

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

(21) **PI0707028-4 A2**

(22) Data de Depósito: 23/02/2007
(43) Data da Publicação: 12/04/2011
(RPI 2101)



(51) *Int.Cl.:*
A61P 29/00
A61K 31/4704
A61K 31/4709
C07D 401/06
C07D 401/12
C07D 405/12
C07D 409/12
C07D 215/227

(54) Título: **MÉTODO PARA ALCAÇAR UM EFEITO EM UM PACIENTE, COMPOSTO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA**

(30) Prioridade Unionista: 24/02/2006 US 60/776.561, 02/10/2006 US 60/848.696, 02/10/2006 US 60/848.696, 24/02/2006 US 60/776.561

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

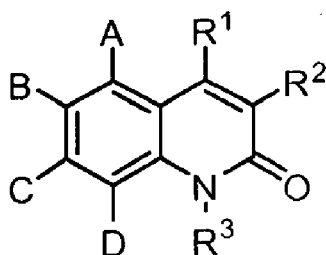
(72) Inventor(es): ANDREW K. LINDSTROM, CELINE BONNEFOUS, CHRISTIAN A. HASSIG, HUI ZHUANG, JEFFREY R. ROPPE, JOSEPH E. PAYNE, NICHOLAS D. SMITH, SERGIO G. DURON, STEWART A. NOBLE, XIAOHONG CHEN

(74) Procurador(es): David Nascimento Advogados Associados

(86) Pedido Internacional: PCT US07062769 de 23/02/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/117778 de 18/10/2007

(57) Resumo: MÉTODO PALRA ALCANÇAR UM EFEITO EM UM PACIENTE, COMPOSTO E COMPOSIÇÃO FARMACEUTICA. A presente invenção refere-se a novas quinolonas de Fórmula (1) que inibem sintase NOS induzíveis junto com métodos de sintetização e uso de compostos incluindo métodos para inibição ou modulação de síntese de óxido nítrico e/ou níveis de óxido nítrico baixos em um paciente administrando os compostos para o tratamento de doenças.



(I)



MÉTODO PARA ALCANÇAR UM EFEITO EM UM PACIENTE,
COMPOSTO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção é dirigida a novos compostos e
5 composições de quinolona e a sua aplicação farmacêutica para
o tratamento de doença. Métodos de inibição da atividade de
óxido nítrico sintase, em um ser humano ou animal são também
fornecidos para o tratamento da doença.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

10 O óxido nítrico (NO) está envolvido na regulação de
muitos processos fisiológicos, bem como a fisiopatologia de
uma série de doenças. É sintetizado enzimaticamente a partir
de L-arginina em numerosos tipos de células e tecidos em três
diferentes isoformas da enzima NO sintase (NOS). Duas destas
15 isoformas, NOS endotelial (Enos) e NOS neuronal (nNOS) são
expressadas em uma maneira constitutiva e são
cálcio/calmodulina dependentes. A NOS Endotelial é expressa
pelo endotélio e outros tipos de células e está envolvida na
homeostase cardiovascular. A NOS Neuronal está
20 constitutivamente presente em ambos os sistemas, nervoso
central e periférico, onde NO atua como um neurotransmissor.
Sob condições fisiológicas normais, estas formas
constitutivas da NOS gera baixo níveis transitórios de NO em
resposta a aumentos nas concentrações intracelulares de
25 cálcio. Estes baixos níveis de NO atuam para regular a
pressão arterial, aderência de plaquetas, mobilidade
gastrointestinal, tom broncomotor e neurotransmissão.

Em contraste, a terceira isoforma da NOS, NOS
induzível (iNOS), uma enzima praticamente independente de
30 cálcio, está ausente em células em repouso, mas é rapidamente
expressada em praticamente todas as células nucleares de
mamíferos, em resposta a estímulos como endotoxinas e/ou
citocinas. A isoforma indutível nem é estimulada pelo cálcio

nem bloqueada por antagonistas de calmodulina. Ela contém vários co-fatores ligados fortemente, incluindo FMN, FAD e tetrahydrobiopterina. A isoforma induzível de óxido nítrico sintase (NOS2 ou iNOS) é expressada em praticamente todas as
5 células nucleares de mamíferos após a exposição a citocinas inflamatórias ou lipopolisacarídeos.

A enzima iNOS sintase é um composto homodímero de 130kDa subunidades. Cada subunidade compreende um domínio oxigenase e um domínio redutase. Importante mencionar, que a
10 dimerização da iNOS sintase é requerida para a atividade enzimática. Se o mecanismo de dimerização é interrompido, a produção de óxido nítrico através da enzima NOS indutível é inibida.

A presença de iNOS nos macrófagos e células
15 epiteliais do pulmão é significativa. Uma vez presente, a iNOS sintetiza 100-1000 vezes mais NO do que enzimas constitutivas sintetizam e por períodos prolongados. Esta produção excessiva de NO e metabólitos resultantes de NO-derivados (por exemplo, peroxinitrito) produz toxicidade
20 celular e danos teciduais que contribuem para a fisiopatologia de uma série de doenças, desordens e condições.

O óxido nítrico gerado pela forma induzível da NOS também tem sido implicado na patogenia de doenças
25 inflamatórias. Em animais experimentais, hipotensão induzida por lipopolisacarídeos ou necrose tumoral via fator alfa que pode ser revertida por inibidores da NOS. As condições que levam à hipotensão citocina-induzível incluem choque séptico, hemodiálise e terapêutica com interleucina em pacientes com
30 câncer. Um inibidor iNOS tem sido revelado a ser eficaz no tratamento de hipotensão citocina-induzível, doença inflamatória intestinal, isquemia cerebral, osteoartrite, asma e neuropatias como neuropatia diabética e neuralgia pós-

herpética.

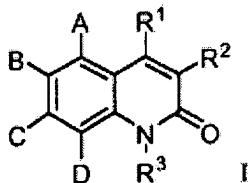
Além disso, o óxido nítrico localizado em grandes quantidades em tecidos inflamados tem sido demonstrado a induzir dor local e reforçar a central, bem como, estímulos periféricos. Porque o óxido nítrico produzido por uma resposta inflamatória é pensado para ser sintetizado por iNOS, a inibição da dimerização iNOS produz tanto analgesia corretiva e profilática nos pacientes.

Assim, em situações em que a superprodução do óxido nítrico é deletério, seria vantajoso encontrar um inibidor específico de iNOS para reduzir a produção de NO. Portanto, dado o importante papel fisiológico desempenhado pela isoforma NOS constitutiva, é essencial que a inibição de iNOS tenha menos efeito possível sobre a atividade de eNOS e nNOS.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Novos compostos e composições farmacêuticas que inibem a indução do monômero da NOS sintase têm sido encontrados juntamente com métodos de síntese e utilização dos compostos incluindo métodos para o tratamento de doenças mediada por iNOS um paciente pela administração de compostos.

A presente invenção divulga uma classe de compostos, útil no tratamento de distúrbios mediado por iNOS e condições, definida pela fórmula estrutural I:



onde:

R1 é selecionado a partir do grupo consistindo em acila, alquila, alquilenos, aminoalquila, amidaalquila, alquinila, amida, amina, aminoalquila, arila, arilaalquila, arilaalcóxi, arilaamina, arilaaminoalquila, arilatia,

carbóxi, cicloalquila, ésteres, éteres, halo, haloalcóxi, haloalquila, heteroarila, heteroarilaalquila, heteroarilaamina, heteroarilaaminoalquila, heterocicloalquila, heterocicloalquillquila, hidrazinila, 5 hidrogênio, imina, tio, sulfonato, sulfonilamina e sulfonilaminoalquila, qualquer dos quais pode ser opcionalmente substituído;

R2 é selecionado a partir do grupo consistindo em acila, alcóxi, alcoxialquila, alquila, alquilenos, 10 alquilamina, alquinil, alquilimina, amida, amina, arila, carbóxi, ciano, cicloalquila, éster, halo, haloalquila, heteroarila, heterocicloalquila e hidrogênio, qualquer dos quais pode ser opcionalmente substituído, ou, alternativamente, R2 podem combinar com R1 para formar 15 heterocicloalquila, em que pode ser opcionalmente substituído;

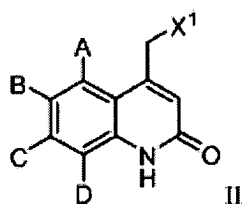
R3 é selecionado a partir do grupo consistindo em alquila, amina, arilaalquila, arila, cicloalquila, haloalquila, heteroarilaalquila, heterocicloalquila e 20 hidrogênio, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído; e

A, B, C ou D são, cada um, independentemente selecionados a partir de grupo consistindo em acila, alcóxi, alquila alquilenos, alquilamina, alquinil, amida, amina, 25 aminossulfonila, arila, arilaalcóxi, arilaamina, arilatio, carbóxi, cicloalquila, ésteres, éteres, halo, haloalcóxi, haloalquila, heteroarila, heteroarilaamina, heterocicloalquila, hidrazinila, hidrogênio, imino, tio, sulfonato e sulfonilamina, qualquer dos quais pode ser 30 opcionalmente substituído, ou, alternativamente, por dois ou mais de A, B, C, D podem combinar-se para formar arila, cicloalquila, heteroarila ou heterocicloalquila, qualquer dos quais pode ser opcionalmente substituída.

Compostos de acordo com a presente invenção que possuem utilidade inibindo a atividade iNOS, e podem ser utilizados no tratamento e profilaxia de uma doença ou condição em que INOS desempenha um papel ativo. Assim, no
 5 amplo aspecto, a presente invenção fornece também composições farmacêuticas compreendendo um ou mais dos compostos da presente invenção junto com veículo farmaceuticamente aceitável, bem como métodos de fabricação e uso dos compostos e composições. Em certas modalidades, a presente invenção
 10 fornece métodos para inibir INOS. Em outras modalidades, a presente invenção fornece métodos de tratamento de doenças mediada por iNOS em um paciente necessitado de tal tratamento compreendendo a administração ao dito paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto ou uma composição de
 15 acordo com a presente invenção. A presente invenção também contempla a utilização de compostos divulgados aqui para utilização na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença ou condição melhorada pela inibição de iNOS.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

20 Em certas modalidades, os compostos da presente invenção têm fórmula estrutural II:



25 onde:

X1 é selecionado a partir do grupo consistindo em CR4R5, N (R6) (R7), S (O) R8, S(O)2R9 ou OR10;

R4 e R5 são, cada um, independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em alquilfenol,
 30 amina, arilaalquila, arila, cicloalquila, haloalquila,

heteroarilaalquila, heterocicloalquila e hidrogênio, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído;

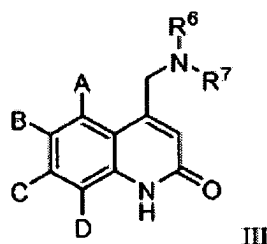
R6 e R7 são, cada um, independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em acila, alquila, amina, arila, cicloalquila, haloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, hidrogênio e sulfonila, qualquer dos quais pode ser opcionalmente substituído, ou, alternativamente, R3 e R4 podem combinar-se para formar heterocicloalquila ou heteroarila, em que pode ser opcionalmente substituída;

R8 e R9 são, cada um, independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em alquilfenol, amina, arilaalquila, arila, cicloalquila, haloalquila, heteroarilaalquila, heterocicloalquila e hidrogênio, qualquer dos quais pode ser opcionalmente substituído;

R10 é selecionado a partir do grupo consistindo em alquila, amina, arilaalquila, arila, cicloalquila, haloalquila, heteroarilaalquila, heterocicloalquila e hidrogênio, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído; e

A, B, C ou D são, cada um, independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em acila, alcóxi, alquila, alquilenos, alquilamina, alquinila, amida, amina, aminossulfonila, carbóxi, ésteres, éteres, halo, haloalcóxi, haloalquila, hidrogênio, imina, tio, sulfonato e sulfonilamina, qualquer dos quais pode ser opcionalmente substituído.

A invenção também fornece compostos de Fórmula III:

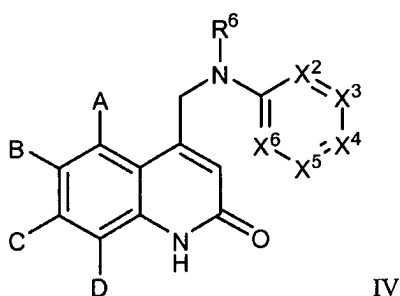


onde:

R6 e R7 são, cada um, independentemente selecionados do grupo constituído por acila, alquilo, alquilenos, aminoalquila, alquinila, amida, amina, arila, ariltio, carbóxi, cicloalquila, ésteres, éteres, halo, haloalcóxi, haloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, hidrogênio, tio e sulfonila, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído, ou, alternativamente, R1 e R2 podem combinar-se para formar heterocicloalquila ou heteroarila, em que pode ser opcionalmente substituída, e

A, B, C ou D são selecionadas, cada um, independentemente do grupo consistindo em acila, alcóxi, alquila, alquilenos, alquilamina, alquinila, amida, amina, aminossulfonila, carbóxi, ésteres, éteres, halo, haloalcóxi, haloalquila, hidrogênio, imina, tio, sulfonato e sulfonilaamina, qualquer dos quais pode ser opcionalmente substituídos.

A invenção também fornece compostos de Fórmula IV:



onde:

X2 é selecionado do grupo consistindo em CR12 e N;
 X3 é selecionado do grupo consistindo em CR13 e N;
 X4 é selecionado do grupo consistindo em CR14 e N;
 X5 é selecionado do grupo consistindo em CR15 e N;
 X6 é selecionado do grupo consistindo em CR16 e N;

R12 e R16 são, cada um, independentemente selecionados, do grupo consistindo em poralcóxi, acila, alquila, alquilenos, alquilamina, alquinila, amida, amina, aminossulfonila, arila, arilalcóxi, arilamina, ariltio, carbóxi, cicloalquila, ésteres, éteres, halo, haloalcóxi, haloalquila, heteroarila, heteroarilaamina, heterocicloalquila, hidrazinila, hidrogênio, imina, tio, sulfonato e sulfonilaamina, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído;

10 R13 e R15 são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo em poracila, alquilo a C2-6, alquilenos, alquilamina, alquinila, amida, amina, aminossulfonila, arila, arilalcóxi, arilamina, ariltio, carbóxi, cicloalquila, ésteres, éteres, halo, haloalcóxi, haloalquila, heteroarila, heteroarilaamina, heterocicloalquila, hidrazinila, hidrogênio, imina, tio, sulfonato e sulfonilaamino, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído;

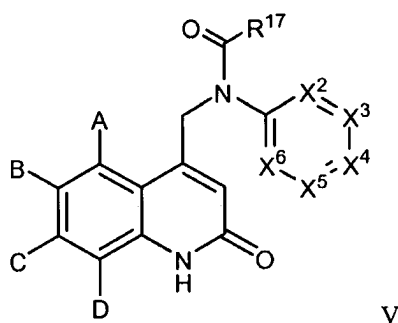
20 R14 é selecionado a partir do grupo selecionado do grupo consistindo em alcóxi C3-6, acilo, alquila C2-6, alquilenos, alquilamina, alquinila, amida, amina, aminossulfonila, arila, arilalcóxi, arilamina, ariltio, carbóxi, cicloalquila, éster, éter, halo, haloalcóxi, haloalquila, heteroarila, heteroarilaamino, heterocicloalquila, hidrazinila, hidrogênio, imina, tio, sulfonato e sulfonilaamina, qualquer dos quais pode ser opcionalmente substituído;

30 R6 é selecionado a partir do grupo consistindo em acila, alquila, alquilenos, alquinila, aminossulfonila, ariltio, benzílico, carbóxi, cicloalquila, ésteres, éteres, furanalquila, furancarbonila, haloalquila, heteroarila, heteroarilaalquila, aminoheteroarila, heterocicloalquila, imidazolcarbonila, isoxazolcarbonila, oxazolcarbonila,

pirazinecarbonila, tiofenecarbonila, tiazolcarbonila, tio e sulfonato, qualquer dos quais pode ser opcionalmente substituído; e

A, B, C e D são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo em acila, alcóxi, alquila, alquilenos, alquilamina, alquinila, amida, amina, aminossulfonila, carbóxi, ésteres, éteres, halo, haloalcóxi, haloalquila, hidrogênio, imina, tio, sulfonato e sulfonilaamino, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído.

A invenção prevê ainda compostos de Fórmula V:



onde:

X2 é selecionado do grupo consistindo em CR12 e N;

X3 é selecionado do grupo consistindo em CR13 e N;

X4 é selecionado do grupo consistindo em CR14 e N;

X5 é selecionado do grupo consistindo em CR15 e N;

X6 é selecionado do grupo consistindo em CR16 e N;

R12 e R16 são selecionados, cada um, independentemente, do grupo consistindo em alcóxi, acila, alquila, alquilenos, alquilamina, alquinila, amida, amina, aminossulfonila, arila, arilalcóxi, arilamina, ariltio, carbóxi, cicloalquila, ésteres, éteres, halo, haloalcóxi, haloalquila, heteroarila, heteroarilaamina, heterocicloalquila, hidrazinila, hidrogênio, imina, tio, sulfonato e sulfonilaamina, qualquer dos quais pode ser

opcionalmente substituído;

R13 e R15 são selecionados, cada um, independentemente do grupo consistindo em acila, alquilo a C2-6, alquilenos, alquilamina, alquinila, amida, amina, aminossulfonila, arila, arilalcóxi, arilamina, ariltio, carbóxi, cicloalquila, ésteres, éteres, halo, haloalcóxi, haloalquila, heteroarila, heteroarilaamina, heterocicloalquila, hidrazinila, hidrogênio, imina, tio, sulfonato e sulfonilaamino, qualquer um dos quais pode ser
10 opcionalmente substituído;

R14 é selecionado a partir do grupo selecionado grupo consistindo em alcóxi C3-6, acila, alquila C2-6, alquilenos, alquilamina, alquinila, amida, amina, aminossulfonila, arila, arilalcóxi, arilamina, ariltio, carbóxi, cicloalquila, éster, éter, halo, haloalcóxi, haloalquila, heteroarila, heteroarilaamino, heterocicloalquila, hidrazinila, hidrogênio, imina, tio, sulfonato e sulfonilaamina, qualquer um dos quais pode ser
15 opcionalmente substituído;

R17 é selecionado a partir do grupo consistindo em alquila, arila, ariltio, cicloalquila, heterocicloalquila, benzimidazol, benzitiazol, benzofuran, benzotiofeno, benzo [d] [1,3] dioxole, 1H-benzo [d] [1,2,3] triazol, 2,3-dihidrobenzofurano, 1,4-dioxano, dioxalane-1,3, dioxalano, 3,4-dihidro-2H-benzo [b] [1,4] dioxepina, 2,2 -diflurobenzo [d] [1,3] dioxole, isoxazol, isotiazol, indolizina, indol, isoindol, 3H-indolina, indolina, 1H-indazola, isoquinolina, imidazol, 2-imidazolina, imidazolidina, isotiazol, naftaleno, oxazol, 1,2,3-oxadiazol, morfolina, 2H-pirano, 4H-pirano, piperidina, piridazina, pirazina, piperazina, fenila, piridina, pirimidina, tiofeno, pirrol, 2H-pirrol, 2 pirrolina, 3-pirrolina, pirrolidina, purina, tiazol, pirazol, 2-pirazolina, pirazolidina, quinolina, quinazolina,
20
25
30

quinaxalina, 1,2,3-triazol, 1,3,4-tiadiazol e 1,3,5-triazina, qualquer dos quais pode ser opcionalmente substituído; e

A, B, C ou D são, cada um, independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em acila, alcóxi, alquila, alquilenos, alquilamina, alquinila, amida, amina, aminossulfonila, carbóxi, ésteres, éteres, halo, haloalcóxi, haloalquila, hidrogênio, imina, tio, sulfonato e sulfonilaamina, qualquer dos quais pode ser opcionalmente substituído.

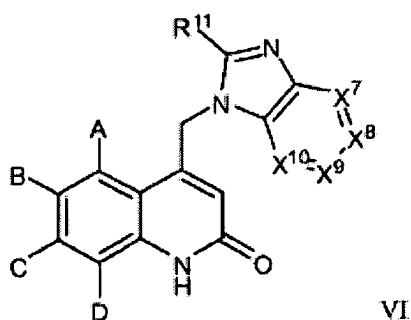
Em certas modalidades, compostos tendo a Fórmula V em que:

X₂ é CR₁₂; X₃ é CR₁₃; X₄ é CR₁₄; X₅ é CR₁₅; X₆ é CR₁₆;

R₁₂-R₁₆ são selecionados, cada um, independentemente do grupo consistindo em halo, haloalcóxi, haloalquila e hidrogênio, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído;

R₁₇ é selecionado a partir do grupo consistindo em cicloalquila, heterocicloalquila, isotiazol, imidazol, fenila, piridina, pirazol e tiazol, em que pode ser opcionalmente substituído, e

A, B, C ou D são selecionados cada um independentemente do grupo consistindo em halo e hidrogênio. A invenção fornece também compostos de Fórmula VI:



onde:

X7' é selecionado a partir do grupo consistindo em
CR17 e N;

5 X8 é selecionada a partir do grupo consistindo em
CR18 e N;

X9 é selecionada a partir do grupo consistindo em
CR19 e N;

X10 é selecionada a partir do grupo consistindo em
CR20 e N;

10 R11 é selecionada a partir do grupo consistindo em
C2-C6 alquila, arila, ariltio, arilamina, cicloalquila,
heteroarilaamino, heteroariltio, heterocicloalquila,
Benzimidazol, benzitiazol, benzofuran, benzotiofeno,
benzo[d][1,3] dioxol, 1H-benzo[d][1,2,3]triazol, 2,3-
15 dihidrobenzofurano, 1,4-dioxano, -1,3, dioxano, 3,4-dihidro-
2H-benzo[b][1,4] dioxepino, 2,2-difluorobenzo[d]1,3]dioxol,
furano, isoxazol, isotiazol, indolizina, indol, isoindol, 3H-
indolina, indolina, 1H-indazol, isoquinolinaa, imidazol, 2-
imidazolina, imidazolidina, isotiazol, naftaleno, oxazol ,
20 1,2,3-oxadiazola, morfolina, 2H-pirano, 4H-pirano,
piperidina, piridazina, pirazina, piperazina, fenila,
piridina, pirimidina, tiofeno, pirrol, 2H-pirrol, 2-
pirrolina, 3-pirrolina, pirrolidina , purina, tiazol,
pirazol, 2-pirazolina, pirazolidina, quinolina, quinazolina,
25 quinaxalina, 1,2,3-triazol, 1,3,4-thiadiazol e 1,3,5-
triazina, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente
substituído;

R17-R20 são, cada um, independentemente
selecionados, do grupo, consistindo em alcóxi, acila,
30 alquila, alquilenos, alquilamina, alquinila, amida, amina,
aminossulfonila, arila, arilalcóxi, arilamina, ariltio,
carbóxi, cicloalquila, ésteres, éteres, halo, haloalcóxi,
haloalquila, heteroarila, heteroarilaamina,

heterocicloalquila, hidrazinila, hidrogênio, imina, tio, sulfonato e sulfonilaamino, qualquer dos quais pode ser opcionalmente substituídos; e

A, B, C ou D são, cada um, independentemente selecionados, do grupo consistindo em acila, alcóxi, alquila, alquilenos, alquilamina, alquinila, amida, amina, aminossulfonila, carbóxi, ésteres, éteres, halo, haloalcóxi, haloalquila, hidrogênio, imina, tio, sulfonato e sulfonilaamino, qualquer dos quais pode ser opcionalmente substituído.

Em certas modalidades, compostos têm Fórmula VI, onde:

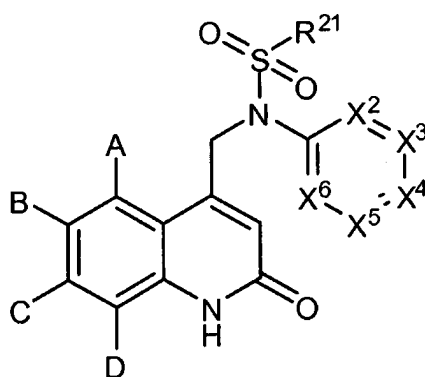
X7 é CR17; X8 é CR18; X9 é CR19; X10 é CR20;

R11 é selecionado a partir do grupo consistindo em alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, isotiazol, imidazol, fenila, piridina, pirazol e tiazol, que podem ser opcionalmente;

R17-R20 são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo em halo, haloalcóxi, haloalquila e hidrogênio, qualquer dos quais pode ser opcionalmente substituído; e

A, B, C ou D são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo em halo e hidrogênio.

A invenção também fornece compostos de Fórmula VII:



VII

onde:

X2 é selecionado do grupo consistindo em CR12 e N;

X3 é selecionado do grupo consistindo em CR13 e N;

5 X4 é selecionado do grupo consistindo em CR14 e N;

X5 é selecionado do grupo consistindo em CR15 e N;

X6 é selecionado do grupo consistindo em CR16 e N;

R12 e R16 são, cada um, independentemente selecionados, do grupo, consistindo em alcóxi, acila, 10 alquila, alquilenos, alquilamina, alquinila, amida, amina, aminossulfonila, arila, arilalcóxi, arilamina, ariltio, carbóxi, cicloalquila, ésteres, éteres, halo, haloalcóxi, haloalquila, heteroarila, heteroarilaamina, heterocicloalquila, hidrazinila, hidrogênio, imina, tio, 15 sulfonato e sulfonilaamina, qualquer dos quais pode ser opcionalmente substituído;

R21 é selecionado a partir do grupo consistindo em alquila, arila, ariltio, arilamina, cicloalquila, heteroarilaamino, heteroariltio, heterocicloalquila, 20 benzimidazol, benzitiazol, benzofuran, benzotiofeno, benzo[d][1,3]dioxol, 1H-benzo[d][1,2,3]triazol, 2,3-dihidrobenzofan, 1,4-dioxano, 1,3-dioxalano, 3,4-dihidro-2H-benzo [b] [1,4] dioxepina, 2,2-difluorobenzo [d] [1,3] dioxol, furano, isoxazol, isotiazol, indolizina, indol, 25 isoindol, 3H-indolina, indolina, 1H-indazola, isoquinolinaa, imidazol, 2-imidazolina, imidazolidina, isotiazol, naftaleno, oxazol, 1,2,3-oxadiazol, morfolina, 2H-pirano, 4H-pirano, piperidina, piridazina, pirazina, piperazina, fenila, piridina, pirimidina, tiofeno, pirrol, 2H-pirrol, 2- 30 pirrolina, 3-pirrolina, pirrolidina, purina, tiazol, pirazol, 2-pirazolina, pirazolidina, quinolina, quinazolina, quinaxalina, 1,2,3-triazol, 1,3,4-tiadiazol e 1,3,5-triazina, qualquer dos quais pode ser opcionalmente substituído; e

A, B, C ou D são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo em acila, alcóxi, alquila, alquilenos, alquilamina, alquinila, amida, amina, aminossulfonila, carbóxi, ésteres, éteres, halo, haloalcóxi, haloalquila, hidrogênio, imina, tio, sulfonato e sulfonilaamina, qualquer dos quais pode ser opcionalmente substituído.

Em certas modalidades, compostos tendo a Fórmula VII onde:

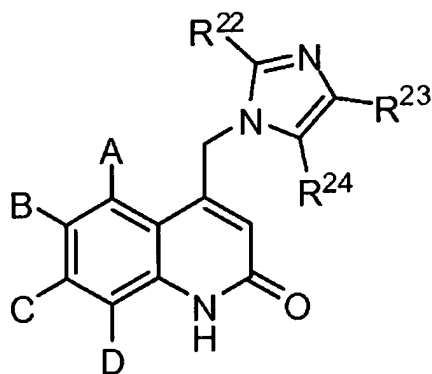
10 X2 é CR12; X3 é CR13; X4 é CR14; X5 é CR15; X6 é CR16

R12-R16 são, cada um, independentemente selecionados, do grupo consistindo em halo, haloalcóxi, haloalquila e hidrogênio, qualquer dos quais pode ser 15 opcionalmente substituído;

R21 é selecionado a partir do grupo consistindo em alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, isotiazol, imidazol, fenila, piridina, pirazol e tiazol, em que podem ser opcionalmente substituído, e

20 A, B, C ou D são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo em halo e hidrogênio.

A invenção prevê ainda compostos de Fórmula VIII:



VIII

25

onde:

R22-R24 são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo em alquila, arila, ariltio, arilamina, cicloalquila, heteroarilaamino, heteroariltio, heterocicloalquila, benzimidazol, benzitiazol, benzofuran, benzotiofeno, benzo [d] [1,3] dioxol, 1H-benzo [d] [1,2,3] triazol, 2,3-dihidrobenzofurano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxalano, 3, 4-dihidro-2H-benzo [b] [1,4] dioxepina, 2,2-difluorobenzo [d] [1,3] dioxol, furan, isoxazol, isotiazol, indolizina, indol, isoindol, 3H-indolina, indolina, 1H-indazol, isoquinolína, imidazol, 2-imidazolina, imidazolidina, isotiazol, naftaleno, oxazol, 1,2,3-oxadiazol, morfolina, 2H-pirano, 4H-pirano, piperidina, piridazina, pirazina, piperazina, fenil, piridina, pirimidina, tiofeno, pirrol, 2H-pirrol, 2-pirrolina, 3-pirrolina, pirrolidina, purina, tiazol, pirazol, 2-pirazolina, pirazolidina, quinolina, quinazolina, quinaxalina, 1,2,3-triazol, 1,3,4-tiadiazol e 1,3,5-triazina, qualquer dos quais pode ser opcionalmente substituído; e

A, B, C ou D são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo em acila, alcóxi, alquila, alquilenos, alquilamina, alquinila, amida, amina, aminossulfonila, carbóxi, ésteres, éteres, halo, haloalcóxi, haloalquila, hidrogênio, imina, tio, sulfonato e sulfonilaamina, qualquer dos quais pode ser opcionalmente substituído.

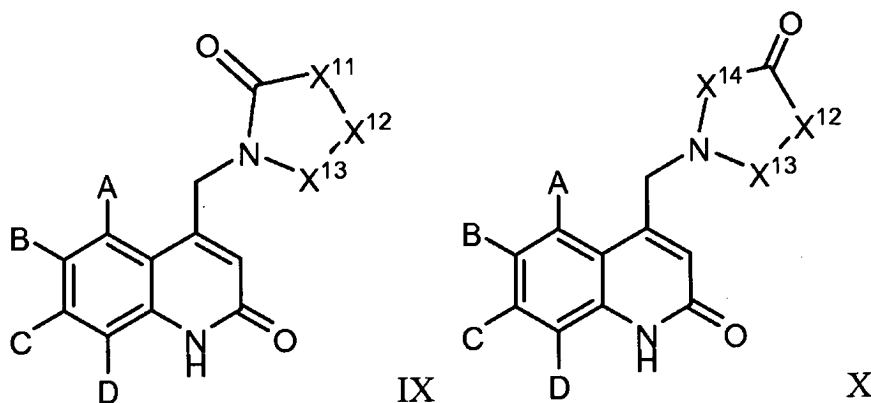
Em certas modalidades, compostos tendo a fórmula VIII, em que:

R22-R24 são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo em alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, isotiazol, imidazol, fenila, piridina, pirazol e tiazol, em que pode ser opcionalmente substituídos; e

A, B, C ou D são, cada um, independentemente

selecionados do grupo consistindo em halo e hidrogênio.

A invenção também fornece compostos de qualquer uma das fórmulas IX ou X



5

onde:

X11 é selecionado do grupo consistindo em CR25 e N;

X12 é selecionado do grupo consistindo em CR26 e N;

10

X13 é selecionado do grupo consistindo em CR27 e N;

X14 é selecionado do grupo consistindo em CR28 e N;

R25-R28 são, cada um, independentemente

selecionados do grupo consistindo em alquila, arila, ariltio, arilamina, cicloalquila, heteroarilaamino,

15

heteroariltio, heterocicloalquila, benzimidazol, benzitiazol,

benzofuran, benzotiofeno, benzo [d] [1,3] dioxol, 1H-benzo

[d] [1,2,3] triazol, 2,3-dihidrobenzofurano, 1,4-dioxano,

1,3-dioxalano, 3, 4-dihidro-2H-benzo [b] [1,4] dioxepina,

2,2-difluorobenzo [d] [1,3] dioxol, furan, isoxazol,

20

isotiazol, indolizina, indol, isoindol, 3H-indolina,

indolina, 1H-indazol, isoquinolinaa, imidazol, 2-imidazolina,

imidazolidina, isotiazol, naftaleno, oxazol, 1,2,3-oxadiazol,

morfolina, 2H-pirano, 4H-pirano, piperidina, piridazina,

pirazina, piperazina, fenil, piridina, pirimidina, tiofeno,

25

pirrol, 2H-pirrol, 2-pirrolina, 3-pirrolina, pirrolidina,

purina, tiazol, pirazol, 2-pirazolina, pirazolidina,

quinolina, quinazolina, quinaxalina, 1,2,3-triazol, 1,3,4-tiadiazol e 1,3,5-triazina, qualquer dos quais pode ser opcionalmente substituído; e

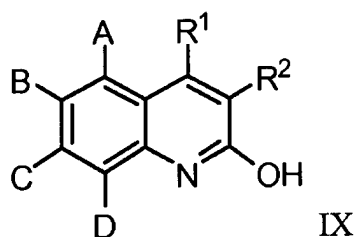
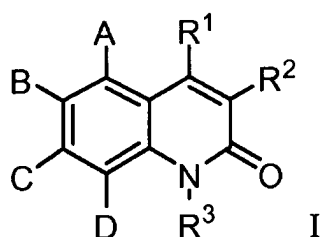
A, B, C ou D são, cada um, independentemente selecionados, do grupo consistindo em acila, alcóxi, alquila, alquilenos, alquilamina, alquinila, amida, amina, aminossulfonila, carbóxi, ésteres, éteres, halo, haloalcóxi, haloalquila, hidrogênio, imina, tio, sulfonato e sulfonilaamina, qualquer dos quais pode ser opcionalmente substituído.

A invenção também fornece compostos de qualquer uma das Fórmulas IX ou X, em que:

R25-R28 são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo em alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, isotiazol, imidazol, fenila, piridina, pirazol e tiazol, em que podem ser opcionalmente substituídos; e

A, B, C ou D são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo em halo e hidrogênio.

A invenção também fornece que compostos da Fórmula podem existir como isômeros tautoméricos incluindo da Fórmula XI:



A invenção fornece compostos de fórmula I-XI para uso na inibição de iNOS para o tratamento da doença.

A invenção fornece também compostos de fórmula I-XI administrado em combinação com outro agente terapêutico.

A invenção fornece compostos de fórmula I-XI para

uso como um medicamento.

A invenção fornece compostos de fórmula I-XI para uso na fabricação de um medicamento para a prevenção ou tratamento de uma doença ou condição de melhor pela inibição
5 do iNOS.

A invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto de qualquer das Fórmulas I-XI, junto com um veículo farmaceuticamente aceitável, úteis para o tratamento ou prevenção de uma doença mediada por iNOS.

10 A invenção fornece um método de inibição de INOS compreendendo o contato de INOS com um composto de qualquer das fórmulas I-XI.

A invenção fornece um método de tratamento de uma doença mediada iNOS-compreendendo a administração de uma
15 quantidade terapêutica eficaz de um composto de qualquer das fórmulas I-XI a um paciente que necessite dele, onde a dita doença é selecionada a partir do grupo, consistindo em prurite, psoríase, uveíte, diabetes tipo 1, diabética nefropática, choque séptico, dor inflamatória, dor
20 neuropática, herpes zoster, neuralgia postérptica, neuropatia diabética, dor lombar crônica, síndrome de dor regional complexa, fibromialgia, enxaqueca, artrite reumatóide, osteoartrite, artrite gotosa, doença inflamatória intestinal, asma, DPOC, rinite alérgica, retinopatia diabética, doenças
25 imune complexas, esclerose múltipla, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, edema isquêmico cerebral, síndrome de choque tóxico, insuficiência cardíaca, colite ulcerosa, aterosclerose, glomerulonefrite, doença de Paget, osteoporose, inflamação sequelas de infecções virais,
30 retinite, lesão pulmonar induzida por oxidante, síndrome da perna inquieta, eczema, doença periodontal, gengivite, rejeição aguda a aloenxertos e infecção causada por microorganismos invasivos que produzem NO.

Tal como utilizado aqui, os termos abaixo têm o significado indicado.

O termo "acila", como aqui utilizado, isoladamente ou em combinação, se refere a uma carbonila ligada a um alquenila, alquila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterociclo, ou qualquer outro grupamento onde o átomo de carbono é a carbonila. Um grupo "acetil" refere-se a um grupo $-C(O)CH_3$. Um grupo "alquilcarbonila" ou "alcanoila" refere-se a um grupo alquila ligado a um grupamento molecular parental através de um grupo carbonila. Exemplos de tais grupos incluem metilcarbonila e etilcarbonila. Exemplos de grupos acila inclui formila, alcanoila e aroila.

O termo "alquenila", como aqui utilizados, isoladamente ou em combinação, refere-se a radicais hidrocarbonetos de cadeia ramificada ou cadeia reta tendo uma ou mais ligações duplas e contendo de 2 a 20, de preferência de 2 a 6 de átomos de carbono. Alquenileno refere-se a um sistema de ligação dupla de carbono-carbono ligados em duas ou mais posições como etenileno $[(-CH=CH-), (-C::C-)]$. Exemplos de radicais alquenila adequados incluem etenila, propenila, 2-metilpropenila, 1,4-butadienila e similares.

O termo "alcóxi", como aqui utilizado, isoladamente ou em combinação, se refere a uma radical éter alquil, onde o termo alquil é definido a seguir. Exemplos de radicais éter alquila adequados incluem metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, iso-butóxi, sec-butóxi, terc-butóxi, e similares.

O termo "alquil", como aqui utilizados, isoladamente ou em combinação, refere-se a radicais alquil de cadeia ramificada ou cadeia reta contendo de 1 a incluindo 20, de preferência de 1 a 10, e de mais preferência de 1 a 6 de átomos de carbono. Grupo alquila pode ser opcionalmente substituído, tal como definido neste relatório. Exemplos de

radicais alquil incluem metil, etil, n-propil, isopropil, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, terc-butyl, pentil, iso-amil, hexil, octil, noil e similares. O termo "alquilenos", como aqui utilizado, isoladamente ou em combinação, refere-se a um grupo alifático saturado derivado de um hidrocarboneto de cadeia reta ou de cadeia ramificada ligado a duas ou mais posições, tal como metileno (-CH₂-).

O termo "alquilamina", como aqui utilizado, isoladamente ou em combinação, refere-se a um grupo alquila ligado a um grupamento molecular parenteral através de um grupo amina. Grupos alquilamina adequados podem ser mono ou dialquilatados, formando grupos, tais como, por exemplo, N-metilamina, N-etilamina, N, N-dimetilamina, N, N-etilmetilamina e similares.

O termo "alquilideno", como aqui utilizado, isoladamente ou em combinação, refere-se a um grupo alquênico, no qual, um átomo de carbono da ligação dupla de carbono-carbono pertence ao grupamento em que o grupo alquênico está ligado.

O termo "alquiltio", como aqui utilizado, isoladamente ou em combinação, se refere a um radical alquil tioéter (R-S-) onde o termo alquil é definido como acima e onde o enxofre pode ser unicamente ou duplamente oxidável. Exemplos de radicais alquil tioéter adequados incluem metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, iso-butiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, metanosulfonila, etanesulfinil, e similares.

O termo "alquinila", como aqui utilizado, isoladamente ou em combinação, refere-se a radicais de hidrocarbonetos de cadeia ramificados ou cadeia reta com um ou mais tripla ligação contendo de 2 a 20, de preferência de 2 a 6, mais preferência de 2 a 4, átomos de carbono. "Alquinileno" refere-se a uma ligação tripla carbono-carbono

ligado em duas posições como etinil ($-C:::C-$, $-C\equiv C$). Exemplos de radicais alquinil incluem etinil, propinilbutil, hidroxipropinil, butin-1-il, butin-2-il, pentin-1-il, metilbutin-3-1-il, hexin-2-il e similares.

5 Os termos "amida" e "carbamoil", como aqui utilizado, isoladamente ou em combinação, referem-se a um grupo amina como descrito a seguir ligado a um grupamento molecular parenteral através de um grupo carbonila, ou vice-versa. O termo "C-amida" como aqui utilizado, isoladamente ou
10 em combinação, refere-se a um grupo $-C(=O)-NR_2$ com R tal como definido neste relatório. O termo "N-amida" como aqui utilizado, isoladamente ou em combinação, se refere a um grupo $RC(=O)NH-$, com R tal como definido neste relatório. O termo "acilamina" como aqui utilizado, isoladamente ou em
15 combinação, engloba um grupo acila ligado a um grupamento parenteral mediante um grupo amina. Um exemplo de um grupo "acilamina" é acetilamina ($CH_3C(O)-NH$).

O termo "amina", como aqui utilizado, isoladamente ou em combinação, refere-se a $-NRR'$, onde R e R' são
20 independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, acila, heteroalquila, arila, cicloalquila, heteroarila e heterocicloalquila, qualquer dos quais poderão ser eventualmente substituídos.

O termo "arila", como aqui utilizado, isoladamente
25 ou em combinação, significa um sistema aromático carbocíclico contendo um, dois ou três anéis onde esses anéis podem estar ligados juntos de uma forma pendente ou podem ser fundidos. O termo "arila" engloba radicais aromáticos como benzil, fenil, naftil, antracenil, fenantril, indanil, indenil, anulenil,
30 azulenil, tetrahidronafil, e bifenilo.

O termo "arilalquenil" ou "aralquenil", como aqui utilizado, isoladamente ou em combinação, refere-se a um grupo arila ligado a um grupamento molecular parenteral

através de um grupamento alquênil.

Os termos "arilalcóxi" ou "aralcóxi", como aqui utilizados, isoladamente ou em combinação, referem-se a um grupo arila ligado a um grupamento molecular parenteral
5 através de um grupamento alcóxi.

Os termos "arilalquil" ou "aralquil", como aqui utilizados, isoladamente ou em combinação, referem-se a um grupo arila ligado a um grupamento molecular parenteral
através de um grupamento alquila.

10 Os termos "arilalquinila" ou "aralquinila", como aqui utilizados, isoladamente ou em combinação, referem-se a um grupo arila ligado a um grupamento molecular parenteral
através de um grupamento alquinila.

Os termos "arilalcanoil" ou "aralcanoil" ou
15 "aroil", como aqui utilizados, isoladamente ou em combinação, se referem a um radical acil derivado de um ácido arila substituído alcanecarboxílico como benzoil, naptoil, fenilacetil, 3-fenilpropionil (hidrocinamoil), 4-fenilbutiril, (2-naftil) acetil, 4-clorohidrocinamoil, e
20 similares.

O termo arilóxi como aqui utilizado, isoladamente ou em combinação, refere-se a um grupo arila ligado a um grupamento molecular parenteral através de um agrupamento óxi.

25 Os termos "benzo" e "benzil", como aqui utilizados, isoladamente ou em combinação, referem-se a um radical divalente $C_6H_4=$ derivados do benzeno. Exemplos incluem benzotiofeno e benzimidazol.

O termo "carbamato", como aqui utilizado,
30 isoladamente ou em combinação, se refere a um éster do ácido carbâmico ($-NHCOO-$) que pode estar ligado a um grupamento molecular parenteral tanto do nitrogênio ou fração ácida, e que pode ser opcionalmente substituído, tal como definido

aqui.

O termo "O-carbamil" como aqui utilizado, isoladamente ou em combinação, refere-se a um grupo $-OC(O)NRR'$, grupo com R e R', tal como definido aqui.

5 O termo "N-carbamil" como aqui utilizado, isoladamente ou em combinação, se refere a um grupo $ROC(O)NR'-$, com R e R', tal como definido aqui.

O termo "carbonila", como aqui utilizado, quando sozinho inclui formil $[-C(O)H]$, e em combinação é um grupo $-C(O)-$.
10

O termo "carbóxi", conforme usado neste relatório, refere-se a $-C(O)OH$ ou a ânion correspondente "carboxilato", tal como está em um sal de ácido carboxílico. Um grupo "O-carbóxi" refere-se a um grupo $RC(O)-O$, em que R é como
15 definido aqui. O grupo "C-Carbóxi" refere-se a um grupo $-C(O)OR$ em que R é definido como aqui.

O termo "ciano", como aqui utilizado, isoladamente ou em combinação, refere-se a $-CN$.

O termo "cicloalquila", como aqui utilizado,
20 isoladamente ou em combinação, se refere a um radical alquil monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado ou parcialmente saturado onde cada grupamento contém cíclico a partir de 3 a 12, de preferência cerca de cinco a sete, membros de anel átomo de carbono e que podem opcionalmente ser um sistema de
25 anel fundido benzênico no qual é opcionalmente substituído como definido aqui. Exemplos desses radicais cicloalquila incluem ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, ciclohepil, octahidronafitil, 2,3-dihidro-1H-indenil, adamantil e similares. "Bicíclicos" e "tricíclicos", como
30 aqui usados destinam-se a incluir tanto sistema de anel fundido, tais como, decahidonafitaleno, octahidronafitaleno, bem como, tipo multicíclicos (multicentrado) saturados ou parcialmente insaturados. Este último tipo de isômero é

exemplificado em geral, através, biciclo [1,1,1] pentano, cânfora, adamantano e biciclo [3,2,1] octano.

O termo "éster", como aqui utilizado, isoladamente ou em combinação, refere-se a duas moléculas associadas do grupo carboxila ligada a átomos de carbono.

O termo "éter", como aqui utilizado, isoladamente ou em combinação, refere-se a duas moléculas associadas do oxigênio ligadas a átomos de carbono.

O termo "halo", ou "halogênio," como aqui utilizado, isoladamente ou em combinação, refere-se a flúor, cloro, bromo ou iodo.

O termo "haloalcóxi", como aqui utilizado, isoladamente ou em combinação, refere-se a um grupo haloalquila ligado a um grupamento molecular parenteral através do átomo de oxigênio.

O termo "haloalquila", como aqui utilizado, isoladamente ou em combinação, refere-se a um radical alquila tendo o significado como definido acima onde um ou mais hidrogênios são substituídos por um halogênio. Especificamente adotado são os radicais monohaloalquila, dihaloalquila e polihaloalquila. Um radical monohaloalquila, por um exemplo, pode ter um átomo de iodo, bromo, cloro ou fluor dentro do radical. Radicais dihalo e polihaloalquila podem ter dois ou mais do mesmo átomo de halo ou de uma combinação de diferentes radicais halo. Exemplos de radicais haloalquila incluem fluormetil, difluormetil, trifluormetil, clorometil, diclorometil, triclorometil, pentafluoretil, heptafluorpropil, difluorclorometil, diclorofluormetil, difluoretil, difluorpropil, dicloroetil e dicloropropil. "Haloalquileno" refere-se a um grupo haloalquila ligado a duas ou mais posições. Exemplos incluem fluormetileno (-CFH-), difluormetileno (-CF₂-), clorometileno (-CHCl-) e similares.

O termo "heteroalquila", como aqui utilizado, isoladamente ou em combinação, se refere a radicais de hidrocarbonetos cíclicos de cadeia reta ou cadeia ramificada, ou suas combinações, totalmente saturados ou que contenham a partir de 1 a 3 classes de insaturação, consistindo no número determinado de átomos de carbono e de um a três heteroátomos selecionado a partir do grupo consistindo em O, N e S, e onde os átomos de enxofre e de nitrogênio podem ser opcionalmente oxidados e o heteroátomo de nitrogênio podem ser opcionalmente quaternizado. Os heteroátomos O, N, S podem ser colocados em qualquer posição do interior do grupo heteroalquila. Até dois heteroátomos podem ser consecutivos, como, por exemplo, -CH₂-NH-OCH₃.

