila e outros. A uma ou mais ligações duplas de carbono-carbono podem ser internas (tais como em 2-buteno) ou terminais (tais como em 1-buteno). Em algumas formas de realização, grupos alquila
25 podem ser substituídos com até quatro substituintes independentemente selecionados de grupo -Z-R¹² e grupo -Z-R¹⁵ em que Z, R¹² e R¹⁵ são como aqui descritos.

Como aqui usado, “alquinila” refere-se a um grupo alquila de cadeia reta ou ramificada tendo uma ou mais ligações triplas de carbono-

carbono. Os exemplos dos grupos alquinila incluem, mas não são limitados a etinila, propinila, butinila, pentinila e outros. A uma ou mais ligações triplas de carbono-carbono podem ser internas (tais como em 2-butino) ou terminais (tais como em 1-butino). Em algumas formas de realização, grupos alquinila
 5 podem ser substituídos com até quatro substituintes independentemente selecionados de $-Z-R^{12}$ grupo e grupo $-Z-R^{15}$ em que Z , R^{12} e R^{15} são como aqui descritos.

Como aqui usado, “alcóxi” refere-se a um grupo -O-alquila. Os exemplos dos grupos alcóxi incluem, mas não são limitado a, grupos
 10 metóxi etóxi, propóxi (por exemplo, n-propóxi e isopropóxi), t-butóxi e outros. Em algumas formas de realização, o grupo alquila em um grupo -O-alquila pode ser substituído com até quatro substituintes independentemente selecionados de grupo $-Z-R^{12}$ e grupo $-Z-R^{15}$ em que Z , R^{12} e R^{15} são como aqui descritos.

Como aqui usado, “alquiltio” refere-se a um grupo -S-alquila. Os exemplos dos grupos alquila incluem, mas não são limitado a, metiltio etiltio, propiltio (por exemplo, n-propiltio e isopropiltio), grupos t-butiltio e
 15 outros. Em algumas formas de realização, o grupo alquila em um grupo -S-alquila pode ser substituído com até quatro substituintes independentemente selecionados de grupo $-Z-R^{12}$ e grupo $-Z-R^{15}$ em que Z , R^{12} e R^{15} são como
 20 aqui descritos.

Como aqui usado, “haloalquila” refere-se a um grupo alquila tendo um ou mais substituintes halogênicos. Os exemplos dos grupos haloalquila incluem, mas não são limitados a, CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CH_2F , CCl_3 ,
 25 $CHCl_2$, CH_2Cl , C_2Cl_5 e outros. Grupos peraloalquila, isto é, grupos alquila em que todos dos átomos de hidrogênio são substituídos com átomos halogênicos (por exemplo, CF_3 e C_2F_5) estão incluídos dentro da definição de “haloalquila.”

Como aqui usado, “cicloalquila” refere-se a um grupo

carbocíclico não aromático incluindo grupos alquila ciclizada, alquenila e alquinila, por exemplo, tendo de 3 a 4 átomos de carbono no anel e opcionalmente contendo um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3) ligações duplas ou triplas. Grupos cicloalquila podem ser monocíclicos (por exemplo, 5 cicloexila) ou policíclicos (por exemplo, contendo sistemas de anel fundidos, ligados em ponte e/ou espiro) em que os átomos de carbono estão localizados dentro ou fora do sistema de anel. Qualquer posição do anel adequada do grupo cicloalquila pode ser covalentemente ligado à estrutura química definida. Os exemplos dos grupos cicloalquila incluem, mas não são limitados 10 a, grupos ciclopropila, ciclopropilmetila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloexilmetila, cicloexiletila, cicloeptila, ciclopentenila, cicloexenila, cicloexadienila, cicloeptatrienila, norbornila, norpinila, norcarila, adamantila e espiro[4,5]decanila, assim como seus homólogos, isômeros e outros. Em algumas formas de realização, grupos cicloalquila podem ser substituídos com 15 até quatro substituintes independentemente selecionados de grupo $-Z-R^{12}$ e grupo $-Z-R^{15}$ em que Z, R^{12} e R^{15} são como aqui descritos. Em algumas formas de realização, grupos cicloalquila podem ser substituídos com um ou mais grupos oxo.

Como aqui usado, “heteroátomo” refere-se a um átomo de 20 qualquer elemento outro que não carbono ou hidrogênio e inclui, por exemplo, nitrogênio (N), oxigênio (O) enxofre (S), fósforo (P) e selênio (Se).

Como aqui usado, “cicloeteroalquila” refere-se a um grupo cicloalquila não aromático tendo de 3 a 24 átomos no anel que contém pelo menos um heteroátomo no anel (por exemplo, 1-5) selecionado de O, N e S e 25 opcionalmente contém um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3) ligações duplas ou triplas. O grupo cicloeteroalquila pode ser ligado à estrutura química definida em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que resulta em uma estrutura estável. Um ou mais átomos de N ou S em um anel de cicloeteroalquila pode ser oxidado (por exemplo, morfolina N-óxido,

tiomorfolina S-óxido, tiomorfolina S,S-dióxido). Em algumas formas de realização, átomos de nitrogênio do grupo ciclo-eteroalquila podem carregar um substituinte, por exemplo, um grupo $-Z-R^{12}$ e grupo $-Z-R^{15}$ em que Z, R^{12} e R^{15} são como aqui descritos. Grupos cicloeteroalquila também podem conter

5 um ou mais grupos oxo, tais como ftalamida, piperidona, oxazolidinona, pirimidino-2,4(1H,3H)-diona, piridin-2(1H)-ona e outros. Os exemplos dos grupos cicloetero-alquila incluem entre outros, morfolina, tiomorfolina, pirano, imidazolidina, imidazolina, oxazolidina, pirazolidina, pirazolina, pirrolidina, pirrolina, tetraidrofurano, tetraidrotiofeno, piperidina, piperazina e

10 outros. Em algumas formas de realização, grupos ciclo-eteroalquila podem ser opcionalmente substituídos com até quatro substituintes independentemente selecionados de grupo $-Z-R^{12}$ e grupo $-Z-R^{15}$ em que Z, R^{12} e R^{15} são como aqui descritos.

Como aqui usado, “arila” refere-se a um sistema de anel de

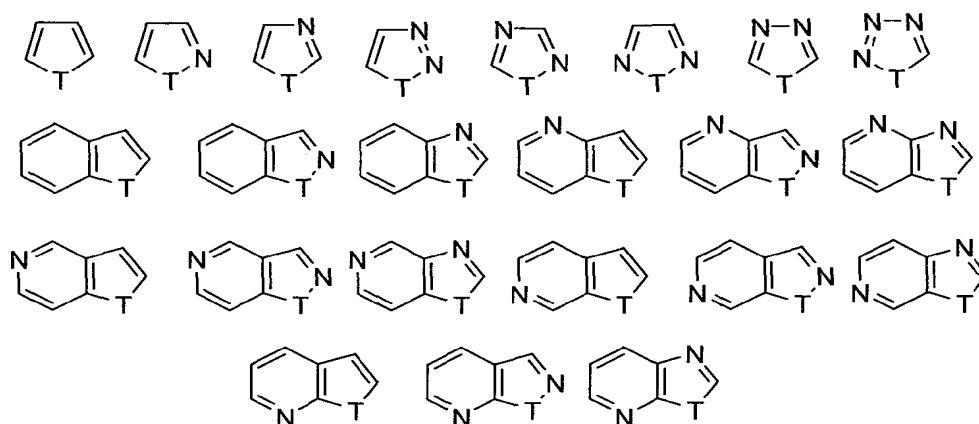
15 hidrocarboneto monocíclico aromático ou um sistema de anel policíclico tendo um anel de hidrocarboneto monocíclico aromático fundido para pelo menos um outro anel de hidrocarboneto aromático e/ou anel carbocíclico ou heterocíclico não aromático. Em algumas formas de realização, um grupo arila monocíclico pode ter de 6 a 14 átomos de

20 carbono e um grupo arila policíclico pode ter de 8 a 14 átomos de carbono. Qualquer posição do anel adequada do grupo arila pode ser covalentemente ligado à estrutura química definida. Em algumas formas de realização, um grupo arila pode ter apenas anéis carbocíclicos aromáticos por exemplo, grupos fenila, 1-naftila, 2-naftila, antracenila,

25 fenantrenila e outros. Em outras formas de realização, um grupo arila pode ser um sistema de anel policíclico em que pelo menos um anel carbocíclico aromático é fundido (isto é, tendo uma ligação em comum com) a um ou mais anéis de cicloalquila ou cicloeteroalquila. Os exemplos de tais grupos arila incluem entre outros, derivados de benzeno

de ciclopentano (isto é, um grupo indanila, que é um sistema de anel cicloalquila 5,6-bicíclico/aromático), cicloexano (isto é, um grupo tetraidronaftila, que é um sistema de anel cicloalquila 6,6-bicíclico/aromático), imidazolina (isto é, um grupo benzimidazolinila, que é um sistema de anel cicloeteroalquila 5,6-bibíclico/aromático) e pirano (isto é, um grupo cromanila, que é um sistema de anel cicloeteroalquila 6,6-bibíclico/aromático). Outros exemplos dos grupos arila incluem, mas não são limitados a, grupos benzodioxanila, benzodioxolila, cromanila, indolinila e outros. Em algumas formas de realização, opcionalmente podem conter até quatro substituintes independentemente selecionados de grupo $-Z-R^{12}$ e grupo $-Z-R^{15}$ em que Z, R^{12} e R^{15} são como aqui descritos.

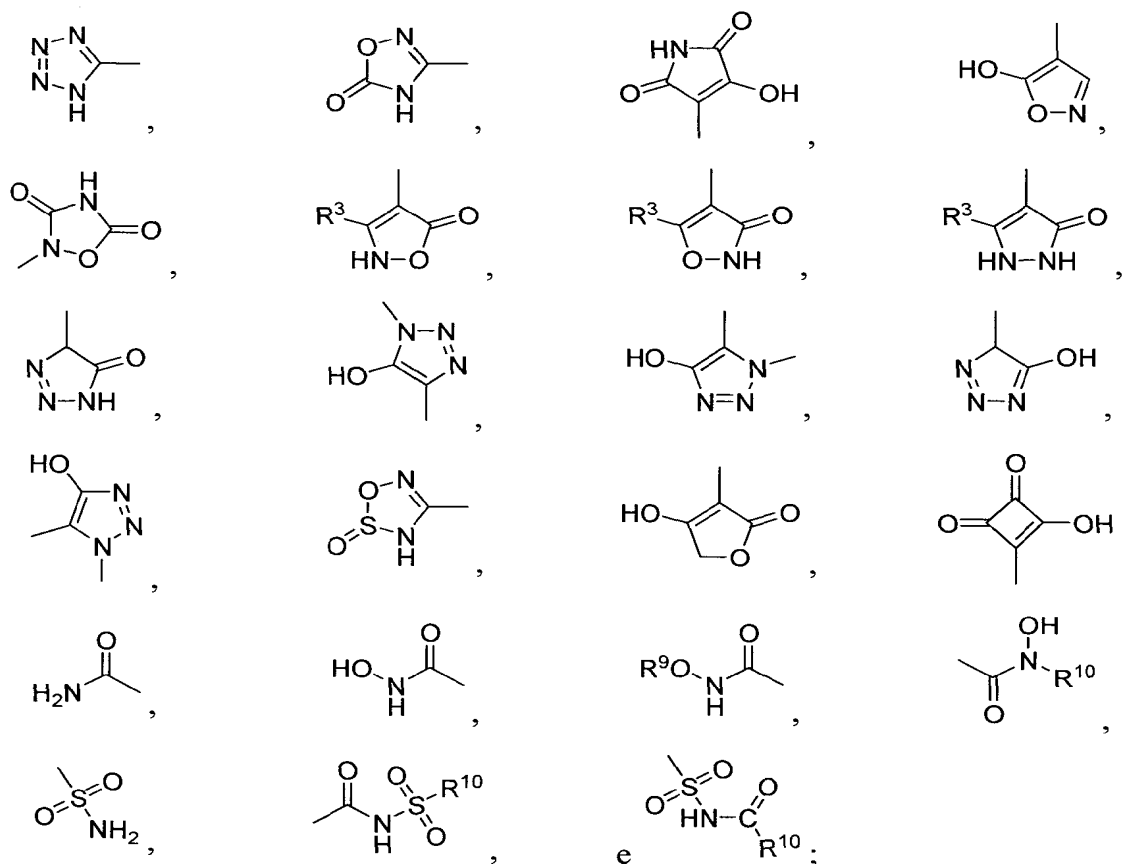
Como aqui usado, “heteroarila” refere-se a um sistema de anel monocíclico aromático contendo pelo menos 1 heteroátomo no anel selecionado de oxigênio (O), nitrogênio (N) e enxofre (S) ou um sistema de anel policíclico onde pelo menos um dos anéis presentes no sistema de anel é aromático e contém pelo menos 1 heteroátomo no anel. Um grupo heteroarila, como um todo, pode ter, por exemplo, de 5 a 14 átomos no anel e contém de 1 a 5 heteroátomos no anel. Grupos heteroarila incluem anéis de heteroarila monocíclicos fundidos a um ou mais anéis carboxílicos aromáticos, anéis carboxílicos não aromáticos e anéis cicloeteroalquila não aromático. O grupo heteroarila pode ser ligado à estrutura química definida em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que resulta em uma estrutura estável. No geral, anéis de heteroarila não contêm ligações O-O, S-S ou S-O. Entretanto um ou mais átomos de N ou S em um grupo heteroarila pode ser oxidado (por exemplo, piridino N-óxido, tiofeno S-óxido, tiofeno S,S-dióxido). Os exemplos dos grupos heteroarila incluem, por exemplo, os sistemas do anel monocíclico de 5 membros e bicíclico de 5 a 6 membros mostrados abaixo:



em que T é O, S, NH, N-Z-R¹² ou N-Z-R¹⁵ e Z, R¹² e R¹⁵ são definidos como aqui descritos. Os exemplos de tais anéis de heteroarila incluem, mas não são limitados a, grupos pirrolila, furila, tienila, piridila, pirimidila, piridazinila, pirazinila, triazolila, tetrazolila, pirazolila, imidazolila, isotiazolila, tiazolila, tiadiazolila, isoxazolila, oxazolila, oxadiazolila, indolila, isoindolila, benzofurila, benzotienila, quinolila, 2-metilquinolila, isoquinolila, quinoxalila, quinazolila, benzotriazolila, benzimidazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, benzisoxazolila, benzo-xadiazolila, benzoxazolila, cinolinila, 1H-indazolila, 2H-indazolila, indolizinila, isobenzofuila, naftiridinila, ftalazinila, pteridinila, purinila, oxazolopiridinila, tiazolopiridinila, imidazopiridinila, fuopiridinila, tienopiridinila, piridopirimidinila, piridopirazinila, piridopiridazinila, tienotiazolila, tienoxazolila, tienoimidazolila e outros. Outros exemplos dos grupos heteroarila incluem, mas não são limitados a, grupos 4,5,6,7-tetraidroindolila, tetraidroquinolinila, benzotienopiridinila, benzofuro-piridinila e outros. Em algumas formas de realização, os grupos heteroarila podem ser substituídos com até quatro substituintes independentemente selecionados de grupo -Z-R¹² e grupo -Z-R¹⁵ em que Z, R¹² e R¹⁵ são como aqui descritos.

Como aqui usado, “bioisóstero do ácido carboxílico” refere-se a um substituinte ou grupo que tem propriedades químicas ou físicas similares às daquelas de uma porção de ácido carboxílico e que produz propriedades biológicas amplamente similares às daquelas de uma porção de ácido carboxílico.

Ver no geral, R. B. Silverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action (Academic Press, 1992). Os exemplos dos bioisósteros do ácido carboxílico incluem, mas não são limitados a, amidas, sulfonamidas, ácidos sulfônicos, ácidos fosfonamídicos, fosfonatos de alquila, N-cianoacetamidas, 3-hidróxi-4H-piran-4-ona, imidazóis, oxazóis, tiazóis, pirazóis, triazóis, oxadiazóis, tiadiazóis ou tetrazóis, cada um dos quais opcionalmente pode ser substituído (por exemplo, por um grupo alquila C_{1-10} , OH etc.). Outros exemplos de bioisótero do ácido carboxílico podem incluir, mas não são limitados a, -OH e estes mostrados abaixo:



em que R^3 , R^9 e R^{10} são como aqui definidos.

Os compostos das presentes divulgações podem incluir um “grupo biovalente” aqui definido como um grupo de ligação capaz de formar uma ligação covalente com outras duas porções. Por exemplo, os compostos aqui descritos podem incluir um grupo alquila C_{1-10} biovalente, tal como, por

exemplo, um grupo metileno.

Em vários lugares no presente relatório descritivo, substituintes dos compostos são divulgados em grupos ou em faixas. É especificamente intencionado que a descrição inclui toda e qualquer subcombinação individual dos membros de tais grupos e faixas. Por exemplo, o termo “alquila C₁₋₁₀” é especificamente intencionado divulgar individualmente alquila C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁-C₁₀, C₁-C₉, C₁-C₈, C₁-C₇, C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₁₀, C₂-C₉, C₂-C₈, C₂-C₇, C₂-C₆, C₂-C₅, C₂-C₄, C₂-C₃, C₃-C₁₀, C₃-C₉, C₃-C₈, C₃-C₇, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₁₀, C₄-C₉, C₄-C₈, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₁₀, C₅-C₉, C₅-C₈, C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₁₀, C₆-C₉, C₆-C₈, C₆-C₇, C₇-C₁₀, C₇-C₉, C₇-C₈, C₈-C₁₀, C₈-C₉, e C₉-C₁₀. por via de um outro exemplo, o termo “grupo heteroarila de 5 a 14 membros” é especificamente intencionado divulgar individualmente um grupo heteroarila tendo 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 5-14, 5-13, 5-12, 5-11, 5-10, 5-9, 5-8, 5-7, 5-6, 6-14, 6-13, 6-12, 6-11, 6-10, 6-9, 6-8, 6-7, 7-14, 7-13, 7-12, 7-11, 7-10, 7-9, 7-8, 8-14, 8-13, 8-12, 8-11, 8-10, 8-9, 9-14, 9-13, 9-12, 9-11, 9-10, 10-14, 10-13, 10-12, 10-11, 11-14, 11-13, 11-12, 12-14, 12-13 ou 13-14 átomos no anel.

Os compostos aqui podem conter um átomo assimétrico (também aludido como um centro quiral) e alguns dos compostos podem conter um ou mais átomos ou centros assimétricos, que podem assim dar origem aos isômeros óticos (enantiômeros) e diastereômeros. As presentes divulgações e compostos aqui divulgados incluem tais isômeros óticos (enantiômeros) e diastereômeros (isômeros geométricos), assim como os estereoisômeros R e S racêmicos enantiomericamente resolvidos, assim como outras misturas dos estereoisômeros R e S e sais destes farmacologicamente aceitáveis. os isômeros óticos podem ser obtidos em forma pura pelos procedimentos padrão conhecidos por aqueles habilitados na técnica, que incluem, mas não são limitados a, formação de sal diastereomérico, resolução

cinética e síntese assimétrica. As presentes divulgações também abrangem isômeros cis e trans dos compostos que contém porções alquenila (por exemplo, acenos e iminas). é também entendido que as presentes divulgações abrangem todos os regioisômeros possíveis e misturas destes, que podem ser obtidas em forma pura pelos procedimentos de separação padrão conhecidos por aqueles habilitados na técnica e incluem, mas não são limitados a, cromatografia de coluna, cromatografia de camada fina e cromatografia líquida de alto desempenho.

Por todo relatório descritivo, as estruturas podem ser apresentadas ou não com nomes químicos. Onde qualquer questão surja com a nomenclatura, a estrutura prevalece.

Também fornecidos de acordo com as presentes divulgações são pró medicamentos dos compostos aqui divulgados. Como aqui usado, “pró medicamento” refere-se a uma porção que produz, gera ou realiza um composto das presentes divulgações quando administrado a um paciente mamífero. Os pró medicamentos podem ser preparados pelos grupos funcionais modificadores presentes nos compostos em um tal modo que as modificações são clivados pela manipulação de rotina ou *in vivo*, dos compostos precursores. Os exemplos de pró medicamentos incluem compostos como aqui descritos que contêm um ou mais porções moleculares anexadas a um grupo hidroxila, amino, sulfidril ou carboxila do composto e que quando administrado a um paciente mamífero, é clivado *in vivo* para formar grupo hidroxila, amino, sulfidril ou carboxila livres, respectivamente livre. Os exemplos de pró podem incluir, mas não são limitados a, derivados de acetato, formiato e benzoato de grupos funcionais de álcool e amina nos compostos das presentes divulgações. A preparação e o uso do pró medicamentos é na T. Higuchi e V. Stella, “Pro-drugs as Novel Delivery Systems,” Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series and in Bioreversible Carriers in Drug Design ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical

Association and Pergamon Press, 1987, as divulgações inteiras das quais são aqui incorporadas por referência para todos os propósitos.

As formas de éster dos compostos de acordo com as presentes divulgações incluem ésteres farmacologicamente aceitáveis conhecidos na técnica que podem ser metabolizados na forma de ácido livre, tal como uma forma de ácido carboxílico livre em um corpo mamífero. Os exemplos dos ésteres adequados incluem, mas não são limitados a ésteres de alquila (por exemplo, alquila de 1 a 10 átomos de carbono), cicloésteres de alquila (por exemplo, de 3 a 10 átomos de carbono), ésteres de arila (por exemplo, de 6 a 14 átomos de carbono, incluindo de 6 a 10 átomos de carbono) e análogos heterocíclicos destes (por exemplo, de 3 a 14 átomos no anel, 1 a 3 dos quais podem ser selecionados de heteroátomos de oxigênio, nitrogênio e enxofre) e o resíduo alcoólico pode carregar outros substituintes. Em algumas formas de realização os ésteres dos compostos aqui divulgados podem ser ésteres de alquila C₁₋₁₀, tais como éster metílico, éster etílico, éster propílico, éster isopropílico, éster butílico, éster isobutílico, éster t-butílico, éster pentílico, éster isopentílico, éster neopentílico e éster hexílico, ésteres de cicloalquila C₃₋₁₀, tais como éster ciclopropílico, éster ciclopropilmetílico, éster ciclobutílico, éster ciclopentílico e éster cicloexílico ou ésteres de arila, tais como éster fenílico, éster benzílico e éster tolílico.

Os sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos das presentes divulgações, que podem ter uma porção ácida, podem ser formados usando bases orgânicas e inorgânicas. Sais tanto mono quanto polianiónicos são considerados, dependendo do número de hidrogênios ácidos disponíveis para a desprotonação. Os sais adequados formados com bases incluem sais metálicos, tais como sais de metal alcalino ou metal alcalino terroso, por exemplo sais de sódio, potássio ou magnésio; sais de amônia e sais de amina orgânica, tais como aqueles formados com morfolina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, um mono-, di- ou tri-alquila inferior amina (por

exemplo etil-terc-butil-, dietil-, diisopropil-, trietil-, tributil- ou dimetil-propilamina) ou um mono-, di- ou tri-hidróxi alquila inferior amina (por exemplo, mono-, di- ou tri-etanolamina). Os exemplos não limitantes específicos das bases inorgânica incluem NaHCO_3 , Na_2CO_3 , KHCO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , LiOH , NaOH , KOH , NaH_2PO_4 , Na_2HPO_4 e Na_3PO_4 . Os sais internos também podem ser formados. Similarmente, quando um composto aqui divulgado contém uma porção básica, os sais podem ser formados usando ácidos orgânicos e inorgânicos. Por exemplo, os sais podem ser formados a partir dos seguintes ácidos: acético, propiônico, láctico, benzenossulfônico, benzóico, canforsulfônico, cítrico, tartárico, succínico, dicloroacético, etenossulfônico, fórmico, fumárico, glicônico, glutâmico, hipúrico, bromídrico, clorídrico, isetiônico, láctico, maléico, málico, malônico, mandélico, metanossulfônico, mícico, naftalenossulfônico, nítrico, oxálico, pamóico, pantotênico, fosfórico, ftálico, propiônico, succínico, sulfúrico, tartárico, toluenossulfônico e canforsulfônico assim como outros ácidos farmacêuticamente aceitáveis conhecidos.

As presentes divulgações também fornecem composições farmacêuticas que incluem pelo menos um composto aqui descrito e um ou mais carreadores, excipientes ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis. Os exemplos de tais carreadores são bem conhecidos por aqueles habilitados na técnica e podem ser preparados de acordo com procedimentos farmacêuticamente aceitáveis, tais como, por exemplo, aqueles descritos em Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a edição ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company Easton, PA (1985), a divulgação inteira da qual é aqui incorporada por referência para todos os propósitos. Como aqui usado, "farmacêuticamente aceitável" refere-se a uma substância que é aceitável para o uso em aplicações farmacêuticas de uma perspectiva toxicológica e não interage adversamente com o ingrediente ativo. Consequentemente, carreadores farmacêuticamente aceitáveis são aqueles que são compatíveis

com os outros ingredientes na formulação e são biologicamente aceitáveis. Ingredientes ativos suplementares também podem ser incorporados nas composições farmacêuticas.

Os compostos das presentes divulgações podem ser administrados oral ou parenteralmente, puros ou em combinação com 5
carreadores farmacêuticos convencionais. Os carreadores sólidos aplicáveis podem incluir uma ou mais substâncias que também podem atuar como agentes flavorizantes, lubrificantes, solubilizadores, agentes de suspensão, enchedores, glidantes, auxiliares de compressão, aglutinantes ou agentes de 10
desintegração de tablete ou materiais de encapsulação. Os compostos podem ser formulados de maneira convencional, por exemplo, em uma maneira similar àquela usada para os agentes antiinflamatórios conhecidos. As formulações orais contendo um composto aqui divulgado pode compreender qualquer forma oral convencionalmente usada, incluindo tabletes, cápsulas, 15
formas bucais, comprimidos, pastilhas e líquidos, suspensões ou soluções orais. Em pós, o carreador pode ser um sólido finamente dividido, que é uma mistura com um composto finamente dividido. Em tabletes, um composto aqui divulgado pode ser misturado com um carreador tendo as propriedades de compressão necessárias em proporções adequadas e compactados na forma 20
e tamanho desejados. Os pós e tabletes podem conter até 99 % do composto.

As cápsulas podem conter misturas de um ou mais compostos aqui divulgados com enchedor(es) inerte(s) e/ou diluente(s) tais como amidos 25
farmaceuticamente aceitável (por exemplo, amido de milho, batata ou tapioca), açúcares, agentes adoçantes artificiais, celulosas em pó (por exemplo, celulosas cristalinas e microcristalinas), farinhas, gelatinas, gomas e outros.

As formulações de tablete úteis podem ser fabricadas pelos métodos de compressão convencionais, granulação úmida ou granulação seca e utilizam diluentes, agentes de aglutinação, lubrificantes, desintegrantes,

agentes modificadores de superfície (incluindo tensoativos), agentes de suspensão ou estabilização farmacêuticamente aceitáveis, incluindo, mas não limitado a, estearato de magnésio, ácido esteárico, lauril sulfato de sódio, talco, açúcares, lactose, dextrina, amido, gelatina, celulose, metila celulose, 5 celulose microcristalina, carboximetil celulose sódica, carboximetilcelulose cálcica, polivinilpirrolidina, ácido algínico, goma acácia, goma xantana, citrato de sódio, silicatos complexos, carbonato de cálcio, glicina, sacarose, sorbitol, fosfato de cálcio, sulfato de cálcio, lactose, caulim, manitol, cloreto de sódio, ceras de baixa fusão e resinas de troca iônica. Agentes 10 modificadores de superfície incluem agentes modificadores de superfície não iônicos e aniônicos. Os exemplos representativos dos agentes modificadores de superfície incluem, mas não são limitados a, poloxâmero 188, cloreto de benzalcônio, estearato de cálcio, álcool cetoestearílico, cera emulsificante de cetomacrogol, ésteres de sorbitano, dióxido de silício coloidal, fosfatos, 15 dodecilsulfato de sódio, alumino silicato de magnésio e trietanolamina. As formulações orais aqui podem utilizar formulações retardadas ou liberadas com o tempo padrão para alterar a absorção do(s) composto(s). A formulação oral também pode consistir de administrar um composto aqui divulgado em água ou suco de fruta, contendo solubilizadores ou emulsificadores 20 apropriados como necessário.

Os carreadores líquidos podem ser usados na preparação de soluções, suspensões, emulsões, xaropes, elixires e para a liberação inalada. Um composto das presentes divulgações pode ser dissolvido ou colocado em suspensão em um carreador líquido farmacêuticamente aceitável tal como 25 água, um solvente orgânico ou uma mistura de ambos ou óleos ou gorduras farmacêuticamente aceitáveis. O carreador líquido pode conter outros aditivos farmacêuticos adequados tais como solubilizadores, emulsificadores, tampões, preservantes, adoçantes, agentes flavorizantes, agentes de suspensão, agentes espessantes, cores, reguladores de viscosidade,

estabilizadores e osmo-reguladores. Os exemplos dos carreadores líquidos para a administração oral e parenteral incluem, mas não são limitados a, água (particularmente contendo aditivos como aqui descritos, por exemplo, derivados de celulose tal como uma solução de carboximetil celulose sódica),
5 álcoois (incluindo álcoois monoídricos e poliídricos, por exemplo, glicóis) e seus derivados e óleos (por exemplo, óleo de coco fracionado e óleo de amendoim). Para a administração parenteral, o carreador pode ser um éster oleoso tal como oleato de etila e miristato de isopropila. Carreadores líquidos estéreis são usados na forma de composições líquidas estéreis para a
10 administração parenteral. O carreador líquido para composições pressurizadas pode ser hidrocarboneto halogenado ou outros propelentes farmacêuticamente aceitáveis.

As composições farmacêuticas líquidas, que são soluções ou suspensões estéreis, pode ser utilizado, por exemplo, pela injeção
15 intramuscular, intraperitoneal ou subcutânea. As soluções estéreis também podem se administradas intravenosamente. As composições para a administração oral podem estar na forma líquida ou sólida.

Preferivelmente a composição farmacêutica está na forma de dosagem unitária, por exemplo, como tabletes, cápsulas, pós, soluções,
20 suspensões, emulsões, grânulos ou supositórios. Em tal forma, a composição farmacêutica pode ser subdividida em dose(s) unitária(s) contendo quantidades apropriadas do composto. As formas de dosagem unitária podem ser composições embaladas, por exemplo, pós empacotados, frascos, ampolas, seringas pré enchidas ou sachês contendo líquidos. Alternativamente, a forma
25 de dosagem unitária pode ser uma cápsula ou tablete por si só ou pode ser o número apropriado de qualquer uma de tais composições na forma de pacote. Tal forma de dosagem unitária pode conter de cerca de 1 mg/kg de composto a cerca de 500 mg/kg de composto e pode ser dada em uma dose única ou em duas ou mais doses. Tais doses podem ser administradas em qualquer maneira

útil no direcionamento do(s) composto(s) à corrente sanguínea do receptor, incluindo oralmente, por intermédio de implantes, parenteralmente (incluindo injeções intravenosas, intraperitoneais e subcutâneas), retal, vaginal e transdermicamente.

5 Quando administrado para o tratamento ou inibição de um estado de doença ou distúrbio particular, é entendido que uma dosagem eficaz pode variar dependendo do composto particular utilizado, do modo de administração e severidade da condição que é tratada, assim como dos vários fatores físicos relacionados com o indivíduo que é tratado. Em aplicações terapêuticas, um composto das presentes divulgações pode ser fornecido a um
10 paciente que já sofre de uma doença em uma quantidade suficiente para curar ou pelo menos parcialmente melhorar os sintomas da doença e suas complicações. A dosagem para ser usada no tratamento de um indivíduo específico tipicamente deve ser subjetivamente determinado pelo médico
15 atendente. As variáveis envolvidas incluem a condição específica e seu estado assim como o tamanho, idade e padrão de resposta do paciente.

Em alguns casos, por exemplo aqueles em que o pulmão é o órgão alvejado, pode ser desejável administrar um composto diretamente às vias aéreas do paciente, usando dispositivos tais como, mas não limitado a,
20 inaladores de dose medida, inaladores operados pela respiração, inaladores de pó seco de dose múltipla, bombas, dispensadores de pulverização nebulizada atuado por compressão, dispensadores de aerossol e nebulizador de aerossol. Para a administração pela inalação intranasal ou intrabrônquica, os compostos das presentes divulgações podem ser formulados em uma composição líquida,
25 uma composição sólida ou uma composição de aerossol. A composição líquida pode incluir, por via de ilustração, um ou mais compostos das presentes divulgações dissolvidos, parcialmente dissolvidos ou colocados em suspensão em um ou mais solventes farmacologicamente aceitáveis e pode ser administrada, por exemplo, por uma bomba ou um dispensadores de

pulverização nebulizada atuado por compressão. Os solventes podem ser, por exemplo, solução salina isotônica ou água bacteriostática. A composição sólida pode ser, por via de ilustração, uma preparação em pó incluindo um ou mais compostos das presentes divulgações misturados com lactose ou outros
5 pós inertes que sejam aceitáveis para uso intrabrônquico e possa ser administrado, por exemplo, por um dispensador de aerossol ou um dispositivo que quebre ou perfure uma cápsula que envolva a composição sólido e libere a composição sólida para inalação. A composição de aerossol pode incluir, por via de ilustração, um ou mais compostos das presentes divulgações,
10 propelentes, tensoativos e co-solventes e pode ser administrada, por exemplo, por um dispositivo de medição. Os propelentes podem ser um clorofluorocarbono (CFC), um hidrofluoroalcano (HFA) ou outros propelentes que sejam fisiologicamente aceitáveis.

Os compostos aqui descritos podem ser administrados
15 parenteral ou intraperitonealmente. Soluções ou suspensões destes compostos ou sais, hidratos ou ésteres destes farmacologicamente aceitáveis podem ser preparados em água adequadamente misturada com um tensoativo tal como hidroxipropilcelulose. Dispersões também podem ser preparadas em glicerol, polietileno glicóis líquidos e misturas destes em óleos. Sob condições comuns
20 de armazenagem e uso, estas preparações tipicamente contêm um preservante para inibir o crescimento de microorganismos.

As formas farmacêuticas adequadas para injeção podem incluir soluções aquosas estéreis ou dispersões e pós estéreis para a preparação extemporânea de soluções ou dispersões injetáveis estéreis. Em algumas
25 formas de realização, a forma pode estéril e a sua viscosidade permite que ela flua através de uma seringa. A forma preferivelmente é estável sob as condições de fabricação e armazenagem e pode ser preservada contra a ação contaminante de microorganismos tais como bactérias e fungos. O carreador pode ser um solvente ou meio de dispersão contendo, por exemplo, água,

etanol, poliol (por exemplo, glicerol, propileno glicol e polietileno glicol líquido), misturas adequadas destes e óleos vegetais.

Os compostos aqui descritos podem ser administrados transdermicamente, isto é, administrados através da superfície do corpo e dos revestimentos internos de passagens corporais incluindo os tecidos epiteliais e mucósicos. tal administração pode ser realizada usando os compostos das presentes divulgações incluindo sais, hidratos ou ésteres destes farmaceuticamente aceitáveis, em loções, cremes, espumas, emplastros, suspensões, soluções e supositórios (retal e vaginal). As formulações tópicas que liberam o(s) composto(s) das presentes divulgações através da epiderme podem ser úteis para o tratamento localizado de inflamação, psoríase e artrite.

A administração transdérmica pode ser realizada através do uso de um emplastro transdérmico contendo um composto, tal como um composto aqui divulgado e um carreador que pode ser inerte para o composto, pode ser não tóxico para a pele e pode permitir a liberação do composto para a absorção sistêmica na corrente sanguínea por intermédio da pele. O carreador pode tomar qualquer número de formas tais como cremes e unguentos, pastas, géis e dispositivos oclusivos. Os cremes e unguentos podem ser líquidos viscosos ou emulsões semi-sólidas do tipo óleo em água ou água em óleo. As pastas compreendidas de pós absorptivos dispersos em petróleo ou petróleo hidrofílico contendo o composto também pode ser adequado. Uma variedade de dispositivos oclusivos podem ser usados para liberar o composto na corrente sanguínea, tal como uma membrana semi-permeável que cobre um reservatório contendo o composto com ou sem um carreador ou uma matriz contendo o composto. Outros dispositivos oclusivos são conhecidos na literatura.

Os compostos aqui descritos podem ser administrados retal ou vaginalmente na forma de um supositório convencional. As formulações de supositório podem ser fabricadas a partir de materiais tradicionais, incluindo

manteiga de cacau, com ou sem a adição de ceras para alterar o ponto de fusão do supositório e glicerina. Bases de supositório solúveis em água, tais como polietileno glicóis de vários pesos moleculares, também podem ser usados.

5 As formulações de lipídeo ou nanocápsulas podem ser usadas para introduzir os compostos das presentes divulgações em células hospedeiras *in vitro* ou *in vivo*. As formulações de lipídeo e nanocápsulas podem ser preparadas pelos métodos conhecidas na técnica.

10 Para aumentar a eficácia dos compostos das presentes divulgações, pode ser desejável combinar um composto com outros agentes eficazes no tratamento da doença alvo. Por exemplo, outros compostos ativos (isto é, outros ingredientes ou agentes ativos) eficazes no tratamento da doença alvo pode ser administrado com os compostos das presentes divulgações. Os outros agentes podem ser administrados ao mesmo tempo ou
15 em tempos diferentes do que os compostos aqui divulgados.

 Os compostos das presentes divulgações podem ser úteis para o tratamento, inibição ou prevenção de uma condição ou distúrbio patológico em um mamífero, por exemplo, um ser humano. As presentes divulgações consequentemente fornecem métodos de tratar ou inibir uma condição ou
20 distúrbio patológico pelo fornecimento a um mamífero de um composto das presentes divulgações (ou seu sal, hidrato ou éster farmacêuticamente aceitáveis) ou uma composição farmacêutica que inclui um ou mais compostos das presentes divulgações em combinação ou associação com
25 carreadores farmacêuticamente aceitáveis. Os compostos das presentes divulgações podem ser administrados sozinhos ou em combinação com outros compostos ou terapias terapeuticamente eficazes para o tratamento ou inibição da condição ou distúrbio patológico. Como aqui usado, “terapeuticamente eficaz” refere-se a uma substância ou uma quantidade que evoquem uma atividade ou efeito biológicos desejáveis. Como aqui usado,

“tratar” refere-se a aliviar, inibir e/ou melhorar parcial ou completamente a condição.

As presentes divulgações incluem ainda o uso dos compostos aqui divulgados e seus sais, hidratos e ésteres farmacologicamente aceitáveis como substâncias terapêuticas ativas para o tratamento, inibição ou prevenção de uma condição ou distúrbios patológicos em um mamífero. Em algumas formas de realização, a condição ou distúrbio patológico podem estar associados com a adesão intracelular mediada pela selectina. Consequentemente, as presentes divulgações fornecem ainda métodos de tratar ou prevenir estas condições e distúrbios patológicos usando os compostos aqui descritos.

Em algumas formas de realização, as presentes divulgações fornecem métodos de inibir a adesão intracelular mediada pela selectina em um mamífero que incluem administrar ao mamífero uma quantidade de um composto das presentes divulgações ou seu sal, hidrato ou éster farmacologicamente aceitáveis. Em certas formas de realização, as presentes divulgações fornecem métodos de inibir a adesão intracelular mediada pela selectina associados com uma doença, distúrbio, condição ou processo indesejável em um mamífero, que incluem administrar ao mamífero uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto aqui divulgado.

Em algumas formas de realização, a doença, distúrbio, condição ou processo indesejados podem ser infecção, metástase, um processo imunológico indesejado, um processo trombótico indesejado ou uma doença ou condição com um componente inflamatório (por exemplo, doença cardiovascular, diabetes ou artrite reumatóide). Em algumas formas de realização, a doença, distúrbio, condição ou processo indesejados podem ser aterosclerose, aterotrombose, restenose, infartação miocárdica, isquemia, reperfusão, síndrome de Reynaud, doença do intestino inflamatório, osteoartrite, síndrome da angústia respiratória aguda, asma, doença pulmonar

obstrutiva crônica (COPD) enfisema, inflamação pulmonar, reação de hipersensibilidade do tipo retardada, fibrose pulmonar idiopática, fibrose cística, lesão térmica, acidente vascular cerebral, encefalomielite alérgica experimental, síndrome da lesão de órgão múltiplo secundária ao trauma, dermatose neutrofilica (doença de Sweet), glomerulonefrite, colite ulcerativa, doença de Crohn, enterocolite necrosante, toxicidade induzida pela citocina, gengivite, periodontite, síndrome urêmica hemolítica, psoríase, lupus eritematoso sistêmico, tireoidite autoimune, esclerose múltipla, artrite reumatóide, doença de Grave, efeitos colaterais imunologicamente mediados de tratamento associado com hemodiálise ou leucaferese, síndrome associada com a transfusão de granulócito, trombose de veia profunda, síndrome pós trombótica, angina instável, ataque isquêmico transitória, doença vascular periférica (por exemplo, doença de artéria periférica), metástase associada com o câncer, síndromes falciformes (incluindo mas não limitado à anemia de célula falciforme), rejeição de órgão (enxerto vs. hospedeiro) ou insuficiência cardíaca congestiva.

Em algumas formas de realização, a doença, distúrbio, condição ou processo indesejados podem ser um processo de infecção indesejado mediado por uma bactéria, um vírus ou um parasita, por exemplo gengivite, periodontite, síndrome urêmica hemolítica ou síndrome associada com a transfusão de granulócito.

Em algumas formas de realização, a doença, distúrbio, condição ou processo indesejados podem ser metástase associada com o câncer. Em outras formas de realização, a doença, distúrbio, condição ou processo indesejados pode ser uma doença ou distúrbio associados com um processo imunológico indesejado, por exemplo psoríase, lupus eritematoso sistêmico, tireoidite autoimune, esclerose múltipla, artrite reumatóide, doença de Grave e efeitos colaterais imunologicamente mediada de tratamento associado com hemodiálise ou leucaferese. Em certas formas de realização, a

doença, distúrbio, condição ou processo indesejados pode ser uma condição associada com um processo trombótico indesejado, por exemplo, trombose de veia profunda, angina instável, ataques isquêmicos transitórios, doença vascular periférica, síndrome pós trombótica, tromboembolismo venoso ou
5 insuficiência cardíaca congestiva.

Em algumas formas de realização, as presentes divulgações fornecem métodos de melhorar um processo imunológico indesejado em um órgão transplantado (por exemplo, transplante renal que incluem administrar ao órgão um composto das presentes divulgações ou seu sal, hidrato ou éster
10 farmacologicamente aceitáveis. Em algumas formas de realização, as presentes divulgações fornecem métodos de tratar ou melhorar um sintoma de uma síndrome falciforme, por exemplo, anemia de célula falciforme, que inclui administrar um composto das presentes divulgações a um paciente em necessidade deste. Em algumas formas de realização, os métodos pode incluir
15 a identificação de um ser humano, mamífero ou animal que tenha um biomarcador para uma doença ou distúrbio envolvendo a adesão intracelular mediada pela selectina e administrar ao ser humano, mamífero ou animal uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto aqui descrito. Em algumas formas de realização, o biomarcador pode ser um ou mais de P-
20 selectina solúvel, CD40, ligando de CD40, MAC-1, TGF beta, ICAM, VCAM, IL-1, IL-6, IL-8, eotaxina, RANTES, MCP-1, PIGF, CRP, SAA e agregados monocíticos de plaqueta.

Os compostos das presentes divulgações podem ser preparados de acordo com os procedimentos esboçados nos esquemas abaixo, a partir de
25 materiais de partida comercialmente disponíveis, compostos conhecidos na literatura ou intermediários facilmente preparados, pela utilização de métodos e procedimentos sintéticos padrão conhecidos por aqueles habilitados na técnica. Os métodos e procedimentos sintéticos padrão para a preparação de moléculas orgânicas e transformações e manipulações de grupo funcional

podem ser facilmente obtidos da literatura científica relevante ou de livros texto padrão no campo. Será avaliado que onde as condições de processo típicas ou preferidas (isto é, temperaturas de reação, tempos, razões em mol de reagentes, solventes, pressões, etc.) são dadas, outras condições de processo também podem ser usadas a menos que de outro modo estabelecido. As condições de reação ótimas podem variar com os reagentes particulares ou solvente usado, mas tais condições podem ser determinadas por uma pessoa habilitada na técnica pelos procedimentos de otimização de rotina. Aqueles habilitados na técnica da síntese orgânica reconhecerá que a natureza e ordem das etapas sintéticas apresentadas podem ser variadas para o propósito de otimizar a formação dos compostos aqui descritos.