O termo "heteroarila", como aqui utilizado, isoladamente ou em combinação, refere-se a 3 a 7 membros, de preferência de 5 a 7 membros, de anéis heteromonocíclicos insaturados ou policíclicos fundidos em que pelo menos um dos anéis fundidos é insaturado, onde pelo menos um átomo é selecionada a partir do grupo, consistindo em O, S e N. O termo também adota grupos policíclicos fundidos onde radicais heterocíclicos são fundidos com outros radicais heteroarila ou em que radicais heteroarila são fundidos com radicais cicloalquila. Exemplos de grupos heteroarila incluem pirrolil, pirrolinil, imidazolil, pirazolil, piridil, pirimidinil, pirazinil, piridazinil, triazolil, piranil, furil, tienil, oxazolil, isoxazolil, oxadiazolil, tiazolil, tiadiazolil, isotiazolil, indolil, isoindolil, indolizinil, benzimidazolil, quinolilóxido, isoquinolil, quinoxalinil, quinazolinil, indazolil, benzotriazolil, benzodioxolil, benzopiranil, benzoxazolil, benzoxadiazolil, benzotiazolil, benzotiadiazolil, benzofuril, benzotienil, cromonil, coumarinil, benzopiranil, tetrahydroquinolinil, tetrazolopiridazinil, tetrahydroisoquinolinil,

tienopiridinil, furopiridinil, pirrolopiridinil e similares. Exemplos de grupos heterocíclicos tricíclicos incluem carbazolil, benzidolil, fenantrolinil, dibenzofuranil, acridinil, fenantridinil, xantenila e similares.

5 Os termos "heterocicloalquila" e, uma intercombinação, "heterocíclico", como aqui utilizados, isoladamente ou em combinação, referem-se cada um a radicais heterocíclicos monocíclico, bicíclicos ou tricíclicos heterocíclicos totalmente insaturados, parcialmente
10 insaturados ou saturados contendo pelo menos um, de preferência de 1 a 4, e de maior preferência de 1 a 2 heteroátomos como membros do anel, onde cada dito heteroátomo pode ser independentemente selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, e onde há preferência de 3
15 a 8 membros do anel em cada anel, mais preferência de 3 a 7 membros do anel, e mais preferência ainda por 5 a 6 membros anel em cada anel. "Heterocicloalquila" e "heterocíclicos" são intendidos a incluir sulfonas, sulfóxidos, N-óxidos de membros de anel de nitrogênio terciário e sistemas de anéis
20 carbocíclicos fundidos e benzo fundidos; além disso, ambos os termos também incluem sistemas onde um anel heterocíclo é fundido a um grupo arila, conforme definido aqui, ou um grupo heterocíclico adicional. Grupos heterocíclicos da invenção é exemplificado pela acridinil, azetidinil, 1,3-benzodioxolil, dihidroisoindolil, dihidroisoquinolinil, dihidrocinnolinil, dihidrobenzodioxinil, dihidro[1,3]oxazolo[4,5-b] piridinil, benzotiazolil, dihidroindolil, dihidropiridinil, 1,3-dioxanil, 1,4-dioxanil, 1,3-dioxolanil, isoindolinil, morfolinil, piperazinil, pirrolidinil, tetrahidropiridinil,
25 piperidinil, tiomorfolinil e similares. Os grupos heterocíclicos podem ser opcionalmente substituídos, salvo se especificamente proibido.

O termo "hidrazinila" como aqui utilizado,

isoladamente ou em combinação, refere-se a dois grupos amina ligados por uma ligação simples, ou seja, -N-N-.

O termo "hidróxi", como aqui utilizado, isoladamente ou em combinação, refere-se a um -OH.

5 O termo "hidroxialquila", como aqui utilizado, isoladamente ou em combinação, refere-se a um grupo hidróxi ligado a um grupamento molecular parenteral através de um grupo alquila.

10 O termo "imina", como aqui utilizado, isoladamente ou em combinação, refere-se a =N-.

O termo "iminohidróxi", como aqui utilizado, isoladamente ou em combinação, refere-se a $N = (OH)$ e $=NO-$.

15 A frase "na cadeia principal" refere-se a átomos de carbono de cadeia longa adjacente ou contínua no ponto de fixação de um grupo aos compostos desta invenção.

O termo "isocianato" refere-se a um grupo -NCO.

O termo "isotiocianato" refere-se a um grupo -NCS.

20 A frase "átomos de cadeia reta" refere-se a longas cadeias retas de átomos independentemente selecionados de carbono, nitrogênio, oxigênio e enxofre.

O termo "menor", como aqui utilizado, isoladamente ou em combinação, significa contendo de 1 e incluindo 6 átomos de carbono.

25 O termo "mercaptil" como aqui utilizado, isoladamente ou em combinação, refere-se a um grupo RS-, em que R é definido como aqui.

O termo "nitro", como aqui utilizado, isoladamente ou em combinação, refere-se a -NO₂.

30 Os termos "óxi" ou "oxa", como aqui utilizados, isoladamente ou em combinação, referem-se a -O-.

O termo "oxo", como aqui utilizado, isoladamente ou em combinação, refere-se a =O.

O termo "perhaloalcóxi" refere-se a um grupo alcóxi

onde todos os átomos de hidrogênio são substituídos por átomos de halogênios.

O termo "perhaloalquila" como aqui utilizado, isoladamente ou em combinação, refere-se a um grupo alquila
5 onde todos os átomos do hidrogênio são substituídos por átomos de halogênios.

Os termos "sulfonato", "ácido sulfônico" e "sulfônico" como aqui utilizados, isoladamente ou em combinação, referem-se a grupos $-SO_3H$ e os seus ânions como
10 ácido sulfônico utilizado na formação do sal.

O termo "sulfanil", como aqui utilizado, isoladamente ou em combinação, refere-se a $-S-$.

O termo "sulfinil", como aqui utilizado, isoladamente ou em combinação, refere-se a $-S(O)-$.

15 O termo "sulfonila", como aqui utilizado, isoladamente ou em combinação, refere-se a $-S(O)_2-$.

O termo "N-sulfonamida" refere-se a um grupo $RS(=O)_2NR'$ com R e R', tal como definido aqui.

O termo "S-sulfonamida" refere-se a um grupo $-S(=O)_2NR'$, com R e R', tal como definido aqui.
20

Os termos "tia" e "tio", como aqui utilizados, isoladamente ou em combinação, referem-se a um grupo $-S-$ ou um éter onde o oxigênio é substituído pelo enxofre. Os derivados oxidados do grupo tio, ou seja, sulfinil e
25 sulfonila estão incluídos na definição de tio e tia.

O termo "tiol", como aqui utilizado, isoladamente ou em combinação, refere-se a um grupo $-SH$.

O termo "tiocarbonil", como aqui utilizado, quando sozinho inclui tioformil $-C(S)H$ e em combinação é um grupo $-C(S)-$.
30

O termo "N-tiocarbamil" refere-se a um grupo $ROC(S)-NR'$, com R e R' como definido aqui.

O termo "O-tiocarbamil" refere-se a um grupo $-$

OC(S)NRR", com R e R' como definido aqui.

O termo "tiocianato" refere-se a um grupo -CNS.

O termo "trihalometanossulfonamida" refere-se a um grupo $X_3CS(O)_2NR$ com X sendo um halogênio e R tal como
5 definido aqui.

O termo "trihalometanossulfonila" refere-se a um grupo $X_3CS(O)_2-$ com X sendo um halogênio.

O termo "trihalometóxi" refere-se a um grupo X_3CO- onde X é um halogênio.

10 O termo "silil trissubstituído", como aqui utilizado, isoladamente ou em combinação, refere-se a um grupo silicone substituído em suas três valências livre com grupos como aqui listados no âmbito da definição de amina substituída. Exemplos incluem trimetisilil, terc-
15 butildimetilsilil, trifenilsilil e similares.

Qualquer definição neste relatório pode ser usada em combinação com qualquer outra definição para descrever um composto de grupo estrutural. Por convenção, o elemento alvo qualquer da referida definição é a que se atribui ao
20 grupamento parenteral. Por exemplo, o grupo composto alquilamida representaria um grupo alquila ligado à molécula parenteral através de um grupo amida, e o termo alcoxialquil representaria um grupo alcóxi ligado à molécula parenteral através de um grupo alquila.

25 Quando um grupo é definido para ser "nulo", o que se entende é que o dito grupo está ausente.

O termo "opcionalmente substituído" significa grupo antecedente que pode ser substituído ou insubstituído. Quando substituído, os substituintes de um grupo "opcionalmente
30 substituídos" podem incluir, sem limitação, um ou mais substituintes selecionados independentemente a partir dos seguintes grupos ou especialmente designados um conjunto de grupos, isoladamente ou em combinação: alquila inferior,

alquenil inferior, alquinila inferior, alcanoil inferior, heteroalquila inferiores, heterocicloalquila inferiores, haloalquila inferiores, haloalquenil inferiores, haloalquinila inferiores, perhaloalquila inferiores, perhaloalcóxi inferiores, cicloalquila inferiores, fenil, arila, arilóxi, alcóxi inferiores, haloalcóxi inferiores, oxo, acilóxi inferiores, carbonila, carboxil, alquilcarbonil, carboxyéster inferiores, carboxamida inferiores, ciano, hidrogênio, halogênios, hidróxi, amina, alquilamina inferiores, arilamina, amida, nitro, tiol, alquiltio inferiores, ariltio, alquilsulfinil inferiores, alquilsulfonila inferiores, arilsulfinil, arilsulfonila, ariltio, sulfonato, ácido sulfônico, silil trissubstituído, N₃, SH, SCH₃, C(O)CH₃, CO₂CH₃, CO₂H, piridinil, tiofeno, furanil, carbamato inferiores, e uréia inferiores. Dois substituintes podem se ligar para formar anéis heterocíclicos ou cinco, seis ou sete membros carboxílicos fundidos consistindo em zero a três heteroátomos, por exemplo, formando metilenedióxi ou etilenedióxi. Um grupo substituído opcionalmente pode ser insubstituído (por exemplo, -CH₂CH₃), totalmente substituído (por exemplo, -CF₂CF₃), monossubstituído (por exemplo, -CH₂CH₂F) ou substituído a qualquer nível entre totalmente substituído e monossubstituído (por exemplo, -CH₂CF₃). Quando os substituintes são referidos sem qualificação para a substituição, ambas as formas substituídas e insubstituídas são englobadas. Quando um substituinte é qualificado como "substituído", a forma substituída é especificamente pretendida. Além disso, diferentes conjuntos de substituintes opcionais a um grupamento particular podem ser definidos como necessário; nestes casos, a substituição opcional será como definida, muitas vezes, imediatamente em seguida da frase, "opcionalmente substituído com".

O termo R ou o termo R', aparecendo ele próprio ou sem uma designação numérica, salvo definição, refere-se a um grupamento selecionado a partir do grupo, consistindo em hidrogênio, alquila, cicloalquila, heteroalquila, arila, heteroarila e heterocicloalquila, qualquer dos quais pode ser 5 opcionalmente substituído. Esses grupos R e R' devem ser compreendidos para ser opcionalmente substituídos, tal como definidos neste documento. Se um grupo R tem um número de designação ou não, cada grupo R, incluindo R, R' e R'', onde 10 cada substituinte $n = (1, 2, 3, \dots n)$, e cada termo deve ser entendido como sendo independente de todos os outros em termos de seleção de um grupo. Caso qualquer variável, substituinte ou termo (por exemplo, arila, heterocíclico, R, etc.) ocorre mais do que uma vez em uma fórmula ou estrutura 15 genérica, a sua definição em cada ocorrência é independente da definição em todas as outras ocorrências. Um técnico do assunto irá também reconhecer que determinados grupos podem ser ligados a uma molécula parenteral ou podem ocupar uma posição em uma cadeia de elementos de ambas as extremidades 20 como está descrito. Assim, só a título de exemplo, um grupo não simétrico $-C(O)N(R)-$ pode estar ligado ao grupamento parenteral tanto o carbono ou o nitrogênio.

Centros assimétricos existem nos compostos da presente invenção. Estes centros são designados pelo símbolo 25 "R" ou "S", dependendo da configuração dos substituintes ao redor do átomo de carbono quiral. Deve-se entender que a invenção engloba todas as formas isoméricas estereoquímicas, incluindo formas diastereoméricas, enantioméricas e epiméricas, bem como, os isômeros-l e d-isômeros, e suas 30 misturas. Estereoisômeros individuais de compostos podem ser preparados sinteticamente de materiais de partida disponíveis comercialmente em que contenham centros quirais ou pela preparação de misturas de produtos enantioméricos seguido

pela separação, tais como, a conversão de uma mistura de diastereômeros seguida pela separação ou recristalização, técnicas cromatográficas, separação direta de enantiômeros em colunas cromatográficas quirais, ou qualquer outro método adequado conhecido da técnica. Os compostos iniciais de estereoquímica particular são tanto disponíveis comercialmente ou podem ser feitos e separados por técnicas conhecidas no estado da técnica. Além disso, os compostos da presente invenção podem existir como isômeros geométricos. A presente invenção inclui todos os isômeros cis, trans, sin, anti, opostos (E) e juntos (Z), bem como, suas misturas apropriadas. Adicionalmente, os compostos podem existir como tautômeros; isômeros todos tautoméricos são fornecidos por esta invenção. Além disso, os compostos da presente invenção podem existir na forma não solvatada, bem como, solvatada com solventes farmacologicamente aceitáveis, tais como, água, etanol, e similares. Em geral, as formas solvatadas são consideradas equivalentes à formas não solvatadas para efeitos da presente invenção.

O termo "ligação" se refere a uma ligação covalente entre dois átomos, ou dois grupos quando os átomos ligados pela ligação são considerados como parte da subestrutura maior. A ligação pode ser simples, dupla, tripla ou salvo indicação em contrário. Uma linha tracejada entre dois átomos no desenho de uma molécula indica que uma ligação adicional pode estar presente ou ausente em que posição.

A expressão "associação terapêutica" significa a administração de dois ou mais agentes terapêuticos para o tratamento terapêutico de uma condição ou desordem descrita na presente divulgação. Tal administração engloba co-administração destes agentes terapêuticos em uma maneira substancialmente simultânea, tal como, em uma única cápsula tendo uma proporção fixada de ingredientes ativos ou em

múltiplas, cápsulas separadas para cada ingrediente ativo. Além disso, essa administração abrange também a utilização de cada tipo de agente terapêutico de maneira seqüencial. Em ambos os casos, o regime terapêutico irá proporcionar efeitos
5 benéficos da combinação da droga no tratamento de desordens ou condições descritas aqui.

O termo "indução do inibidor do óxido nítrico sintase" ou "inibidor iNOS" é utilizado neste relatório para referir a um composto que exibe uma IC50 com relação a iNOS
10 de não mais do que cerca de 100µM e, mais tipicamente não mais do que cerca de 50µM, como medido no ensaio de atividade biológica descrito de forma geral logo abaixo. "IC50" é que a concentração de inibidores que reduz a atividade de uma enzima, por exemplo, iNOS) à um nível meio-máximo. Os
15 compostos representantes da presente invenção foram descobertos para exibir atividade inibitória contra iNOS. Compostos da presente invenção preferencialmente exibem uma IC50 com relação a iNOS de não mais do que cerca de 10 µM, mais preferencialmente não mais de cerca de 5 µM, ainda mais
20 preferencialmente não mais de cerca de 1 µM, e mais preferencialmente de não mais de cerca de 200 µM, medidos nos ensaios descritos neste relatório.

A frase "terapeuticamente eficaz" destina-se a qualificar a quantidade de ingredientes ativos utilizada no
25 tratamento de uma doença ou enfermidade. Esta quantidade permitirá alcançar a meta de reduzir ou eliminar a referida doença ou enfermidade.

O termo "terapeuticamente aceitável" se refere aos compostos (ou sais, pró-drogas, tautômeros, formas
30 zwitteriônicas, etc.) que são adequados para utilização no contato com os tecidos dos pacientes sem toxicidade, irritação e reação alérgica, são compatíveis com uma razoável relação risco/benefício e são eficazes para a sua utilização.

Tal como aqui utilizado, a referência ao "tratamento" de um paciente se destina a incluir profilaxia. O termo "paciente" significa todos os mamíferos, incluindo seres humanos. Exemplos de doentes incluem os seres humanos, vacas, cães, gatos, cabras, ovelhas, porcos e coelhos. Preferencialmente, o paciente é um ser humano.

O termo "pró-droga" refere-se a um composto que é feito mais ativo in vivo. Certos compostos da presente invenção podem também existir como pró-drogas, tal como descrito no Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry, and Enzymiology (Testa, Bernard e Mayer, Joachim M. VHCA Wiley, Zurique, Suíça 2003). As pró-drogas descritas neste documento são compostas estruturalmente de formas modificadas de compostos químicos que facilmente sofrem alterações fisiológicas sob condições para fornecer o composto. Adicionalmente, pró-drogas podem ser convertidas ao composto por métodos químicos ou bioquímicos em um ambiente ex vivo. Por exemplo, pró-drogas podem ser convertidas lentamente a um composto quando colocado em um sistema de depósito transdérmico com uma enzima ou reagente químico adequado. Pró-drogas muitas vezes são úteis porque, em algumas situações, elas podem ser mais facilmente administradas do que o composto ou drogas originais. Podem, por exemplo, ser biodisponível pela administração oral do que a droga original não é. A pró-droga também pode ter a solubilidade melhorada em composições farmacêuticas sobre a droga original. Uma grande variedade de derivados de pró-droga é conhecida na arte, tais como aqueles que contam com a clivagem hidrolítica ou ativação oxidativa da pró-droga. Um exemplo, sem limitação, de uma pró-droga seria um composto que é administrado como um éster (a "pró-drogas"), mas depois é metabolicamente hidrolisado para ácido carboxílico, a entidade ativa. Exemplos adicionais incluem

derivados de peptidil de um composto.

Os compostos da presente invenção podem existir como sais terapeuticamente aceitáveis. A presente invenção inclui compostos listados acima na forma de sais, em especial
5 sais de ácida. Sais adequados incluem aqueles formados tanto com os ácidos orgânicos e inorgânicos. Esses sais de adição ácida irão normalmente ser farmacologicamente aceitáveis. No entanto, sais de sais não-farmacologicamente aceitáveis podem ser de utilidade na preparação e purificação do composto em
10 questão. Sais de adição básicos também podem ser formados e ser farmacologicamente aceitáveis. Para uma discussão mais completa da preparação e seleção de sais, referem-se Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (Stahl, P. Heinrich. Wiley-VCHA, Zurique, Suíça, 2002).

15 O termo "sal terapeuticamente aceitável", conforme usado neste documento, representa sais ou formas zwitteriônicas dos compostos da presente invenção em que são solúveis em água ou óleo ou dispersados e terapeuticamente aceitáveis, tal como definido neste documento. Os sais podem
20 ser preparados durante o isolamento final e purificação dos compostos ou separadamente pela reação dos compostos apropriados sob a forma da base livre com ácido adequado. Sais de adição ácida representantes incluem acetato, adipato, alginato, L-ascorbato, aspartato, benzoato, benzenesulfonato
25 (besilato), bissulfato, butirato, camforato, camforsulfonato, citrato, digluconato, formiato, fumarato, gentisato, glutarato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, cloridrato, hidrobrometo, hidriodeto, 2-hidroxietansulfonato (isetionato), lactato,
30 maleato, malonato, DL-mandelato, mesitilenesulfonato, metanesulfonato, naitilenesulfonato, nicotinato, 2-naitalenesulfonato, oxalato, palmato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfonato, picrato, pivalato,

propionato, piroglutamato, succinato, sulfonato, tartarato, L-tartarato, tricloroacetato, trifluroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-toluenosulfonato (p-tosilato), e undecanoato. Além disso, os grupos de base dos compostos da presente invenção podem ser quaternizados com metil, etil, 5 propil, e cloretos, brometos e iodetos butil e; dimetil, dietil, dibutil, e diamil; decil, lauril, miristil sulfatos, cloretos, brometos e iodetos estéril; e brometos benzílico e fenetil. Exemplos de ácidos que podem ser empregados para 10 formar sais de adição terapeuticamente aceitáveis incluem sais inorgânicos como ácido clorídrico, bromídrico, sulfúrico e fosfórico e ácidos orgânicos como oxálico, maléico, succínico e cítrico. Os sais também podem ser formados pela coordenação dos compostos com um metal alcalino ou alcalino- 15 terroso. Portanto, a presente invenção contempla sais de compostos de sódio, potássio, magnésio, cálcio dos compostos da presente invenção e similares.

Sais de adição básica podem ser preparados durante isolamento e purificação dos compostos pela reação de um 20 grupo carboxila com uma base adequada, tal como, hidróxido, carbonato ou bicarbonato de um cátion metálico ou com amoníaco ou uma amina orgânica primária, secundária ou terciária. Os cátions dos sais terapeuticamente aceitáveis incluem lítio, sódio, potássio, cálcio, magnésio e alumínio, 25 bem como, cátions de aminas quaternárias não tóxicas, tais como, tetrametilamônia, tetraetilamônia, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, diciclohexilamina, 30 procaína, dibenzilamina, N,N-dibenzilfenetilamina, 1-efenamina e N,N dibenziletilenediamina. Outras aminas orgânicas representantes útil para a formação de sais de adição básico incluem etilenediamina, etanolamina,

dietanolamina, piperidina e piperazina.

Um sal de um composto pode ser feito pela reação adequada dos compostos sob a forma de base livre com o ácido adequado.

5 Embora possa ser possível para os compostos da invenção ser administrados como matéria-prima química, também é possível apresentá-las como uma formulação farmacêutica. Assim, a invenção fornece uma formulação farmacêutica compreendendo um composto ou um sal farmaceuticamente
10 aceitável, éster, pró-droga ou solvente, juntamente com um ou vários veículos farmaceuticamente aceitáveis, e opcionalmente um ou vários outros ingredientes terapêuticos. O veículo deve ser "aceitável", no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da formulação e não deletério para o
15 beneficiário. A boa formulação é dependente da via de administração escolhida. Qualquer das técnicas conhecidas, veículos e excipientes podem ser utilizados como adequado e como entendido na arte, por exemplo, em Remington's Pharmaceutical Sciences. As composições farmacêuticas da
20 presente invenção podem ser fabricadas de uma maneira propriamente conhecida, por exemplo, por meio de processos convencionais de mistura, dissolvendo, granulação, produzindo drágeas, levigação, emulsificantes, encapsulação, capturação convencional ou compressão.

25 As formulações incluem aquelas apropriadas para administração oral, parenteral (incluindo subcutânea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarticular, e intramedular), intraperitoneal, transmucosa, transdérmica, retal e tópica (inclusive por via cutânea, bucal, sublingual
30 e intra-ocular) apesar de que a rota mais adequada pode depender, por exemplo, do estado e da desordem do destinatário. As formulações podem convenientemente ser apresentadas em formas de dosagem unitárias ou podem ser

preparadas por qualquer dos métodos conhecidos na arte da farmacologia. Todos os métodos incluem a etapa de levar em associação um composto do objeto da invenção ou o sal farmaceuticamente aceitável, éster, pró-droga ou solvente
5 deste ("princípio ativo") com um veículo em que constitui um ou mais ingredientes acessórios. Em geral, as formulações são preparadas uniforme e intimamente em associação do princípio ativo com veículos líquidos ou veículos sólidos divididos finamente, ou ambos, e depois, se necessário, moldando o
10 produto dentro da formulação desejada.

Formulações da presente invenção adequadas para a administração oral podem ser apresentadas como unidades discretas, tais como, cápsulas, comprimidos ou tabletes, cada um contendo uma determinada quantidade do princípio ativo;
15 como pó ou granulado; como uma solução ou uma suspensão em um líquido aquoso ou líquido não-aquoso, ou como uma emulsão líquida de óleo-em-água ou uma emulsão líquida de água-em-óleo. A substância ativa também pode ser apresentada como uma pílula, electuário ou pasta.

20 Preparações farmacêuticas em que podem ser utilizadas por via oral incluem comprimidos, cápsulas feitas de gelatina, bem como, cápsulas vedadas macias feitas de gelatina e um plastificante, tais como glicerol ou sorbitol. Os comprimidos podem ser feitos por moldagem ou compressão,
25 opcionalmente com um ou mais ingredientes acessórios. Os comprimidos compresados podem ser preparados pela compressão em uma máquina adequada do princípio ativo de um fluxo livre, tal como uma em pó ou em grânulos, opcionalmente, misturados com ligantes, diluentes inertes ou lubrificantes, superfície
30 ativa ou agentes dispersantes. Os comprimidos moldados podem ser feitos pela moldagem em uma máquina adequada da mistura do composto em pó umedecido com um diluente líquido inerte. Os comprimidos podem ser opcionalmente revestidos ou marcados

e podem ser formulados de modo a proporcionar a liberação controlada ou mais lenta da substância ativa neste. Todas as formulações para a administração oral deverão ser em dosagens apropriadas para tal administração. As cápsulas podem conter
5 o princípio ativo na mistura com enchimento, tal como, lactose, ligantes, tais como, amido e/ou lubrificantes, tais como, talco ou estearato de magnésio e, opcionalmente, estabilizadores. Em cápsulas macias, os compostos ativos podem ser dissolvidos ou suspensos em líquidos adequados,
10 tais como, óleos graxos, parafina líquida ou polietileno glicol líquido. Além disso, estabilizadores podem ser adicionados. A coloração da drágea é fornecida com revestimentos adequados. Para este fim, soluções de açúcar concentrada podem ser usadas, podem opcionalmente conter goma
15 arábica, talco, policloreto pirrolidona, carbopol gel, polietileno-glicol, e/ou dióxido de titânio, soluções laqueantes e solventes orgânicos adequados ou misturas de solvente. Corantes ou pigmentos podem ser adicionados aos comprimidos ou aos revestimentos da drágea para a
20 identificação ou caracterização de diferentes combinações de dosagem dos compostos ativos.

Os compostos podem ser formulados para a administração parentérica por injeção, por exemplo, por injeção em bólus ou infusão contínua. Formulações para a
25 injeção podem ser apresentados na forma de dose única, por exemplo, em ampolas ou em recipientes de multidose, com um conservante adicionado. As composições podem assumir formas, tais como, suspensões, emulsões ou soluções em veículos aquosos ou oleosos, e podem conter agentes formulatórios,
30 tais como, suspensão, estabilizador e/ou agentes dispersantes. As formulações podem ser apresentadas em dose única ou recipientes de multidosagem, por exemplo, ampolas e frascos fechados, e podem ser armazenadas em forma de pó ou

em uma condição de congelamento-seco (liofilizado) em que exige apenas a adição do veículo líquido estéril, por exemplo, soro fisiológico ou água estéril livre de pirogênios, imediatamente antes do uso. Soluções de injeções
5 extemporâneas e suspensões podem ser preparadas a partir de pós estéreis, grânulos e comprimidos do tipo descrito anteriormente.

Formulações para administração parentérica incluem soluções de injeção estéril aquosa e não-aquosa (oleosa) do
10 composto ativo no qual possam conter antioxidantes, tampões, bacteriostatos e solutos em que tornam a formulação isotônica com o sangue do destinatário; e suspensões estéreis aquosas e não-aquosas que podem incluir agentes de suspensão e agentes espessantes. Solventes lipofílicos ou veículos adequados
15 incluem óleos graxos, tais como, óleo gergelim ou ésteres de ácidos graxos sintéticos, como o oleato etílico ou triglicéridos ou lipossomas. Injeção de suspensões aquosas pode conter substâncias que aumentam a viscosidade da suspensão, tais como, carbóxi sódica, sorbitol, ou dextrano.
20 Opcionalmente, pode também incluir a suspensão ou agentes estabilizadores adequados que aumentam a solubilidade dos compostos para permitir a preparação de soluções altamente concentradas.

Além disso, para as formulações descritas
25 anteriormente, os compostos podem também ser formulados como uma preparação de ação retardada. Tais formulações de ação prolongada podem ser administradas por implante (por exemplo, por via subcutânea ou intramuscular) ou por injeção intramuscular. Assim, por exemplo, os compostos podem ser
30 formulados com materiais poliméricos ou hidrofóbicos adequados (por exemplo, como uma emulsão em um óleo aceitável) ou resinas de troca iônica ou como derivados solúveis moderadamente, por exemplo, como um sal solúvel

moderadamente.

Para a administração sublingual ou bucal, as composições podem assumir a forma de comprimidos, pílulas, pastilhas ou géis formulados de forma convencional. Tais composições podem incluir o princípio ativo em um sabor básico, tal como, sacarose e acácia ou tragacanto.

Os compostos podem também ser formulados em composições retais como supositórios ou enemas de retenção, por exemplo, contendo supositório de bases convencionais, tais como, manteiga de cacau, polietileno-glicol ou outros glicerídeos.

Compostos da presente invenção podem ser topicamente administrados pela administração não-sistêmica. Isto inclui a aplicação de um composto da presente invenção externamente a epiderme ou cavidade bucal e a instilação de tais compostos em um dos ouvidos, olhos e o nariz, de tal forma que, o composto não entre significativamente no fluxo sanguíneo. Em contrapartida, a administração sistêmica refere-se à administração via oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

Formulações adequadas para a administração tópica incluem preparações líquidas ou semi-líquidas adequadas para a penetração através da pele para o local da inflamação, tais como géis, ugmentos, loções, cremes, pomadas ou pastas, e colírios adequados para a administração no olho, nariz ou orelha. Os princípios ativos podem compreender para a administração tópica, a partir de 0,001% para 10% p/p, por exemplo, a partir de 1% a 2% em peso da formulação. Ela pode, no entanto, compreender tanto como 10% p/p, mas preferivelmente será composta de menos de 5% p/p, mais preferivelmente de 0,1% a 1% p/p da formulação.

Géis para a administração transdérmica ou tópica de compostos do objeto da invenção podem compreender, de forma

geral, uma mistura de solventes voláteis, solventes não voláteis e água. O componente do solvente volátil do sistema de solvente tamponado pode preferencialmente incluir álcoois alquil menos de (C1-C6), glicóis alquila inferior e polímeros de glicol menores. Mais preferencialmente, o solvente volátil é etanol. O componente de solvente volátil é pensado para agir como um potenciador na penetração, ao mesmo tempo, produzindo um efeito sobre o resfriamento da pele como se evaporasse. Porções de solvente não volátil do sistema de solvente tamponado são selecionadas a partir de alquilenos glicóis menores e polímeros de glicol menores. De preferência, propilenoglicol é usado. O solvente não volátil retarda a evaporação do solvente volátil e reduz a pressão de vapor do sistema de solvente tamponado. A quantidade deste componente de solvente não volátil, como acontece com o solvente volátil, é determinada pelos compostos ou droga farmacêutica a ser utilizada. Quando muito pouco do solvente não volátil está no sistema, os compostos farmacêuticos podem cristalizar-se devido à evaporação do solvente volátil, enquanto que um excesso irá resultar em uma falta de biodisponibilidade, devido à deficiente liberação da droga da mistura de solvente. O componente tampão do sistema de solvente tamponado pode ser selecionado de qualquer tampão comumente usado na arte, de preferência, a água é utilizada. A proporção preferida dos ingredientes é de cerca de 20% do solvente não volátil, cerca de 40% do solvente volátil, e cerca de 40% de água. Há vários ingredientes opcionais que podem ser adicionados à composição tópica. Estes incluem, mas não estão limitados a, agente quelantes e gelificantes. Agentes gelificantes adequados podem incluir, mas não estão limitados a, derivados de celulose semisintético (como hidroxipropilmetilcelulose) e polímeros sintéticos e agentes cosméticos.

Loções de acordo com a presente invenção incluem aquelas adequadas para a aplicação na pele ou olhos. Uma loção ocular pode compreender uma solução aquosa estéril opcionalmente contendo um bactericida e pode ser preparada
5 por métodos semelhantes àqueles para a preparação de colírios. Ungüentos ou loções para a aplicação da pele podem também incluir um agente para acelerar a secagem e resfriamento da pele, como por exemplo, um álcool ou acetona, e/ou um creme hidratante, tal como, glicerol ou um óleo, tal
10 como, óleo de amendoim ou óleo de rícino.

Cremes, pomadas ou pastas, de acordo com a presente invenção são formulações semi-sólidas do princípio ativo para a aplicação externa. Eles podem ser feitos através da mistura do ingrediente ativo divididos finamente ou em pó,
15 isoladamente ou em solução ou suspensão aquosa ou em um fluido não-aquoso, com o auxílio de máquinas adequadas, com uma base oleosa ou não oleosa. A base pode incluir hidrocarbonetos, tais como, parafina líquida dura ou mole, glicerol, cera de abelha, sabão metálico; mucilagem; um óleo
20 de origem natural, como amêndoa, milho, amendoim, rícino ou azeite; lanolina ou seus derivados ou um ácido graxo, tal como, ácido esteárico ou ácido oléico, juntamente com um álcool como propilenoglicol ou um macrogel. A formulação pode incorporar qualquer agente ativo de superficial apropriado,
25 tais como, aniônicos, catiônicos ou não-iônicos como um éster sorbitano ou um derivado polioxietileno destes. Agentes de suspensão, tais como, gomas naturais, derivados de celulose ou materiais inorgânicos, tais como, sílicas silicáceas e outros ingredientes, tais como, a lanolina, também podem ser
30 incluídos.

Colírios de acordo com a presente invenção podem compreender soluções aquosas estéril ou oleosas ou suspensões e podem ser preparados dissolvendo o ingrediente ativo em uma

solução aquosa adequada de um bactericida e/ou agente fungicida e/ou quaisquer outros conservantes adequados e, de preferência, incluindo um agente ativo de superfície. A solução resultante pode então ser purificada por filtração, transferida para um recipiente adequado, no qual, é então, fechada e esterilizada em autoclave ou mantida a 98-100°C durante meia hora. Alternativamente, a solução pode ser esterilizada por filtração e transferida para o recipiente com uma técnica asséptica. Exemplos de agentes bactericidas e fungicidas adequados para inclusão em colírios são nitrato ou acetato de fenilmercúrio (0,002%), cloreto de benzalcônio (0,01%) e acetato de clorohexidina (0,01%). Solventes adequados para a preparação de uma solução oleosa incluem glicerol, álcool diluído e propilenoglicol.

Formulações para a administração tópica na boca, por exemplo bucalmente ou sublingualmente, incluem pílulas compreendendo ingrediente ativo em um sabor básico, tal como sacarose acácia e tragacanto, e pastilhas compreendendo o ingrediente ativo em uma base, tal como, a gelatina e glicerina ou sacarose e acácia.

Para a administração por inalação dos compostos de acordo com a invenção são convenientemente distribuídos por um inalador, embalagens nebulizadas pressurizadas ou outros meios convenientes de distribuir um spray de aerossol. Embalagens pressurizadas podem conter um propulsor adequado como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono ou outros gases adequados. No caso de um aerossol pressurizado, a dose unitária pode ser determinada pelo fornecimento de uma válvula para destruir a quantidade calculada. Alternativamente, para administração pela inalação ou insuflação, os compostos de acordo com a invenção podem assumir a forma de uma composição de pó seco, por exemplo,

uma mistura do composto em pó e uma base adequada em pó como lactose, amido ou fécula. O pó da composição pode ser apresentado em forma de dosagem única, por exemplo, cápsulas, cartuchos, gelatina ou bolhas de que o pó pode ser
5 administrado com o auxílio de um inalador ou insuflador.

Formulações de unidade de dosagem única são aqueles contendo uma dose eficaz, como, aqui abaixo citado ou uma fração apropriada desta, do princípio ativo.

Deve ser entendido que, além dos ingredientes
10 especialmente acima mencionados, as formulações da presente invenção podem incluir outros agentes convencionais na arte tendo relação ao tipo de formulação em questão, por exemplo, aquelas adequadas à administração oral podem incluir agentes aromáticos.

Os compostos da invenção podem ser administrados
15 por via oral ou através de injeção na dose de 0,1 a 500 mg/kg por dia. A proporção de dose para seres humanos adultos é geralmente de 5 mg a 2 g/dia. Comprimidos ou outras formas de apresentação fornecidos em unidades discretas podem
20 convenientemente conter uma quantidade de compostos da invenção que é tão eficaz na dosagem ou como um múltiplo do mesmo, por exemplo, unidades contendo 5 mg a 500 mg, normalmente em torno de 10 mg a 200 mg.

A quantidade de ingrediente ativo que pode ser
25 combinada com os materiais de veículos para produzir uma forma de dose única que irá variar dependendo do indivíduo tratado e do modo particular de administração.

Os compostos do objeto da invenção podem ser administrados em vários modos, por exemplo, por via oral,
30 tópica ou por injeção. A quantidade exata dos compostos administrados a um doente será de responsabilidade do médico. O nível de dose específica para um determinado paciente vai depender de uma variedade de fatores, incluindo a atividade

dos compostos específicos empregados, a idade, peso corporal, saúde geral, sexo, dietas, tempo de administração, via de administração, taxa de excreção, combinação de drogas, a doença precisa a ser tratada e da gravidade de indicação ou
5 condição a ser tratada. Além disso, a via de administração pode variar, dependendo do estado e da sua gravidade.

Em certos casos, pode ser adequado administrar pelo menos um dos compostos descritos aqui (ou um sal farmacologicamente aceitável, éster, ou pró-droga deste), em
10 combinação com outro agente terapêutico. A título de exemplo, apenas, se um dos efeitos colaterais experimentados por um paciente, ao receber um dos compostos aqui for uma hipertensão, então, pode ser apropriado administrar um agente anti-hipertensivo em combinação com o agente terapêutico
15 inicial. Ou então, apenas a título de exemplo, a eficácia terapêutica de um dos compostos descritos aqui pode ser reforçada através da administração de um adjuvante (isto é, o próprio adjuvante pode apenas ter benefício terapêutico mínimo, mas, em combinação com outro agente terapêutico, o
20 balanço global de benefício terapêutico para o doente é reforçado). Ou então, apenas a título de exemplo, o benefício experimentado por um paciente pode ser aumentado pela administração de um dos compostos descritos aqui com um outro agente terapêutico (em que também inclui um regime
25 terapêutico), que também tem benefícios terapêuticos. A título de exemplo, apenas em um tratamento para diabetes envolvendo administração de um dos compostos aqui descrito, o aumento do benefício terapêutico pode resultar também em proporcionar ao doente com um outro agente terapêutico para
30 diabetes. Em qualquer caso, independentemente da doença, enfermidade ou condição a ser tratada, o benefício experimentado pelo paciente pode simplesmente ser aditivo dos dois agentes terapêuticos ou o paciente pode sentir um

benefício sinérgico.

Específico, a não-limitação de exemplos de possíveis combinações terapêuticas incluem o uso de compostos da invenção com: a) corticosteróides, incluindo dipropionato de betametasona (aumentada e não-aumentada), valerato de betametasona, propionato de clobetasol, diacetato de diflorasone, propionato de halobetasol, amcinonide, dexosimetasona, acetonoide de fluocinolona, fluocinonida, halocinonida, pivalato de clocortalona, dexosimetasona e flurandrenalida; b) drogas anti-inflamatórias não-ésteróides, incluindo diclofenaco, cetoprofeno, e piroxicam; c) relaxantes musculares e suas combinações com outros agentes, incluindo ciclobenzaprina, baclofeno, ciclobenzaprina/lidocaína, baclofeno/ciclobenzaprine, e ciclobenzaprina/lidocaína/cetoprofeno; d) anestésicos e suas combinações com outros agentes, incluindo lidocaína, lidocaína/deoxi-D-glicose (um antiviral), prilocaína, e creme EMLA [Mistura eutética de anestésicos locais (2,5% de lidocaína e 2,5% de prilocaína; emulsão na qual a fase oleosa é uma mistura eutética de lidocaína e prilocaína em uma proporção de 1:1 em peso. Esta mistura eutética tem um ponto de fusão inferior à temperatura ambiente e, por conseguinte, ambos os anestésicos locais existem como um óleo líquido, preferencialmente, como cristais)]; e) expectorantes e suas combinações com outros agentes, incluindo guaifenesina e guaifenesina/cetoprofeno/ciclobenzaprina; f) antidepressivos incluindo antidepressivos tricíclicos (por exemplo, amitriptilina, doxepina, desipramina, imipramina, amoxapina, clomipramina, nortriptilina, e protriptilina), inibidores seletivos de recaptação a serotonina/noradrenalina incluindo (por exemplo, duloxetina e mirtazepina), e inibidores selectivos de recaptação a noradrenalina (por exemplo, nisoxetina, Maprotilina e reboxetina), inibidores seletivos a

serotonina (por exemplo, fluoxetina e fluvoxamina); g) anticonvulsantes e suas combinações, incluindo gabapentina, carbamazepina, felbamato, lamotrigina, topiramato, tiagabina, oxcarbazepina, carbamezipina, Zonisamida, mexiletina, gabapentina/clonidina, Gabapentina/carbamazepina, e carbamazepina/ciclobenzaprina; h) antihipertensivos incluindo clonidina; i) opióides incluindo loperamida, tramadol, morfina, fentanil, oxycodone, levorfanol, e butorfanol; j) contra-irritantes tópicos incluindo mentol, óleo de gaultéria, cânfora, óleo de eucalipto e óleo de alcatrão; k) canabinóides tópicos incluindo ligantes CB1/CB2 seletivos e não selectivos; e de outros agentes, tais como a capsaicina.

Em qualquer caso, os vários agentes terapêuticos (pelo menos, um dos quais é um dos compostos da presente invenção) podem ser administrados em qualquer ordem ou até mesmo simultaneamente. Se simultaneamente, os vários agentes terapêuticos podem ser fornecidos em uma forma unificada, única ou em múltiplas formas (só a título de exemplo, quer como uma única pílula ou duas pílulas separadas). Um dos agentes terapêuticos pode ser determinado em doses múltiplas, ou ambos, podem ser determinados em doses múltiplas. Se não for simultânea, o período entre as múltiplas doses, pode ser qualquer período de tempo variando de alguns minutos a quatro semanas.

Assim, em um outro aspecto, a presente invenção fornece métodos de tratamento de doenças iNOS-mediadas em um ser humano ou animal na necessidade de um tratamento que inclua a administração de tal tratamento compreendendo a administração do dito paciente uma quantidade de um composto da presente invenção eficaz para reduzir ou evitar a dita desordem no dito paciente em combinação com pelo menos um agente adicional para o tratamento da dita desordem que é conhecida na arte. Em um aspecto relacionado, a presente

invenção fornece composições terapêuticas incluindo pelo menos um dos compostos da presente invenção em combinação com um ou mais agentes adicionais para o tratamento de desordens iNOS-mediadas.

5 Compostos do objeto da invenção são úteis no tratamento de óxido nítrico sintase mediado por doença, desordens e condições, e são particularmente adequados como inibidores de óxido nítrico sintase. Os compostos da presente invenção são úteis para o tratamento de doentes com
10 neuropatia ou dores inflamatórias, tais como, distrofia simpática reflexa/causalgia (lesão do nervo), neuropatia periférica (incluindo neuropatia diabética), dor de câncer intratável, síndrome de dor regional complexa e neuropatia compressiva (síndrome de túnel carpel). Os compostos são
15 igualmente úteis no tratamento da dor aguda associada a herpes zoster (shingles), neuralgia posterpética (NPH), e associada a síndromes de dor, tais como, dor ocular. Os compostos são também úteis como analgésicos no tratamento da dor, como a analgesia cirúrgica ou como um antipirético para
20 o tratamento da febre. Indicações de dor incluem, mas não se limitando a, dor pós-operatória de diversos procedimentos cirúrgicos, incluindo pós-cirurgia cardíaca, dor dentária/extração dentária, dores resultantes de câncer, dor muscular, mastalgia, dores resultantes de lesões dérmicas,
25 pequena dor nas costas, dor de cabeça de diversas etiologias, incluindo enxaqueca e similares. Os compostos são também úteis para o tratamento da dor relacionada com doenças como o tátil alodinia e hiperalgesia. A dor pode ser somatogênica (quer nociceptiva ou neuropática), aguda e/ou crônica. Os
30 inibidores do óxido nítrico do objeto da invenção são igualmente úteis em condições em que NSAIDs, morfina ou fentanil opiáceos e/ou outros analgésicos opiáceos poderiam tradicionalmente ser administrados.

Além disso, os compostos do objeto da invenção podem ser usados no tratamento ou prevenção de tolerância a opiáceos em pacientes que necessitem de analgésicos opiáceos prolongados, e tolerância a benzodiazepinas em doentes
5 tratados com benzodiazepinas, e outros comportamento viciantes, por exemplo, tabagismo, álcoolismo e distúrbios alimentares. Além disso, os compostos e os métodos da presente invenção são úteis no tratamento ou prevenção de
10 drogas de retirada de sintomas, por exemplo, tratamento ou prevenção de sintomas de retirada de opiáceos, álcool, tabaco ou dependência.

Além disso, os compostos do objeto da invenção podem ser usados para tratar a resistência à insulina e outros distúrbios metabólicos, tais como, aterosclerose que
15 estão normalmente associadas a uma sinalização inflamatória exagerada.

A presente invenção engloba métodos terapêuticos utilizando novos inibidores iNOS seletivos para tratar ou prevenir doenças respiratórias ou condições, incluindo a
20 utilização de métodos terapêuticos na medicina preventiva e tratamento de uma doença respiratória ou condição incluindo: condições asmática incluindo asma alérgica-induzida, asma induzida pelo exercício, asma induzida por poluição, asma induzida pelo frio, e asma induzida por vírus; doenças
25 pulmonares obstrutivas crônicas incluindo bronquite crônica fluxo aéreo normal, bronquite crônica com obstrução das vias respiratórias (bronquite crônica obstrutiva), enfisema, bronquite asmática e doença bolhosa e outras doenças pulmonares envolvendo inflamação incluindo fibrose cística
30 bronquioectase, doença dos criadores de pombos, pulmão de agricultores síndrome de angústia respiratória aguda, pneumonia, lesão por aspiração ou inalação, embolia gordurosa pulmonar, inflamação por acidose no pulmão, edema pulmonar

agudo, doença da montanha aguda, hipertensão aguda pulmonar, hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido, síndrome da aspiração perinatal, doença da membrana hialina, tromboembolismo pulmonar agudo, reações heparina-protamina, sepsia, estatus de asthmaticus e hipóxia.

Outras doenças ou condições que podem ser vantajosamente tratadas com os compostos da presente invenção incluem inflamação. Os compostos da presente invenção são úteis como agentes anti-inflamatórios com a vantagem adicional de ter significativamente menos efeitos colaterais nocivos. Os compostos são úteis para o tratamento de artrite, incluindo mas não limitado a artrite reumatóide, espondiloartropatias, artrite gotosa, osteoartrite, lúpus eritematoso sistêmico, artrite juvenil, artrite reumática aguda, artrite enteropática, artrite neuropática, artrite psoriática e artrite piogênico. Os compostos são igualmente úteis no tratamento da osteoporose e de outros distúrbios relacionados com osso. Esses compostos podem também ser usados para tratar condições de refluxo gastrico, tais como, esofagite, diarreia, doença inflamatória intestinal, doença de Crohn, gastrite, SCI e colite ulcerosa. Os compostos podem também ser utilizados no tratamento da inflamação pulmonar, como a que está associada a infecções virais e fibrose cística. Além disso, também os compostos da invenção são úteis em órgãos de pacientes transplantados isoladamente ou em combinação com imunomoduladores convencionais. Ainda mais, os compostos da invenção são úteis no tratamento do prurido e viteligo.

Os compostos da presente invenção são igualmente úteis no tratamento de dano tecidual em doenças como doenças vasculares, enxaqueca, dores de cabeça, periarterites nodosa, tireoidite, anemia aplástica, doença de Hodgkin, esclerodoma, febre reumática, diabetes tipo I, incluindo a doença da

junção neuromuscular incluindo miastenia gravis, doença da substância branca incluindo esclerose múltipla, sarcoidose, nefrite, síndrome nefrótica, síndrome de Behçet, polimiosite, gengivite, periodontis, hipersensibilidade, edema ocorridos
5 após a lesão, isquemias incluindo isquemia miocárdica, isquemia cardiovascular, e isquemia secundária de aresta cardíaca e similares.

Os compostos do objeto da invenção são também para serem úteis para o tratamento de determinadas doenças e
10 distúrbios do sistema nervoso. Distúrbios do sistema nervoso central, no qual o óxido nítrico é útil incluir inibição cortical demências incluindo a doença de Alzheimer, danos no sistema nervoso central, resultantes de acidente vascular cerebral, incluindo isquemias incluindo isquemia cerebral
15 (tanto isquemia focal, acidente vascular cerebral trombótico e isquemia global (por exemplo, secundária à aresta cardíaca), e trauma. Doenças neurodegenerativas em que a inibição do óxido nítrico é útil incluir inibição a degeneração do nervo ou necrose do nervo em distúrbios como
20 hipóxia, hipoglicemia, epilepsia, e nos casos de sistema nervoso central (SNC) trauma (como a cabeça e lesões na medula espinal), convulsões hiperbárica e toxicidade de oxigênio, por exemplo, demência pré-demência senil e demência relacionada a AIDS, caquexia, Chorea de Sydenham, doença de
25 Huntington, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica (ELA), doença de Korsakoffs, imbecilidade relativo a desordem do vaso cerebral, insônia, esquizofrenia, depressão, depressão ou outros sintomas associados a tensão pré-menstrual (SPM) e de ansiedade.