Os processos aqui descritos podem ser monitorados de acordo com qualquer método adequado conhecido na técnica. Por exemplo, a formação de produto pode ser monitorada por meios espectroscópicos, tais como espectroscopia de ressonância magnética nuclear (por exemplo, ^1H ou ^{13}C), espectroscopia de infravermelho, (por exemplo, UV visível), espectrometria de massa ou pela cromatografia tal como cromatografia líquida de alta pressão (HPLC), cromatografia gasosa (GC), cromatografia de permeação em gel (GPC) ou cromatografia de camada fina (TLC).

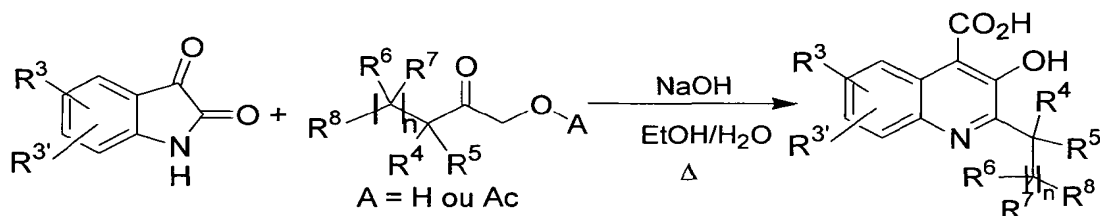
A preparação dos compostos pode envolver a proteção e desproteção de vários grupos químicos. A necessidade quanto à proteção e desproteção e à seleção de grupos de proteção apropriados pode ser facilmente determinada por uma pessoa habilitada na técnica. A química de grupos de proteção pode ser encontrada, por exemplo, em Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Synthesis, 2^a Ed. (Wiley & Sons, 1991), a divulgação inteira da qual é aqui incorporada por referência para todos os propósitos.

As reações ou os processos aqui descritos podem ser realizados em solventes adequados que podem ser facilmente selecionados

por uma pessoa habilitada na técnica da síntese orgânica. Os solventes adequados tipicamente são substancialmente não reativos com os reagentes, intermediários e/ou produtos nas temperaturas na qual as reações são realizadas, isto é, temperaturas que podem variar da temperatura de congelamento do solvente até o ponto de ebulição do solvente. Uma reação dada pode ser realizada em um solvente ou uma mistura de mais do que um solvente. Dependendo da etapa de reação particular, solventes adequados para uma etapa de reação particular pode ser selecionada.

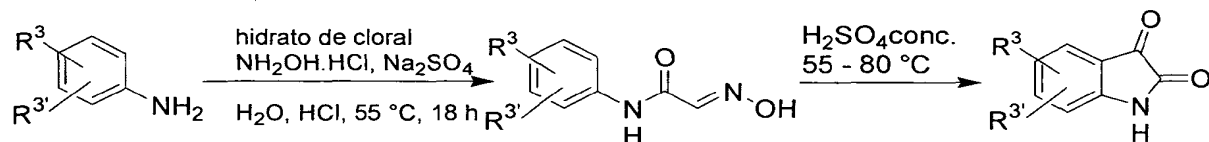
Os compostos das presentes divulgações podem ser sintetizadas no geral de acordo com os esquemas de 1 a 6.

Esquema 1



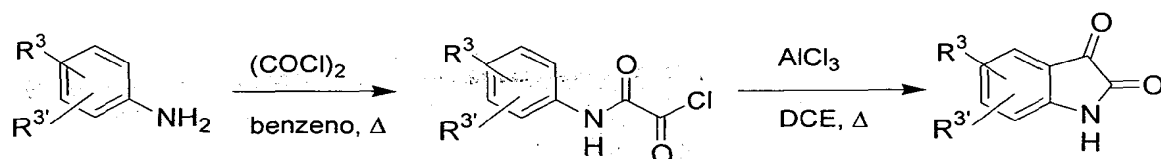
Os compostos das presentes divulgações podem ser preparados reagindo-se uma indolino-2,3-diona opcionalmente substituída com um acetato de 2-oxo-propila opcionalmente substituído ou álcool correspondente na presença de uma base, por exemplo NaOH, como mostrado acima no Esquema 1 em que n, R³, R^{3'}, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ e R⁸ são como aqui definidos.

Esquema 2



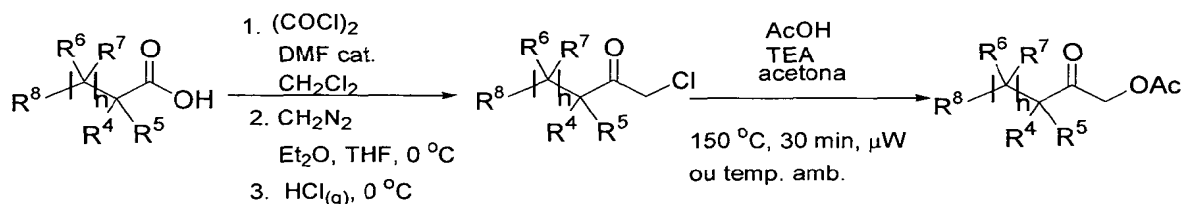
A indolino-2,3-diona substituída pode ser preparada a partir de uma anilina apropriadamente substituído como mostrado acima no Esquema 2 em que R³ e R^{3'} são como aqui definidos.

Esquema 3



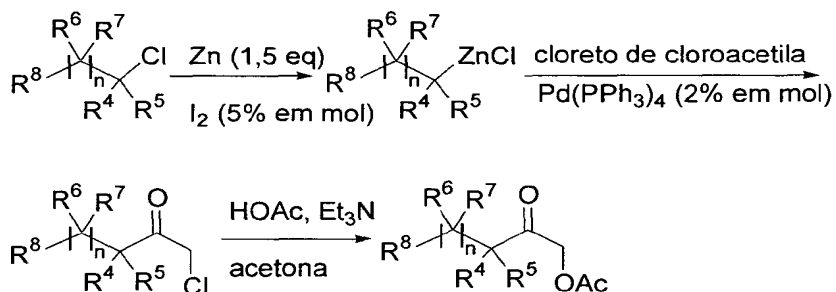
Alternativamente, a indolino-2,3-diona substituída pode ser preparada a partir de uma anilina apropriadamente substituída como mostrado acima no Esquema 3 em que R^3 e $R^{3'}$ são como aqui definidos.

5 Esquema 4



O acetato de 2-oxo-propila substituído pode ser preparado a partir de um ácido carboxílico apropriadamente substituído, como mostrado acima no Esquema 4 em que n , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 são como aqui definidos.

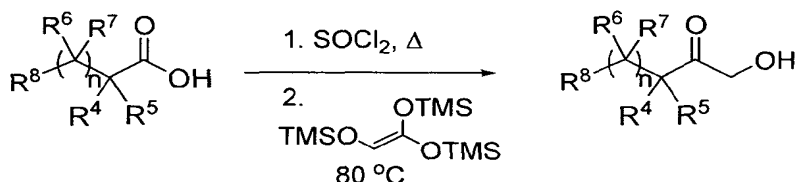
Esquema 5



10

Alternativamente, o acetato de 2-oxo-propila substituído pode ser preparado a partir de um haleto apropriadamente substituído, como mostrado acima no Esquema 5 em que n , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 são como aqui definidos.

Esquema 6



Alternativamente, o álcool correspondente do acetato de 2-oxo-propila substituído pode ser preparado a partir do ácido carboxílico apropriadamente substituído como mostrado acima no Esquema 6 em que n, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ e R⁸ são como aqui definidos.

5 Exemplos

Os seguintes exemplos não limitantes são apresentados meramente para ilustrar as presentes divulgações. Uma pessoa habilitada na técnica entenderá que existem numerosos equivalentes e variações que não são exemplificados mas ainda formam parte das presentes divulgações.

10 Preparação de intermediários

Preparação do intermediário 1: 1-cloro-3-metil-3-fenilbutan-2-ona

A um frasco de fundo redondo de 250 sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado ácido 2-metil-2-fenilpropônico (5,0 g, 30,9 mmol, 1,0 eq.) e 100 ml de cloreto de metileno. À solução agitada resultante foi
15 adicionado cloreto de oxalila (3,2 ml, 37,04 mmol, 1,2 eq.) e 3 gotas de dimetilformamida (DMF). A mistura foi agitada na temperatura ambiente até que toda a evolução do gás cessasse. Todos os materiais voláteis removidos a vácuo para dar um sólido oleoso. Este material foi redissolvido em 50 ml de
20 tetraidrofurano anidro (THF) e adicionado às gotas a 100 ml de uma solução etérica de diazometano a 0° C. A solução resultante foi deixada aquecer lentamente até a temperatura ambiente e agitada por um adicional de 12 horas. A solução foi esfriada a 0° C e gás de cloreto de hidrogênio (HCl) foi borbulhado através da solução por 5 minutos. Gelo moído foi adicionado à
25 mistura e a agitação foi continuada por 15 minutos. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com duas porções de 50 ml de éter dietílico. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com três porções de 100 ml de solução de bicarbonato de sódio saturada, três porções de 100 ml de água e 100 ml de solução saturada de cloreto de sódio. A solução foi

secada em sulfato de magnésio filtrada e o solvente foi removido a vácuo para dar o intermediário 1 como um óleo incolor (5,73 g, 94 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,55 (s, 6 H), 4,03 (s, 2 H), 6,57 - 7,64 (m, 5 H).

Preparação do intermediário 2: acetato de 3-metil-2-oxo-3-

5 fenilbutila

A um frasco de reação de microonda de 20 ml foi adicionado o intermediário 1 (1-cloro-3-metil-3-fenilbutan-2-ona, 5,73 g, 29,16 mmol, 1,0 eq.) e 15 ml de acetona. À solução resultante foi adicionado ácido acético (2,2 ml, 37,9 mmol, 1,3 eq.) e trietilamina (5,3 ml, 37,9 mmol, 1,3 eq.). O frasco
10 foi selado e aquecido a 150° C em um reator de microonda por 30 minutos. A suspensão resultante foi vertida em 200 ml de água e extraída com três porções de 100 ml de acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com três porções de 250 ml de água e 250 ml de solução saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi secada em sulfato de
15 magnésio filtrada e o solvente foi removido para dar um óleo marrom. Este foi purificado pela cromatografia de gel de sílica (Biotage Flash 40, 0 a 10 % de acetato de etila/hexanos) para dar o intermediário 2 como um sólido branco (4,75 g, 74 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,55 (s, 6 H), 2,10 (s, 3 H), 4,56 (s, 2 H), 6,58 - 7,98 (m, 5 H).

20 Preparação do intermediário 3: 6,7,8,9-tetraidro-1H-benzo[g]indol-2,3-diona

A síntese da isatina descrita por Yang *et al.* (ver J. Am. Chem. Soc., 1996, 118: 9557) foi usado. Hidrato de cloral (3,28 g, 19,8 mmol), cloridreto de hidroxilamina (4,13 g, 59,4 mmol) e sulfato de sódio (23 g, 165
25 mmol) foram colocados em um frasco de fundo redondo de 500 ml e 120 ml de água foi adicionado. A suspensão foi aquecida a 55° C sob um balão N_2 até que todos sólidos fossem dissolvidos e uma emulsão de 5,6,7,8-tetraidro-naftalen-1-ilamina (Aldrich, 2,43 g, 16,5 mmol) em ácido clorídrico aquoso 2 M foi adicionado. O aquecimento foi continuado durante a noite. Depois de 8

horas, a mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente. O precipitado marrom grumoso foi coletado pela filtração, lavado com água e secado durante a noite para dar isonitrosoacetanilida (3,4 g). À isonitrosoacetanilida (3,4 g) foi adicionada em pequenas porções, com agitação, a 12,4 ml de ácido sulfúrico concentrado em um frasco de fundo redondo a 65° C. Depois que toda a isonitrosoacetanilida foi adicionada, a solução preta purpúrea foi deixada agitar a 85° C por 10 minutos e foi vertida em gelo moído em um béquer. Mais gelo foi adicionado até que o lado de fora do béquer ficasse frio ao toque. O precipitado marrom alaranjado foi coletado pela filtração e secado durante a noite para produzir isatina 3, que foi purificada pela extração. O intermediário 3 (5,7 g) foi extraído com três porções de 400 ml de acetato de etila quente e o sólido insolúvel foi rejeitado. A evaporação de acetato de etila dá 3,83 g de material puro. ¹H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆ ("DMSO-d₆")) δ 1,74 (m, 4 H), 2,50 (m, 2 H), 2,74 (t, J = 5,81 Hz, 2 H), 6,79 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 10,95 (s, 1 H).

Preparação do intermediário 4: 6,7-dimetil-1H-indol-2,3-diona

A síntese da isatina descrita por Rewcastle *et al.* (ver J. Med. Chem., 1991, 34: 217) foi usado. Hidrato de cloral (45 g, 0,27 mol), cloridreto de hidroxilamina (205 g, 1,25 mol) e sulfato de sódio (226,5 g, 1,6 mol) foram colocados em um frasco de fundo redondo de 2 litros e 750 ml de água foram adicionados. A esta suspensão foi adicionado 2,3-dimetila anilina (29,05 g, 0,24 mol) em 250 ml de água contendo ácido clorídrico concentrado (HCl, 25 ml). A suspensão foi aquecida a 45° C sob N₂ por 90 minutos, depois a 52° C em 45 minutos e a 75° C por 60 minutos. A mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente. O precipitado foi coletado pela filtração, lavado com água e éter de petróleo e secado durante a noite em um dessecador a vácuo para dar N-(2,3-dimetil-fenil)-2-hidroxiimino-acetamida bruta (40,1 g, 87 %).

N-(2,3-Dimetil-fenil)-2-hidroxiimino-acetamida (20 g, 0,1 mol) foi adicionada em pequenas porções, com agitação, a 80 ml de $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ a 70°C - 80°C em uma hora. Depois que a adição foi completada a mesma foi deixada na mesma temperatura por 15 minutos e foi vertida em
 5 gelo moído em um béquer. Mais gelo foi adicionado até que o lado de fora do béquer ficasse frio ao toque. O precipitado foi coletado e dissolvido em NaOH aquoso 1 N. A neutralização com o ácido acético precipitou as impurezas que removidas pela filtração e acidificação (HCl) do filtrado dá o intermediário 4 como um sólido (12,8 g, 70 % de rendimento). ^1H RMN (400
 10 MHz, DMSO-d_6) δ 2,09 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 6,89 (d, $J = 7,58$ Hz, 1 H), 7,25 (d, $J = 7,58$ Hz, 1 H), 11,02 (s, 1 H).

Preparação do intermediário 5: 7-isopropilindolino-2,3-diona

O intermediário 5 foi preparado como um pó marrom (46 % de rendimento) seguindo o procedimento usado para o intermediário 3. ^1H RMN
 15 (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,18 (d, $J = 6,8$ Hz, 6 H), 3,04 (sep, 1 H), 7,06 (t, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,35 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,54 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 11,09 (s, 1 H). MS (eletropulverização) 188 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$.

Preparação do intermediário 7: 2-cloro-1-(1-fenilciclopropil)etanona

20 A um frasco de fundo redondo de 250 sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado ácido 1-fenilciclopropanocarboxílico (5,0 g, 30,9 mmol, 1,0 eq.) e 100 ml de cloreto de metileno. à solução agitada resultante foi adicionado cloreto de oxalila (3,2 ml, 37,04 mmol, 1,2 eq.) e 3 gotas de DMF. A mistura foi agitada na temperatura ambiente até que toda a evolução
 25 do gás cessasse. Todos os materiais voláteis removidos a vácuo para dar um sólido oleoso. Este material foi redissolvido em 50 ml de THF anidro e adicionado às gotas a 100 ml de uma solução etérica de diazometano esfriada a 0°C . A solução resultante foi deixada aquecer lentamente até a temperatura ambiente e agitada por 12 horas. A solução foi esfriada mais uma vez a 0°C e

o gás de HCl foi borbulhado através da solução por 5 minutos. Gelo moído foi adicionado à mistura e a agitação foi continuada por 15 minutos. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com duas porções de 50 ml de éter dietílico. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com três porções de 100 ml de solução de bicarbonato de sódio saturada, três porções de 100 ml de água e 100 ml de solução saturada de cloreto de sódio. A solução foi secada em sulfato de magnésio, filtrada e o solvente foi removido a vácuo para dar o intermediário 7 como um óleo incolor (3,71 g, 61 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,28 (q, $J = 3,79$ Hz, 2 H), 1,73 (q, $J = 3,37$ Hz, 2 H), 4,11 (s, 2 H), 6,58 - 7,80 (m, 5 H).

Preparação do intermediário 8: acetato de 2-oxo-2-(1-fenilciclo-propil)etila

A um frasco de reação de microonda de 20 ml foi adicionado o intermediário 7 (2-cloro-1-(1-fenilciclopropil)etanona, 3,71 g, 19,07 mmol, 1,0 eq.) e 15 ml de acetona. À solução resultante foi adicionado ácido acético (1,41 ml, 24,8 mmol, 1,3 eq.) e trietilamina (3,5 ml, 24,8 mmol, 1,3 eq.). O frasco foi selado e aquecido a 150°C em um reator de microonda por 30 minutos. A suspensão resultante foi vertida em 200 ml de água e extraída com três porções de 100 ml de acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com três porções de 250 ml de água e 250 ml de solução saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio, filtrada e o solvente foi removido para dar um óleo marrom, que foi purificado pela cromatografia de gel de sílica (Biotage Flash 40, 0 a 10 % de acetato de etila /hexanos) para dar o produto desejado como um sólido branco (o intermediário 8, 1,51 g, 36 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,24 (q, $J = 3,54$ Hz, 2 H), 1,69 (q, $J = 3,54$ Hz, 2 H), 2,11 (s, 3 H), 4,57 (s, 2 H), 6,35 - 8,47 (m, 5 H).

Preparação do intermediário 9: 2-(hidroxiimino)-N-(2-iodofenil)-acetamida

O procedimento descrito acima para o intermediário 3 foi

seguido, reagindo 2-iodoanilina (10 g, 46 mmol) com hidrato de cloral (9,1 g, 55 mmol), cloridreto de hidroxilamina (11,4 g, 0,165 mol) e sulfato de sódio (52 g, 0,366 mol) para dar 2-(hidroxiimino)-N-(2-iodofenil)acetamida como um sólido bege (11,0 g, 83 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,99 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,41 (t, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,76 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1 H), 7,90 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 1 H), 9,38 (s, 1 H), 12,42 (s, 1 H).

Preparação do intermediário 10: 7-iodoindolino-2,3-diona

O procedimento descrito acima para o intermediário 3 foi seguido, aquecido 2-(hidroxiimino)-N-(2-iodofenil)acetamida (11,0 g, 38,0 mmol) em 30 ml de ácido sulfúrico concentrado para dar um pó vermelho escuro (o intermediário 10, 8,30 g, 80 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,89 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 11,01 (s, 1 H).

Preparação do intermediário 11: 7-fenilindolino-2,3-diona.

O procedimento descrito por Lisowski *et al.* (ver J. Org. Chem., 2000, 65: 4193) foi seguido. A um frasco de fundo redondo de 3 bocas de 1 litro adaptado com um condensador de refluxo foram adicionados 7-iodoindolino-2,3-diona (o intermediário 10, 2,0 g, 7,33 mmol) e tetrakis[trifenilfosfino]paládio (0,424 g, 0,367 mmol), seguido por 225 ml de 1,2-dimetoxietano. A atmosfera no vaso de reação foi feita inerte abrindo-se o vácuo, depois a uma pressão positiva de nitrogênio três vezes. Ácido fenilborônico (Aldrich, 0,983 g, 8,06 mmol) e uma solução de bicarbonato de sódio (1,23 g, 14,7 mmol) em 225 ml de água foram adicionados e o procedimento de evacuação/purga de nitrogênio foi repetida uma ou mais vezes. A mistura de reação foi aquecida na temperatura de refluxo até que a cromatografia de camada fina (t.l.c.) (10 % de acetato de etila em diclorometano) mostrou desaparecimento completo de 7-iodoindolino-2,3-diona (1 a 2 horas). Depois de esfriar até a temperatura ambiente, 1,2-dimetoxietano foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com

ácido clorídrico aquoso 1 M e extraído em acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada em sulfato de magnésio anidro e filterada. Acetato de etila foi removido sob pressão reduzida para dar 7-fenilindolino-2,3-diona bruta.

5 Este procedimento foi repetido oito vezes mais. O produto bruto combinado foi purificado pela cromatografia cintilante em gel de sílica (1 % de acetato de etila em diclorometano) para dar 7-fenil-indolino-2,3-diona pura como cristais como agulhas laranjas (10,94 g, 74 % de rendimento de 18 g de 7-iodoindolino-2,3-diona). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,18 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,48 (m, 6 H), 7,59 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 10,91 (s, 1 H).
10

Preparação do intermediário 12: 2-(hidroxiimino)-N-(2-(trifluoro-metóxi)fenil)acetamida.

O intermediário 12 foi preparado seguindo o procedimento usado para o intermediário 3 (85 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,31 (m, 1 H), 7,42 (m, 2 H), 7,75 (s, 1 H), 7,97 (dd, $J = 7,8, 1,3$ Hz, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 12,39 (s, 1 H).
15

Preparação do intermediário 13: 7-(trifluorometóxi)indolino-2,3-diona.

O procedimento descrito por Marvel *et al.* (ver Org. Synth. Coll. Vol. I, 327) foi seguido. O intermediário 12 (11,9 g, 48,5 mmol) foi adicionado em pequenas porções a 35 ml de ácido sulfúrico concentrado a 55° C em um frasco de Erlenmeyer de 25 ml. A temperatura da solução foi mantida abaixo de 70° C até que toda a acetamida fosse adicionada e a mesma foi aumentada a 80° C por 10 minutos. A solução de cor escura foi esfriada até a temperatura ambiente e vertida em 175 ml de gelo moído. Depois de
20 agitar por 30 minutos, o precipitado foi coletado pela filtração, lavado três vezes com água e secado sob vácuo para produzir indolino-2,3-diona de pureza suficiente para ser usada na etapa seguinte (o intermediário 13, 8,32 g, 70 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,15 (t, $J = 7,8$ Hz, 1
25

H), 7,56 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 11,71 (s, 1 H).

Preparação do intermediário 14: N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidróxi-propan-2-il)fenil)-2-(hidroxiimino)acetamida

A um frasco de fundo redondo de 250 foi adicionado 2-(4-aminofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (2,0 g, 7,72 mmol, 1,0 eq.), hidrato de cloral (1,53 g, 9,27 mmol, 1,2 eq.), cloridreto de hidroxilamina (1,9 g, 27,02 mmol, 3,5 eq.), sulfato de sódio (10,97 g, 77,22 mmol, 10,0 eq.), 50 ml de água e 12 ml de HCl 1,2 N. A mistura resultante foi aquecida a 55° C e deixada agitar por 15 horas. A suspensão resultante foi esfriada até a temperatura ambiente e a oxima precipitou o intermediário 14 foi obtido pela filtração.

Preparação do intermediário 15: 5-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidróxi-propan-2-il)indolino-2,3-diona

O intermediário bruto 14 foi adicionado a 20 ml de ácido sulfúrico concentrado e aquecido a 80° C por 10 minutos. 200 ml de gelo moído foi adicionado a esta mistura vermelha/marrom e a suspensão resultante foi agitada por 30 minutos. Os sólidos foram coletados pela filtração e purificados pela cromatografia de gel de sílica (Biotage Flash 40, 25 % de acetato de etila/hexano) para dar o produto desejado como um sólido amarelo (o intermediário 15, 1,25 g, 52 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,08 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,52 - 7,70 (m, 2 H), 7,77 - 7,93 (m, 1 H), 8,93 (s, 1 H).

Preparação do intermediário 16: 7-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidróxi-propan-2-il)indolino-2,3-diona

A um frasco de fundo redondo de 500 ml foi adicionado 2-(2-aminofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (9,0 g, 34,75 mmol, 1,0 eq.), hidrato de cloral (6,9 g, 41,69 mmol, 1,2 eq.), cloridreto de hidroxilamina (8,45 g, 122,0 mmol, 3,5 eq.), sulfato de sódio (49,34 g, 347,0 mmol, 10,0 eq.), 225 ml de água e 55 ml de HCl 1,2 N. A mistura resultante foi aquecida

a 55° C e deixada agitar por 15 horas. A suspensão resultante foi esfriada até a temperatura ambiente e a oxima precipitou o intermediário foi obtido pela filtração. Este sólido branco foi adicionado a 20 ml de ácido sulfúrico concentrado e aquecido a 80° C por 10 minutos. Gelo moído (200 ml) foi adicionado a esta mistura vermelha/marrom e a suspensão resultante foi agitada por 30 minutos. Os sólidos foram coletados pela filtração e purificados pela cromatografia de gel de sílica (Biotage Flash 40, 25 % de acetato de etila/hexano) para dar o produto desejado como um sólido amarelo (o intermediário 16, 5,64 g, 52 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,22 (dd, J = 8,34, 7,33 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 9,35 Hz, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,33, 1,26 Hz, 1 H).

Preparação do intermediário 17: 2-cloro-1-(1-(4-metoxifenil)ciclopropil) etanona

A um frasco de fundo redondo de 25 ml sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado ácido 1-(4-metoxifenil)ciclopropano-carboxílico (0,96 g, 5,0 mmol, 1,0 eq.) e 5 ml de cloreto de metileno. Cloreto de oxalila (0,6 ml, 6,5 mmol, 1,3 eq.) e 1 gota de DMF foram adicionados e a mistura foi deixada agitar até que toda a evolução do gás cessasse. Todos os voláteis foram removidos a vácuo e o resíduo resultante foi re-dissolvido em 5 ml de THF. Esta solução foi adicionada às gotas a 20 ml de uma solução etérica de diazometano esfriado a 0° C. A solução resultante foi deixada aquecer lentamente até a temperatura ambiente e agitada por 12 horas. A solução foi esfriada a 0° C e o gás de HCl foi borbulhado por 3 minutos. Gelo moído foi adicionado à mistura e a agitação foi continuada por 15 minutos. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com duas porções de 50 ml de éter dietílico. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com três porções de 100 ml de solução de bicarbonato de sódio saturada, três porções de 100 ml de água e 100 ml de solução saturada de cloreto de sódio. A solução foi secada em sulfato de magnésio, filtrada e o solvente foi removido

a vácuo para dar o intermediário 17 como um óleo incolor (0,327 g, 30 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,20 (q, $J = 3,54$ Hz, 2 H), 1,66 (q, $J = 3,37$ Hz, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 4,32 (s, 2 H), 6,89 (d, $J = 8,84$ Hz, 2 H), 7,34 (d, $J = 8,84$ Hz, 2 H).

5 Preparação do intermediário 18: 2-(1-(4-metoxifenil)ciclopropil)-2-oxoacetato de etila

A um frasco de reação de microonda de 20 ml foi adicionado o intermediário 17 (2-cloro-1-(1-(4-metoxifenil)ciclopropil)-etanona, 0,327 g, 1,48 mmol, 1,0 eq.) e 5 ml de acetona. À solução resultante foram
10 adicionados ácido acético (0,11 ml, 1,92 mmol, 1,3 eq.) e trietilamina (0,27 ml, 1,92 mmol, 1,3 eq.). O frasco foi selado e aquecido a 150°C em um reator de microonda por 30 minutos. A suspensão resultante foi vertida em 50 ml de água e extraída com três porções de 25 ml de acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com três porções de 75 ml de
15 água e 75 ml de solução saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio, filtrada e o solvente foi removido para dar um óleo marrom. Este foi purificado pela cromatografia de gel de sílica (Biotage Flash 40, 0 a 10 % de acetato de etila/hexanos) para dar o produto desejado como um sólido branco (o intermediário 18, 0,144 g, 40 % de rendimento). ^1H
20 RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,20 (q, $J = 3,54$ Hz, 2 H), 1,66 (q, $J = 3,37$ Hz, 2 H), 2,11 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 4,58 (s, 2 H), 6,89 (d, $J = 8,84$ Hz, 2 H), 7,34 (d, $J = 8,84$ Hz, 2 H).

Preparação do intermediário 19: 1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropano-carbonitrila

25 Este composto foi preparado seguindo o procedimento descrito por Jonczyk *et al.* (ver Org. Prep. Proc. Int., 1995, 27(3): 355-359). A um frasco de fundo redondo de 25 ml equipado com um condensador foi adicionado 2-(4-(trifluorometil)fenil)acetonitrila (0,75 g, 4,05 mmol, 1,0 eq.), 1-bromo-2-cloroetano (0,50 ml, 6,08 mmol, 1,5 eq.) e cloreto de tribenzil

amônio (0,018 g, 0,08 mmol, 0,02 eq.). A mistura resultante foi aquecida a 50° C e hidróxido de sódio (0,97 g, 24,0 mmol, 6,0 eq. dissolvido em 1,0 ml de água) foi adicionado às gotas. A mistura foi deixada agitar a 50° C por 16 horas. A mesma foi esfriada até a temperatura ambiente e vertida em 50 ml de água. Esta suspensão foi extraída com três porções de 25 ml de cloreto de metileno e as camadas orgânicas combinadas lavadas com três porções em 50 ml de solução aquosa 1,2 N de HCl, três porções em 50 ml de água e 50 ml de solução saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio, filtrada e o solvente foi removido a vácuo. O material bruto foi purificado pela cromatografia de gel de sílica (Biotage Flash 40, 10 % de acetato de etila/hexanos) para dar o produto desejado como um óleo amarelo claro (o intermediário 19, 0,74 g, 86 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,41 - 1,53 (m, 2 H), 1,78 - 1,87 (m, 2 H), 7,40 (d, J = 8,34 Hz, 2 H), 7,62 (d, J = 8,34 Hz, 2 H).

Preparação do intermediário 20: ácido 1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclo-propanocarboxílico

A um frasco de fundo redondo de 50 ml equipado com um condensador foi adicionado o intermediário 19 (1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropanocarbonitrila, 0,55 g, 2,5 mmol, 1,0 eq.) e 20 ml de Solução aquosa 4,0 N de LiOH. Esta suspensão foi aquecida na temperatura de refluxo e deixada agitar por 15 horas. A mistura resultante foi esfriada até a temperatura ambiente e vertida em 250 ml de solução 1,2 N de HCl. Esta suspensão foi extraída com três porções de 75 ml de acetato de etila e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com três porções de 200 ml de água e 200 ml de solução saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio, filtrada e o solvente foi removido a vácuo. O produto desejado foi obtido como um sólido branco (o intermediário 20, 0,564 g, 95 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,29 (q, J = 3,87 Hz, 2 H), 1,72 (q, J = 3,87 Hz, 2 H), 7,46 (d, J = 8,08 Hz, 2 H), 7,57 (d, J

= 8,08 Hz, 2 H).

Preparação do intermediário 21: 2-hidróxi-1-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)etanona

A um frasco de fundo redondo de 50 ml equipado com um condensador foi adicionado o intermediário 20 ácido (1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropanocarboxílico, 0,270 g, 1,18 mmol, 1,0 eq.) e 25 ml de cloreto de tionila. Esta mistura foi aquecida na temperatura de refluxo e deixada agitar por 4 horas. A mesma foi deixada esfriar até a temperatura ambiente e todos os voláteis foram removidos a vácuo. Ao óleo amarelo resultante foi adicionado tris(trimetilsililóxi)etileno (0,757 g, 2,59 mmol, 2,2 eq.) e a mistura foi aquecida a 80° C e deixada agitar por 12 horas. A esta mistura foi adicionada uma solução de 15 ml de solução 1,2 N de HCl, 10 ml de água e 35 ml de dioxano. Esta mistura foi aquecida na temperatura de refluxo e deixada agitar por 1 hora. No esfriamento, a mistura foi extraída com três porções em 50 ml de acetato de etila e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com três porções de 100 ml de solução de bicarbonato de sódio saturada, três porções de 100 ml de água e 100 ml de solução saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio, filtrada e o solvente foi removido a vácuo. O óleo bruto foi purificado pela cromatografia de gel de sílica (Biotage Flash 40, 10 a 25 % de acetato de etila/hexanos) para dar o produto desejado como um óleo incolor (o intermediário 21, 0,149 g, 52 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,32 (q, J = 3,96 Hz, 2 H), 1,79 (q, J = 3,79 Hz, 2 H), 4,05 (s, 2 H), 7,51 (d, J = 7,83 Hz, 2 H), 7,64 (d, J = 8,08 Hz, 2 H).

Preparação do intermediário 22: 1-(4-bromofenil)ciclopropano-carbonitrila

O intermediário 22 foi sintetizado pelo método usado para o intermediário 19, usando como materiais de partida 2-(4-bromofenil)-acetonitrila (0,79 g, 4,05 mmol, 1,0 eq.), 1-bromo-2-cloroetano (0,50 ml, 6,08

mmol, 1,5 eq.), cloreto de tribenzil amônio (0,018 g, 0,08 mmol, 0,02 eq.) e hidróxido de sódio (0,97 g, 24,0 mmol, 6,0 eq. dissolvido em 1,0 ml de água). O produto desejado foi obtido como um sólido branco (o intermediário 22, 0,55 g, 61 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,33 - 1,44 (m, 2 H), 1,68 - 1,79 (m, 2 H), 7,16 (d, $J = 8,59$ Hz, 2 H), 7,48 (d, $J = 8,84$ Hz, 2 H).

Preparação do intermediário 23: ácido 1-(4-bromofenil)ciclopropano-carboxílico

O intermediário 23 foi sintetizado pelo método usado para o intermediário 20, usando como material de partida 1-(4-bromofenil)-ciclopropanocarbonitrila (0,548 g, 2,5 mmol, 1,0 eq.). O produto desejado foi obtido como um sólido branco (o intermediário 23, 0,56 g, 95 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,23 (q, $J = 3,96$ Hz, 2 H), 1,58 - 1,71 (m, 2 H), 7,21 (d, $J = 8,34$ Hz, 2 H), 7,43 (d, $J = 8,34$ Hz, 2 H).

Preparação do intermediário 24: 1-(1-(4-bromofenil)ciclopropil)-2-cloroetanona

A um frasco de fundo redondo de 50 ml equipado com um condensador foi adicionado o intermediário 23 ácido (1-(4-bromofenil)-ciclopropanocarboxílico, 0,255 g, 1,06 mmol, 1,0 eq.) e 25 ml de cloreto de tionila. A solução resultante foi aquecida na temperatura de refluxo e deixada agitar por 4 horas. No esfriamento até a temperatura ambiente, todos os voláteis foram removidos a vácuo. O óleo marrom resultante foi redissolvido em 10 ml de THF e adicionado às gotas a 100 ml de uma solução etérica de diazometano esfriada a 0°C . Esta mistura foi deixada aquecer lentamente até a temperatura ambiente e agitada por 12 horas. A solução foi esfriada a 0°C e o gás de HCl foi borbulhado por 3 minutos. Gelo moído foi adicionado à mistura e a agitação foi continuada por 15 minutos. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com duas porções de 50 ml de éter dietílico. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com três porções de 100 ml de solução de bicarbonato de sódio saturada, três porções de 100

ml de água e 100 ml de solução saturada de cloreto de sódio. A solução foi secada em sulfato de magnésio, filtrada e o solvente foi removido a vácuo para dar o intermediário 24 como um óleo incolor (0,287 g, 100 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,25 (q, $J = 3,96$ Hz, 2 H), 1,74 (q, $J = 3,62$ Hz, 2 H), 4,08 (s, 2 H), 7,28 (d, $J = 8,59$ Hz, 2 H), 7,52 (d, $J = 8,34$ Hz, 2 H).

Preparação do intermediário 25: acetato de 2-(1-(4-bromofenil)ciclo-propil)-2-oxoetila

O intermediário 25 foi sintetizado pelo método usado para o intermediário 18, usando como materiais de partida o intermediário 24 (1-(1-(4-bromofenil)ciclopropil)-2-cloroetanona, 0,287 g, 1,06 mmol, 1,0 eq.), ácido acético (0,08 ml, 1,4 mmol, 1,3 eq.) e trietilamina (0,3 ml, 1,3 mmol, 1,3 eq.). O produto desejado foi obtido como um sólido branco (o intermediário 25, 0,091 g, 30 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,21 (q, $J = 3,87$ Hz, 2 H), 1,69 (q, $J = 3,79$ Hz, 2 H), 2,11 (s, 3 H), 4,55 (s, 2 H), 7,31 (d, $J = 8,59$ Hz, 2 H), 7,51 (d, $J = 8,59$ Hz, 2 H).

Preparação do intermediário 26: 1-(3-clorofenil)ciclopropanocarbonitrila

O intermediário 26 foi sintetizado pelo método usado para o intermediário 19, usando como materiais de partida 2-(3-clorofenil)-acetonitrila (1,0 g, 6,6 mmol, 1,0 eq.), 1-bromo-2-cloroetano (0,82 ml, 9,9 mmol, 1,5 eq.) e cloreto de trietilbenzilamônio (0,030 g, 0,13 mmol, 0,02 eq.). O produto desejado foi obtido como um óleo amarelo (o intermediário 26, 1,2 g, 100 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,36 - 1,45 (m, 2 H), 1,69 - 1,81 (m, 2 H), 6,38 - 7,94 (m, 5 H).

Preparação do intermediário 27: ácido 1-(3-clorofenil)ciclopropano-carboxílico

O intermediário 27 foi sintetizado pelo método usado para o intermediário 20, usando como materiais de partida o intermediário 26 (1-(3-

clorofenil)ciclopropanocarbonitrila , 1,2 g, 6,6 mmol, 1,0 eq.) e foi obtido como um sólido branco (0,81 g, 62 % de rendimento). Este material foi convertido ao intermediário 28 sem outra análise.

Preparação do intermediário 28: 1-(1-(3-

5 clorofenil)ciclopropil)-2-hidróxi-etanona

O intermediário 28 foi sintetizado pelo método usado para o intermediário 21, usando como materiais de partida o intermediário 27 (ácido 1-(3-clorofenil)ciclopropanocarboxílico, 0,81 g, 4,08 mmol, 1,0 eq.), cloreto de tionila (20 ml, excesso grande) e tris(trimetilsililóxi)-etileno (2,64 g, 9,0 mmol, 2,2 eq.) e foi obtido como um óleo incolor (0,396 g, 46 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,30 (q, J = 3,79 Hz, 2 H), 1,74 (q, J = 3,62 Hz, 2 H), 3,16 (t, J = 4,67 Hz, 1 H), 4,08 (d, J = 4,80 Hz, 2 H), 5,97 - 8,14 (m, 4 H).

Preparação do intermediário 29: 1-(2-

15 clorofenil)ciclopropanocarbonitrila

O intermediário 29 foi sintetizado pelo método usado para o intermediário 19, usando como materiais de partida 2-(2-clorofenil)-acetonitrila (1,0 g, 6,6 mmol, 1,0 eq.), 1-bromo-2-cloroetano (0,82 ml, 9,9 mmol, 1,5 eq.) e cloreto de trietilbenzilamônio (0,030 g, 0,13 mmol, 0,02 eq.) e foi obtido como um óleo amarelo (1,2 g, 100 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,31 - 1,38 (m, 2 H), 1,71 - 1,79 (m, 2 H), 6,55 - 7,78 (m, 4 H).

Preparação do intermediário 30: ácido 1-(2-clorofenil)ciclopropano-carboxílico

25 O intermediário 30 foi sintetizado pelo método usado para o intermediário 20, usando como materiais de partida o intermediário 26 (1-(3-clorofenil)ciclopropanocarbonitrila , 1,2 g, 6,6 mmol, 1,0 eq.) e foi obtido como um sólido branco (1,045 g, 90 % de rendimento). Este material foi convertido ao intermediário 31 sem outra análise.

Preparação do intermediário 31: 2-cloro-1-(1-(2-clorofenil)ciclopropil)-etanona

O intermediário 31 foi sintetizado pelo método usado para o intermediário 24, usando como materiais de partida o intermediário 30 ácido (1-(2-clorofenil)ciclopropanocarboxílico, 1,05 g, 6,6 mmol, 1,0 eq.), cloreto de tionila (20 ml excesso) e diazometano (100 ml de solução etérica em excesso) e foi obtido como um óleo amarelo (1,03 g, 68 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,30 (d, J = 3,79 Hz, 2 H), 1,86 (d, J = 3,79 Hz, 2 H), 4,11 (s, 2 H), 6,78 - 7,81 (m, 4 H).

Preparação do intermediário 32: acetato de 2-(1-(2-clorofenil)ciclopropil) -2-oxoetila

O intermediário 32 foi sintetizado pelo método usado para o intermediário 25, usando como materiais de partida o intermediário 31 (2-cloro-1-(1-(2-clorofenil)ciclopropil)etanona, 1,03 g, 4,5 mmol, 1,0 eq.), ácido acético (0,34 ml, 5,85 mmol, 1,3 eq.) e trietilamina (0,81 ml, 5,85 mmol, 1,3 eq.) e foi obtido como um sólido castanho (0,36 g, 32 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,26 (d, J = 3,79 Hz, 2 H), 1,82 (d, J = 3,79 Hz, 2 H), 2,11 (s, 3 H), 4,59 (s, 2 H), 7,28 - 7,35 (m, 2 H), 7,39 - 7,53 (m, 2 H).

Preparação do intermediário 33: 1-(4-(trifluorometóxi)fenil)ciclopropano carbonitrila

O intermediário 33 foi sintetizado pelo método usado para o intermediário 19, usando como materiais de partida 2-(4-(trifluorometóxi)fenil)acetonitrila (1,0 g, 4,97 mmol, 1,0 eq.), 1-bromo-2-cloro-etano (0,62 ml, 7,5 mmol, 1,5 eq.) e cloreto de trietilbenzilamônio (0,023 g, 0,10 mmol, 0,02 eq.) e foi obtido como um óleo amarelo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,22 - 1,49 (m, 2 H), 1,66 - 1,85 (m, 2 H), 7,20 (d, J = 7,83 Hz, 2 H), 7,33 (d, J = 8,84 Hz, 2 H).

Preparação do intermediário 34: ácido 1-(4-(trifluorometóxi)fenil)ciclo-propanocarboxílico

O intermediário 34 foi sintetizado pelo método usado para o

intermediário 20, usando como materiais de partida o intermediário 26 (1-(3-clorofenil)ciclopropanocarbonitrila, 1,14 g, 4,97 mmol, 1,0 eq.) e foi obtido como um sólido branco (0,895 g, 73 % de rendimento em 2 etapas). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,20 - 1,30 (m, 2 H), 1,55 - 1,77 (m, 2 H), 7,14 (d, J = 8,08 Hz, 2 H), 7,36 (d, J = 8,59 Hz, 2 H).

Preparação do intermediário 35: 2-hidróxi-1-(1-(4-(trifluorometóxi)fenil)ciclopropil)etanona

O intermediário 35 foi sintetizado pelo método usado para o intermediário 21, usando como materiais de partida o intermediário 34 ácido (1-(4-(trifluorometóxi)fenil)ciclopropanocarboxílico, 0,895 g, 3,64 mmol, 1,0 eq.), cloreto de tionila (20 ml, excesso grande) e tris-(trimetilsililóxi)etileno (2,34 g, 8,0 mmol, 2,2 eq.) e foi obtido como um óleo incolor (0,527 g, 56 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,30 (q, J = 3,71 Hz, 2 H), 1,76 (q, J = 3,62 Hz, 2 H), 3,16 (t, J = 4,29 Hz, 1 H), 4,05 (d, J = 4,29 Hz, 2 H), 7,22 (d, J = 7,83 Hz, 2 H), 7,41 (d, J = 8,84 Hz, 2 H).

Preparação do intermediário 36: 1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclopropano carbonitrila

O intermediário 36 foi sintetizado pelo método usado para o intermediário 19, usando como materiais de partida 2-(3-(trifluorometil)fenil)acetonitrila (1,0 g, 5,4 mmol, 1,0 eq.), 1-bromo-2-cloroetano (0,67 ml, 8,1 mmol, 1,5 eq.) e cloreto de trietilbenzilamônio (0,024 g, 0,11 mmol, 0,02 eq.) e foi obtido como um óleo amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,43 - 1,49 (m, 2 H), 1,77 - 1,86 (m, 2 H), 7,40 - 7,62 (m, 4 H).

Preparação do intermediário 37 ácido: 1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclo-propanocarboxílico

O intermediário 37 foi sintetizado pelo método usado para o intermediário 20, usando como materiais de partida o intermediário 36 (1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclopropanocarbonitrila, 1,15 g, 5,4 mmol, 1,0 eq.) e foi obtido como um sólido branco (1,03 g, 82 % de rendimento em 2 etapas). ^1H

RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,26 - 1,32 (m, 2 H), 1,64 - 1,77 (m, 2 H), 7,42 (t, J = 7,71 Hz, 1 H), 7,49 - 7,57 (m, 2 H), 7,59 (s, 1 H).

Preparação do intermediário 38: 2-hidróxi-1-(1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)etanona

5 O intermediário 38 foi sintetizado pelo método usado para o intermediário 21, usando como materiais de partida o intermediário 37 ácido (1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclopropanocarboxílico, 1,03 g, 4,5 mmol, 1,0 eq.), cloreto de tionila (20 ml, excesso grande) e tris(trimetil-sililóxi)etileno (2,88 g, 9,85 mmol, 2,2 eq.) e foi obtido como um óleo incolor (0,687 g, 62 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,34 (q, J = 3,87 Hz, 2 H), 1,80 (q, J = 3,62 Hz, 2 H), 3,17 (t, J = 4,80 Hz, 1 H), 4,04 (d, J = 4,80 Hz, 2 H), 7,40 - 7,70 (m, 4 H).

Preparação do intermediário 39: 1-cloro-3-fenilbutan-2-ona

15 O intermediário 39 foi sintetizado pelo método usado para o intermediário 1, usando como materiais de partida ácido 2-fenil-propônico (3,29 g, 21,91 mmol, 1,0 eq.) e cloreto de oxalila (2,3 ml, 26,3 mmol, 1,2 eq.) e foi obtido como um óleo incolor (3,80 g, 95 % de rendimento). Este material foi convertido ao intermediário 40 sem outra análise.

Preparação do intermediário 40: acetato de 2-oxo-3-fenilbutila

20 O intermediário 40 foi sintetizado pelo método usado para o intermediário 2, usando como materiais de partida o intermediário 39 (1-cloro-3-fenilbutan-2-ona, 3,80 g, 20,8 mmol, 1,0 eq.), ácido acético (1,6 ml, 27,0 mmol, 1,3 eq.) e trietilamina (3,8 ml, 27,0 mmol, 1,3 eq.) e foi obtido como um sólido castanho ceroso (3,4 g, 79 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,44 (d, J = 7,07 Hz, 3 H), 2,12 (s, 3 H), 3,81 (q, J = 7,07 Hz, 1 H), 4,52 (d, J = 16,67 Hz, 1 H), 4,69 (d, J = 16,67 Hz, 1 H), 7,17 - 7,41 (m, 5 H).

Alternativamente, o intermediário 40 pode ser sintetizado pelos seguintes procedimentos. Em um frasco de 100 ml, de duas bocas, de

fundo redondo, secado em chama, sob uma atmosfera inerte, foi colocado solução 0,5 M de brometo de (1-feniletil)zinco (II) em THF (25 ml, 12,5 mmol). A mistura de reação foi esfriada a 0° C e Pd(PPh₃)₄ (0,288 g, 0,25 mmol) foi adicionado, seguido pela adição às gotas, através de seringa, cloreto de cloroacetila (1,5 ml, 18,8 mmol) em 60 ml de THF. A suspensão marrom foi deixada agitar durante a noite na temperatura ambiente. Para trabalhar a reação, 12 ml de ácido clorídrico 1 M foi adicionado e a mistura extraída com quatro porções de 12 ml de acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada. Este material bruto foi convertido ao intermediário 40 seguindo o procedimento para o intermediário 21.

Preparação do intermediário 41: 2-cloro-1-(1-(4-clorofenil)ciclobutil)-etanona

O intermediário 41 foi sintetizado pelo método usado para o intermediário 1, usando como materiais de partida ácido 1-(4-clorofenil)-ciclobutanocarboxílico (2,0 g, 9,50 mmol, 1,0 eq.) e cloreto de oxalila (1,0 ml, 11,40 mmol, 1,2 eq.) e foi obtido como um óleo incolor (2,30 g, 100 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,70 - 2,09 (m, 2 H), 2,34 - 2,51 (m, 2 H), 2,66 - 3,00 (m, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 7,18 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,36 (d, J = 8,84 Hz, 2 H).

Preparação do intermediário 42: acetato de 2-(1-(4-clorofenil)ciclobutil-2-oxoetila

O intermediário 42 foi sintetizado pelo método usado para o intermediário 2, usando como materiais de partida o intermediário 41 (2-cloro-1-(1-(4-clorofenil)ciclobutil)etanona, 2,3 g, 9,5 mmol, 1,0 eq.), ácido acético (0,71 ml, 12,35 mmol, 1,3 eq.) e trietilamina (1,72 ml, 12,35 mmol, 1,3 eq.) e foi obtido como um sólido castanho ceroso (1,69 g, 67 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,74 - 2,04 (m, 2 H), 2,12 (s, 3 H), 2,33 - 2,49 (m, 2 H), 2,68 - 2,97 (m, 2 H), 4,47 (s, 2 H), 7,18 (d, J = 8,34

Hz, 2 H), 7,35 (d, J = 8,34 Hz, 2 H).

Preparação do intermediário 43: 1-(tiofen-3-il)ciclopropanocarbonitrila

O intermediário 43 foi sintetizado pelo método usado para o intermediário 19, usando como materiais de partida 2-(tiofen-3-il)aceto-nitrila (1,0 g, 8,12 mmol, 1,0 eq.), 1-bromo-2-cloroetano (1,0 ml, 12,18 mmol, 1,5 eq.) e cloreto de trietilbenzilamônio (0,037 g, 0,16 mmol, 0,02 eq.) e foi obtido como um óleo incolor (0,34 g, 28 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,27 - 1,41 (m, 2 H), 1,62 - 1,74 (m, 2 H), 6,91 (dd, J = 5,05, 1,26 Hz, 1 H), 7,18 (dd, J = 3,03, 1,52 Hz, 1 H), 7,31 (dd, J = 5,05, 3,03 Hz, 1 H).

Preparação do intermediário 44: ácido 1-(tiofen-3-il)ciclopropano-carboxílico

O intermediário 44 foi sintetizado pelo método usado para o intermediário 20, usando como materiais de partida o intermediário 43 (1-(tiofen-3-il)ciclopropanocarbonitrila, 0,34 g, 2,27 mmol, 1,0 eq.) e foi obtido como um sólido branco (0,356 g, 93 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,17 - 1,31 (m, 2 H), 1,62 - 1,70 (m, 2 H), 7,09 (dd, J = 5,05, 1,01 Hz, 1 H), 7,16 (dd, J = 3,03, 1,26 Hz, 1 H), 7,21 - 7,29 (m, 1 H).

Preparação do intermediário 45: 2-hidróxi-1-(1-(tiofen-3-il)ciclopropil)-etanona

O intermediário 45 foi sintetizado pelo método usado para o intermediário 21, usando como materiais de partida o intermediário 44 ácido (1-(tiofen-3-il)ciclopropanocarboxílico, 0,356 g, 2,12 mmol, 1,0 eq.) e tris(trimetilsililóxi)etileno (1,54 ml, 4,66 mmol, 2,2 eq.) e foi obtido como um óleo incolor (0,062 g, 16 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,29 (q, J = 3,54 Hz, 2 H), 1,69 (q, J = 3,54 Hz, 2 H), 3,15 (t, J = 4,80 Hz, 1 H), 4,15 (d, J = 4,80 Hz, 2 H), 7,05 (dd, J = 5,05, 1,26 Hz, 1 H), 7,23 (dd, J = 3,03, 1,52 Hz, 1 H), 7,34 (dd, J = 4,93, 2,91 Hz, 1 H).

Preparação do intermediário 46: 1-(tiofen-2-il)ciclopropanocarbonitrila

O intermediário 46 foi sintetizado pelo método usado para o intermediário 19, usando como materiais de partida 2-(tiofen-2-il)-acetonitrila (1,0 g, 8,12 mmol, 1,0 eq.), 1-bromo-2-cloroetano (1,0 ml, 12,18 mmol, 1,5 eq.) e cloreto de trietilbenzilamônio (0,037 g, 0,16 mmol, 0,02 eq.). O produto desejado foi obtido como um óleo incolor (o intermediário 46, 1,20 g, 100 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,37 - 1,49 (m, 2 H), 1,67 - 1,82 (m, 2 H), 6,94 (dd, $J = 5,18, 3,66$ Hz, 1 H), 7,06 (dd, $J = 3,54, 1,26$ Hz, 1 H), 7,19 (dd, $J = 5,05, 1,26$ Hz, 1 H).

Preparação do intermediário 47: ácido 1-(tiofen-2-il)ciclopropano-carboxílico

O intermediário 47 foi sintetizado pelo método usado para o intermediário 20, usando como materiais de partida o intermediário 46 (1-(tiofen-2-il)ciclopropanocarbonitrila, 1,20 g, 8,12 mmol, 1,0 eq.). O produto desejado foi obtido como um sólido branco (o intermediário 47, 1,16 g, 85 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,40 (q, $J = 3,96$ Hz, 2 H), 1,77 (q, $J = 3,87$ Hz, 2 H), 6,90 - 6,93 (m, 1 H), 6,96 (dd, $J = 3,54, 1,26$ Hz, 1 H), 7,20 (dd, $J = 5,05, 1,26$ Hz, 1 H).

Preparação do intermediário 48: 2-hidróxi-1-(1-(tiofen-2-il)ciclopropil)-etanona

O intermediário 48 foi sintetizado pelo método usado para o intermediário 21, usando como materiais de partida o intermediário 47 ácido (1-(tiofen-2-il)ciclopropanocarboxílico, 1,16 g, 6,9 mmol, 1,0 eq.) e tris(trimetilsililóxi)etileno (5,0 ml, 15,2 mmol, 2,2 eq.). O produto desejado foi obtido como um óleo incolor (o intermediário 48, 0,387 g, 31 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,43 (q, $J = 3,79$ Hz, 2 H), 1,80 (q, $J = 3,54$ Hz, 2 H), 3,12 (t, $J = 4,80$ Hz, 1 H), 4,28 (d, $J = 4,80$ Hz, 2 H), 6,99 (dd, $J = 5,31, 3,54$ Hz, 1 H), 7,04 (dd, $J = 3,54, 1,26$ Hz, 1 H), 7,28 (dd, $J = 5,05, 1,26$ Hz, 1 H).

= 5,31, 1,26 Hz, 1 H).

Preparação do intermediário 49: 1-(4-fluorofenil)ciclopropanocarbonitrila

O intermediário 49 foi sintetizado pelo método usado para o intermediário 19 com a modificação que a mistura de reação foi agitada por 5 dias a 50° C, usando como materiais de partida 2-(4-fluorofenil)-acetonitrila (2,0 g, 14,8 mmol, 1,0 eq.), 1-bromo-2-cloroetano (2,45 ml, 29,6 mmol, 2,0 eq.) e cloreto de trietilbenzilamônio (0,067 g, 0,3 mmol, 0,02 eq.). O produto desejado foi obtido como um óleo incolor (o intermediário 49, 1,52 g, 63 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,27 - 1,42 (m, 2 H), 1,56 - 1,80 (m, 2 H), 6,94 - 7,10 (m, 2 H), 7,19 - 7,40 (m, 2 H).

Preparação do intermediário 50: Ácido 1-(4-fluorofenil)ciclopropano-carboxílico

O intermediário 50 foi sintetizado pelo método usado para o intermediário 20, usando como materiais de partida o intermediário 49 (1-(4-fluorofenil)ciclopropanocarbonitrila, 1,52 g, 9,32 mmol, 1,0 eq.) e foi obtido como um sólido branco (1,64 g, 98 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,23 (q, J = 4,04 Hz, 2 H), 1,66 (q, J = 4,04 Hz, 2 H), 6,91 - 7,04 (m, 2 H) 7,21 - 7,38 (m, 2 H).

Preparação do intermediário 51: 1-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-2-hidroxietanona

O intermediário 51 foi sintetizado pelo método usado para o intermediário 21, usando como materiais de partida o intermediário 50 ácido (1-(4-fluorofenil)ciclopropanocarboxílico, 1,64 g, 9,11 mmol, 1,0 eq.) e tris(trimetilsililóxi)etileno (6,6 ml, 20,0 mmol, 2,2 eq.) e foi obtido como um óleo incolor (0,824 g, 47 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,28 (q, J = 3,79 Hz, 2 H), 1,74 (q, J = 3,71 Hz, 2 H), 3,18 (t, J = 4,67 Hz, 1 H), 4,04 (d, J = 4,55 Hz, 2 H), 6,93 - 7,17 (m, 2 H), 7,27 - 7,46 (m, 2 H).

Preparação do intermediário 52: 1-cloro-3-(4-clorofenil)butan-2-ona

Ao ácido 2-(4-clorofenil)propanóico (2,4 g, 13,0 mmol) em 50 ml de THF foi adicionado cloreto de oxalila (1,23 ml, 14,3 mmol) e duas
 5 gotas de DMF a 25° C. A mistura resultante foi agitada por 1,5 hora e concentrada para dar o cloreto ácido como um óleo amarelo claro. O óleo amarelo claro foi dissolvido em 20 ml de THF e adicionado às gotas a 40 ml de diazometano em éter dietílico (preparado de acordo com o método descrito em Org. Syn. Coll., 1943, 2: 165) em um frasco de Erlenmeyer de 25 ml a 0°
 10 C. O frasco foi coberto frouxamente com um pedaço de folha de alumínio. A mistura foi agitada suavemente durante a noite a 25° C. O gás de HCl foi borbulhado na mistura de reação a 0° C por 5 minutos. A solução resultante foi agitada a 0° C por 1 hora e concentrada para produzir um resíduo oleoso, que foi transferido para um funil de filtração carregado com gel de sílica e
 15 eluído com 150 ml de uma mistura de acetato de etila/hexano (1:4). O filtrado foi concentrado para dar 1-cloro-3-(4-clorofenil)butan-2-ona, o intermediário 52, como um óleo amarelo claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,44 (d, J = 7,1 Hz, 3 H), 3,67 (s, 2 H), 4,04 (q, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,10 - 7,52 (m, 4 H).

Preparação do intermediário 53: acetato de 3-(4-clorofenil)-2-oxobutila

O óleo acima foi dissolvido em 50 ml de acetona e esfriado a 0° C. Ácido acético (0,89 ml, 15,6 mmol) e trietilamina (2,17 ml, 15,6 mmol) foram adicionados. A mistura resultante foi aquecida a 25° C e agitada por 2 dias. Os precipitados brancos foram removidos através da filtração. O filtrado
 25 foi concentrado para produzir um resíduo oleoso, que foi purificado pela cromatografia de coluna (gel de sílica, acetato de etila:hexano = 1:5) produziu o produto desejado (o intermediário 53, 1,7 g, 54 % de rendimento) como um óleo amarelo claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,42 (d, J = 7,3 Hz, 3 H), 2,12 (s, 3 H), 3,81 (q, J = 7,3 Hz, 1 H), 4,53 (d, J = 17,1 Hz, 1 H), 4,68 (d, J =

17,1 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 2 H).

Preparação do intermediário 54: 7-(tiofen-3-il)indolino-2,3-diona

O procedimento descrito para a síntese do intermediário 11 foi seguido, reagindo 7-iodoindolino-2,3-diona (10, 2,0 g, 7,33 mmol) com tetracis[trifenilfosfino]paládio (0,424 g, 0,367 mmol), seguido pelo ácido 3-tiofenoborônico (Aldrich, 1,03 g, 8,06 mmol). O bruto 5 foi purificado pela cromatografia cintilante em gel de sílica (3 % de acetato de etila em diclorometano) para produzir material cristalino vermelho brilhante (54 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆) δ 7,15 (t, 1 H), 7,36 (dd, J = 4,9, 1,4 Hz, 1 H), 7,50 (dt, J = 7,3, 1,0 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,71 (m, 2 H), 7,75 (dd, J = 2,9, 1,4 Hz, 1 H), 10,86 (s, 1 H).

Preparação do intermediário 55: acetato de 2-(1-(4-clorofenil)ciclo-propil)-2-oxoetila

O intermediário 55 foi sintetizado seguindo o procedimento usado para o intermediário 40, reagindo o ácido 1-(4-clorofenil)ciclo-propanocarboxílico (2,4 g, 12,2 mmol) com cloreto de oxalila (1,15 ml, 13,4 mmol) para dar 2-cloro-1-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)etanona, que foi reagida com o ácido acético (1,78 ml, 31,2 mmol) e trietilamina (4,34 ml, 31,2 mmol) para produzir o produto desejado (1,4 g, 46 % de rendimento) como um óleo amarelo claro.

2-Cloro-1-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)etanona. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,26 (dd, J = 7,1, 3,4 Hz, 2 H), 1,74 (dd, J = 7,1, 3,4 Hz, 2 H), 4,08 (s, 2 H), 7,34 - 7,36 (m, 4 H).

Acetato de 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-2-oxoetila (o intermediário 55). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,21 (dd, J = 6,6, 3,4 Hz, 2 H), 1,70 (dd, J = 6,6, 3,4 Hz, 2 H), 2,11 (s, 3 H), 4,54 (s, 2 H), 7,33 - 7,40 (m, 4 H).

Preparação do intermediário 56: 3-(4-clorofenil)-3-metil-2-oxobutil acetato de

O intermediário 56 foi sintetizado seguindo o procedimento

usado para o intermediário 40, reagindo o ácido 2-(4-clorofenil)-2-metilpropanóico (5,9 g, 29,8 mmol) com cloreto de oxalila (2,6 ml, 32,8 mmol) para dar 1-cloro-3-(4-clorofenil)-3-metilbutan-2-ona, que foi reagida com o ácido acético (2,67 ml, 46,8 mmol) e trietilamina (6,51 ml, 46,8 mmol) para produzir o produto desejado (0,7 g, 9,2 % de rendimento) como um óleo incolor.

1-Cloro-3-(4-clorofenil)-3-metilbutan-2-ona. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,54 (s, 6 H), 4,02 (s, 2 H), 7,27 (d, $J = 8,9$ Hz, 2 H), 7,37 (d, $J = 8,9$ Hz, 2 H).

Acetato de 3-(4-clorofenil)-3-metil-2-oxobutyla (o intermediário 56). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,53 (s, 6 H), 2,11 (s, 3 H), 4,56 (s, 2 H), 7,20 - 7,37 (m, 4 H).

Preparação do intermediário 57: 1-hidróxi-3-fenilpentan-2-ona

Uma mistura de ácido 2-fenilbutanóico (2,0 g, 12,2 mmol) e 7 ml de cloreto de tionila em 15 ml de tolueno foi aquecida a 115°C por 16 horas. A concentração da mistura de reação dá um resíduo oleoso. A este resíduo foram adicionados 10 ml de tolueno e a mistura resultante foi concentrada para produzir um óleo amarelo. 1,1,2-tris(trimetil-sililóxi)etano (8,0 ml, 24,4 mmol) foi adicionado ao óleo amarelo. A mistura de reação foi aquecida a 100°C por 16 horas sob atmosfera de nitrogênio. A 50°C , 10 ml de dioxano e 2 ml de HCl 1 N foram adicionados. A mistura resultante foi agitada a 80°C por 2 horas. A concentração da mistura dá um resíduo oleoso amarelo. 10 ml de água e 15 ml de éter dietílico foram adicionados. A camada orgânica foi lavada com 5 ml de cada um de solução de bicarbonato de sódio saturada e salmoura e secada em sulfato de magnésio. O sólido foi removido através da filtração. A concentração do filtrado produziu o produto desejado (o intermediário 57, 1,74 g, 80 % de rendimento) como um óleo amarelo, que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,85 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 1,77 -

1,88 (m, 1 H), 2,09 - 2,17 (m, 1 H), 3,52 (t, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 4,21 (d, $J = 4,9$ Hz, 2 H), 7,18 - 7,37 (m, 5 H).

Preparação do intermediário 58: 1-(1,2-diidrociclobutabenzen-1-il)-2-hidroxietanona

5 O intermediário 58 foi sintetizado seguindo o procedimento usado para o intermediário 57, reagindo o ácido 1-benzociclobutenocarboxílico (1,0 g, 6,76 mmol) com 3,5 ml de cloreto de tionila e 1,1,2-tris(trimetilsililóxi)etano (4,4 ml, 13,34 mmol) para produzir o produto desejado (0,55 g, 65 % de rendimento) como um óleo incolor. ^1H RMN (400
10 MHz, CDCl_3) δ 2,82 - 2,98 (m, 1 H), 3,05 - 3,20 (m, 1 H), 3,46 - 3,51 (m, 1 H), 4,44 - 4,47 (m, 2 H), 7,05 - 7,81 (m, 4 H).

Preparação do intermediário 59: 1-hidróxi-4-metil-3-fenilpentan-2-ona

15 O intermediário 59 foi sintetizado seguindo o procedimento usado para o intermediário 57, reagindo o ácido 3-metil-2-fenilbutanóico (1,0 g, 5,60 mmol) com 3,5 ml de cloreto de tionila e 1,1,2-tris(trimetilsililóxi)etano (3,7 ml, 11,2 mmol) para produzir o produto desejado (0,65 g, 60 % de rendimento) como um óleo incolor. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ
20 0,71 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H), 0,98 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H), 2,43 - 2,55 (m, 1 H), 3,26 (d, $J = 10,7$ Hz, 1 H), 4,18 (d, $J = 19,2$ Hz, 1 H), 4,27 (d, $J = 19,2$ Hz, 1 H), 7,21 - 7,34 (m, 5 H).

Preparação do intermediário 60: 1-hidróxi-3-metil-4-fenilbutan-2-ona

25 O intermediário 60 foi sintetizado seguindo o procedimento usado para o intermediário 57, reagindo o ácido 2-metil-3-fenil-propanóico (1,0 g, 6,1 mmol) com 3,5 ml de cloreto de tionila e 1,1,2-tris(trimetilsililóxi)etano (4,0 ml, 12,2 mmol) para produzir o produto desejado (0,70 g, 64 % de rendimento) como um óleo incolor. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,16 (d, $J = 7,0$ Hz, 3 H), 2,68 (dd, $J = 13,3, 7,0$ Hz, 1 H),

2,76 - 2,89 (m, 1 H), 2,99 (dd, $J = 13,3, 7,6$ Hz, 1 H), 3,94 (dd, $J = 19,3, 4,2$ Hz, 1 H), 4,24 (dd, $J = 19,3, 4,2$ Hz, 1 H), 7,18 - 7,32 (m, 5 H).

Preparação do intermediário 61: hidróxi-4-fenilpentan-2-ona

O intermediário 61 foi sintetizado seguindo o procedimento usado para o intermediário 44, reagindo o ácido 3-fenilbutanóico (1,0 g, 6,1 mmol) com 3,5 ml de cloreto de tionila e 1,1,2-tris(trimetilsililóxi)-etano (4,0 ml, 12,2 mmol) para produzir o produto desejado (0,80 g, 74 % de rendimento) como um óleo incolor. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,30 (d, $J = 7,0$ Hz, 3 H), 2,64 (dd, $J = 15,7, 7,1$ Hz, 1 H), 2,73 (dd, $J = 15,7, 7,1$ Hz, 1 H), 3,01 (t, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 3,30 - 3,42 (m, 1 H), 4,01 (dd, $J = 19,2, 4,4$ Hz, 1 H), 4,14 (dd, $J = 19,2, 4,4$ Hz, 1 H), 7,17 - 7,34 (m, 5 H).

Preparação do intermediário 62: N-(2-etilafenil)-2-(hidroxiimino)-acetamida

O procedimento descrito acima para a primeira etapa do intermediário 3 foi seguido, reagindo 2-etilanilina (2,0 ml, 2,0 g, 16,5 mmol) com hidrato de cloral (3,28 g, 19,8 mmol), cloridreto de hidroxilamina (4,13 g, 59,4 mmol) e sulfato de sódio (23 g, 165 mmol) para dar um precipitado marrom grumoso.

Preparação do intermediário 63: 7-etilaindolino-2,3-diona

O procedimento descrito por Yang *et al.* (ver J. Am. Chem. Soc., 1996, 118: 9557) foi seguido. O intermediário 62 foi pulverizado e adicionado em pequenas porções, com agitação, a 15 ml de ácido sulfúrico concentrado que foi aquecido a 90°C em um frasco de Erlenmeyer de 50 ml. A acetamida foi adicionada lentamente para manter a temperatura da mistura de reação abaixo 105°C . Depois que a adição foi completada, a solução preta purpúrea foi deixada agitar a 90°C por 15 minutos, esfriada a 60°C e vertida em 15 g de gelo moído em um béquer. Mais gelo foi adicionado até que o lado de fora do béquer ficasse frio ao toque. O precipitado marrom alaranjado foi coletado pela filtração e secado sob vácuo durante a noite para produzir

indolino-2,3-diona que foi suficientemente pura para o uso na etapa seguinte (o intermediário 63, 0,77 g, 27 % de rendimento). O intermediário 63 também poderia ser recristalizado a partir do etanol para produzir o produto puro como agulhas vermelhas alaranjadas. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,14 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,56 (q, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,03 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,35 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 11,11 (s, 1 H).

Preparação do intermediário 64: N-(2-sec-butilfenil)-2-(hidroxiimino)-acetamida

O procedimento descrito acima para a primeira etapa do intermediário 3 foi seguido, reagindo 2-sec-butilanilina (10,4 ml, 10 g, 67 mmol) com hidrato de cloral (13,3 g, 80,4 mmol), cloridreto de hidroxilamina (16,8 g, 0,241 mol) e sulfato de sódio (76 g, 0,54 mol). O produto não precipita na forma sólida, assim a mistura de reação esfriada foi extraída com três porções de acetato de etila e a solução de acetato de etila foi lavada com salmoura, secada em sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir o intermediário 64 como um óleo marrom escuro pegajoso de pureza suficiente para ser usado na etapa de cristalização. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,75 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,14 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,51 (m, 2 H), 2,86 (m, 1 H), 7,24 (m, 4 H), 7,68 (s, 1 H), 9,57 (s, 1 H), 12,16 (s, 1 H).

Preparação do intermediário 65: 7-sec-butilindolino-2,3-diona

Para realizar a ciclização, 50 ml de ácido sulfúrico concentrado foram adicionados a um frasco de fundo redondo que contém o intermediário 64 e a mistura foi aquecida com agitação, aberta ao ar, a 80° C por 30 minutos. A mistura resultante foi esfriada até a temperatura ambiente, vertida em 250 ml de gelo moído e deixada repousar por 30 minutos. O precipitado foi coletado pela filtração, lavado três vezes com água e secado sob vácuo para produzir indolino-2,3-diona de pureza suficiente para o uso na etapa seguinte (o intermediário 65, 7,03 g, 52 % de rendimento de 2-sec-

butilanilina). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,81 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,17 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H), 1,55 (m, 2 H), 2,83 (m, 1 H), 7,06 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,36 (d, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 7,51 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 11,09 (s, 1 H).

Preparação do intermediário 66: N-(2-terc-butilfenil)-2-(hidroxiimino)-acetamida

O procedimento descrito acima para a primeira etapa do intermediário 3 foi seguido, reagindo 2-terc-butilanilina (10,4 ml, 10,0 g, 67,0 mmol) com hidrato de cloral (13,3 g, 80,4 mmol), cloridreto de hidroxilamina (16,8 g, 0,241 mol) e sulfato de sódio (114 g, 0,804 mol). A extração de acetato de etila da mistura de reação esfriada dá, depois da evaporação, a acetamida bruta de pureza suficiente para ser usada na etapa seguinte (o intermediário 66, 13,6 g, 92 % de rendimento).

Preparação do intermediário 67: 7-terc-butilindolino-2,3-diona

O procedimento descrito acima para o intermediário 65 foi seguido, aquecendo o intermediário 66 com 45 ml de ácido sulfúrico concentrado. O indolino-2,3-diona de pureza suficiente para ser usado na etapa seguinte foi obtido (o intermediário 67, 6,92 g, 55 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,32 (s, 9 H), 7,04 (t, 1 H), 7,39 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,55 (dd, $J = 7,8, 1,3$ Hz, 1 H), 10,76 (s, 1 H).

Preparação do intermediário 68: N-(2-fluorofenil)-2-(hidroxiimino)-acetamida.

O procedimento descrito acima para a primeira etapa do intermediário 3 foi seguido, reagindo 2-fluoroanilina (8,7 ml, 10 g, 90 mmol) com hidrato de cloral (17,9 g, 0,108 mol) e cloridreto de hidroxilamina (22,5 g, 0,324 mol) na presença de sulfato de sódio (128 g, 0,900 mol). O intermediário 68 puro foi coletado pela filtração e secado sob vácuo (11,7 g, 71 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,20 (m, 2 H), 7,29 (m, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,86 (m, 1 H), 9,81 (s, 1 H), 12,30 (s, 1 H).

Preparação do intermediário 69: 7-fluoroindolino-2,3-diona

O procedimento descrito acima para o intermediário 63 foi seguido, aquecendo o intermediário 68 (11,7 g) em 60 ml de ácido sulfúrico concentrado. O indolino-2,3-diona obtido foi de pureza suficiente para ser
 5 usado diretamente na etapa seguinte (o intermediário 69, 6,87 g, 65 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,08 (ddd, 1 H), 7,38 (dt, J = 7,5, 0,8 Hz, 1 H), 7,54 (ddd, J = 10,4, 8,3, 1,0 Hz, 1 H), 11,56 (s, 1 H).

Preparação do intermediário 70: N-(2-bromofenil)-2-(hidroxiimino)-acetamida.

10 O procedimento descrito acima para a primeira etapa do intermediário 3 foi seguido, reagindo 2-bromoanilina (10 g, 58 mmol) com hidrato de cloral (11,5 g, 69,7 mmol) e cloridreto de hidroxilamina (14,5 g, 0,209 mol) na presença de sulfato de sódio (99 g, 0,70 mol). O precipitado marrom grumoso foi coletado pela filtração e secado sob vácuo (o
 15 intermediário 70, 11,98 g, 85 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,16 (t, 1 H), 7,41 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,69 (m, 2 H), 7,91 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 9,46 (s, 1 H), 12,45 (s, 1 H).

Preparação do intermediário 71: 7-bromoindolino-2,3-diona

20 O procedimento descrito acima para o intermediário 13 foi seguido, aquecendo o intermediário 70 (3,11 g, 12,8 mmol) em 10 ml de ácido sulfúrico concentrado para dar um pó marrom avermelhado (o intermediário 71, 2,22 g, 77 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,02 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 11,32 (s, 1 H).

25 Preparação do intermediário 72: 2-(hidroxiimino)-N-(2-metilfenil)-acetamida

O procedimento descrito acima para a primeira etapa do intermediário 3 foi seguido, reagindo a o-toluidina (10 ml, 10 g, 93 mmol) com hidrato de cloral (19 g, 0,11 mol) e cloridreto de hidroxilamina (23 g,

0,34 mol) na presença de sulfato de sódio (133 g, 0,933 mol), para dar o intermediário 72 como um pó penuginoso, branco amarelado (10,9 g, 65 % de rendimento).

Preparação do intermediário 73: 7-metilindolino-2,3-diona

5 O procedimento descrito acima para o intermediário 13 foi seguido, aquecendo o intermediário 72 em 45 ml de ácido sulfúrico concentrado para dar um pó laranja (o intermediário 73, 5,96 g, 61 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,19 (s, 3 H), 6,99 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,34 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 11,09 (s, 1 H).

10 Preparação do intermediário 74: 2-(hidroxiimino)-N-(3-metilfenil)-acetamida

O procedimento descrito acima para a primeira etapa do intermediário 3 foi seguido, reagindo m-toluidino (10 ml, 10 g, 93 mmol) com hidrato de cloral (19 g, 0,11 mol) e cloridreto de hidroxilamina (23 g, 0,34 mol) na presença de sulfato de sódio (133 g, 0,933 mol), para dar o intermediário 74 (14,4 g, 87 % de rendimento).

Preparação dos intermediários 75 e 76: 6-metilindolino-2,3-diona/4-metil-indolino-2,3-diona

20 O procedimento descrito acima para o intermediário 13 foi seguido, aquecendo o intermediário 74 em 60 ml de ácido sulfúrico concentrado para dar uma mistura inseparável de 6-metilisatina e 4-metilisatina, um pó laranja (intermediários 75 e 76, 3,44 g, 26 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,35 (s, 1,5 H), 2,44 (s, 1,5 H), 6,71 (m, 1 H), 6,87 (t, 1 H), 7,42 (m, 1 H), 10,99 (s, 1 H).

25 Preparação do intermediário 77: 2-hidróxi-1-(1-p-tolil-ciclopropil)-etanona

O intermediário 77 foi preparado seguindo o procedimento para o intermediário 51, usando como material de partida o ácido 1-p-tolil-ciclopropanocarboxílico. A mistura bruta foi levada adiante para a etapa

seguinte.

Preparação do intermediário 78: 1-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-2-hidróxi-etanona

Em um frasco de fundo redondo de 1 litro, o ácido 1-(4-clorofenil)ciclopropanocarboxílico (20 g, 0,10 mol) foi recolhido em 175 ml de tolueno. Cloreto de tionila (75 ml, 122 g, 1,0 mol (foi adicionado e a solução foi aquecida na temperatura de refluxo durante a noite sob nitrogênio. Depois de esfriar, tolueno e o cloreto de tionila em excesso removidos pela evaporação e submetendo à azeotropia com três porções de 100 ml adicionais de tolueno. O cloreto ácido foi aquecido durante a noite a 100° C com tris(trimetilsilóxi)etileno (67 ml, 59 g, 0,20 mol) sob nitrogênio. A mistura de reação foi subsequentemente esfriada a 50° C e diluída com 100 ml de 1,4-dioxano e 20 ml de ácido clorídrico 1 M. A mistura resultante foi aquecida a 80° C por 2 horas. Os solventes orgânicos removidos sob pressão reduzida e a mistura remanescente foi diluída com 150 ml de água e extraída com três porções de éter dietílico. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com duas porções de 5 de solução de carbonato de sódio, secada em sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada para dar um óleo amarelo (o intermediário 78, 17,9 g, 83 % de rendimento). Este poderia ser ainda purificado pela cromatografia cintilante em gel de sílica (6 a 50 % de acetato de etila em hexanos). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,28 (q, J = 4,0 Hz, 2 H), 1,74 (q, J = 3,5 Hz, 2 H), 3,16 (t, J = 4,7 Hz, 1 H), 4,05 (d, J = 4,8 Hz, 2 H), 7,29 - 7,32 (m, 2 H), 7,33 - 7,37 (m, 2 H).

Preparação do intermediário 79: iodo-7-(trifluorometil)indolino-2,3-diona

A metodologia de iodação descrita por C. Lamas, J. Barluenga *et al.* (ver J. Org. Chem., 1996, 61: 5804) foi seguida. O intermediário 6 (8,79 g, 40,9 mmol) foi recolhido em 105 ml de diclorometano anidro em um frasco de fundo redondo de 500 ml. Tetrafluoroborato de bis(piridino)iodônio (I) (23

g, 61 mmol) foi adicionado, seguido pelo ácido trifluorometanossulfônico (10,8 ml, 18,4 g, 0,123 mol). A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 40 minutos, até que a análise de LC-MS mostrasse o desaparecimento completo do material de partida. A solução foi tratada com 105 ml de água e extraída com duas porções de 45 ml de diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com tiosulfato de sódio aquoso a 5 %, secadas em sulfato de magnésio anidro, filtradas e concentradas para dar o produto puro (o intermediário 79, 12,0 g, 87 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,03 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 11,55 (s, 1 H).

Preparação do intermediário 80: 5-metil-7-(trifluorometil)indolino-2,3-diona

O procedimento descrito pelo Lisowski *et al.* (ver J. Org. Chem., 2000, 65: 4193) foi seguido. O intermediário 79 (1,12 g, 3,28 mmol) e tetracis(trifenilfosfino)paládio (190 mg, 0,16 mmol) foram recolhidos em 100 ml de éter dimetílico de etileno glicol em um frasco de fundo redondo de 500 ml. Esta solução foi purgada três vezes abrindo-se o vácuo seguido pelo retroenchimento com nitrogênio. O ácido metilborônico (390 mg, 6,6 mmol) foi adicionado, seguido por uma solução de bicarbonato de sódio (0,55 g, 6,6 mmol) em 100 ml de água e o procedimento de evacuação/retroenchimento com nitrogênio foi repetido mais uma vez. A mistura foi aquecida na temperatura de refluxo e monitorada quanto ao aparecimento de produto/desaparecimento do material de partida pela análise de LC-MS. Depois de 1,5 hora, um adicional de 190 mg (0,16 mmol) do catalisador de paládio foi adicionado e a reação deixada ser aquecida na temperatura de refluxo durante a noite. O solvente orgânico foi removido e a mistura aquosa remanescente foi particionada entre 100 ml de cada um de ácido clorídrico 2 M e acetato de etila. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila adicional e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em sulfato de magnésio anidro, filtradas e concentradas para dar o

produto bruto, que foi purificado pela cromatografia cintilante em gel de sílica (0 a 6 % de acetato de etila em diclorometano) para dar o intermediário 80 de pureza suficiente (o produto contendo cerca de 20 % do subproduto desiodado, 7-(trifluorometil)isatina). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,33 (s, 3 H), 7,62 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 11,35 (s, 1 H).

Preparação do intermediário 81: N-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-2-(hidroxiimino)acetamida

A metodologia relatada por L. Kuyper *et al.* (ver J. Med. Chem. 2001, 44: 4339) foi usado. Em um frasco de fundo redondo de 1 litro, sulfato de sódio anidro (85 g) foi dissolvido em 230 ml de água em ebulição, com agitação. Uma solução quente de 4-cloro-2-(trifluoro-metil)anilina (6,5 g, 33 mmol) em 50 ml de ácido clorídrico 1 M, 2 ml de ácido clorídrico concentrado e 30 ml de etanol foi adicionada. Um adicional de 60 ml de etanol foi adicionado. Hidrato de cloral (6,6 g, 40 mmol) foi adicionado, seguido pelo cloridreto de hidroxilamina (7,6 g, 0,11 mol) em 30 ml de água. A mistura foi aquecida na temperatura de refluxo e etanol foi adicionado até que anilina fosse novamente dissolvida. O aquecimento foi continuado por 3 horas. Com o frasco aberto para a atmosfera, a mistura de reação foi aquecida na temperatura de refluxo durante a noite. A mistura de reação foi esfriada a 0° C e o precipitado branco amarelado foi coletado pela filtração. Este precipitado, que conteve uma grande quantidade de sulfato de sódio, foi recolhido em 300 ml de água, agitado na temperatura ambiente por 1 hora, filtrado, recolhido em 200 ml de água, agitado por 30 minutos, filtrado e secado sob vácuo para dar um pó branco amarelado (o intermediário 81, 2,65 g, 30 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,66 (s, 1 H), 7,76 - 7,86 (m, 3 H), 9,63 (s, 1 H), 12,44 (s, 1 H).

Preparação do intermediário 82: 5-cloro-7-(trifluorometil)indolino-2,3-diona

O procedimento de M. Kollmar *et al.* (ver Org. Synth., “ácido

2-amino-3-fluorobenzóico”) foi seguido. Em um frasco de Erlenmeyer de 50 ml, 4 ml de ácido sulfúrico concentrado foi aquecido a 70° C, com agitação. O intermediário 81 foi gradualmente adicionado, mantendo na temperatura abaixo de 90° C. A mistura de reação foi aquecida a 90° C por mais uma hora.

5 A mesma foi esfriada rapidamente a 20° C, vertida a uma mistura agitada vigorosamente de 35 ml de água gelada e 7 ml de acetato de etila. Uma vez que todo gelo fundiu, as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila adicional. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em sulfato de magnésio anidro, filtradas

10 e concentradas para dar um sólido preto amarronzado, que foi purificado pela cromatografia cintilante em gel de sílica (0 a 6 % de acetato de etila em diclorometano) para dar o intermediário 82 de pureza suficiente (0,633 g, 42 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,94 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 11,58 (s, 1 H).

15 Preparação do intermediário 83: 5-fenil-7-(trifluorometil)indolino-2,3-diona

O procedimento descrito acima para a síntese do intermediário 80 foi seguido, reagindo o intermediário 77 (2,0 g, 5,9 mmol) com o ácido fenilborônico (0,79 g, 6,5 mmol) na presença de tetracis(trifenilfosfino)paládio

20 (339 mg, 0,29 mmol) e bicarbonato de sódio (0,98 g, 12 mmol). A análise de LC-MS mostrou desaparecimento completo do material de partida depois de 1 hora. Depois de 2 horas, a mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente e trabalhada como descrita acima para dar o produto puro (o intermediário 83, 0,98 g, 57 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

25 δ 7,41 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,75 (ddd, J = 7,6, 2,2, 1,9 Hz, 2 H), 8,06 (d, J = 4,6 Hz, 2 H), 11,56 (s, 1 H).

Preparação do intermediário 84: 4-(trifluorometil)fenil-carbamato de terc-butila

Em um frasco de fundo redondo de 250 ml, 4-(trifluoro-

metil)anilina (7,7 ml, 10 g, 62 mmol) e dicarbonato de di-terc-butila (13,6 g, 62,1 mmol) foram recolhidos em 60 ml de tetraidrofurano anidro e foram aquecidos na temperatura de refluxo durante a noite. Depois de esfriar até a temperatura ambiente, o solvente foi removido e o resíduo foi recolhido em 250 ml de acetato de etila. Esta solução foi lavada com três porções de 125 ml de ácido cítrico 0,5 M e 125 ml de salmoura, secada em sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada. O produto bruto, um sólido branco, foi purificado pela cromatografia cintilante em gel de sílica (2 a 20 % de acetato de etila em hexanos) para dar um sólido branco penuginoso (o intermediário 84, 14,4 g, 89 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,49 (s, 9 H), 7,59 - 7,63 (m, 2 H), 7,64 - 7,68 (m, 2 H), 9,79 (s, 1 H).

Preparação do intermediário 85: 2-(2-terc-butoxicarbonilamino)-5-(trifluorometil)fenil)-2-oxoacetato de etila

O procedimento descrito por Hewawasam *et al* (ver Tetrahedron Lett. 1994, 35: 7303) foi seguido. O intermediário 84 (9,62 g, 36,8 mmol) foi colocado em um frasco de fundo redondo de 500 ml, submetido a azeotropia com hexanos e secado sob vácuo durante a noite. Depois, sob a atmosfera de nitrogênio, 55 ml de tetraidrofurano anidro foram adicionados por seringa e a solução esfriado a -78°C (gelo seco/acetona). Uma solução de sec-butilítio em cicloexano (1,4 M, 63 ml, 88 mmol) foi adicionada em gotas rápidas através de seringa. A mistura de reação foi aquecida a -40°C (gelo seco/ acetonitrila) por 2 horas. Depois a mistura resultante foi esfriada a -78°C , oxalato de dietila (6,0 ml, 6,5 g, 49 mmol) foi adicionado rapidamente em uma porção por seringa. A mistura de reação foi deixada agitar a -78°C por 45 minutos e foi extinta com 15 ml de ácido clorídrico 1 M. Ácido clorídrico adicional foi adicionado até que a mistura fosse ácida e a mistura resultante foi extraída com duas porções de éter dietílico. As camadas de éter combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em sulfato de magnésio anidro, filtradas, concentradas e purificadas

pela cromatografia cintilante em gel de sílica (1 a 10 % de acetato de etila em hexanos) para dar um óleo amarelo claro viscoso (o intermediário 85, 4,46 g, 34 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,28 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 1,44 (s, 9 H), 4,28 (q, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 7,69 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,91 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 7,92 - 7,96 (m, 1 H), 10,18 (s, 1 H).

Preparação do intermediário 86: 5-(trifluorometil)indolino-2,3-diona

O procedimento descrito por Hewawasam *et al* (ver Tetrahedron Lett., 1994, 35: 7303) foi seguido. O intermediário 85 foi recolhido em 90 ml de cada um de tetraidrofurano e ácido clorídrico 3 M e a solução foi aquecida na temperatura de refluxo durante a noite, até que a análise de LC-MS e t.l.c (5 % de acetato de etila em diclorometano) mostrou a conversão completa do produto. Na remoção do solvente orgânico, o produto precipitou da solução. Os sólidos foram coletados pela filtração, lavados com água e secados sob vácuo para dar, cristais amarelos brilhantes penuginosos (o intermediário 86, 2,22 g, 85 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,08 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,90 - 7,95 (m, 1 H), 11,39 (s, 1 H).