30 Além disso, os compostos da presente invenção são igualmente úteis na inibição da produção de NO do L-arginina, incluindo hipotensão arterial sistêmica associada com choque hemorrágicos séptico e/ou tóxicos induzido por uma ampla

variedade de agentes, terapia com citocinas como TNF, IL-1 e IL-2, e como um adjuvante em curto prazo imunossupressão na terapia de transplante. Esses compostos podem também ser usados para tratar a rinite alérgica, síndrome do desconforto
5 respiratório, síndrome de choque endotóxicas e a aterosclerose.

Ainda outros transtornos ou condições vantajosamente tratados como os do objeto de compostos da invenção incluem a prevenção ou tratamento de doenças
10 hiperproliferativa, especialmente cânceros. Hematológicas e não-hematológicas malignas que podem ser tratados ou incluir, mas são impedidas, não se limitando a mieloma múltiplo, leucemias agudas e crônicas, incluindo leucemia linfóide aguda (ALL), leucemia linfocítica crônica (LLC) e leucemia
15 mielóide crônica (LLC), linfomas, incluindo linfoma de Hodgkin e linfoma não-Hodgkin (baixo, intermédio e elevado grau), bem como, tumores sólidos e neoplasias malignas cerebral, cabeça e pescoço, mama, pulmão, trato reprodutivo, aparelho digestivo superior, pâncreas, fígado, insuficiência
20 renal, bexiga, próstata e colo. Os presentes compostos e métodos também podem ser usados para tratar a fibrose, como o que ocorre com a radioterapia. Os presentes compostos e métodos podem ser usados para tratar pacientes com pólipos adenomatosos, incluindo aqueles com polipose adenomatosa
25 familiar (FAP). Além disso, os presentes compostos e métodos podem ser usados para impedir a formação de pólipos em doentes em risco de FAP.

Os compostos do objeto da invenção podem ser usados no tratamento de doenças oftalmológicas, como o glaucoma,
30 degeneração da retina ganglionares, isquemia ocular, retinite, retinopathies, uveíte, fotofobia oculares e da inflamação e dor aguda associada com danos para os tecidos oculares. Especificamente, os compostos podem ser usados para

tratar a retinopatia glaucomatous e/ou retinopatia diabética. Os compostos podem também ser utilizados para o tratamento da inflamação pós-operatória ou dor, a partir de cirurgia oftálmica, como a cirurgia de catarata e cirurgia refrativa.

5 Além disso, os compostos do objeto da invenção podem ser utilizados no tratamento de cólicas menstruais, dismenorreia, prematura trabalhistas, tendinite, bursite, condições relacionadas com a pele, tais como, psoríase, eczema, queimaduras, queimaduras solares, dermatite, 10 pancreatite, hepatite, e similares. Outras condições em que os compostos do objeto da invenção fornecer uma vantagem em termos de inibição da inibição de óxido nítrico incluem diabetes (tipo I ou tipo II), insuficiência cardíaca congestiva, miocardite, aterosclerose e aneurisma da aorta.

15 Os compostos presentes também podem ser utilizados em co-terapias, parcial ou totalmente, em lugar de outras terapias convencionais anti-inflamatórias, tais como, juntamente com esteróides, NSAIDs, inibidores selectivos da COX-2, inibidores da 5-lipoxigenase, antagonistas LTB4 e 20 inibidores da hidrolase LTA4. Os compostos do objeto da invenção podem também serem utilizados para evitar danos ao tecido quando a terapeuticamente combinada com agentes antibacterianos ou antivirais.

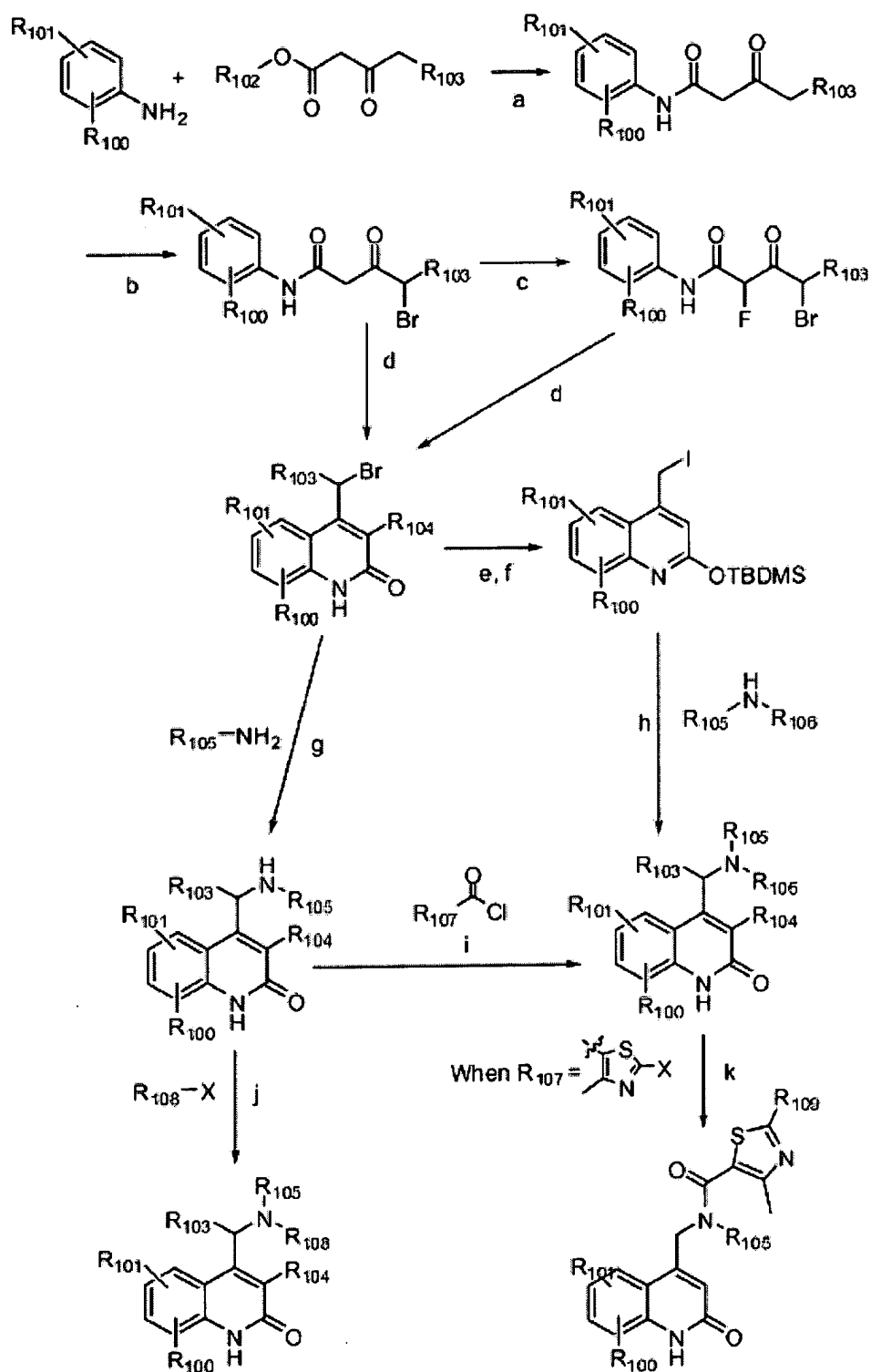
Além de ser útil para o tratamento humano, os 25 compostos e formulações da presente invenção são igualmente úteis para tratamento veterinário de animais de companhia, animais exóticos e animais de fazenda, incluindo os mamíferos, roedores e similares. Os animais mais preferidos incluem cavalos, cães e gatos.

30 Todas as referências, patentes ou pedidos de patentes, US ou estrangeiras, citado no pedido, são incorporados por referência, como se escrito aqui.

MÉTODOS SINTÉTICOS GERAIS PARA PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS

Os esquemas a seguir podem ser usados para realizar a presente invenção

Esquema 1

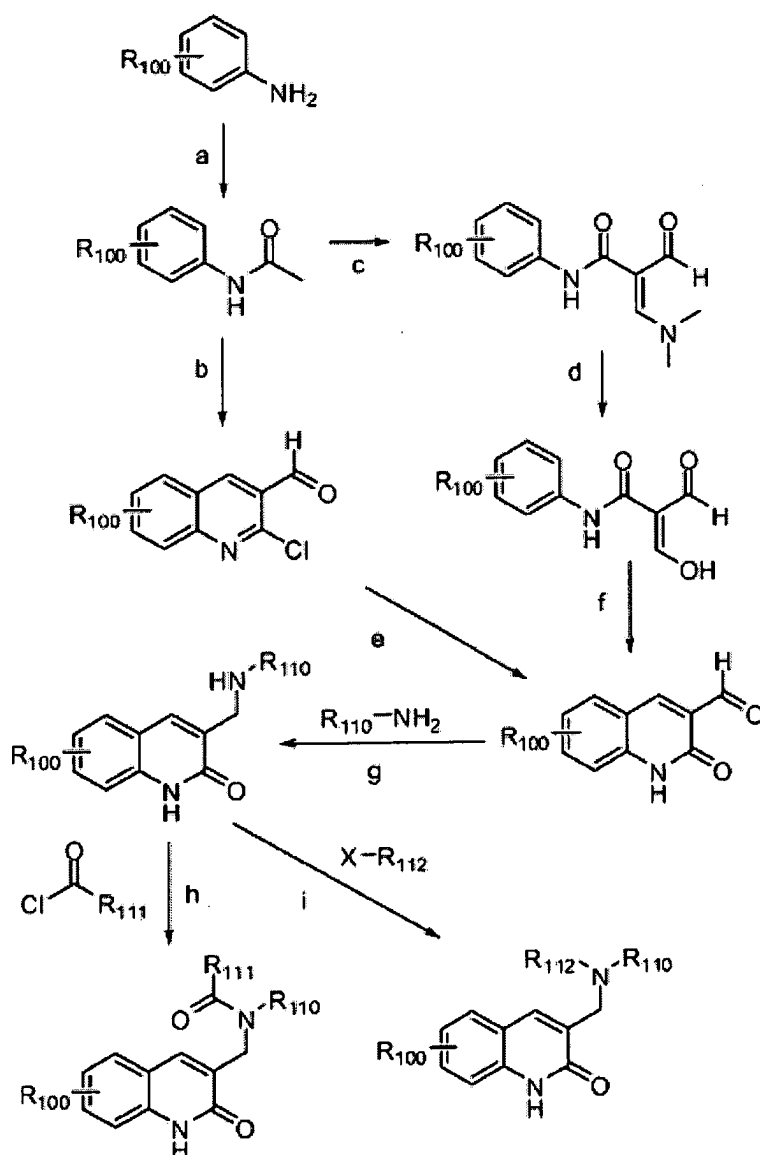


Reagentes (a) 140°C (microwave), 15 min ou Piridina,

Xileno, reflux, 3-12 h. (b) Br₂, I₂, AcOH, 25-50°C, 2-5 h ou Br₂, CHCl₃, reflux, 2-5 h. (c) Selectfluor®, ACN, 60°C, 6 h. (d) H₂SO₄, 60°C, 2-5 h or PPA, 90°C, 4 h. (e) tBDMS-Cl, Et₃N, DMF, 25°C, 4 h. (f) NaI, Acetona, 25°C, 2 h. (g) Base, DMF ou DMSO, 60°C, 1-5 h. (h) NaH, DMF, 25°C, 3.5 h. (i) R₁₀₇COC1, Base, DMF or NMP, 25°C, 2-18 h. (j) R₁₀₈X, NaOtBu, Pd(OAc)₂, (di-t-butylfosfino)bifenil, Tolueno, reflux, 18 h. (k) Amina, DMF, 25°C, 18 h ou Amina, NaOtBu, 1,3 bis-(2,6-di-propilfenil imidazolium cloro, Pd₂(dba)₃, Dioxana, 25°C, 24 h.

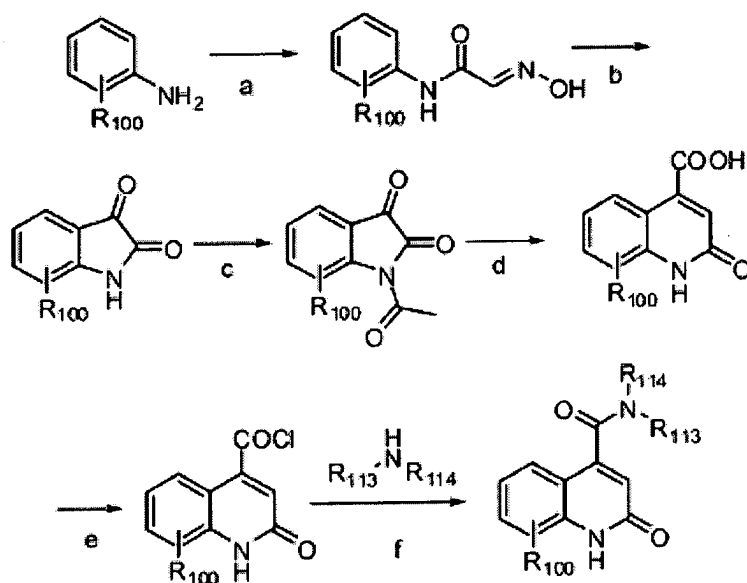
10

Esquema 2



Reagents: (a) Et₃N, Ac₂O, DCM, 10°C, 1 h. (b) POC₁₃, DMF, reflux, 18 h (J. Chem. Soc. Perkin I, 1980, 1520-1530). (c) POC₁₃, DMF, 55°C, 1.5 h then NaOH (1M) (J. Chem. Soc. Perkin I, 1980, 1520-1530). (d) NaOH (1M), EtOH, 90°C, 5 min. (e) HCl, 90°C, 18 h. (1) PPA, 140°C, 10 min. (g) Rico-NH₂, NaHB(OAc)₃, AcOH, 25-45°C, 4-18 h. (h) DIEA, NMP, 25°C, 5-18 h. (i) Et₃N, DMSO, 120°C, 8 h.

Esquema 3



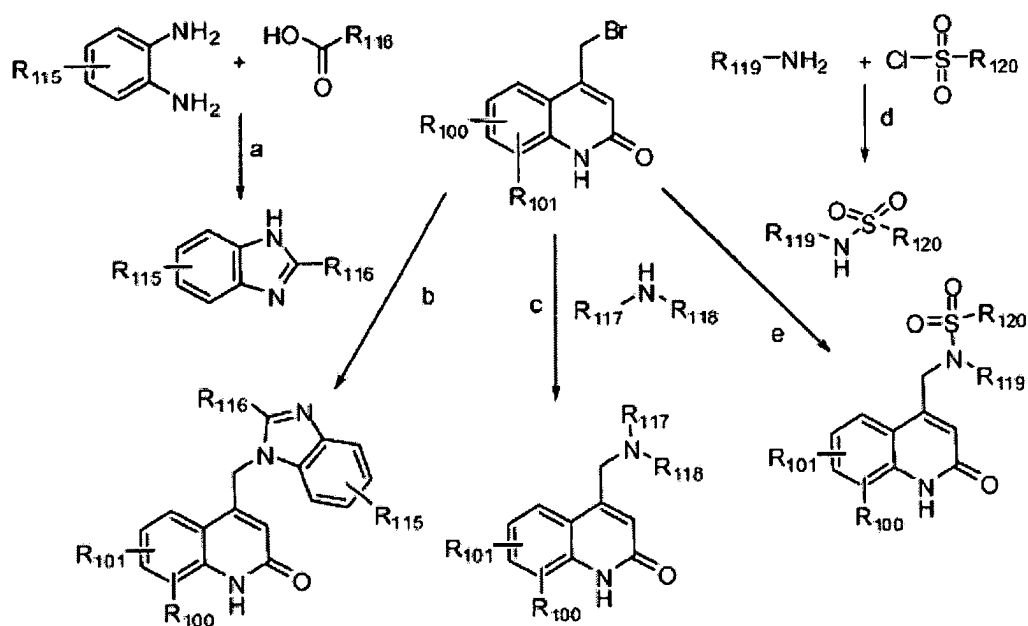
10

Reagents: (a) 2,2,2-trichloroethane-1,1-diol, Na₂SO₄, H₂O/HCl, 25°C, 5 h. (b) H₂SO₄, 80°C, 2 h. (c) Ac₂O, NaH, Toluene, 25°C, 2 h. (d)

NaOH, reflux, 3 h. (e) SOCl₂, reflux, 3 h. (1) DMF, 25°C, 3 h

15

Esquema 4

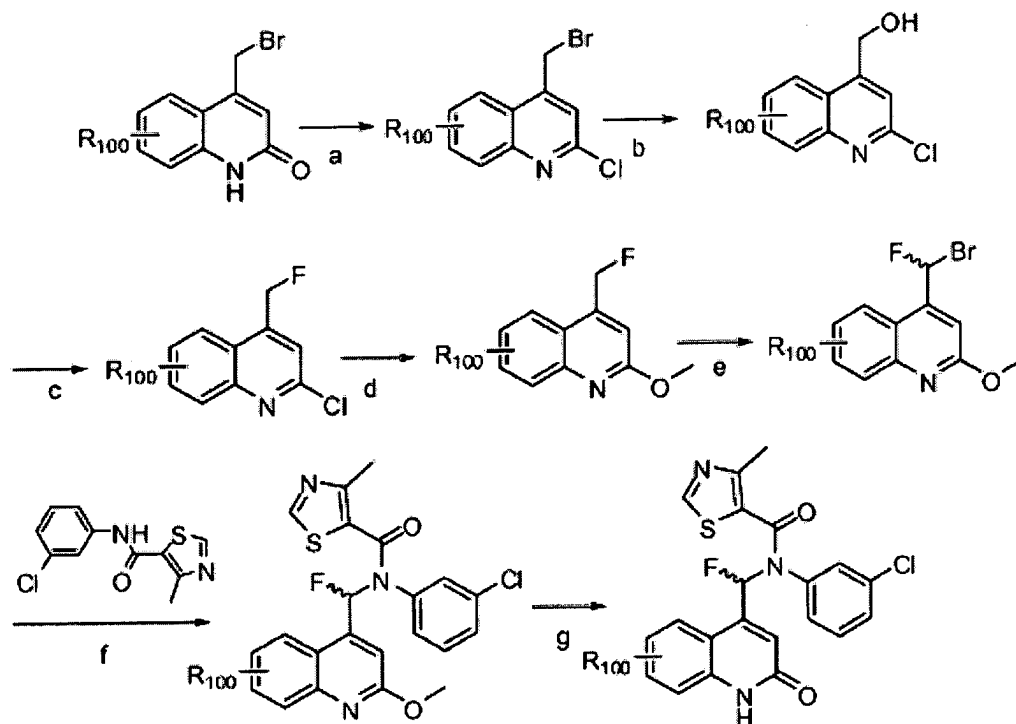


Reagentes: (a) PPA, 200°C, 3-4 h. (b) NaH, DMF,

RT, 18 h. (c) NaH, DMF, 40°C, 2 h or K₂CO₃, ACN, reflux, 4 h or Et₃N, DMF, 35°C, 12 h or KI, DMSO, 90°C, 4 h. (d)

5 Pyridine, 50-60°C, 5-18 h. (e) K₂CO₃, DMF, 60°C, 18 h.

Esquema 5:



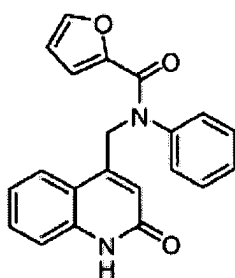
Reagentes: (a) POC13, 90°C, 4 h (b) HCOOK,

MeOH, H₂O, reflux, 18 h. (c) DAST, DCM, 0°C, 2 h. (d) MeONa, MeOH, 80°C, 4 h. (e) NBS, AIBN, CCl₄, reflux, 6 h. (f) NaH, DMF, RT, 18 h. (g) BBr₃, DCM, RT, 18 h.

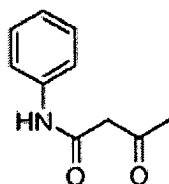
A invenção é também ilustrada pelos exemplos a
5 seguir.

EXEMPLO 1

N-((2-Oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-N-fenilfuran-2-carboxamida

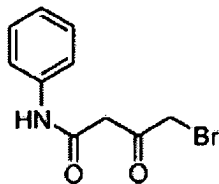


10 Etapa 1: 3-Oxo-N-fenilbutanamida



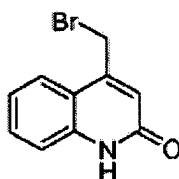
Anilina (18,4 g, 197,85 mmol) em xileno (40 mL) foi adicionado a uma solução de agitação com piridina (0,05 ml) A solução resultante foi colocada a reagir, com agitação, por
15 0,5 h, enquanto a temperatura foi mantida em refluxo sob nitrogênio atmosférico. Uma solução de etil 3-oxobutanoato (30 g, 230,77 mmol) e uma gota de piridina em xileno (20 mL) foram adicionadas lentamente e agitação durante 4 min. A reação da mistura foi agitada por mais 3 horas, a temperatura
20 foi mantida em refluxo. A mistura foi concentrada por evaporação no vácuo e o resíduo foi resfriado com banho de H₂O/gelo. O sólido foi filtrado e lavado com xileno (1x20 ml) a fim de produzir 8.2g (23%) de 3-oxo-N-fenilbutanamida como um sólido branco.

Etapa 2: 4-Bromo-3-oxo-N-fenilbutanamida



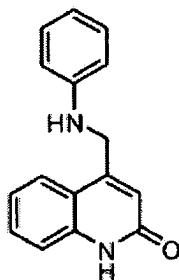
Uma solução de 3-oxo-N-fenilbutanamida (5,4 g, 30,51 mmol) foi dissolvida em CHCl₃ (15 mL). A mistura resultante da reação foi refluxada e uma solução de Br₂ (1,6 ml) em CHCl₃ (15 ml) foi, então, acrescentada lentamente sobre 1,5 h. A reação da mistura foi agitada por um período adicional de 30 minutos em refluxo. A reação da mistura foi, então, resfriada em banho de gelo/sal seguido de filtragem a fim de obter 1,2g (15%) de 4-bromo-3oxo-N-fenilbutanamida como um sólido branco.

Etapa 3: 4-(Bromometil)-quinolinaa-2 (1H)-ona



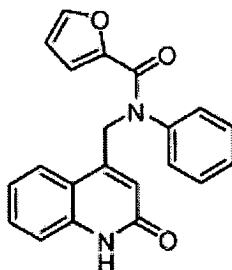
4-bromo-3-oxo-N-fenilbutanamida (1,2 g, 4,69 mmol) foi adicionado lentamente ao H₂SO₄ (18 mL) durante 0,5 h. A reação da mistura foi agitada por mais 1 h a 40°C. A reação da mistura foi vertida dentro de 30 ml de H₂O/gele seguido de filtração a fim de obter 0,7 g (64%) da 4 - (bromometil) quinolinaa-2 (1H)-ona como um sólido branco.

Etapa 4: 4-((Fenilamina)metil) quinolinaa-2 (1H)-ona



K₂CO₃ (230 mg, 1,67 mmol) e anilina (90 mg, 0,97 mmol) foi adicionado a uma solução de 4-(bromometil)quinolína-2(1H)-ona (200 mg, 0,84 mmol) em DMF (15 mL) e a mistura resultante foi agitada a 60°C durante 1 h. A reação da mistura foi, então, vertida em 100 ml de EtOAc e foi lavado com salmoura (3x50 ml). O solvente foi removido e, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash de sílica gel (50% acetato etílico em éter de petróleo) a fim de obter 0,1 g (47,6%) do 4-((fenilamina)metil)quinolína-2(1H)-ona como um sólido amarelo.

Etapa5: N-((2-oxo-1,2-dihidroquinolína-4-il)metil)-N-fenilfuran-2-carboxamida

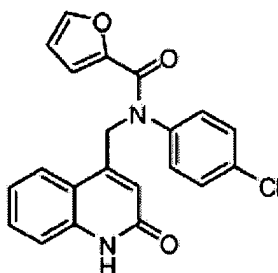


Furan-2-carbonilo de cloro (460 mg, 3,51 mmol) foi adicionado lentamente a uma solução resfriada (0°C) de 4-((fenilamina) metil)quinolína-2(1H)-ona (800 mg, 3,20 mmol) em DMF (100 ml). Et₃N (650 mg, 6,44 mmol) foi adicionado lentamente e então a solução resultante foi colocada para reagir, com agitação, durante 3 h, a TA. A reação da mistura foi, então, vertida em 400 ml de EtOAc e foi lavado com uma solução saturada NaHCO₃ (2x300 mL) e com (2x300 mL) de salmoura. A mistura foi seca sobre MgSO₄ e concentrada por evaporação no vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (elução com uma 1:1.5 PE: EtOAc) para obter 320 mg (29,1%) do N-((2-oxo-1,2-dihidroquinolína-4-il)metil)N-fenilfuran-2-carboxamida como um sólido branco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,24 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,33 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,11 (m,

2H), 7,00 (t, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,22 (m, 1H), 5,79 (d, 1H), 5,34 (s, 2H).

EXEMPLO 2

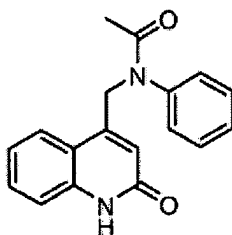
N-(4-Clorofenil)-N-((2-oxo-1,2-dihidroquinolínaa-4-il)metil) furano-2-carboxamida



N-(4-Clorofenil)-N-((2-oxo-1,2-dihidroquinolínaa-4-il)metil)furano-2-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 1, etapas 4-5 usando 4-(bromometil)quinolínaa-2(1H)-ona, 4-cloroanilina, e furan-2-Cloreto de carbonila como matérias-primas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11.7 (s, 1H), 7,80 (d, 10 1H), 7,69 (d, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,41 (d, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.22 (d, 2H), 6,45 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.17 (m, 1H), 5.26 (s, 2H)

EXEMPLO 3

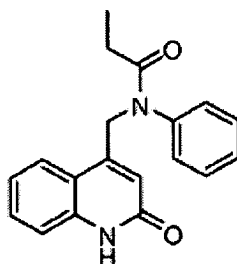
N-[(2-oxo-1,2-dihidroquinolínaa-4-il)metil]-N-fenilacetamida



N-[(2-oxo-1,2-dihidroquinolínaa-4-il)metil]-N-fenilacetamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 1, Etapa 5, usando 4-((fenilamina)metil)quinolínaa-2(1H)-ona e cloreto de acetila como matérias-primas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11.7 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,38 (m, 1H), 7.31 (m, 5H), 7.17 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 1,88 (s, 3H). LCMS: 293.0 (M + H)⁺.

EXEMPLO 4

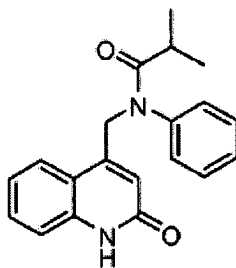
N-((2-oxo-1,2-dihidroquinolinaa-4-il)metil)-N-fenilpropionamida



5 N-((2-oxo-1,2-dihidroquinolinaa-4-il)metil)-N-fenilpropionamida foi sintetizada como descrito no EXEMPLO 1, Etapa 5, usando 4-(anilinometil)-quinolinaa-2(1H)-ona e propionil cloreto como matérias-primas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 11.7 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.10 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 10 6.25 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.10 (m, 2H), 0.94 (m, 3H). LCMS: 306 (M).

EXEMPLO 5

15 N-((2-oxo-1,2-dihidroquinolinaa-4-il)metil)-N-fenilisobutiramida

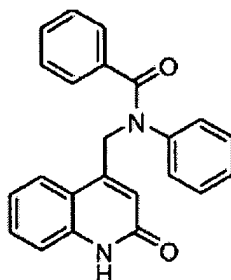


N-((2-oxo-1,2-dihidroquinolinaa-4-il)metil)-N-fenilisobutiramida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 1, Etapa 5, usando 4-(anilinometil)-quinolinaa-2(1H)-ona e cloreto de isobutirila como matérias-primas. LCMS: 321 (M + H)+.

EXEMPLO 6

N-[(2-Oxo-1,2-dihidroquinolinaa-4-il)metil]-N-

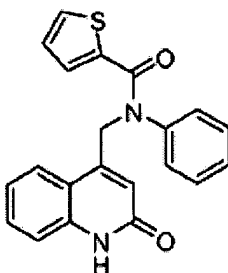
fenilbenzamida



N-[(2-oxo-1,2-dihidroquinolinaa-4-il)metil]-N-fenilbenzamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 1, Etapa 5, usando - ((fenilamina)metil)quinolinaa-2(1H)-ona e cloreto de benzoila como matérias-primas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11.7 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.35 (s, 2H). LCMS: 355.0 (M + H)⁺.

EXEMPLO 7

N-[(2-oxo-1,2-dihidroquinolinaa-4-il)metil]-N-feniltiofeno-2-carboxamida:

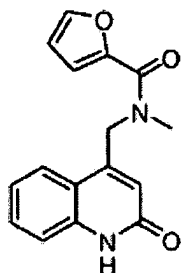


N-[(2-oxo-1,2-dihidroquinolinaa-4-il)metil]-N-feniltiofeno-2-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 1, Etapa 5, usando 4-((fenilamina)metil)quinolinaa-2(1H)-ona e tiofeno-2-Cloreto de carbonila como matérias-primas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11.7 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.35 (m, 4H), 7.23 (m, 2H), 6.88 (m, 1H), 6.64 (m, 1H), 6.32 (m, 2H), 5.27 (s, 2H). LCMS: 361.0 (M + H)⁺.

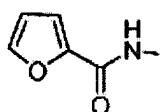
EXEMPLO 8

N-metil-N-[(2-oxo-1,2-dihidroquinolinaa-4-

il)metil]-2-furamida

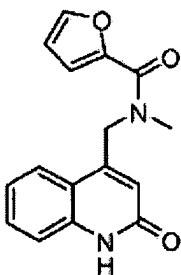


Etapa 1: N-Metil-2-furamida



5 Faran-2-Cloreto de carbonila (1,93 g, 14,79 mmol) foi adicionado lentamente ao longo de 0.5h a uma solução de cloridrato de metanamina (1 g, 14,81 mmol) em DCM (50 mL) a 0°C. Et3N (3 g) foi então adicionado ao longo de 10 min com agitação e a reação da mistura foi agitada a TA por 12 h. A
10 reação da mistura foi, então, concentrada e seca para obter 1g (54%) de N-metil-2-furamida como um óleo amarelo.

Etapa 2: N-metil-N-[(2-oxo-1,2-dihidroquinolinaa-4-il)metil]-2-furamida

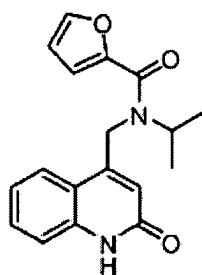


15 Hidreto de sódio (180 mg, 4,50 mmol) e 4-(bromometil) quinolinaa-2 (1H)-ona (500 mg, 2,10 mmol) foi adicionado a uma solução de N-metilfurano-2-carboxamida (260 mg, 2,08 mmol) em DMF (20 mL). A reação da mistura foi então agitada durante 2 h em TA antes de ser concentrada e o
20 resíduo purificado por cromatografia de coluna flash de sílica gel (5% MeOH no DCM) a fim de obter 170 mg (29%) de N-

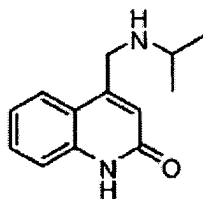
metil-N-((2-oxo-1,2-dihidroquinolinaa-4-il)metil)-2-furaxamida como um sólido branco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 11,74 (s, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,53 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 3,24 (s, 2H), 2,47 (s, 3H). LCMS: 283.0 (M + H)+.

EXEMPLO 9

N-Isopropyl-N-[(2-oxo-1,2-dihidroquinolinaa-4-yl)metil]-2-furamide

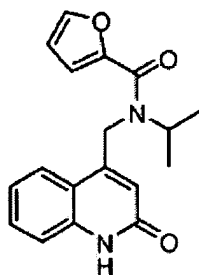


10 Etapa 1: 4-[(isopropilamina)metil]quinolinaa-2(1H)-ona



Propanol-2-amina (7,47 g, 126,61 mmol) foi adicionado a uma solução de 4-(bromometil)quinolinaa-2(1H)-ona (1 g, 4,22 mmol) em DMF (100 ml), seguido de K_2CO_3 (590 mg, 4,28 mmol). A reação da mistura foi agitada overnight a 0°C num banho de H_2O /gelo a TA. A reação da mistura foi concentrada e lavada com acetona (3 x 150 mL) a fim de obter 1,1 g (bruto) de 4-((isopropilamina)metil)quinolinaa-2(1H)-ona como um sólido branco.

20 Etapa 2: N-isopropil-N-[(2-oxo-1,2-dihidroquinolinaa-4-il) metil]-2-furamida

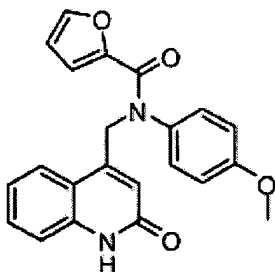


N-isopropil-N-[(2-oxo-1,2-dihidroquinolinaa-4-il)metil]-2-furamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 1, Etapa 5, usando 4-[(isopropilamina)metil]quinolinaa-2(1H)-ona e furano-2-Cloreto de carbonila como
5 matérias-primas. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ 11,69 (s, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,54 (dd, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,67 (m, 1H), 3,31 (s, 2H), 1,23 (d, 6H). LCMS: 311.1 (M + H)+.

10

EXEMPLO 10

N-(4-metoxifenil)-N-[(2-oxo-1,2-dihidroquinolinaa-4-il) metil]-2-furamida.

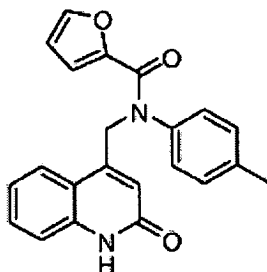


N-(4-Metoxifenil)-N-[(2-oxo-1,2-dihidroquinolinaa-4-il)metil]-2-furamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 1, etapa 5, usando 4-(bromometil)quinolinaa-2(1H)-ona, 4-metoxianilina, e furano-2-Cloreto de carbonila como
15 matérias-primas. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 11,74 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,17 (m, 3H), 7,09 (d, 2H), 6,91 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,72 (s, 2H), 3,71 (s, 3H). LCMS: 375.1 (M + H)+.

20

EXEMPLO 11

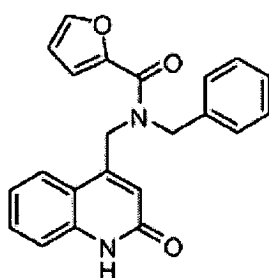
N-(4-Metilfenil)-N-[(2-oxo-1,2-dihidroquinolinaa-4-il)metil]-2-furamida



N-(4-Metilfenil)-N-[(2-oxo-1,2-dihidroquinolinaa-4-il) metil]-2-furamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 1, etapa 5, usando 4-(bromometil)quinolinaa-2(1H)-ona, 4-metilanilina e furan-2-Cloreto de carbonila como matérias-primas. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ 11.7 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.39 (d, 1H), 6.27 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 2.26 (s, 3H). LCMS: 359.0 (M + H)⁺.

EXEMPLO 12

N-Benzila-N-[(2-oxo-1,2-dihidroquinolinaa-4-il)metil]-2-furamida.

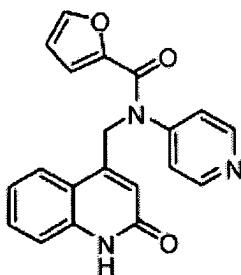


N-benzil-N-[(2-oxo-1,2-dihidroquinolinaa-4-il)metil]-2-furamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 1, etapa 5, usando 4-(bromometil) quinolinaa-2(1H)-ona, fenilmetanamina e furano-2 Cloreto de carbonila como matérias-primas. ¹H NMR (300 MHz, DMSO D₆) δ 11.7 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.06 (m, 3H), 6.95 (m, 1H), 6.61 (m,

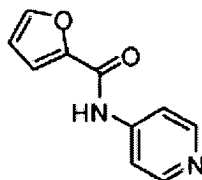
1H), 6,47 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,0 (s, 2H) . LCMS: 359.0 (M + H)+.

EXEMPLO 13

N-[2-oxo-1,2-dihidroquinolinaa-4-il)metil]-N-
5 piridina-4-il-2-furamida

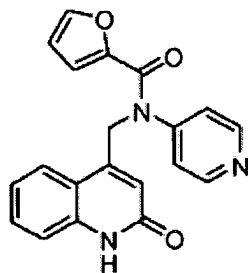


Etapa 1: N-(piridina-4-il)-2-furamida



Uma solução de furano-2-Cloreto de carbonilo (2,77
10 g, 21,22 mmol) em DMF (20 ml) foi adicionado lentamente
durante 0,5 h a uma solução de piridina-4-amina (2 g, 21,25
mmol) em DMF (30 ml) a 0°C. A reação da mistura foi então
agitada a TA por 2 h. O solvente foi removido e, o resíduo
foi purificado por cromatografia de coluna flash de sílica
15 gel (5% MeOH em diclorometano) a fim de obter 3 g (75%) de N-
(piridina-4-il)-2-furamida como um sólido branco.

Etapa 2: N-[(2-oxo-1,2-dihidroquinolinaa-4-il)metil]-N-(piridina-4-il)-2-furamida.



20

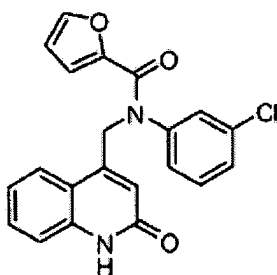
Hidreto de sódio (40 mg, 1 mmol) e 4-

(bromometil)quinolína-2 (1H)-ona (700 mg, 2,94 mmol) foi adicionado a uma solução de N-(piridina-4-il)furano-2-carboxamida (200 mg, 1,06 mmol) em DMS (25 ml). A reação da mistura foi agitada por 2 horas a 40°C. O solvente foi removido e, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash de sílica gel (10% MeOH em diclorometano) a fim de obter 0,35 g (95%) de N-((2-oxo-1,2-dihidroquinolína-4-il)metil)-N-(piridina-4-il)-2-furamida como um sólido branco. LCMS: 346,0. (M + H)+.

10

EXEMPLO 14

N-(3-Clorofenil)-N-[(2-oxo-1,2-dihidroquinolína-4-il)metil]-2-furamida



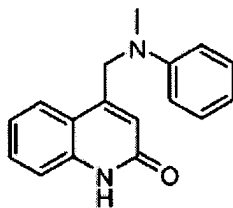
15

N-(3-Clorofenil)-N-[(2-oxo-1,2-dihidroquinolína-4-il)metil]-2-furamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 1, etapa 4-5, usando 4-(bromometil)quinolína-2(1H)-ona, 3-cloroanilina e furan-2-Cloreto de carbonila como matérias-primas. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.7(s,1H), 7,80(d,1H), 7,69(d,1H), 7,51 (m,1H), 7,41(m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6,45 (m, 1 H), 6.30 (s, 1H), 6.17 (m, 1H), 5.26 (s, 2H).

20

EXEMPLO 15

4-[(metil-fenil-amino)-metil]-1 H-quinolína-2-ona



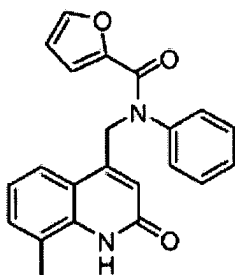
25

N-Metilanilina (120μL, 1,1 mmol) foi adicionado a

mistura em agitação de 4-(bromometil)quinolína-2(1H)-ona (238 mg, 1,0 mmol) e DIEA (700 μ L, 4,0 mmol) em DMF (10 mL) a TA. A mistura resultante foi aquecida a 50°C, e agitado por 3 horas e, em seguida, resfriada a TA e colocada em gelo de H₂O (100 mL). O precipitado resultante foi filtrado e lavado com um adicional de 20 mL de H₂O gelo. O resíduo foi então dissolvido em DCM, seco (Mg504), filtrado e concentrado para obter 4-[(metil-fenil-amina)-metil]-1H-quinolína-2-ona (189 mg) como um sólido branco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,66 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,15 (m, 3H), 6,64 (m, 3H), 6,00 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,06 (s, 3H). LCMS: 265.4 (M + H)+.

EXEMPLO 16

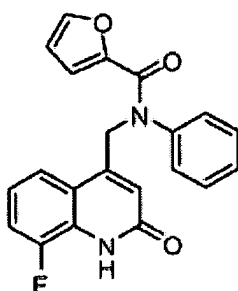
N-((8-Metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolína-4-il)metil)-N-fenilfuran-2-carboxamida



N-((8-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolína-4-il)metil)-N-fenilfuran-2-carboxamida foi sintetizado como descrito no exemplo 1 usando o-toluidina como material de partida. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ 10,85 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,23 (d, 1 H), 7,09 (s, 1H), 7,00 (m, 1 H), 6,92 (d, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,61 (m, 2H), 5,88 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 2,39 (s, 3H). LCMS: 359.0 (M + H)+.

EXEMPLO 17

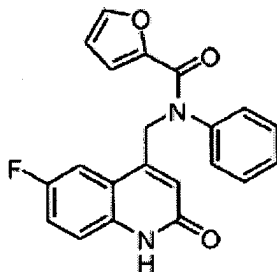
N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolína-4-il)metil)-N-fenilfuran-2-carboxamida.



N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolína-4-il)metil)-N-fenilfuran-2-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 1, usando 2-fluoroanilina como material de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,75 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,24 (m, 3H), 7,05 (d, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,61 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,28 (s, 2H). LCMS: 363.0 (M + H)⁺.

EXEMPLO 18

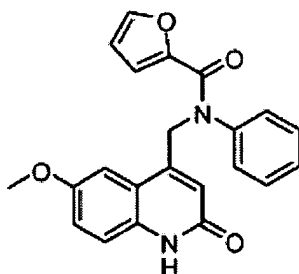
N-((6-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolína-4-il)metil)-N-fenilfuran-2-carboxamida.



N-((6-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolína-4-il)metil)-N-fenilfuran-2-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 1 usando 4-fluoroanilina como material de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,86 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,00 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,61 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,25 (s, 2H). LCMS: 363.0 (M + H)⁺

EXEMPLO 19

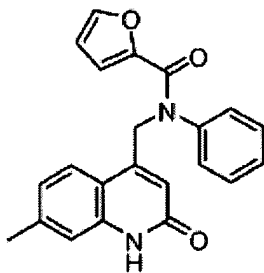
N-((6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolína-4-il)metil)-N-fenilfuran-2-carboxamida.



N-((6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolinaa-4-il)metil)-N-fenilfuran-2-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 1, utilizando 4-metoxianilina como material de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,67 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,61 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,79 (s, 3H). LCMS: 375.0 (M + H)+.

EXEMPLO 20

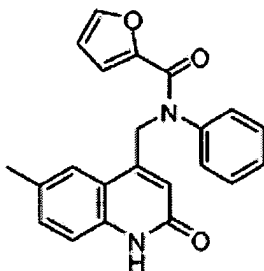
N-((7-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolinaa-4-il)metil)-N-fenilfuran-2-carboxamida



N-((7-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolinaa-4-il)metil)-N-fenilfuran-2-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 1, utilizando 3-metilanilina como material de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO D₆) δ 11,75 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,61 (m, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 2,35 (s, 3H). LCMS: 359.0 (M + H)+.

EXEMPLO 21

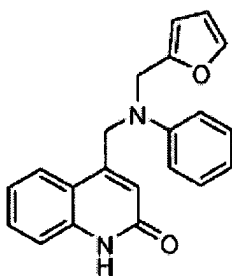
N-((6-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolinaa-4-il)metil)-N-fenilfuran-2-carboxamida.



5 N-((6-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolinaa-4-il)metil)-N-fenilfuran-2-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 1, utilizando 4-metilanilina como material de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,75 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,61 (m, 1H), 6,39
10 (m, 2H), 5,90 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 2,34 (s, 3H). LCMS 359,0 (M + H)+.

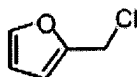
EXEMPLO 22

4-(((Furan-2-ilmetil)(fenil)amina)metil)quinolinaa-2(1H)-ona.



15

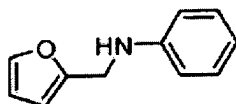
Etapa 1: 2-(Clorometil)furan



20 Uma solução de SOCl₂ (13,1 g, 110,08 mmol) em CHCl₃ (50 mL) foi adicionado lentamente a uma solução de furano-2-ilmetanol (9,8 g, 100 mmol) e trietilamina (20,2 g, 200 mmol) em CHCl₃ (100 mL) a 15-20°C. A reação da mistura resultante foi agitada a TA por 1 h antes de ser lavada com H₂O (3x200 mL). A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e

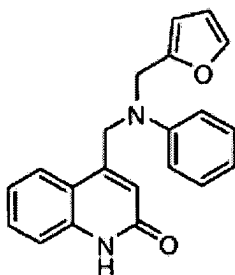
evaporada até à secura. O produto final foi purificado por destilação sob pressão reduzida (20 mm Hg) e a fração foi coletada em 40-50°C. Isto resultou em 1,5 g (13%) de 2(clorometil)furano como um líquido amarelo.

5 Etapa 2: N-(Furan-2-ylmetil) anilina



Uma mistura de anilina (2 g, 21,48 mmol), 2(clorometil) furano (5 g, 42,90 mmol), e K₂CO₃ (5 g, 36,18 mmol) em CH₃CN (50 mL) foi refluxado por 4 h. A mistura foi
10 concentrada por evaporação a vácuo usando um evaporador rotativo para obter um resíduo que foi repartido entre H₂O (50 mL) e EtOAc (50 mL). A fase aquosa foi extraída com EtOAc (3x50 ml). As matérias orgânicas foram combinadas, seca sobre Na₂SO₄, filtradas e evaporado até à secura. O resíduo foi
15 purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo 1:100 EtOAc/Hexanes a obter 0,4 g (10%) de N-(furano-2-ilmetil) benzenamina como um óleo amarelo. LCMS 174 (M + H)⁺.

Etapa 3: 4-(((Furan-2-ilmetil) (fenil) amino)metil)quinolína-2(1H)-ona



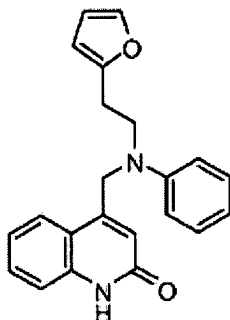
20

Uma mistura de 4-(bromometil)quinolína-2(1H)-ona (470 mg, 1,96 mmol), N-(furano-2-ilmetil)benzenamina (690 mg, 3,95 mmol), e K₂CO₃ (550 mg, 3,95 mmol) em DMF (30 mL) foi agitada a 80°C durante 8 h. Resíduos sólidos foram filtrados
25 e o filtrado foi concentrado por evaporação no vácuo usando um evaporador rotativo para obter 0,2 g (28%) de 4-(((furano-2-ilmetil) (fenil) amino)metil)quinolína-2(1H)-ona como um

sólido amarelo. LCMS: 331 (M + H)+.

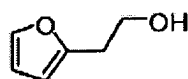
EXEMPLO 23

4-(((2-(Furan-2-il)etil)(fenil)amino)metil)quinolína-2(1H)-ona



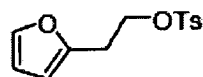
5

Etapa 1: 2-(Furan-2-il) etanol



Uma solução de n-BuLi (42 mL, 3,65 M), em THF (147 ml) foi resfriada a 25°C, e foi adicionado ao furano (10 g, 147 mmol). A solução foi agitada a -15°C durante 4 h, antes
10 óxido de etileno (10 mL) foi adicionado. Agitação foi prolongada por mais 1h a -15°C, e depois 12 h em TA. A solução foi vertida em gelo/H₂O e extraída com éter (2x200 mL). A camada de éter foi lavada com água seguida pela
15 salmoura, secada sob Na₂SO₄. A mistura foi concentrada por evaporação no vácuo a obter 10 g (55%) de 2-(furano-2-il)etanol como óleo vermelho.