Preparação do intermediário 87: 7-iodo-5-(trifluorometil)indolino-2,3-diona

O procedimento descrito acima para o intermediário 77 foi seguido, reagindo o intermediário 86 (2,22 g, 10,3 mmol) com tetrafluoroborato de bis(piridino)iodônio (I) (5,75 g, 15,5 mmol) na presença do ácido trifluorometanossulfônico (2,7 ml, 4,6 g, 31 mmol), para dar o produto puro como um pó amarelo brilhante (o intermediário 87, 3,27 g, 93 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,80 (s, 1 H), 8,28 (dd, $J = 1,8, 0,8$ Hz, 1 H), 11,38 (s, 1 H).

Preparação do intermediário 88: 7-metil-5-(trifluorometil)indolino-2,3-diona

O procedimento descrito acima para o intermediário 80 foi

seguido, reagindo o intermediário 87 (0,746 g, 2,19 mmol) com o ácido metilborônico (0,26 g, 4,4 mmol) na presença de tetracis(trifenilfosfino)-paládio (127 mg, 0,110 mmol) e bicarbonato de sódio (0,37 g, 4,4 mmol). Depois a mistura de reação foi aquecida na temperatura de refluxo durante a
 5 noite, alíquota adicional do catalisador de paládio (127 mg, 0,110 mmol) foi adicionada e a mistura de reação foi aquecida na temperatura de refluxo por um adicional de 5 horas. A mesma foi trabalhada e purificada como descrito acima, para dar o produto de pureza suficiente (o intermediário 88, 0,259 g, 52 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,27 (s, 3 H), 7,63 (s,
 10 1 H), 7,82 (s, 1 H), 11,44 (s, 1 H).

Preparação do intermediário 89: 5-etil-7-(trifluorometil)indolino-2,3-diona

O procedimento descrito acima para o intermediário 80 foi seguido, reagindo o intermediário 77 (1,47 g, 4,30 mmol) com uma solução
 15 de trietilborano em tetraidrofurano (1,0 M, 8,6 ml, 8,6 mmol) na presença de aduto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) diclorometano (176 mg, 0,215 mmol) e carbonato de cézio (4,20 g, 12,9 mmol). A cromatografia em gel de sílica (0 a 6 % de acetato de etila em diclorometano) dá o produto de pureza suficiente (o intermediário 89, 0,417 g, 40 % de
 20 rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,17 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 2,65 (q, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,66 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 11,35 (s, 1 H).

Preparação do intermediário 90: 7-etil-5-(trifluorometil)indolino-2,3-diona

O procedimento descrito acima para o intermediário 80 foi
 25 seguido, reagindo o intermediário 87 (1,60 g, 4,70 mmol) com uma solução de trietilborano em tetraidrofurano (1,0 M, 9,4 ml, 9,4 mmol) na presença de aduto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) diclorometano (192 mg, 0,235 mmol) e carbonato de cézio (4,58 g, 14,1 mmol). O produto bruto foi purificado pela cromatografia cintilante em gel de sílica (1 a 10 % de

acetato de etila em diclorometano) para dar um sólido laranja amarelado (o intermediário 90, 0,439 g, 38 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,16 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 2,64 (q, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 7,65 (s, 1 H), 7,80 (d, $J = 0,8$ Hz, 1 H), 11,45 (s, 1 H).

5 Preparação do intermediário 91: 8-fenil-5-(trifluorometil)indolino-2,3-diona

O procedimento descrito acima para o intermediário 80 foi seguido, reagindo o intermediário 87 (1,60 g, 4,70 mmol) com o ácido fenilborônico (0,63 g, 5,2 mmol) na presença de tetrakis(trifenilfosfino)-
10 paládio (272 mg, 0,235 mmol) e bicarbonato de sódio (0,79 g, 9,4 mmol). O produto bruto foi purificado pela cromatografia cintilante em gel de sílica (0 a 6 % de acetato de etila em diclorometano) para dar um sólido laranja amarelado (0,585 g, 43 % de rendimento): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,45 - 7,55 (m, 5 H), 7,84 (dd, $J = 11,2$, 1,4 Hz, 2 H), 11,28 (s, 1 H).

15 Preparação do intermediário 92: 1-(1-fenilciclopropil)-2-hidroxietanona

O procedimento descrito acima para o intermediário 78 foi seguido, reagindo o ácido 1-fenilciclopropanocarboxílico (20 g, 0,12 mol) sucessivamente com cloreto de tionila (90 ml, 150 g, 1,2 mol) e
20 tris(trimetilsilóxi)etileno (70 ml, 62 g, 0,21 mol). O produto bruto foi purificado pela cromatografia cintilante em gel de sílica (2 a 20 % de acetato de etila em hexanos) para dar um óleo quase incolor (o intermediário 92, 9,44 g, 44 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,31 (q, $J = 3,7$ Hz, 2 H), 1,74 (q, $J = 3,6$ Hz, 2 H), 3,18 (t, $J = 4,9$ Hz, 1 H), 4,06 (d, $J = 5,1$ Hz, 2
25 H), 7,33 - 7,38 (m, 5 H).

Preparação do intermediário 93: 5-bromo-7-(trifluorometil)indolino-2,3-diona

O intermediário 6 (4,56 g, 21,2 mmol) foi recolhido em 45 ml de ácido acético em um frasco de fundo redondo de 250 ml e bromo (5,4 ml,

17 g, 0,11 mol) foi adicionado. A solução foi agitada durante a noite na temperatura ambiente. A análise de LC-MS mostrou que a conversão do produto não ocorreu. Mais bromo foi adicionado (1,1 ml, 3,4 g, 21 mmol) e a mistura resultante foi agitada por um adicional de 5 horas. A mistura de reação foi vertida em gelo moído e deixada repousar até que o gelo fundisse. O precipitado foi coletado pela filtração, lavado repetidamente com água e secado sob vácuo para dar cristais finos, laranja brilhante (o intermediário 93, 5,12 g, 82 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,96 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,04 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 11,59 (s, 1 H).

Preparação do intermediário 94: 2,4-bis(trifluorometil)fenilcarbamato de terc-butila

Em um frasco de fundo redondo de duas bocas de 100 ml adaptado com um condensador, 2,4-bis(trifluorometil)anilina (5,33 g, 23,3 mmol) foi recolhido em 25 ml de tetraidrofurano anidro. A solução foi esfriada a 0° C e hidreto de sódio em óleo mineral foi adicionado (1,03 g, 60 % em peso, 0,615 g NaH, 25,6 mmol). A mistura foi agitada por 30 minutos a 0° C e dicarbonato de di-terc-butila (10,2 g, 46,6 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente por 1,5 horas e foi aquecida na temperatura de refluxo durante a noite. A cromatografia em gel de sílica (0 a 4 % de acetato de etila em hexanos) dá material puro (o intermediário 94, 3,14 g, 41 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,46 (s, 9 H), 7,82 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,04 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1 H), 8,98 (s, 1 H).

Preparação do intermediário 95: acetato de 2-(2-(terc-butoxicarbonil-amino)-3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-2-oxo etila

O procedimento descrito acima para o intermediário 85 foi seguido, reagindo o intermediário 94 (3,14 g, 9,54 mmol) com uma solução de sec-butillítio em cicloexano (1,4 M, 16,3 ml, 22,9 mmol) e oxalato de dietila (1,6 ml, 1,7 g, 11 mmol). A cromatografia em gel de sílica (2 a 20 %

de acetato de etila em hexanos) dá o produto puro (o intermediário 95, 1,91 g, 47 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H), 1,40 (s, 9 H), 4,32 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 8,26 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 9,69 (s, 1 H).

5 Preparação do intermediário 96: 5,7-bis(trifluorometil)indolino-2,3-diona

O procedimento descrito acima para o intermediário 86 foi seguido: hidrólise do intermediário 95 (1,83 g, 4,27 mmol) dá um pó amarelo brilhante (o intermediário 96, 0,931 g, 77 % de rendimento). ^1H RMN (400
10 MHz, DMSO- d_6) δ 8,11 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 11,86 (s, 1 H).

Preparação do intermediário 97: ácido (1-fenil-ciclopropil)-acético

O intermediário 97 foi preparado de acordo com o procedimento descrito por Wilt *et al.* (ver J. Org. Chem., 1966, 31: 3018).

15 Preparação do intermediário 98: 1-hidróxi-3-(1-fenil-ciclopropil)-propan-2-ona

O intermediário 98 foi sintetizado seguindo o procedimento para o intermediário 51 reagindo o ácido (1-fenil-ciclopropil)-acético (o intermediário 97, 0,3 g, 1,70 mmol) com 3 ml de cloreto de tionila e 1,1,2-tris(trimetilsililóxi)etano (1,2 ml, 3,40 mmol) para produzir o produto
20 desejado (0,2 g, 62 % de rendimento) como um óleo incolor. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,91 - 0,97 (m, 2 H), 1,21 - 1,28 (m, 2 H), 2,63 (s, 2 H), 4,42 (s, 2 H), 7,23 - 7,39 (m, 5 H).

25 Preparação do intermediário 99: ácido 1-benzilciclopropanocarboxílico

O intermediário 99 foi preparado de acordo com o procedimento descrito por Bartha *et al.* (ver Revue Romaine de Chimie, 1986, 31: 519). Uma mistura de pó de zinco (5,67 g, 86,6 mmol) e cloreto cuproso (8,6 g, 86,6 mmol) em 100 ml de éter dietílico foi agitado e aquecido na

temperatura de refluxo por 30 minutos sob nitrogênio. éster metílico do ácido 2-benzilacrílico, (3,85 g, 21,9 mmol) e diiodometano (2,3 ml, 28,1 mmol, em que 100 mg de iodo foi dissolvido) foram rapidamente adicionados. A mistura de reação foi agitada na temperatura de refluxo por 6 horas. Na temperatura ambiente, cloreto de amônio saturado (30 ml) foi adicionado. O sólido foi removido através da filtração. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com duas porções de 30 ml de éter dietílico. As camadas orgânicas combinadas foram concentradas para dar um óleo amarelo claro, que foi saponificado com hidróxido de potássio em metanol. O intermediário 99 foi purificado por intermédio da cromatografia de coluna (gel de sílica acetato de etila:hexano = 1:5). O intermediário 99 (0,9 g, 23 % de rendimento) foi obtido como um óleo amarelo claro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,85 - 0,90 (m, 2 H), 1,33 - 1,37 (m, 2 H), 3,62 (s, 2 H), 7,14 - 7,34 (m, 5 H).

Preparação do intermediário 100: 1-(1-benzilciclopropil)-2-hidróxi-etanona

O intermediário 100 foi sintetizado seguindo o procedimento para o intermediário 51, reagindo o ácido 1-benzilciclopropanocarboxílico (o intermediário 99, 0,9 g, 5,1 mmol) com 5 ml de cloreto de tionila e 1,1,2-tris(trimetilsililóxi)etano (3,7 ml, 10,2 mmol) para produzir o produto desejado (0,8 g, 82 % de rendimento) como um óleo incolor. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,87 - 0,90 (m, 2 H), 1,34 - 1,38 (m, 2 H), 3,55 (s, 2 H), 3,70 - 3,71 (s, 2 H), 7,15 - 7,31 (m, 5 H).

Preparação do intermediário 101: 1-(2-(trifluorometil)fenil)ciclopropano carbonitrila

Este composto foi preparado seguindo o procedimento descrito por Jonczyk *et al.* (ver Org. Prep. Proc. Int., 1995, 27(3): 355-359). A um frasco de fundo redondo de 25 ml equipado com um condensador foram adicionados 2-(2-(trifluorometil)fenil)acetonitrila (1,0 g, 5,4 mmol, 1,0 eq.),

1-bromo-2-cloroetano (0,67 ml, 8,1 mmol, 1,5 eq.) e cloreto de tribenzil
amônio (0,024 g, 0,11 mmol, 0,02 eq.). A mistura resultante foi aquecida a
50° C e hidróxido de sódio (1,3 g, 32,4 mmol, 6,0 eq. dissolvido em 1,0 ml de
água) foi adicionado às gotas. A mistura foi agitada a 50° C por 16 horas,
5 esfriado até a temperatura ambiente e vertida em 50 ml de água. Esta
suspensão foi extraída com três porções de 25 ml de cloreto de metileno e as
camadas orgânicas combinadas foram lavadas com três porções em 50 ml de
solução 1,2 N de HCl, três porções em 50 ml de água e 50 ml de solução
saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi secada em sulfato de
10 magnésio, filtrada e o solvente foi removido a vácuo. O material bruto foi
purificado pela cromatografia de gel de sílica (Biotage Flash 40, 10 % de
acetato de etila/hexanos) para dar o produto desejado como um óleo amarelo
claro (o intermediário 101, 0,92 g, 81 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz,
CDCl₃) δ 1,30 - 1,52 (m, 2 H), 1,65 - 1,86 (m, 2 H), 7,42 - 7,52 (m, 1 H), 7,53
15 - 7,60 (m, 2 H), 7,71 (d, J = 7,58 Hz, 1 H).

Preparação do intermediário 102: ácido 1-(2-(trifluorometil)fenil)ciclo-propanocarboxílico

A um frasco de fundo redondo de 50 ml equipado com um
condensador foi adicionado o intermediário 101 (1-(2-(trifluorometil)-
20 fenil)ciclopropanocarbonitrila, 0,92 g, 4,4 mmol, 1,0 eq.) e 20 ml de solução
4,0 N de LiOH. Esta suspensão foi aquecida na temperatura de refluxo e
deixada agitar por 3 dias. A mistura resultante foi esfriada até a temperatura
ambiente e vertida em 250 ml de HCl 1,2 N. Esta suspensão foi extraída com
três porções de 75 ml de acetato de etila e as camadas orgânicas combinadas
25 foram lavadas com três porções de 200 ml de água e 200 ml de solução
saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi secada em sulfato de
magnésio, filtrada e o solvente foi removido a vácuo. O produto desejado foi
obtido como um sólido branco (o intermediário 102, 0,87 g, 86 % de
rendimento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,18 - 1,45 (m, 2 H), 1,58 - 1,94

(m, J = 81,09 Hz, 2 H), 7,31 - 7,42 (m, 1 H), 7,43 - 7,54 (m, 2 H), 7,64 (d, J = 7,83 Hz, 1 H).

Preparação do intermediário 103: 2-cloro-1-(1-(2-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)etanona

5 A um frasco de fundo redondo de 50 ml equipado com um condensador foi adicionado o intermediário 102 ácido (1-(2-(trifluorometil)-ciclopropanocarboxílico, 0,83 g, 3,61 mmol, 1,0 eq.) e 25 ml de cloreto de tionila. A solução resultante foi aquecida na temperatura de refluxo e deixada agitar por 4 horas. No esfriamento até a temperatura ambiente, todos dos

10 voláteis removidos a vácuo. O óleo marrom resultante foi redissolvido em 10 ml de THF e adicionado às gotas a 100 ml de solução etérica de diazometano esfriado a 0° C. Esta mistura foi deixada aquecer lentamente até a temperatura ambiente e agitada por 12 horas. A solução foi esfriada de volta para a 0° C e o gás de HCl foi borbulhado por 3 minutos. Gelo moído foi adicionado à

15 mistura e a agitação foi continuada por 15 minutos. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com duas porções de 50 ml de éter dietílico. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com três porções de 100 ml de solução de bicarbonato de sódio saturada, três porções de 100 ml de água e 100 ml de solução saturada de cloreto de sódio. A solução foi

20 secada em sulfato de magnésio, filtrada e o solvente foi removido a vácuo para dar o intermediário 103 como um óleo incolor (0,339 g, 36 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,85 - 1,83 (m, 4 H), 3,98 (d, J = 6,32 Hz, 2 H), 7,42 - 7,55 (m, 1 H), 7,56 - 7,65 (m, 2 H), 7,74 (d, J = 7,58 Hz, 1 H).

25 Preparação do intermediário 104: acetato de 2-oxo-2-(1-(2-(trifluoro-metil)fenil)ciclopropil)etila

A um frasco de reação de microonda foi adicionado o intermediário 103 (2-cloro-1-(1-(2-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-etanona, 0,339 g, 1,35 mmol, 1,0 eq.) e 2 ml de acetona. À solução resultante foi

adicionado ácido acético (0,1 ml, 1,76 mmol, 1,3 eq.) e trietilamina (0,25 ml, 1,76 mmol, 1,3 eq.). O frasco foi selado e aquecido a 150° C em um reator de microonda por 30 minutos. A suspensão resultante foi vertida em 50 ml de água e extraída com três porções de 25 ml de acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com três porções de 75 ml água e 75 ml de solução saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio, filtrada e o solvente foi removido para dar um óleo marrom. Este foi purificado pela cromatografia de gel de sílica (Biotage Flash 40, 0 a 10 % de acetato de etila/hexanos) para dar o produto desejado como um sólido branco (o intermediário 104, 0,235 g, 64 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,30 - 1,42 (m, J = 12,88 Hz, 2 H), 1,44 - 1,63 (m, 2 H), 2,10 (s, 3 H), 4,23 - 4,42 (m, 1 H), 4,53 - 4,72 (m, 1 H), 7,45 - 7,53 (m, 1 H), 7,56 - 7,67 (m, 2 H), 7,73 (d, J = 8,59 Hz, 1 H)

Preparação do intermediário 105: 5-isopropilindolino-2,3-

diona

O intermediário 105 foi sintetizado pelo método usado para o intermediário 63 usando como material de partida 4-isopropilanilina em 75 % de rendimento. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,17 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 2,81 - 2,93 (m, 1 H), 6,84 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,49 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1 H), 10,94 (br s, 1 H).

Preparação de compostos exemplificados

Composto 1: ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-8-(trifluoro-metóxi)quinoline-4-carboxílico

O intermediário 13 (1,00 g, 4,32 mmol) foi recolhido em 1 ml de etanol e 3,4 ml de hidróxido de sódio 10 M e a mistura resultante foi aquecida na temperatura de refluxo por 20 minutos. Uma solução do intermediário 55 em 7 ml de etanol foi adicionada às gotas através de seringa e a mistura resultante foi aquecida durante a noite. A mesma foi esfriada até a temperatura ambiente e etanol foi removido sob pressão reduzida. O resíduo

foi diluído com água, acidificado ao pH 1 pela adição lenta de ácido clorídrico 1 M e extraído com acetato de etila. As camadas de acetato de etila combinadas foram concentradas para dar um material escuro que foi purificado pela HPLC preparativa (água/ acetonitrila com 0,1 % de trietilamina). O sal de trietilamônio purificado foi recolhido em 20 % de acetonitrila em água e acidificado com o ácido clorídrico concentrado. O produto puro precipitou da solução como um pó branco amarelado foi coletado para dar o Composto 1 (83 mg, 4,5 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,35 - 1,39 (m, 2 H), 1,49 - 1,54 (m, 2 H), 7,16 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,28 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,57 (d, 1 H), 7,62 (t, 1 H), 8,69 (d, J = 7,3 Hz, 1 H).

Composto 2: ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-8-etil-3-hidróxi-quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 1, o intermediário 63 (0,38 g, 2,2 mmol) foi reagido com o intermediário 55 (0,71 g, 2,8 mmol). A acidificação do produto purificado não deu um precipitado sólido e a mistura aquosa de acetonitrila foi extraída com acetato de etila. As camadas de acetato de etila combinadas foram um sólido penuginoso, amarelo brilhante (o Composto 2, 140 mg, 18 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,32 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,36 - 1,42 (m, 2 H), 1,50 - 1,61 (m, 2 H), 3,23 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 7,19 (d, 2 H), 7,29 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,45 (d, 1 H), 7,51 (t, 1 H), 8,35 (d, J = 8,3 Hz, 1 H).

Composto 3: ácido 8-sec-butil-2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-quinolino-4-carboxílico

O composto 3 foi preparado seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 2, usando como material de partida o intermediário 65 (0,44 g, 2,2 mmol) e o intermediário 55 (0,71 g, 2,8 mmol), como um sólido penuginoso, amarelo brilhante (81 mg, 9,5 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,82 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,32 (d, J = 7,1

Hz, 3 H), 1,35 - 1,44 (m, 2 H), 1,46 - 1,60 (m, 2 H), 1,63 - 1,85 (m, 2 H), 4,10 (q, 1 H), 7,19 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,29 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,44 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,55 (t, 1 H), 8,32 (d, J = 8,3 Hz, 1 H).

Composto 4: ácido 8-terc-butil-2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-

5 3-hidróxi-quinolino-4-carboxílico

O composto 4 foi preparado seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 2, usando como materiais de partida o intermediário 67 (0,44 g, 2,2 mmol) e o intermediário 55 (0,71 g, 2,8 mmol), como um sólido penuginoso, marrom brilhante (59 mg, 3,4 % de rendimento).

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,36 - 1,42 (m, 2 H), 1,48 - 1,54 (m, 2 H), 1,65 (s, 9 H), 7,22 (d, 2 H), 7,30 (d, 2 H), 7,45 - 7,54 (m, 2 H), 8,26 (dd, J = 7,5, 2,2 Hz, 1 H).

Composto 5: ácido 8-cloro-2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-

hidróxi-quinolino-4-carboxílico

15 O Composto foi preparado seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 2, usando como materiais de partida 7-cloroindolino-2,3-diona (Advanced Synthesis, 0,39 g, 2,2 mmol) e o intermediário 55 (0,71 g, 2,8 mmol), como um sólido penuginoso, amarelo brilhante (93 mg, 11 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ

20 1,32 - 1,38 (m, 2 H), 1,51 - 1,58 (m, 2 H), 7,15 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,47 (t, 1 H), 7,64 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,87 (d, J = 8,3 Hz, 1 H).

Composto 6: ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-8-

fenil-quinolino-4-carboxílico

25 O Composto 6 foi preparado seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 1, usando como materiais de partida o intermediário 11 (7-fenilindolino-2,3-diona, 0,48 g, 2,2 mmol) e o intermediário 55 (0,71 g, 2,8 mmol). A mistura de reação esfriada foi filtrada para remover o negro de Pd deixado da etapa de ligação de Suzuki,

acidificado com ácido clorídrico 1 M e extraído com acetato de etila. O produto bruto foi purificado pela HPLC preparativa como descrito acima e acidificação de uma solução aquosa de acetonitrila do sal de trietilamônio purificado dá um pó amarelo brilhante, que foi coletado pela filtração e
 5 secado sob vácuo para dar o Composto (249 mg, 28 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,26 - 1,31 (m, 2 H), 1,46 - 1,52 (m, 2 H), 7,06 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,39 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,48 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,58 - 7,70 (m, 4 H), 8,54 (dd, J = 8,6, 1,3 Hz, 1 H).

Composto 7: ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-8-fluoro-3-
 10 hidróxi-quinolino-4-carboxílico

O Composto 7 foi preparado seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 1, usando como materiais de partida o intermediário 69 (495 mg, 3,00 mmol) e o intermediário 55 (0,99 g, 3,9 mmol). A mistura de reação esfriada foi acidificada com o ácido clorídrico 2
 15 M e extraída com acetato de etila. O produto bruto foi purificado pela HPLC preparativa (água/acetonitrila com 0,1 % de trietilamina). As frações contendo o Composto 7 foram combinadas, concentradas para remover a acetonitrila, em um banho de água gelada e acidificadas com o ácido clorídrico concentrado. Precipitado branco foi coletado pela filtração, lavado com água e
 20 secado sob vácuo para dar o Composto 7 (300 mg, 28 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,35 - 1,45 (m, 2 H), 1,45 - 1,55 (m, 2 H), 7,16 (dt, J = 9,0, 2,8 Hz, 2 H), 7,28 (dt, J = 9,1, 2,5 Hz, 2 H), 7,39 (ddd, 1 H), 7,57 (dt, J = 8,2, 5,6 Hz, 1 H), 8,39 (d, J = 8,8 Hz, 1 H).

Composto 8: ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-
 25 hidroxiquinolono-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 1, indolino-2,3-diona (Aldrich, 441 mg, 3,00 mmol) foi reagido com o intermediário 55 (0,99 g, 3,9 mmol). A acidificação da mistura de reação esfriada com o ácido clorídrico concentrado produziu um precipitado

amarelo brilhante, que foi coletado pela filtração, lavado com água, secado sob vácuo e recristalizado a partir de acetonitrila /etanol. o Composto 8 foi obtido como um material cristalino fino, amarelo brilhante (272 mg, 27 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,37 - 1,44 (m, 2 H), 1,50 - 1,57 (m, 2 H), 7,19 (dt, 2 H), 7,29 (dt, J = 9,1, 2,7 Hz, 2 H), 7,56 - 7,67 (m, 2 H), 7,99 - 8,04 (m, 1 H), 8,72 (s, 1 H).

Composto 9: ácido 8-bromo-2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidroxi-quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 1, o intermediário 71 (678 mg, 3,00 mmol) foi reagido com o intermediário 55 (0,99 g, 3,9 mmol). A mistura de reação esfriada foi acidificada ao pH 4 com ácido acético glacial e extraída com acetato de etila. As camadas de acetato de etila combinadas foram concentradas para dar o produto bruto, onde foi purificado pela HPLC preparativa (água/acetonitrila com 0,1 % de trietilamina). As frações contendo o Composto 9 foram combinadas, concentradas para remover acetonitrila, acidificada com o ácido clorídrico concentrado e extraída com acetato de etila. As camadas de acetato de etila combinadas foram liofilizadas para dar um pó amarelo brilhante (o Composto 9, 303 mg, 24 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,36 - 1,47 (m, 2 H), 1,54 - 1,65 (m, 2 H), 7,17 (dt, J = 9,0, 2,8 Hz, 2 H), 7,29 (dt, J = 9,1, 2,5 Hz, 2 H), 7,49 (dd, J = 8,6, 7,3 Hz, 1 H), 7,95 (dd, J = 7,5, 1,1 Hz, 1 H), 8,58 (dd, J = 8,6, 1,3 Hz, 1 H).

Composto 10 ácido: 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-6,8-dimetilquinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 1, 5,7-dimetilindolino-2,3-diona (Lancaster, 526 mg, 3,00 mmol) foi reagido com o intermediário 55 (0,99 g, 3,9 mmol). A acidificação da mistura de reação esfriada com o ácido clorídrico concentrado dá um precipitado amarelo brilhante, que foi coletado pela filtração, secado sob vácuo e purificado pela HPLC preparativa (água/acetonitrila com 0,1 % de

trietilamina). As frações contendo o Composto 10 foram concentradas para remover a acetonitrila, acidificada com o ácido clorídrico concentrado e extraída com acetato de etila. As camadas de acetato de etila combinadas foram liofilizadas para dar um pó amarelo brilhante (o Composto 10, 298 mg, 27 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,33 - 1,42 (m, 2 H), 1,47 - 1,57 (m, 2 H), 2,44 (s, 3 H), 2,69 (s, 3 H), 7,15 (dt, J = 9,0, 2,8 Hz, 2 H), 7,27 (dt, J = 9,1, 2,77 Hz, 2 H), 7,30 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H).

Composto 11: ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-8-metil-quinolino-4-carboxílico

O Composto 11 foi preparado seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 10, usando como materiais de partida o intermediário 73 (7-metilindolino-2,3-diona, 313 mg, 1,94 mmol) e o intermediário 55 (0,64 g, 2,5 mmol), como um pó amarelo (247 mg, 36 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,36 - 1,43 (m, 2 H), 1,50 - 1,58 (m, 2 H), 2,74 (s, 3 H), 7,16 (dt, J = 9,0, 2,8 Hz, 2 H), 7,28 (dt, J = 9,0, 2,5 Hz, 2 H), 7,43 - 7,51 (m, 2 H), 8,36 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1 H).

Composto 12: ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-7-etil-3-hidróxi-quinolino-4-carboxílico

O Composto 12 foi preparado seguindo o procedimento para o Composto 10, usando 4-etilindolino-2,3-diona (Advanced Synthesis, 924 mg, 5,27 mmol) e o intermediário 55 como materiais de partida, como um penuginoso sólido amarelo (5,3 mg, 0,3 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,28 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 1,35 - 1,42 (m, 2 H), 1,48 - 1,54 (m, 2 H), 2,78 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 7,20 (d, 2 H), 7,28 (d, 2 H), 7,49 (d, J = 9,9 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H).

Composto 13: ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-7-metil-quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 1, uma mistura de intermediários 75 e 76 (3,34, 20,1 mmol) foi

reagida com o intermediário 55 (6,80 g, 26,9 mmol). A acidificação da mistura de reação esfriada com ácido clorídrico 1 M produziu um precipitado amarelo brilhante, que foi coletado pela filtração, lavado com água, secado sob vácuo e triturado com acetonitrila/etanol em ebulição para dar o

5 Composto 14 (1,64 g, 22 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,36 - 1,42 (m, 2 H), 1,49 - 1,54 (m, 2 H), 2,48 (s, 3 H), 7,16 - 7,23 (m, 2 H), 7,26 - 7,32 (m, 2 H), 7,46 (d, $J = 9,9$ Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H).

Composto 14: ácido 8-etil-3-hidróxi-2-(1-fenilciclopropil)quinolino-4-carboxílico

10 O intermediário 63 (0,38 g, 2,2 mmol) em etanol foi tratado com solução aquosa 10,0 N de hidróxido de sódio (9,0 eq.) e a mistura foi aquecida na temperatura de refluxo. A esta solução foi adicionada uma solução do intermediário 8 (0,6 g, 2,8 mmol) em etanol em 60 minutos. A mistura resultante foi deixada agitar na temperatura de refluxo por um

15 adicional de 3 horas. No esfriamento até a temperatura ambiente etanol foi removido sob pressão reduzida. A mistura foi acidificada ao pH 1 com HCl 1 M e vertido em água. O sólido bruto obtido foi purificado pela HPLC de fase reversa (água/acetonitrila /0,1 % de trietilamina). As frações contendo o Composto 14 foram combinadas e liofilizadas para dar o produto desejado

20 (0,146 g, 20 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,32 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 1,34 - 1,41 (m, 2 H), 1,46 - 1,54 (m, 2 H), 3,23 (q, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 7,09 - 7,29 (m, 5 H), 7,39 - 7,55 (m, 2 H), 8,37 (dd, $J = 8,5, 1,39$ Hz, 1 H).

Composto 15: ácido 8-sec-butil-3-hidroxi-2-(1-fenilciclopropil)quinolino-4-carboxílico

25 Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 65 (0,373 g, 1,8 mmol) foi reagido com o intermediário 8 (0,5 g, 2,3 mmol) para dar o Composto 15 (0,116 g, 18 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,82 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,32 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H), 1,34 - 1,41 (m, 2 H), 1,42 - 1,55 (m, 2 H), 1,61 - 1,90 (m,

2 H), 3,06 - 3,13 (m, 1 H), 7,07 - 7,27 (m, 5 H), 7,41 (d, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 7,47 - 7,60 (m, 1 H), 8,39 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H).

Composto 16: ácido 7-cloro-2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidroxi-quinolino-4-carboxílico

5 Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, 6-cloroindolino-2,3-diona (0,182 g, 1 mmol) foi reagido com o intermediário 55 (0,316 g, 1,25 mmol) para produzir o Composto 16 (0,06 g, 19 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,28 - 1,44 (m, 2 H), 1,44 - 1,58 (m, 2 H), 7,17 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,28 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,62
10 (dd, $J = 9,2, 2,2$ Hz, 1 H), 8,01 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 8,75 (d, $J = 9,4$ Hz, 1 H).

Composto 17: ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-6-fluoro-3-hidróxi-quinolino-4-carboxílico ácido

 Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, 5-fluoroindolino-2,3-diona (0,165 g, 1 mmol) foi reagido com
15 o intermediário 55 (0,316 g, 1,25 mmol) para produzir o Composto 17 (0,1 g, 28 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,30 - 1,41 (m, 2 H), 1,43 - 1,55 (m, 2 H), 7,14 - 7,21 (m, 2 H), 7,23 - 7,31 (m, 2 H), 7,37 - 7,50 (m, 1 H), 8,02 (dd, $J = 9,1, 6,1$ Hz, 1 H), 8,58 (d, $J = 12,6$ Hz, 1 H).

20 Composto 18: ácido 6-bromo-2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidroxi-quinolino-4-carboxílico

 Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, 5-bromoindolino-2,3-diona (0,226 g, 1 mmol) foi reagido com o intermediário 55 (0,316 g, 1,25 mmol) para produzir o Composto 18 (0,12 g, 29 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,29 - 1,38 (m, 2 H), 1,43 - 1,54 (m, 2 H), 7,11 - 7,22 (m, 2 H), 7,22 - 7,32 (m, 2 H), 7,60 (dd, $J = 8,84, 2,27$ Hz, 1 H), 7,86 (d, $J = 8,84$ Hz, 1 H), 9,17 (d, $J = 2,02$ Hz, 1 H)
25

Composto 19: ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-6-metilquinolino-4-carboxílico

 Seguindo o procedimento descrito para a preparação do

Composto 14, 5-metilindolino-2,3-diona (0,161 g, 1 mmol) foi reagido com o intermediário 55 (0,316 g, 1,25 mmol) para produzir o Composto 19 (0,10 g, 28 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,34 - 1,44 (m, 2 H), 1,46 - 1,61 (m, 2 H), 2,50 (s, 3 H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,24 - 7,34 (m, 2 H), 7,34 - 7,48 (m, 1 H), 7,89 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,57 (br s, 1 H).

Composto 20: ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-6-metoxiquinolono-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, 5-metoxiindolino-2,3-diona (0,177 g, 1 mmol) foi reagido com o intermediário 55 (0,316 g, 1,25 mmol) para produzir o Composto 20 (0,07 g, 19 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,39 (s, 2 H), 1,43 - 1,57 (m, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 7,06 - 7,37 (m, 5 H), 7,92 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 8,35 (br s, 1 H).

Composto 21: ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-6-(trifluorometóxi)quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, 5-(trifluorometóxi)indolino-2,3-diona (0,231 g, 1 mmol) foi reagido com o intermediário 55 (0,316 g, 1,25 mmol) para produzir o Composto 22 (0,148 g, 35 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,28 - 1,41 (m, 2 H), 1,41 - 1,60 (m, 2 H), 7,09 - 7,22 (m, 2 H), 7,22 - 7,34 (m, 2 H), 7,43 (d, J = 11,4 Hz, 1 H), 8,02 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 8,99 (s, 1 H).

Composto 22: ácido 6-cloro-2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, 5-cloroindolino-2,3-diona (0,182 g, 1 mmol) foi reagida com o intermediário 55 (0,316 g, 1,25 mmol) para produzir o Composto 22 (0,101 g, 27 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,30 - 1,43 (m, 2 H), 1,43 - 1,58 (m, 2 H), 7,07 - 7,22 (m, 2 H), 7,23 - 7,37 (m, 2 H), 7,57 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1 H), 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,85 (d, J = 1,8 Hz, 1 H).

Composto 23: ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3,6-diidroxiquinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, 5-hidroxiindolino-2,3-diona (0,163 g, 1 mmol) foi reagido com o intermediário 55 (0,316 g, 1,25 mmol) para produzir o Composto 23 (0,09 g, 25 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,40 (s, 2 H), 1,47 - 1,56 (m, 2 H), 7,13 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1 H), 7,16 - 7,25 (m, 2 H), 7,25 - 7,33 (m, 2 H), 7,84 - 7,92 (m, 1 H), 8,24 (br s, 1 H), 10,20 (br s, 1 H).

Composto 24: Ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-6-(tri-fluorometil)quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, 5-(trifluorometil)indolino-2,3-diona (0,215 g, 1 mmol) foi reagido com o intermediário 55 (0,316 g, 1,25 mmol) para produzir o Composto 24 (0,041 g, 10 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,28 - 1,45 (m, 2 H), 1,47 - 1,67 (m, 2 H), 7,10 - 7,23 (m, 2 H), 7,24 - 7,38 (m, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 8,16 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 9,26 (s, 1 H).

Composto 25: ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-6-iso-propilquinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 105 (5-isopropilindolino-2,3-diona, 0,189 g, 1 mmol) foi reagido com o intermediário 55 (0,316 g, 1,25 mmol) para produzir o Composto 25 (0,06 g, 16 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,28 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 1,40 (s, 2 H), 1,46 - 1,58 (m, 2 H), 2,86 - 3,17 (m, 1 H), 7,11 - 7,22 (m, 2 H), 7,22 - 7,32 (m, 2 H), 7,53 (dd, J = 8,6, 1,77 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,62 (br s, 1 H).

Composto 26: ácido 7-cloro-3-hidróxi-2-(1-fenilciclopropil)quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, 6-cloroindolino-2,3-diona (0,156 g, 0,86 mmol) foi reagido

com o intermediário 8 (0,234 g, 1,1 mmol) para produzir o Composto 26 (0,07 g, 20 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,31 - 1,43 (m, 2 H), 1,44 - 1,55 (m, 2 H), 6,99 - 7,32 (m, 5 H), 7,61 (dd, $J = 9,5, 2,2$ Hz, 1 H), 8,01 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 8,78 (d, $J = 9,4$ Hz, 1 H).

5 Composto 27: ácido 6-etil-3-hidróxi-2-(1-fenilciclopropil)quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, 5-etilindolino-2,3-diona (0,1 g, 0,57 mmol) reagido com o intermediário 8 (0,156 g, 0,72 mmol) para produzir o Composto 27 (0,066 g, 10 18 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,26 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H), 1,50 (s, 2 H), 2,66 - 2,93 (m, 2 H), 7,06 - 7,33 (m, 5 H), 7,48 (dd, $J = 8,6, 1,52$ Hz, 1 H), 7,94 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 8,58 (s, 1 H).

Composto 28: ácido 7-etil-3-hidróxi-2-(1-fenilciclopropil)quinolino-4-carboxílico

15 Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, 6-etilindolino-2,3-diona (0,175 g, 1 mmol) foi reagido com o intermediário 8 (0,273 g, 1,25 mmol) para produzir o Composto 28 (0,07 g, 21 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,28 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 1,35 - 1,44 (m, 2 H), 1,47 - 1,53 (m, 2 H), 2,79 (q, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 7,07 - 20 7,31 (m, 5 H), 7,50 (d, $J = 1,0$ Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H).

Composto 29: ácido 3-hidróxi-2-(1-fenilciclopropil)-6-(trifluoro-metóxi)quinolino-4-carboxílico

25 Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, 5-(trifluorometóxi)indolino-2,3-diona (0,231 g, 1 mmol) foi reagido com o intermediário 8 (0,273 g, 1,25 mmol) para produzir o Composto 29 (0,11 g, 26 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,27 - 1,43 (m, 2 H), 1,42 - 1,54 (m, 2 H), 7,01 - 7,31 (m, 5 H), 7,46 (dd, $J = 9,1, 2,1$ Hz, 1 H), 8,05 (d, $J = 9,1$ Hz, 1 H), 8,95 (s, 1 H).

Composto 30: ácido 6-cloro-3-hidróxi-2-(1-fenilciclopropil)quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, 5-cloroindolino-2,3-diona (0,182 g, 1 mmol) foi reagido com o intermediário 8 (0,273 g, 1,25 mmol) para produzir o composto 30 (0,09 g, 27 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,25 - 1,44 (m, 2 H), 1,43 - 1,58 (m, 2 H), 6,98 - 7,32 (m, 5 H), 7,57 (dd, $J = 8,8, 2,3$ Hz, 1 H), 8,00 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 8,86 (s, 1 H).

Composto 31: ácido 3-hidróxi-8-metil-2-(1-fenilciclopropil)quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 73 (7-metilindolino-2,3-diona, 0,161 g, 1 mmol) foi reagido com o intermediário 8 (0,273 g, 1,25 mmol) para produzir o Composto 31 (0,064 g, 20 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 1,32 - 1,37 (m, 2 H), 1,49 - 1,61 (m, 2 H), 2,78 (s, 3 H), 7,04 - 7,16 (m, 1 H), 7,15 - 7,31 (m, 4 H), 7,31 - 7,48 (m, 2 H), 8,74 (dd, $J = 7,6, 2,3$ Hz, 1 H).

Composto 32: ácido 3-hidróxi-2-(1-fenilciclopropil)-6-(trifluorometil)-quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, 5-(trifluorometil)indolino-2,3-diona (0,215 g, 1 mmol) foi reagido com o intermediário 8 (0,273 g, 1,25 mmol) para produzir o Composto 32 (0,041 g, 11 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,25 - 1,36 (m, 2 H), 1,38 - 1,53 (m, 2 H), 6,94 - 7,32 (m, 4 H), 7,59 (dd, $J = 8,6, 2,0$ Hz, 1 H), 8,02 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 8,87 (br s, 1 H), 9,72 (s, 1 H).

Composto 33: ácido 3-hidróxi-6-metil-2-(1-fenilciclopropil)quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, 5-metilindolino-2,3-diona (0,161 g, 1 mmol) foi reagido com o intermediário 8 (0,273 g, 1,25 mmol) para produzir o Composto 33 (0,13 g,

40 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,39 - 1,42 (m, 2 H), 1,48 - 1,52 (m, 2 H), 2,50 (s, 3 H), 7,07 - 7,36 (m, 5 H), 7,44 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,60 (s, 1 H).

Composto 34: ácido 3-hidróxi-2-(1-fenilciclopropil)-8-(trifluorometil)-quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 6 (7-trifluorometil-1H-indol-2,3-diona, 0,40 g, 1,86 mmol) foi reagido com o intermediário 8 (2-oxo-2-(1-fenilciclopropil)acetato de etila, 0,45 g, 2,05 mmol) para produzir o Composto 34 como um sólido amarelo claro (0,20 g, 29 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, MeOH- D_4) δ 1,68 (dd, J = 7,0, 4,7 Hz, 2 H), 7,46 (dd, J = 7,0, 4,7 Hz, 2 H), 7,51 - 7,59 (m, 2 H), 7,66 (dd, J = 8,6, 7,3 Hz, 2 H), 7,87 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 9,91 (d, J = 9,0 Hz, 1 H).

Composto 35: ácido 3-hidróxi-2-(1-fenilciclopropil)-8-(tiofen-3-il)-quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 54 (7-(tiofen-3-il)indolino-2,3-diona, 0,30 g, 1,30 mmol) foi reagido com o intermediário 8 (2-oxo-2-(1-fenilciclopropil)acetato de etila, 0,31 g, 1,40 mmol) para produzir o Composto 35 como um sólido amarelo claro (0,12 g, 24 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, MeOH- D_4) δ 1,52 (dd, J = 7,1, 4,0 Hz, 2 H), 1,73 - 1,78 (dd, J = 7,1, 4,0 Hz, 2 H), 7,25 - 7,34 (m, 1 H), 7,35 - 7,43 (m, 1 H), 7,43 - 7,50 (m, 1 H), 7,62 - 7,72 (m, 2 H), 7,83 - 7,87 (m, 2 H), 7,88 - 7,93 (m, 2 H), 8,13 - 8,18 (m, 1 H), 9,41 - 9,47 (m, 1 H).

Composto 36: ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-7,8,9,10-tetraidrobenzo[h]quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 3 (0,16 g, 0,80 mmol) foi reagido com o intermediário 55 (2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-2-oxoacetato de etila, 0,22 g,

0,88 mmol) para produzir o Composto 36 como um sólido amarelo (33,3 mg, 10,6 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ 1,22 - 1,32 (m, 2 H), 1,40 - 1,48 (m, 2 H), 1,72 - 1,91 (m, 4 H), 2,75-2,87 (m, 2 H), 3,17 - 3,26 (m, 2 H), 7,13 - 7,18 (m, 3 H), 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,37 - 7,48 (m, 1 H), 8,85 - 9,08 (m, 2 H).

Composto 37: ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-8-(tiofen-3-il)quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 54 (0,19 g, 0,83 mmol) foi reagido com o intermediário 55 acetato de (2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-2-oxoetila, 0,23 g, 0,91 mmol) para produzir o Composto 37 como um sólido amarelo (110 mg, 31,4 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,62 (dd, J = 6,8, 4,7 Hz, 2 H), 2,38 - 2,65 (m, 2 H), 7,16 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,22 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,37 (dd, J = 5,1, 3,1 Hz, 1 H), 7,49 (dd, J = 8,6, 7,2 Hz, 1 H), 7,66 (dd, J = 7,2, 1,5 Hz, 1 H), 7,70 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1 H), 7,97 (dd, J = 3,1, 1,2 Hz, 1 H), 9,27 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1 H).