Etapa 2: 2-(Furan-2-il)etil 4-metilbenzenesulfonata

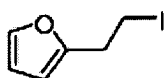


20

4-Metilbenzeno-1-sulfonila cloreto (16,9 g, 88,95 mmol) foi adicionado a uma solução de 2-(furano-2-il)etanol (10 g, 89,29 mmol) em CHCl₃ (30 mL). Piridina (20 mL) foi adicionada a reação e a mistura foi colocada a reagir, com agitação, por 2 h, enquanto a temperatura foi mantida a -40°C
25 em um banho de gelo/sal. O Ajuste do pH para 7 foi realizado

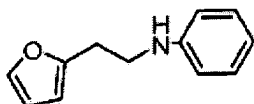
por meio da adição de HCl (4M). A solução resultante foi extraída com DCM (2x200mL), secada sob Na₂SO₄, e concentrada por evaporação no vácuo. Isto resultou em 7g (27%) de 2-(furano-2-il)etil-4 metilbenzenosulfonato como um óleo vermelho. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 6.30 (m, 1H), 6.10 (d, 1H), 3.86 (d, 2H), 2.89 (d, 2H), 2.44 (s, 3H).

Etapa 3: 2-(2-iodoetil)furano



10 Iodeto de sódio (7,9 g, 52,14 mmol) foi adicionado a uma solução de 2-(furano-2-il) etil 4-metilbenzenosulfonato (7 g, 26,05 mmol) em acetona (50 mL). A solução resultante foi colocada a reagir, com agitação, por 2 h, enquanto a temperatura foi mantida em 35°C. A filtração foi realizada e
15 o filtrado foi concentrada por evaporação no vácuo para obter 5 g (78%) de 2-(2-iodoetil)furano como um óleo vermelho.

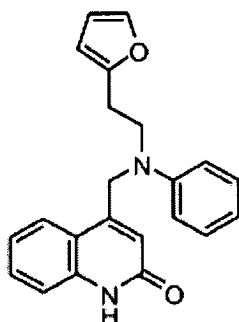
Etapa 4: N-(2-(Furan-2-il)etil)benzenamina



20 Anilina (2,1 g, 22,35 mmol), K₂CO₃ (6,2 g, 44,48 mmol) foram adicionadas a uma solução de 2-(2-iodoetil)furano (5 g, 22,30 mmol) em acetona (50 mL). A solução resultante foi colocada a reagir, com agitação, por 2 horas a 45°C. A
25 filtração foi realizada e o filtrado foi concentrado por evaporação a vácuo para obter 3 g (65%) de N-(2-(furano-2-il)etil)benzenamina como um óleo vermelho. LCMS: 188 (M + H)⁺.

30 Etapa5:4-(((2-(Furan-2-il)etil)(fenil)amino)metil)quinolina-

2(1H)-ona.

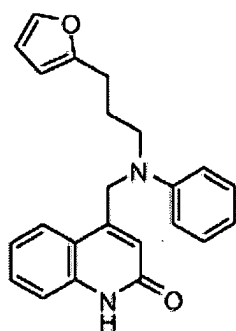


5 N-(2-(Furan-2-il) etil)benzenamina (450 mg, 2,41 mmol) e Et₃N (400 mg, 3,96 mmol) foi adicionado a uma solução de 4-(bromometil)quinolinaa-2(1H)-ona (470 mg, 1,98 mmol) em DMF (30 mL). A solução resultante foi colocada a reagir, com agitação, durante 12 horas a 35°C. A mistura foi concentrada
10 por evaporação seguido por ajuste de pH a 4 (realizado por meio de adição de HCl 1N). A solução resultante foi extraída com DCM (3x50 ml), secada sob Na₂SO₄, e concentrada para obter 60 mg (8%) de 4-(((2-(furano-2 il)etil)(fenil)amino)metil)quinolinaa2(1H)-ona como um sólido
15 castanho. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.2 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.59 (d, 2H), 6.18 (m, 1H), 5.88 (d, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.69 (d, 2H), 2.87 (d, 2H). LCMS: 345.0 (M+H)⁺.

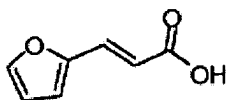
20

EXEMPLO 24

4-(((3-(Furan-2-il)propil)(fenil)amina)metil)quinolinaa-2 (1H)-ona



Etapa 1: ácido(E)-3-(Furan-2-il)acrílico

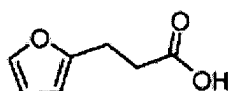


5

Anidrido acético (21,25 g, 208,33 mmol) e K₂CO₃ (57,46 g, 419,42 mmol) foram adicionados ao furano-2-carbaldeído (20 g, 208,33 mmol). A solução resultante foi colocada a reagir, com agitação, durante 3 horas a 90°C. O ajuste de pH a 3 foi realizado por meio da adição de HCl (10%). A solução resultante foi extraída com EtOAc (3x300 mL). As matérias orgânicas foram combinadas e lavadas com água (3x100 mL), secada sob Na₂SO₄, e concentrada por evaporação no vácuo para obter 18 g (50%) de ácido (E)-3-(furano-2-il)acrílico como um sólido amarelo claro

Etapa 2: ácido 3-(Furan-2-il)propanóico

20

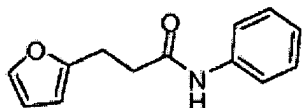


Pd/C (2 g, 0,96 mmol) foi adicionado a uma solução de ácido (E)-3-(furano-2-il)acrílico (17 g, 110,87 mmol) em HOAc (200 ml), sobre nitrogênio. Então a proteção do

25

nitrogênio foi removida e hidrogênio atmosférico foi introduzido na reação de mistura. A solução resultante foi colocada a reagir, com agitação, overnight, enquanto a temperatura foi mantida a 20°C. A filtração foi realizada e o
 5 filtrado concentrado por evaporação. O resíduo foi dissolvido em 300 mL de EtOAC, lavado com água (2x50 ml), secado sob Na₂SO₄ e concentrado por evaporação para obter 8 g (41%) de ácido 3-(furan-2-il) propanóico como um sólido branco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (d, 1H), 6,33 (d, 1H), 6.04 (d, 1H),
 10 2,98 (d, 2H), 2,74 (m, 2H). LCMS: 139.0 (M + H)+.

Etapa 3: 3-(Furan-2-il)-N-fenilpropanamida.

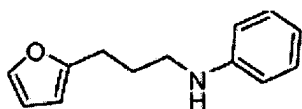


15

Uma solução de ácido 3-(furano-2-il) propanóico (1,5 g, 9,64 mmol) em DCM (15 mL) foi adicionado lentamente a uma solução resfriada (0°C) de N-((ciclohexilimina)metileno) ciclohexanamina (4,42 g, 21,42 mmol) em DCM (15 mL). Anilina
 20 (1,29 g, 13,85 mmol) foi então adicionado a esta solução resultante da mistura e foi colocada a reagir overnight em TA. A filtração foi realizada e o filtrado foi concentrado para obter 1,4 g (54%) de 3-(furano-2-il)-N-fenilpropanamida como um óleo amarela claro.

25

Etapa 4: N-(3 - (Furan-2-il) propil) benzenamine

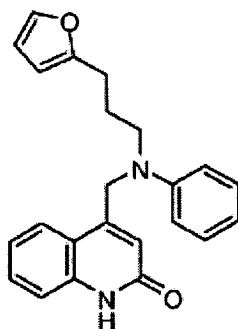


30

LiAlH₄ (100 mg, 2,63 mmol) foi adicionado em várias

baterias a um resfriamento (0°C) da solução 3-(furano-2-il) N-fenilpropanamida (200 mg, 0,84 mmol), em THF (10 mL). A solução resultante foi colocada a reagir, com agitação, durante 3 h. A reação foi então
 5 temperada com água (10 mL). A solução resultante foi extraída com EtOAc (1x20 ml), seca sob Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em sílica gel (1:40 EtOAc/PE) a fim de obter
 10 líquido amarelo claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, 1H), 7.06 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 6,32 (m, 1H), 6.12 (m, 1H), 6.10 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2-7 (m, 2H), 1,85 (m, 2H). LCMS: 202.0 (M + H)+.

15 Etapa 5: 4-(((3-(Furano-2-il)propil)(fenil)amino)metil)quinolína-2(1H)-ona



20

4-(((3-(Furano-2-il)propil)(fenil)amina)metil)quinolína-2 (1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 22, etapa 3, usando 4-(bromometil)quinolína-2(1H)-ona e N-(3-(furano-2-il)propil)benzenamina como matérias-primas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,00 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.08 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 6,60 (m,

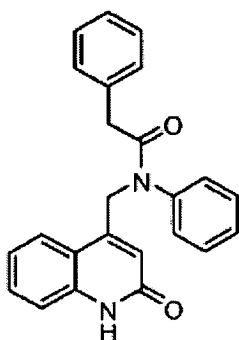
25

3H), 6,47 (s, 1H), 6.18 (m, 1H), 5,88 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 1,85 (m, 2H). LCMS: 359.0 (M + H)+.

5

EXEMPLO 25

N-((2-oxo-1,2-dihidroquinolinaa-4-il)metil)-N,2-difenilacetamida



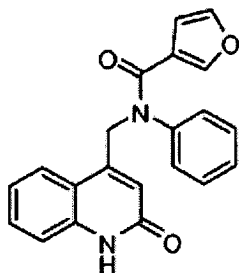
10

N-[(2-oxo-1,2-dihidroquinolinaa-4-il)metil]-N-2 difenilbenzamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 1, Etapa 5, usando 4-(anilinometil)-quinolinaa-2(1H)-ona e 2-fenilacetil cloreto como matérias-primas. LCMS: 368 (M)+.

15

EXEMPLO 26

N-((2-oxo-1,2-dihidroquinolinaa-4-il) metil)-N-fenilfuran-3-carboxamida



20

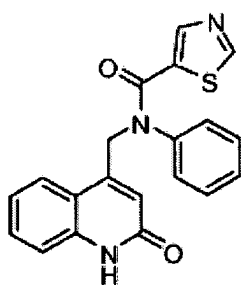
Cloreto de oxalila (86 µL, 1,0 mmol) foi adicionado a uma solução de ácido furano-3-carboxílico (94 mg, 0,84

mmol) e DMF (7 μ L, 0,084 mmol) em DCM seco (10 mL) em TA. A mistura resultante foi agitada durante 2 h, após o qual, foi concentrada até à secura sob pressão reduzida, e redissolvida em NMP (2 mL). A solução resultante foi adicionado a TA para
 5 separar uma mistura de 4-((fenilamina)metil)quinolina-2(1H)-ona (100 mg, 0,4 mmol) e DIEA (350 μ L, 2,0 mmol) em NMP(3 ml). Depois de 14 h, a reação da mistura foi tratada com propilamina pura (100 μ L, 1,2 mmol), agitado por um período adicional de 30 minutos em TA, e depois purificada
 10 diretamente através de semi- preparativo de HPLC de fase reversa para obter 40 mg (30%) de N-((2-oxo-1,2-dihidroquinolinaa-4-il)metil)-N-fenilfuran-3-carboxamida como um sólido branco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 11,70 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,29-7,38 (m, 4H), 7.22-7.19 (m,
 15 4H), 6.29 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 5.25 (s, 2H). LCMS: 345.5 (M +H)+.

EXEMPLO

27

N-((2-oxo-1,2-dihidroquinolinaa-4-il)metil)-N-feniltiazola-5-
 20 carboxamida.

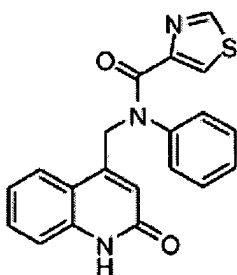


N-((2-oxo-1,2-dihidroquinolinaa-4-il)metil)-N-
 25 feniltiazola-5-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 26 usando 4-((fenilamina)metil)quinolina-2(1H)-ona e ácido tiazola-5-carboxílico como matérias-primas. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 11,72 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7,81 (d, 1H),

7,50 (m, 2H), 7,41-7,37 (m, 3H), 7,33 - 7,26 (m, 3H), 7.19 (dd, 1H), 6,34 (s, 1H), 5.29 (s, 2H). LCMS: 362.2 (M + H)+.

EXEMPLO 28

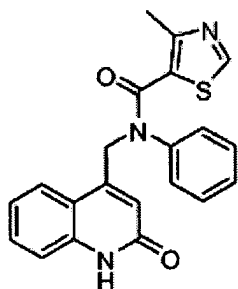
5 N-((2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-N-feniltiazola-4-carboxamida.



10 N-((2-oxo-1,2-dihidroquinolinaa-4-il)metil)-N-feniltiazola-4-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 26 usando 4-((fenilamina)metil)quinolina-2 (1H)-ona e ácido tiazola-4- carboxílico como matérias-primas. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 11,72 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7,85 (d, 1H) 7,50 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.21-7.07 (m, 15 6H), 6,43 (s, 1H), 5,37 (s, 2H). LCMS: 362.2 (M + H)+.

EXEMPLO 29

4-metil-N-((2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-
20 N-feniltiazola-5-carboxamida.



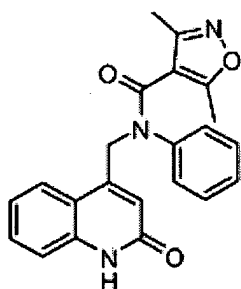
4-Metil-N-((2-oxo-1,2-dihidroquinolinaa-4-

il)metil)-N-feniltiazola-5-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 26 usando 4-((fenilamina)metil)quinolina-2(1H)-ona e ácido 4-metil-5-tiazola carboxílico como matérias-primas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,73 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,32-7,20 (m, 5H), 7.16 - 7.12 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 2,42 (s, 3H). LCMS: 376.1 (M + H)⁺.

EXEMPLO

30

10 3,5-dimetilo-N-((2-oxo-1,2-dihydro quinolina-4-il) metil)-N-fenilisoxazola-4-e carboxamida

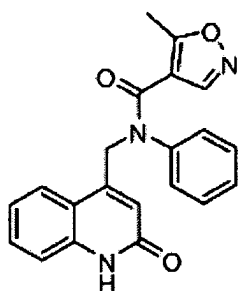


15 3,5-dimetil-N-((2-oxo-1,2-dihidroquinolinaa-4-il)metil)-N-fenilisoxazola-4-carboxamida foi sintetizado como descrito em EXEMPLO 26 usando 4-((fenilamina)metil)quinolina-2(1H)-ona e ácido 3,5-dimetilisoxazola-4-carboxílico como matérias-primas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,71 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,32-7,12 (m, 7H), 6.29 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.06 (s, 3H). LCMS: 374.4 (M + H)⁺.

EXEMPLO

31

25 5-Metil-N-((2-oxo-1,2-dihydro quinolina-4-il) metil)-N-fenilisoxazola-4-carboxamida

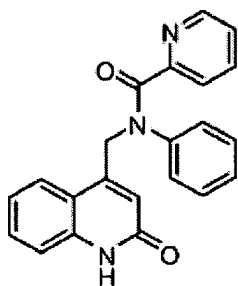


5-Metil-N-((2-oxo-1,2-dihidroquinolína-4-il)metil)-N-fenilisoxazola-4-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 26 usando 4-((fenilamina)metil)quinolina-2(1H)-ona e ácido 5-metilisoxazola-4-carboxílicos como matérias-primas. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 11,69 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,38-7,16 (m, 8H), 6,36 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 2,52 (s, 3H). LCMS: 360.6 (M + H) $^+$.

10

EXEMPLO 32

N-((2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-N-fenilpicolinamida.



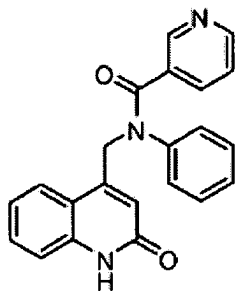
15

N-((2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-N-fenilpicolinamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 26 usando 4-((fenilamina)metil)quinolina-2(1H)-ona e ácido picolínico como matérias-primas. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 11,73 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,34-7,04 (m, 8H), 6,52 (s, 1H), 5,36 (s, 2H). LCMS: 356.1 (M + H) $^+$.

20

EXEMPLO 33

N-((2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-N-fenilnicotinamida



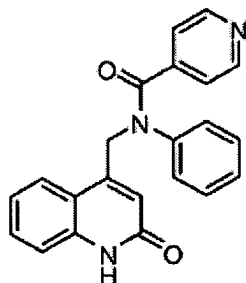
5

N-((2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-N-fenilnicotinamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 26 usando 4-((fenilamina)metil)quinolina-2(1H)-ona e ácido nicotínico como Matérias-primas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 11,73 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,24-7,14 (m, 6H), 6,46 (s, 1H), 5,38 (s, 2H). LCMS: 356.2 (M + H)+.

15

EXEMPLO 34

N-((2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-N-fenilisonicotinamida



20

N-((2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il) metil)-N-fenilisonicotinamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 26 usando 4-((fenilamina)metil)quinolina-2(1H)-ona e ácido

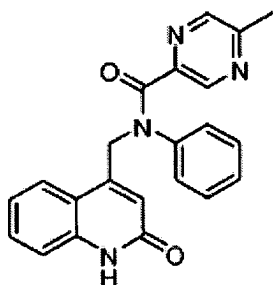
isonicotínico como matérias-primas. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 11,71 (s, 1H), 8,45 (d, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,26-7,11 (m, 8H), 6,40 (s, 1H), 5,35 (s, 2H). LCMS: 356.1 (M + H)+.

5

EXEMPLO

35

5-Metil-N-((2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-N-fenilpirazina-2-carboxamida



10

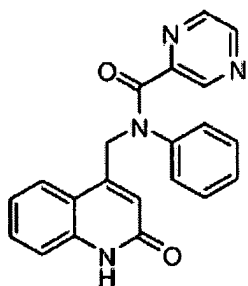
5-Metil-N-((2-oxo-1,2-dihidroquinolinaa-4-il)metil)-N-phenylpyrazine-2-carboxamida foi sintetizado como descrito em EXEMPLO 26 usando 4 - ((fenilamina) metil)-quinolina 2 (1H)-5 e um ácido metil-2-pirazinecarboxílico como matérias-primas. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 11,73 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,21-7,07 (m, 6H), 6,50 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 2,40 (s, 3H). LCMS: 371.5 (M + H)+.

20

EXEMPLO

36

N-((2-oxo-1,2-dihidroquinolinaa-4-il)metil)-N-phenylpyrazine-2-carboxamida

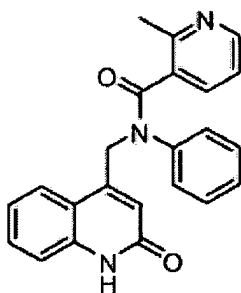


N-((2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il) metil)-N-fenilpirazina-2-carboxamida foi sintetizado como descrito no
 5 EXEMPLO 26 usando 4-((fenilamina)metil)quinolina-2(1H)-ona e um ácido pirazinecarboxílico como matérias-primas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,73 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,08-7,25 (m, 6H), 6,51 (s, 1H), 5,39 (s, 2H). LCMS: 357.5
 10 (M + H)+.

EXEMPLO 37

2-metil-N-((2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-N-fenilnicotinamida

15

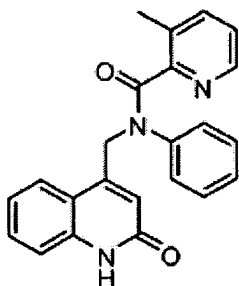


2-Metil-N-((2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-N-fenilnicotinamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO
 20 26 usando 4-((fenilamina)metil)quinolina-2(1H)-ona e ácido 2-metilnicotínico como matérias-primas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,75 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,52 (dd,

1H), 7,32 (m, 2H), 7.24 (dd, 1H), 7,20-7,06 (m, 5H), 6,36 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 2,58 (s, 3H). LCMS: 370.1 (M + H)+.

EXEMPLO 38

5 3-Metil-N-((2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-
N-fenilpicolinamida

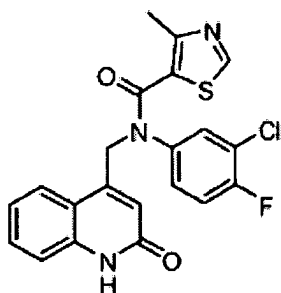


10

3-metil-N-((2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-N-fenilpicolinamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 26 usando 4-((fenilamina)metil)quinolina-2(1H)-ona e ácido 3-metilpicolínico como matérias-primas. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 11,75 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,36-7,28 (m, 2H), 7.23 (dd, 1H), 7,03-7,16 (m, 5H), 6,51 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 2.30 (s, 3H). LCMS: 370.2 (M + H)+.

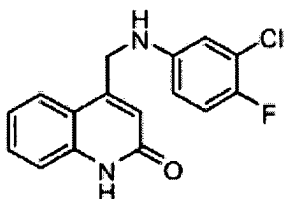
20 EXEMPLO 39

N-(3-cloro-4-fluorfenil)-4-metil-N-((2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)tiazola-5-carboxamida



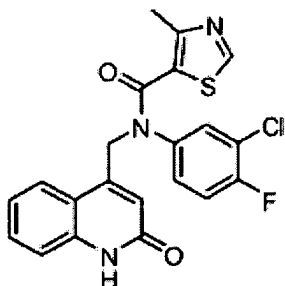
Etapa 1: 4-((3-Cloro-4-fluorfenilamina)metil)quinolina-2(1H)-ona

5



4-((3-cloro-4-fluorfenilamina)metil)quinolina-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 1, etapa 4, utilizando 4-(bromometil)quinolina-2(1H)-ona e 3-cloro 4-10-fluoroanilina como materiais de partida. LCMS: 303 (M + H)+.

Etapa 2: N-(3-cloro-4-fluorfenil)-4-metil-N-((2-oxo-1,2-15 dihidroquinolina-4-il)metil)tiazola-5-carboxamida



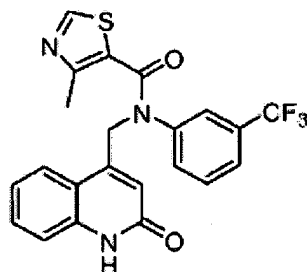
N-(3-cloro-4-fluorfenil)-4-metil-N-((2-oxo-1,2-20 dihidroquinolina-4-il)metil)tiazola-5-carboxamida foi

sintetizado como descrito no EXEMPLO 26 usando 4-((3-cloro-4-fluorofenilamino)metil)quinolina-2(1H)-ona e ácido 5-metiltiazola-4-carboxílico como matérias-primas. LCMS: 428 (M + H)+.

5

EXEMPLO 40

4-metil-N-((2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)tiazola-5-carboxamida.



10

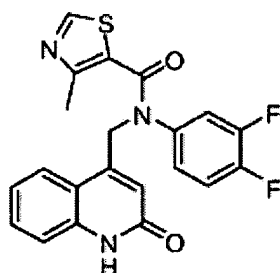
4-Metil-N-((2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)tiazola-5-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 39 usando 4-(bromometil)quinolina-2(1H)-ona, 3-(trifluorometil)anilina e ácido 5-metiltiazola-4-carboxílico como matérias-primas. LCMS: 443 (M)+.

15

EXEMPLO 41

4-metil-N-((2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-N-(3,3-difluorfenil)tiazola-5-carboxamida

20

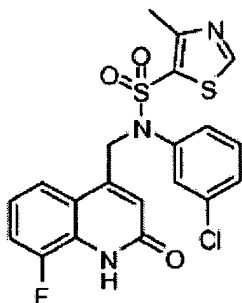


4-Metil-N-((2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-
N-(3,3-difluorfenil) tiazola-5-carboxamida foi sintetizado
como descrito no EXEMPLO 39 usando 4-(bromometil)quinolina-
5 2(1H)-onea, 3,4 difluoroanilina e ácido 5-metiltiazola-4-
carboxílico como matérias-primas. LCMS: 411 (M)+.

EXEMPLO

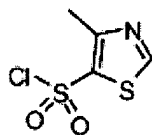
42

N-(3-Clorofenil)-N-((8-flúor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)
10 metil)-4-metiltiazola-5-sulfonamida



Etapa 1: cloreto de 4-metiltiazola-5-sulfonila

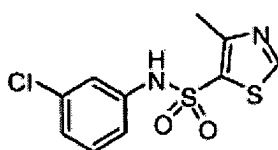
15



Ácido sulfuroclorídrico (50 mL) foi adicionado
20 lentamente a 4- metiltiazola (10 g, 99,85 mmol), agitando,
embora mantendo a temperatura a TA seguido de adição de PC15
(10 g, 47,54 mmol). A solução resultante foi colocada para
reagir, com agitação, por 4h, enquanto a temperatura foi
mantida em 140°C (progresso da reação monitorado pelo TLC
25 (EtOAc/PE = 1:1)). A mistura de reação foi então temperada

pela adição de 500 g de gelo/sal. A solução resultante foi extraída com EtOAc (3x500 mL), as matérias orgânicas foram combinadas e secas sob Na₂SO₄. O solvente foi removido para obter 2,5 g (12%) de cloreto de 4-metiltiazola-5-sulfonila como um sólido marrom.

Etapa 2: N-(3-Clorofenil)-4-metilthiazol-5-sulfonamida

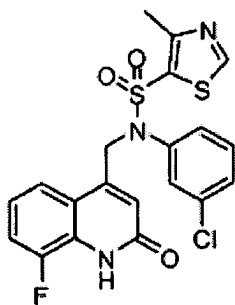


10

Uma mistura de cloreto 4-metiltiazola-5-sulfonila (500 mg, 2,54 mmol), 3-cloroanilina (320 mg, 2,52 mmol) e piridina (30 mL) aquecida a 50°C durante 5 h. O progresso da reação foi monitorado pelo TLC (EtOAc/PE = 1:1). A mistura foi concentrada por evaporação e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluição com 1:5 EtOAc/PE sistema de solvente. Isto resultou em 0,4 g (55%) de N-(3-clorofenil)-4-metilthiazol-5-sulfonamida como um sólido branco.

20

Etapa 3: N-(3-Clorofenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-4-metiltiazola-5-sulfonamida

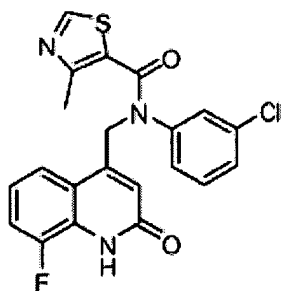


25

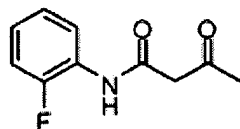
Uma mistura de N-(3-clorofenil)-4-metilthiazol-5-sulfonamida (370 mg, 1,28 mmol), 4-(bromometil)-8-fluorquinolina-2(1H)-ona (328 mg, 1,29 mmol), e K₂CO₃ (0,178 g, 1,29 mmol) em DMF (30 mL) foi aquecido a 60°C até que a reação tenha acontecido (o progresso da reação foi monitorado pelo TLC(EtOAc/PE = 1:1). A mistura foi concentrada, o resíduo foi dissolvido em EtOAc (200 ml), lavado com água (2x50 ml), e seca sob Na₂SO₄. O crude foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (1:1 eluídos com EtOAc/PE sistema solvente). Isto resultou em 100 mg (17%) de N-(3-clorofenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-4- metiltiazol-5 sulfonamida como um sólido branco. ¹H RMN (300MHz, DMSO-D₆) δ 11,71 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,18-7,48 (m, 6H), 6,52 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.28 (s, 3H). LCMS: 464 (M + H)+.

EXEMPLO 43

N-(3-Clorofenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina 4-il) metil)-4-metiltiazola-5-carboxamida

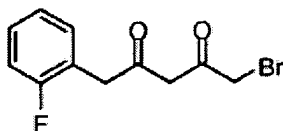


Etapa 1: N-(2-Fluorfenil)-3-oxobutanamida



2-Fluoroanilina (40,0 g, 0,36 mol) foi combinada em temperatura ambiente com metil acetoacetato (54 mL, 0,50 mol) em um recipiente de fundo redondo 500 mL contendo uma barra de agitação. O balão foi nivelada com um condensador de refluxo e aquecido, agitando a 140°C. Após 18 horas, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente e diluído com 400 ml de éter etílico. A solução resultante foi lavada com água (100 ml), em HCl (50 mL), e salmoura (50 mL) e, em seguida, seca sob MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A mistura bruta resultante foi então purificada por cromatografia de coluna de sílica gel, eluída com 40% EtOAc em hexano para obter o produto N-(2-fluorfenil)-3-oxobutanamida (27,21 g, 38%) como um sólido cristalino branco. LCMS: 196.1 (M + H)⁺.

Etapa 2: 4-bromo-N-(2-fluorfenil)-3-oxobutanamida



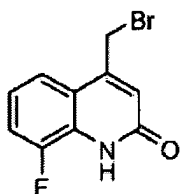
20

N-(2-Fluorfenil)-3-oxobutanamida (27,2 g, 139,5 mmol) foi agitada à temperatura ambiente, em AcOH glacial (70 mL). Para esta foi acrescentado (lentamente via funil de adição durante 20 min) de uma solução de Br₂ (7,9 ml, 1,1 eq) e I₂ (1,4 g, 5,6 mmol) em AcOH (110 ml). Depois de 5 h de monitoramento por TLC, a reação foi determinada a ter estagnada com um significativo produto de formação. A mistura foi, então, concentrada a ~20% em volume, e trabalhada sob extração EtOAc/H₂O. Purificação por cromatografia em coluna de gel de sílica (10% a 20% EtOAc em hexanes) obtendo 26 g (68% de rendimento) de 4-bromo-N-(2-fluorfenil)-3-

oxobutanamida.

Etapa 3: 4-(Bromometil)-8-fluorquinolina-2-(1H)-
ona.

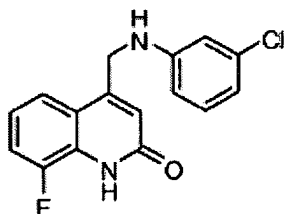
5



4-(Bromometil)-8-fluoroquinolina-2 (1H)-ona foi
sintetizado como descrito no EXEMPLO 1, etapa 3, usando 4 -
10 bromo-N-(2-fluorfenil)-3-oxobutanamida como material de
partida.

Etapa 4: 4-((3-Clorofenilamina)metil)-8-fluorquinolina-2
(1H)-ona

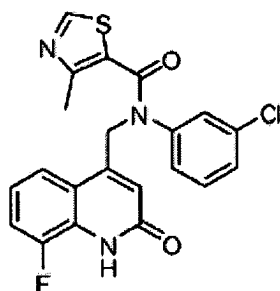
15



Para uma solução agitada de 3-cloroanilina (1,68
mL, 16,0 mmol) em DMSO (30 mL) a 50°C foi adicionado 4-
20 (bromometil)-8-fluoroquinolina-2(1H)-ona sólido (1,09 g, 4,0
mmol). O material sólido dissolveu imediatamente. Após 40
min, análise de LCMS e TLC revelou pleno produto de conversão.
A reação foi resfriada para TA e colocada em ~ 250ml de
mistura de gelo/H2O. O precipitado do produto resultante foi
25 recolhido através de filtração a vácuo. A parte pura foi
lavada por 3 x 10 ml de 0,1 N HCl e 1 x 50 mL porção de H2O

para obter 4 - ((3-clorofenilamina)metil)-8-fluorquinolina-2(1H)-ona.

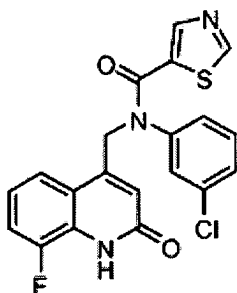
Etapa 5: N-(3-Clorofenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-4-metiltiazola-5-carboxamida



N-(3-Clorofenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il) metil)-4-metiltiazola-5-carboxamida
foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 26 usando 4-((3-clorofenilamina)metil)-8-fluoroquinolina-2(1H)-ona e ácido 4-metiltiazola-5-carboxílico como matérias-primas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,76 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,30-7,19 (m, 3H), 7,07 (d, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 2,42 (s, 3H). LCMS: 428.1 (M + H)⁺.

EXEMPLO 44

N-(3-Clorofenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il) metil)tiazola-5-carboxamida

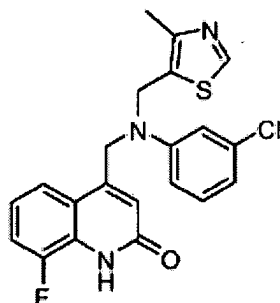


N-(3-Clorofenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il) metil) tiazola-5-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 26 usando 4-((3-clorofenilamina) metil)-8-fluorquinolina-2(1H)-ona e ácido 5 thiazola-5-carboxílico como matérias-primas. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 11,75 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7,67-7,57 (m, 3H), 7.47-7.37 (m, 3H), 7.25-7.18 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 5.30 (s, 2H). LCMS: 413.8 (M + H).

10

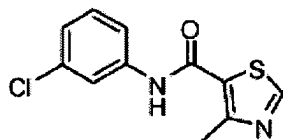
EXEMPLO 45

4-(((3-Clorofenil)((4-metiltiazol-5-il) metil) amina) metil) -8-fluoroquinolina-2(1H)-ona.



15

Etapa 1: N-(3-Clorofenil)-4-metiltiazola-5-carboxamida

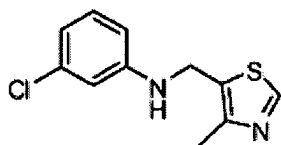


20

Cloreto de oxalila (510 μL , 5,85 mmol) foi adicionado a uma solução de ácido 4-metilthiazol-5-

carboxílico (643 mg, 4,5 mmol) e DMF (35 μ L, 0,50 mmol) em DCM seco (30 mL) a TA. A mistura resultante foi agitada durante 2 h, após o qual, foi concentrada até à secura sob pressão reduzida, e redissolvida em NMP (2 mL). A solução
 5 resultante foi adicionado a uma mistura separada de 3-cloroanilina (474 μ L, 4,5 mmol), trietilamina (1,7 mL, 12,0 mmol), e DMAP (Cat., ~30 mg) em DCM seco (40 mL) a TA. A reação foi monitorada e considerada completa pelo TLC depois de 2 h, no momento em que ela foi diluída 1:1 com hexanes:
 10 EtOAc (400 mL) e colocada em um funil de separação. A mistura bruta resultante foi lavada com 5% salmoura (3X50 mL), em HCl (50 mL) e H₂O (100 mL) e, em seguida, seca sobre MgSO₄, filtrada e concentrada até à secura sob pressão reduzida para obter N-(3-clorofenil)-4-Metiltiazol-5-carboxamida (1,04 g,
 15 91%) como um sólido amarronzado que foi utilizado na próxima etapa sem purificação adicional.

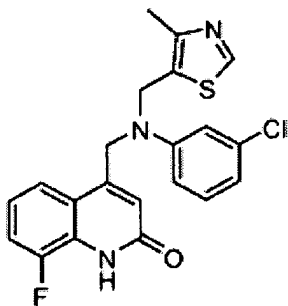
Etapa 2: 3-cloro-N-((4-metiltiazol-5-il) metil)
 20 anilina



hidreto de lítio alumínio (200 mg, 5,26 mmol) foi
 25 adicionado a uma solução agitada de N-(3-clorofenil)-4-metiltiazola-5-carboxamida (708 mg, 2,8 mmol) secada em TA. A reação foi aquecida a refluxo e sua evolução foi monitorada pela análise de TLC após 2 h, a mistura foi resfriada para TA e diluída com DCM (500 mL). Para este foi adicionado sulfato

de sódio decahidratado (~80 g), e mistura resultante foi agitada vigorosamente durante 2 horas. O resultado líquido foi decantado, secado sob MgSO₄, filtrado e concentrado até à secura sob pressão reduzida. A mistura bruta resultante foi
 5 filtrada através de sílica gel, com 70% EtOAc eluídos em hexano para obter 3-cloro-N-((4-metiltiazola-5-il)metil)anilina (463 mg, 70%) como um sólido amarronzado.

Etapa 3: 4-(((3-Clorofenil)((4-metiltiazol-5-il)metil)amina)
 10 metil)-8-fluoroquinolina-2(1H)-ona.

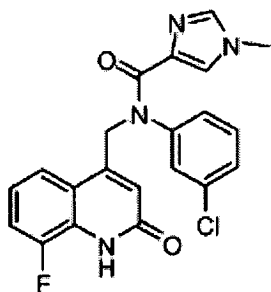


3-cloro-N-((4-metiltiazol-5-il) metil) anilina (45
 15 mg, 0,19 mmol), iodeto de potássio (16 mg, 0,1 mmol) e 4-(bromometil)-8-fluoroquinolina-2(1H)-ona (25 mg, 0,1 mmol) foram combinados em DMSO seco (2 mL) a TA. A mistura foi aquecida a 90°C, e agitada durante 4 h, após o qual o tempo de reação foi determinado a ser concluído por análise de TLC.
 20 A mistura resfriada foi colocada em água (50 mL) e dividida com EtOAc (50 mL). A camada aquosa foi lavada com EtOAc (3x50 mL cada). A combinação entre os extratos orgânicos foram então secos sob MgSO₄, filtrada e concentrada até à secura sob pressão reduzida. A mistura bruta resultante foi
 25 purificada por cromatografia de coluna de sílica gel, eluído com 40% em acetonitrila DCM para obter 4-(((3-clorofenil)((4-metiltiazol-5-il)metil)amino)metil)-8-fluoroquinolina-2(1H)-ona (12 mg, 30%) como um sólido amarronzado. ¹H NMR (400 MHz,

CDC13) δ 10,04 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,43-7,11 (m, 4H), 6,79 (d, 1H), 6,69-6,55 (m, 3H), 4,73 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 2,43 (s, 3H). LCMS: 413.9 (M + H)+.

5 EXEMPLO 46

N-(3-Clorofenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida

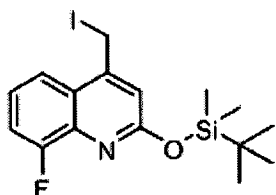


10

Intermediário A

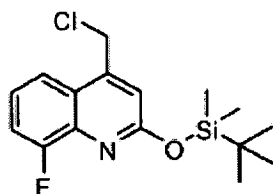
2-(terc-Butildimetilsililoxi)-8-fluor-4-(iodometil)quinolina

15



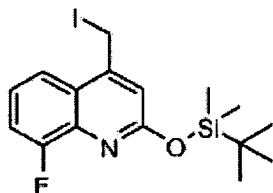
Etapa 1: 2-(terc-Butildimetilsililoxi)-4-(clorometil)-8-fluorquinolina

20



Para uma solução agitada de 4-(bromometil)-8-fluoroquinolina-2(1H)-ona (1,28 g, 5,0 mmol) em DMF (50 mL) à temperatura ambiente foi adicionado cloreto de terc-butildimetilsilil (1,51 g, 10,0 mmol) seguido por Trietilamina (2,4 mL, 17,5 mmol). Após 4 horas, a mistura de reação foi vertida no gelo H₂O (500 mL), e precipitado resultante foi recolhido pela filtração por vácuo. A parte filtrada foi lavado com um adicional de 100 mL de H₂O, seca num dessecador a vácuo durante 18 horas para obter 2-(terc-butildimetilsililoxi)-4-(clorometil)-8-fluoroquinolina (1,42 g, 88%) Como um sólido amarronzado.

Etapa 2: 2-(terc-butildimetilsililoxi)-8-fluor-4-(iodometil) quinolina

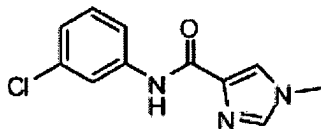


Iodeto de sódio (157 mg, 1,05 mmol) foi adicionado a uma solução de agotação de 2-(terc-butildimetilsililoxi)-4-(clorometil)-8-fluoroquinolina (325 mg, 1,0 mmol) em acetona seca a TA. Após 2 h, a mistura foi diluída com DCM heterogêneo (200 mL), seca sob MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para obter 2-(terc-butildimetilsililoxi)-8-fluor-4-(iodometil) quinolina (390 mg, 94%) como uma sólido alaranjado.

Intermediário

B

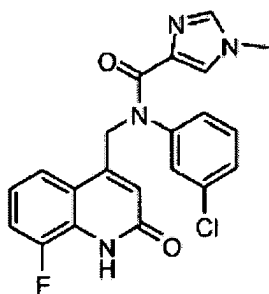
N-(3-Clorofenil)-1-metil-1 H-imidazol-4-carboxamida



O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametilurônio
 5 hexafluorofosfato (HATU, 912 mg, 2,4 mmol) foi adicionado a
 uma mistura de agitação de ácido 1-metil-1H-imidazol-4-
 carboxílico (252 mg, 2,0 mmol), 3-cloroanilina (273 µL, 2,6
 mmol) e trietilamina (1,1 ml, 8,0 mmol) em DMF (10 mL). Após
 18 h, a reação foi diluída com mistura 1:1 hexano: EtOAc (200
 10 ml), lavado com 5% salmoura (3X50 ml), seco sob MgSO₄,
 filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A mistura bruta
 resultante foi purificado por cromatografia de coluna de
 sílica gel, eluída com 10% acetonitrila em DCM para obter N-
 (3-Clorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida (358 mg,
 15 76%) como um sólido amarronzado.

Síntese do Exemplo 46

N-(3-Clorofenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-
 dihidroquinolina-4-il) metil)-1-metil-1H-imidazol-4-
 carboxamida

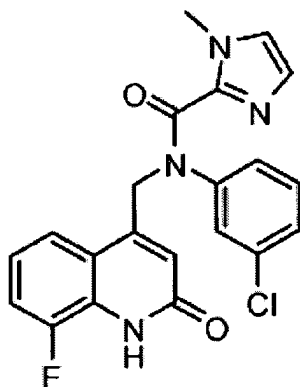


Hidreto de sódio (19 mg, 0,50 mmol) foi adicionado
 a uma solução de agitação Intermediário B (100 mg, 0,42 mmol)
 25 em DMF (6 mL) a TA. Após 1 h, o Intermediário A (208 mg, 0,50
 mmol) foi adicionado em uma porção. A mistura resultante foi

agitada durante 2,5 h, e depois diluída em 1:1 hexano:EtOAc (100 ml), lavado com água (50 mL), 5% NaHCO₃ (50 mL) e salmoura, seca sob MgSO₄ então, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A mistura bruta foi purificada por semi preparativo-HPLC de fase reserva automatizado para obter N-(3-clorofenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida (29 mg, 17%) como um sólido branco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,74 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,50-7,33 (m, 4H), 7,21-7,17 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,63 (s, 3H). LCMS: 411.1 (M + H)+.

EXEMPLO 47

N-(3-Clorofenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxamida

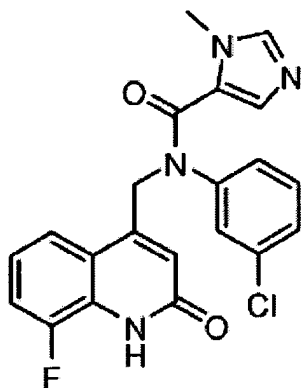


N-(3-Clorofenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 46 usando ácido 1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico como matéria-prima na síntese do Intermediário B. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,75 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,26-7,18 (m, 4H), 7,07 (d, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,85 (s, 3H). LCMS: 411.2 (M + H)+.

EXAMPLE 48

N-(3-Clorofenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-1-metil-1H-imidazola-5-carboxamida.

5

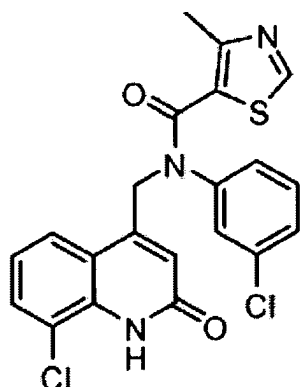


N-(3-Clorofenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-

10 carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 46 usando ácido 1-metil-1 H-imidazol-5-carboxílicos como matéria-prima na síntese do Intermediário B. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,74 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,39-7,31 (m, 2H), 7,16-7,27 (m, 2H), 15 6,47 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 3,83 (s, 3H). LCMS: 411.2 (M + H)+.

EXEMPLO 49

N-((8-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-
20 N-(3-clorofenil)-4-metiltiazola-5-carboxamida

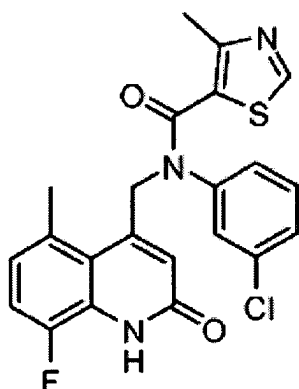


N-((8-chloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolína-4-il)metil)-N-(3-clorofenil)-4-metiltiazola-5 carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 43, utilizando 2-cloroanilina como matéria-prima. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 10,97 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,32-7,23 (m, 3H), 7,08 (d, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 2,42 (s, 3H). LCMS: 444 (M + H) $^+$.

10

EXEMPLO 50

N-(3-Clorofenil)-N-((8-fluor-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-4-metiltiazola-5-carboxamida.



15

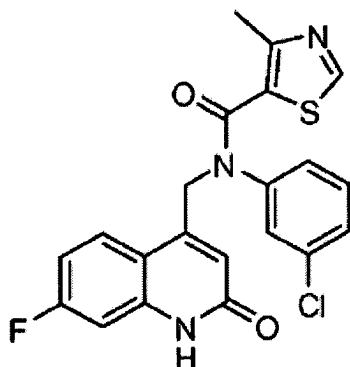
N-(3-Clorofenil)-N-((8-fluor-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-4-metiltiazola-5 carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 43 usando 2-fluor-5-metilanilina como matéria-prima. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ

20

11,59 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,35-7,25 (m, 4H), 7,00 (d, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,45 (s, 3H). LCMS: 442 (M + H)+.

EXEMPLO 51

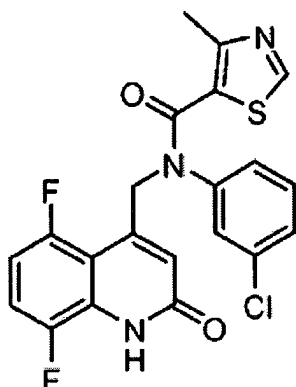
5 N-(3-Clorofenil)-N-((7-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il) metil)-4-metiltiazola-5-carboxamida



10 N-(3-Clorofenil)-N-((7-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il) metil)-4-metiltiazola-5-carboxamida
foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 43 usando 3-fluoroanilina como matéria-prima. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ
11,83 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,30
15 (m, 2H), 7,13-7,06 (m, 3H), 6,36 (s, 1H), 5,35 (s, 2H).

EXEMPLO 52

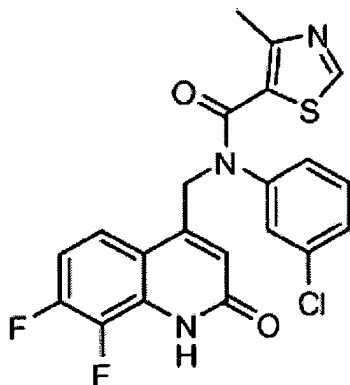
N-(3-Clorofenil)-N-((5,8-difluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-4-metiltiazola-5-carboxamida



N-(3-Clorofenil)-N-((5,8-difluor-2-oxo-1,2
 dihidroquinolina-4-il)metil)-4-metiltiazola-5-carboxamida foi
 5 sintetizado como descrito no EXEMPLO 43, utilizando 2,5-
 difluoraniline como matéria-prima. Nota: Etapa 3 foi feito
 usando PAP em vez de H₂SO₄. Isso resultou na formação de dois
 produtos ciclizados que não foram separados até a última
 etapa. A separação foi feita por preparativo HPLC e o produto
 10 desejado foi o menor dos dois. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ
 11,95 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,31
 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,33 (s,
 2H), 2,44 (s, 3H). LCMS: 445 (M)+.

15 EXEMPLO 53

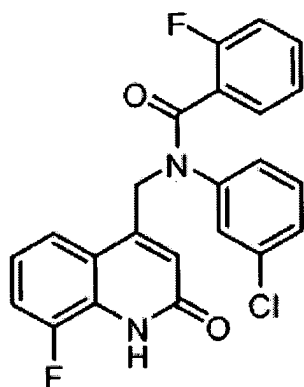
N-(3-Clorofenil)-N-((7,8-difluor-2-oxo-1,2-
 dihidroquinolina-4-il)metil)-4-metiltiazola-5-carboxamida



N-(3-Clorofenil)-N-((7,8-difluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-4-metiltiazola-5-carboxamida foi sintetizado como descrito no 43 EXEMPLO utilizando 2,3-difluoranilina como matéria-prima. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 12,03 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,37-7,28 (m, 3H), 7,09 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 2,43 (s, 3H). LCMS: 446 (M + H)⁺.

EXEMPLO 54

N-(3-Clorofenil)-2-fluor-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)benzamida

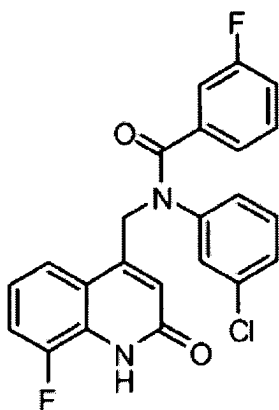


Para uma solução de agitação de 4-((3-clorofenilamina)metil)-8-fluorquinolina-2(1H)-ona (0,5 mmol, 150 mg) em N-metil-2-pirrolidinona (NMP, 4 mL) a 0°C foi adicionado DIEA (2,5 mmol, 0,4 ml), seguido pela adição lenta de cloreto de 2-fluorbenzoila (1,5 mmol, 0,18 mL). A reação foi agitada durante 10 minutos a 0°C, e depois 14 h em TA. A reação foi novamente resfriada a 0°C, no qual a propilamina (1,5 mmol, 0,12 ml) foi adicionada lentamente através de seringa. O banho frio foi removido e a reação de mistura foi agitada em TA por 1 h. A reação da mistura foi vertida em EtOAc/Hexano (1:1, 20 mL) e a solução foi lavado com salmoura (5x20 ml). O resíduo obtido após a evaporação do solvente foi

purificado por cromatografia de fase reversa obtendo 66 mg de N-(3-clorofenil)-2-fluor-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)benzamida como um sólido branco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,75 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,50-7,31 (m, 4H), 7,22-7,17 (m, 4H), 7,11 (t, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,37 (s, 2H). LCMS: 425 (M + H)⁺.

EXEMPLO 55

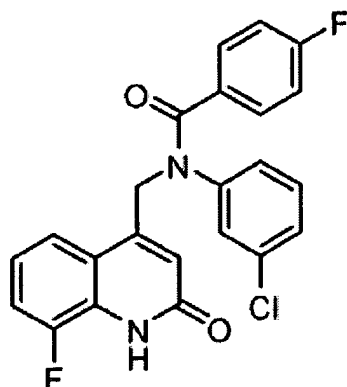
N-(3-Clorofenil)-3-fluor-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)benzamida.



N-(3-Clorofenil)-3-fluor-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)benzamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 54 usando 4-((3-clorofenilamina)metil)-8-fluoroquinolina-2(1H)-ona e cloreto de 3-fluorobenzoila como matérias-primas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,75 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,33-7,14 (m, 7H), 7,08 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,37 (s, 2H). LCMS: 425 (M + H)⁺.

EXEMPLO 56

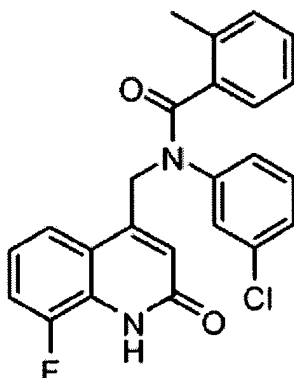
N-(3-Clorofenil)-4-fluor-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)benzamida



5 N-(3-Clorofenil)-4-fluor-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-
 dihidroquinolina-4-il)metil)benzamida foi sintetizado como
 descrito no EXEMPLO 54 usando 4-((3 - chlorofenilamina)
 metil)-8-fluoroquinolina-2(1H)-ona e cloreto 4-fluorobenzoila
 como matérias-primas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,75
 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,46-7,39 (m, 4H), 7.24-7.21 (m, 4H),
 7.13 (t, 1H), 7.04 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,37 (s, 2H). LCMS:
 10 425 (M + H)⁺.

EXEMPLO 57

15 N-(3-Clorofenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-
 dihidroquinolina-4-il) metil)-2-metilbenzamida

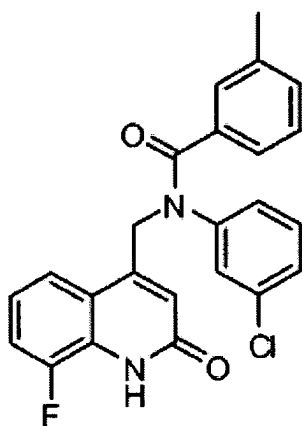


20 N-(3-Clorofenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-
 dihidroquinolina-4-il) metil)-2-metilbenzamida foi
 sintetizado como descrito no EXEMPLO 54 usando 4-((3-

clorofenilamina)metil)-8-fluoroquinolina-2(1H)-ona e cloreto
2-metilbenzoila como matérias-primas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-
D6) δ 11,75 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,30-7,26
(m, 2H), 7,14 (m, 5H), 7,02 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,44 (s,
5 1H), 5,41 (s, 2H), 2,30 (s, 3H).

EXEMPLO 58

N-(3-Clorofenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-
dihidroquinolina-4-il) metil)-3-metilbenzamida



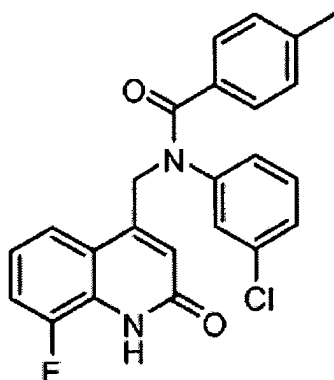
10

N-(3-Clorofenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-
dihidroquinolina-4-il) metil)-3-metilbenzamida foi
sintetizado como descrito no EXEMPLO 54 usando 4-((3-
15 clorofenilamina)metil)-8-fluoroquinolina-2(1H)-ona e cloreto
3-metilbenzoila como matérias-primas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-
D6) δ 11,75 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,35 (s,
1H), 7,25-7,02 (m, 8H), 6,45 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 2,22 (s,
3H).

20

EXEMPLO 59

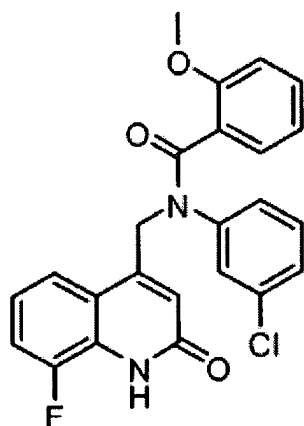
N-(3-Clorofenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-
dihidroquinolina-4-il) metil)-4-metilbenzamida



N-(3-Clorofenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-4-metilbenzamida foi sintetizado
 5 como descrito no EXEMPLO 54 usando 4-((3-clorofenilamina)metil)-8-fluoroquinolina-2(1H)-ona e cloreto
 4-metilbenzoila como matérias-primas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-
 d₆) δ 11,75 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,36 (s,
 1H), 7,27-7,20 (m, 5H), 7,10 (d, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,47 (s,
 10 1H), 5,36 (s, 2H), 2,25 (s, 3H).

EXEMPLO 60

N-(3-Clorofenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il) metil)-2-metoxibenzamida



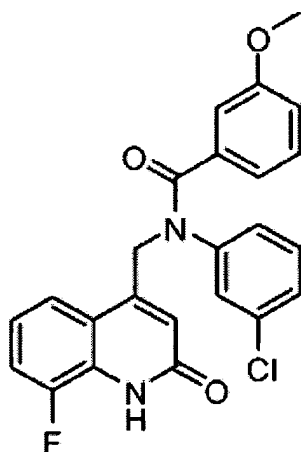
15

N-(3-Clorofenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il) metil)-2-metoxibenzamida foi
 sintetizado como descrito no EXEMPLO 54 usando 4-((3-

clorofenilamina)metil)-8-fluoroquinolina-2(1H)-ona e cloreto
 2-metoxibenzoila como matérias-primas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-
 d6) δ 11,76 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,31-7,15
 (m, 6H), 6,98 (s, 1H), 6,91-6,84 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 15
 5 5.31 (s, 2H), 3,64 (s, 3H). LCMS: 437 (M + H)+.

EXEMPLO 61

N-(3-Clorofenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-
 dihidroquinolina-4-il)metil)-3-metoxibenzamida



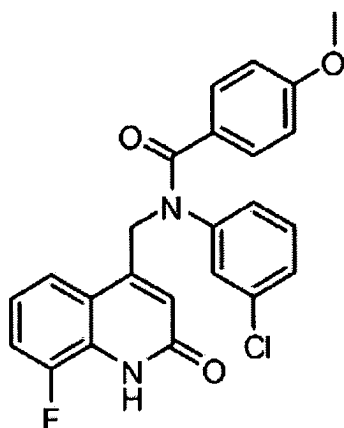
10

N-(3-Clorofenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-
 dihidroquinolina-4-il)metil)-3-metoxibenzamida foi
 sintetizado como descrito no EXEMPLO 54 usando 4-((3-
 15 clorofenilamina)metil)-8-fluoroquinolina-2(1H)-ona e cloreto
 3-metoxibenzoila como matérias-primas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-
 D6) δ 11,75 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,39 (s,
 1H), 7,25-7,17 (m, 4H), 7,05 (m, 1H), 6,93-6,88 (m, 3H), 6,49
 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,66 (s, 3H). LCMS: 437 (M + H)+.

20

EXEMPLO 62

N-(3-Clorofenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-
 dihidroquinolina-4-il)metil)-4-metoxibenzamida

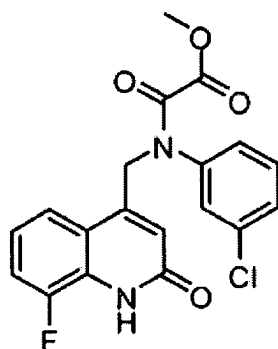


N-(3-Clorofenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-4-metoxibenzamida foi
 5 sintetizado como descrito no EXEMPLO 54 usando 4-((3-clorofenilamina)metil)-8-fluoroquinolina-2(1H)-ona e cloreto
 4-metoxibenzoíla como matérias-primas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,74 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,37-7,31 (m, 3H), 7,25-7,20 (m, 3H), 7,02 (m, 1H), 6,83 (m, 2H), 6,47
 10 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,73 (s, 3H). LCMS: 437 (M + H)⁺.

EXEMPLO 63

Metil-2-((3-clorofenil)((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)amino)-2-oxoacetato

15

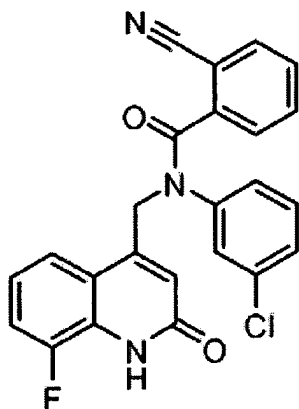


Metil-2 (3-clorofenil)((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)amina)-2-oxoacetato foi

sintetizado como descrito no EXEMPLO 54 usando 4-((3-clorofenilamina)metil)-8-fluoroquinolina-2(1H)-ona e metil clorooxoacetato como matérias-primas. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,75 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,32-7,16 (m, 5H), 7,01 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,62 (s, 3H). LCMS: 388.8 (M + H)⁺.

EXEMPLO 64

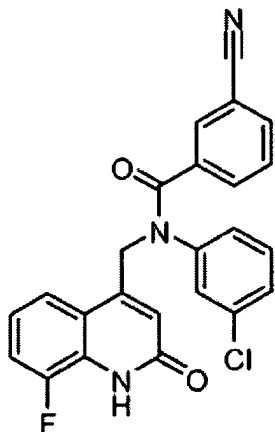
N-(3-Clorofenil)-2-ciano-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)benzamida.



N-(3-Clorofenil)-2-ciano-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)benzamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 26 usando 4-((3 - clorofenilamina)metil)-8-fluoroquinolina 2(1H)-ona e ácido 2-cianobenzóico como matérias-primas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,75 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,39 (s, 1H), 7,24-7,19 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,44 (s, 2H). LCMS: 432 (M + H)⁺.

EXEMPLO 65

N-(3-Clorofenil)-3-ciano-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)benzamida

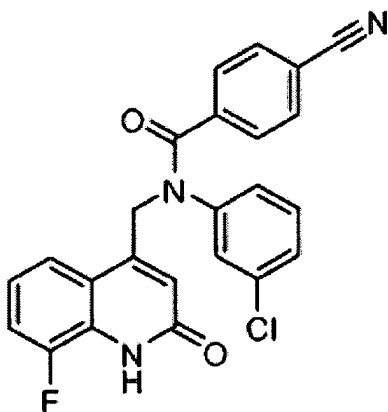


N-(3-Clorofenil)-3-ciano-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)benzamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 26 usando 4-((3-clorofenilamina)metil)-8-fluoroquinolina-2(1H)-ona e ácido 3-cianobenzóico como matérias-primas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,73 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,50-7,40 (m, 3H), 7,15-7,27 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,36 (s, 2H). LCMS: 431.9 (M + H)⁺.

10

EXEMPLO 66

N-(3-Clorofenil)-4-ciano-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)benzamida



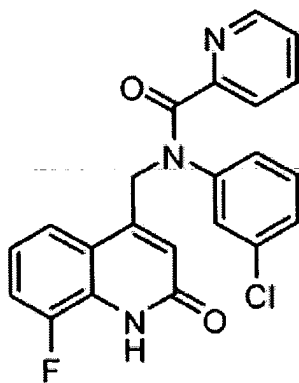
15

N-(3-Clorofenil)-4-ciano-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)benzamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 26 usando 4-((3-

clorofenilamina)metil)-8-fluoroquinolina-2(1H)-ona e ácido 4-cianobenzóico como matérias-primas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,74 (s, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,24-7,17 (m, 3H), 7,05 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,37 (s, 2H). LCMS: 431.8 (M + H)+.

EXEMPLO 67

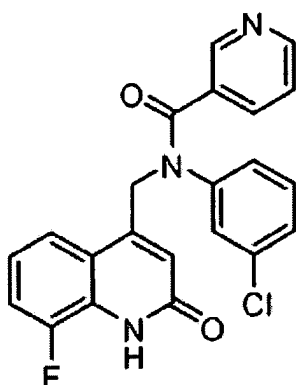
N-(3-Clorofenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il) metil)picolinamida



N-(3-Clorofenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il) metil)picolinamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 26 usando 4-((3-clorofenilamina)metil)-8-fluoroquinolina-2 (1H)-ona e ácido picolínico como matérias-primas. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,49 (d, 1H), 7,91 (t, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,12 (m, 3H), 6,92 (m, 2H), 5,42 (s, 2H). LCMS: 408.3 (M + H)+.

EXEMPLO 68

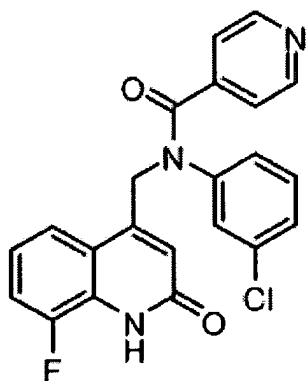
N-(3-Clorofenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il) metil)nicotinamida



N-(3-Clorofenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il) metil)nicotinamida foi sintetizado
 5 como descrito no EXEMPLO 26 usando 4-((3-clorofenilamina)metil)-8-fluoroquinolina-2 (1H)-ona e ácido
 nicotínico como matérias-primas. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ e
 CD₃OD) δ 8,49 (m, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,53 (m,
 1H), 7,27 (t, 1H), 7,15 (m, 5H), 6,82 (d, 1H), 6,58 (s, 1H),
 10 5,30 (s, 2H). LCMS: 408.4 (M + H)⁺.

EXEMPLO 69

N-(3-Clorofenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il) metil)isonicotinamida



15

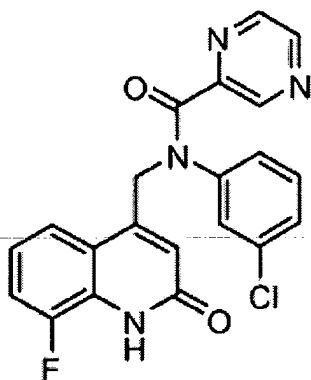
N-(3-Clorofenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il) metil)isonicotinamida foi sintetizado
 como descrito no EXEMPLO 26 usando 4-((3-clorofenilamina)metil)-8-fluoroquinolina-2 (1H)-ona e ácido
 20

isonicotínico como matérias-primas. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 e CD_3OD) δ 8.44 (d, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.12 (m, 3H), 6.81 (d, 2H), 6.57 (s, 1H), 5.42 (s, 2H). LCMS: 408.2 (M + H)+.

5

EXEMPLO 70

N-(3-Clorofenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il) metil)pirazina-2-carboxamida



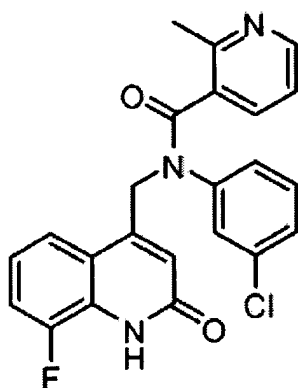
10

N-(3-Clorofenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il) metil)pirazina-2-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 26 usando 4-((3-clorofenilamina)metil)-8-fluoroquinolina-2(1H)-ona e ácido pirazinocarboxílico como matérias-primas. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.78 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.48-7.38 (m, 2H), 7.27-7.12 (m, 3H), 7.07 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.42 (s, 2H). LCMS: 408.9 (M + H)+.

20

EXEMPLO 71

N-(3-clorofenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il) metil)-2-metilnicotinamida

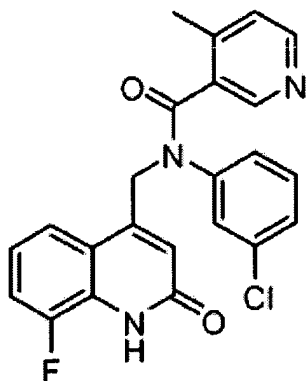


N-(3-Clorofenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-2-metilnicotinamida sintetizado como descrito no EXEMPLO 26 usando 4-((3-clorofenilamina)metil)-8-fluoroquinolina-2(1H)-ona e ácido 2-metilnicotínico como matérias-primas. ¹H NMR (400 MHz, CDC13 e CD3OD) δ 8.27 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.98 (m, 4H), 6.70 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 2.45 (s, 3H); LCMS: 422.2 (M + H)+.

10

EXEMPLO 72

N-(3-Clorofenil))-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolinaa-4-il)metil)-4-metilnicotinamida



15

N-(3-Clorofenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-4-metilnicotinamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 26 usando 4-((3-clorofenilamina)metil)-8-fluoroquinolina-2(1H)-ona e ácido 4-metilnicotínico como matérias-primas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-

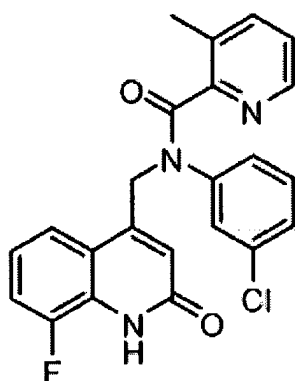
20

D6) δ 10,50 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,18 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 2,42 (s, 3H). LCMS: 422.2 (M + H)+.

5

EXEMPLO 73

N-(3-Clorofenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-3-metilpicolinamida



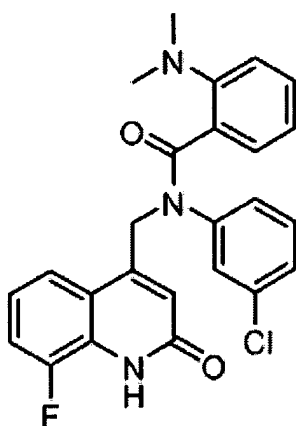
10

N-(3-Clorofenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-3-metilpicolinamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 26 usando 4-((3-clorofenilamina)metil)-8-fluoroquinolina-2(1H)-ona e ácido 3-metilpicolínico como matérias-primas. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 e CD_3OD) δ 8,30 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,90 (m, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 2,75 (s, 3H). LCMS: 422.2 (M + H)+.

20

EXEMPLO 74

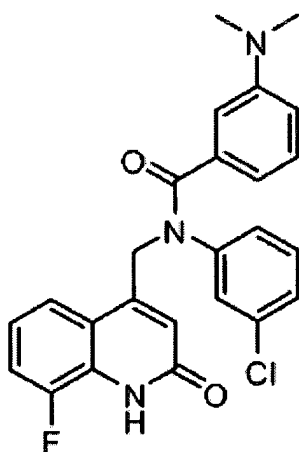
N-(3-Clorofenil)-2-(dimetilamina)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)benzamida



N-(3-Clorofenil)-2-(dimetilamina)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)benzamida foi sintetizado
 5 como descrito no EXEMPLO 26 usando 4-((3-clorofenilamina)metil)-8-fluoroquinolina-2(1H)-ona e ácido 2-(dimetilamina)benzóico como matérias-primas. ¹H NMR (400 MHz, CDC13) δ 7.66 (d, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.94 (t, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.75 (m, 2H),
 10 5.32 (s, 2H), 2.64 (s, 6H). LCMS: 452.3 (M + H)+.

EXEMPLO 75

N-(3-Clorofenil)-3-(dimetilamina)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)benzamida



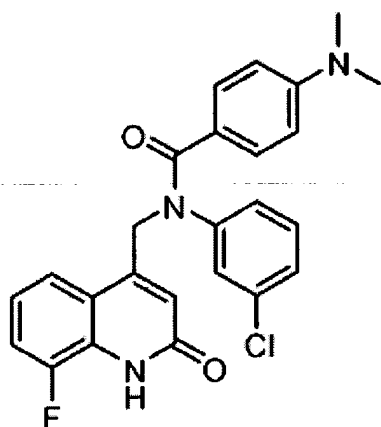
15

N-(3-Clorofenil)-3-(dimetilamina)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)benzamida foi sintetizado
 como descrito no EXEMPLO 26 usando 4-((3-

clorofenilamina)metil)-8-fluoroquinolina-2(1H)-ona e ácido 3-(dimetilamina)benzóico como matérias-primas. ¹H NMR (400 MHz, CDC13) δ 7,62 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,12 (m, 4H), 7,04 (d, 1H), 6,98 (d, 2H), 6,90 (d, 1H), 5 6,78 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 2,90 (s, 6H). LCMS: 452.4 (M + H)+.

EXEMPLO 76

N-(3-Clorofenil)-4-(dimetilamino)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)benzamida



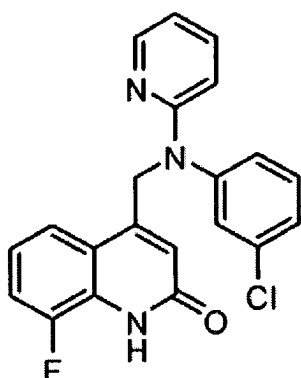
10

N-(3-Clorofenil)-4-(dimetilamina)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)benzamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 26 usando 4-((3-clorofenilamina)metil)-8-fluorquinolina-2(1H)-ona e ácido 4-(dimetilamino)benzóico como matérias-primas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 7,62 (d, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,12 (m, 3H), 7,10 (m, 3H), 6,91 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 2,92 (s, 6H). LCMS: 452.2 (M + H)+.

20

EXEMPLO 77

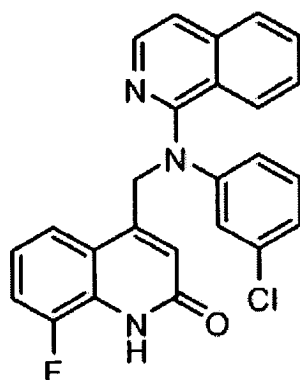
4-(((3-Clorofenil)(piridina-2-il)amino)metil)-8-fluoroquinolina-2(1H)-ona



Terc-butoxido de sódio (190 mg, 2 mmol) foi adicionado a 4-((3-clorofenilamina)metil)-8-fluoroquinolina-
 5 2(1H)-ona, (302 mg, 1mmol), 2-cloropiridina (100 µL, 1 mmol), Pd(OAc)₂ (20 mg, 0,03 mmol), e 2-(di-t-butilfosfino)bifenila (18 mg, 0,06 mmol) em tolueno (2 ml), sobre nitrogênio. A reação da mistura resultante foi agitada a 110°C durante 18 h, sendo depois resfriada a TA. A reação da mistura foi
 10 vertida em EtOAc/H₂O (1:1, 50 mL). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa lavada com EtOAc (2 x); as camadas orgânicas combinadas foram seca sob Na₂SO₄, filtrada e concentrada a um sólido. Este foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (20% a 80% de EtOAc
 15 em hexanes) a fim de obter 37 mg (10% de rendimento) do 4-(((3-clorofenil)(piridina-2-il)amina)metil)-8-fluoroquinolina-2(1H)-ona. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,68 (s, 1H), 8.16 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,41 (m, 3H), 7.25 (m, 1H), 7.21 (m, 2H), 6,81 (m, 2H), 6.30 (s, 1H),
 20 5,47 (s, 2H). LCMS: 380.0 (M + H)⁺.

EXEMPLO 78

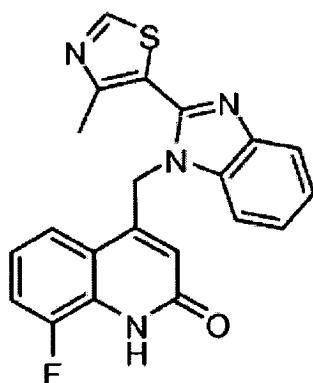
4-(((3-Clorofenil)(isoquinolina-1-il)amina)metil)-8-fluoroquinolina-2(1H)-ona



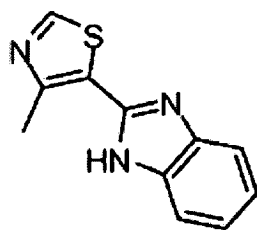
4-(((3-Clorofenil)(isoquinolina-1-il)amina)metil)-
8-fluoroquinolina-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no
5 EXEMPLO 77 usando 4-((3-clorofenilamina)metil)-8-
fluoroquinolina-2(1H)-ona e 1-cloroisoquinolina como
matérias-primas. ¹H NMR (400 MHz, CDC13) δ 8,00-6,5 (m,
14h), 4,80 (m, 2H). LCMS: 429.9 (M + H)+.

EXEMPLO 79

10 8-fluor-4-((2-(metiltiazol-4-5-il)-1H-
benzo[d]imidazol-1-il) metil)quinolina-2(1H)-ona

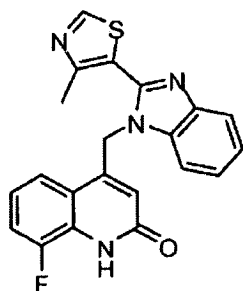


15 Etapa 1: 5-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-N
metiltiazola



o-fenilenodiamina (0,43 g, 4 mmol) e ácido 4-metiltiazola-5-carboxílico (0,57 g, 4 mmol) foram suspensos em ácido polifosfórico (5 mL), sobre nitrogênio e aquecido a 125°C durante 48 h, sendo a reação a mistura foi resfriada IR. A reação da mistura foi vertida cuidadosamente em gelo/H₂O (100 mL) e extraída com EtOAc (2 x 100 mL). O pH da fase aquosa foi então levado a 8 utilizando NaOH (10M) e extraída com EtOAc (2 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sob Na₂SO₄, filtradas e concentradas a um sólido. Este foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (50% a 100% EtOAc em hexanes) a fim de obter um sólido. Este foi recristalizado do EtOAc/hexano a quente (1/1) para obter 5 - (1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-metiltiazola como 100 mg de sólido cristalino (13% de rendimento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 12,64 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 2,78 (s, 3H). LCMS: 216.0 (M + H)⁺.

Etapa 2: 8-fluor-4-((2-(metiltiazol-4-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metil)quinolina-2(1H)-ona

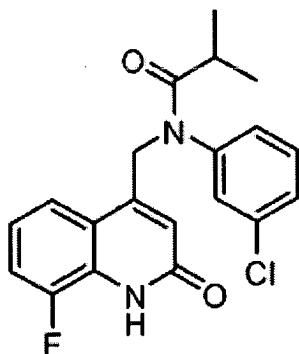


Hidreto de sódio (60%, 35 mg, 0,88 mmol) foi

adicionado a uma solução de DMF de (1H-benzo[d]imidazol-2-il)-
4 metiltiazola (86 mg, 0,4 mmol) em TA. Gás foi envolvido.
Após 15 min, 4-(bromometil)-8-fluoroquinolina-2(1H)-ona (123
mg, 0,48 mmol) foi adicionado como um sólido para obter uma
5 solução castanha. Após agitação em TA por 18 h, a reação da
mistura foi vertida em EtOAc/salmoura (1:1, 50 mL). A camada
orgânica foi separada e lavada com salmoura (3 x); as camadas
orgânicas combinadas foram secas sob Na₂SO₄, filtrada e
concentrada para obter um sólido amarelo. Este foi purificado
10 por coluna de cromatografia de fase reversa (20% a 100% ACN
em H₂O) a fim de obter 25 mg (16% de rendimento) de 8-fluor-
4-((2-(metiltiazol-4-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)
quinolina-2(1H)-ona. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,81 (s,
1H), 9,12 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,64 (m, 1H),
15 7,51 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 2,52
(s, 3H). LCMS: 391,0 (M + H)⁺.

EXEMPLO 80

N-(3-Clorofenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-
dihidroquinolina-4-il) metil)isobutiramida



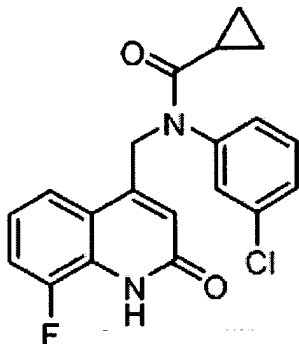
20

N-(3-Clorofenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-
dihidroquinolina-4-il)metil)isoburamida foi sintetizado como
descrito no EXEMPLO 54 usando 4-(((3-
25 Clorofenil)(isoquinolina-1-il)amina)metil)-8-fluoroquinolina-
2(1H)-ona e cloreto isobutirila como matérias-primas. ¹H NMR
(400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,76 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,47-7,35

(d, 4H), 7.20-7.10 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 2.48 (m, 1H), 0.96 (d, 6H). LCMS: 372.9 (M + H)+.

EXEMPLO 81

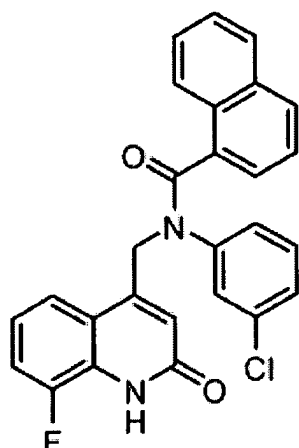
N-(3-Clorofenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-
5 dihidroquinolina-4-il) metil)ciclopropanocarboxamida



N-(3-Clorofenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-
10 dihidroquinolina-4-il) metil)ciclopropano carboxamida foi
sintetizado como descrito no EXEMPLO 54 usando 4-(((3-
Clorofenil)(isoquinolina-1-il) amina)metil)-8-
fluoroquinolina-2(1H)-ona e cloreto ciclopropanocarbonila
como matérias-primas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11.77 (s,
15 1H), 7.55 (d, 1H), 7.45-7.30 (m, 4H), 7.22-7.05 (m, 2H), 6.25
(s, 1H), 5.10 (s, 2H), 1.42 (m, 1H), 0.93-0.82 (m, 4H). LCMS:
370.9 (M + H)+.

EXEMPLO 82

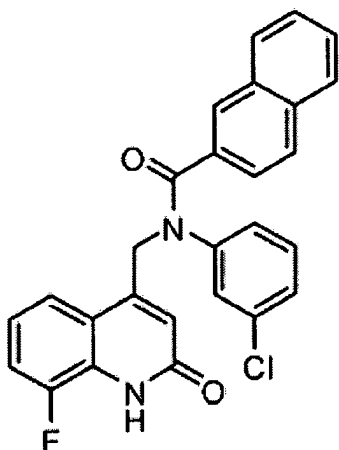
N-(3-Clorofenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-
20 dihidroquinolina-4-il) metil)-1-nafitamida



N-(3-Clorofenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il) metil)-1-nafitamida foi sintetizado
 5 como descrito no EXEMPLO 54 usando 4-((3-clorofenilamina)metil)-8-fluoroquinolina-2 (1H)-ona e cloreto
 1-nafitoila como matérias-primas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ
 11,81 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,91-7,83 (m, 3H), 7,63-7,34 (m,
 7H), 7,03 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,51 (s, 2H).
 10 LCMS: 457 (M + H)+.

EXEMPLO 83

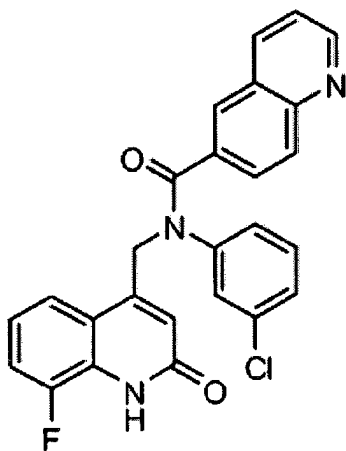
N-(3-Clorofenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il) metil)-2-nafitamida



N-(3-Clorofenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il) metil)-2-nafitamida foi sintetizado
 5 como descrito no EXEMPLO 54 usando 4-((3-clorofenilamina)metil)-8-fluoroquinolina-2 (1H)ona e cloreto
 2-nafitoila como matérias-primas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ
 11,75 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7,88 (t, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,73
 (d, 1H), 7,56-7,39 (m, 5H), 7.25 (m, 1H), 7.16 (s, 2H), 7.06
 10 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,44 (s, 2H). LCMS: 457 (M + H)⁺.

EXEMPLO 84

N-(3-Clorofenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il) metil)quinolina-6-carboxamida



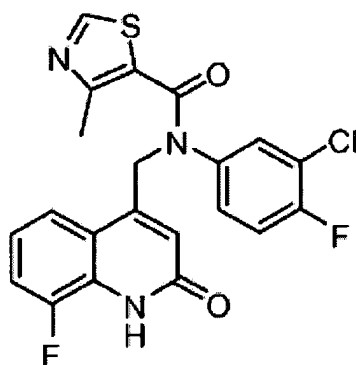
15

N-(3-Clorofenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-

dihidroquinolina-4-il) metil)quinolina-6-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 26 usando 4-((3-clorofenilamina)metil)-8-fluoroquinolina-2(1H)-ona e ácido quinolina-6-carboxílico como matérias-primas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆, TFA sal) δ 11,77 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,17-7,08 (m, 3H), 6,58 (s, 1H), 5,45 (s, 2H). LCMS: 458 (M + H)+.

EXEMPLO 85

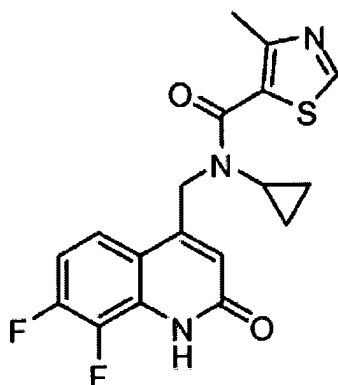
10 N-(3-cloro-4-fluorfenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-4-metiltiazola-5-carboxamida



15 N-(3-cloro-4-fluorfenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-4-metiltiazola-5-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 43 usando 4-(bromometil)-7,8-difluoroquinolina-2(1H)-ona, 3-cloro-4-fluoroanilina e ácido 4-metilthiazol-5-carboxílico como matérias-primas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,72 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,78-7,66 (m, 2 H), 7,57-7,09 (m, 4H), 6,46 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 2,48 (s, 3H). LCMS: 446 (M + H)+.

EXEMPLO 86

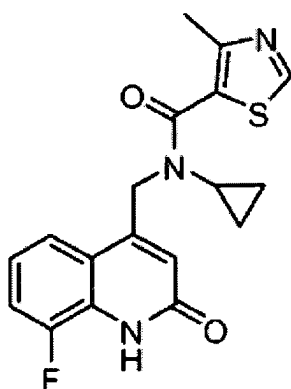
25 N-ciclopropil-N-((7,8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il) metil)-4-metiltiazola-5-carboxamida



N-ciclopropil-N-((7,8-fluor-2-óxo-1,2-dihidroquinolina-4-il) metil)-4-metiltiazola-5-carboxamida
 5 foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 43 usando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolina-2(1H)-ona, ciclopropil amina e ácido tiazola-5-carboxílico como matérias-primas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 12,08 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,33-7,31 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,87 (s, 2H),
 10 3,33-3,16 (m, 5H), 2,49 (s, 3H). LCMS: 376.1 (M + H)⁺.

EXEMPLO 87

N-ciclopropil-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il) metil)-4-metiltiazola-5-carboxamida



15

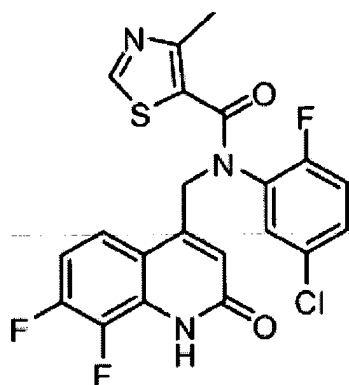
N-ciclopropil-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il) metil)-4-metiltiazola-5-carboxamida
 foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 43 usando 4-(bromometil)-8-fluoroquinolina-2(1H)-ona, ciclopropil amina e
 20

ácido tiazola-5-carboxílico como matérias-primas. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 11,82 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7,57-7,42 (m, 2H), 7,45-7,26 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,49-3,38 (m, 5H), 2,48 (s, 3H). LCMS: 358.1 (M + H)+.

5

EXEMPLO 88

N-(3-cloro-6-fluorfenil)-N-((7,8-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-4-metiltiazola-5-carboxamida



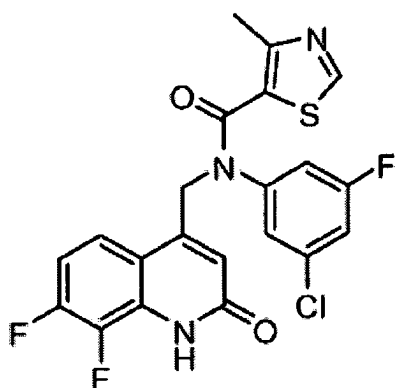
10

N-(3-cloro-6-fluorfenil)-N-((7,8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-4-metiltiazola-5-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 43 usando 4-(bromometil)-7,8-difluoroquinolina-2(1H)-ona, 3-cloro-6-fluoroanilina e ácido 4-metilthiazol-5-carboxílico como matérias-primas. ^1H RMN (400MHz, DMSO- D_6) δ 12/10 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,90-7,85 (d, 1H), 7,75-7,65 (m, 1H), 7,55-7,45 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 2,48 (s, 3H). LCMS: 464.1 (M + H)+.

20

EXEMPLO 89

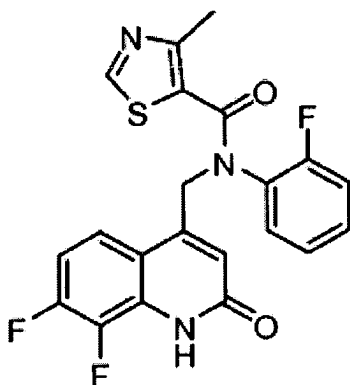
N-(3-cloro-4-fluorfenil)-N-((7,8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-4-metiltiazola-5-carboxamida



N-(3-cloro-4-fluorfenil)-N-((7,8-fluor-2-oxo-1,2-
 dihidroquinolina-4-il)metil)-4-metiltiazol-5-carboxamida foi
 5 sintetizado como descrito no EXEMPLO 43 usando 4-(bromometil)-
 -7,8-difluoroquinolina-2(1H)-ona, 3-cloro-5-fluoranilina e
 ácido 4-metiltiazola-5-carboxílico como matérias-primas. ¹H
 RMN (400MHz, DMSO-D₆) δ 12,02 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,94 (s,
 1H), 7,75-7,65 (m, 1H), 7,25-7,15 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 5,18
 10 (s, 2H), 2,48 (s, 3H). LCMS: 464.1 (M + H)+.

EXEMPLO 90

N-(2-Fluorfenil)-N-((7,8-fluor-2-oxo-1,2-
 dihidroquinolina-4-il)metil)-4-metiltiazola-5-carboxamida

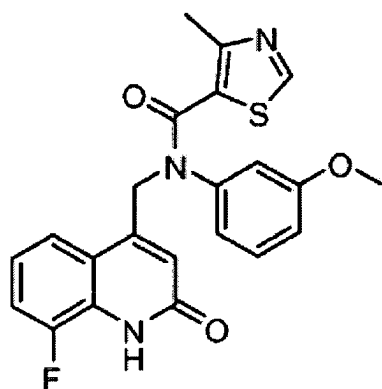


15 N-(2-Fluorfenil)-N-((7,8-fluor-2-oxo-1,2-
 dihidroquinolina-4-il)metil)-4-5-metiltiazola-carboxamida foi
 sintetizado como descrito no EXEMPLO 43 usando 4-
 (bromometil)-7,8-difluoroquinolina-2(1H)-ona, 2-fluoranilina
 e ácido 4-metiltiazola-5-carboxílico como matérias-primas. ¹H
 20 RMN (400MHz, DMSO-D₆) δ 12,05 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,80-

7,55 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 5H), 6,33 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 2,48 (s, 3H). LCMS: 430.1 (M + H)+.

EXEMPLO 91

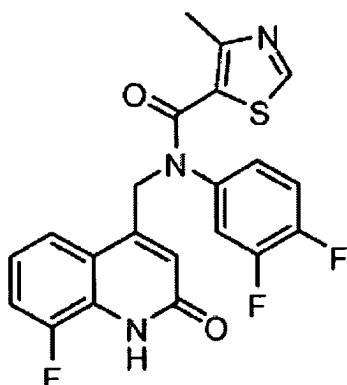
N-(3-metoxilfenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-
5 dihidroquinolina-4-il)metil)-4-metiltiazola-5-carboxamida



N-(3-metoxilfenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-
dihidroquinolina-4-il)metil)-4-metiltiazola-5-carboxamida foi
10 sintetizado como descrito no EXEMPLO 43 usando 4-
(bromometil)-8-fluoroquinolina-2(1H)-ona, 3-metoxianilina e
ácido tiazola-5- carboxílico como matérias-primas. 1H RMN
(400MHz, DMSO-D6) δ 11,77 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,76 (d,
1H), 7,57-7,42 (m, 1H), 7,39-7,11 (m, 2H), 6,80 (m, 2H),
15 6,70-6,65 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,63 (s, 3H),
2,48 (s, 3H). LCMS: 424.1 (M + H)+.

EXEMPLO 92

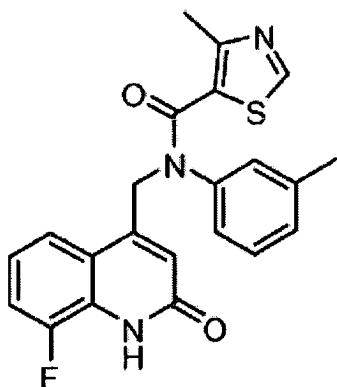
N-(3,4-difluorfenil)-N-((8-fluoro-2-oxo-1,2-
20 dihidroquinolina-4-il)metil)-4-metiltiazola-5-carboxamida



N-(3,4-difluorfenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-4-metiltiazola-5-carboxamida foi sintetizado como descrito no 43 EXEMPLO utilizando 4-(bromometil)-8-fluoroquinolina-2(1H)-ona, 3,4-difluoroanilina e ácido 4-metiltiazola-5-carboxílico como matérias-primas. LCMS: 430 (M + H)+.

EXEMPLO 93

N-(3-metilfenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il) metil)-4-metiltiazola-5-carboxamida

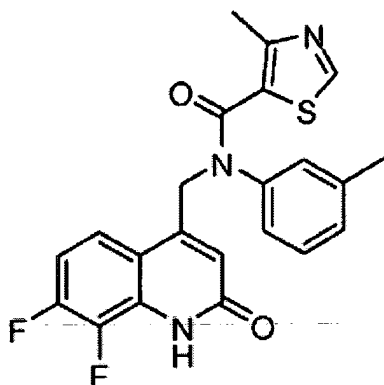


N-(3-metilfenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il) metil)-4-metiltiazola-5-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 43 usando 4-(bromometil)-8-fluoroquinolina 2(1H)-ona, 3-metilanilina e ácido tiazola-5-carboxílico como matérias-primas. ¹H RMN (400MHz, DMSO-D₆) δ 11,79 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,70 (d,

1H), 7,57-7,41 (m, 2H), 7,14-7,07 (m, 3H), 6,91 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,20 (s, 3H). LCMS: 408,71 (M + H)+.

EXEMPLO 94

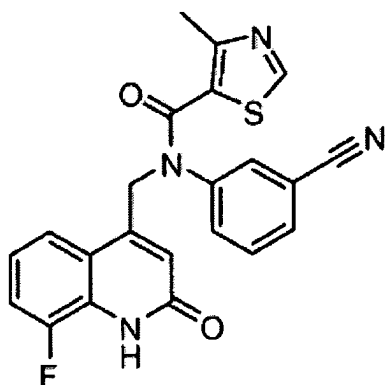
5 N-(3-Metilphenyl)-N-((7,8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-4-metiltiazola-5-carboxamida



10 N-(3-Metilfenil)-N-((7,8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-4-metiltiazola-5-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 43 utilizando 4-(bromometil)-7,8-difluoroquinolina-2(1H)-ona, 3-metilanilina ácido tiazola-5- carboxílico como matérias-primas. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 12,08 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,46-7,38 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 3H), 6,90-6,88 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,19 (s, 3H). LCMS: 426,1 (M + H)+.

EXEMPLO 95

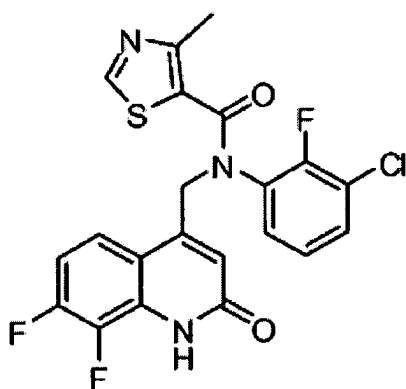
20 N-(3-Cianofenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il) metil)-4-metiltiazola-5-carboxamida



N-(3-cianofenil)-N-((8-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-4-metiltiazola-5-carboxamida foi
 5 sintetizado como descrito no EXEMPLO 43 usando 4-(bromometil)-8-fluoroquinolina-2(1H)-ona, 3-cianoanilina e
 ácido tiazola-5-carboxílico como matérias-primas. ¹H RMN
 (400MHz, DMSO-D₆) δ 11,77 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,96 (d,
 1H), 7,77-7,61 (m, 2H), 7,29-7,21 (m, 3H), 7,39 (d, 1H), 6,44
 10 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 2,48 (s, 3H). LCMS: 419.1 (M + H)⁺.

EXEMPLO 96

N-(3-cloro-2-fluorfenil)-N-((7,8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-4-metiltiazola-5-carboxamida



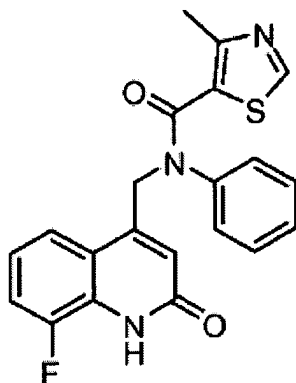
15

N-(3-cloro-2-fluorfenil)-N-((7,8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-4-metiltiazola-5-carboxamida foi
 sintetizado como descrito no EXEMPLO 43 usando 4-(bromometil)-
 20 -7,8-difluoroquinolina-2(1H)-ona, 3-cloro-2-fluoroanilina e

ácido 4-metiltiazola-5-carboxílico como matérias-primas.
LCMS: 464.0 (M + H)+.

EXEMPLO 97

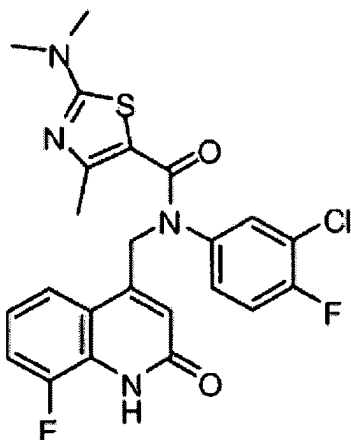
N-fenil-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-4-metiltiazola-5-carboxamida



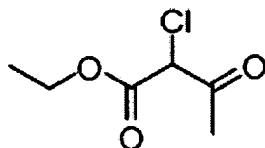
N-fenil-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-4-metiltiazola-5-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 43 usando 4-(bromometil)-8-fluoroquinolina-2(1H)-ona, anilina, e ácido tiazola-5-carboxílico como matérias-primas. LCMS: 394.1 (M + H)+.