Composto 38: ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-8-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 6 (7-(trifluorometil)indolino-2,3-diona, 0,41 g, 1,91 mmol) foi reagido com o intermediário 55 acetato de (2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-2-oxoetila, 0,53 g, 2,10 mmol) para produzir o Composto 38 como um sólido amarelo (190 mg, 24,4 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, $\text{MeOH}-\text{D}_4$) δ 1,58 (dd, J = 7,5, 4,6 Hz, 2 H), 1,82 (dd, J = 7,5, 4,6 Hz, 2 H), 7,44 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,87 (dd, J = 8,7, 7,6 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 9,29 (d, J = 8,7 Hz, 1 H).

Composto 39: ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-8-isopropilquinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do

Composto 14, o intermediário 5 (7-isopropilindolino-2,3-diona, 0,16 g, 0,83 mmol) foi reagido com o intermediário 55 acetato de (2-(1-(4-clorofenil)-ciclopropil)-2-oxo etila, 0,19 g, 0,91 mmol) para produzir o Composto 39 como um sólido amarelo (134 mg, 42,3 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,33 (dd, J = 6,9, 4,6 Hz, 2 H), 1,37 (d, J = 6,9 Hz, 6 H), 1,60 (dd, J = 6,9, 4,6 Hz, 2 H), 4,37 (sept, J = 6,9 Hz, 1 H), 7,15 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,33 (dd, J = 7,3, 1,2 Hz, 1 H), 7,41 (dd, J = 8,5, 7,3 Hz, 1 H), 9,00 (dd, J = 8,5 Hz, 1 H).

Composto 40: ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-

7,8-dimetilquinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 4 (6,7-dimetilindolino-2,3-diona, 70 mg, 0,39 mmol) foi reagido com o intermediário 55 acetato de (2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-2-oxoetila, 108 mg, 0,43 mmol) para produzir o Composto 40 como um sólido amarelo (42,5 mg, 29,7 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,34 (dd, J = 7,2, 4,0 Hz, 2 H), 1,62 (dd, J = 7,2, 4,0 Hz, 2 H), 2,43 - 2,47 (s, 3 H), 2,74 - 2,78 (s, 3 H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,30 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 8,97 (d, J = 9,0 Hz, 1 H).

Composto 41: ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-8-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-3-hidroxiquinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 16 (7-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidróxi-propan-2-il)indolino-2,3-diona, 240 mg, 0,77 mmol) foi reagido com o intermediário 55 acetato de (2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-2-oxoetila, 212 mg, 0,85 mmol) para produzir o Composto 41 como um sólido branco (28,5 mg, 7,3 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, MeOH-D₄) δ 1,67 - 1,74 (m, 4 H), 7,49 (dd, J = 9,7 Hz, 2 H), 7,57 (d, J = 9,7 Hz, 2 H), 7,92 (dd, J = 8,4,

8,4 Hz, 1 H), 8,12 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 9,27 (d, J = 8,4 Hz, 1 H).

Composto 42: ácido 3-hidróxi-2-(1-fenilciclopropil)-7,8,9,10-tetraidrobenzo[h]quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 3 (6,7,8,9-tetraidro-1H-benzo[g]indol-2,3-diona, 1,34 g, 5,4 mmol, 1,0 eq.) foi reagido com o intermediário 8 acetato de (2-oxo-2-(1-fenilciclopropil)etila, 1,51 g, 6,93 mmol, 1,3 eq.) na presença de solução aquoso 10,0 N de hidróxido de sódio (5,0 ml, 48,6 mmol, 9,0 eq.). O composto 42 foi obtido como um pó amarelo (0,2799 g, 14 % de rendimento).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,29 - 1,39 (m, 2 H), 1,44 - 1,56 (m, 2 H), 1,74 - 1,91 (m, 4 H), 2,84 (t, J = 5,43 Hz, 2 H), 3,26 (t, J = 6,06 Hz, 2 H), 7,10 - 7,17 (m, 3 H), 7,18 - 7,23 (m, 2 H), 7,28 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 8,36 (d, J = 9,35 Hz, 1 H).

Composto 43: ácido 3-hidróxi-7,8-dimetil-2-(1-fenilciclopropil)-quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 8 acetato de (2-oxo-2-(1-fenilciclopropil)-etila, 1,65 g, 7,4 mmol, 1,3 eq.) foi reagido com intermediário 4 (6,7-dimetilindolino-2,3-diona, 1,0 g, 5,71 mmol, 1,0 eq.) na presença de solução aquoso 10,0 N de hidróxido de sódio (5,1 ml, 51,4 mmol, 9,0 eq.). O composto 43 foi obtido como um pó amarelo (0,732 g, 39 % de rendimento).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,29 - 1,41 (m, 2 H), 1,46 - 1,62 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 2,71 (s, 3 H), 7,10 - 7,16 (m, 3 H), 7,18 - 7,26 (m, 2 H), 7,41 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 8,28 (d, J = 8,84 Hz, 1 H).

Composto 44: ácido 3-hidróxi-8-isopropil-2-(1-fenilciclopropil)-quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 8 acetato de (2-oxo-2-(1-fenilciclopropil)-etila, 0,80 g, 3,6 mmol, 0,7 eq.) foi reagido com intermediário 5 (7-

isopropilindolino-2,3-diona, 1,0 g, 5,29 mmol, 1,0 eq.) na presença de solução aquoso 10,0 N de hidróxido de sódio (4,8 ml, 47,6 mmol, 9,0 eq.). O composto 44 foi obtido como um pó amarelo (0,724 g, 40 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,35 (d, J = 7,07 Hz, 6 H), 1,36 - 1,40 (m, 2 H), 1,43 - 1,53 (m, 2 H), 3,53-5,07 (h, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,00 - 7,30 (m, 5 H), 7,40 - 7,48 (m, 1 H), 7,48 - 7,59 (m, 1 H), 8,37 (d, J = 8,59 Hz, 1 H).

Composto 45: ácido 3-hidróxi-8-fenil-2-(1-fenilciclopropil)quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 8 acetato de (2-oxo-2-(1-fenilciclopropil) etila, 0,133 g, 0,61 mmol, 1,3 eq.) foi reagido com o intermediário 11 (7-fenilindolino-2,3-diona, 0,105 g, 0,47 mmol, 1,0 eq.) na presença de solução aquoso 10,0 N de hidróxido de sódio (0,47 ml, 4,2 mmol, 9,0 eq.). O composto 45 foi obtido como um pó amarelo (0,032 g, 18 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,22 - 1,32 (m, 2 H), 1,37 - 1,50 (m, 2 H), 6,98 - 7,06 (m, 1 H), 7,07 - 7,13 (m, 1 H), 7,14 - 7,24 (m, 2 H), 7,33 - 7,42 (m, 1 H), 7,48 (t, J = 7,45 Hz, 2 H), 7,53 - 7,59 (m, 1 H), 7,60 - 7,70 (m, 4 H), 8,64 (d, J = 7,83 Hz, 1 H).

Composto 46: ácido 3-hidróxi-2-(1-fenilciclopropil)-8-(trifluoro-metóxi)quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário acetato de 8 (2-oxo-2-(1-fenilciclopropil) etila, 0,368 g, 1,69 mmol, 1,3 eq.) foi reagido com o intermediário 13 (7-(trifluorometóxi)indolino-2,3-diona, 0,300 g, 1,30 mmol, 1,0 eq.) na presença de solução aquoso 10,0 N de hidróxido de sódio (1,17 ml, 11,68 mmol, 9,0 eq.). O composto 46 foi obtido como um pó amarelo (0,076 g, 15 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,30 - 1,39 (m, 2 H), 1,42 - 1,53 (m, 2 H), 6,99 - 7,18 (m, 3 H), 7,18 - 7,27 (m, 2 H), 7,46 - 7,73 (m, 2 H), 8,74 (d, J = 7,58 Hz, 1 H).

Composto 47: ácido 8-cloro-3-hidróxi-2-(1-fenilciclopropil)quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 8 acetato de (2-oxo-2-(1-fenilciclopropil)-etila, 0,780 g, 3,58 mmol, 1,3 eq.) foi reagido com 7-cloroindolino-2,3-diona (0,500 g, 2,75 mmol, 1,0 eq.) na presença solução aquoso 10,0 N de hidróxido de sódio (2,48 ml, 24,78 mmol, 9,0 eq.). O composto 47 foi obtido como um pó amarelo (0,308 g, 33 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,33 - 1,40 (m, 2 H), 1,48 - 1,59 (m, 2 H), 6,88 - 7,36 (m, 5 H), 7,53 (t, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,72 (dd, J = 7,45, 1,14 Hz, 1 H), 8,64 (d, J = 8,59 Hz, 1 H).

Composto 48: ácido 6-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)-3-hidróxi-2-(1-fenilciclopropil)quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 15 (5-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)indolino-2,3-diona, 0,50 g, 1,6 mmol, 1,0 eq.) foi reagido com o intermediário 8 acetato de (2-oxo-2-(1-fenilciclopropil)etila, 0,383 g, 1,76 mmol, 1,1 eq.) na presença de solução aquoso 10,0 N de hidróxido de sódio (1,4 ml, 14,4 mmol, 9,0 eq.). O composto 48 foi obtido como um pó amarelo (0,103 g, 14 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,35 - 1,42 (m, 2 H), 1,46 - 1,54 (m, 2 H), 7,01 - 7,30 (m, 5 H), 7,73 - 7,86 (m, 1 H), 8,10 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 9,34 (s, 1 H).

Composto 49: ácido 8-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)-3-hidróxi-2-(1-fenilciclopropil)quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 16 (7-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)indolino-2,3-diona, 5,64 g, 18,02 mmol, 1,0 eq.) reagido com o intermediário 8 acetato de (2-oxo-2-(1-fenilciclopropil) etila, 5,11 g, 23,42 mmol, 1,3 eq.) na presença de solução aquoso 10,0 N de hidróxido de sódio (16,22 ml, 162,0mmol, 9,0 eq.). O composto 49 foi obtido como um pó

amarelo (2,52 g, 30 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,33 - 1,40 (m, 2 H), 1,40 - 1,49 (m, 2 H), 7,13 - 7,30 (m, 5 H), 7,65 - 7,71 (m, 1 H), 7,72 - 7,79 (m, 1 H), 9,06 (d, J = 8,34 Hz, 1 H).

Composto 50: ácido 3-hidróxi-2-(1-(4-metoxifenil)

5 ciclopropil)-8-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 6 (7-(trifluorometil)indolino-2,3-diona, 0,100 g, 0,45 mmol, 1,0 eq.) foi reagido com o intermediário 18 acetato de (2-(1-(4-metoxifenil)ciclopropil)-2-oxo etila, 0,144 g, 0,59 mmol, 1,3 eq.) na presença
10 de solução aquoso 10,0 N de hidróxido de sódio (0,5 ml, 5,4 mmol, 9,0 eq.). O Composto 50 foi obtido como um pó amarelo (0,041 g, 17 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,18 - 1,32 (m, 2 H), 1,37 - 1,50 (m, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 6,80 (d, J = 9,09 Hz, 2 H), 7,17 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,66 (dd, J = 8,59, 6,82 Hz, 2 H), 7,91 (d, J = 6,82 Hz, 1 H), 9,00 (d, J = 8,59 Hz, 1 H).

15 Composto 51: ácido 3-hidróxi-2-(1-(4-metoxifenil)
ciclopropil)-7,8,9,10-tetraidrobenzo[h]quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 18 acetato de (2-(1-(4-metoxifenil)-ciclopropil)-2-oxoetila, 0,500 g, 2,04 mmol, 1,3 eq.) foi reagido com o
20 intermediário 3 (6,7,8,9-tetraidro-1H-benzo[g]indol-2,3-diona, 0,396 g, 1,57 mmol, 1,0 eq.) na presença de hidróxido de sódio 10,0 N aquoso (1,4 ml, 14,1 mmol, 9,0 eq.). O Composto 1 foi obtido como um pó amarelo (0,057 g, 9,2 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,19 - 1,30 (m, 2 H), 1,39 - 1,47 (m, 4 H), 1,75 - 1,96 (m, 4 H), 2,84 (t, J = 5,94 Hz, 2 H), 3,27 (t, J = 6,06 Hz, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 6,78 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 7,14 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 7,28 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,27 (d, J = 8,59 Hz, 1 H).

Composto 52: ácido 3-hidróxi-8-(trifluorometil)-2-(1-(4-(trifluoro-metil)fenil)ciclopropil)quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do

Composto 14, o intermediário 21 (2-hidróxi-1-(1-(4-(trifluorometil)-fenil)ciclopropil)etanona, 0,149 g, 0,6 mmol, 1,3 eq.) foi reagido com o intermediário 6 (7-(trifluorometil)indolino-2,3-diona, 0,101 g, 0,47 mmol, 1,0 eq.) na presença de hidróxido de sódio aquoso 10, N (0,4 ml, 4,23 mmol, 9,0 eq.). O Composto 52 foi obtido como um pó amarelo (0,086 g, 33 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,39 - 1,51 (m, 2 H), 1,57 - 1,65 (m, 2 H), 7,34 (d, $J = 8,08$ Hz, 2 H), 7,60 (d, $J = 8,34$ Hz, 2 H), 7,65 - 7,78 (m, 1 H), 7,95 (d, $J = 7,33$ Hz, 1 H), 8,99 (d, $J = 8,59$ Hz, 1 H).

Composto 53: ácido 2-(1-(4-bromofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-8-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 25 acetato de (2-(1-(4-bromofenil)ciclo-propil)-2-oxoetila, 0,091 g, 0,31 mmol, 1,3 eq.) foi reagido com o intermediário 6 (7-(trifluorometil)indolino-2,3-diona, 0,051 g, 0,24 mmol, 1,0 eq.) na presença de solução aquoso 10,0 N de hidróxido de sódio (0,2 ml, 2,13 mmol, 9,0 eq.). O Composto 53 foi obtido como um pó amarelo (0,033 g, 24 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,28 - 1,38 (m, 2 H), 1,45 - 1,54 (m, 2 H), 7,12 (d, $J = 8,59$ Hz, 2 H), 7,41 (d, $J = 8,59$ Hz, 2 H), 7,63 (t, $J = 8,59$ Hz, 1 H), 7,86 (d, $J = 7,33$ Hz, 1 H), 9,18 (d, $J = 8,59$ Hz, 1 H).

Composto 54: ácido 2-(1-(3-clorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-8-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 28 (1-(1-(3-clorofenil)ciclopropil)-2-hidroxietanona, 0,255 g, 1,21 mmol, 1,3 eq.) foi reagido com o intermediário 6 (7-(trifluorometil)indolino-2,3-diona, 0,200 g, 0,93 mmol, 1,0 eq.) na presença de hidróxido de sódio aquoso 10,0 N (0,84 ml, 8,4 mmol, 9,0 eq.). O Composto 54 foi obtido como um pó amarelo (0,058 g, 15 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,32 - 1,42 (m, 2 H), 1,44 - 1,54 (m, 2 H), 6,95 - 7,37 (m, 4 H), 7,63 (t, $J = 7,96$ Hz, 1 H), 7,86 (d, $J = 7,33$ Hz, 1 H), 9,19 (d, $J = 8,59$ Hz, 1 H).

Composto 55: ácido 2-(1-(2-clorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-8-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 32 (2-(1-(2-clorofenil)ciclopropil)-2-oxoacetato de etila, 0,306 g, 1,21 mmol, 1,3 eq.) foi reagido com o intermediário 6 (7-(trifluorometil)indolino-2,3-diona, 0,200 g, 0,93 mmol, 1,0 eq.) na presença de hidróxido de sódio aquoso 10,0 N (0,84 ml, 8,4 mmol, 9,0 eq.). O Composto 55 foi obtido como um pó amarelo (0,029 g, 8 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,14 - 1,23 (m, 2 H), 1,77 - 1,89 (m, 2 H), 7,14 - 7,22 (m, 1 H), 7,23 - 7,33 (m, 2 H), 7,38 - 7,50 (m, 1 H), 7,61 (d, J = 7,07 Hz, 1 H), 7,72 (dd, J = 7,71, 1,64 Hz, 1 H), 9,61 (d, J = 8,08 Hz, 1 H).

Composto 56: ácido 3-hidróxi-2-(1-(4-(trifluorometóxi)fenil)ciclo-propil)-8-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 35 (2-hidróxi-1-(1-(4-(trifluorometóxi)fenil)ciclopropil)etanona, 0,315 g, 0,93 mmol, 1,3 eq.) foi reagido com o intermediário 6 (7-(trifluorometil)indolino-2,3-diona, 0,200 g, 0,93 mmol, 1,0 eq.) na presença de hidróxido de sódio aquoso 10,0 N (0,84 ml, 8,4 mmol, 9,0 eq.). O Composto 56 foi obtido como um pó amarelo (0,142 g, 33 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,33 - 1,44 (m, 2 H), 1,47 - 1,58 (m, 2 H), 7,19 - 7,25 (m, 2 H), 7,25 - 7,31 (m, 2 H), 7,60 - 7,76 (m, 1 H), 7,92 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 9,03 (d, J = 8,34 Hz, 1 H).

Composto 57: ácido 3-hidróxi-8-(trifluorometil)-2-(1-(3-(trifluorometil)-fenil)ciclopropil)quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 38 (2-hidróxi-1-(1-(3-(trifluorometil)-fenil)ciclopropil)etanona, 0,687 g, 2,82 mmol, 1,3 eq.) foi reagido com o intermediário 56 (7-(trifluorometil)indolino-2,3-diona, 0,466 g, 2,17 mmol, 1,0 eq.) na presença de hidróxido de sódio aquoso 10,0 N (1,9 ml, 19,5 mmol,

9,0 eq.). O Composto 57 foi obtido como um pó amarelo (0,369 g, 30 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,39 - 1,48 (m, 2 H), 1,52 - 1,62 (m, 2 H), 7,37 - 7,58 (m, 4 H), 7,67 (t, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,92 (d, J = 7,07 Hz, 1 H), 9,05 (d, J = 8,34 Hz, 1 H).

5 Composto 58: ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclobutil)-3-hidróxi-8-(trifluoro-metil)quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 42 acetato de (2-(1-(4-clorofenil)-ciclobutil)-2-oxo etila, 0,476 g, 1,80 mmol, 1,3 eq.) foi reagido com o intermediário 6 (7-
10 (trifluorometil)indolino-2,3-diona, 0,300 g, 1,40 mmol, 1,0 eq.) na presença de hidróxido de sódio 10,0 N (1,3 ml, 12,6 mmol, 9,0 eq.). O Composto 58 foi obtido como um pó branco (0,293 g, 50 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,73 - 2,06 (m, 2 H), 2,55 - 2,78 (m, 2 H), 2,95 - 3,25 (m, 2 H), 7,35 (q, J = 8,34 Hz, 4 H), 7,69 (t, J = 7,96 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 7,58
15 Hz, 1 H), 8,92 (d, J = 8,59 Hz, 1 H).

Composto 59: ácido 3-hidróxi-2-(1-(tiofen-3-il)ciclopropil)-8-(trifluoro-metil)quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 45 (2-hidróxi-1-(1-(tiofen-3-il)ciclopropil)etanona, 0,062 g, 0,34 mmol, 1,3 eq.) foi reagido com o intermediário 6 (7-(trifluorometil)indolino-2,3-diona, 0,056 g, 0,26 mmol, 1,0 eq.) na presença de hidróxido de sódio 10,0 N (0,24 ml, 2,36 mmol, 9,0 eq.). O Composto 59 foi obtido como um pó amarelo (0,033 g, 26 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,27 - 1,36 (m, 2 H), 1,39 - 1,55 (m, 2 H), 6,86 (dd, J = 4,93, 1,39 Hz, 1 H), 6,98 (dd, J = 2,91, 1,39 Hz, 1 H), 7,36 (dd, J = 5,05, 3,03 Hz, 1 H), 7,58 - 7,69 (m, 1 H), 7,87 (d, J = 7,07 Hz, 1 H), 9,15 (d, J = 8,59 Hz, 1 H).
20
25

Composto 60: ácido 3-hidróxi-2-(1-(tiofen-2-il)ciclopropil)-8-(trifluoro-metil)quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do

Composto 14, o intermediário 48 (2-hidróxi-1-(1-(tiofen-2-il)ciclopropil)etanona, 0,387 g, 2,13 mmol, 1,3 eq.) foi reagido com o intermediário 6 (7-(trifluorometil)indolino-2,3-diona, 0,352 g, 1,64 mmol, 1,0 eq.) na presença de hidróxido de sódio 10,0 N (1,5 ml, 14,72 mmol, 9,0 eq.). O Composto 60 foi obtido como um pó amarelo (0,251 g, 31 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,33 - 1,43 (m, 2 H), 1,49 - 1,63 (m, 2 H), 6,82 - 6,85 (m, 1 H), 6,86 - 6,89 (m, 1 H), 7,24 (dd, J = 5,05, 1,26 Hz, 1 H), 7,61 - 7,74 (m, 1 H), 7,92 (d, J = 7,07 Hz, 1 H), 9,01 (d, J = 8,59 Hz, 1 H).

Composto 61: ácido 2-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-

8-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 51 (1-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-2-hidroxietanona, 0,590 g, 3,05 mmol, 1,3 eq.) foi reagido com o intermediário 6 (7-(trifluorometil)indolino-2,3-diona, 0,504 g, 2,34 mmol, 1,0 eq.) na presença de hidróxido de sódio 10,0 N (2,1 ml, 21,1 mmol, 9,0 eq.). O Composto 61 foi obtido como um pó amarelo (0,132 g, 14 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24 - 1,35 (m, 2 H), 1,40 - 1,51 (m, 2 H), 6,93 - 7,12 (m, 2 H), 7,17 - 7,34 (m, 2 H), 7,62 (t, J = 8,08 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 9,17 (d, J = 9,60 Hz, 1 H).

Composto 62: ácido 2-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-
8-isopropilquinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 51 (1-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-2-hidroxietanona, 0,223 g, 1,15 mmol, 1,3 eq.) foi reagido com o intermediário 5 (7-isopropilindolino-2,3-diona, 0,167 g, 0,88 mmol, 1,0 eq.) na presença de hidróxido de sódio 10,0 N (0,8 ml, 7,95 mmol, 9,0 eq.). O Composto 62 foi obtido como um pó amarelo (0,126 g, 39 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,28 - 1,39 (m, 8 H), 1,43 - 1,53 (m, 2 H), 4,15 - 4,34 (m, 1 H), 6,94 - 7,12 (m, 2 H), 7,19 - 7,29 (m, 2 H), 7,41 - 7,47 (d, J = 8,08 Hz, 1

H), 7,48 - 7,56 (t, J = 8,08 Hz, 1 H), 8,40 (d, J = 8,08 Hz, 1 H).

Composto 63: ácido 3-hidróxi-8-(trifluorometil)-2-(1-(2-(trifluorometil)-fenil)ciclopropil)quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 6 (7-(trifluorometil)indolino-2,3-diona, 0,136 g, 0,63 mmol, 1,0 eq.) foi reagido com o intermediário 104 acetato de (2-oxo-2-(1-(2-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)etila, 0,235 g, 0,82 mmol, 1,3 eq.) na presença de solução aquoso 10,0 N de hidróxido de sódio (5,6 ml, 5,7 mmol, 9,0 eq.). O Composto 63 foi obtido como um pó amarelo (0,043 g, 15 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,32 - 1,45 (m, 2 H), 1,92 - 2,06 (m, 2 H), 7,44 (t, J = 7,71 Hz, 1 H), 7,51 - 7,68 (m, 3 H), 7,80 (d, J = 7,07 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 9,08 (d, J = 8,59 Hz, 1 H)

Composto 64: ácido 3-hidróxi-6,8-dimetil-2-(1-fenilciclopropil)-quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, 5,7-dimetilindolino-2,3-diona (0,50 g, 2,86 mmol, 1,0 eq.) foi reagido com o intermediário 8 acetato de (2-oxo-2-(1-fenilciclo-propil)etila, 0,81 g, 3,71 mmol, 1,3 eq.) na presença de solução aquoso 10,0 N de hidróxido de sódio (2,5 ml, 25,7 mmol, 9,0 eq.). O Composto 64 foi obtido como um pó amarelo (0,492 g, 52 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,28 - 1,39 (m, 2 H), 1,45 - 1,59 (m, 2 H), 2,44 (s, 3 H), 2,69 (s, 3 H), 7,05 - 7,17 (m, 3 H), 7,17 - 7,25 (m, 2 H), 7,29 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H).

Composto 65: ácido 8-etil-2-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 63 (7-etilindolino-2,3-diona, 0,139 g, 0,8 mmol, 1,0 eq.) foi reagido com o intermediário 51 (1-(1-(4-fluorofenil)-ciclopropil)-2-hidroxietanona, 0,200 g, 1,03 mmol, 1,3 eq.) na presença de solução aquoso 10,0 N de hidróxido de sódio (0,93 ml, 9,3 mmol, 9,0 eq.).

Composto 65 foi obtido como um pó amarelo (0,055 g, 20 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,24 - 1,38 (m, 5 H), 1,42 - 1,54 (m, 2 H), 3,22 (q, $J = 7,33$ Hz, 2 H), 6,92 - 7,12 (m, 2 H), 7,19 - 7,31 (m, 2 H), 7,39 - 7,42 (m, 1 H), 7,44 - 7,50 (m, 1 H), 8,45 (d, $J = 8,34$ Hz, 1 H).

5 Composto 66: ácido 7-etil-2-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, 6-etilindolino-2,3-diona (0,139 g, 0,8 mmol, 1,0 eq.) foi reagido com o intermediário 51 (1-(1-(4-fluorofenil) ciclopropil)-2-
10 hidroxietanona, 0,200 g, 1,03 mmol, 1,3 eq.) na presença de solução aquoso 10,0 N de hidróxido de sódio (0,93 ml, 9,3 mmol, 9,0 eq.). Composto 66 foi obtido como um pó amarelo (0,050 g, 18 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,28 (t, $J = 7,58$ Hz, 3 H), 1,36 (t, $J = 5,05$ Hz, 2 H), 1,43 - 1,54 (m, 2 H), 2,78 (q, $J = 7,66$ Hz, 2 H), 7,05 (t, $J = 8,84$ Hz, 2 H), 7,27 (dd,
15 $J = 8,34, 5,56$ Hz, 2 H), 7,48 (d, $J = 8,84$ Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H).

Composto 67: ácido 6-cloro-2-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, 5-cloroindolino-2,3-diona (0,145 g, 0,8 mmol, 1,0 eq.) foi
20 reagido com o intermediário 51 (1-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-2-hidroxietanona, 0,200 g, 1,03 mmol, 1,3 eq.) na presença de solução aquoso 10,0 N de hidróxido de sódio (0,93 ml, 9,3 mmol, 9,0 eq.). O Composto 67 foi obtido como um pó amarelo (0,130 g, 45 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,32 (dd, $J = 8,00, 4,00$ Hz, 4 H), 1,45 (dd, $J = 8,00, 4,00$
25 Hz, 4 H), 7,04 (dd, $J = 8,84, 5,56$ Hz, 2 H), 7,24 (dd, $J = 8,84, 5,56$ Hz, 2 H), 7,49 (dd, $J = 8,84, 2,53$ Hz, 1 H), 7,93 (d, $J = 8,84$ Hz, 1 H), 9,01 (s, 1 H).

Composto 68: ácido 7-cloro-2-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do

Composto 14, 6-cloroindolino-2,3-diona (0,145 g, 0,8 mmol, 1,0 eq.) foi reagido com o intermediário 51 (1-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-2-hidroxietanona, 0,200 g, 1,03 mmol, 1,3 eq.) na presença de solução aquoso 10,0 N de hidróxido de sódio (0,93 ml, 9,3 mmol, 9,0 eq.). Composto 68 foi
 5 obtido como um pó amarelo (0,109 g, 38 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,33 (dd, J = 8,00, 4,00 Hz, 2 H), 1,45 (dd, J = 8,00, 4,00 Hz, 2 H), 6,97 - 7,10 (m, 2 H), 7,15 - 7,34 (m, 2 H), 7,57 (dd, J = 9,09, 2,27 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 8,87 (d, J = 9,09 Hz, 1 H).

Composto 69: ácido 2-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-
 10 6,8-dimetilquinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, 5,7-dimetilindolino-2,3-diona (0,140 g, 0,8 mmol, 1,0 eq.) foi reagido com o intermediário 51 (1-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-2-hidroxietanona, 0,200 g, 1,03 mmol, 1,3 eq.) na presença de solução aquoso
 15 10,0 N de hidróxido de sódio (0,93 ml, 9,3 mmol, 9,0 eq.). O Composto 69 foi obtido como um pó amarelo (0,147 g, 52 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,32 (dd, J = 8,00, 4,00 Hz, 2 H), 1,49 (dd, J = 8,00, 4,00 Hz, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 2,69 (s, 3 H), 7,04 (t, J = 8,59 Hz, 2 H), 7,20 (dd, J = 8,59, 5,56 Hz, 2 H), 7,28 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H).

Composto 70: ácido 6-etil-2-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-3-
 20 hidróxi-quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, 5-etilindolino-2,3-diona (0,100 g, 0,6 mmol, 1,0 eq.) foi reagido com o intermediário 51 (1-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-2-
 25 hidroxietanona, 0,200 g, 1,03 mmol, 1,8 eq.) na presença de solução aquoso 10,0 N de hidróxido de sódio (0,93 ml, 9,3 mmol, 9,0 eq.). O Composto 70 foi obtido como um pó amarelo (0,099 g, 47 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,25 (t, J = 7,58 Hz, 3 H), 1,33 - 1,42 (m, 2 H), 1,44 - 1,54 (m, 2 H), 2,78 (q, J = 7,49 Hz, 2 H), 7,05 (t, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,26 (dd, J =

8,21, 5,68 Hz, 2 H), 7,46 (dd, J = 8,72, 1,64 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 8,65 (s, 1 H).

Composto 71: ácido 2-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-8-(tiofen-3-il)quinolino-4-carboxílico

5 Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 54 (7-(tiofen-3-il)indolino-2,3-diona, 0,183 g, 0,8 mmol, 1,0 eq.) foi reagido com o intermediário 51 (1-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-2-hidroxietanona, 0,200 g, 1,03 mmol, 1,3 eq.) na presença de solução aquoso 10,0 N de hidróxido de sódio (0,93 ml, 9,3 mmol, 10 9,0 eq.). O Composto 71 foi obtido como um pó amarelo (0,157 g, 48 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,32 (dd, J = 4,00, 2,00 Hz, 2 H), 1,52 (dd, J = 4,00, 2,00 Hz, 2 H), 7,57 - 7,66 (m, 2 H), 7,72 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 6,57 Hz, 1 H), 8,08 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 8,49 (d, J = 8,59 Hz, 1 H).

15 Composto 72: ácido 6-bromo-2-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-quinolino-4-carboxílico

 Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, 5-bromoindolino-2,3-diona (0,181 g, 0,8 mmol, 1,0 eq.) foi reagido com o intermediário 51 (1-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-2- 20 hidroxietanona, 0,200 g, 1,03 mmol, 1,3 eq.) na presença de solução aquoso 10,0 N de hidróxido de sódio (0,93 ml, 9,3 mmol, 9,0 eq.). O Composto 72 foi obtido como um pó amarelo (0,145 g, 45 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,33 (dd, J = 4,00, 2,00 Hz, 2 H), 1,46 (dd, J = 4,00, 2,00 Hz, 2 H), 7,04 (t, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,24 (dd, J = 8,72, 5,43 Hz, 2 H), 7,63 25 (dd, J = 8,84, 2,02 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 9,10 (d, J = 1,26 Hz, 1 H).

Composto 73: ácido 8-cloro-2-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-quinolino-4-carboxílico

 Seguindo o procedimento descrito para a preparação do

Composto 14, 7-cloroindolino-2,3-diona (0,145 g, 0,8 mmol, 1,0 eq.) foi reagido com o intermediário 51 (1-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-2-hidroxi-
 5 etanona, 0,200 g, 1,03 mmol, 1,3 eq.) na presença de solução aquosa 10,0 N de hidróxido de sódio (0,93 ml, 9,3 mmol, 9,0 eq.). O Composto 73 foi obtido como um pó amarelo (0,045 g, 16 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,34 (dd, J = 8,00, 4,00 Hz, 2 H), 1,53 (dd, J = 8,00, 4,00 Hz, 2 H), 7,04 (t, J = 8,97 Hz, 2 H), 7,21 (dd, J = 8,72, 5,43 Hz, 2 H), 7,51 (t, J = 8,21 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 8,69 (d, J = 8,59 Hz, 1 H).

Composto 74: ácido 7-bromo-2-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, 6-bromoindolino-2,3-diona (0,181 g, 0,8 mmol, 1,0 eq.) foi reagido com o intermediário 51 (1-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-2-hidroxi-
 15 etanona, 0,200 g, 1,03 mmol, 1,3 eq.) na presença de solução aquosa 10,0 N de hidróxido de sódio (0,93 ml, 9,3 mmol, 9,0 eq.). O Composto 74 foi obtido como um pó amarelo (0,142 g, 44 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,33 (dd, J = 4,00, 2,00 Hz, 2 H), 1,45 (dd, J = 8,00, 4,00 Hz, 2 H), 7,04 (t, J = 8,97 Hz, 2 H), 7,24 (dd, J = 8,84, 5,56 Hz, 2 H), 7,68 (dd, J = 9,35, 2,27 Hz, 1 H), 8,13 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 8,78 (d, J = 9,35 Hz, 1
 20 H).

Composto 75: ácido 8-bromo-2-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 71 (7-bromoindolino-2,3-diona, 0,181 g, 0,8
 25 mmol, 1,0 eq.) foi reagido com o intermediário 51 (1-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-2-hidroxi-
 etanona, 0,200 g, 1,03 mmol, 1,3 eq.) na presença de solução aquosa 10,0 N de hidróxido de sódio (0,93 ml, 9,3 mmol, 9,0 eq.). O Composto 75 foi obtido como um pó amarelo (0,160 g, 50 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,33 (dd, J = 4,00, 2,00 Hz, 4

H), 1,53 (dd, $J = 8,00, 4,00$ Hz, 2 H), 7,04 (t, $J = 8,72$ Hz, 2 H), 7,21 (dd, $J = 8,59, 5,56$ Hz, 2 H), 7,40 (t, $J = 8,00$ Hz, 1 H), 7,84 (dd, $J = 7,45, 1,14$ Hz, 1 H), 8,86 (d, $J = 8,84$ Hz, 1 H).

Composto 76: ácido 2-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-8-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-3-hidroxiquinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 16 (7-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidróxi-propan-2-il)indolino-2,3-diona, 0,250 g, 0,8 mmol, 1,0 eq.) foi reagido com o intermediário 51 (1-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-2-hidróxi-etanona, 0,200 g, 1,03 mmol, 1,3 eq.) na presença de solução aquosa 10,0 N de hidróxido de sódio (0,93 ml, 9,3 mmol, 9,0 eq.). O Composto 76 foi obtido como um pó amarelo (0,152 g, 39 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,39 (d, $J = 4,29$ Hz, 4 H), 7,09 (t, $J = 8,72$ Hz, 2 H), 7,29 (dd, $J = 8,59, 5,56$ Hz, 2 H), 7,67 (t, $J = 7,60$ Hz, 1 H), 7,70 - 7,80 (m, 1 H), 9,11 (d, $J = 8,34$ Hz, 1 H).

Composto 77: ácido 2-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-8-fenil-quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 11 (7-fenilindolino-2,3-diona, 0,178 g, 0,8 mmol, 1,0 eq.) foi reagido com o intermediário 51 (1-(1-(4-fluorofenil)-ciclopropil)-2-hidroxi-etanona, 0,200 g, 1,03 mmol, 1,3 eq.) na presença de solução aquosa 10,0 N de hidróxido de sódio (0,93 ml, 9,3 mmol, 9,0 eq.). O Composto 77 foi obtido como um pó amarelo (0,132 g, 41 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,25 (dd, $J = 8,00, 4,00$ Hz, 2 H), 1,45 (dd, $J = 8,00, 4,00$ Hz, 2 H), 7,01 (t, $J = 8,97$ Hz, 2 H), 7,11 (dd, $J = 8,72, 5,43$ Hz, 2 H), 7,39 (t, $J = 7,33$ Hz, 1 H), 7,48 (t, $J = 7,45$ Hz, 2 H), 7,55 - 7,61 (m, 1 H), 7,65 (t, $J = 7,71$ Hz, 3 H), 8,58 (dd, $J = 8,46, 1,14$ Hz, 1 H).

Composto 78: ácido 2-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-8-metil-quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 73 (7-metilindolino-2,3-diona, 0,129 g, 0,8 mmol, 1,0 eq.) foi reagido com o intermediário 51 (1-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-2-hidroxietanona, 0,200 g, 1,03 mmol, 1,3 eq.) na presença de solução aquosa 10,0 N de hidróxido de sódio (0,93 ml, 9,3 mmol, 9,0 eq.). O Composto 78 foi obtido como um pó amarelo (0,122 g, 45 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,34 (dd, J = 4,00, 2,00 Hz, 32 H), 1,51 (dd, J = 4,00, 2,00 Hz, 2 H), 2,73 (s, 3 H), 7,04 (t, J = 8,97 Hz, 2 H), 7,22 (dd, J = 8,72, 5,43 Hz, 2 H), 7,35 - 7,66 (m, 2 H), 8,41 (s, 1 H).

Composto 79: ácido 2-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-6-metóxi-quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, 5-metoxiindolino-2,3-diona (0,142 g, 0,8 mmol, 1,0 eq.) foi reagido com o intermediário 51 (1-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-2-hidroxietanona, 0,200 g, 1,03 mmol, 1,3 eq.) na presença de solução aquosa 10,0 N de hidróxido de sódio (0,93 ml, 9,3 mmol, 9,0 eq.). O Composto 79 foi obtido como um pó amarelo (0,053 g, 19 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,36 (s, 2 H), 1,47 (s, 2 H), 7,05 (t, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,22 (dd, J = 9,22, 2,65 Hz, 2 H), 7,28 (dd, J = 7,33, 5,05 Hz, 1 H), 7,92 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 8,42 (s, 1 H).

Composto 80: ácido 2-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-7,8,9,10-tetraidrobenzo[h]quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 3 (6,7,8,9-tetraidro-1H-benzo[g]indol-2,3-diona, 0,202 g, 0,8 mmol, 1,0 eq.) foi reagido com o intermediário 51 (1-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-2-hidroxietanona, 0,200 g, 1,03 mmol, 1,3 eq.) na presença de solução aquosa 10,0 N de hidróxido de sódio (0,93 ml, 9,3 mmol,

9,0 eq.). O Composto 80 foi obtido como um pó amarelo (0,034 g, 11 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,32 (dd, $J = 4,00, 2,00$ Hz, 2 H), 1,48 (dd, $J = 4,00, 2,00$ Hz, 2 H), 1,73 - 1,92 (m, 4 H), 2,84 (t, $J = 5,68$ Hz, 2 H), 3,26 (t, $J = 5,68$ Hz, 2 H), 7,04 (t, $J = 8,84$ Hz, 2 H), 7,22 (dd, $J = 8,72, 5,43$ Hz, 2 H), 7,28 (d, $J = 8,84$ Hz, 1 H), 8,34 (d, $J = 8,84$ Hz, 1 H).

Composto 81: ácido 2-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-7,8-dimetilquinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 4 (6,7-dimetilindolino-2,3-diona, 0,140 g, 0,8 mmol, 1,0 eq.) foi reagido com o intermediário 51 (1-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-2-hidroxietanona, 0,200 g, 1,03 mmol, 1,3 eq.) na presença de solução aquosa 10,0 N de hidróxido de sódio (0,93 ml, 9,3 mmol, 9,0 eq.). O Composto 81 foi obtido como um pó amarelo (0,105 g, 37 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,34 (dd, $J = 4,00, 2,00$ Hz, 2 H), 1,51 (dd, $J = 4,00, 2,00$ Hz, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 2,70 (s, 3 H), 7,04 (t, $J = 8,84$ Hz, 2 H), 7,21 (dd, $J = 8,59, 5,56$ Hz, 2 H), 7,40 (d, $J = 8,84$ Hz, 1 H), 8,31 (d, $J = 8,59$ Hz, 1 H).

Composto 82: ácido 8-etil-2-(1-p-tolilciclopropil)-3-hidroxiquinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 63 (7-etilindolino-2,3-diona, 0,140 g, 0,8 mmol, 1,0 eq.) foi reagido com o intermediário 77 (1-(1-(4-metilfenil)-ciclopropil)-2-hidroxietanona, 0,297 g, 1,03 mmol, 1,3 eq. a 66 % de pureza) na presença de solução aquosa 10,0 N de hidróxido de sódio (0,93 ml, 9,3 mmol, 9,0 eq.). O Composto 82 foi obtido como um pó amarelo (0,129 g, 46 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,23 - 1,36 (m, 5 H), 1,40 - 1,60 (m, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 3,23 (q, $J = 7,49$ Hz, 2 H), 6,89 - 7,14 (m, 4 H), 7,40 - 7,44 (m, 1 H), 7,48 (t, $J = 7,60$ Hz, 1 H), 8,40 (d, $J = 7,33$ Hz, 1 H).

Composto 83: ácido 8-metil-2-(1-p-tolilciclopropil)-3-hidroxiquinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 73 (7-metilindolino-2,3-diona, 0,129 g, 0,8 mmol, 1,0 eq.) foi reagido com o intermediário 77 (1-(1-(4-metilfenil)ciclopropil)-2-hidroxietanona, 0,297 g, 1,03 mmol, 1,3 eq. a 66 % de pureza) na presença de solução aquosa 10,0 N de hidróxido de sódio (0,93 ml, 9,3 mmol, 9,0 eq.). O Composto 83 foi obtido como um pó amarelo (0,138 g, 52 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,31 (dd, J = 8,00, 4,00 Hz, 2 H), 1,49 (dd, J = 8,00, 4,00 Hz, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 2,73 (s, 3 H), 6,85 - 7,13 (m, 4 H), 7,35 - 7,53 (m, 2 H), 8,39 (d, J = 8,34 Hz, 1 H).

Composto 84: ácido 3-hidróxi-6,8-dimetil-2-(1-p-tolilciclopropil)-quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, 5,7-dimetilindolino-2,3-diona (0,140 g, 0,8 mmol, 1,0 eq.) foi reagido com o intermediário 77 (1-(1-(4-metilfenil)ciclopropil)-2-hidroxietanona, 0,297 g, 1,03 mmol, 1,3 eq. a 66 % de pureza) na presença de solução aquosa 10,0 N de hidróxido de sódio (0,93 ml, 9,3 mmol, 9,0 eq.). O Composto 84 foi obtido como um pó amarelo (0,154 g, 55 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,29 (dd, J = 4,00, 2,00 Hz, 2 H), 1,46 (dd, J = 4,00, 2,00 Hz, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 2,69 (s, 3 H), 6,83 - 7,09 (m, 4 H), 7,27 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H)

Composto 85: ácido 8-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-3-hidróxi-2-(1-ptolilciclopropil)quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 16 (7-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidróxi-propan-2-il)indolino-2,3-diona, 0,250 g, 0,8 mmol, 1,0 eq.) foi reagido com o intermediário 77 (1-(1-(4-metilfenil)ciclopropil)-2-hidróxi-etanona, 0,297 g, 1,03 mmol, 1,3 eq. a 66 % de pureza) na presença de solução aquosa 10,0 N

de hidróxido de sódio (0,93 ml, 9,3 mmol, 9,0 eq.). O Composto 85 foi obtido como um pó amarelo (0,118 g, 30 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,32 (d, $J = 8,00$ Hz, 2 H), 1,37 (d, $J = 8,00$ Hz, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 6,96 - 7,08 (m, 2 H), 7,09 - 7,15 (m, 2 H), 7,66 (t, $J = 7,60$ Hz, 1 H), 7,72 (d, $J = 7,60$ Hz, 1 H), 9,15 (d, $J = 7,83$ Hz, 1 H).