EXEMPLO 98

N-(3-cloro-4-fluorfenil)-2-(dimetilamina)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-4-metiltiazola-5-carboxamida

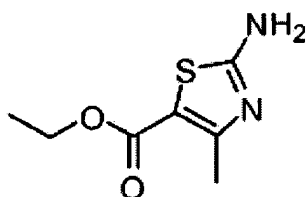


Etapa 1: Etil 2-cloro-3-oxobutanoato



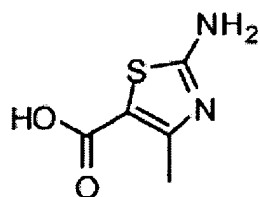
Sulfuril dicloreto (114 g, 843,79 mmol) foi adicionado lentamente sob 2h a uma solução resfriado (0-5°C) de etil 3-oxobutanoate (100 g, 767,63 mmol) em DCM (1000 mL). A solução resultante foi colocada para reagir overnight em TA. A mistura resultante foi lavada com H2O (2x1000 ml), seca sob Na2SO4, e concentrada para obter 110 g (83%) de etil 2-Cloro-3-oxobutanoate como um óleo amarelo claro.

10 Etapa 2: etil 2-amino-5-metiltiazola 4-carboxilato



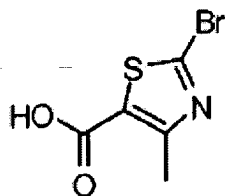
15 Tiourea (47 g, 616,83 mmol) foi adicionado a uma solução de etil 2-cloro-3-oxobutanoato (100 g, 577,19 mmol) em etanol (1000 mL). A solução resultante foi colocada para reagir por 2 h em refluxo. A reação foi resfriada com uma mistura de banho de água/gelo. A filtração foi realizada para obter 105g (93%) de etil2-amino-5- metiltiazola-4-carboxilato 20 como um sólido amarelo claro.

Etapa 3: 2-Amino-4-5-metilthiazol-ácido carboxílico



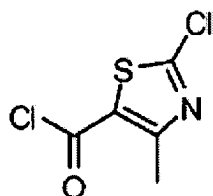
Etil 2-amino-4-metiltiazola-5-carboxilato (1g, 4.83mmol) foi adicionado a uma solução de hidróxido de lítio (260 mg, 10,75 mmol) em H₂O (50 ml) e foi agitado por 5 horas a 50°C. A solução resultante foi extraída com EtOAc (3x100 mL). As matérias orgânicas foram combinadas, secas sob Na₂SO₄ e evaporada para obter 0,4 g (bruto) de ácido 2-amino-4-metilthiazol-5-carboxílico como um sólido branco. LCMS: 159 (M + H)⁺.

10 Etapa 4: 2-bromo-4-metiltiazola-5-carboxílico



brometo de Cobre (I) (2,1 g, 14,62 mmol) e t-BuONO (6,5 g, 62,97 mmol) foi adicionado a uma solução de ácido 2-amino-4-metiltiazola-5-carboxílico (2 g, 11,38 mmol) em ACN (60 mL). A solução resultante foi agitada por 2 h em refluxo. A mistura foi vertida em água (100mL) e extraída com EtOAc (3x100 mL). As matérias orgânicas foram combinadas, seca sob Na₂SO₄, e evaporada para obter 2 g (63%) de ácido 2-bromo-4-metilthiazol-5-carboxílico como um sólido amarelo.

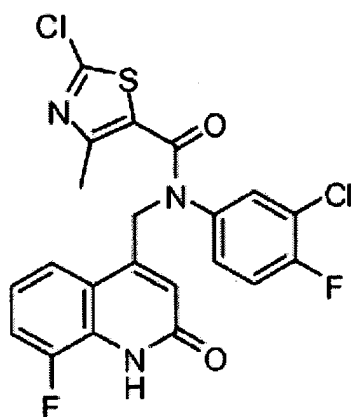
20 Etapa 5: 2-cloro-4-metilthiazol-5-cloreto de carbonila



25 Sulfuril dicloreto (25 mL) foi adicionado ao ácido 2-bromo-4-metiltiazola-5-carboxílico (3 g, 13,51 mmol) e a solução resultante foi agitada durante 3 h em refluxo. A

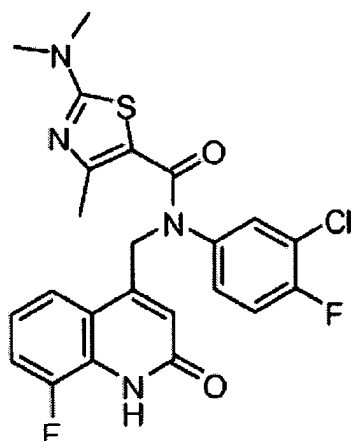
mistura foi então concentrada para obter 4 g (bruto) de 2-cloro-4-metilthiazol-5-Cloreto de carbonila como um líquido castanho

- 5 Etapa 6: 2-cloro-N-(3-cloro-4-fluorfenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolína-4-il)metil)-4-metiltiazola-5-carboxamida



- 10 2-cloro-N-(3-cloro-4-fluorfenil)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolína-4-il)metil)-4-metiltiazola-5-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 26 usando 4-((3-cloro-4-fluorofenilamina)metil)quinolína-2(1H)-ona e 2-cloro-4-metiltiazola-5-Cloreto de carbonila como materiais iniciais. LCMS: 480 (M + H)+.

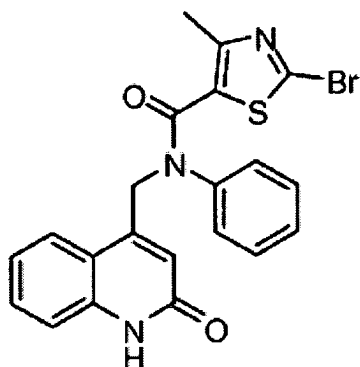
- 15 Etapa 7: N-(3-cloro-4-fluorfenil)-2-(dimetilamina)-N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolína-4-il)metil)-4-metiltiazola-5-carboxamida



Cloridrato de Dimetilamina (51 mg, 0,63 mmol) foi adicionado a uma solução de 2-cloro-N-(3-cloro-4-fluorfenil)-
 5 N-((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-4-metiltiazola-5-carboxamida (300 mg, 0,62 mmol) em DMF (30 mL) e da solução resultante foi agitada overnight em TA. A filtração foi realizada, o filtrado foi concentrado, e o resíduo foi purificado por coluna de cromatografia de sílica
 10 gel (EtOAc: PE = 1:5) a fim de obter 200 mg (65%) de N-(3-cloro-4-fluorfenil)-2-(dimetilamina)-N-((8-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-4-metiltiazola-5-carboxamida como um sólido branco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,71 (s, 1H), 7,61 (t, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 6,36 (s, 1H),
 15 5,23 (s, 2H), 2,90 (s, 6H), 2,31 (s, 3H). LCMS: 489,0 (M + H)⁺.

EXEMPLO 99

2-Bromo-4-metil-N-((2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-N-feniltiazola-5-carboxamida

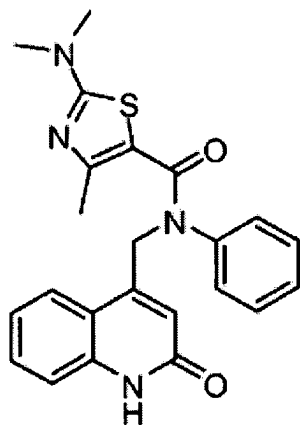


2-bromo-4-metil-N-((2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-N-feniltiazola-5-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 26 usando 4-((fenilamina)metil)quinolina-2(1H)-ona e ácido 2-bromo-4-metil-5-tiazola carboxílicos como matérias-primas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,73 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,35-7,29 (m, 4H), 7.19-7.25 (m, 3H), 6,32 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 2,39 (d, 3H). LCMS: 454.1 (M + H)⁺.

10

EXEMPLO 100

2-(dimetilamina)-4-metil-N-((2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il) metil)-N-feniltiazola-5-carboxamida



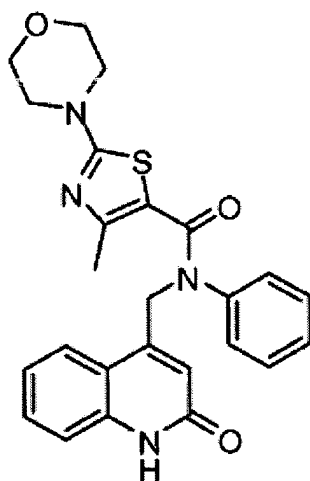
15

2-bromo-4-metil-N-((2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-N-feniltiazola-5-carboxamida (1 eq.) anidro em dioxano foi tratado sequencialmente com dimetilamina (1,5 eq.), 1,3-bis (cloreto de 2,6-dipropilfenil imidazolio (0,4 eq.), t-butoxide de sódio (2 eq.), e tris

(dibenzilideneacetona) dipaladio (0,1 eq.). A reação foi colocada com nitrogênio e evacuado várias vezes com vácuo para tornar uma atmosfera inerte. A reação da mistura foi agitada a TA por 24 h, após o que a mistura foi filtrada e o
 5 resíduo foi purificada para obter um pó amarelo-pálido (49%).
 LCMS: 419 (M + H)+.

EXEMPLO 101

4-metil-2-morfolina-N-((2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il) metil) -N-feniltiazola-5-carboxamida

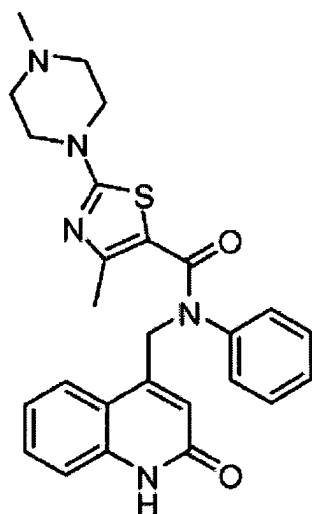


10

4-metil-2-morfolina-N-((2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il) metil) -N-feniltiazola-5-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 100 utilizando 2-bromo-4-metil-N-
 15 ((2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil) -N-feniltiazola-5-carboxamida e morfolina como as matérias-primas. LCMS: 461 (M + H)+.

EXEMPLO 102

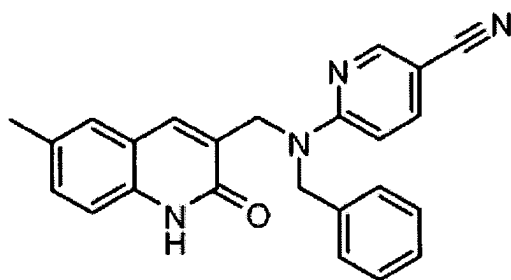
4-metil-2-(4-metilpiperazina-1-il)-N-((2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil) -N-feniltiazola-5-carboxamida
 20



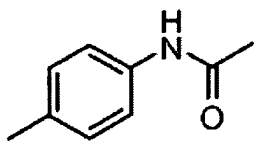
4-metil-2-(4-metilpiperazina-1-il)-N-((2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-N-feniltiazola-5-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 100, utilizando de bromo-2-4-metil-N-((2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-N-feniltiazola-5-1-carboxamida e metilpiperazina como matérias-primas. LCMS: 474 (M + H)+.

EXEMPLO 103

6-(benzílico((6-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-il)metil) amina)nicotinonitrila

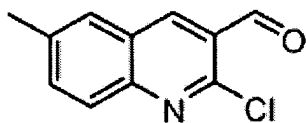


Etapas 1: N-p-Tolilacetamida



Trietilamina (34 g, 336 mmol) foi adicionado a p-toluidina (30 g, 279,98 mmol) em DCM (500 ml). A mistura foi
 5 resfriada para 10°C e cloreto de acetila (26,4 g, 336,31 mmol) foi adicionado lentamente sob agitação. A mistura de reação foi agitada a esta temperatura durante 1 h. Em seguida, foi lavada com 2% de HCl (1x500 mL), NaHCO₃ (1x500 mL), e em salmoura (1x500 mL). A camada orgânica foi, então,
 10 seca sob MgSO₄ e concentrada por evaporação a vácuo usando um evaporador rotativo. Isto resultou em 33 g (79%) de N-p-tolilacetamida como um sólido amarelo. LCMS: 148 (M + H)⁺.

Etapa 2: 2-cloro-6-metilquinolina-3-carbaldeído

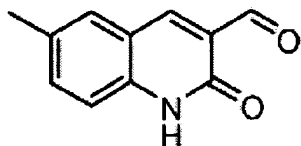


15

fosforil tricloreto (237,2 g, 1,55 mol) foi adicionado lentamente com agitação, enquanto refrigeração a 0°C de N,N-dimetilformamida (40,4 g, 552,74 mmol). N-p-Tolilacetamida (33 g, 221,19 mmol) foi adicionado e então a
 20 solução resultante foi colocada para reagir, com agitação, overnight, enquanto a temperatura foi mantida em refluxo. A reação foi então misturada e temperada pela adição de 3000 ml H₂O/gelo. O ajuste do pH a 9 foi realizado por meio da adição de Na₂CO₃. A solução resultante foi extraída com DCM (3x3000
 25 mL). As matérias orgânicas foram combinadas, secas sob MgSO₄, e concentrada por evaporação a vácuo usando um evaporador rotativo. O resíduo foi purificado por coluna de cromatografia de gel de sílica eluição com uma 1:10 EtOAc:hexanes para obter 15,3 g (34%) de 2-cloro-6 metilquinolina-

3-carbaldeído como um sólido amarelo. LCMS: 206 (M + H)+.

Etapa 3: 6-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehyde

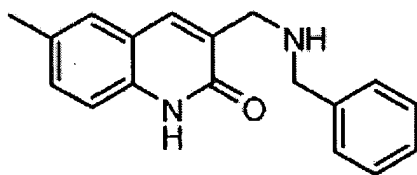


5

2-cloro-6-metilquinolina-3-carbaldeído (15,0 g, 72,94 mmol) e ácido clorídrico (800 ml) foram agitados overnight a 90°C. A filtração foi realizada. Isto resultou em 13,4 g (98%) da 6-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldeído como um sólido amarelo. LCMS: 188 (M + H)+.

10

Etapa 4: 3-((Benzilamina)metil)-6-metilquinolina-2(1H)-ona



15

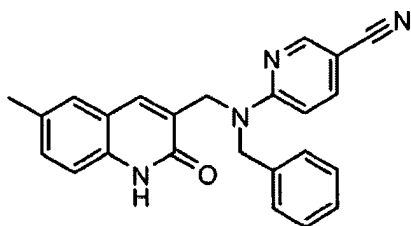
A mistura de 6-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldeído (1,5 g, 8,01 mmol), fenilmetanamina (1,43 g, 8,00 mmol), ácido acético (1 ml), em THF (50 mL) foi agitado a 45°C durante 30 minutos. NaHB(OCOCH₃)₃ (2,55 g, 12,03 mmol) foi, então, acrescentado, em várias bateladas. A solução resultante foi colocada para reagir, com agitação, overnight, enquanto a temperatura foi mantida em 45°C. A filtração foi realizada e o filtrado foi concentrado por evaporação a vácuo usando um evaporador rotativo. A mistura resultante foi lavada com DCM (1x40 ml) e o resultante sólido foi filtrado e seco para produzir 1 g (45%) de 3-((benzilamina)metil)-6-metilquinolina-2(1H)-ona como um sólido amarelo claro. LCMS: 279 (M + H)+.

20

25

Etapa 5: 6-(benzílico((6-metil-2-oxo-1,2-

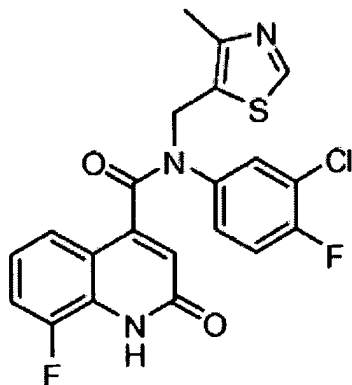
dihidroquinolina-3-il)metil)amina)nicotinonitrila



A mistura de 3-((benzilamina)metil)-6-
 5 metilquinolina-2 (1H)-ona (200 mg, 0,72 mmol), 6-
 cloronicotinonitrila (120 mg, 0,87 mmol), e trietilamina (220
 mg, 2,17 mmol) em DMSO (15 mL) foi aquecida a 120°C durante 8
 h. DMSO foi removido por destilação e os resíduos resultantes
 foi purificado por coluna de cromatografia eluição em sílica
 10 gel (20:1 DCM/EtOAc) a fim de obter 30 mg (11%) de 6-
 (benzílico((6-metil-2-oxo-1,2-Dihidroquinolina-3-
 il)metil)amino) nicotinonitrila como um sólido branco. ¹HNMR
 (300MHz, DMSO-D₆) δ 11,83 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,82 (d,
 1H), 7,43 (d, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,26 (s, 1H),
 15 7,23 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 6,73 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,62
 (s, 2H), 2,27 (s, 3H). LCMS: 381 (M + H)+.

EXEMPLO 104

N-(3-cloro-4-fluorfenil)-8-fluor-N-((4-metiltiazol-
 5-il) metil)-2-oxo-1,2-dihydroquinolina-4-carboxamida

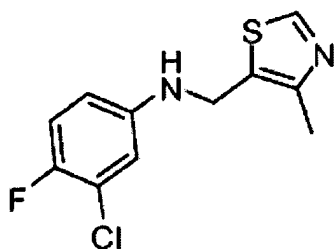


20

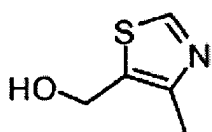
Intermediário A

3-cloro-4-fluor-N-((4-metiltiazol-5-

il)metil)anilina



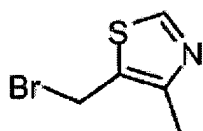
Etapa 1: (4-Metiltiazol-5-il)metanol



5

LiAlH_4 (34,21 mmol) foi adicionado a uma solução de etil 4-metiltiazola-5-carboxilato (17,02 mmol), em THF (150 ml) e a solução resultante foi colocada para reagir a TA por 2 h. EtOAc e H_2O foram adicionados e então a fase aquosa foi extraída com EtOAc (4x100mL). As matérias orgânicas foram combinadas, secas sob Na_2SO_4 , e concentrada para obter 1 g de (4-metiltiazol-5-il) metanol como um líquido amarelo.

Etapa 2: 5-(Bromometil)-4-metiltiazola

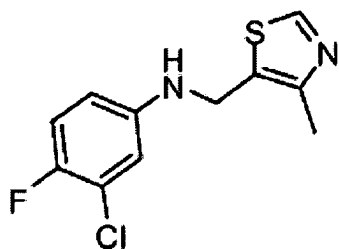


15

PBr_3 (8,69 mmol) foi adicionado a uma solução de 4-metiltiazol-5-il)metanol (8,70 mmol) em DCM (50 mL) e a consequente mistura de reação foi agitada a TA por 1 h. Em seguida, foi vertida em gelo/ H_2O (50 mL) e foi extraída com DCM (70x3mL). As matérias orgânicas foram combinadas, secas sob Na_2SO_4 anidro, e evaporada a pagar 0,6 g de crude 5-(bromometil)-4-metiltiazola como um líquido amarelo.

Etapa 3: 3-cloro-4-fluor-N-((4-metiltiazol-5-il)metil)anilina

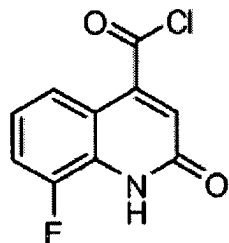
25



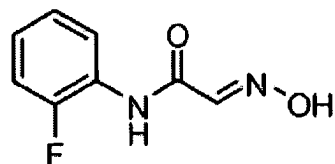
Uma mistura de 3-cloro-4-fluoroanilina (1,69 mmol),
 5-(bromometil)-4-metiltiazola (1,69 mmol) e trietilamina
 5 (1,68 mmol) em DCM (50 mL) foi agitada a TA por 1 h. A
 mistura de reação foi em seguida lavada com H₂O, seca sob
 Na₂SO₄, e concentrado a obter 200 mg de 3-cloro-4-fluor-N-
 ((4-metiltiazola-5-il)metil)anilina como um líquido amarelo
 claro. LCMS: 257 (M + H)⁺.

10 Intermediário B

8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-Cloreto de
 carbonila



15 Etapa 1: (E)-N-(2-Fluorfenil)-2-
 hidroxiiimina)acetamida

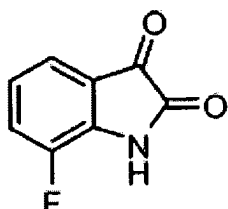


Uma mistura de 2,2,2-tricloroetano-1,1-diol (41,6
 20 g, 252,12 mmol), 2-fluorobenzenamina (20 g, 180,18 mmol),
 Na₂SO₄ (143,3g, 1,01 mol) em água (400 mL)/HCl (30 mL) foi
 agitada a TA por 5 h. NH₂OH.HCl (46 g, 666,67 mmol) foi

adicionado e então a solução resultante foi agitada por 1 h a 60°C. Após o resfriamento, o sólido foi filtrado e seco para obter 10 g de N-(2-fluorfenil)-2-(hidroxiimina)acetamida como um sólido marrom. LCMS: 183 (M + H)+.

5

Etapa 2: 7-Fluoroindolina-2,3-diona

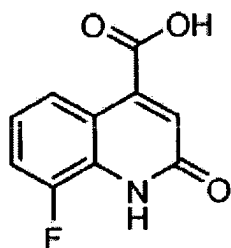


10

N-(2-Fluorfenil)-2-(hidroxiimina)acetamida (30 g, 164,84 mmol) em H₂SO₄ (100 ml) foi agitada a 80 ° C por 2 h. A reação da mistura foi vertida em gelo/água e o sólido vermelho foi filtrado e seco para obter 25 g (90%) de 7-fluoroindolina-2,3-diona como um sólido vermelho tijolo sólido. LCMS: 166 (M + H)+.

Etapa 3: ácido 8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-carboxílico

15



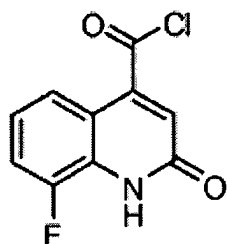
20

Uma mistura de fluoroindolina-7-2,3-diona (5 g, 30,30 mmol), Ac₂O (3,1 g, 30,39 mmol) e hidreto de sódio (730 mg, 30,42 mmol) em tolueno (50 mL) foi agitado a TA por 2 h. A mistura foi vertida em gelo/água contendo Na₂CO₃. A solução resultante foi extraída com EtOAc (3x100mL). As matérias orgânicas foram combinadas e concentrada por evaporação no vácuo usando um evaporador rotativo. O produto bruto foi dissolvido em NaOH (2N) (100 ml) e refluxado por 3 h. Após o resfriamento, a mistura foi acidificada com HCl diluído. A

25

filtração foi realizada e isso resultou em 2,3 g (37%) de ácido 8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-carboxílicos como um sólido marrom. LCMS: 209 (M + H) +.

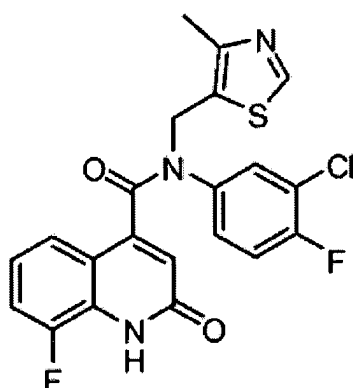
Etapa 4: 8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-
5 Cloreto de carbonila



Em um balão de fundo redondo de 100, foi colocada
10 uma mistura de ácido 8-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-carboxílico (1 g, 4,83 mmol) em sulfúrio dicloreto (50 ml) foi refluxado por 3 h. A mistura foi concentrada por evaporação a vácuo usando um evaporador rotativo para obter 0,8 g de 8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-cloreto de carbonila como
15 um sólido amarelo.

Síntese do Exemplo 104

N-(3-cloro-4-fluorfenil)-8-fluor-N-((4-metil-5-il) metil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-carboxamida



20

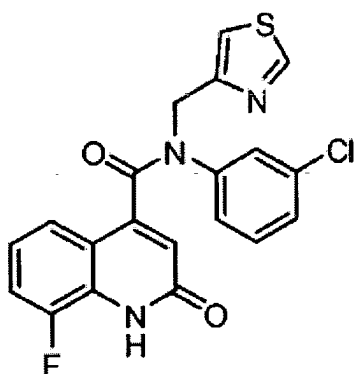
Uma mistura do Intermediário A (0,89 mmol) e Intermediário B (1,78 mmol) em DMF (30 mL) foi agitado a TA

por 3 h. A mistura foi concentrada a secura e o resíduo foi purificado por coluna de cromatografia de sílica gel (1:5 EtOAc/hexano) a fim de obter N-(3-cloro-4-fluorfenil)-8-fluoro-N-((4-metilthiazol-5-il)metil)-2-oxo-1,2-

5 dihidroquinolina-4-carboxamida como um sólido esbranquiçado.
LCMS: 446 (M + H)+.

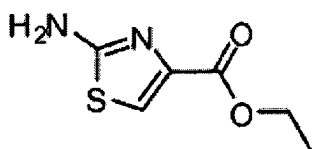
EXEMPLO 105

N-(3-Clorofenil)-8-fluor-2-oxo-N-(tiazol-4-ilmetil)1,2-dihidroquinolina-4-carboxamida



10

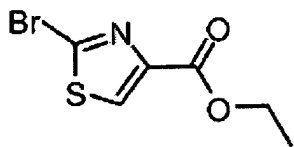
Etapa 1: etil 2-aminotiazola-4-carboxilato



15

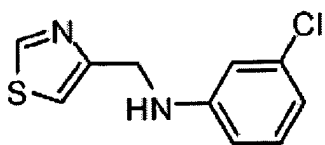
Uma mistura de tioureia (15,68 g, 206,32 mmol) e etil 3-bromo-2-oxopropanoato (40 g, 206,19 mmol) em EtOH (250 ml) foi refluxado por 4 h. A reação da mistura foi então concentrada por evaporação a vácuo usando um evaporador rotativo para obter 27 g de etil2-aminotiazola-4-carboxilato
20 bruto como um sólido amarelo.

Etapa 2: etil-2- bromotiazola-4-carboxilato



Uma mistura de etil- 2-aminotiazola-4-carboxilato (10 g, 58,14 mmol), t-buONO (30 g, 291,26 mmol), e CuBr (12,5 g, 87,41 mmol) em CH₃CN (150 ml) foi refluxado para 2 h. A reação da mistura foi então concentrada por evaporação no vácuo usando um evaporador rotativo seguido de adição de água (200 ml). A fase aquosa foi extraída com EtOAc (4x150mL). As 5
matérias orgânicas foram combinadas, secas sob Na₂SO₄ e 10
evaporada para obter 15 g de 2-etil bromotiazola-4-carboxilato bruto como um sólido amarelo.

Etapa 3: 3-cloro-N-(tiazol-4-ilmetil)anilina

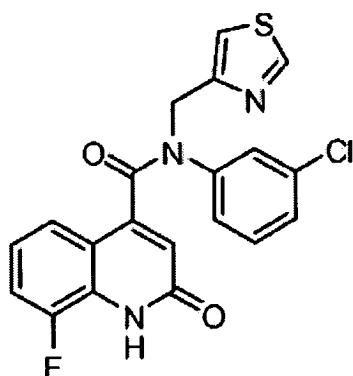


15

3-cloro-N-(tiazol-4-ilmetil)anilina foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 104, etapas 1-3 usando etil-2-bromotiazola-4-carboxilato e 3-cloroanilina como matérias-primas. LCMS: 225 (M + H)⁺.

20

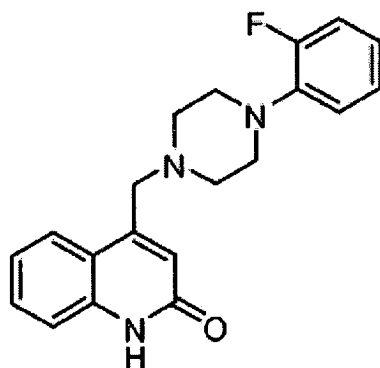
Etapa 4: N-(3-Clorofenil)-8-fluor-2-oxo-N-(tiazol-4-ilmetil) 1,2-dihidroquinolína-4-carboxamida



N-(3-Clorofenil)-8-fluor-2-oxo-N-(tiazol-4-ilmetil)1,2-dihidroquinolina-4-carboxamida foi sintetizado
 5 como descrito no EXEMPLO 104, Etapa 4 usando 3-Cloro-N-(tiazol-4-ilmetil) anilina e 8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-Cloreto de carbonilo como matérias-primas.
 LCMS: 414 (M + H)+.

EXEMPLO 106

10 4-((4-(2-florofenil)piperazina-1-il)metil)quinolina-2(1H)-ona



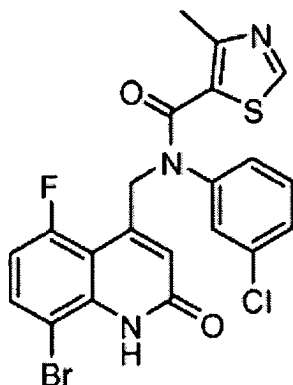
15 Uma mistura de 1-(2-fluorfenil)piperazina (0,25 mmol), (bromometil)quinolina-2(1H)-ona (0,25 mmol), e trietilamina (0,25 mmol) em DCM (25 mL) foi agitada por 5 h a TA. A mistura foi então lavada com água, secada sob Na₂SO₄, e concentrada para obter 4-((4-(2-fluorfenil)piperazin-1-il)metil)quinolina-2(1H)-ona como uma película seca amarelada.
 20

LCMS: 338 (M + H)+.

EXEMPLO 107

N-((8-bromo-5-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-N-(3-clorofenil)-4-metiltiazola-5-carboxamida

5

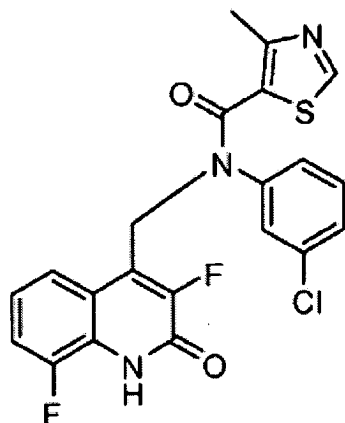


N-((8-bromo-5-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-N-(3-clorofenil)-4-metiltiazola-5-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 43 usando 2-bromo-5-fluoroanilina como matéria-prima. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 10,59 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,34-7,31 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 2,44 (s, 3H). LCMS: 505 (M)+.

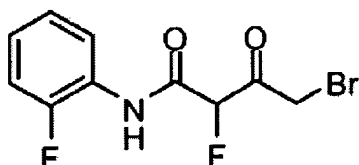
15

EXEMPLO 108

N-(3-Clorofenil)-N-((3,8-difluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-4-metiltiazola-5-carboxamida



Etapa 1: 4-bromo-2-fluor-N-(2-fluorfenil)-3-oxobutanamida

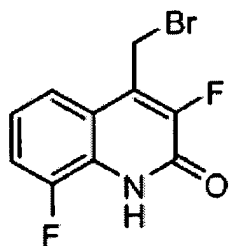


5

Uma mistura de 4-bromo-N-(2-fluorfenil)-3-oxobutanamida (1 g, 3,65 mmol) e Selectfluor[®] (1,7 g, 4,74 mmol) em ACN (30 mL) foi aquecido a 60°C durante 2 h. A reação da mistura foi resfriada à temperatura ambiente e o solvente foi removido. O resíduo foi repartido entre DCM e água. A purificação por cromatografia flash de sílica gel obteve 564 mg (53%) de 4-bromo-2-fluor-N-(2-fluorfenil)-3-oxobutanamida como um sólido amarelo. ¹H NMR (400 MHz, CDC13) δ 8.22 (s, 1H), 8.19 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 3H), 5.84-5.71 (d, 1H), 4.43-4.21 (dd, 2H).

15

Etapa 2: 4-(Bromometil)-3,8-difluoroquinolina-2(1H)-ona



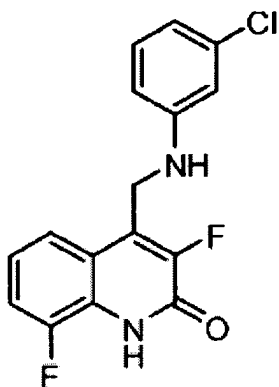
20

4-(Bromometil)-3,8-difluoroquinolina-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 43, etapas 3-4 usando bromo-2-fluor-N-(2-fluorfenil)-3-oxobutanamida como material de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 12.50 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.31 (m, 1H), 4.91 (s, 2H). LCMS: 273

25

(M + H)+.

Etapa 3: 4-((3-Clorofenilamina)metil)-3,8-difluoroquinolina-2(1H)-ona

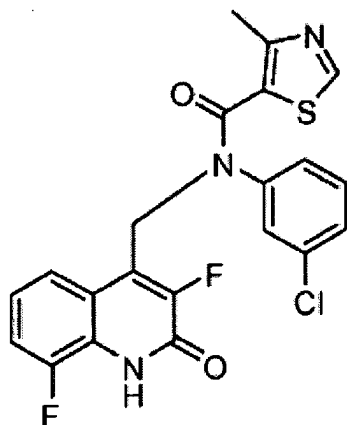


5

4-((3-Clorofenilamina)metil)-3,8-difluoroquinolina-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 43, etapa 4, usando 4-(bromometil)-3,8-difluoroquinolina-2(1H)-ona e 3-cloroanilina como matérias-primas. LCMS: 321 (M + H)+.

10

Etapa 4: N-(3-Clorofenil)-N-((3,8-difluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-4-metiltiazol-5-carboxamida



15

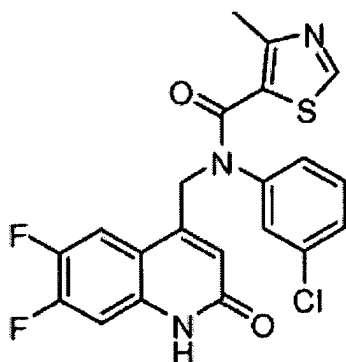
N-(3-Clorofenil)-N-((3,8-difluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-4-metiltiazol-5-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 43, Etapa 5, usando 4-((3-clorofenilamina)metil)-3,8-difluoroquinolina-2(1H)-ona e

ácido 4-metiltiazol-5-carboxílico como matérias-primas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 12,38 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,38-7,30 (m, 3H), 7,19 (t, 1H), 6,77 (d, 1H), 5,44 (s, 2H), 2,42 (s, 3H). LCMS: 446 (M + H)⁺.

5

EXEMPLO 109

N-(3-Clorofenil)-N-((6,7-difluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-4-metiltiazola-5-carboxamida



10

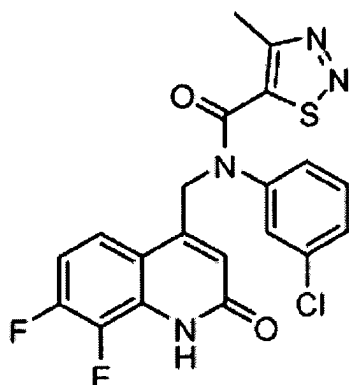
N-(3-Clorofenil)-N-((6,7-difluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-4-metiltiazol-5-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 43 utilizando 3,4-difluoroanilina como material de partida ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,87 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,97-7,92 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,34-7,23 (m, 3H), 7,08 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 2,44 (s, 3H). LCMS: 446 (M + H)⁺.

15

EXEMPLO 110

N-(3-Clorofenil)-N-((7,8-difluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-4-metil-1,2,3-tiadiazola-5-carboxamida

20

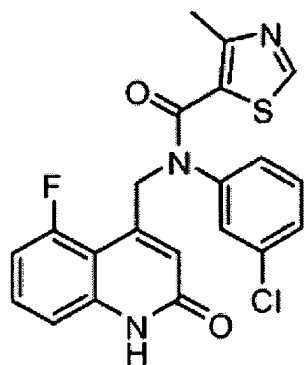


N-((3-Clorofenil)-N-((7,8-difluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-

5 carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 43, Etapa 5, usando 4-((3-clorofenilamina)metil)-7,8-difluoroquinolina-2(1H)-ona e ácido 4-metil-1,2,3-thiadiazol-5-carboxílicos como matérias-primas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 12,03 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,38-7,27 (m, 3H), 7,19 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 2,66 (s, 3H). LCMS: 446 (M)+.

EXEMPLO 111

N-((3-Clorofenil)-N-((5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il) metil)-4-metilthiazol-5-carboxamida



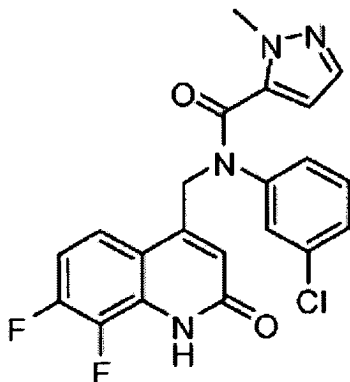
15 Uma mistura de N-((8-bromo-5-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-N-((3-clorofenil)-4-metilthiazol-5-carboxamida (180 mg, 0,36 mmol) e Pd/C em MeOH (5 ml) foi

hidrogenado por overnight (com um balão de hidrogênio). O Pd/C foi removido e, o solvente foi evaporado até à secura. O resíduo foi purificado por preparativo de HPLC (ACN/água) a fim de obter 5,5 mg (3%) de N-(3-clorofenil)-N-((5-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-4-metiltiazola-5-carboxamida como um sólido branco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,99 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,54-7,51 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 2,44 (s, 3H). LCMS: 427 (M)+.

10

EXEMPLO 112

N-(3-Clorofenil)-N-((7,8-difluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-1-metil-1H-Pirazol-5-carboxamida



15

N-(3-Clorofenil)-N-((7,8-difluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida foi sintetizado como descrita no EXEMPLO 46 usando N-(3-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida e 4-(bromometil)-7,8-difluoroquinolina-2(1H)-ona (para INTERMÉDIA A) como matérias-primas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 12,02 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,34-7,28 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 2,87 (s, 3H). LCMS: 428 (M) +.

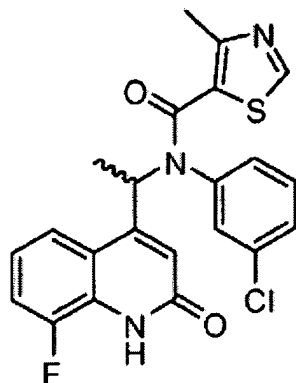
20

25

EXEMPLO 113

N-(3-Clorofenil)-N-(1-(8-fluor-2-oxo-1,2-

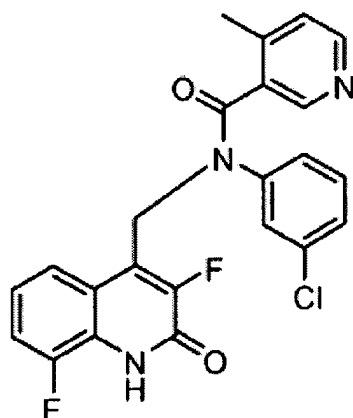
dihidroquinolína-4-il)etil)-4-metiltiazola-5-carboxamida



5 N-(3-Clorofenil)-N-(1-(8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolína-4-il)etil)-4-metiltiazola-5-carboxamida foi sintetizado (como uma mistura racêmica) como descrito no EXEMPLO 43 utilizando 2-fluoroanilina e etil 3-oxopentanoato como matérias-primas. LCMS: 442 (M + H)+.

10 EXEMPLO 114

N-(3-Clorofenil)-N-((3,8-difluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolína-4-il)metil)-4-metilnicotinamida



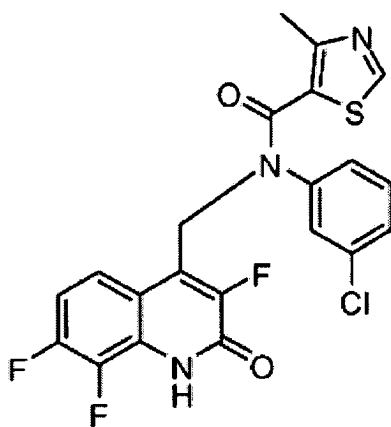
15 N-(3-Clorofenil)-N-((3,8-difluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolína-4-il)metil)-4-metilnicotinamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 108, usando 4-((3-clorofenilamina)metil)-3,8difluoroquinolína-2(1H)-ona e ácido 4-metilnicotínico como matérias-primas. ¹H NMR (400 MHz,

DMSO-D6) δ 12,41 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,11 (t, 1H), 6,79 (d, 1H), 5,48 (s, 2H), 2,41 (s, 3H).
LCMS: 440 (M + H)+.

5

EXEMPLO 115

N-(3-Clorofenil)-4-metil-N-((3,7,8-trifluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)tiazola-5-carboxamida



10

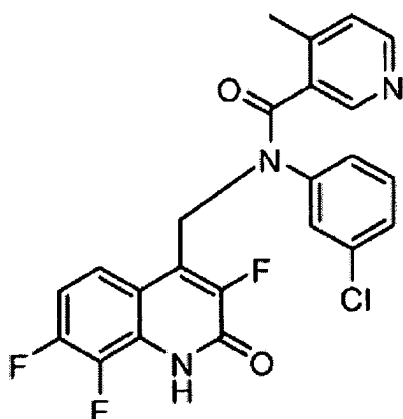
N-(3-Clorofenil)-4-metil-N-((3,7,8-trifluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)tiazola-5-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 108 utilizando bromo-4-N-(2,3-difluorfenil)-3-oxobutanamida como material de partida. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 12,63 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 6,79 (d, 1H), 5,42 (s, 2H), 2,42 (s, 3H). LCMS: 464 (M + H)+.

15

EXEMPLO 116

N-(3-Clorofenil)-4-metil-N-((3,7,8-trifluor-2-oxo-1,2-dihydro quinolina-4-il)metil)nicotinamida

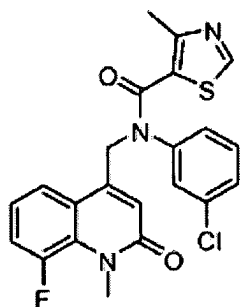
20



N-(3-Clorofenil)-4-metil-N-((3,7,8-trifluor-2-oxo-
1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)nicotinamida foi sintetizado
5 como descrito no EXEMPLO 108, usando 4-bromo-N-(2,3-
difluorfenil)-3-4-oxobutanamida e ácido metilnicotínico como
matérias-primas. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 12,63 (s, 1H),
8.22 (m, 2H), 7,86 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,19-
7,05(m,3H), 6,73 (d, 1H), 5,47 (s, 2H), 2.25 (s, 3H). LCMS:
10 458 (M + H) $^+$.

EXEMPLO 117

N-(3-Clorofenil)-N-((8-fluor-1-metil-2-oxo-1,2-
dihidroquinolina-4-il)metil)-4-metiltiazol-5-carboxamida



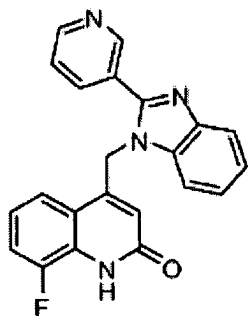
15

Hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 5 mg, 0,12
mmol) foi adicionado a uma suspensão de N-(3-clorofenil)-N-
((8-fluor-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-4-
20 metiltiazola-5-carboxamida (25 mg, 0,06 mmol) em DCM (2 mL).
Sulfato dimetílico (6,64, 0,07 mmol) foi adicionado e então a

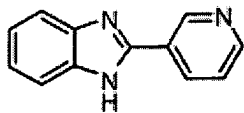
mistura resultante foi agitada a TA por 18 h. O solvente foi removido e, o resíduo foi purificado por preparativo HPLC (ACN/água) a fim de obter 12 mg (46%) de N-(3-clorofenil)-N-((8-fluor-1-metil-2oxo-1,2-dihidroquinolina-4-il)metil)-4-metiltiazol-5-carboxamida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 8,94 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,35-7,26 (m, 3H), 7,10 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,73 (d, 3H), 2,43 (s, 3H).

EXEMPLO 118

8-fluor-4-((2-(piridina-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolina-2(1H)-ona

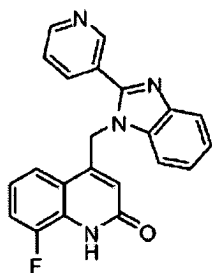


Etapa 1: 2-(Piridina-3-il)-1H-benzo[d]imidazol N-N



Uma mistura de benzeno-1,2-diamina (2 g, 18,5 mmol) e ácido nicotínico (2,5 g, 20,3 mmol) em ácido polifosfórico foi aquecido a 200°C por 2 h. A mistura quente foi cuidadosamente vertida em uma mistura de gelo/NaOH (1M), agitando. O sólido cinzento foi filtrado e seco por 18 h para um rendimento de 3g (83%) de 2(piridina-3-il)-1H-benzo[d]imidazol como um sólido cinzento claro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 9,35 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,67-7,60 (m, 3H), 7,26 (m, 2H). LCMS: 196 (M + H)⁺.

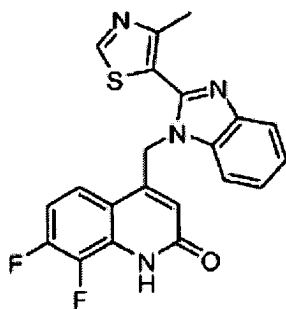
Etapa 2: 8-fluor-4-((2-(piridina-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metil)quinolina-2(1H)-ona



Hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 117 mg, 2,9
 5 mmol) foi adicionado ao 2-(piridina-3-il)-1H-benzo[d]imidazol
 (191 mg, 0,98 mmol) em CPO (5 ml) e agitado a TA por 15 min.
 4-(Bromometil)-8-fluoroquinolina-2 (1H)-ona (300 mg, 1,2
 mmol) foi então adicionado como um sólido e a mistura
 resultante foi agitada a TA por 18 h. A mistura bruta foi
 10 purificada por preparativo HPLC (ACN/água) para um rendimento
 de 60mg (16%) de 8-fluor-4-((2-(piridina-3-il)-1H-
 benzo[d]imidazol-1-il) metil)quinolina-2(1H)-ona como um
 amarelo pálido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆, TFA sal) δ 11,86
 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,86 (d,
 15 1H), 7,69 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,59-7,57 (m, 2H), 7,40-7,36
 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 5,94 (s, 2H), 5,53 (s, 1H) LCMS: 371
 (M + H)+.

EXEMPLO 119

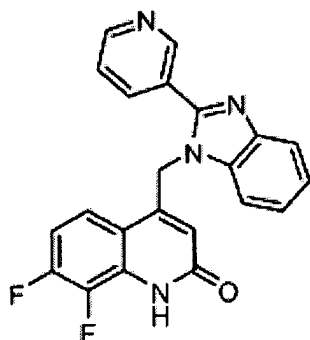
7,8-Difluor-4-((2-(metiltiazol-4-5-il)-1H-
 20 benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)quinolina-2(1H)-ona



7,8-Difluor-4-((2-(metiltiazol-4-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolina-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 118 utilizando 4-(bromometil)-7,8-difluoroquinolina-2(1H)-ona e 5-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-metiltiazola como matérias-primas. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 12/11 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.39-7.35 (m, 3H), 5.82 (s, 2H), 5.30 (s, 1H), 2.52 (s, 3H). LCMS: 408 (M)+.

EXEMPLO 120

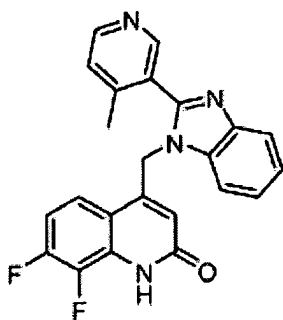
10 7,8-Difluor-4-((2-(piridina-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il) metil)quinolina-2(1H)-ona



15 7,8-Difluor-4-((2-(piridina-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il) metil)quinolina-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 118 usando 4-(bromometil)-7,8-difluoroquinolina-2(1H)-ona e 2-(piridina-3-il)-1H-benzo[d]imidazol como matérias-primas. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6, HCl sal) δ 12/10 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.72 -7.67 (m, 3H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.71 (s, 1H). LCMS: 388 (M)+.