Composto 86: ácido 3-hidróxi-8-isopropil-2-(1-p-tolilciclopropil)-quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do composto 14, o intermediário 5 (7-isopropilindolino-2,3-diona, 0,1787 g, 0,946 mmol, 1,0 equiv) foi reagido com o intermediário 77 (1-(1-(4-metilfenil)ciclopropil)-2-hidroxietanona, 0,297 g, 1,03 mmol, 1,3 eq a 66% de pureza) na presença de solução aquosa 10,0 N de hidróxido de sódio (0,93 ml, 9,3 mmol, 9,0 eq). O Composto 86 foi obtido como um pó amarelo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,31 (dd, $J = 8,00, 4,00$ Hz, 2 H), 1,34 (d, $J = 7,07$ Hz, 6 H), 1,45 (dd, $J = 8,00, 4,00$ Hz, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 4,12 - 4,35 (m, 1 H), 7,02 (d, $J = 7,90$ Hz, 2 H), 7,08 (d, $J = 7,90$ Hz, 2 H), 7,42 (d, $J = 6,32$ Hz, 1 H), 7,50 (t, $J = 7,63$ Hz, 1 H), 8,44 (d, $J = 8,59$ Hz, 1 H).

Composto 87: ácido 8-etil-3-hidróxi-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 63 (7-etilindolino-2,3-diona, 0,200 g, 1,14 mmol, 1,0 eq.) foi reagido com o intermediário 21 (2-hidroxil-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)etanona, 0,3624 g, 1,484 mmol, 1,3 eq.) na presença de solução aquosa 10,0 M de hidróxido de sódio (1,026 ml, 10,26 mmol, 9,0 eq.). O Composto 87 foi obtido como um pó amarelo (0,0613 g, 13,4 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,18 - 1,29 (m, 2H), 1,36 (t, $J = 7,20$ Hz, 3H), 1,40 - 1,47 (m, 2H), 3,23 - 3,33 (m, 2H), 7,40 - 7,46 (m, 3H), 7,46 - 7,54 (m, 4H), 8,58 (d, $J = 8,45$ Hz 1H).

Composto 88: ácido 3-hidróxi-8-isopropil-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 5, (7-isopropilindolino-2,3-diona, 0,1787 g, 0,946 mmol, 1,0 eq.) foi reagido com o intermediário 21 (2-hidróxi-1-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)etanona, 0,300 g, 1,23 mmol, 1,3 eq.) na presença de solução aquosa 10,0 de M hidróxido de sódio (0,85 ml, 8,5 mmol, 9,0 eq.). O Composto 88 foi obtido como um pó amarelo (0,0320 g, 8,14 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,34 (d, J = 7,07 Hz, 6H), 1,44 - 1,51 (m, 2H), 1,57 - 1,64 (m, 2H), 4,20-4,31 (m, 1H), 7,33 (d, J = 8,08 Hz, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,52 - 7,62 (m, 3H), 8,36 (d, J = 8,59 Hz, 1H).

Composto 89: ácido 7-etil-3-hidróxi-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclo-propil) quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, 6-etilindolino-2,3-diona (0,1752 g, 1,0 mmol, 1,0 eq.) foi reagido com o intermediário 21 (2-hidróxi-1-(1-(4-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)etanona, 0,3175 g, 1,30 mmol, 1,3 eq.) na presença de solução aquosa 10,0 M de hidróxido de sódio (0,90 ml, 9,00 mmol, 9,0 eq.). O Composto 89 foi obtido como um pó amarelo (0,0314 g, 7,82 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,28 (t, J = 7,58 Hz, 3H), 1,44 - 1,51 (m, 2H), 1,55 - 1,62 (m, 2H), 2,79 (q, J = 7,49 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,08 Hz, 2H), 7,50 (dd, J = 8,84, 1,52 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 8,69 (d, 1H).

Composto 90: ácido 3-hidróxi-6-(trifluorometóxi)-2-(1-(4-(trifluoro-metil)fenil)ciclopropil)quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, 5-(trifluorometóxi)indolino-2,3-diona (0,1893 g, 0,819 mmol, 1,0 eq.) foi reagido com o intermediário 21 (2-hidróxi-1-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)etanona, 0,260 g, 1,06 mmol, 1,3 eq.) na

presença de solução aquosa 10,0 M de hidróxido de sódio (0,90 ml, 9,0 mmol, 9,0 eq.). O Composto 90 foi obtido como um pó amarelo (0,0637 g, 17,0 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,43 - 1,52 (m, 2H), 1,56 - 1,64 (m, 2H), 7,33 (d, J = 8,08 Hz, 2H), 7,50 - 7,62 (m, 3H), 8,11 (d, J = 9,09 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 1,52 Hz, 1H).

Composto 91: ácido 3-hidróxi-8-(tiofen-3-il)-2-(1-(4-(trifluorometil)-fenil)ciclopropil)quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 54 (7-(tiofen-3-il)indolino-2,3-diona, 0,18775 g, 0,819 mmol, 1,0 eq.) foi reagido com o intermediário 21 (2-hidróxi-1-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)etanona, 0,260 g, 1,06 mmol, 1,3 eq.) na presença de solução aquosa 10,0 M de hidróxido de sódio (0,90 ml, 9,0 mmol, 9,0 eq.). O Composto 91 foi obtido como um pó amarelo (0,0835 g, 22,38 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,40 - 1,47 (m, 2H), 1,59 - 1,67 (m, 2H), 7,56 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 7,60 - 7,65 (m, 2H), 7,69 (dd, J = 5,05, 1,26 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 7,33, 1,26 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 3,03, 1,26 Hz, 1H), 8,54 (d, 2H).

Composto 92: ácido 3-hidróxi-8-fenil-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 11 (7-fenilindolino-2,3-diona, 0,033 g, 0,142 mmol, 1,0 eq.) foi reagido com o intermediário 21 (2-hidróxi-1-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)etanona, 0,045 g, 0,184 mmol, 1,3 eq.) na presença de solução aquosa 10,0 M de hidróxido de sódio (0,13 ml, 1,3 mmol, 9,0 eq.). O Composto 92 foi obtido como um pó amarelo (0,016 g, 25,07 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,32 - 1,38 (m, 2H), 1,48 - 1,59 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8,08 Hz, 2H), 7,38 (t, J = 7,45 Hz, 2H), 7,47 (t, J = 7,58 Hz, 2H), 7,47 (t, 1H), 7,51 - 7,56 (m, 2H), 7,60 - 7,67 (m, 3H), 7,71 (d, 1H), 8,78 (d, J = 8,08 Hz, 1H).

Composto 93: ácido 3-hidróxi-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-7,8,9,10-tetraidrobenzo [h]quinoline-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 3 (6,7,8,9-tetraidro-1H-benzo[g]indol-2,3-diona, 0,2269 g, 1,127 mmol, 1,0 eq.) foi reagido com o intermediário 21 (2-hidróxi-1-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)etanona, 0,358 g, 1,466 mmol, 1,3 eq.) na presença de solução aquosa 10,0 M de hidróxido de sódio (1,01 ml, 10,1 mmol, 9,0 eq.). O Composto 93 foi obtido como um pó amarelo (0,014 g, 5 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,18 - 1,27 (m, 2H), 1,39 - 1,45 (m, 2H), 1,49 - 1,55 (m, 2H), 1,55 - 1,62 (m, 2H), 1,76 - 1,90 (m, 4H), 7,25 (d, J = 8,84 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,34 Hz, 1H), 7,60 - 7,68 (m, 2H), 7,68 - 7,76 (m, 2H), 8,54 (d, J = 9,35 Hz, 1H).

Composto 94: ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-6-metil-8-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 80 reagido com o intermediário 78 na presença de solução de hidróxido de sódio. O Composto 94 foi obtido como um sólido penuginoso, amarelo claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,35 - 1,39 (m, 2 H), 1,50 - 1,54 (m, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 7,18 (dt, J = 8,8, 2,5 Hz, 2 H), 7,29 (dt, J = 8,8, 2,5 Hz, 2 H), 7,83 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H).

Composto 95: ácido 6-cloro-2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-8-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 82 (0,63 g, 2,5 mmol) foi reagido com o intermediário 78 (0,70 g, 3,3 mmol). O Composto 95 foi obtido como um sólido penuginoso, amarelo claro (28 mg, 2,5 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,33 - 1,37 (m, 2 H), 1,48 - 1,52 (m, 2 H), 7,18 (ddd, 2 H), 7,28 (ddd, J = 8,8, 2,5, 2,3 Hz, 2 H), 7,90 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 9,20 (d, J

= 2,0 Hz, 1 H).

Composto 96: ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-6-fenil-8-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 83 (0,89 g, 3,1 mmol) foi reagido com o intermediário 78 (0,84 g, 4,0 mmol). O Composto 96 foi obtido como um sólido penuginoso, amarelo brilhante (95 mg, 6,4 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,37 - 1,41 (m, 2 H), 1,53 - 1,57 (m, 2 H), 7,20 (ddd, J = 8,9, 2,7, 2,3 Hz, 2 H), 7,28 - 7,32 (m, 2 H), 7,45 - 7,50 (m, 1 H), 7,56 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,77 - 7,81 (m, 2 H), 8,17 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 9,20 (d, J = 1,8 Hz, 1 H).

Composto 97: ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-8-metil-6-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 88 (0,259 g, 1,13 mmol) foi reagido com o intermediário 78 (0,31 g, 1,5 mmol). O Composto 97 foi obtido como um sólido penuginoso, amarelo claro (31,6 mg, 6,6 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,36 - 1,41 (m, 2 H), 1,55 - 1,59 (m, 2 H), 2,80 (s, 3 H), 7,15 - 7,20 (m, 2 H), 7,28 (ddd, J = 8,9, 2,5, 2,2 Hz, 2 H), 7,69 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H).

Composto 98: 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil-6-etil-3-hidróxi-8-(trifluoro-metil) quinolino-4-carboxílico ácido

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 89 (0,271 g, 1,11 mmol) foi reagido com o intermediário 78 (0,31 g, 1,5 mmol). O Composto 98 foi obtido como um sólido penuginoso, amarelo claro (66 mg, 14 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,27 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 1,33 - 1,39 (m, 2 H), 1,48 - 1,54 (m, 2 H), 2,85 (q, J = 7,4 Hz, 2 H), 7,14 - 7,20 (m, 2 H), 7,25 - 7,32 (m, 2 H), 7,85 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,67 (s, 1 H).

Composto 99: ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-8-etil-3-hidróxi-6-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 90 (0,377 g, 1,55 mmol) foi reagido com o intermediário 78 (0,39 g, 1,9 mmol). O Composto 99 foi obtido como um sólido penuginoso, amarelo claro (106 mg, 16 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,33 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,36 - 1,41 (m, 2 H), 1,52 - 1,57 (m, 2 H), 3,28 (q, J = 7,4 Hz, 2 H), 7,17 - 7,22 (m, 2 H), 7,26 - 7,31 (m, 2 H), 7,64 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 9,03 (s, 1 H).

Composto 100: ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-8-fenil-6-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 91 (0,521 g, 1,79 mmol) foi reagido com o intermediário 78 (0,45 g, 2,2 mmol). O Composto 100 foi obtido como um sólido penuginoso amarelo (196 mg, 23 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,28 - 1,33 (m, 2 H), 1,49 - 1,55 (m, 2 H), 7,08 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,25 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,45 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,52 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 7,69 (d, J = 7,1 Hz, 2 H), 7,77 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 9,14 (s, 1 H).

Composto 101: ácido 3-hidróxi-6-metil-2-(1-fenilciclopropil)-8-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 80 (0,415 g, 1,81 mmol) foi reagido com o intermediário 92 (0,42 g, 2,4 mmol). O Composto 101 foi obtido como um sólido penuginoso amarelo (70 mg, 10 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,33 - 1,39 (m, 2 H), 1,45 - 1,52 (m, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 7,11 - 7,20 (m, 3 H), 7,21 - 7,27 (m, 2 H), 7,83 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 8,61 (s, 1 H).

Composto 102: ácido 3-hidróxi-6-fenil-2-(1-fenilciclopropil)-8-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do

Composto 14, o intermediário 83 (0,504 g, 1,73 mmol) foi reagido com o intermediário 92 (0,40 g, 2,3 mmol). O Composto 102 foi obtido como um sólido penuginoso amarelo brilhante (75 mg, 9,7 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,36 - 1,42 (m, 2 H), 1,50 - 1,55 (m, 2 H), 7,13 - 7,21 (m, 3 H), 7,22 - 7,28 (m, 2 H), 7,48 (t, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,57 (t, $J = 7,7$ Hz, 2 H), 7,79 (d, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 8,18 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 9,20 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H).

Composto 103: ácido 6-bromo-2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-8-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 93 (0,438 g, 1,49 mmol) foi reagido com o intermediário 78 (0,41 g, 1,9 mmol). O Composto 103 foi obtido como um sólido penuginoso amarelo (26 mg, 3,5 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,32 - 1,37 (m, 2 H), 1,48 - 1,52 (m, 2 H), 7,18 (ddd, $J = 8,9, 2,5, 2,2$ Hz, 2 H), 7,28 (ddd, $J = 8,8, 2,4, 2,2$ Hz, 2 H), 7,96 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 9,41 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H).

Composto 104: ácido 6-etil-3-hidróxi-2-(1-fenilciclopropil)-8-(trifluoro-metil)quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 89 (0,417 g, 1,71 mmol) foi reagido com o intermediário 92 (0,39 g, 2,2 mmol). O Composto 104 foi obtido como um sólido penuginoso amarelo (26 mg, 3,8 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,27 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 1,32 - 1,38 (m, 2 H), 1,46 - 1,51 (m, 2 H), 2,85 (q, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 7,11 - 7,18 (m, 3 H), 7,20 - 7,26 (m, 2 H), 7,84 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 8,67 (s, 1 H).

Composto 105: ácido 3-hidróxi-2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-6,8-bis(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 96 (0,431 g, 1,52 mmol) foi reagido com o intermediário 78 (0,349 g, 1,98 mmol). O Composto 105 foi obtido como um

sólido penuginoso amarelo (13 mg, 1,9 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,33 - 1,38 (m, 2 H), 1,47 - 1,52 (m, 2 H), 7,11 - 7,17 (m, 1 H), 7,17 - 7,26 (m, 4 H), 8,00 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 9,77 (s, 1 H).

Composto 106: ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil-3-hidróxi-6,8-bis-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 96 (0,431 g, 1,52 mmol) foi reagido com o intermediário 92 (0,417 g, 1,98 mmol). O Composto 106 foi obtido como um sólido penuginoso, amarelo claro (6,5 mg, 0,9 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,32 - 1,36 (m, 2 H), 1,49 - 1,53 (m, 2 H), 7,19 (ddd, J = 8,9, 2,7, 2,3 Hz, 2 H), 7,28 (ddd, J = 9,0, 2,5, 2,4 Hz, 2 H), 7,94 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 9,91 (s, 1 H).

Composto 107: ácido 6-bromo-3-hidróxi-2-(1-fenilciclopropil)-8-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 93 (0,400 g, 1,36 mmol) foi reagido com o intermediário 92 (0,31 g, 1,8 mmol). O Composto 107 foi obtido como um sólido penuginoso, amarelo claro (5,5 mg, 0,9 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,28 - 1,33 (m, 2 H), 1,42 - 1,46 (m, 2 H), 7,09 - 7,15 (m, 1 H), 7,15 - 7,24 (m, 4 H), 7,87 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 9,63 (d, J = 2,3 Hz, 1 H).

Composto 108: ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidroxiquinolino-4,8-dicarboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, 2,3-dioxoindolino-7-carboxílico ácido (0,502 g, 2,63 mmol) foi reagido com o intermediário 78 (0,72 g, 3,4 mmol). O Composto 108 foi obtido um sólido penuginoso amarelo claro (8,4 mg, 0,8 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,41 - 1,47 (m, 2 H), 1,51 - 1,56 (m, 2 H), 7,23 - 7,28 (m, 2 H), 7,28 - 7,34 (m, 2 H), 7,71 (dd, J = 8,6, 7,3 Hz, 1 H), 8,26 (dd, J = 7,2, 1,4 Hz, 1 H), 9,23 (d, J = 8,1 Hz, 1 H).

Composto 109: ácido 2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-8-ciclopropil-3-hidroxiquinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 94 (7-ciclopropil-1H-indol-2,3-diona, 100 mg, 0,53 mmol) foi reagido com o intermediário 55 (ácido acético 2-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-2-oxo-éster etílico, 130 mg, 0,52 mmol). O Composto 109 foi obtido como um sólido amarelo (30 mg, 15,2 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,81 - 0,86 (m, 2 H), 1,07 - 1,14 (m, 2 H), 1,34 - 1,39 (dd, J = 6,57, 4,55 Hz, 2 H), 1,53 - 1,57 (dd, J = 6,57, 4,04 Hz, 2 H), 3,22 - 3,30 (m, 1 H), 7,00 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,27 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,44 (dd, J = 7,33, 7,07 Hz, 1 H), 8,37 (d, J = 7,07 Hz, 1 H).

Composto 110: ácido 8-ciclopropil-3-hidróxi-2-(1-fenil-ciclopropil)-quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 94 (7-ciclopropil-1H-indol-2,3-diona, 100 mg, 0,53 mmol) foi reagido com o intermediário 8 (éster etílico do ácido 2-oxo-2-(1-fenil-ciclopropil)-acético, 116 mg, 0,53 mmol). O Composto 110 foi obtido como um sólido amarelo (13,0 mg, 7,1 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,82 - 0,87 (m, 2 H), 1,08 - 1,14 (m, 2 H), 1,36 (dd, J = 6,82, 4,55 Hz, 2 H), 1,53 (dd, J = 6,82, 5,05 Hz, 2 H), 3,22 - 3,30 (m, 1 H), 7,00 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,12 - 7,17 (m, 2 H), 7,19 - 7,26 (m, 3 H), 7,45 (dd, J = 8,34, 7,07 Hz, 1 H), 8,32 - 8,39 (d, J = 7,07 Hz, 1 H).

Composto 111: ácido 3-hidróxi-2-(1-fenil-ciclopropilmetil)-8-trifluoro-metilquinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 6 (7-(trifluorometil)indolino-2,3-diona, 35 mg, 0,16 mmol) foi reagido com o intermediário 98 (1-hidróxi-3-(1-fenil-ciclopropil)-propan-2-ona, 30 mg, 0,16 mmol). O Composto 111 foi obtido como um sólido bege (5,0 mg, 8,0 % de rendimento). ¹H RMN (400 MHz,

MeOD) δ 0,77 (dd, $J = 6,06, 4,29$ Hz, 2 H), 0,97 (dd, $J = 5,81, 4,29$ Hz, 2 H), 3,32 (s, 2 H), 6,91 - 7,04 (m, 3 H), 7,10 - 7,14 (m, 2 H), 7,51 (dd, $J = 8,84, 7,33$ Hz, 1 H), 7,78 (d, $J = 7,33$ Hz, 1 H), 8,94 (d, $J = 8,84$ Hz, 1 H).

Composto 112: ácido 2-(1-benzilciclopropil)-3-hidróxi-8-trifluorometil-quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 6 (7-(trifluorometil)indolino-2,3-diona, 310 mg, 1,44 mmol) foi reagido com o intermediário 100 (1-(1-Benzilciclopropil)-2-hidróxi-etanona, 273 mg, 1,44 mmol). O Composto 112 foi obtido como um sólido amarelo (19,0 mg, 3,4 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 1,14 - 1,18 (m, 2 H), 1,48 - 1,53 (m, 2 H), 2,24 (s, 2 H), 7,21 - 7,25 (m, 1 H), 7,26 - 7,33 (m, 2 H), 7,42 - 7,47 (m, 2 H), 7,76 - 7,82 (m, 1 H), 8,05 (d, $J = 7,33$ Hz, 1 H), 9,24 (d, $J = 8,84$ Hz, 1 H).

Composto ácido 113: 3-hidróxi-7,8-dimetil-2-(1-p-tolil-ciclopropil)-quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 14, o intermediário 4 (6,7-dimetil-1H-indol-2,3-diona, 263 mg, 1,5 mmol) foi reagido com o intermediário 77 (2-hidróxi-1-(1-p-tolil-ciclopropil)-etanona, 357 mg, 1,88 mmol). O Composto 113 foi obtido como um sólido amarelo (165 mg, 31,7 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 1,14 - 1,18 (m, 2 H), 1,48 - 1,53 (m, 2 H), 2,24 (s, 2 H), 7,21 - 7,25 (m, 1 H), 7,26 - 7,33 (m, 2 H), 7,42 - 7,47 (m, 2 H), 7,76 - 7,82 (m, 1 H), 8,05 (d, $J = 7,33$ Hz, 1 H), 9,24 (d, $J = 8,84$ Hz, 1 H).

Outros compostos que podem atuar como inibidores de selectinas, tais como p-selectina, podem ser sintetizados de acordo com os seguintes procedimentos.

Composto 114: ácido 3-hidróxi-2-(2-fenilpropan-2-il)-7,8,9,10-tetraidrobenzo[h]quinolino-4-carboxílico

A um frasco de fundo redondo de 100 ml equipado com um

condensador foi adicionado o intermediário 3, 6,7,8,9-tetraidro-1H-benzo[g]indol-2,3-diona (1,76 g, 7,0 mmol, 1,0 equiv) e 40 ml de etanol. A esta solução foi adicionada solução aquosa 10,0 N de hidróxido de sódio (6,3 ml, 63,0 mmol, 9,0 equiv) e a mistura foi aquecida ao refluxo em um banho de óleo. A agitação foi continuada no refluxo por 30 minutos, ponto no qual uma solução do intermediário 2, acetato de 3-metil-2-oxo-3-fenilbutila (2,0g, 9,09 mmol, 1,3 equiv) em 10 ml de etanol foi adicionado às gotas em 20 minutos. A mistura resultante foi deixada agitar no refluxo por um adicional de 12 horas. No esfriamento até a temperatura ambiente, a mistura foi acidificada com excesso ácido acético glacial e vertida em 200 ml de água. A suspensão foi extraída com três porções de 100 ml de acetato de etila e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com três porções de 200 ml de água e 250 ml de solução de bicarbonato de sódio saturada. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio, filtrada e o solvente removido a vácuo para dar um óleo amarelo escuro. Este foi purificado pela HPLC de fase reversa (Base Método 3) e liofilizada para dar o produto desejado como um pó liofilizado amarelo (0,0315g, 1,3%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,79 (s, 6 H) 1,81 - 1,98 (m, 4 H) 2,74 - 2,94 (m, 2 H) 3,22 - 3,46 (m, 2 H) 7,08 - 7,16 (m, 3 H) 7,18 - 7,26 (m, 2 H) 7,29 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,36 (d, J = 9,09 Hz, 1 H).

Composto 115: ácido 3-hidróxi-7,8-dimetil-2-(2-fenilpropan-2-il)-quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 114, o intermediário 2, acetato de 3-metil-2-oxo-3-fenilbutila (1,65g, 7,4 mmol, 1,3 equiv), foi tratado com o intermediário 4, 6,7-dimetilindolino-2,3-diona (1,0g, 5,71 mmol, 1,0 equiv) e solução aquosa 10,0 N de hidróxido de sódio (5,1 ml, 51,4 mmol, 9,0 equiv). O produto desejado foi isolado como um pó liofilizado amarelo (0,190g, 10 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,81 (s, 6 H) 2,44 (s, 3 H) 2,75 (s, 3 H) 7,09 - 7,16

(m, 3 H) 7,19 - 7,27 (m, 2 H) 7,41 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,36 (d, J = 8,84 Hz, 1 H).

Composto 116: ácido 3-hidróxi-8-isopropil-2-(2-fenilpropan-2-il)-quinolino-4-carboxílico

5 Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 114, o intermediário 2, acetato de 3-metil-2-oxo-3-fenilbutila (0,80 g, 3,6 mmol, 0,7 equiv), foi tratado com o intermediário 5,7-isopropilindolino-2,3-diona (1,0g, 5,29 mmol, 1,0 equiv) e solução aquosa 10,0 N de hidróxido de sódio (4,8 ml, 47,6 mmol, 9,0 equiv). O produto
10 desejado foi isolado como um pó liofilizado amarelo (0,068 g, 4%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,39 (d, J = 7,07 Hz, 6 H) 1,81 (s, 6 H) 3,56 - 4,87 (h, J = 7,07 Hz, 1 H) 7,04 - 7,18 (m, 3 H) 7,19 - 7,28 (m, 2 H) 7,47 (d, J = 8,34 1 H) 7,53 (t, J = 8,34 1 H) 8,41 (d, J = 8,34 Hz, 1 H).

15 Composto 117: ácido 3-hidróxi-2-(2-fenilpropan-2-il)-8-(trifluorometil)-quinolino-4-carboxílico

 Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 114, o intermediário 2, acetato de 3-metil-2-oxo-3-fenilbutila (2,01 g, 9,07 mmol, 1,3 equiv), foi tratado com intermediário 6,7-(trifluorometil)indolino-2,3-diona (1,5g, 6,98 mmol, 1,0 equiv) e solução
20 aquosa 10,0 N de hidróxido de sódio (6,2 ml, 62,8 mmol, 9,0 equiv). O produto desejado foi isolado como um pó liofilizado amarelo (0,486 g, 19 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,78 (s, 6 H) 6,96 - 7,19 (m, 3 H) 7,19 - 7,30 (m, 2 H) 7,69 (t, J = 8,08 1 H) 7,95 (d, J = 6,82 Hz, 1 H) 8,98 (d, J = 8,08 Hz, 1 H).

25 Composto 118: ácido 2-(2-(4-Clorofenil)propan-2-il)-3-hidróxi-8-isopropilquinolino-4-carboxílico

 Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 114, o intermediário 5, 7-isopropilindolino-2,3-diona (74 mg, 0,39 mmol) foi tratado com acetato de 3-(4-clorofenil)-3-metil-2-oxobutila (o

intermediário 56, 99 mg, 0,39 mmol) para produzir o produto desejado (9,8 mg, 6,6%) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, MeOH- D_4) δ ppm 1,63 (d, $J = 7,1$ Hz, 6 H), 2,04 - 2,10 (s, 6 H), 4,61 (sept, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 7,37 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,43 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,66 - 7,76 (m, 2 H), 8,82 (dd, $J = 8,6, 1,5$ Hz, 1 H).

Composto 119: ácido 2-(2-(4-Clorofenil)propan-2-il)-3-hidróxi-8-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 114, o intermediário 6, 7-(trifluorometil)indolino-2,3-diona (85 mg, 0,39 mmol) foi tratado com acetato de 3-(4-clorofenil)-3-metil-2-oxobutila (o intermediário 56, 99 mg, 0,39 mmol) para produzir o produto desejado (15,0 mg, 9,4%) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, MeOH- D_4) δ ppm 2,01 - 2,10 (s, 6 H), 7,36 (d, $J = 9,0$ Hz, 2 H), 7,43 (d, $J = 9,0$ Hz, 2 H), 7,86 (dd, $J = 8,6, 7,7$ Hz, 1 H), 8,15 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 9,25 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H).

Composto 120: ácido 2-(2-(4-Clorofenil)propan-2-il)-3-hidróxi-7,8,9,10-tetraidrobenzo[h]quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 114, o intermediário 3 (80 mg, 0,39 mmol) foi tratado com acetato de 3-(4-clorofenil)-3-metil-2-oxobutila (o intermediário 56, 99 mg, 0,39 mmol) para produzir o produto desejado (6,2 mg, 4,0%) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, MeOH- D_4) δ ppm 2,03 - 2,07 (s, 6 H), 2,08 - 2,24 (m, 4 H), 3,09 - 3,17 (m, 2 H), 3,57 - 3,62 (m, 2 H), 7,36 (d, $J = 9,0$ Hz, 2 H), 7,42 (d, $J = 9,0$ Hz, 2 H), 7,49 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 8,77 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H).

Composto 121: ácido 2-(2-(4-Clorofenil)propan-2-il)-3-hidróxi-7,8-dimetilquinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 114, o intermediário 4, acetato de 6,7-dimetilindolino-2,3-diona (70

mg, 0,39 mmol) foi tratado com 3-(4-clorofenil)-3-metil-2-oxobutira (o intermediário 56, 99 mg, 0,39 mmol) para produzir o produto desejado (11,9 mg, 8,3%) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, MeOH- D_4) δ ppm 2,04 - 2,09 (s, 6 H), 2,66 - 2,72 (s, 3 H), 2,98 - 3,05 (s, 3 H), 7,36 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,42 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,57 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 8,78 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H).

Composto 122: ácido 2-(2-(4-clorofenil)propan-2-il)-8-(1,1,1,3,3,3-hexa-fluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-3-hidroxiquinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 114, o intermediário 16, 7-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidróxi-propan-2-il)indolino-2,3-diona (130 mg, 0,39 mmol) foi tratado com acetato de 3-(4-clorofenil)-3-metil-2-oxobutira (o intermediário 56, 99 mg, 0,39 mmol) para produzir o produto desejado (14,0 mg, 7,1%) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, MeOH- D_4) δ ppm 2,04 - 2,10 (m, 3 H), 2,24 - 2,29 (m, 3 H), 7,36 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,48 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,96 (dd, $J = 9,3, 8,3$ Hz, 1 H), 8,16 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 9,19 (d, $J = 9,3$ Hz, 1 H).

Composto 123: ácido 3-hidróxi-2-(1-feniletil)-8-(trifluorometil)-quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 114, o intermediário 40, acetato de 2-oxo-3-fenilbutira (0,922g, 4,47 mmol, 1,3 equiv), foi tratado com o intermediário 6, 7-(trifluorometil)indolino-2,3-diona (0,740g, 3,44 mmol, 1,0 equiv) e hidróxido de sódio 10,0 N (2,8 ml, 27,5 mmol, 8,0 equiv) para produzir o produto desejado como um pó liofilizado laranja (0,450g, 36 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,68 (d, $J = 7,07$ Hz, 3 H) 4,87 (q, $J = 7,07$ Hz, 1 H) 6,90 - 7,41 (m, 5 H) 7,69 (t, $J = 6,82$ Hz, 1 H) 7,97 (d, $J = 6,82$ Hz, 1 H) 8,84 (d, $J = 8,34$ Hz, 1 H).

Composto 124: ácido 2-(1-(4-clorofenil)etil)-3-hidróxi-7,8,9,10-tetraidrobenzo[h]quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito por Cragoe *et al.* (J. Org.

Chem., 1953, 18, 561), a uma mistura do intermediário 3 (0,16 g, 0,8 mmol) em 0,5 ml de EtOH e 1 ml de KOH aq. 6 M a 100° C foram adicionados acetato de 3-(4-clorofenil)-2-oxobutila quente (o intermediário 53, 0,21 g, 0,9 mmol) em 0,5 ml de EtOH em pequenas porções em período de 0,5 hora.

- 5 Depois que a adição foi completada, a mistura de reação foi refluxada por tempo adicional até que LC/MS indicasse que a reação foi completa. Depois da remoção do solvente, a goma amarela resultante foi dissolvida em 1 ml de DMSO. HPLC da solução em DMSO resultante sob condições básicas (triethylamina) produziu o produto desejado como o sal de trietilamônio. O sal
10 foi depois dissolvido em 1 ml de acetonitrila e acidificado com o ácido clorídrico concentrado até o pH - 1 a 0° C. Água (20 ml) foi adicionada e a suspensão resultante foi agitada vigorosamente a 0° C por 1 hora. o sólido amarelo foi coletado através da filtração, lavado com água e secado sob vácuo para produzir o produto desejado (17 mg, 5,6 %). ¹H RMN (400 MHz, MeOH-D₄) δ ppm 1,69 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,80 - 1,97 (m, 4 H), 2,79 - 2,88 (m, 2 H), 3,25 - 3,35 (m, 2 H), 4,81 (q, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,12 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 8,80 (d, J = 9,6 Hz, 1 H).
15

20 Composto 125: ácido 3-Hidróxi-2-(1-feniletil)-7,8,9,10-tetraidrobenzo-[h]quinolino-4-carboxílico

- A um frasco redondo de 25 ml equipado com um condensador foi adicionado o intermediário 3, 6,7,8,9-tetraidro-1H-benzo[g]indol-2,3-diona (0,176 g, 0,7 mmol, 1,0 equiv) e 4 ml de etanol. A esta solução foi adicionada solução aquosa 10,0 N de hidróxido de sódio (0,63 ml, 6,3 mmol, 9,0 equiv) e a mistura foi aquecida no refluxo em um banho de óleo. A esta
25 solução foi adicionada uma solução do intermediário 40, acetato de 2-oxo-3-fenilbutila (0,187g, 0,91 mmol, 1,3 equiv) em 1,0 ml de etanol em 60 minutos. A mistura resultante foi deixada agitar no refluxo por um adicional de 3 horas. No esfriamento até a temperatura ambiente e o etanol removido

sob pressão reduzida. A mistura foi acidificada ao pH 1 com HCl 1 M e vertida em água. O sólido bruto obtido foi purificado pela HPLC de fase reversa (água/acetonitrila /0,1 % de trietilamina) e liofilizada para dar o produto desejado como um pó liofilizado amarelo (0,102g, 42 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,68 (d, J = 6,8 Hz, 3 H) 1,75 - 1,96 (m, 4 H) 2,84 (t, J = 6,7 Hz, 2 H) 3,30 (t, J = 6,8 Hz, 1 H) 4,71 - 4,93 (m, 1 H) 7,14 (t, J = 8,0 Hz, 1 H) 7,20 - 7,29 (m, 3 H) 7,33 (d, J = 7,6 Hz, 2 H) 8,14 - 8,38 (m, 1 H).

10 Composto 126: ácido 3-Hidróxi-2-(1-fenilpropil)-8-(trifluorometil)-quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 114, o intermediário 6, 7-(trifluorometil)indolino-2,3-diona (200 mg, 0,93 mmol) foi tratado com 1-hidróxi-3-fenilpentan-2-ona (o intermediário 57, 180 mg, 1,00 mmol) para produzir o produto desejado (100,7 mg, 28,7 %) como um sólido amarelo claro. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-D₄) δ ppm 1,11 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,30 - 2,42 (m, 1 H), 2,64 - 2,77 (m, 1 H), 4,85 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,31 - 7,38 (m, 1 H), 7,40 - 7,48 (m, 2 H), 7,63 (d, 2 H), 7,85 (dd, J = 8,3, 7,6 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 9,29 (d, J = 8,3 Hz, 1 H).

20 Composto 127: ácido 3-Hidróxi-8-isopropil-2-(1-fenilpropil)quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 114, o intermediário 5, 7-isopropilindolino-2,3-diona (124,7 mg, 0,66 mmol) foi tratado com 1-hidróxi-3-fenilpentan-2-ona (o intermediário 57, 130 mg, 0,73 mmol) para produzir o produto desejado (30,8 mg, 13,4 %) como um sólido amarelo. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-D₄) δ ppm 1,14 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,63 (d, J = 6,7 Hz, 6 H), 2,28 - 2,45 (m, 1 H), 2,64 - 2,81 (m, 1 H), 4,54 - 4,70 (sept, J = 6,7 Hz, 1 H), 4,86 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,32 - 7,38 (m, 1 H), 7,46 (dd, J = 6,7, 6,7 Hz, 2 H), 7,61 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,64 - 7,77

(m, 2 H), 8,86 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H).

Composto 128: ácido 3-Hidróxi-7,8-dimetil-2-(1-fenilpropil)quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 114, o intermediário 4, 6,7-dimetilindolino-2,3-diona (130,0 mg, 0,66 mmol) com 1-hidróxi-3-fenilpentan-2-ona (o intermediário 57, 130 mg, 0,74 mmol) para produzir o produto desejado (39,0 mg, 15,7 %) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, MeOH- D_4) δ ppm 1,14 (t, $J = 7,7$ Hz, 3 H), 2,31 - 2,47 (m, 1 H), 2,63 - 2,78 (m, 1 H), 2,68 (s, 3 H), 3,00 (s, 3 H), 4,83 (t, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,31 - 7,33 (m, 1 H), 7,42 - 7,44 (m, 2 H), 7,55 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,62 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 8,75 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H).

Composto 129: ácido 3-Hidróxi-2-(2-metil-1-fenilpropil)-8-(trifluoro-metil)quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 114, o intermediário 6, 7-(trifluorometil)indolino-2,3-diona (150 mg, 0,70 mmol) foi tratado com 1-hidróxi-4-metil-3-fenilpentan-2-ona (o intermediário 59, 147 mg, 0,76 mmol) para produzir o produto desejado (43,7 mg, 16,0 %) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, MeOH- D_4) δ ppm 1,04 (d, $J = 6,5$ Hz, 3 H), 1,12 (d, $J = 6,5$ Hz, 3 H), 3,11 - 3,25 (m, 1 H), 4,57 (d, $J = 10,6$ Hz, 1 H), 7,28 - 7,34 (m, 1 H), 7,41 (dd, $J = 7,2, 7,1$ Hz, 2 H), 7,69 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,73 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,99 (d, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 9,75 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H).

Composto 130: ácido 3-Hidróxi-8-isopropil-2-(2-metil-1-fenilpropil)-quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 114, o intermediário 5, 7-isopropilindolino-2,3-diona (119 mg, 0,63 mmol) foi tratado com 1-hidróxi-4-metil-3-fenilpentan-2-ona (o intermediário 59, 130 mg, 0,68 mmol) para produzir o produto desejado (8,1 mg, 3,5 %) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, MeOH- D_4) δ ppm

1,08 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 1,15 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 1,64 (d, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,66 (d, J = 7,1 Hz, 3 H), 3,15 - 3,28 (m, 1 H), 4,60 (d, J = 10,5 Hz, 1 H), 4,60 - 4,70 (m, 1 H), 7,31 - 7,38 (m, 1 H), 7,40 - 7,47 (m, 2 H), 7,64 - 7,74 (m, 4 H), 8,80 - 8,88 (m, 1 H).

5 Composto 131: ácido 3-Hidróxi-7,8-dimetil-2-(2-metil-1-fenilpropil)-quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 114, o intermediário 4, 6,7-dimetilindolino-2,3-diona (105 mg, 0,60 mmol) foi tratado com 1-hidróxi-4-metil-3-fenilpentan-2-ona (o intermediário
10 59, 126 mg, 0,66 mmol) para produzir o produto desejado (12,5 mg, 6,0 %) como um sólido amarelo. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-D₄) δ ppm 1,08 (d, J = 6,7 Hz, 3 H), 1,15 (d, J = 6,7 Hz, 3 H), 2,69 (s, 3 H), 3,04 (s, 3 H), 3,15 - 3,28 (m, 1 H), 4,57 (d, J = 10,8 Hz, 1 H), 7,30 - 7,36 (m, 1 H), 7,40 - 7,46 (m, 2 H), 7,54 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,68 - 7,74 (m, 2 H), 8,76 (d, J = 8,9 Hz, 1 H).

15 Composto 132: ácido 3-Hidróxi-2-(1-fenilpropan-2-il)-8-(trifluorometil)-quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 114, o intermediário 6, 7-(trifluorometil)indolino-2,3-diona (150 mg, 0,70 mmol) foi tratado com 1-hidróxi-3-metil-4-fenilbutan-2-ona (o
20 intermediário 60, 136 mg, 0,76 mmol) para produzir o produto desejado (51,6 mg, 19,6 %) como um sólido amarelo. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-D₄) δ ppm 1,50 (s, 3 H), 3,07 (dd, J = 13,4, 7,4 Hz, 1 H), 3,57 (dd, J = 13,4, 7,4 Hz, 1 H), 4,10 - 4,23 (m, 1 H), 7,25 - 7,42 (m, 5 H), 7,80 (dd, J = 8,5, 8,0 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 9,35 (d, J = 8,5 Hz, 1 H).

25 Composto 133: ácido 3-Hidróxi-8-isopropil-2-(1-fenilpropan-2-il)-quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 114, o intermediário 5, 7-isopropilindolino-2,3-diona (130 mg, 0,70 mmol) foi tratado com 1-hidróxi-3-metil-4-fenilbutan-2-ona (o

intermediário 60, 136 mg, 0,76 mmol) para produzir o produto desejado (14,0 mg, 5,7 %) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, MeOH- D_4) δ ppm 1,54 - 1,62 (m, 9 H), 3,11 (dd, $J = 13,4, 7,6$ Hz, 1 H), 3,54 - 3,59 (dd, $J = 13,4, 6,9$ Hz, 1 H), 4,12 - 4,22 (m, 1 H), 4,52 - 4,62 (m, 1 H), 7,27 - 7,34 (m, 1 H), 7,34 - 7,43 (m, 4 H), 7,62 - 7,72 (m, 2 H), 8,82 (dd, dd, $J = 8,3, 1,8$ Hz, 1 H).

Composto 134: ácido 3-Hidróxi-7,8-dimetil-2-(1-fenilpropan-2-il)-quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 114, o intermediário 4, 6,7-dimetilindolino-2,3-diona (126 mg, 0,70 mmol) foi tratado com 1-hidróxi-3-metil-4-fenilbutan-2-ona (o intermediário 60, 136 mg, 0,76 mmol) para produzir o produto desejado (13,0 mg, 5,5 %) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, MeOH- D_4) δ ppm 1,55 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H), 2,67 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 3,09 (dd, $J = 12,8, 7,2$ Hz, 1 H), 3,59 (dd, $J = 12,8, 7,2$ Hz, 1 H), 4,06 - 4,20 (m, 1 H), 7,27 - 7,35 (m, 1 H), 7,35 - 7,43 (m, 4 H), 7,55 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 8,73 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H).

Composto 135: ácido 3-Hidróxi-2-(2-fenilpropil)-8-(trifluorometil)-quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 114, o intermediário 6, 7-(trifluorometil)indolino-2,3-diona (150 mg, 0,70 mmol) foi tratado com 1-hidróxi-4-fenilpentan-2-ona (o intermediário 61, 136 mg, 0,76 mmol) para produzir o produto desejado (46,1 mg, 17,6 %) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, MeOH- D_4) δ ppm 1,56 (d, $J = 7,1$ Hz, 3 H), 3,47 (dd, $J = 14,7, 8,4$ Hz, 1 H), 3,64 (dd, $J = 14,7, 6,7$ Hz, 1 H), 3,85 - 3,96 (m, 1 H), 7,28 - 7,35 (m, 1 H), 7,43 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 2 H), 7,50 (d, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 7,82 (dd, $J = 8,4, 7,6$ Hz, 1 H), 8,10 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 9,26 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H).

Composto 136: ácido 3-Hidróxi-8-isopropil-2-(2-fenilpropil)quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do

Composto 114, o intermediário 5, 7-isopropilindolino-2,3-diona (130 mg, 0,70 mmol) foi tratado com 1-hidróxi-4-fenilpentan-2-ona (o intermediário 61, 136 mg, 0,76 mmol) para produzir o produto desejado (22,4 mg, 9,2 %) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, MeOH- D_4) δ ppm 1,32 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,36 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 1,42 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 3,37 - 3,40 (m, 1 H), 3,41 - 3,50 (m, 1 H), 3,63 - 3,72 (m, 1 H), 4,24 - 4,36 (m, 1 H), 7,13 - 7,19 (m, 1 H), 7,22 - 7,35 (m, 4 H), 7,42 - 7,55 (m, 2 H), 8,70 (d, J = 8,1 Hz, 1 H).

Composto 137: ácido 3-Hidroxi-7,8-dimetil-2-(2-fenilpropil)quinolino-4-carboxílico

Seguindo o procedimento descrito para a preparação do Composto 114, o intermediário 4, 6,7-dimetilindolino-2,3-diona (126 mg, 0,70 mmol) foi tratado com 1-hidróxi-4-fenilpentan-2-ona (o intermediário 61, 136 mg, 0,76 mmol) para produzir o produto desejado (27,7 mg, 11,8 %) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, MeOH- D_4) δ ppm 1,61 (d, J = 7,2 Hz, 3 H), 2,65 (s, 3 H), 2,82 (s, 3 H), 3,57 - 3,66 (m, 2 H), 3,76 - 3,89 (m, 1 H), 7,29 - 7,37 (m, 1 H), 7,40 - 7,50 (m, 4 H), 7,59 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,80 - 8,95 (m, 1 H).