EXEMPLO 121

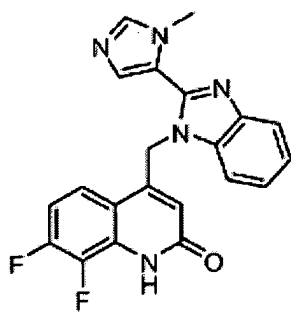
25 7,8-Difluor-4-((2-(metilpiridina-3-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolina-2(1H)-ona



7,8-Difluor-4-((2-(metilpiridina-3-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolina-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 118 utilizando 4-(bromometil)-7,8-difluoroquinolina-2(1H)-ona e 2-(metilpiridina-3-4-il)-1H-benzo[d]imidazol como matérias-primas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆, HCl sal) δ 12/10 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 1H), 5,82 (s, 2H), 5,64 (s, 1H), 2,42 (s, 3H). LCMS: 403 (M + H)+.

EXEMPLO 122

7,8-Difluor-4-((2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolina-2(1H)-ona

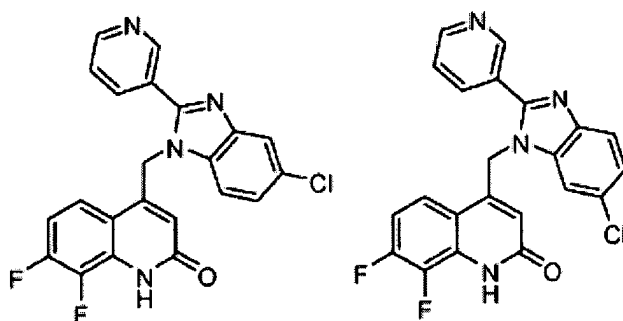


7,8-Difluor-4-((2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolina-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 118 usando 4-(bromometil)-7,8-difluoroquinolina-2(1H)-ona e 2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol como materiais de partida.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆, HCl) δ 12,09 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 7,90-7,86 (m, 2H), 7,72-7,61 (m, 2H), 7,43-7,36 (m, 3H), 5,94 (s, 2H), 5,22 (s, 1H), 4,01 (s, 3H). LCMS: 392 (M + H)⁺.

EXEMPLO 123

5 4-((5-cloro-2-(piridina-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il) metil)-7,8-difluoroquinolina-2(1H)-ona e 4-((6-cloro-2-(piridina-3-il)-1H benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7,8-difluoroquinolina-2(1H)-ona



10

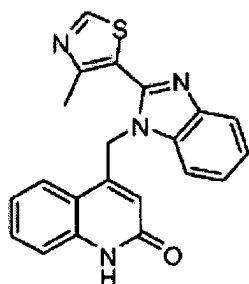
4-((5-cloro-2-(piridina-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il) metil)-7,8-difluoroquinolina-2(1H)-ona e 4-((6-Cloro-2-(piridina-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7,8-

15 difluoroquinolina-2(1H)-ona foram sintetizados como uma mistura 1:1 como descrito no EXEMPLO 118 usando 4-(bromometil)-7,8-difluoroquinolina-2(1H)-ona e 5-cloro-2-(piridina-3-il)-1H-benzo[d]imidazol como matérias-primas . LCMS (TFA sal): 423 (M + H)⁺

20

EXEMPLO 124

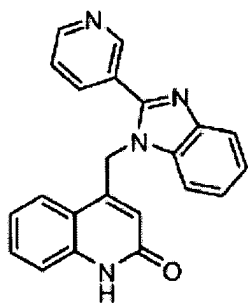
4-((2-(metiltiazol-4-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil) quinolina-2(1H)-ona



4-((2-(metiltiazol-4-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil) quinolina-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 118 usando 4-(bromometil)quinolina-2(1H)-ona e 5-(1H-benzo [d]imidazol-2-il)-4-metiltiazola como matérias-primas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,80 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,38-7,34 (m, 3H), 7.24 (t, 1H), 5,83 (s, 2H), 5.30 (s, 1H), 2,50 (s, 3H). LCMS: 372 (M)+.

EXEMPLO 125

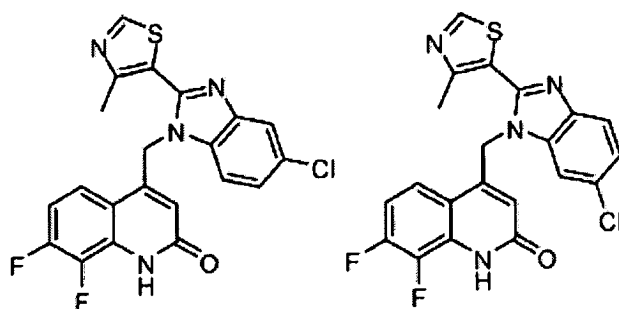
10 4-((2-(piridina-3-il)-1H-benzo-[d]imidazol-1-il)metil) quinolina-2(1H)-ona



15 4-((2-(piridina-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil) quinolina-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 118 usando 4-(bromometil)quinolina-2(1H)-ona e 2-(piridina-3-il)-1H benzo[d]imidazol como matérias-primas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆, TFA sal) δ 11,83 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,65 -7,58 (M, 3H), 7.41-7.37 (m, 3H), 7.27 (t, 1H), 5,96 (s, 2H), 5,47 (s, 20 1H). LCMS: 352 (M)+.

EXEMPLO 126

25 4-((5-cloro-2-(4-metiltiazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il) metil)-7,8-difluoroquinolina-2(1H)-ona e 4-((6-Cloro-2-(4-metiltiazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7,8-difluoroquinolina-2(1H)-ona

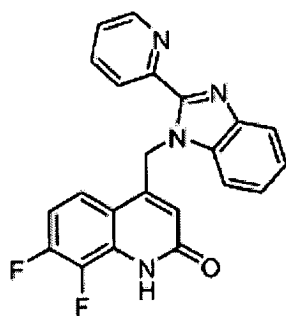


4-((5-cloro-2-(4-metiltiazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il) metil)-7,8-difluoroquinolina-2(1H)-ona e 4-((6-Cloro-2-(4-metiltiazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7,8-difluoroquinolina-2(1H)-ona foram sintetizados como uma mistura 1:1 como descrito no EXEMPLO 118 usando 4-(bromometil)-7,8-difluoroquinolina-2(1H)-ona e um 5-(5-cloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-metiltiazola como materiais de partida. LCMS: 443 (M + H)+.

10

EXEMPLO 127

7,8-Difluor-4-((2-(piridina-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il) metil)quinolina-2(1H)-ona



15

7,8-Difluor-4-((2-(piridina-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il) metil)quinolina-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 118 utilizando 4-(bromometil)-7,8-difluoroquinolina-2(1H)-ona e 2-(piridina-2-il)-1H-benzo[d]imidazol como matérias-primas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆, HCl sal) δ 8.48 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.01 (t, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.43-7.38 (m,

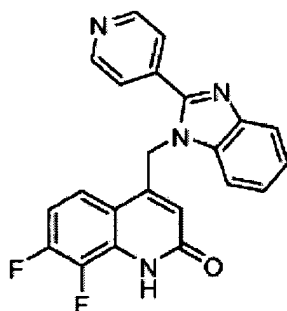
20

3H), 6,44 (s, 2H), 5.28 (s, 1H). LCMS: 388 (M)+.

EXEMPLO 128

7,8-Difluor-4-((2-(piridina-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il) metil)quinolina-2(1H)-ona

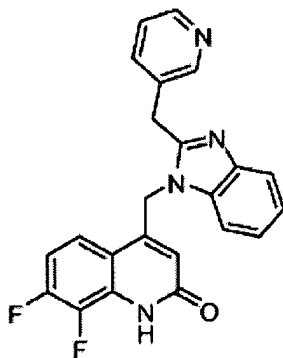
5



7,8-Difluor-4-((2-(piridina-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il) metil)quinolina-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 118 usando 4-(bromometil)-7,8 difluoroquinolina-2 (1H)-ona e 2-(piridina-4-il)-1H-benzo[d]imidazol como matérias-primas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆, HCl sal) δ 12,06 (s, 1H), 8,67 (d, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,69 (m, 3H), 7,54 (d, 1H), 7,34 -7,29 (M, 3H), 5,89 (s, 2H), 5,34 (s, 1H). LCMS: 389 (M + H)+.

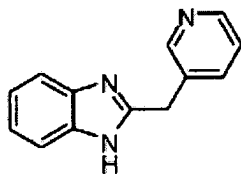
EXEMPLO 129

7,8-Difluor-4-((2-(piridina-3-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolina-2(1H)-ona



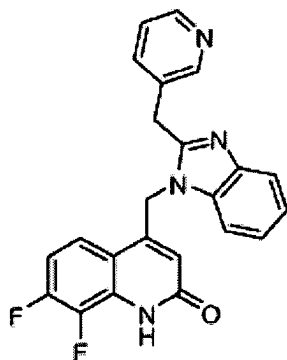
20

Etapa 1: 2-(piridina-3-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol



Uma mistura de ácido 2-(piridin-3-il)acético (1,5 g, 8,7 mmol) e benzeno-1,2-diamina (312 mg, 2,9 mmol) foi aquecido a 140°C durante 3 h, e resfriado a TA overnight . O resíduo negro foi repartido entre DCM e aquosa saturada de bicarbonato de sódio e a camada orgânica foi lavada com aquosa saturada de bicarbonato de sódio (2x) e água (2x). O solvente foi removido e, o resíduo foi purificado por coluna de cromatografia de sílica gel flash (Hexanos/EtOAc) a fim de obter 304 mg (50%) de 2(piridina-3-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol como um sólido marrom. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 8.35 (d, 2H), 7,65-7,54 (m, 3H), 7.29-7.15 (m, 3H), 4.20 (s, 2H).

Etapa 2: 7,8-Difluor-4-((2-(piridina-3-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolina-2(1H)-ona

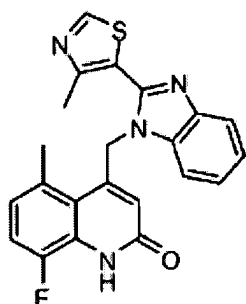


7,8-Difluor-4-((2-(piridina-3-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolina-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 118, Etapa 2 utilizando 4-(bromometil)-7,8-difluoroquinolina-2(1H)-ona e 2-(piridina-3-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol como matérias-primas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆, HCl sal) δ 12/09 (s, 1H),

9,00 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,82-7,72 (m, 3H), 7.49-7.43 (m, 3H), 6.16 (s, 2H), 5,35 (s, 1H), 4,82 (s, 2H). LCMS: 402 (M)+.

EXEMPLO 130

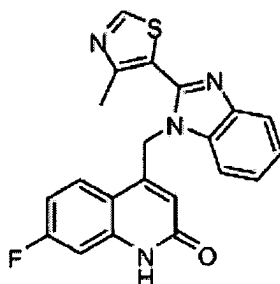
5 8-fluor-5-metil-4-((2-(metiltiazol-4-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolina-2(1H)-ona



10 8-fluor-5-metil-4-((2-(metiltiazol-4-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolina-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 118 usando 4-(bromometil)-8-fluor-5-metilquinolina-2(1H)-ona e 5-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-metiltiazola como matérias-primas. 1H NMR
15 (400 MHz, DMSO-D6) δ 11,64 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,74-7,70 (m, 1H), 7,38-7,33 (m, 3H), 7.04 (m, 1H), 5,97 (s, 2H), 5.16 (s, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,55 (s, 3H). LCMS: 404 (M)+.

EXEMPLO 131

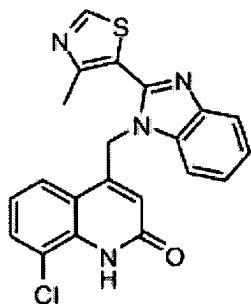
20 7-fluor-4-((2-(metiltiazola-4-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolina-2(1H)-ona



7-fluor-4-((2-(metiltiazol-4-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolina-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 118 usando 4-(bromometil)-7-fluoroquinolina-2(1H)-ona e 5-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-metiltiazola como matérias-primas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,89 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7,93-7,89 (m, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,36 - 7,33 (m, 2H), 7,16-7,07 (m, 2H), 5,81 (s, 2H), 5.22 (s, 1H), 2,52 (s, 3H). LCMS: 391 (M + H)⁺.

EXEMPLO 132

8-cloro-4-((2-(metiltiazola-4-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolina-2(1H)-ona



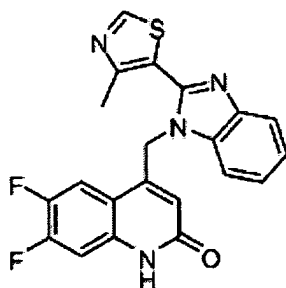
15

8-cloro-4-((2-(metiltiazola-4-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolina-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 118 utilizando 4-(bromometil)-8-cloroquinolina-2(1H)-ona e 5-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-metiltiazola como matérias-primas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11/10 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7,87-7,81 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,38 - 7.25 (m, 3H), 5,84 (s, 2H), 5,35 (s, 1H), 2,55 (s, 3H). LCMS: 407 (M + H)⁺.

25

EXEMPLO 133

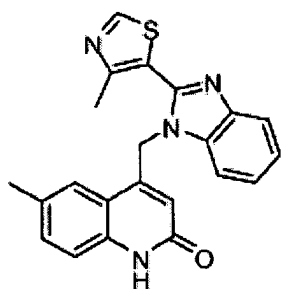
6,7-Difluor-4-((2-(metiltiazol-4-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolina-2(1H)-ona



6,7-Difluor-4-((2-(metiltiazol-4-5-il)-1H-
benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolina-2(1H)-ona foi
5 sintetizado como descrito no EXEMPLO 118 usando 4-
(bromometil)-6,7-difluoroquinolina-2 (1H)-ona e 5-(1H-
benzo[d]imidazol-2-il)-4-metiltiazola como matérias-primas.
1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 11,93 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,00
(m, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,36-7,26 (m, 3H), 5,78
10 (s, 2H), 5.26 (s, 1H), 2,55 (s, 3H). LCMS: 409 (M + H)+.

EXEMPLO 134

6-metil-4-((2-(4-metiltiazol-5-il)-1H-
benzo[d]imidazol-1-il) metil) quinolina-2 (1H)-ona



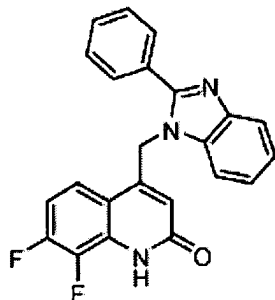
15

6-metil-4-((2 (4 metiltiazol-5-il)-1H-
benzo[d]imidazol-1-il) metil)quinolina-2(1H)-ona foi
sintetizado como descrito no EXEMPLO 118 utilizando 4-
(bromometil)-6-metilquinolina-2 (1H)-ona e 5(1H-
20 benzo[d]imidazol-2-il)-4-metiltiazola como matérias-primas.
1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 11,71 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 7,81
(d, 1H), 7,64-7,60 (m, 2H), 7,40-7,26 (m, 3H), 7.23 (d, 1H),
5,80 (s, 2H), 5.24 (s, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,35 (s, 3H). LCMS:

387 (M + H)+.

EXEMPLO 135

7,8-Diflúor-4-((2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil) quinolin-2(1H)-ona



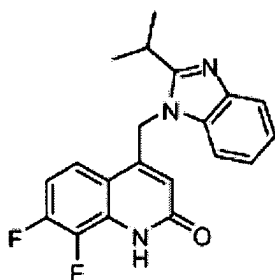
5

7,8-Diflúor-4-((2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil) quinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 118 usando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 2-fenil-1H-benzo[d]imidazol como materiais de partida.

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, sal HCl) δ 12,05 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,77-7,48 (m, 9H), 7,34 (m, 1H), 5,93 (s, 2H), 5,82 (s, 1H). LCMS: 388 (M + H)+.

EXEMPLO 136

15 7,8-Diflúor-4-((2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona

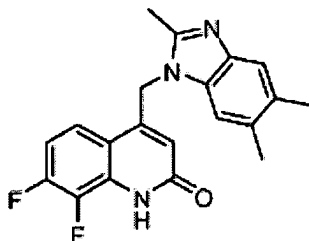


20 7,8-Diflúor-4-((2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 118 usando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, sal HCl) δ 12,12 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,79-7,75 (m, 2H), 7,59-7,42 (m, 3H), 6,11 (s, 2H), 5,51 (s, 1H), 3,58 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,39 (s, 3H).

LCMS: 354 (M + H)+.

EXEMPLO 137

7,8-Diflúor-4-((2,5,6-trimetil-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metil)quinolin-2(1H)-ona



5

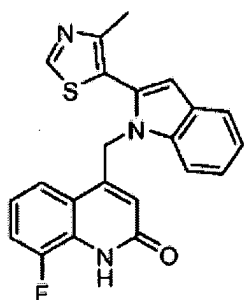
7,8-Diflúor-4-((2,5,6-trimetil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 118 usando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 2,5,6-trimetil-1H-benzo[d]imidazol como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,11 (s, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,44 (q, 1H), 5,99 (s, 2H), 5,45 (s, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). LCMS: 353,64 (M + H)+.

10

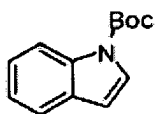
EXEMPLO 138

8-flúor-4-((2-(4-metiltiazol-5-il)-1H-indol-1-il)metil)quinolin-2-ol

15



Etapa 1: terc-butil 1H-indol-1-carboxilato

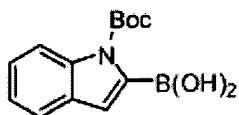


20

Hidreto de sódio (7,5 mg, 0,31 mmol) foi adicionado a uma solução de 1H-indol (40 g, 341,44 mmol) em THF (500 mL)

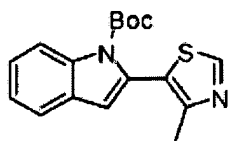
a -10°C e, em seguida, a mistura foi agitada por 1h em TA. Ao acima exposto foi adicionado (Boc)₂O (70 g, 320,73 mmol) em muitas bateladas com agitação. A solução resultante foi agitada em AT por 4h (o progresso da reação monitorado por
 5 TLC (EtOAc/PE = 10:1)). A mistura de reação foi então resfriada bruscamente adicionando 200g de H₂O/gelo. A solução resultante foi extraída com EtOAc (2x 400 ml) e as camadas orgânicas foram combinadas e secas sobre Na₂SO₄. Isto resultou em 60 g (92%) de terc-butil 1H-indol-1-carboxilato
 10 como líquido amarelo.

Etapa 2: ácido 1 -(terc-Butoxicarbonil)-1H-indol-2-ilborônico



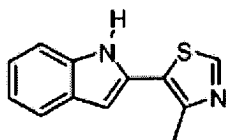
Lítio diisopropilamida (140 ml) foi adicionado em
 15 gotas a uma mistura de terc-butil 1H-indol-1-carboxilato (26 g, 119,67 mmol) e triisopropil borato (30 g, 159,57 mmol) em etoxietano (500 mL) a -70°C. A solução resultante foi agitada a -70°C (progresso da reação monitorado por TLC (EtOAc/PE = 1:5)). A mistura de reação foi então esfriada bruscamente
 20 adicionando 200 g de água/gelo. Ajuste do pH a 7 foi realizado por meio da adição de HCl (10%). A solução resultante foi extraída com éter (1x100mL) e as camadas orgânicas foram combinadas e secas sobre Na₂SO₄ para fornecer
 13 g (67%) de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-1H-indol-2-ilborônico como um sólido branco.
 25

Etapa 3: terc-butil 2-(4-metiltiazol-5-il)-1H-indol-1-carboxilato



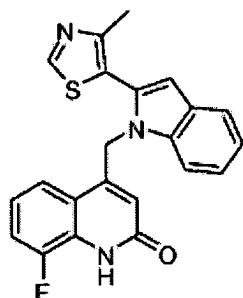
A mistura de 5-bromo-4-metiltiazol (400 mg, 2,26 mmol), terc-butil 1H-indol-1-carboxilato (2400 mg, 11,06 mmol), Na₂CO₃ (400 mg, 3,77 mmol), e Pd(PPh₃)₄ (50 mg) em DME/água (10:1, 22 mL) foi agitado a 60°C durante 18h. A
 5 mistura foi concentrada por evaporação sob vácuo usando um evaporador rotativo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (eluindo com 1:100 EtOAc/sistema solvente PE) para fornecer 200 mg (25%) de
 10 um sólido amarelo.

Etapa 4: 2-(4-Metiltiazol-5-il)-1H-indol



A mistura de terc-butil 2-(4-metiltiazol-5-il)-1H-indol-1-carboxilato (300 mg, 0,86 mmol) e TFA (5 ml) em DCM
 15 (10 mL) foi agitada em TA por 18h. A mistura foi concentrada sob vácuo para fornecer 100 mg (49%) de 2-(4-metiltiazol-5-il)-1H-indol como um sólido amarelo.

Etapa 5: 8-flúor-4-((2-(4-metiltiazol-5-il)-1H-indol-1-il)metil)quinolin-2-ol

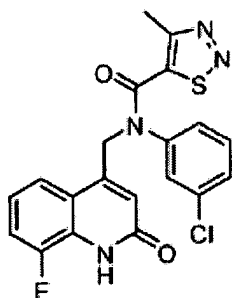


20 Hidreto de sódio (500 mg, 20,83 mmol) foi adicionado a 2-(4-metiltiazol-5-il)-1H-indol (100 mg, 0,47 mmol) em DMF (10 mL). Para o acima exposto foi adicionado 4-(bromometil)-8-fluorquinolin-2-ol (400 mg, 1,57 mmol) em
 25 várias bateladas, mantendo o conteúdo em TA. A solução

resultante foi agitada por 4h em TA. A mistura foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluindo com 1:100 EtOAc/sistema solvente PE) para fornecer 60 mg (26%) de 8-flúor-4-((2-(4-metiltiazol-5-il)-1H-indol-1-il)metil)quinolin-2-ol como um sólido amarelo. LCMS: 390 (M + H)+.

EXEMPLO 139

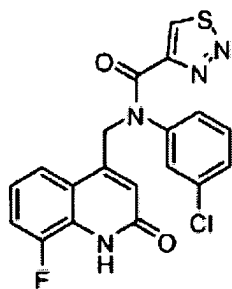
N-(3-Clorofenil)-N-((8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida



N-(3-Clorofenil)-N-((8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 26 usando 4-((3-clorofenilamino)metil)-8-fluorquinolin-2(1H)-ona e ácido 4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,76 (s, 1H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,29-7,15 (m, 3H), 6,58 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 2,64 (s, 3H). LCMS: 429 (M + H)+.

EXEMPLO 140

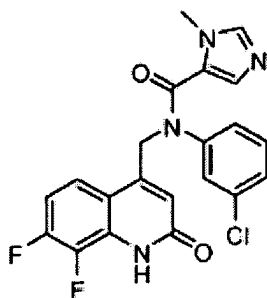
N-(3-Clorofenil)-N-((8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-1,2,3-tiadiazol-4-carboxamida



N-(3-Clorofenil)-N-((8-flúor-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-il)metil)-1,2,3-tiadiazol-4-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 26 usando 4-((3-clorofenilamino)metil)-8-fluorquinolin-2(1H)-ona e ácido 1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico como materiais de partida. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,76 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,26-7,09 (m, 4H), 6,59 (s, 1H), 5,45 (s, 2H). LCMS: 415.2 (M + H)+.

EXEMPLO 141

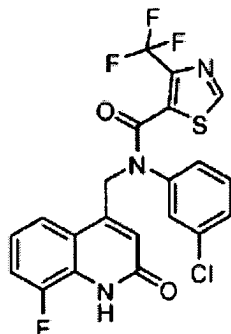
N-(3-Clorofenil)-N-((7,8-Diflúor-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida



N-(3-Clorofenil)-N-((7,8-Diflúor-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 46 usando 4-(bromometil)-7,8 difluorquinolin-2(1H)-ona como um material de partida na síntese do intermediário A descrito na Etapa 1 desta sequência. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,00 (s, 1H), 7,71-7,64 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,36-7,22 (m, 4H), 6,43 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,83 (s, 3H). LCMS: 428,9 (M + H)+

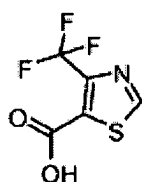
EXEMPLO 142

N-(3-Clorofenil)-N-((8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-4-(trifluórmetil)tiazol-5-carboxamida



5

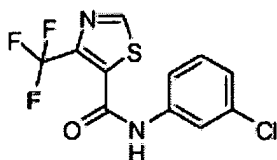
Etapa 1: ácido 4-(Trifluorometil)tiazol-5-carboxílico



ácido 2-amino-4-(trifluormetil)tiazol-5-carboxílico
 10 (424 mg, 2,0 mmol) foi dissolvido com aquecimento em 85%
 ácido fosfórico (14 mL). A solução resultante foi esfriada a
 -10°C, e uma solução de NaNO₂ (828 mg, 12,0 mmol) em água (3
 ml) foi adicionada lentamente (5 min) abaixo da superfície da
 solução. Após 30 min, a mistura laranja espumante resultante
 15 foi transferida para um béquer contendo 50% de H₃PO₂ aquoso
 (10 mL). Após 2h, análise de TLC (10% MeOH em EtOAc) revelou
 o desaparecimento de material de partida e um novo ponto mais
 polar. A mistura foi diluída em água (100 ml), ajustada ao pH
 ~ 5 com NaOH 5N, e extraída com EtOAc (3 x 100 mL). As
 20 camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄,
 filtradas e concentradas até a secura sob pressão reduzida. O
 produto ácido 4-(trifluormetil)tiazol-5-carboxílico (340
 mg, 86%) foi determinado a ser suficientemente puro por ¹H NMR

para uso na próxima etapa. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,32 (s, 1H).

Etapa 2: N-(3-Clorofenil)-4-(trifluormetil)thiazol-5-carboxamida



5

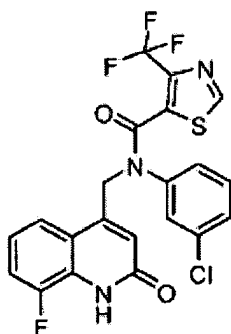
O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-

tetrametilurônio hexafluorofosfato (HATU, 260 mg, 0,68 mmol) foi adicionado a uma mistura agitada de ácido 4-(trifluormetil)thiazol-5-carboxílico (113 mg, 0,57 mmol), 3-cloroanilina (78 μL , 0,74 mmol) e trietilamina (160 μL , 1,14 mmol) em DMF (6 mL). Após 4h, a reação foi determinada por TLC para ser concluída por análise de LCMS. A mistura foi trabalhada por extração aquosa e purificado através de cromatografia em sílica gel, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos para fornecer N-(3-clorofenil)-4-(trifluormetil)thiazol-5-carboxamida (100 mg, 57%) como um sólido castanho. LCMS: 306,7 (M + H) $^{+}$.

15

Etapa 3: N-(3-Clorofenil)-N-((8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-4-(trifluormetil)thiazol-5-

20 carboxamida

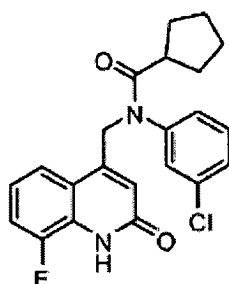


N-(3-Clorofenil)-N-((8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-4-(trifluormetil)thiazol-5-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 46

usando N-(3-clorofenil)-4-(trifluormetil)tiazol-5-carboxamida e 4-(bromometil)-8-fluorquinolin-2(1H)-ona como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,76 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,31-7,19 (m, 3H), 6,95 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,36 (s, 2H). LCMS: 481,6 (M + H)⁺.

EXEMPLO 143

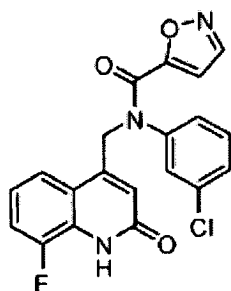
N-(3-Clorofenil)-N-((8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)ciclopentanocarboxamida



N-(3-Clorofenil)-N-((8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)ciclopentano carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 43 usando 4-((3-clorofenilamino)metil)-8-fluorquinolin-2(1H)-ona e ácido ciclopentanocarboxílico como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,72 (s, 1H), 7,55-7,05 (m, 7H), 6,28 (s, 1H), 5,07 (s, 2h), 2,59 (m, 1H), 1,72-1,28 (m, 8H). LCMS: 398,8 (M + H)⁺.

EXEMPLO 144

N-(3-Clorofenil)-N-((8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)isoxazol-5-carboxamida

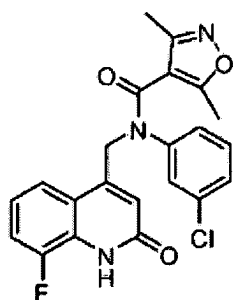


N-(3-Clorofenil)-N-((8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)isoxazol-5-carboxamida foi

sintetizado como descrito no EXEMPLO 43 usando 4-((3-clorofenilamino)metil)-8-fluorquinolin-2(1H)-ona e ácido isoxazol-5-carboxílico como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,78 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,62-7,15 (m, 8H), 6,48 (s, 1H), 5,33 (s, 2H). LCMS: 397,8 (M + H)⁺.

EXEMPLO 145

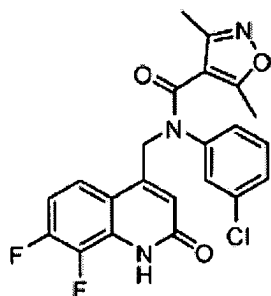
N-(3-Clorofenil)-N-((8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamida



N-(3-Clorofenil)-N-((8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 43 utilizando 4-((3-clorofenilamino)metil)-8-fluorquinolin-2(1H)-ona e ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-carboxílico como materiais de partida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,77 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,30-7,18 (m, 3H), 7,07-7,02 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 2,10 (d, 6H). LCMS: 425,8 (M + H)⁺

EXEMPLO 146

N-(3-Clorofenil)-N-((7,8-Diflúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamida

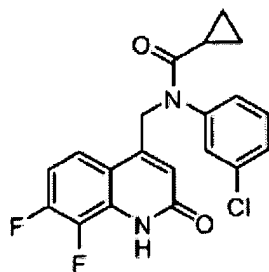


N-(3-Clorofenil)-N-((7,8-Diflúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamida

foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 43 usando 4-((3-clorofenilamino)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-carboxílico como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,00 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,40-7,22 (m, 3H), 7,04 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 2,09 (d, 6H). LCMS: 443,7 (M + H)+.

EXEMPLO 147

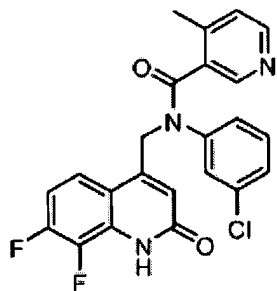
N-(3-Clorofenil)-N-((7,8-difluoro-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)ciclopropanocarboxamida



N-(3-Clorofenil)-N-((7,8-Diflúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)ciclopropanocarboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 43 usando 4-((3-clorofenilamino)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e ácido ciclopropanocarboxílico como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,95 (s, 1H), 7,61-7,38 (m, 6H), 6,23 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 1,42 (m, 1H), 0,93-0,68 (m, 4H). LCMS: 388,9 (M + H)+.

EXEMPLO 148

N-(3-Clorofenil)-N-((7,8-Diflúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-4-metilnicotinamida

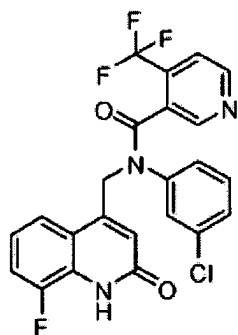


N-(3-Clorofenil)-N-((7,8-Diflúor-2-oxo-1,2-

diidroquinolin-4-il)metil)-4-metilnicotinamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 43 usando 4-((3-clorofenilamino)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e ácido 4-metilnicotínico como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆; sal TFA) δ 12,01 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40 - 6,90 (M, 5H), 6,42 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 2,32 (s, 3H). LCMS: 440,2 (M + H)+.

EXEMPLO 149

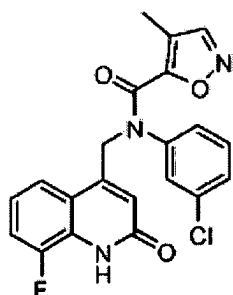
N-(3-Clorofenil)-N-((8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-4-(trifluormetil)nicotinamida



N-(3-Clorofenil)-N-((8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-4-(trifluormetil)nicotinamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 43 usando 4-((3-clorofenilamino)metil)-8-fluorquinolin-2(1H)-ona e ácido 4-(trifluormetil)nicotínico como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,01 (s, 1H), 8,80-8,60 (m, 2H), 7,80-6,40 (m, 9h), 5,40 (s, 2H). LCMS: 475,7 (M + H)+.

EXEMPLO 150

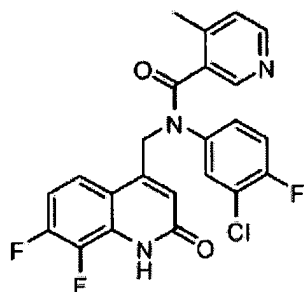
N-(3-Clorofenil)-N-((8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-4-metilisoxazol-5-carboxamida



N-(3-Clorofenil)-N-((8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-4-metilisoxazol-5-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 43 usando 4-((3-clorofenilamino)metil)-8-fluorquinolin-2(1H)-ona e ácido 4-metilisoxazol-5-carboxílico como materiais de partida. LCMS: 411,7 (M + H)+.

EXEMPLO 151

N-(3-cloro-4-fluorfenil)-N-((7,8-Diflúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-4-metilnicotinamidida



10

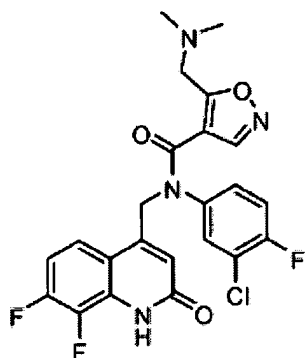
N-(3-cloro-4-fluorfenil)-N-((7,8-Diflúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-4-metilnicotinamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 43 usando 4-((3-cloro-4-fluorfenilamino)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e ácido 4-metilnicotínico como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆; sal HCl) δ 8,96 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 7,88-7,68 (m, 3H), 7,40-7,12 (m, 3H), 6,53 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,14 (s, 3H). LCMS: 457,8 (M + H)+.

15

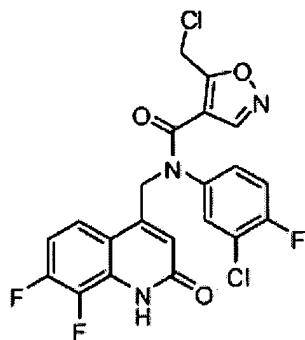
EXEMPLO 152

N-(3-cloro-4-fluorfenil)-N-((7,8-Diflúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-5-((dimetilamino)metil)isoxazol-4-carboxamida

20



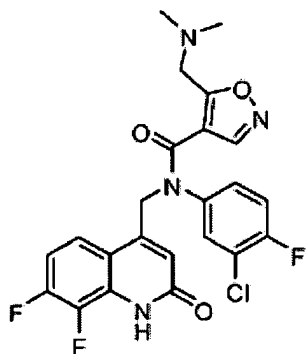
Etapa 1: N-(3-cloro-4-fluorfenil)-5-(clorometil)-N-((7,8-Diflúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)isoxazol-4-carboxamida



5

N-(3-cloro-4-fluorfenil)-5-(clorometil)-N-((7,8-Diflúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)isoxazol-4-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 43 usando 4-((3-clorofenilamino)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e ácido 5-(clorometil)isoxazol-4-carboxílico como materiais de partida. LCMS: 482,2 (M + H)+.

Etapa 2: N-(3-cloro-4-fluorfenil)-N-((7,8-Diflúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-5-((dimetilamino)metil)isoxazol-4-carboxamida

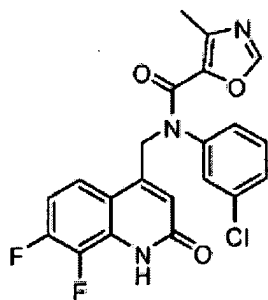


15

Para uma solução de N-(3-cloro-4-fluorfenil)-5-(clorometil)-N-((7,8-Diflúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)isoxazol-4-carboxamida (482 mg, 1 mmol) em dimetilacetamida (4 mL), foi adicionado dimetilamina (10 mL de 2M, em THF, 20 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 50°C por 1h. A mistura de reação foi esfriada em TA e, em seguida, vertida em um funil de separação contendo tampão de fosfato (25 mL, 1N, pH9) e DCM (50 mL). A camada orgânica foi concentrada. Purificação por HPLC preparativo (Gradiente: 5% a 100% acetonitrila: água, 0,1% TFA) deu N-(3-cloro-4-fluorfenil)-N-((7,8-Diflúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-5-((dimetilamino)metil)isoxazol-4-carboxamida (60 mg), como um sólido esbranquiçado. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃; sal TFA) δ 7,43-7,36 (m, 2H), 7,20-6,90 (m, 4H), 6,40 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 2,84 (s, 6H). LCMS: 490,9 (M + H)⁺.

EXEMPLO 153

N-(3-Clorofenil)-N-((7,8-Diflúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-4-metiloxazol-5-carboxamida

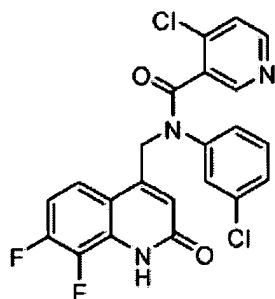


20

N-(3-Clorofenil)-N-((7,8-Diflúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-4-metiloxazol-5-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 43 utilizando 4-((3-clorofenilamino)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e ácido metiloxazol-4-5-carboxílico como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,00 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,70-7,10 (m, 6H), 6,36 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 2,28 (s, 3H). LCMS: 429,7 (M + H)⁺.

EXEMPLO 154

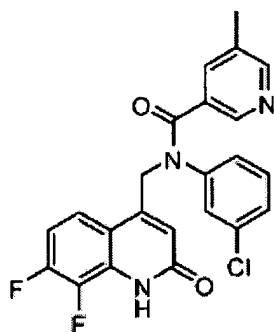
4-cloro-N-(3-clorofenil)-N-((7,8-Diflúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)nicotinamida



5 4-cloro-N-(3-clorofenil)-N-((7,8-Diflúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)nicotinamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 43 usando 4-((3-clorofenilamino)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e ácido 4-cloronicotínico como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,43-8,36 (m, 2H), 7,83-7,75 (m, 1H), 7,35-7,05 (m, 5H), 6,84 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,35 (s, 2H). LCMS: 460,7 (M + H)⁺

EXEMPLO 155

N-(3-Clorofenil)-N-((7,8-Diflúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-5-metilnicotinamida



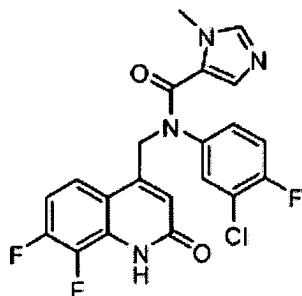
15 N-(3-Clorofenil)-N-((7,8-Diflúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-5-metilnicotinamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 43 usando 4-((3-clorofenilamino)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e ácido 5-metilnicotínico como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆; sal TFA) δ 12,00 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72-7,65 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,35-7,09 (m,

20

4H), 6,52 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 2.22 (s, 3H). LCMS: 442,2 (M + H)+.

EXEMPLO 156

5 N-(3-cloro-4-fluorfenil)-N-((7,8-Diflúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida



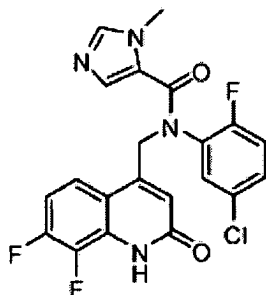
N-(3-cloro -4-fluorfenil)-N-((7,8-difluoro-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-

10 carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 46 usando 3-cloro-4-fluoranolina na síntese de Intermediário B e 2-(terc-butildimetilsililóxi)-7,8-Diflúor-4-

(iodometil)quinolina como intermediário A. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆; sal HCl) δ 9,08 (s, 1H), 7,85(m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,45-7,10 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,99 (s, 3H). LCMS: 447,3 (M + H)+

EXEMPLO 157

N-(5-cloro-2-fluorfenil)-N-((7,8-Diflúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida



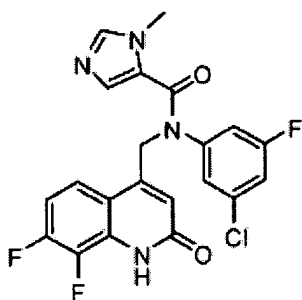
20 N-(5-cloro-2-fluorfenil)-N-((7,8-Diflúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 46 usando 3-cloro-6-

fluoranilina na síntese de Intermediário B e 2-(terc-butildimetilsililóxi)-7,8-Diflúor-4-(iodometil)quinolina como intermediário A. LCMS: 447,3 (M + H)+.

5

EXEMPLO 158

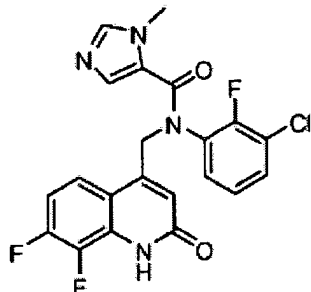
N-(3-cloro-5-fluorfenil)-N-((7,8-diflúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida



10 N-(3-cloro-5-fluorfenil)-N-((7,8-difluoro-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 46 usando 3-cloro-5-fluoranilina na síntese de Intermediário B e 2-(terc-butildimetilsililóxi)-7,8-Diflúor-4(iodometil)quinolina como intermediário A. LCMS: 447,3 (M +
15 H)+

EXEMPLO 159

N-(3-cloro-2-fluorfenil)-N-((7,8-Diflúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida



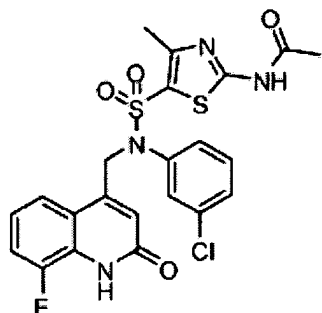
20

N-(3-cloro-2-fluorfenil)-N-((7,8-Diflúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 46 usando 3-cloro-2-fluoranilina na síntese de Intermediário B e 2-(terc-

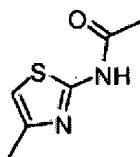
butildimetilsililóxi)-7,8-Diflúor-4-(iodometil) quinolina
como intermediário A. LCMS: 447,3 (M + H)+.

EXEMPLO 160

N-(5-(N-(3-Clorofenil)-N-((8-flúor-2-oxo-1,2-
5 diidroquinolin-4-il)metil)sulfamoíl)-4-metiltiazol-2-
il)acetamida

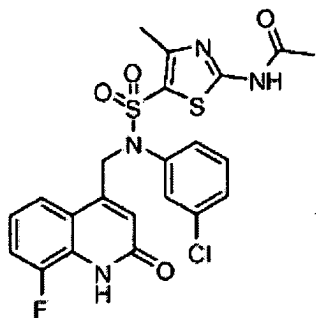


Etapa 1: N-(4-Metiltiazol-2-il)acetamida



10 Uma mistura de 4-metiltiazol-2-amina (30 g, 263,16
mmol), anidrido acético (54 g, 529,41 mmol), e NaOAc (28 g,
341,46 mmol) em HOAc (300 ml) foi refluxado por 18h. O
solvente foi removido e o resíduo foi dissolvido em EtOAc
(500 ml). A mistura resultante foi lavada com água (4x200 mL)
15 e a camada orgânica foi seca sobre Na2SO4. Isto resultou em
40 g (bruto) de N-(4-metiltiazol-2-il)acetamida como um
sólido amarelo.

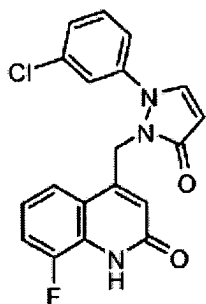
Etapa 2: N-(5-(N-(3-Clorofenil)-N-((8-flúor-2-oxo-
1,2-diidroquinolin-4-il)metil)sulfamoíl)-4-metiltiazol-2-
20 il)acetamida



N-(5-(N-(3-Clorofenil)-N-((8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)sulfamoíl)-4-metiltiazol-2-il)acetamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 42 usando N-(4-metiltiazol-2-il)acetamida na etapa 1. LCMS: 521 (M + H)+.

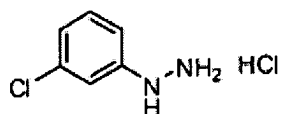
EXEMPLO 161

4-((2-(3-Clorofenil)-5-oxo-2H-pirazol-1(5H)-il)metil)-8-fluorquinolin-2(1H)-ona



10

Etapa 1: 1-(3-Clorofenil)-hidrazina cloridrato

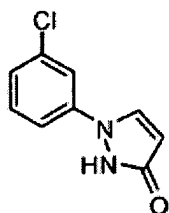


3-Clorobezenammina (20 g, 157,48 mmol) foi suspenso em HCl (12N, 90 mL) e resfriado a -20°C. Uma solução de NaNO2 (13,04 g) em água (40 ml) foi, então, adicionada em gotas, enquanto a temperatura foi mantida abaixo -20°C. A solução resultante foi agitada para 1h seguida pela adição de SnCl2.2H2O (67,4 g, 314,95 mmol), em HCl (12N, 50 mL). A solução resultante foi permitida reagir, com agitação, por mais 1 hora, enquanto a temperatura foi mantida a -20°C. O

sólido branco foi filtrado e seco para fornecer 21 g (bruto) de 1-(3-clorofenil)hidrazina cloridrato como um sólido branco.

5

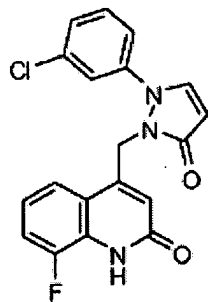
Etapa 2: 1-(3-Clorofenil)pirazolidin-3-ona



Sódio (162 mg, 7,04 mmol) foi adicionado ao metilpropan-1-2-ol (40 mL) seguido de adição de 1-(3-clorofenil)hidrazina (1 g, 7,04 mmol). Para a mistura foi
 10 adicionado metil acrilato (850 mg, 9,88 mmol). A solução resultante foi refluindo por 7h. A mistura foi concentrada e água foi adicionada para dissolver o resíduo. Ajuste do pH para 7 foi realizada por meio da adição de HOAc. A solução resultante foi extraída três vezes com EtOAc (50 mL) e as
 15 matérias orgânicas foram combinadas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluindo com um 1:20 EtOAc/sistema solvente PE). Isto resultou em 200 mg (15%) de 1-(3-clorofenil)pirazolidin-3-ona como um sólido branco.

20

Etapa 3: 4-((2-(3-Clorofenil)-5-oxo-2H-pirazol-1(5H)-il)metil)-8-fluorquinolin-2(1H)-ona

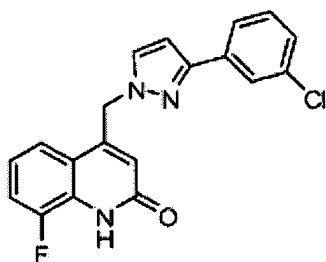


Hidreto de sódio (9 mg, 0,38 mmol) foi adicionado a

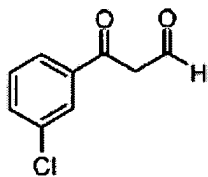
1-(3-clorofenil)pirazolidin-3-ona (40 mg, 0,21 mmol) em DMF (20 mL). 4-(Bromometil)-8-fluorquinolin-2(1H)-ona (52 mg, 0,20 mmol) foi, então, adicionado e a solução resultante foi agitada em TA por 3h. Água foi adicionada e o precipitado foi
 5 filtrado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluindo com um 1:2 EtOAc/Sistema solvente PE) para fornecer 40 mg (53%) de 4-((2-(3-clorofenil)-5-oxo-2H-pirazol-1(5H)-il)metil)-8-fluorquinolin-2(1H)-ona como um sólido amarelo claro. ¹HNMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11,79 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,59 (d, 1H),
 10 7,47 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,23 (d, 1H), 5,57 (s, 2H). LCMS: 370 (M + H)⁺.