Composto 138: ácido 2-(4-Clorobenzil)-3-[(morpholin-4-ilcarbonil)óxi]-7,8,9,10-tetraidrobenzo[h]quinolino-4-carboxílico

Uma mistura de ácido 2-(4-clorobenzil)-3-hidróxi-7,8,9,10-tetraidrobenzo[h]quinolino-4-carboxílico (0,124 g, 0,338 mmol) (preparado como descrito em J. Med. Chem. 2007, 50, 40), cloreto de 4-morfolincarbonila (42 μl , 0,37 mmol), trietilamina (52 μl , 0,37 mmol) e 1,0 ml THE / 1,0 ml de piridino foi agitado a 25° C por 16 horas. A concentração da mistura de reação dá um resíduo oleoso. a purificação pela HPLC do resíduo sob condições básicas produziu um sólido branco, que foi acidificado a 0° C com HCl aq. 1 N até o pH - 1. O precipitado foi coletado pela filtração, lavado com água e secado sob vácuo para produzir o produto (12,5 mg, 7,7

%) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, MeOD- D_6): δ 1,85 - 1,98 (m, 4 H), 2,87 - 2,97 (m, 2 H), 3,23 - 3,30 (m, 2 H), 3,48 - 3,67 (m, 4 H), 3,69 - 3,79 (m, 4 H), 4,21 - 4,29 (m, 2 H), 7,18 - 7,28 (m, 4 H), 7,71 - 7,80 (m, 2 H). HRMS (ESI+) calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_5$ (MH^+) 481,15248, encontrado 481,1521.

TESTE BIOLÓGICO

Ensaio de Inibição de P-selectina/PSGL-1 Biacore

Os ensaios de ressonância de plásmon de superfície foram realizados em um instrumento Biacore 3000 (Biacore Inc. Piscataway, NJ) a 25° C em uma taxa de fluxo de 30 $\mu\text{L}/\text{minuto}$ e cada ensaio consistiu de um equilíbrio de 60 segundos, uma injeção de amostra de 60 μl (kinject) e uma dissociação de 300 segundos.

Uma forma purificada, monomérica, truncada de PSGL-1 humano, “19ek”, que conteve todos os determinantes de ligação da P-selectina necessário (ver Goetz *et al.*, J Cell Biol., 1997, 137: 509-519; e Sako *et al.*, Cell, 1995, 83: 323-331) foi biotinilado por intermédio da química da amina (Sulfo-NHS-LC-Biotina, Pierce) em um resíduo de lisina de terminal C único (ver Somers *et al.*, Cell, 2000, 103: 467-479) e imobilizado em um chip sensor Biacore SA (Biacore Inc.), usando um tampão HBS-EP (Biacore Inc.) e o alvo 600 - 700 RU. O chip revestido foi re-equilibrado com um tampão HBS-P (Biacore Inc.) ao qual 1 mM de CaCl_2 e 1 mM de MgCl_2 (ambos da Fisher) foram adicionados para garantir cálcio suficiente para a interação dependente de cálcio entre o receptor e o ligando.

Os compostos de teste foram incubados por 1 hora em um tampão de ensaio 1,1x Biacore. Cada solução foi centrifugada através de um filtro de 0,2 μm , usando um formato de placa de 96 reservatórios (Millipore). O sal trissódico de Glicirrizina (TCI) foi preparado como um controle positivo em paralelo com os compostos de teste, da mesma maneira descrita acima. A Glicirrizina, um antagonista demonstrado de P-selectina (ver Patton,

J. T., GlycoTech Corporation, comunicação escrita, Maio de 2000), foi mostrado inibir a interação da P-selectina/PSGL-1 com um IC50 de 1 mM neste ensaio.

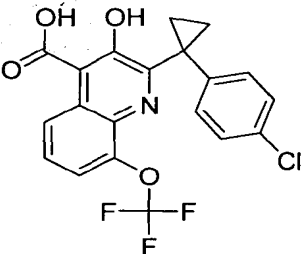
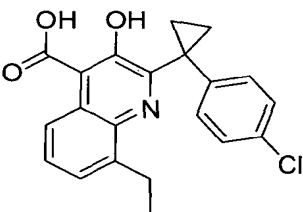
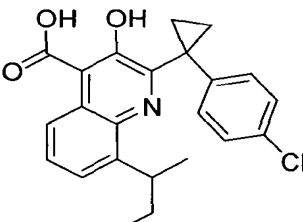
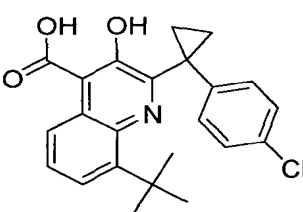
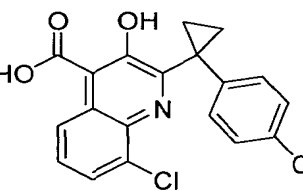
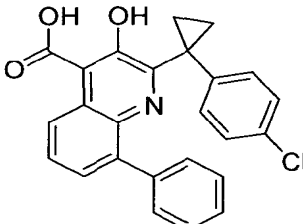
Uma forma truncada recombinante solúvel de P-selectina humana, P-LE, compreendida da lectina e domínios equivalentes ao fator de crescimento epidérmico (EGF) expressado em células CHO (ver Somers *et al.*, Cell, 2000, 103: 467-479 (foi adicionado a cada solução de composto de teste filtrada. As concentrações finais de reagentes foram 500 nM P.LE, 250 ou 500 μ M do composto de teste (dependendo da estrutura) ou 1 mM de glicirrizina, 10 % de DMSO e 1x tampão de Biacore (100 mM de HEPES, 150 mM de NaCl, 1 mM de CaCl_2 e 1 mM MgCl_2 (todos os reagentes da Fisher))), com um pH de 7,4. Os compostos ativos a 250 μ M foram titulados para definir ainda mais a atividade. As amostras de teste foram fornecidas ao instrumento Biacore em uma placa de 96 reservatórios.

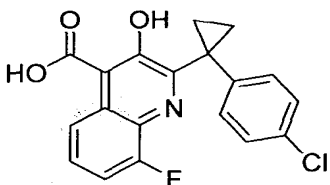
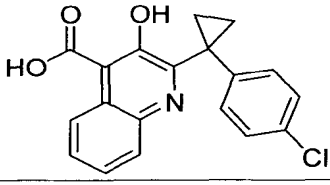
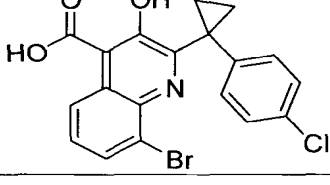
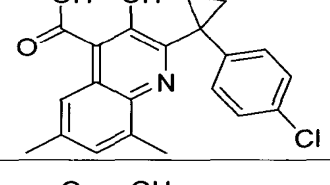
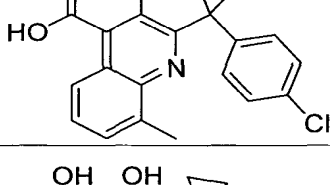
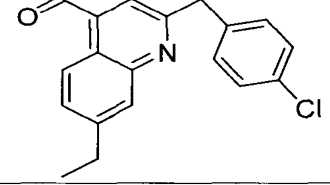
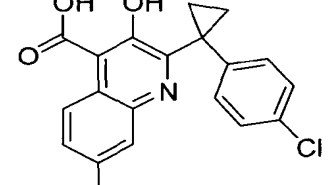
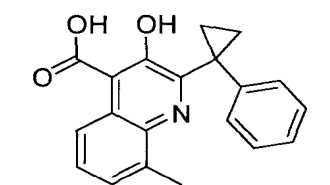
O arquivo de dados brutos da Biacore foi exportado como um arquivo de texto para uma folha corrida do Excel, onde os brancos de tampão que agruparam as amostras foram calculados em média para cada célula de fluxo do instrumento Biacore (Fc) e subtraído das amostras de P.LE não inibida em média e de todas as outras amostras. O sinal de referência de Fcl (não revestido) foi depois subtraído do seu sinal ativo correspondente (revestido) para cada injeção, um processo conhecido como referenciamento duplo (ver Myszka, J. Mol. Recognit., 1999, 12(5): 279 - 284). A inibição percentual da ligação foi calculada dividindo-se o sinal inibido subtraído da referência pelo sinal não inibido subtraído da referência, subtraindo este valor de 1 e multiplicando o valor resultante por 100. Os valores de inibição percentual replicada foram calculados em média e expressados como a média $\pm$ desvio padrão. O desvio padrão inter-experimentos de inibições percentuais calculadas no ensaio Biacore foi $\pm$ 5.

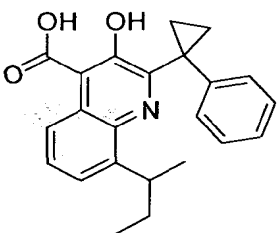
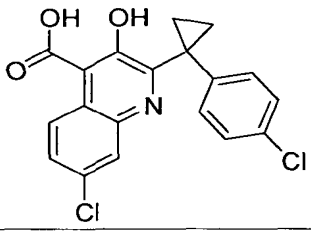
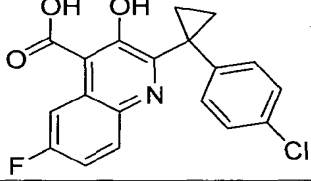
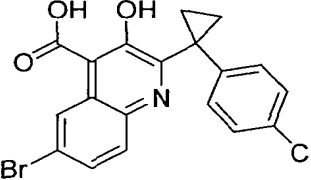
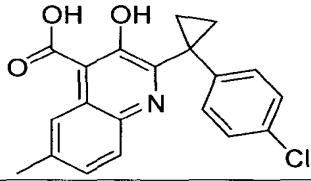
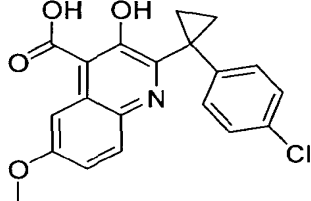
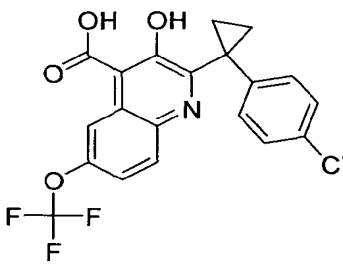
Os resultados de ensaio para os compostos representativos de

acordo com a invenção são incluídos na Tabela 1 abaixo.

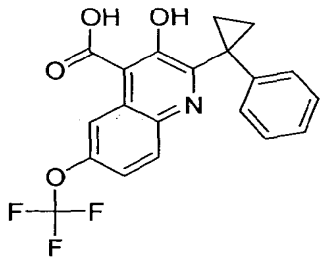
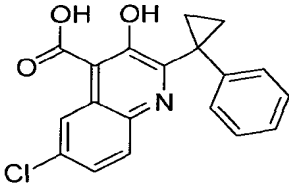
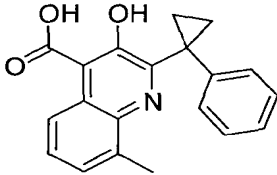
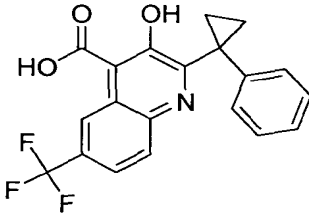
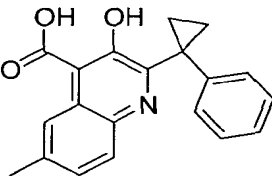
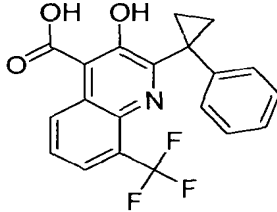
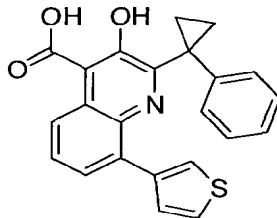
Tabela 1

Composto	Nome	Estrutura	% de inibição a 250 μ M
1	ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclo-propil)-3-hidróxi-8-(trifluorometóxi)quinolino-4-carboxílico		37
2	ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclo-propil)-8-etil-3-hidroxiquinolino-4-carboxílico		67
3	ácido 8-sec-butil-2-(1-(4-cloro-fenil)ciclopropil)-3-hidróxi-quinolino-4-carboxílico		18
4	ácido 8-terc-butil-2-(1-(4-cloro-fenil)ciclopropil)-3-hidróxi-quinolino-4-carboxílico		≤ 10
5	ácido 8-cloro-2-(1-(4-clorofenil)-ciclopropil)-3-hidroxiquinolino-4-carboxílico		93
6	ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclo-propil)-3-hidróxi-8-fenil-quinolino-4-carboxílico		98

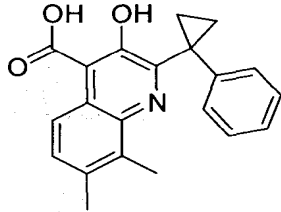
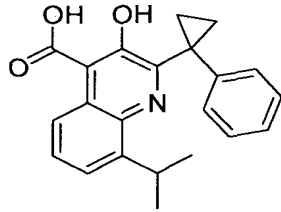
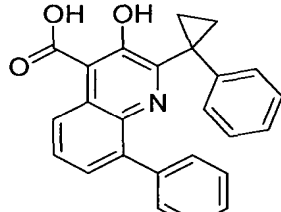
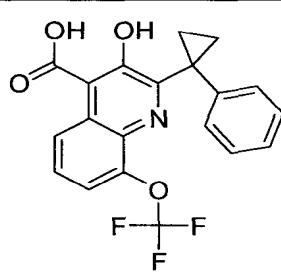
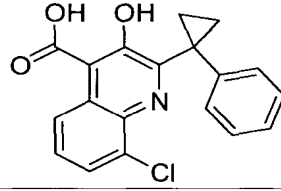
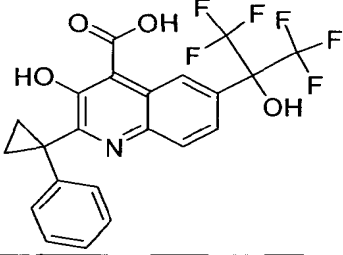
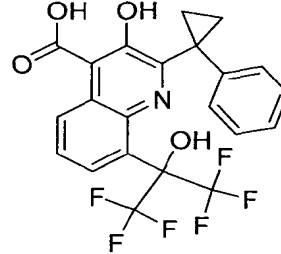
7	ácido 2-(1-(4-clorofenil)-ciclo-propil)-8-fluoro-3-hidróxi-quinolino-4-carboxílico		≤10
8	ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclo-propil)-3-hidroxiquinolino-4-carboxílico		≤10
9	ácido 8-bromo-2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-quinolino-4-carboxílico		46
10	ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclo-propil)-3-hidróxi-6,8-dimetil-quinolino-4-carboxílico		47
11	ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclo-propil)-3-hidróxi-8-metil-quinolino-4-carboxílico		43
12	ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclo-propil)-7-etil-3-hidróxiquinolino-4-carboxílico		13
13	ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclo-propil)-3-hidróxi-7-metil-quinolino-4-carboxílico		≤10
14	ácido 8-etil-3-hidróxi-2-(1-fenil-ciclopropil)quinolino-4-carboxílico		23

15	ácido 8-sec-butil-3-hidróxi-2-(1-fenilciclopropil)quinolino-4-carboxílico		63
16	ácido 7-cloro-2-(1-(4-clorofenil)-ciclopropil)-3-hidroxiquinolino-4-carboxílico		28
17	ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclo-propil)-6-fluoro-3-hidróxi-quinolino-4-carboxílico		≤10
18	ácido 6-bromo-2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-quinolino-4-carboxílico		28
19	ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclo-propil)-3-hidróxi-6-metil-quinolino-4-carboxílico		≤10
20	ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclo-propil)-3-hidróxi-6-metóxi-quinolino-4-carboxílico		≤10
21	ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclo-propil)-3-hidróxi-6-(trifluorometóxi)quinolino-4-carboxílico		28

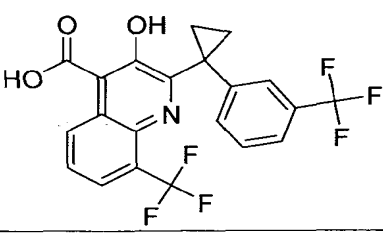
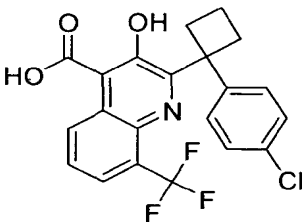
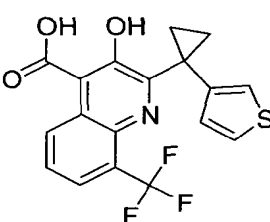
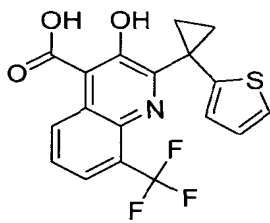
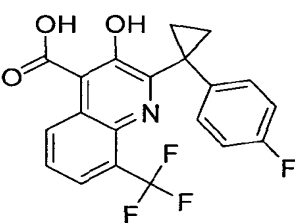
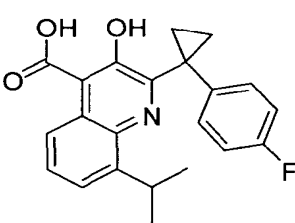
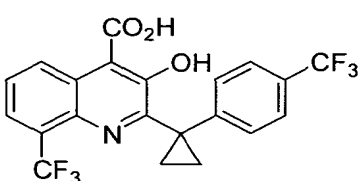
22	ácido 6-cloro-2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-quinolino-4-carboxílico		26
23	ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclo-propil)-3,6-diidroxiquinolino-4-carboxílico		≤10
24	ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclo-propil)-3-hidróxi-6-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico		34
25	2 ácido -(1-(4-clorofenil)ciclo-propil)-3-hidróxi-6-isopropil-quinolino-4-carboxílico		14
26	ácido 7-cloro-3-hidróxi-2-(1-fenilciclopropil)quinolino-4-carboxílico		≤10
27	ácido 6-etil-3-hidróxi-2-(1-fenilciclopropil)quinolino-4-carboxílico		≤10
28	ácido 7-etil-3-hidróxi-2-(1-fenilciclopropil)quinolino-4-carboxílico		≤10

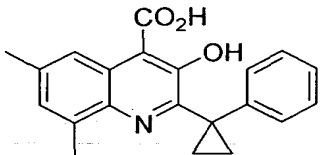
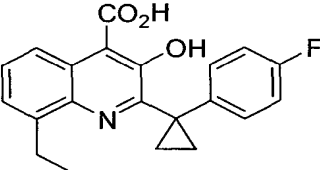
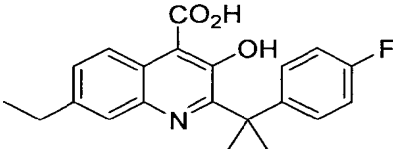
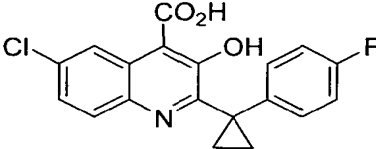
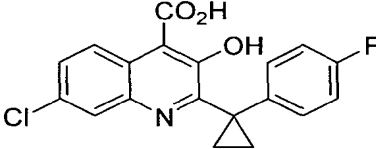
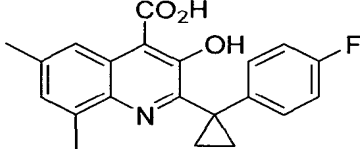
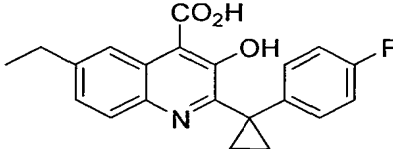
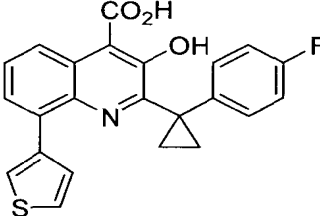
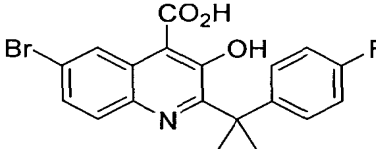
29	ácido 3-hidróxi-2-(1-fenil-ciclopropil)-6-(trifluorometóxi)-quinolino-4-carboxílico		10
30	ácido 6-cloro-3-hidróxi-2-(1-fenilciclopropil)quinolino-4-carboxílico		≤10
31	ácido 3-hidróxi-8-metil-2-(1-fenilciclopropil)quinolino-4-carboxílico		≤10
32	ácido 3-hidróxi-2-(1-fenilciclo-propil)-6-(trifluorometil)-quinolino-4-carboxílico		≤10
33	ácido 3-hidróxi-6-metil-2-(1-fenilciclopropil)quinolino-4-carboxílico		≤10
34	ácido 3-hidróxi-2-(1-fenil-ciclopropil)-8-(trifluorometil)-quinolino-4-carboxílico		44
35	ácido 3-hidróxi-2-(1-fenil-ciclo-propil)-8-(tiofen-3-il)quinolino-4-carboxílico		70

36	ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclo-propil)-3-hidróxi-7,8,9,10-tetraidrobenzo[h]quinolino-4-carboxílico		67
37	ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclo-propil)-3-hidróxi-8-(tiofen-3-il)quinolino-4-carboxílico		78
38	ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclo-propil)-3-hidróxi-8-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico		52
39	ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclo-propil)-3-hidróxi-8-isopropil-quinolino-4-carboxílico		66
40	ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclo-propil)-3-hidróxi-7,8-dimetil-quinolino-4-carboxílico		53
41	ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclo-propil)-8-(1,1,1,3,3,3-hexa-fluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-3-hidroxiquinolino-4-carboxílico		≤10
42	ácido 3-hidróxi-2-(1-fenilciclo-propil)-7,8,9,10-tetraidrobenzo-[h]quinolino-4-carboxílico		52

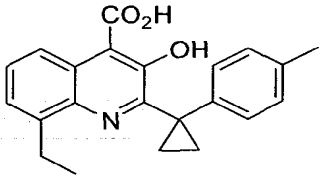
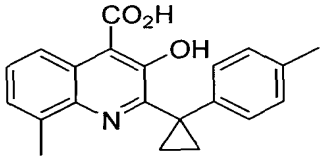
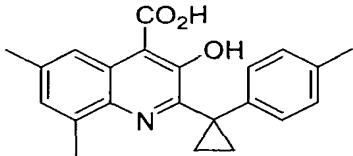
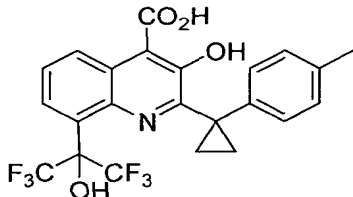
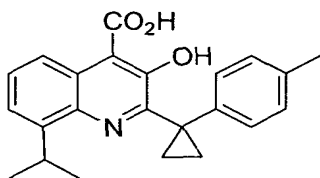
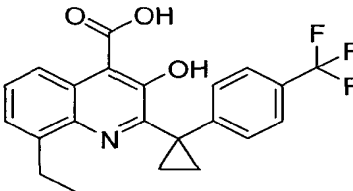
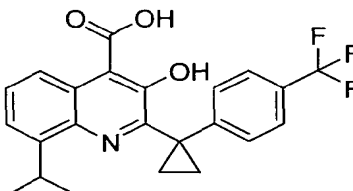
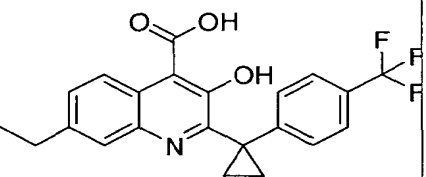
43	ácido 3-hidróxi-7,8-dimetil-2-(1-fenilciclopropil)quinolino-4-carboxílico		18
44	ácido 3-hidróxi-8-isopropil-2-(1-fenilciclopropil)quinolino-4-carboxílico		63
45	ácido 3-hidróxi-8-fenil-2-(1-fenilciclopropil)quinolino-4-carboxílico		37
46	ácido 3-hidróxi-2-(1-fenilciclo-propil)-8-(trifluorometóxi)-quinolino-4-carboxílico		≤10
47	ácido 8-cloro-3-hidróxi-2-(1-fenilciclopropil)quinolino-4-carboxílico		≤10
48	ácido 6-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)-3-hidróxi-2-(1-fenilciclopropil)-quinolino-4-carboxílico		≤10
49	ácido 8-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)-3-hidróxi-2-(1-fenilciclo-propil)-quinolino-4-carboxílico		58

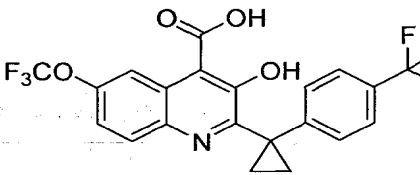
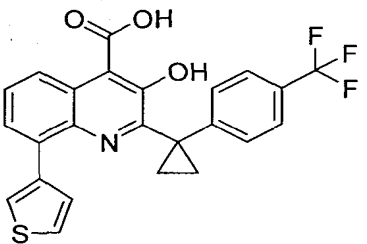
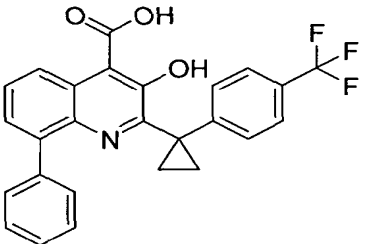
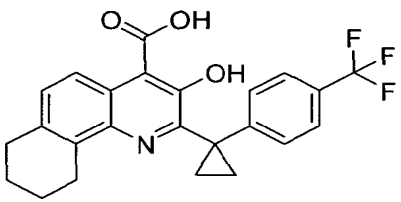
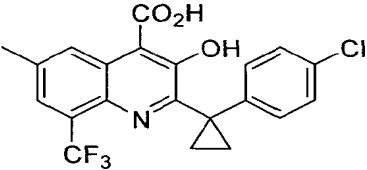
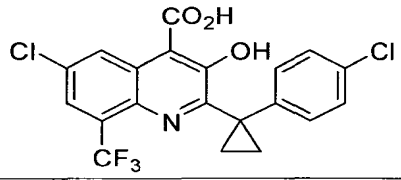
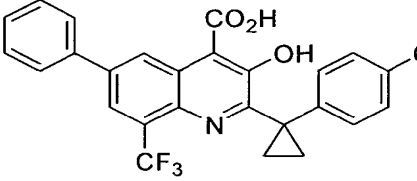
50	ácido 3-hidróxi-2-(1-(4-metóxi-fenil)ciclopropil)-8-(trifluoro-metil)quinolino-4-carboxílico		36
51	ácido 3-hidróxi-2-(1-(4-metóxi-fenil)ciclopropil)-7,8,9,10-tetraidrobenzo[h]-quinolino-4-carboxílico		38
52	ácido 3-hidróxi-8-(trifluoro-metil)-2-(1-(4-(trifluorometil)-fenil)ciclopropil)quinolino-4-carboxílico		47
53	ácido 2-(1-(4-bromofenil)ciclo-propil)-3-hidróxi-8-(trifluoro-metil)quinolino-4-carboxílico		64
54	ácido 2-(1-(3-clorofenil)ciclo-propil)-3-hidróxi-8-(trifluoro-metil)quinolino-4-carboxílico		66
55	ácido 2-(1-(2-clorofenil)ciclo-propil)-3-hidróxi-8-(trifluoro-metil)quinolino-4-carboxílico		57
56	ácido 3-hidróxi-2-(1-(4-(trifluorometóxi)fenil)ciclo-propil)-8-(trifluorometil)-quinolino-4-carboxílico		29

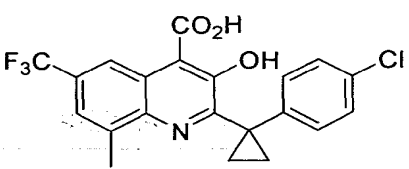
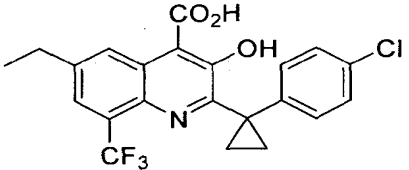
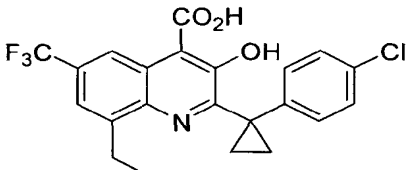
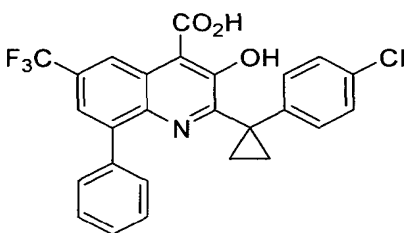
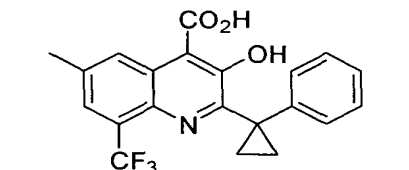
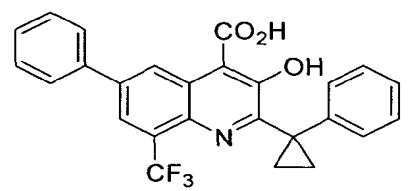
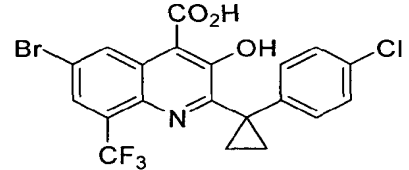
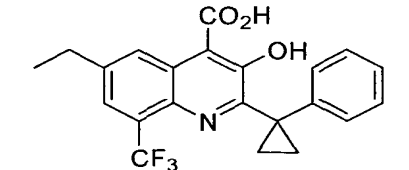
57	ácido 3-hidróxi-8-(trifluorometil)-2-(1-(3-(trifluorometil)-fenil)ciclopropil)quinolino-4-carboxílico		42
58	ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclo-butil)-3-hidróxi-8-(trifluorometil)-quinolino-4-carboxílico		≤10
59	ácido 3-hidróxi-2-(1-(tiofen-3-il)ciclopropil)-8-trifluorometil-quinolino-4-carboxílico		≤10
60	ácido 3-hidróxi-2-(1-(tiofen-2-il)ciclopropil)-8-(trifluorometil) quino line-4-carboxílico		15
61	ácido 2-(1-(4-fluorofenil)-ciclo-propil)-3-hidróxi-8-(trifluorometil)quinolin-4-carboxílico		56
62	ácido 2-(1-(4-fluorofenil)-ciclo-propil)-3-hidróxi-8-isopropil-quinolino-4-carboxílico		67
63	ácido 3-hidróxi-8-(trifluorometil)-2-(1-(2-(trifluorometil)-fenil)ciclopropil)quinolino-4-carboxílico		17

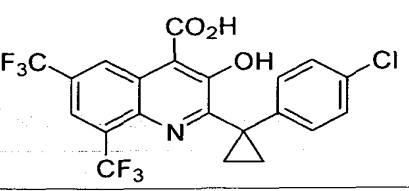
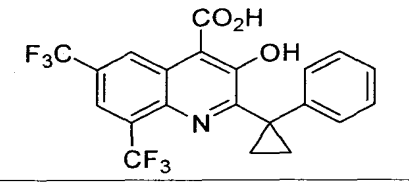
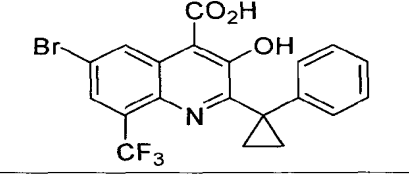
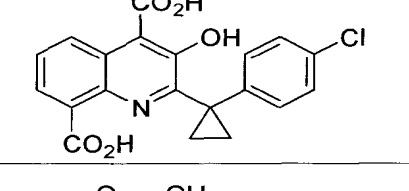
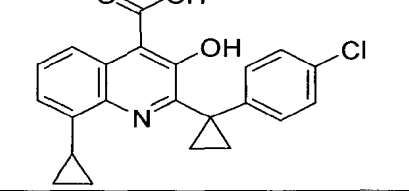
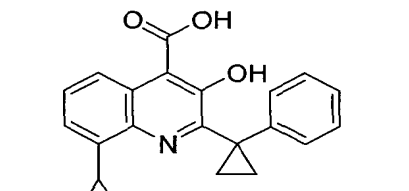
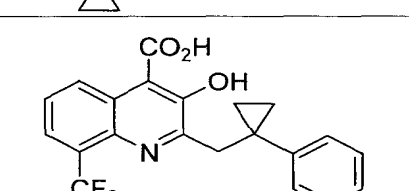
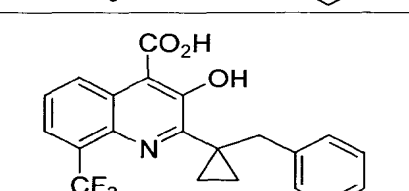
64	ácido 3-hidróxi-6,8-dimetil-2-(1-fenilciclopropil)quinolino-4-carboxílico		20
65	ácido 8-etil-2-(1-(4-fluorofenil)-ciclopropil)-3-hidroxiquinolino-4-carboxílico		31
66	ácido 7-etil-2-(1-(4-fluorofenil)-ciclopropil)-3-hidroxiquinolino-4-carboxílico		≤10
67	ácido 6-cloro-2-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-quinolino-4-carboxílico		≤10
68	ácido 7-cloro-2-(1-(4-fluorofenil)-ciclopropil)-3-hidróxi-quinolino-4-carboxílico		≤10
69	ácido 2-(1-(4-fluorofenil)ciclo-propil)-3-hidróxi-6,8-dimetil-quinolino-4-carboxílico		11
70	ácido 6-etil-2-(1-(4-fluorofenil)-ciclopropil)-3-hidroxiquinolino-4-carboxílico		10
71	ácido 2-(1-(4-fluorofenil)ciclo-propil)-3-hidróxi-8-(tiofen-3-il)quinolino-4-carboxílico		64
72	ácido 6-bromo-2-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-quinolino-4-carboxílico		12

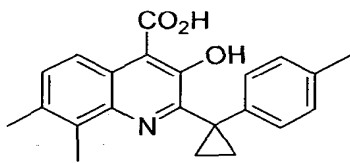
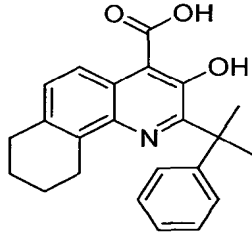
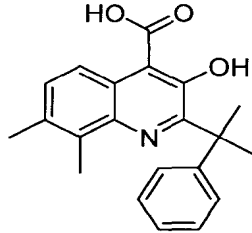
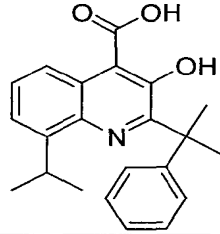
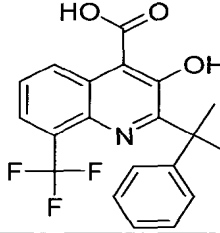
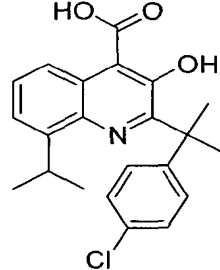
73	ácido 8-cloro-2-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-quinolino-4-carboxílico		≤10
74	ácido 7-bromo-2-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-quinolino-4-carboxílico		10
75	ácido 8-bromo-2-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-quinolino-4-carboxílico		≤10
76	ácido 2-(1-(4-fluorofenil)ciclo-propil)-8-(1,1,1,3,3,3-hexa-fluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-3-hidroxi-quinolino-4-carboxílico		43
77	ácido 2-(1-(4-fluorofenil)ciclo-propil)-3-hidróxi-8-fenil-quinolino -4-carboxílico		37
78	ácido 2-(1-(4-fluorofenil)ciclo-propil)-3-hidróxi-8-metil-quinolino-4-carboxílico		10
79	ácido 2-(1-(4-fluorofenil)ciclo-propil)-3-hidróxi-6-metóxi-quinolino-4-carboxílico		≤10
80	ácido 2-(1-(4-fluorofenil)ciclo-propil)-3-hidróxi-7,8,9,10-tetraidrobenzo[h]quinolino-4-carboxílico		59
81	ácido 2-(1-(4-fluorofenil)ciclo-propil)-3-hidróxi-7,8-dimetil-quinolino-4-carboxílico		23

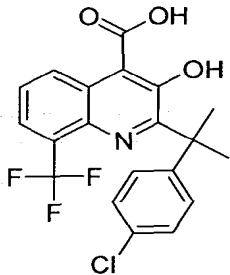
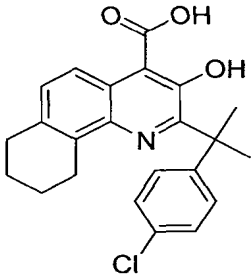
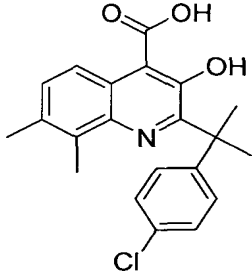
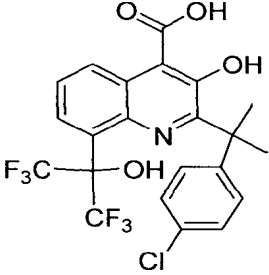
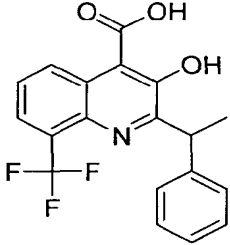
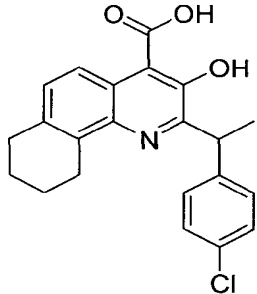
82	ácido 8-etil-2-(1-tolilciclopropil)-3-hidroxiquinolino-4-carboxílico		38
83	ácido 8-metil-2-(1-p-tolilciclopropil)-3-hidroxiquinolino-4-carboxílico		12
84	ácido 3-hidróxi-6,8-dimetil-2-(1-p-tolilciclopropil)-quinolino-4-carboxílico		11
85	ácido 8-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-3-hidróxi-2-(1-p-tolilciclopropil)-quinolino-4-carboxílico		59
86	ácido 3-hidróxi-8-isopropil-2-(1-p-tolilciclopropil)quinolino-4-carboxílico		54
87	ácido 8-etil-3-hidróxi-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)quinolino-4-carboxílico		61
88	ácido 3-hidróxi-8-isopropil-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)quinolino-4-carboxílico		34
89	ácido 7-etil-3-hidróxi-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-quinolino-4-carboxílico		10

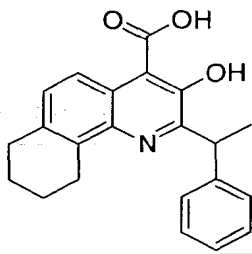
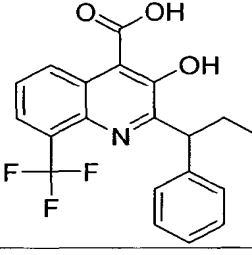
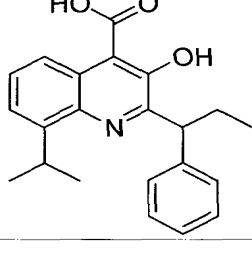
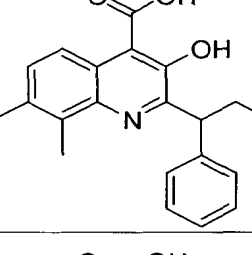
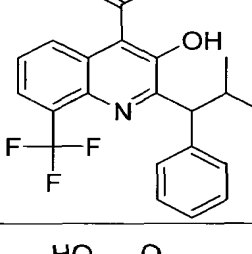
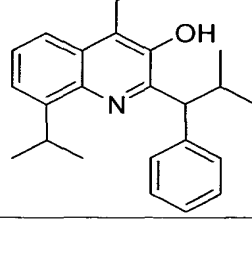
90	ácido 3-hidróxi-6-(trifluorometóxi)-2-(1-(4-trifluorometil)-fenil)ciclopropil)quinolino-4-carboxílico		47
91	ácido 3 -hidróxi-8-(tiofen-3-il)-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil) ciclopropil)quinolino-4-carboxílico		≤10
92	ácido 3-hidróxi-8-fenil-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-quinolino-4-carboxílico		≤10
93	ácido 3-hidróxi-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil) - 7,8,9,10-tetraidrobenzo[h]-quinolino-4-carboxílico		33
94	ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclo-propil)-3-hidróxi-6-metil-8-(trifluorometil)quino line-4-carboxílico		65
95	ácido 6-cloro-2-(1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil)-3-hidróxi-8-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico		≤10
96	ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclo-propil)-3-hidróxi-6-fenil-8-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico		≤10

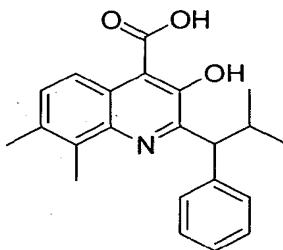
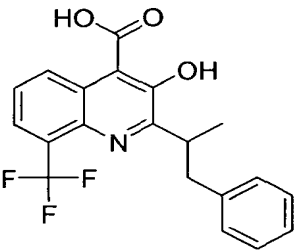
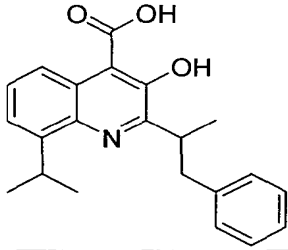
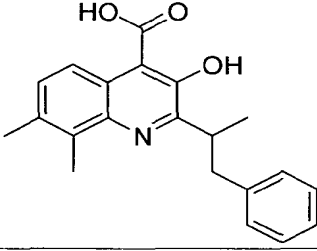
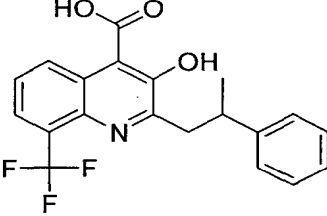
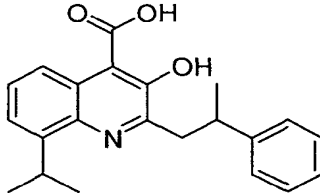
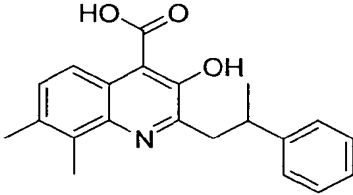
97	ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclo-propil)-3-hidróxi-8-metil-6-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico		40
98	ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclo-propil-6-etil-3-hidróxi-8-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico		≤10
99	ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclo-propil)-8-etil-3-hidróxi-6-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico		≤10
100	ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclo-propil)-3-hidróxi-8-fenil-6-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico		≤10
101	ácido 3-hidróxi-6-metil-2-(1-fenilciclopropil)-8-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico		40
102	ácido 3-hidróxi-6-fenil-2-(1-fenilciclopropil)-8-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico		≤10
103	ácido 6-bromo-2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-8-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico		≤10
104	ácido 6-etil-3-hidróxi-2-(1-fenilciclopropil)-8-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico		40

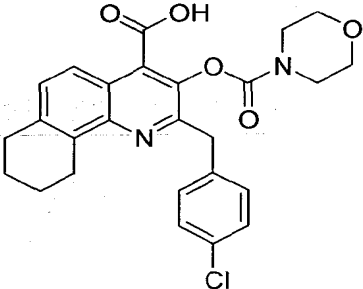
105	ácido 3-hidróxi-2-(1-(4-cloro-fenil)ciclopropil)-6,8-bis-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico		≤10
106	ácido 2-(1-(4-fenil)ciclopropil-3 -hidróxi-6,8-bis-trifluorometil)-quinolino-4-carboxílico		41
107	ácido 6-bromo-3-hidróxi-2-(1-fenilciclopropil)-8-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico		41
108	ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclo-propil)-3-hidroxiquinolino-4,8-dicarboxílico		12
109	ácido 2-(1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil)-8-ciclopropil-3-hidróxi-quinolino-4-carboxílico		57
110	ácido 8-ciclopropil-3-hidróxi-2-(1-fenil-ciclopropil)-quinolino-4-carboxílico		13
111	ácido 3 -hidróxi-2-(1-fenil-ciclo-propilmetil)-8-trifluorometil-quinolino-4-carboxílico		46
112	ácido 2-(1-benzilciclopropil)-3-hidróxi-8-trifluorometil-quinolino-4-carboxílico		43

113	ácido 3-hidróxi-7,8-dimetil-2-(1-p-tolil-ciclopropil)-quinolino-4-carboxílico		24
114	ácido 3-hidróxi-2-(2-fenilpropan-2-il)-7,8,9,10-tetraidro-benzo[h]-quinolino-4-carboxílico		69
115	ácido 3-hidróxi-7,8-dimetil-2-(2-fenilpropan-2-il)quinolino-4-carboxílico		60
116	ácido 3-hidróxi-8-isopropil-2-(2-fenilpropan-2-il)quinolino-4-carboxílico		68
117	ácido 3-hidróxi-2-(2-fenilpropan-2-il)-8-(trifluorometil)-quinolino-4-carboxílico		55
118	ácido 2-(2-(4-clorofenil)propan-2-il)-3-hidróxi-8-isopropil-quinolino-4-carboxílico		≤ 10

119	ácido 2-(2-(4-clorofenil)propan-2-il)-3-hidróxi-8-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico		≤ 10
120	ácido 2-(2-(4-clorofenil)propan-2-il)-3-hidróxi-7,8,9,10-tetraidrobenzo[h]quinolino-4-carboxílico		≤ 10
121	ácido 2-(2-(4-clorofenil)propan-2-il)-3-hidróxi-7,8-dimetilquinolino-4-carboxílico		56
122	ácido 2-(2-(4-clorofenil)propan-2-il)-8-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-3-hidroxiquinolino-4-carboxílico		≤ 10
123	ácido 3-hidróxi-2-(1-feniletíl)-8-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico		49
124	ácido 2-[1-(4-clorofenil)etil]-3-hidróxi-7,8,9,10-tetraidrobenzo[h]quinolino-4-carboxílico		≤ 10

125	ácido 3-hidróxi-2-(1-feniletíl)-7,8,9,10-tetraidrobenzo[h]-quinolino-4-carboxílico		90
126	ácido 3-hidróxi-2-(1-fenilpropil - 8-(trifluorometil)-quinolino-4-carboxílico		61
127	ácido 3-hidróxi-8-isopropil-2-(1-fenilpropil)quinolino-4-carboxílico		65
128	ácido 3-hidróxi-7,8-dimetil-2-(1-fenilpropil)quinolino-4-carboxílico		64
129	ácido 3-hidróxi-2-(2-metil-1-fenilpropil)-8-(trifluorometil)-quinolino-4-carboxílico		60
130	ácido 3-hidróxi-8-isopropil-2-(2-metil-1-fenilpropil)-quinolino-4-carboxílico		40

131	ácido 3-hidróxi-7,8-dimetil-2-(2-metil-1-fenilpropil)quinolino-4-carboxílico		90
132	ácido 3-hidróxi-2-(1-fenilpropan-2-il)-8-(trifluorometil)-quinolino-4-carboxílico		49
133	ácido 3-hidróxi-8-isopropil-2-(1-fenilpropan-2-il)quinolino-4-carboxílico		64
134	ácido 3-hidróxi-7,8-dimetil-2-(1-fenilpropan-2-il)quinolino-4-carboxílico		49
135	ácido 3-hidróxi-2-(2-fenilpropil)-8-(trifluorometil)-quinolino-4-carboxílico		46
136	ácido 3-hidróxi-8-isopropil-2-(2-fenilpropil)quinolino-4-carboxílico		64
137	ácido 3-hidróxi-7,8-dimetil-2-(2-fenilpropil)quinolino-4-carboxílico		31

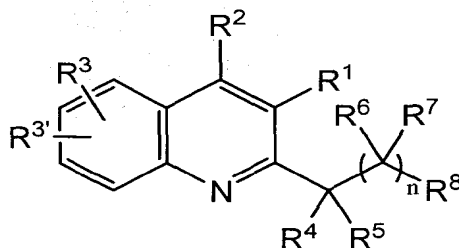
138	ácido 2-(4-clorobenzil)-3- [(morfolin-4-ilcarbonil)óxi]- 7,8,9,10-tetraidrobenzo[h]- quinolino-4-carboxílico		16
-----	---	--	----

Como aqueles habilitados na técnica avaliarão, numerosas mudanças e modificações podem ser feita às formas de realização descritas acima das presentes divulgações sem divergir do espírito das presentes divulgações. É intencionado que todas de tais variações caem dentro do

5 escopo das presentes divulgações.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto ou um sal, hidrato ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é da fórmula I:



I

em que:

5 R^1 é $-OR^9$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-C(S)R^{10}$, $-C(S)OR^9$, $-C(S)NR^{10}R^{11}$, $-C(NR^{10})R^{10}$, $-C(NR^{10})NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}NR^{11}$, $NR^{11}C(O)R^{10}$, $-NR^{11}C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{11}C(NR^{10})NR^{10}R^{11}$, $-NR^{11}S(O)_mR^{10}$, ou $-NR^{11}S(O)_mNR^{10}R^{11}$;

10 R^2 é $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$ ou um bioesótero do ácido carboxílico;

15 R^3 e $R^{3'}$, independentemente são H, $-CN$, $-NO_2$, halogênio, $-OR^9$, $-NR^{10}R^{11}$, $-S(O)_mR^{10}$, $-S(O)_mOR^9$, $-S(O)_mNR^{10}R^{11}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-C(S)R^{10}$, $-C(S)OR^9$, $-C(S)NR^{10}R^{11}$, $-C(NR^{10})NR^{10}R^{11}$, um grupo alquila C_{1-10} , um grupo alquenila C_{2-10} , um grupo alquinila C_{2-10} , um grupo cicloalquila C_{3-14} , um grupo arila C_{6-14} , um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros ou um grupo heteroarila de 5 a 14 membros em que cada um do grupo alquila C_{1-10} , do grupo alquenila C_{2-10} , do grupo alquinila C_{2-10} , do grupo cicloalquila C_{3-14} , do grupo arila C_{6-14} , do grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros e do grupo heteroarila de 5 a 14 membros opcionalmente é substituído com grupos 1-4 $-Z-R^{12}$; ou

20

R^3 e $R^{3'}$, juntos com os átomos de carbono aos quais cada um é ligado, formam um grupo cicloalquila C_{4-14} , um grupo arila C_{6-14} , um grupo cicloeteroarila de 4 a 14 membros ou um grupo heteroarila de 5 a 14 membros em que cada um do grupo cicloalquila C_{4-14} , do grupo arila C_{6-14} , do grupo

cicloeteroarila de 4 a 14 membros e do grupo heteroarila de 5 a 14 membros opcionalmente é substituído com grupos 1-4 -Z-R¹²;

R⁴ e R⁵ independentemente são H, um grupo alquila C₁₋₁₀, um grupo alquenila C₂₋₁₀, um grupo alquinila C₂₋₁₀, um grupo cicloalquila C₃₋₁₄, um grupo arila C₆₋₁₄, um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros ou um grupo heteroarila de 5 a 14 membros em que cada um do grupo alquila C₁₋₁₀, do grupo alquenila C₂₋₁₀, do grupo alquinila C₂₋₁₀, do grupo cicloalquila C₃₋₁₄, do grupo arila C₆₋₁₄, do grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros e do grupo heteroarila de 5 a 14 membros opcionalmente é substituído com grupos 1-4 -Z-R¹²; ou

R⁴ e R⁵, juntos com seu respectivo átomo de carbono comum, formam um grupo cicloalquila C₃₋₁₄, um grupo arila C₆₋₁₄, um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros ou um grupo heteroarila de 5 a 14 membros em que cada um do grupo cicloalquila C₃₋₁₄, do grupo arila C₆₋₁₄, do grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros e do grupo heteroarila de 5 a 14 membros opcionalmente é substituído com grupos 1-4 -Z-R¹²;

R⁶ e R⁷ em cada ocorrência, independentemente são H, um grupo alquila C₁₋₁₀, um grupo alquenila C₂₋₁₀, um grupo alquinila C₂₋₁₀, um grupo cicloalquila C₃₋₁₄, um grupo arila C₆₋₁₄, um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros ou um grupo heteroarila de 5 a 14 membros em que cada um do grupo alquila C₁₋₁₀, do grupo alquenila C₂₋₁₀, do grupo alquinila C₂₋₁₀, do grupo cicloalquila C₃₋₁₄, do grupo arila C₆₋₁₄, do grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros e do grupo heteroarila de 5 a 14 membros opcionalmente é substituído com grupos 1-4 -Z-R¹²; ou

R⁶ e R⁷, juntos com seu respectivo átomo de carbono comum, formam um grupo cicloalquila C₃₋₁₄, um grupo arila C₆₋₁₄, um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros ou um grupo heteroarila de 5 a 14 membros em que cada um do grupo cicloalquila C₃₋₁₄, do grupo arila C₆₋₁₄, do grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros e do grupo heteroarila de 5 a 14

membros opcionalmente é substituído com grupos 1-4 -Z-R¹²;

contanto que pelo menos um de R⁴ e R⁵ e R⁶ e R⁷, juntos com seu respectivo átomo de carbono comum, formem um grupo cicloalquila C₃₋₁₄, um grupo arila C₆₋₁₄, um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros ou um grupo heteroarila de 5 a 14 membros em que cada um do grupo cicloalquila C₃₋₁₄, do grupo arila C₆₋₁₄, do grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros e do grupo heteroarila de 5 a 14 membros opcionalmente é substituído com grupos 1-4 -Z-R¹²;

R⁸ é um grupo arila C₆₋₁₄ ou um grupo heteroarila de 5 a 14 membros em que cada um do grupo arila C₆₋₁₄ e do grupo heteroarila de 5 a 14 membros opcionalmente é substituído com grupos 1-4 -Z-R¹²;

R⁹ em cada ocorrência, independentemente é H, -C(O)R¹⁰, -C(O)NR¹⁰R¹¹, -C(S)R¹⁰, -C(S)NR¹⁰R¹¹, -C(NR¹⁰)R¹⁰, -C(NR¹⁰)NR¹⁰R¹¹, -S(O)_mR¹⁰, i-S(O)_mNR¹⁰R¹¹, um grupo alquila C₁₋₁₀, um grupo alquenila C₂₋₁₀, um grupo alquinila C₂₋₁₀, um grupo cicloalquila C₃₋₁₄, um grupo arila C₆₋₁₄, um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros ou um grupo heteroarila de 5 a 14 membros em que cada um do grupo alquila C₁₋₁₀, do grupo alquenila C₂₋₁₀, do grupo alquinila C₂₋₁₀, do grupo cicloalquila C₃₋₁₄, do grupo arila C₆₋₁₄, do grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros e do grupo heteroarila de 5 a 14 membros opcionalmente é substituído com grupos 1-4 -Z-R¹²;

R¹⁰ e R¹¹ em cada ocorrência, independentemente são H, -OH, -SH, -S(O)₂OH, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -Oalquila C₁₋₁₀, -C(O)-alquila C₁₋₁₀, -C(O)-Oalquila C₁₋₁₀, -Oarila C₆₋₁₄, -C(O)-arila C₆₋₁₄, C(O)-Oarila C₆₋₁₄, -C(S)N(alquila C₁₋₁₀)₂, -C(S)NH-alquila C₁₋₁₀, -C(O)NH-alquila C₁₋₁₀, -C(O)N(alquila C₁₋₁₀)₂, -C(O)NH-arila C₆₋₁₄, -S(O)_m alquila C₁₋₁₀, t-S(O)_m Oalquila C₁₋₁₀, um grupo alquila C₁₋₁₀, um grupo alquenila C₂₋₁₀, um grupo alquinila C₂₋₁₀, um grupo cicloalquila C₃₋₁₄, um grupo arila C₆₋₁₄, um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros ou um grupo heteroarila de 5 a 14 membros em que cada um do grupo alquila C₁₋₁₀, do grupo alquenila C₂₋₁₀, do

grupo alquinila C_{2-10} , do grupo cicloalquila C_{3-14} , do grupo arila C_{6-14} , do grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros e do grupo heteroarila de 5 a 14 membros opcionalmente é substituído com grupos 1-4 $-Z-R^{12}$;

5 R^{12} em cada ocorrência, independentemente é halogênio, $-CN$, $-NO_2$, oxo, $-O-Z-R^{13}$, $-NR^{13}-Z-R^{14}$, $-N(O)R^{13}-Z-R^{14}$, $-S(O)_mR^{13}$, $-S(O)_mO-Z-R^{13}$, $-S(O)_mNR^{13}-Z-R^{14}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)O-Z-R^{13}$, $-C(O)NR^{13}-Z-R^{14}$, $n-C(S)NR^{13}-Z-R^{14}$, $-Si(\text{alquila } C_{1-10})_3$, um grupo alquila C_{1-10} , um grupo alquenila C_{2-10} , um grupo alquinila C_{2-10} , um grupo cicloalquila C_{3-14} , um grupo arila C_{6-14} , um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros ou um grupo heteroarila de 5 a 14 membros em que cada um do grupo alquila C_{1-10} , do grupo alquenila C_{2-10} , do grupo alquinila C_{2-10} , do grupo cicloalquila C_{3-14} , do grupo arila C_{6-14} , do grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros e do grupo heteroarila de 5 a 14 membros opcionalmente é substituído com 1-4 $-Z-R^{15}$ grupos;

15 R^{13} e R^{14} em cada ocorrência, independentemente são H, $-OH$, $-SH$, $-S(O)_2OH$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-C(S)NH_2$, $-O\text{alquila } C_{1-10}$, $-C(O)-\text{alquila } C_{1-10}$, $-C(O)-O\text{alquila } C_{1-10}$, $-C(S)N(\text{alquila } C_{1-10})_2$, $-C(S)NH-\text{alquila } C_{1-10}$, $-C(O)NH-\text{alquila } C_{1-10}$, $-C(O)N(\text{alquila } C_{1-10})_2$, $-S(O)_m \text{alquila } C_{1-10}$, $-S(O)_m O\text{alquila } C_{1-10}$, um grupo alquila C_{1-10} , um grupo alquenila C_{2-10} , um grupo alquinila C_{2-10} , um grupo cicloalquila C_{3-14} , um grupo arila C_{6-14} , um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros ou um grupo heteroarila de 5 a 14 membros em que cada um do grupo alquila C_{1-10} , do grupo alquenila C_{2-10} , do grupo alquinila C_{2-10} , do grupo cicloalquila C_{3-14} , do grupo arila C_{6-14} , do grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros e do grupo heteroarila de 5 a 14 membros opcionalmente é substituído com grupos 1-4 $-Z-R^{15}$;

25 R^{15} em cada ocorrência, independentemente é halogênio, $-CN$, $-NO_2$, oxo, $-OH$, f) $-NH_2$, $-NH(\text{alquila } C_{1-10})$, $-N(\text{alquila } C_{1-10})_2$, $-S(O)_mH$, $-S(O)_m \text{alquila } C_{1-10}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_m O\text{alquila } C_{1-10}$, $-CHO$, $-C(O)-\text{alquila } C_{1-10}$, $-C(O)OH$, $-C(O)-O\text{alquila } C_{1-10}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH-\text{alquila } C_{1-10}$, $-$

$C(O)N(\text{alquila } C_{1-10})_2$, $-C(S)NH_2$, $-C(S)NH\text{-alquila } C_{1-10}$, $-C(S)N(\text{alquila } C_{1-10})_2$, $-S(O)_mNH_2$, $-S(O)_mNH(\text{alquila } C_{1-10})$, $-S(O)_mN(\text{alquila } C_{1-10})_2$, $-Si(\text{alquila } C_{1-10})_3$, um grupo alquila C_{1-10} , um grupo alquenila C_{2-10} , um grupo alquinila C_{2-10} , um grupo alcóxi C_{1-10} , um grupo halo alquila C_{1-10} , um grupo cicloalquila C_{3-14} , um grupo arila C_{6-14} , um grupo cicloeteroalquila de 3 a 14 membros ou um grupo heteroarila de 5 a 14 membros;

Z em cada ocorrência, independentemente é um grupo alquila C_{1-10} bivalente, um bivalente

Grupo alquenila C_{2-10} , um grupo alquinila C_{2-10} bivalente, um grupo haloalquila C_{1-10} bivalente ou uma ligação covalente;

m em cada ocorrência, independentemente é 0, 1 ou 2; e n é 0, 1 ou 2.

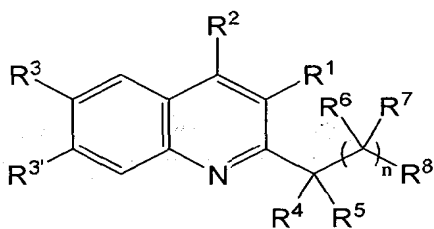
2. Composto ou um sal, hidrato ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo fato de que da R^1 é $-OR^9$, $-OC(O)R^{10}$ ou $-NR^{10}R^{11}$; em que R^9 , R^{10} e R^{11} são como definidos na reivindicação 1.

3. Composto ou um sal, hidrato ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado pelo fato de R^1 é $-OH$.

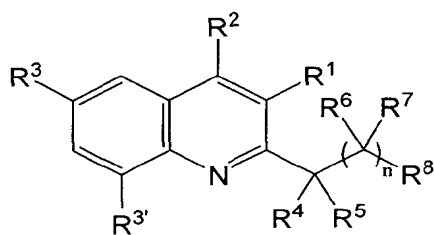
4. Composto ou um sal, hidrato ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^2 é $-C(O)OH$.

5. Composto ou um sal, hidrato ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto tem a fórmula Ia, fórmula Ib, fórmula Ic, fórmula Id, fórmula Ie ou fórmula If:

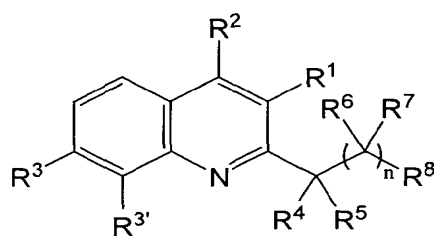
6



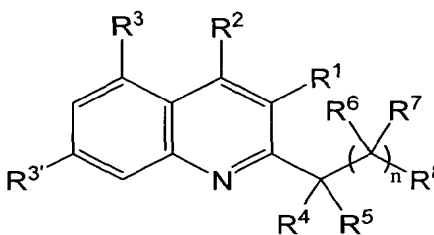
Ia,



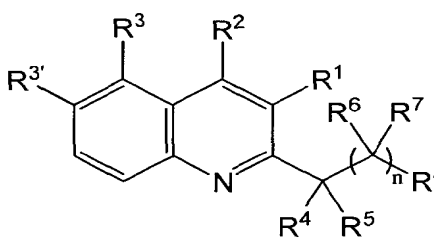
Ib,



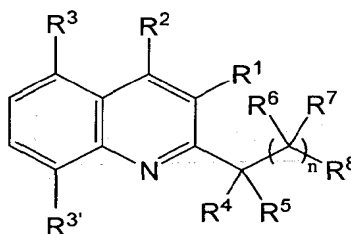
Ic,



Id,



Ie, ou



If,

em que $R^1, R^2, R^3, R^{3'}, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$ e n são como definido na reivindicação 1.

6. Composto ou um sal, hidrato ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^3 e $R^{3'}$ independentemente são H, halogênio, $-OR^9$, $-C(O)OR^9$, um grupo alquila C_{1-10} , um grupo cicloalquila C_{3-14} , um grupo arila C_{6-14} ou um grupo heteroarila de 5 a 14 membros em que cada um do grupo alquila C_{1-10} , do grupo cicloalquila C_{3-14} , do grupo arila C_{6-14} e do grupo heteroarila de 5 a 14 membros opcionalmente é substituído com grupos 1-4 $-Z-R^{12}$; e R^9, R^{12} e Z estão de acordo com a reivindicação

7. Composto ou um sal, hidrato ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^3 e $R^{3'}$ independentemente são H, halogênio, $-CF_3$, um grupo alquila C_{1-10} , um grupo cicloalquila C_{3-14} , $-CO_2H$, $-O$ alquila C_{1-10} , $-OCF_3$, $-C(CF_3)_2OH$, fenila ou um grupo heteroarila de 5 a 14 membros.

8. Composto ou um sal, hidrato ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que um de R^3 e $R^{3'}$ é H e o outro é $-CF_3$.

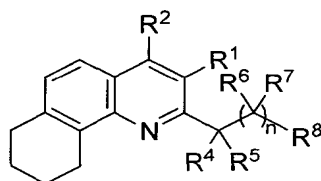
9. Composto ou um sal, hidrato ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que um de R^3 e $R^{3'}$ é $-C(CF_3)_2OH$.

10. Composto ou um sal, hidrato ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^3 e $R^{3'}$, juntos com os átomos de carbono aos quais cada um é ligado,

formam um grupo cicloalquila C_{4-14} ou um grupo cicloeteroarila de 4 a 14 membros em que cada um do grupo cicloalquila C_{4-14} e do grupo cicloeteroarila de 4 a 14 membros opcionalmente é substituído com grupos 1-4 -Z-R¹² e Z e R¹² são como definidos na reivindicação 1.

5 11. Composto ou um sal, hidrato ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 10 caracterizado pelo fato de que R³ e R^{3'}, juntos com os átomos de carbono aos quais cada um é ligado, forma um grupo cicloalquila C₆.

10 12. Composto ou um sal, hidrato ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que o composto tem a fórmula Ig:



Ig,

em que R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ e n estão de acordo com a reivindicação

15 13. Composto ou um sal, hidrato ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 12, caracterizado pelo fato de que pelo menos um de R⁴ e R⁵ e R⁶ e R⁷, juntos com seu respectivo átomo de carbono comum, formam um grupo cicloalquila C₃₋₁₄ opcionalmente é substituído com grupos 1-4 -Z-R¹² e Z e R¹² são como aqui definidos.

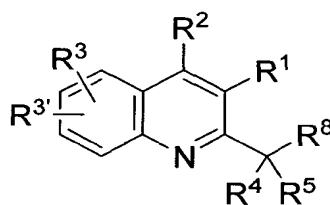
20 14. Composto ou um sal, hidrato ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que R⁴ e R⁵, juntos com seu átomo de carbono comum, formam um grupo cicloalquila C₃₋₁₄ opcionalmente é substituído com grupos 1-4 -Z-R¹² e Z e R¹² estão de acordo com a reivindicação 1.

25 15. Composto ou um sal, hidrato ou éster farmacologicamente

aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que R^4 e R^5 , juntos com seu átomo de carbono comum, formam um grupo ciclopropila ou um grupo ciclobutila.

16. Composto ou um sal, hidrato ou éster farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 15, caracterizado pelo fato de que n é 0.

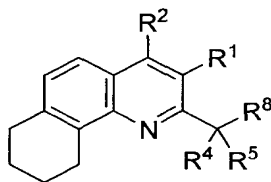
17. Composto ou um sal, hidrato ou éster farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 16 caracterizado pelo fato de que da o composto tem a fórmula II:



II,

em que R^4 e R^5 , juntos com seu átomo de carbono comum, formam um grupo cicloalquila C_{3-14} opcionalmente substituído com grupos 1-4 -Z- R^{12} e $R^1, R^2, R^3, R^3', R^8, R^{12}$ e Z são como definidos na reivindicação 1.

18. Composto ou um sal, hidrato ou éster farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que da o composto tem a fórmula IIg:

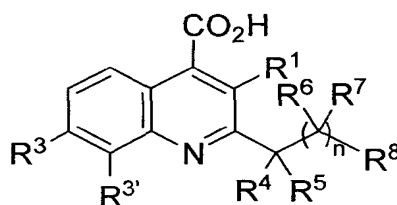


IIg,

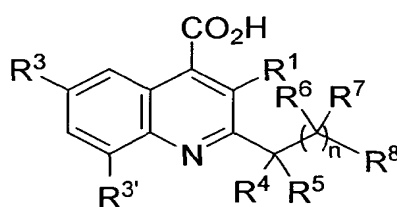
em que R^1, R^2, R^4, R^5 e R^8 estão de acordo com a reivindicação 1.

19. Composto ou um sal, hidrato ou éster farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 15, caracterizado pelo fato de que n é 1.

20. Composto ou um sal, hidrato ou éster farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 18, caracterizado pelo fato de que o composto tem a fórmula IVa ou a fórmula IVb:



IVa ou



IVb,

em que $R^1, R^3, R^{3'}, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$ e n estão de acordo com a reivindicação 1.

21. Composto ou um sal, hidrato ou éster farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 20, caracterizado pelo fato de que n é 1 e R^6 e R^7 independentemente são H ou um grupo alquila C_{1-6} em que o grupo alquila C_{1-6} opcionalmente é substituído com grupos 1-4 $-Z-R^{12}$ e Z e R^{12} estão de acordo com a reivindicação 1.

22. Composto ou um sal, hidrato ou éster farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 20, caracterizado pelo fato de que n é 1 e R^6 e R^7 , juntos com seu respectivo átomo de carbono comum, formam um grupo cicloalquila C_{3-14} opcionalmente substituído com grupos 1-4 $-Z-R^{12}$ e Z e R^{12} estão de acordo com a reivindicação 1.

23. Composto ou um sal, hidrato ou éster farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que R^6 e R^7 , juntos com seu respectivo átomo de carbono comum, formam

um grupo ciclopropila ou um grupo ciclobutila.

24. Composto ou um sal, hidrato ou éster farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que R^4 e R^5 independentemente são H ou um grupo alquila C_{1-6} opcionalmente substituído com grupos 1-4 -Z- R^{12} e Z e R^{12} estão de acordo com a reivindicação 1.

25. Composto ou um sal, hidrato ou éster farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 24, caracterizado pelo fato de que R^8 é um grupo arila C_{6-14} substituído com um halogênio, -O-Z- R^{13} , um grupo alquila C_{1-10} ou um grupo haloalquila C_{1-10} em que Z e R^{13} são como definidos na reivindicação 1.

26. Composto ou um sal, hidrato ou éster farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que R^8 é um grupo fenila substituído com um halogênio, -O-Z- R^{13} , um grupo alquila C_{1-10} ou um grupo haloalquila C_{1-10} em que Z e R^{13} estão de acordo com a reivindicação 1.

27. Composto ou um sal, hidrato ou éster farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionados de ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-8-(trifluorometóxi)quinolino-4-carboxílico; ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-8-etil-3-hidróxi-quinolino-4-carboxílico; ácido 8-sec-butil-2-(1-(4-clorofenil)ciclo-propil)-3-hidroxiquinolino-4-carboxílico; ácido 8-terc-butil-2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidroxiquinolino-4-carboxílico; ácido 8-cloro-2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidroxiquinolino-4-carboxílico; ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-8-fenilquinolino-4-carboxílico; ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-8-fluoro-3-hidroxiquinolino-4-carboxílico; ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidroxiquinolino-4-carboxílico; ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidroxiquinolino-4-carboxílico; ácido 8-bromo-2-(1-(4-

clorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-quinolino-4-carboxílico; e ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-6,8-dimetilquinolino-4-carboxílico.

28. Composto ou um sal, hidrato ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado de ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-8-metilquinolino-4-carboxílico; 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-7-etil-3-hidroxiquinolino-4-carboxílico; ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-7-metilquinolino-4-carboxílico; ácido 8-etil-3-hidróxi-2-(1-fenilciclopropil)quinolino-4-carboxílico; ácido 8-sec-butil-3-hidróxi-2-(1-fenilciclopropil)quinolino-4-carboxílico; ácido 7-cloro-2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-quinolino-4-carboxílico; ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-6-fluoro-3-hidroxiquinolino-4-carboxílico; ácido 6-bromo-2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidroxiquinolino-4-carboxílico; ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-6-metilquinolino-4-carboxílico; e ácido 2-(1-(4-cloro-fenil)ciclopropil)-3-hidróxi-6,8-dimetilquinolino-4-carboxílico.

29. Composto ou um sal, hidrato ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado de ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-6-(trifluorometóxi)quinolino-4-carboxílico; ácido 6-cloro-2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidroxi-quinolino-4-carboxílico; ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3,6-diidroxiquinolino-4-carboxílico; ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-6-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico; ácido 2-(1-(4-cloro-fenil)ciclopropil)-3-hidróxi-6-isopropilquinolino-4-carboxílico; ácido 7-cloro-3-hidróxi-2-(1-fenilciclopropil)quinolino-4-carboxílico; ácido 6-etil-3-hidróxi-2-(1-fenilciclopropil)quinolino-4-carboxílico; ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3,6-diidroxiquinolino-4-carboxílico; e ácido 6-cloro-3-hidróxi-2-(1-fenilciclopropil)quinolino-4-carboxílico.

30. Composto ou um sal, hidrato ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionados de ácido 3-hidróxi-8-metil-2-(1-fenilciclopropil)quinolino-4-carboxílico; ácido 3-hidróxi-2-(1-fenilciclopropil)-6-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico; ácido 3-hidróxi-6-metil-2-(1-fenilciclopropil)quinolino-4-carboxílico; ácido 3-hidróxi-2-(1-fenilciclopropil)-8-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico; ácido 3-hidróxi-2-(1-fenilciclopropil)-8-(tiofen-3-il)-quinolino-4-carboxílico; ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-7,8,9,10-tetraidrobenczo[h]quinolino-4-carboxílico; ácido 2-(1-(4-cloro-fenil)ciclopropil)-3-hidróxi-8-(tiofen-3-il)quinolino-4-carboxílico; ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-8-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico; ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-8-isopropil-quinolino-4-carboxílico; e ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-7,8-dimetilquinolino-4-carboxílico.

31. Composto ou um sal, hidrato ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionados de ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-8-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)-3-hidroxiquinolino-4-carboxílico; ácido 3-hidróxi-2-(1-fenilciclo-propil)-7,8,9,10-tetraidrobenczo[h]quinolino-4-carboxílico; ácido 3-hidróxi-7,8-dimetil-2-(1-fenilciclopropil)quinolino-4-carboxílico; ácido 3-hidróxi-8-isopropil-2-(1-fenilciclopropil)quinolino-4-carboxílico; ácido 3-hidróxi-8-fenil-2-(1-fenilciclopropil)quinolino-4-carboxílico; ácido 3-hidróxi-2-(1-fenilciclopropil)-8-(trifluorometóxi)quinolino-4-carboxílico; ácido 8-cloro-3-hidróxi-2-(1-fenilciclopropil)quinolino-4-carboxílico; ácido 6-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)-3-hidróxi-2-(1-fenilciclopropil)quinolino-4-carboxílico; ácido 8-(1,1,1, 3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)-3-hidróxi-2-(1-fenilciclopropil)-quinolino-4-carboxílico; e ácido 3-hidróxi-2-(1-(4-metoxifenil)ciclo-propil)-8-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico.

32. Composto ou um sal, hidrato ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionados de ácido 3-hidróxi-2-(1-(4-metoxifenil)ciclopropil)-7,8,9,10-tetraidrobenzo[h]-quinolino-4-carboxílico;

5 ácido 3-hidróxi-8-(trifluorometil)-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)quinolino-4-carboxílico; ácido 2-(1-(4-bromofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-8-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico; ácido 2-(1-(3-clorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-8-(trifluoro-metil)quinolino-4-carboxílico; ácido 2-(1-(2-clorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-8-
10 (trifluorometil)quinolino-4-carboxílico; ácido 3-hidróxi-2-(1-(4-(trifluorometóxi)fenil)ciclopropil)-8-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico; ácido 3-hidróxi-8-(trifluorometil)-2-(1-(3-(trifluorometil)-fenil)ciclopropil)quinolino-4-carboxílico; ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclo-
15 butil)-3-hidróxi-8-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico; ácido 3-hidróxi-2-(1-(tiofen-3-il)ciclopropil)-8-(trifluorometil)quinolin-4- carboxílico; e ácido 3-hidróxi-2-(1-(tiofen-2-il)ciclopropil)-8-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico.

33. Composto ou um sal, hidrato ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato
20 de que o composto é selecionado de ácido 2-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-8-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico; ácido 2-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-8-isopropil-quinolino-4-carboxílico; ácido 3-hidróxi-8-(trifluorometil)-2-(1-(2-(tri-
25 fluorometil)fenil)ciclopropil)quinolino-4-carboxílico; ácido 3-hidróxi-6,8-dimetil-2-(1-fenilciclopropil)quinolino-4-carboxílico; ácido 8-etil-2-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-3-hidroxiquinolino-4-carboxílico; ácido 7-etil-2-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-3-hidroxiquinolino-4-carboxílico; ácido 6-cloro-2-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-3-hidroxiquinolino-4-carboxílico; ácido 7-cloro-2-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-quinolino-4-carboxílico; ácido 2-(1-

(4-fluorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-6,8-dimetilquinolino-4-carboxílico; e
 ácido 6-etil-2-(1-(4-fluorofenil)-ciclopropil)-3-hidroxiquinolino-4-carboxílico.

34. Composto ou um sal, hidrato ou éster farmaceuticamente
 5 aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato
 de que o composto é selecionado de ácido 2-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-3-
 hidróxi-8-(tiofen-3-il)quinolino-4-carboxílico; ácido 6-bromo-2-(1-(4-
 fluorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-quinolino-4-carboxílico; ácido 8-cloro-2-(1-
 (4-fluorofenil)ciclopropil)-3-hidroxiquinolino-4-carboxílico; ácido 7-bromo-
 10 2-(1-(4-fluorofenil)ciclo-propil)-3-hidroxiquinolino-4-carboxílico; ácido
 8-bromo-2-(1-(4-fluoro-fenil)ciclopropil)-3-hidroxiquinolino-4-carboxílico;
 ácido 2-(1-(4-fluoro-fenil)ciclopropil)-8-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-
 hidroxipropan-2-il)-3-hidroxiquinolino-4-carboxílico; ácido 2-(1-(4-
 fluorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-8-fenilquinolino-4-carboxílico; ácido 2-(1-
 15 (4-fluorofenil)ciclo-propil)-3-hidróxi-8-metilquinolino-4-carboxílico; ácido 2-
 (1-(4-fluoro-fenil)ciclopropil)-3-hidróxi-6-metoxiquinolino-4-carboxílico; e
 ácido 2-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-7,8,9,10-tetraidrobenzo[h]-
 quinolino-4-carboxílico.

35. Composto ou um sal, hidrato ou éster farmaceuticamente
 20 aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato
 de que o composto é selecionado de ácido 2-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-3-
 hidróxi-7,8-dimetilquinolino-4-carboxílico; ácido 8-etil-2-(1-tolilciclopropil)-
 3-hidroxiquinolino-4-carboxílico; ácido 8-metil-2-(1-ptolilciclopropil)-3-
 hidroxiquinolino-4-carboxílico; ácido 3-hidróxi-6,8-dimetil-2-(1-p-
 25 tolilciclopropil)quinolino-4-carboxílico; ácido 8-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-
 hidroxipropan-2-il)-3-hidróxi-2-(1-p-tolilciclopropil)quinolino-4-carboxílico;
 ácido 3-hidróxi-8-isopropil-2-(1-p-tolilciclopropil)quinolino-4-carboxílico;
 ácido 8-etil-3-hidróxi-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)quinolino-4-
 carboxílico; ácido 3-hidróxi-8-isopropil-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)-

ciclopropil)-quinolino-4-carboxílico; ácido 7-etil-3-hidróxi-2-(1-(4-(trifluorometil)-fenil)ciclopropil)quinolino-4-carboxílico; e ácido 3-hidróxi-6-(trifluorometóxi)-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-quinolino-4-carboxílico.

5 36. Composto ou um sal, hidrato ou éster farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado de ácido 3-hidróxi-8-(tiofen-3-il)-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)quinolino -4-carboxílico; ácido 3-hidróxi-8-fenil-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclo-propil)quinolino-4-carboxílico; ácido
10 3-hidróxi-2-(1-(4-(trifluorometil)-fenil)ciclopropil)-7,8,9,10-tetraidrobenzo[h]quinolino-4-carboxílico; ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-6-metil-8-(trifluorometil)-quinolino-4-carboxílico; ácido 6-cloro-2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-8-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico; ácido 2-(1-(4-cloro-fenil)ciclopropil)-
15 3-hidróxi-6-fenil-8-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico; ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-8-metil-6-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico; ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclo-propil-6-etil-3-hidróxi-8-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico; ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-
20 8-etil-3-hidróxi-6-(trifluorometil)quino-lino-4-carboxílico; e ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-hidróxi-8-fenil-6-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico.

37. Composto ou um sal, hidrato ou éster farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado de ácido 3-hidróxi-6-metil-2-(1-fenilciclopropil)-8-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico; ácido 3-hidróxi-6-fenil-2-(1-fenilciclopropil)-8-(trifluoro-metil)quinolino-4-carboxílico; ácido
25 6-bromo-2-(1-(4-clorofenil)ciclo-propil)-3-hidróxi-8-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico; ácido 6-etil-3-hidróxi-2-(1-fenilciclopropil)-8-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico; ácido 3-hidróxi-2-

(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-6,8-bis(tri-fluorometil)quinolino-4-carboxílico;
 ácido 2-(1-(4-fenil)ciclopropil-3-hidróxi-6,8-bis-(trifluorometil)quinolino-4-
 carboxílico; ácido 6-bromo-3-hidróxi-2-(1-fenilciclopropil)-8-
 (trifluorometil)quinolino-4-carboxílico; ácido 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-
 5 3-hidroxiquinolino-4,8-dicarboxílico; ácido 2-(1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil)-
 8-ciclopropil-3-hidróxi-quinolino-4-carboxílico; ácido 8-ciclopropil-3-
 hidróxi-2-(1-fenil-ciclopropil)-quinolino-4-carboxílico; ácido 3-hidróxi-2-(1-
 fenil-ciclopropilmetil)-8-trifluorometil-quinolino-4-carboxílico; ácido 2-(1-
 benzilciclopropil)-3-hidróxi-8-trifluorometil-quinolino-4-carboxílico; e ácido
 10 3-hidróxi-7,8-dimetil-2-(1-p-tolil-ciclopropil)-quinolino-4-carboxílico.

38. Composto ou um sal, hidrato ou éster farmacêuticamente
 aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é selecionado de ácido 3-
 hidróxi-2-(2-fenilpropan-2-il)-7,8,9,10-tetraidrobenzo[h]-quinolino-4-
 carboxílico; ácido 3-hidróxi-7,8-dimetil-2-(2-fenilpropan-2-il)quinolino-4-
 15 carboxílico; ácido 3-hidróxi-8-isopropil-2-(2-fenilpropan-2-il)quinolino-4-
 carboxílico; ácido 3-hidróxi-2-(2-fenilpropan-2-il)-8-
 (trifluorometil)quinolino-4-carboxílico; ácido 2-(2-(4-clorofenil)propan-2-il)-
 3-hidróxi-8-isopropilquinolino-4-carboxílico; ácido 2-(2-(4-cloro-
 fenil)propan-2-il)-3-hidróxi-8-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico; ácido
 20 2-(2-(4-clorofenil)propan-2-il)-3-hidróxi-7,8,9,10-tetraidrobenzo-
 [h]quinolino-4-carboxílico; ácido 2-(2-(4-clorofenil)propan-2-il)-3-hidróxi-
 7,8-dimetilquinolino-4-carboxílico; ácido 2-(2-(4-clorofenil)-propan-2-il)-8-
 (1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-3-hidróxi-quinolino-4-
 carboxílico; ácido 3-hidróxi-2-(1-feniletil)-8-(trifluoro-metil)quinolino-4-
 25 carboxílico; ácido 2-[1-(4-clorofenil)etil]-3-hidróxi-7,8,9,10-
 tetraidrobenzo[h]quinolino-4-carboxílico; ácido 3-hidróxi-2-(1-feniletil)-
 7,8,9,10-tetraidrobenzo[h]quinolino-4-carboxílico; ácido 3-hidróxi-2-(1-
 fenilpropil)-8-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico; ácido 3-hidróxi-7,8-
 dimetil-2-(1-fenilpropil)quinolino-4-carboxílico; ácido 3-hidróxi-2-(2-metil-

1-fenilpropil)-8-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico; ácido 3-hidróxi-8-isopropil-2-(2-metil-1-fenilpropil)quinolino-4-carboxílico; ácido 3-hidróxi-7,8-dimetil-2-(2-metil-1-fenilpropil)-quinolino-4-carboxílico; ácido 3-hidróxi-2-(1-fenilpropan-2-il)-8-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico; ácido 3-hidróxi-8-isopropil-2-(1-fenilpropan-2-il)quinolino-4-carboxílico; ácido 3-hidróxi-7,8-dimetil-2-(1-fenilpropan-2-il)quinolino-4-carboxílico; ácido 3-hidróxi-2-(2-fenilpropil)-8-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico; ácido 3-hidróxi-8-iso-propil-2-(2-fenilpropil)quinolino-4-carboxílico; ácido 3-hidróxi-7,8-dimetil-2-(2-fenilpropil)quinolino-4-carboxílico; e ácido 2-(4-clorobenzil)-3-[(morfolin-4-ilcarbonil)óxi]-7,8,9,10-tetraidrobenzo[h]-quinolino-4-carboxílico.

39. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto ou um sal, hidrato ou éster farmaceuticamente aceitável do mesmo como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 38 e um carreador ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

40. Método para inibir a adesão intracelular mediada pela selectina em um mamífero, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao dito mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 38 ou um sal, hidrato ou éster farmaceuticamente aceitável do mesmo.

41. Método para tratar ou prevenir uma doença em um mamífero, a doença sendo trombose, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 38 ou uma forma de sal, hidrato ou éster farmaceuticamente aceitável do mesmo.

42. Método para tratar ou prevenir uma doença ou distúrbio em um mamífero, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como

definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 38 ou uma forma de sal, hidrato ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a doença ou distúrbio são selecionados de aterosclerose, aterotrombose, restenose, infartação miocárdica, reperfusão isquêmica, síndrome de Reynauld, doença do intestino inflamatório, osteoartrite, síndrome da angústia respiratória aguda, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), efisema, inflamação pulmonar, reação de hipersensibilidade do tipo retardada, fibrose pulmonar idiopática, fibrose cística, lesão térmica, acidente vascular cerebral, encefalomielite alérgica experimental, síndrome da lesão de órgão múltiplo secundário a trauma, dermatose neutrofílica (doença de Sweet), glomerulonefrite, colite ulcerativa, doença de Crohn, enterocolite necrotizante, toxicidade induzida citocina, gengivite, periodontite, síndrome urêmica hemolítica, psoríase, lupus eritematoso sistêmico, tireoidite autoimune, esclerose múltipla, artrite reumatóide, esclerite, doença de Grave, efeitos colaterais imunologicamente mediados de tratamento associado com a hemodiálise ou leucaferese, síndrome de associada com a transfusão de granulócito, trombose de veia profunda, síndrome pós trombolítica, angina instável, ataques isquêmicos transitórios, doença vascular periférica, metástase associada com o câncer, anemia de célula falciforme, rejeição de transplante de órgão e insuficiência cardíaca congestiva.

43. Uso de um composto ou de uma forma de sal, hidrato ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo, como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 38, caracterizado pelo fato de ser para fabricar um medicamento para tratar ou prevenir uma doença ou distúrbio em um mamífero em que a doença ou distúrbio é selecionado de aterosclerose, aterotrombose, restenose, infartação do miocárdio, reperfusão isquêmica, síndrome de Reynauld, doença do intestino inflamatório, osteoartrite, síndrome da angústia respiratória aguda, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), efisema, inflamação pulmonar, reação de hipersensibilidade

do tipo retardada, fibrose pulmonar idiopática, fibrose cística, lesão térmica, acidente vascular cerebral, encefalomielite alérgica experimental, síndrome da lesão de órgão múltiplo secundário a trauma, dermatose neutrofílica (doença de Sweet), glomerulonefrite, colite ulcerativa, doença de Crohn, enterocolite
5 necrotizante, toxicidade induzida citocina, gengivite, periodontite, síndrome urêmica hemolítica, psoríase, lupus eritematoso sistêmico, tireoidite autoimune, esclerose múltipla, artrite reumatóide, esclerite, doença de Grave, efeitos colaterais imunologicamente mediados de tratamento associado com a hemodiálise ou leucaferese, síndrome de associada com a transfusão de
10 granulócito, trombose de veia profunda, síndrome pós trombolítica, angina instável, ataques isquêmicos transitórios, doença vascular periférica, metástase associada com o câncer, anemia de célula falciforme, rejeição de transplante de órgão e insuficiência cardíaca congestiva.

RESUMO

“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODOS PARA INIBIR A ADESÃO INTRACELULAR MEDIADA PELA SELECTINA, E PARA TRATAR OU PREVENIR UMA DOENÇA OU DISTÚRBIO EM UM MAMÍFERO, E, USO DE UM COMPOSTO”

As presentes divulgações dizem respeito a novos compostos da fórmula I: em que as variáveis constituintes são como aqui definidas. Os compostos das presentes divulgações podem atuar como antagonistas das proteínas de adesão mamíferas conhecidas como selectinas. Métodos para tratar ou prevenir distúrbios mediados pela selectina são fornecidos, que incluem a administração destes compostos em uma quantidade terapeuticamente eficaz.