EXEMPLO 162

4-((3-(3-Clorofenil)-1H-pirazol-1-il)metil)-8-
 15 fluorquinolin-2(1H)-ona



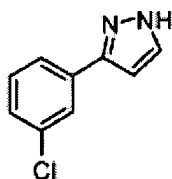
Etapa 1: 3-(3-clorofenil)-3-oxopropanal



A uma solução de NaOMe/MeOH (1,2 eq. 25% em MeOH),
 20 em THF com etil formato (402 mg, 1,2 eq.) em temperatura ambiente, foi adicionado em gotas 1-(3-clorofenil)etanona (151,2 mg, 0,98 mmol). A mistura de reação foi continuamente agitada em TA por 2h. Após a remoção do solvente, o resíduo foi vertido em água e extraído com EtOAc (3x). A camada
 25 aquosa foi acidificada com 1 N HCl (pH = 5), seguida por extração com éter. A camada orgânica resultante foi lavada

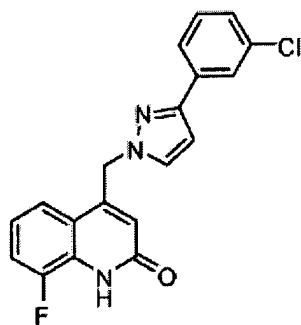
com água (2 x 100 mL) e salmoura (2 x 50 mL) e, em seguida, seca sobre MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A mistura bruta resultante foi então purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (eluindo com 40% EtOAc em hexanos) para fornecer 3-(3-clorofenil)-3-oxopropanal (28%) como um óleo amarelo. LCMS: 183,0 (M + H)⁺.

Etapa 2: 3-(3-Clorofenil)-1H-pirazol



A uma solução de 3-(3-clorofenil)-3-oxopropanal (220 mg, 1,2 mmol) em etanol foi adicionado (em gotas) uma solução de NH₂NH₂ (80 µl). Depôs que a reação foi concluída (verificar com LC/MS), a mistura foi então concentrada para dar um sólido amarelo. O produto bruto foi levado para a próxima etapa sem purificação adicional.

Etapa 3: 4-((3-(3-Clorofenil)-1H-pirazol-1-il)metil)-8-fluorquinolin-2(1H)-ona

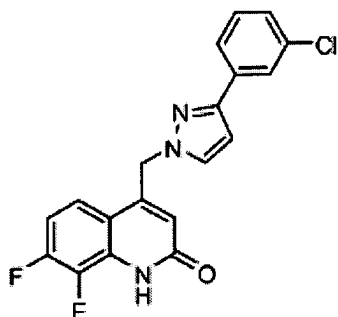


À solução de 3-(3-clorofenil)-1H-pirazol (250 mg, 1,2 eq) em DMSO foi adicionado em gotas uma solução de NaOtBu (22 mg, 1,2 eq) e agitada em TA por 5 min. À esta solução foi adicionada uma solução de 4-(bromometil)-8-fluorquinolin-2(1H)-ona em DMSO e da mistura de reação foi continuamente agitada em TA por 20 min. Depois que a reação foi concluída (verificar com LC/MS), a mistura foi vertida em água e extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas

foram concentradas e secas sobre Na₂SO₄ para proporcionar um óleo amarelo. O composto foi purificado com HPLC preparativo para dar 11 mg de 4-((3-(3-clorofenil)-1H-pirazol-1-il)metil)-8-fluorquinolin-2(1H)-como um pó branco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,82 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,43-7,30 (m, 3H), 7,15-7,10 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,71 (s, 2H). LCMS: 354,1 (M + H)⁺.

EXEMPLO 163

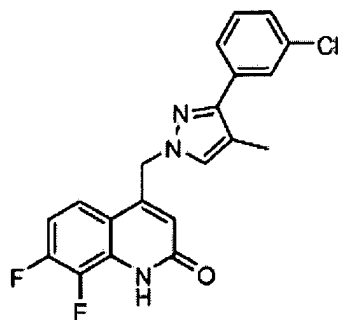
10 4-((3-(3-Clorofenil)-1H-pirazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona



15 4-((3-(3-Clorofenil)-1H-pirazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito em no EXEMPLO 162 usando 4-(bromometil)-7,8-fluorquinolin-2(1H)-ona e 3-(3-clorofenil)-1H-pirazol como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12/10 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,80-7,42 (m, 3H), 7,41-7,40 (m, 3H), 6,91 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,70 (s, 2H). LCMS: 372,1 (M + H)⁺.

20 EXEMPLO 164

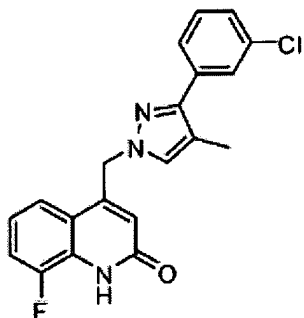
4-((3-(3-Clorofenil)-4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)ona



4-((3-(3-Clorofenil)-4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 162 usando 4-(bromometil)-7,8-fluorquinolin-2(1H)-ona e 3-(3-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol como materiais de partida. LCMS: 386,1 (M + H)+.

EXEMPLO 165

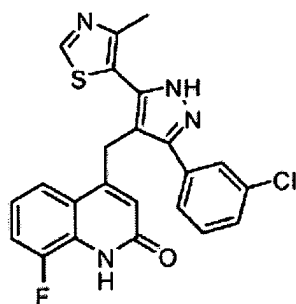
4-((3-(3-Clorofenil)-4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)-8-fluorquinolin-2(1H)-ona



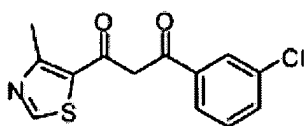
4-((3-(3-Clorofenil)-4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)-8-fluoroquinolin-2(1H)-foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 162 usando 4-(bromometil)-8-fluorquinolin-2(1H)-e um 3-(3-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol como materiais de partida. LCMS: 368,1 (M + H)+.

EXEMPLO 166

4-((3-(3-Clorofenil)-5-(metiltiazol-4-5-il)-1H-pirazol-4-il)metil)-8-fluorquinolin-2(1H)-ona

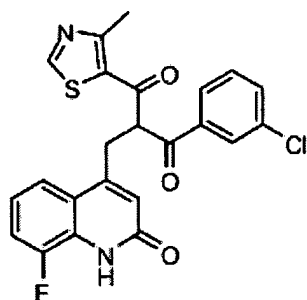


Etapa 1: 1-(3-Clorofenil)-3-(4-metiltiazol-5-il)propano-1,3-diona



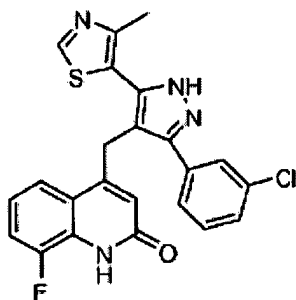
5 A uma solução (17 mmol, 1,2 eq) LDA em THF (20 mL) em -78°C foi adicionado 3-cloroacetofenona (2,3 g, mmol, 15 mmol, 10 eq). A solução foi aquecida a 0°C durante 20 min. Para isso, foi adicionado 4-metiltiazol-5-carbonil cloreto como uma pasta fluida de THF 100 mL. A mistura de reação foi aquecida em TA durante 10 min. Depois de 15 minutos em TA, a
10 mistura de reação foi vertida em um funil de separação contendo 0.3N HCl (100mL) e DCM (200ml). A camada orgânica foi concentrada para resíduo, retomada em EtOAc, filtrada para remover sais indesejados, e concentrada. Purificação por
15 cromatografia de sílica gel (Gradiente: 0% a 25% EtOAc: Hexanos) deu 1-(3-clorofenil)-3-(metiltiazol-4-5-il)propano-1,3-diono (550mg) como um sólido branco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,82 (s, 1H), 7,89 (t, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 6,49 (s, 1H) , 2,83 (s, 3H). LCMS: 280,3
20 (M + H)+.

Etapa 2: 1-(3-Clorofenil)-2-((8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-3-(4-metiltiazol-5-il)propano-1,3-Diona



Para uma solução de 1-(3-clorofenil)-3-(4-metiltiazol-5-il)propano-1,3-diona (140 mg, 0,50 mmol) em THF (2 mL) a -78°C foi adicionado LDA (0,27 ml de solução 2M, 5 em THF, 1,1 eq). A mistura de reação foi aquecida a 5°C, e 2-(terc-butildimetilsililóxi)-8-flúor-4-(iodometil)quinolina (ver exemplo 46) (240mg, 0,55 mmol, 1,1 eq) foi adicionado a um lote. A solução foi aquecida a 60°C. Após 16 horas a 60°C, a mistura de reação foi vertida em um funil de separação 10 contendo tampão de fosfato (50mL, 1N, pH7) e DCM (50 mL). À camada orgânica isolada, foi adicionado TBAF (0.50mmol, 1eq). A solução foi então concentrada. Purificação por cromatografia de sílica gel (Gradiente: 0% a 100% EtOAc: Hexanos) deu 1-(3-clorofenil)-2-((8-flúor-2-oxo-1,2- 15 diidroquinolin-4-il)metil)-3-(4-Metiltiazol-5-il)propano-1,3-diona (15mg) como um sólido branco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,83 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,85-7,15 (m, 7H), 6,50 (s, 1H), 5,23 (t, 1H), 3,60 (m, 2H), 2,70 (s, 3H). LCMS: 454,7 (M + H)+.

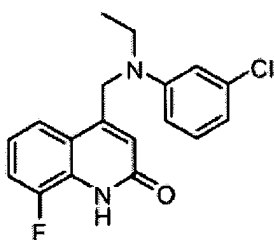
20 Etapa 3: 4-((3-(3-Clorofenil)-5-(4-metiltiazol-5-il)-1H-pirazol-4-il)metil)-8-fluorquinolin-2(1H)-ona



A uma solução de 1-(3-clorofenil)-2-((8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-3-(4-metiltiazol-5-il)propano-1,3-diona (15 mg, 33 μmol) em EtOH (200 dureza, 0,3 ml) foi adicionado hidrazina (30 μL , 1 mmol). A mistura de
 5 reação foi aquecida a 60°C por 2h, em seguida, resfriada a TA, e diluída com MeOH (1mL). Purificação por HPLC preparativo (Gradiente: 5% a 100% acetonitrila: água, 0,1% TFA) deu 4-((3-(3-clorofenil)-5-(4-metiltiazol-5-il)-1H-pirazol-4-il)metil)-8-fluorquinolin-2(1H)-ona (2 mg) como um
 10 sólido branco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 e CD_3OD) δ 8,60 (s, 1H), 7,45-7,03 (m, 8H), 6,12 (s, 2H), 2,35 (s, 3H). LCMS: 450,5 (M + H)+

EXEMPLO 167

4-[[(3-Clorofenil) (etil)amino]metil]-8-
 15 fluorquinolin-2(1H)-ona

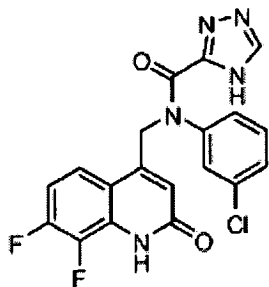


A uma suspensão de 4-((3-clorofenil)amino)metil}-8-fluorquinolin-2(1H)-ona (302 mg, 1 mmol) em EtOH (3 ml) e AcOH (3 ml) foi adicionado $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (636 mg, 3 mmol). A
 20 mistura de reação foi agitada em TA por 18h, e depois água (20 ml) foi adicionada. A mistura foi filtrada através de celite, lavada com água (2 x 20 mL), e seca sobre Na_2SO_4 e concentrada. A mistura de reação bruta foi purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano/acetato de
 25 etila = 70/30 para 30/70) para dar 4-[[(3-clorofenil) (etil)amino]metil]-8-fluorquinolin-2(1H)-ona (20 mg). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,40 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,58 (m, 2H), 6,48 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,48 (q, 2H), 1,26 (t,

3H). LCMS: 332 (M + H)+.

EXEMPLO 168

N-(3-Clorfenil)-N-[(7,8-diflúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil]-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



5

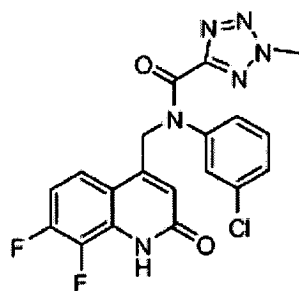
N-(3-Clorofenil)-N-[(7,8-Diflúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil]-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 43 usando 4-{[(3-clorofenil)amino]metil}-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e ácido 4H-1,2,4-triazol-3-carboxílico como materiais de partida. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,00 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,30 (m, 4H), 6,99 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,38 (m, 2H). LCMS: 415 (M + H)+.

10

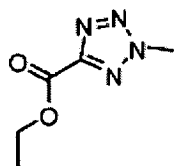
EXEMPLO 169

N-(3-Clorofenil)-N-[(7,8-difluoro-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil]-1H-tetrazol-5-carboxamida

15



Etapa 1: etil 2-metil-2H-tetrazol-5-carboxilato

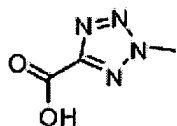


20

A etil 2H-tetrazol-5-carboxilato (1.97g, 12 mmol) em acetona/DMSO (5 ml/5 ml) foi adicionado iodometano (1,5

mL, 24 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 55°C durante 24h dando um precipitado espesso. Após resfriamento a TA, a mistura de reação foi vertida em 100 ml de EtOAc e foi lavada com água (100 ml). A camada orgânica foi separada e lavada com a camada aquosa EtOAc (3 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ e o solvente foi removido. O resíduo foi purificado por cromatografia líquida preparativa (coluna YMC; ACN/H₂O) para dar os dois regioisômeros metilados: (A) 1° eluindo fração (450 mg) e (B) 2° eluindo fração (316 mg). Experimentos de HMBC NMR indicaram que (B) foi o etil 2-metil-2H-tetrazol-5-carboxilato desejado. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,52 (q, 2H), 4,44 (s, 3H), 1,44 (t, 3H).

Etapa 2: ácido 2-metil-2H-tetrazol-5-carboxílico

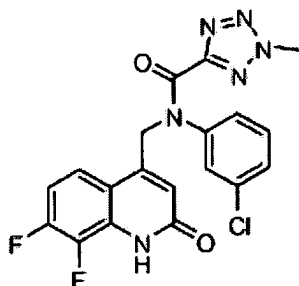


15

O etil 2-metil-2H-tetrazol-5-carboxilato foi então dissolvido em etanol e KOH (1M, 2 equivalentes) foi adicionado para dar um precipitado instantâneo. Depois de ter agitado durante 10 minutos, o etanol foi removido in-vácuo e HCl (1M, 15 mL)/etil acetato (20 mL) foi adicionado. A camada orgânica foi separada e lavada com a camada aquosa EtOAc (5 x 50 mL). As camadas orgânicas foram secas sobre Na₂SO₄ e o solvente foi removido para dar ácido 2-metil-2H-tetrazol-5-carboxílico como um sólido cristalino (260 mg).

25

Etapa 3: N-(3-Clorofenil)-N-[(7,8-Diflúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil]-1H-tetrazol-5-carboxamida

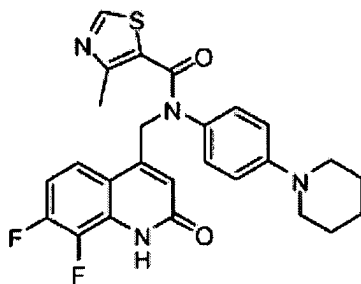


N-(3-Clorofenil)-N-[(7,8-Diflúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil]-1H-tetrazol-5-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 43 utilizando 4-[[[(3-clorofenil)amino]metil]-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e ácido 2-metil-2H-tetrazol-5-carboxílico como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,00 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,01 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,30 (s, 3H). LCMS: 431 (M + H)⁺

10

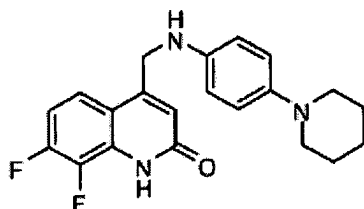
EXEMPLO 170

N-((7,8-Diflúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-4-metil-N-(4-(piperidin-1-il)fenil)tiazol-5-carboxamida



15

Etapa 1: 7,8-Diflúor-4-((4-(piperidin-1-il)fenilamino)metil)quinolin-2(1H)-ona

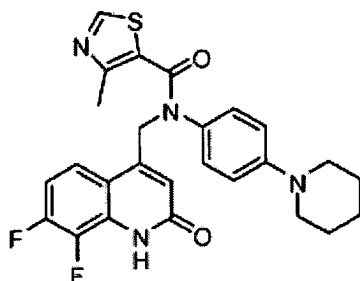


7,8-Diflúor-4-((4-(piperidin-1-il)fenilamino)metil)quinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 43, etapa 4 usando 4-(bromometil)-7,8-

20

5 difluorquinolin-2(1H)-ona e 4-(piperidin-1-il)anilina como materiais de partida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,95 (br s, 1H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,39-7,26 (m, 3H), 6,81 (br s, 1H), 6,69 (d, 2H), 6,35 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,50-3,35 (m, 4H), 1,90-1,70 (m, 5H), 1,55-1,48 (m, 1H). LCMS: 369,80 (M + H)+.

Etapa 2: N-((7,8-Diflúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-4-metil-N-(4-(piperidin-1-il)fenil)-tiazol-5-carboxamida



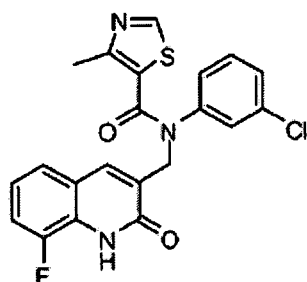
10

N-((7,8-Diflúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-4-metil-N-(4-(piperidin-1-il)fenil)tiazol-5-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 26 usando

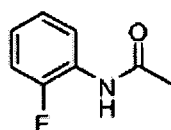
15 -7,8-diflúor-4-((4-(piperidin-1-il)fenilamino)metil)quinolin-2(1H)-ona e ácido 4-metiltiazol-5-carboxílico como materiais de partida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,00 (br s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 6,98-6,96 (m, 2H), 6,90-6,80 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,16-3,08 (m, 4H), 2,46 (s, 3H),
20 1,60-1,46 (m, 6H). LCMS: 496,4 (M + H)+.

EXEMPLO 171

N-(3-Clorofenil)-N-((8-flúor-2-óxi-1,2-diidroquinolin-3il)metil)-4-metiltiazol-5-carboxamida

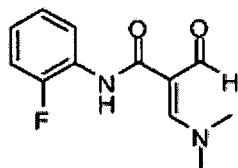


Etapa 1: N-(2-Fluorfenil)acetamida



A uma solução de 2-fluoranilina (5.0g, 45,05 mmol) em DCM (225 ml) foi adicionado anidrido acético (4,09mL, 45,05 mmol) e trietilamina (7,55mL, 54,05 mmol). A solução foi agitada em TA por 6h. A mistura de reação foi concentrada, diluída com acetato de etila, e lavada com 1N HCl (2 x 50 mL). A solução orgânica foi seca (Na₂SO₄) e concentrada para fornecer N-(2-fluorfenil)acetamida (6,20 g, 90%) como um sólido branco. LCMS: 153,99 (M + H)⁺.

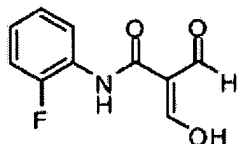
Etapa 2: 3-(Dimetilamino)-N-(2-fluorfenil)-2-formilacrilamida



Dimetilformamida (3,79mL, 49,02 mmol) foi resfriado a 0°C em um frasco e cloreto de fosforila (19,44 mL, 137,3 mmol) foi adicionado em gotas durante 10 min. A esta solução foi adicionado N-(2-fluorfenil)acetamida (3,0g, 19,6 mmol), a reação foi agitada durante 10 minutos a 0°C em seguida aquecida a 55°C por 1,5h, em seguida, resfriada a TA e vertida em água com gelo (200ml) e agitada por 30 min. À reação foi adicionada uma solução a 0°C de 1N hidróxido de sódio até que a reação alcançou pH 9. A reação foi extraída com clorofórmio (3 x 50mL). A camada orgânica foi seca

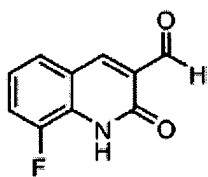
(MgSO₄) e evaporada a dar um óleo marrom. Trituração com hexanos forneceu 3-(dimetilamino)-N-(2-fluorfenil)-2-formilacrilamida como um sólido marrom (1,38g, 32%). LCMS: 236,97 (M + H)⁺.

5 Etapa 3: N-(2-Fluorfenil)-2-3-formil-hydroxyacrylamide



A uma solução de 3-(dimetilamino)-N-(2-fluorfenil)-2-formilacrilamida (1,0 g, 4,24 mmol) em etanol (10ml) foi
 10 adicionado 1N hidróxido de sódio (10ml). A solução foi agitada a 90°C durante 5 min. Em resfriamento a mistura foi vertida no gelo e acidificada com conc.HCl. Após 30 min o precipitado foi filtrado, lavado com água e seco para fornecer N-(2-fluorfenil)-2-formil-3-hidroxiacrilamida como
 15 um sólido esbranquiçado (53,1 mg, 60%). LCMS: 209,96 (M + H)⁺.

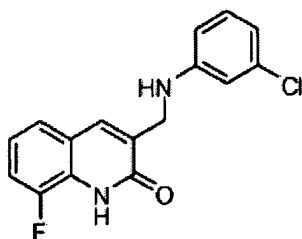
Etapa 4: 8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolina-3-carbaldeído



20 A um tubo selado contendo N-(2-fluorfenil)-2-3-formil-hidroxiacrilamida (1,0g, 4.78 mmol) foi adicionado ácido polifosfórico (5 g, 60,97 mmol). A reação foi aquecida a 140°C durante 10 min e, em seguida, resfriada a 70°C, sobre ela foi adicionado gelo. A solução resultante foi diluída com
 25 água (30mL) e agitada durante 30 min. O precipitado foi filtrado, lavado com DCM (10ml) e depois com metanol (10ml). O precipitado foi coletado para fornecer 8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolina-3-carbaldeído (365,5 mg, 40%). LCMS: 191,93

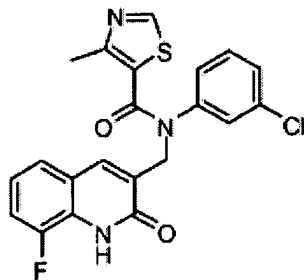
(M + H)+.

Etapa 5: 3-((3-Clorofenilamino)metil)-8-fluorquinolin-2(1H)-ona



5 A uma solução de 8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolina-3-carbaldeído (100 mg, 0,5 mmol) em 10% metanol/90% diclorometano (3mL) foi adicionado 3-cloroanilina (86,4 mg, 0,68 mmol). A mistura de reação foi agitada por 1h e triacetóxi boroidreto de sódio (276 mg, 1,31 mmol) foi
10 adicionado. A solução foi agitada em TA por 4h. A mistura de reação foi concentrada, diluída com acetato de etila, e lavada com bicarbonato de sódio saturado (2 x 50mL), em seguida com 1N HCl (2 x 50 mL). A solução orgânica foi seca (Na2SO4) e concentrada para fornecer 3-((3-clorofenilamino)metil)-8-fluorquinolin-2-(1H)-ona como um
15 sólido castanho (94,9 mg, 60%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,64 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,15-7,13 (m, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,67-6,64 (m, 1H), 6,52 (dd, 1H), 4,37 (s, 2H); LCMS: 302,96 (M + H)+

20 Etapa 6: N-(3-Clorofenil)-N-((8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-3-il)metil)-4-metiltiazol-5-carboxamida

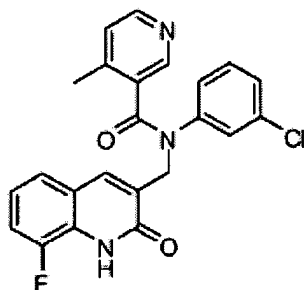


N-(3-Clorofenil)-N-((8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-3-il)metil)-4-metiltiazol-5-carboxamida foi

sintetizado como descrito no EXEMPLO 26 usando 3-((3-clorofenilamino)metil)-8-fluorquinolin-2-(1H)-ona e ácido 4-metiltiazol-5-carboxílico como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,93 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,39-7,27 (m, 4H), 7,17-7,10 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 2,42 (s, 3H). LCMS: 428 (M + H)⁺.

EXEMPLO 172

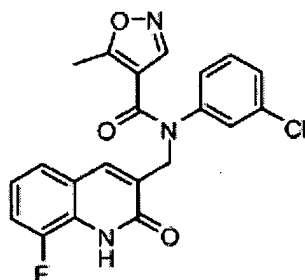
N-(3-Clorofenil)-N-((8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-3-il)metil)-4-metilnicotinamida



N-(3-Clorofenil)-N-((8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-3-il)metil)-4-metilnicotinamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 26 usando 3-((3-clorofenilamino)metil)-8-fluorquinolin-2-(1H)-ona e ácido 4-metilpiridina-3-carboxílico como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, Sal TFA) δ 9,99 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,42-7,41 (m, 1H), 7,30-7,24 (m, 2H), 7,20-7,06 (m, 5H), 5,14 (s, 2H), 2,64 (s, 3H). LCMS: 422.42 (M + H)⁺.

EXEMPLO 173

N-(3-Clorofenil)-N-((8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-3-il)metil)-5-metilisoxazol-4-carboxamida

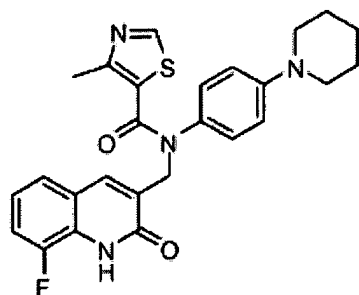


N-(3-Clorofenil)-N-((8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-3-il)metil)-5-metilisoxazol-4-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 26 usando 3-((3-clorofenilamino)metil)-8-fluorquinolin-2-(1H)-ona e ácido 5-metilisoxazol-4-carboxílico como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,35-7,24 (m, 4H), 7,21-7,16 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 2,67 (s, 3H). LCMS: 412,05 (M + H)⁺.

10

EXEMPLO 174

N-((8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-3-il)metil)-4-metil-N-(piperidin-1-il)feniltiazol-5-carboxamida



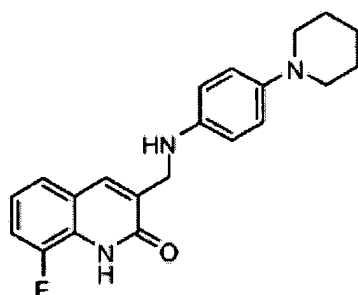
Etapa

1:

8-flúor-3-((4-(piperidin-1-

15

il)fenilamino)metil)quinolin-2(1H)-ona



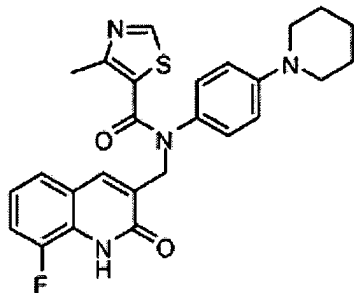
8-flúor-3-((4-(piperidin-1-

20

il)fenilamino)metil)quinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 171, etapa 5 usando N-(4-aminofenil)piperidina e 8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolina-3-carbaldeído como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,15 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 1H), 6,85 (d, 2H), 6,61 (d, 2H),

4,33 (s, 2H), 2,98-2,95 (m, 4H), 1,71-1,62 (m, 4H), 1,55-1,50 (m, 3H). LCMS: 351,80 (M + H)+

Etapa 2: N-((8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-3-il)metil)-4-metil-N-(piperidin-1-il)feniltiazol-5-carboxamida



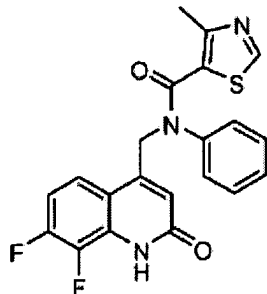
5

N-((8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-3-il)metil)-4-metil-N-(piperidin-1-il)feniltiazol-5-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 26 utilizando 8-flúor-3-((4-(piperidin-1-il)fenilamino)metil)quinolin-2(1H)-ona e ácido metiltiazol-5-carboxílico como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,92 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,39-7,30 (m, 1H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 1H), 7,05-9,60 (m, 1H), 5,74 (s, 2H), 3,20-3,10 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 1,60-1,52 (m, 4H), 1,50-1,45 (m, 3H).

15 LCMS: 477 (M + H)+.

EXEMPLO 175

N-Fenil-N-((7,8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-4-metiltiazol-5-carboxamida



20

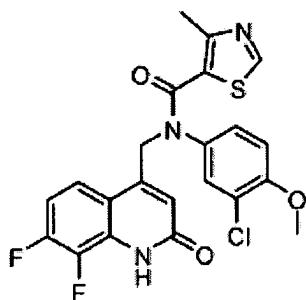
N-Fenil-N-((7,8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-4-metiltiazol-5-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 43 usando 4-(bromometil)-7,8-Difluorquinolin-2(1H)-ona, anilina, e ácido metiltiazol-5-

carboxílico como materiais de partida. ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 11,95 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,75-7,65 (m, 1H), 7,45-7,15 (m, 5H), 6,35 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 2,48 (s, 3H). LCMS: 412,1 (M + H)+.

5

EXEMPLO 176

N-(3-Cloro-4-metoxifenil)-N-((7,8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-4-metiltiazol-5-carboxamida



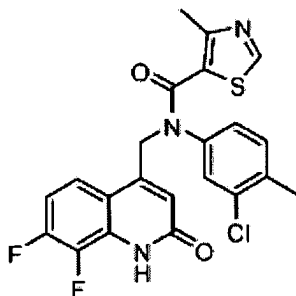
N-(3-cloro-4-metoxifenil)-N-((8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-4-metiltiazol-5-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 43 usando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona, 3-cloro-4-metoxianilina, e ácido 4-metiltiazol-5-carboxílico como materiais de partida. ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 12,00 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,77-7,65 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,40-7,31 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,48 (s, 3H). LCMS: 476,1 (M + H)+.

15

EXEMPLO 177

N-(3-Cloro-4-metilfenil)-N-((7,8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-4-metiltiazol-5-carboxamida

20

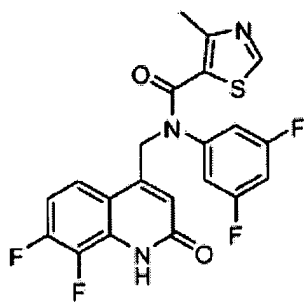


N-(3-cloro-4-metilfenil)-N-((8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-4-metiltiazol-5-carboxamida foi

sintetizado como descrito no EXEMPLO 43 usando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona, 3-cloro 4-metilanilina, e ácido 4-metiltiazol-5-carboxílico como materials de partida. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 12,01 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,70-7,65 (m, 1H), 7,77-7,61 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,40-7,25 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,22 (s, 3H). LCMS: 460,1 (M + H)⁺.

EXEMPLO 178

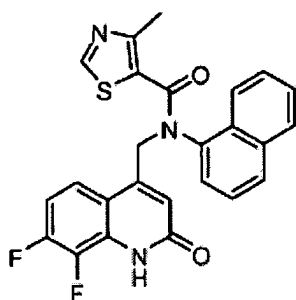
N-(3,5-Difluorfenil)-N-((7,8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-4-metiltiazol-5-carboxamida



N-(3,5-Difluorfenil)-N-((7,8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-4-metiltiazol-5-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 43 usando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona, 3,5-difluoranilina, e ácido tiazol-5-carboxílico como materiais de partida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,08 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,46-7,38 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 3H), 6,42 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 2,48 (s, 3H). LCMS: 448,1 (M + H)⁺.

EXEMPLO 179

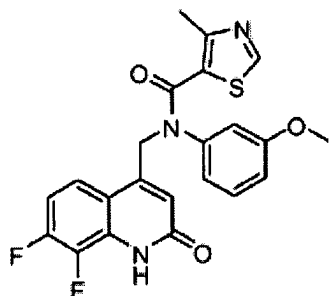
N-(1-Naftaleno)-N-((7,8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-4-metiltiazol-5-carboxamida



N-(1-Naftaleno)-N-((7,8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-4-metiltiazol-5-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 43 utilizando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona, naftalen-1-amina, e ácido 4-metiltiazol-5-carboxílico como materiais de partida. ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 12,05 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,99-7,95 (d, 1H), 7,85-7,25 (m, 7H), 6,45 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 2,48 (s, 3H). LCMS: 462,1 (M + H)+

EXEMPLO 180

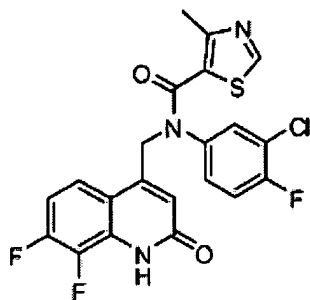
N-(3-Metoxilfenil)-N-((7,8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-4-metiltiazol-5-carboxamida



N-(3-Metoxilfenil)-N-((7,8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-4-metiltiazol-5-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 43 utilizando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona, 3-metoxianilina, e ácido tiazol-5-carboxílico como materiais de partida. LCMS: 442,1 (M + H)+.

EXEMPLO 181

N-(3-cloro-4-fluorfenil)-N-((7,8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-4-metiltiazol-5-carboxamida

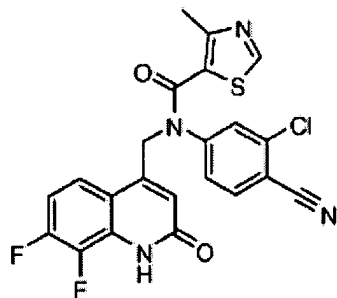


N-(3-cloro-4-fluorfenil)-N-((7,8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-4-metiltiazol-5-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 43 usando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona, 3-cloro-4-fluoranilina, e ácido 4-metiltiazol-5-carboxílico como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,00 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,72-7,69 (m, 2H), 7,30-7,29 (m, 2H), 7,14-7,12 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 2,49 (s, 3H).

LCMS: 464,0 (M + H)+.

EXEMPLO 182

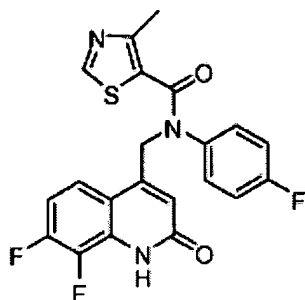
N-(3-cloro-4-cianofenil)-N-((7,8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-4-metiltiazol-5-carboxamida



N-(3-cloro-4-cianofenil)-N-((7,8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-4-metiltiazol-5-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 43 usando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona, 3-cloro-4-cianoanilina, e ácido 4-metiltiazol-5-carboxílico como materiais de partida. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 12,05 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,99-7,95 (d, 1H), 7,85-7,25 (m, 4H), 6,25 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 2,47 (s, 3H). LCMS: 471,1 (M + H)+.

EXEMPLO 183

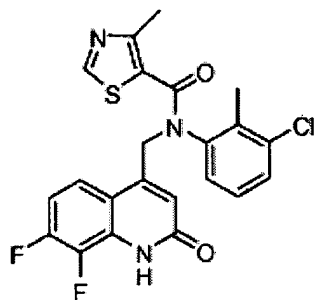
N-(4-Fluorolfenil)-N-((7,8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-4-metiltiazol-5-carboxamida



N-(4-Fluorfenil)-N-((7,8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-4-metiltiazol-5-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 43 utilizando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona, 4-fluoranilina, e ácido tiazol-5-carboxílico como materiais de partida. LCMS: 430,1 (M + H)+.

EXEMPLO 184

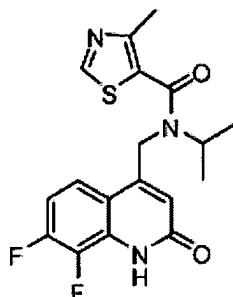
N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-((7,8-Diflúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-4-metiltiazol-5-carboxamida



N-(3-cloro-2-metilfenil)-N-((7,8-Diflúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-4-metiltiazol-5-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 43 usando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona, 3-cloro-2-metilanilina, e ácido tiazol-5-carboxílico como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8,12/06 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,45-7,43 (d, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,20-7,18 (d, 1H), 7,02-7,00 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,51 (d, 1H), 4,85 (d, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,02 (s, 3H). LCMS: 460,1 (M + H)+.

EXEMPLO 185

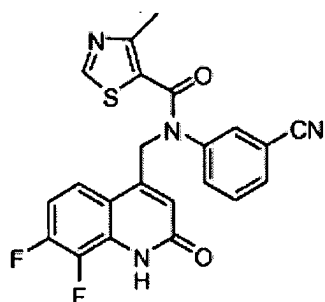
N- (Isopropylamino) -N- ((7,8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil) -4-metiltiazol-5-carboxamida



5 N- (Isopropylamino) -N- ((7,8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil) -4-metiltiazol-5-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 43 usando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona, isopropilamina, e ácido tiazol-5-carboxílico como materiais de partida. ¹H NMR
10 (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,02 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7,75 (brs, 1H), 7,30-7,28 (dd, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,10 (brs, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,16 (d, 6H). LCMS: 378 (M + H)⁺.

EXEMPLO 186

15 N- (3-Cianofenil) -N- ((7,8-Diflúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil) -4-metiltiazol-5-carboxamida

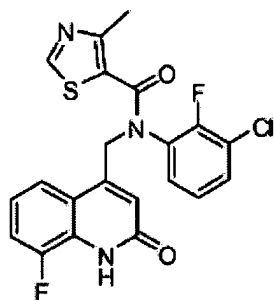


20 N- (3-Cianofenil) -N- ((7,8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil) -4-metiltiazol-5-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 43 utilizando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona, 3-cianoanilina, e ácido tiazol-5-carboxílico como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,03 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,66-7,78 (m, 2H), 7,45-7,44 (m, 2H), 7,37 -7,26 (M,

1H), 6,40 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 2,48 (s, 3H). LCMS: 437,1 (M + H)+.

EXEMPLO 187

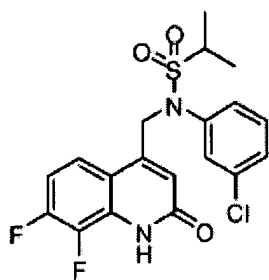
N-(3-cloro-2-fluorfenil)-N-((8-flúor-2-oxo-1,2-
5 diidroquinolin-4-il)metil)-4-metiltiazol-5-carboxamida



N-(3-cloro-2-fluorfenil)-N-((8-flúor-2-oxo-1,2-
diidroquinolin-4-il)metil)-4-metiltiazol-5-carboxamida foi
sintetizado como descrito no EXEMPLO 43 usando 4-
10 (bromometil)-8-fluorquinolin-2(1H)-ona, 3-cloro-2-
fluoranilina, e ácido tiazol-5-carboxílico como materiais de
partida. LCMS: 446 (M + H)+.

EXEMPLO 188

N-(3-Clorofenil)-N-((7,8-Diflúor-2-oxo-1,2-
15 diidroquinolin-4-il)metil)propano-2-sulfonamida

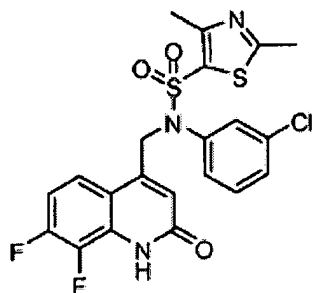


N-(3-Clorofenil)-N-((7,8-Diflúor-2-oxo-1,2-
diidroquinolin-4-il)metil)propano-2-sulfonamida foi
sintetizado como descrito no exemplo 42 usando N-(3-
20 clorofenil)propano-2-sulfonamida e 4-(bromometil)-7,8-
difluorquinolin-2(1H)-ona como materiais de partida. ¹H NMR
(400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,95 (s, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,60 (m,
1H), 7,44 (m, 1H), 7,35 (m, 3H), 6,43 (s, 1H), 5,29 (s, 2H),

3,50 (M, 1H), 1,30 (d, 6H). LCMS: 426 (M + H)+.

EXEMPLO 189

N-(3-Clorofenil)-N-((7,8-Diflúor-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-il)metil)-2,4-dimetiltiazol-5-sulfonamida



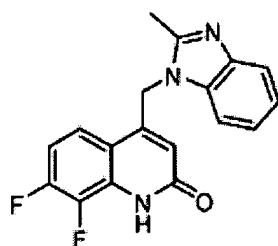
5

N-(3-Clorofenil)-N-((7,8-difluor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-2,4-dimetiltiazol-5-sulfonamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 42, usando 4 Etapa 3-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e N-(3-clorofenil)-2,4-dimetiltiazol-5-sulfonamida como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,95 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,46-7,38 (m, 3H), 7,21-7,18 (m, 1H), 6,56-6,42 (d, 2H), 5,12 (s, 2H), 2,68 (s, 3H) 2,15 (s, 3H). LCMS: 496 (M + H)+.

15

EXEMPLO 190

7,8-Diflúor-4-((2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona



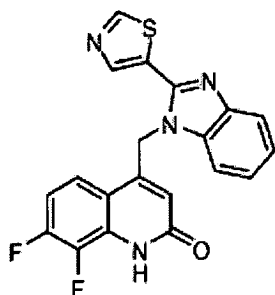
7,8-Diflúor-4-((2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 118 usando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 2-metil-1H-benzo[d]imidazol (disponíveis comercialmente) como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, sal HCl) δ 12,11 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,80 (d,

20

1H), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,60-7,52 (m, 2H), 7,49 (q, 1H), 6,08 (s, 2H), 5,59 (s, 1H), 2,83 (s, 3H). LCMS: 326 (M + H)+.

EXEMPLO 191

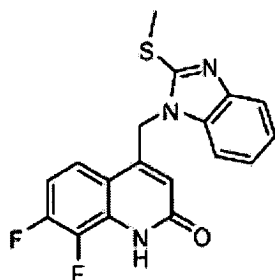
7,8-Diflúor-4-((2-(tiazol-5-il)-1H-
5 benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona



7,8-Diflúor-4-((2-(tiazol-5-il)-1H-
benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona foi
sintetizado como descrito no exemplo 118 utilizando 4-
10 (bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 5-(1H
benzo[d]imidazol-2-il)tiazol como materiais de partida. 1H
NMR (400 MHz, DMSO-d₆, sal HCl) δ 9,28 (s, 1H), 8,25 (s, 1H),
7,83-7,80 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,44-7,36 (m, 3H), 6,10 (s,
2H), 5,31 (s, 1H). LCMS: 395 (M + H)+.

15 EXEMPLO 192

7,8-Diflúor-4-((2-(metiltio)-1H-benzo[d]imidazol-1-
il)metil)quinolin-2(1H)-ona

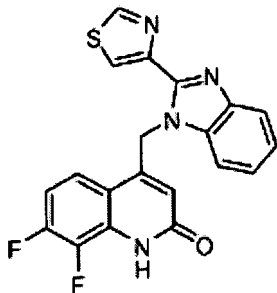


7,8-Diflúor-4-((2-(metiltio)-1H-benzo[d]imidazol-1-
20 il)metil)quinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no
EXEMPLO 118 usando 4-(bromometil)-7,8-Difluorquinolin-2(1H)-
ona e 2-(metiltio)-1H-benzo[d]imidazol (disponíveis
comercialmente) como materiais de partida. 1H NMR (400 MHz,

DMSO-d₆, sal HCl) δ 12,05 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,22 -7,16 (M, 2H), 5,71 (s, 2H), 5,18 (s, 1H), 2,72 (s, 3H). LCMS: 357 (M)+.

EXEMPLO 193

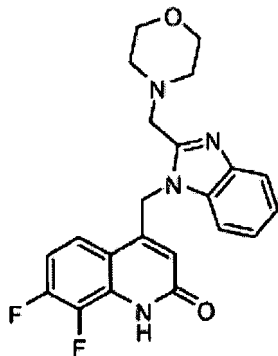
5 7,8-Diflúor-4-((2-(tiazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona



7,8-Diflúor-4-((2-(tiazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 118 usando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)tiazol como materiais de partida. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, sal HCl) δ 9,24 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,47-7,40 (m, 3H), 6,39 (s, 2H), 5,41 (s, 1H). LCMS: 395 (M + H)+.

EXEMPLO 194

7,8-Diflúor-4-((2-(morfolinometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona

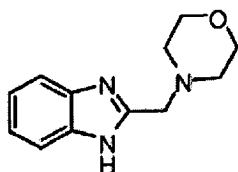


20

Etapa

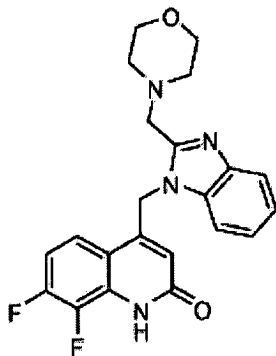
1:

4-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)morfolina



Uma mistura de 2-(clorometil)-1H-benzo[d]imidazol (500mg, 3 mmol), morfolina (0,26 ml, 3 mmol), e Et₃N (0,6 ml, 4,5 mmol) em DMF (4 mL) foi agitada em TA por 3h. O solvente
 5 foi removido e o resíduo foi dividido entre EtOAc e salmoura. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 30 mL). Os orgânicos foram combinados, secos sobre Na₂SO₄, filtrados, e evaporados até à secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluindo com DCM/MeOH)
 10 para fornecer 317 mg de 4-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)morfolina como um sólido amarelo. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,21 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,13-7,09 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,58 (m, 4H), 2,42 (m, 4H).

Etapa 2: 7,8-Diflúor-4-((2-(morfolinometil)-1H-
 15 benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona

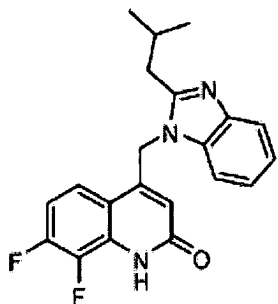


7,8-Diflúor-4-((2-(morfolinometil)-1H-
 benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona foi
 sintetizado como descrito no EXEMPLO 118 usando 4-
 20 (bromometil)-7,8-Difluorquinolin-2(1H)-ona e 4-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)morfolina como materiais de partida. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, sal HCl) δ 7,84-7,82 (m, 1H), 7,79-7,76 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,50-7,43 (m, 1H), 7,39-7,34 (m, 2H), 6,11 (s, 2H), 5,09 (s, 1H), 7,71 (s, 2H),

3,86 (BS, 4H), 3,39 (BS, 4H). LCMS: 411 (M + H)+.

EXEMPLO 195

7,8-Diflúor-4-((2-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona

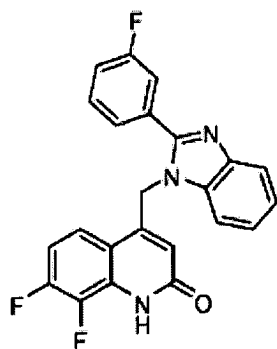


5

7,8-Diflúor-4-((2-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 118 usando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 2-isobutil-1H-benzo[d]imidazol como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, sal HCl) δ 12,21 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,81-7,74 (m, 2H), 7,61-7,46 (m, 3H), 6,12 (s, 2H), 5,46 (s, 1H), 3,01 (d, 2H), 2,21 (m, 1H), 0,97 (d, 6H).

EXEMPLO 196

7,8-Diflúor-4-((2-(3-fluorfenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona

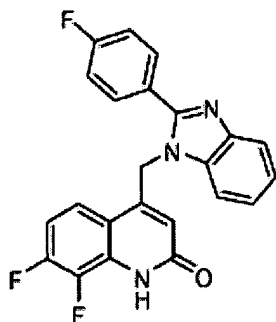


7,8-Diflúor-4-((2-(3-fluorfenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 118 usando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 2-(3-fluorfenil)-1H-benzo[d]imidazol como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, sal HCl) δ 7,90 (d, 1H), 7,74-7,47

(m, 8H), 7,45-7,34 (m, 1H), 5,97 (s, 2H), 5,72 (s, 1H). LCMS: 406 (M + H)+.

EXEMPLO 197

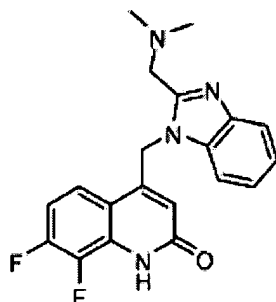
7,8-Diflúor-4-((2-(4-fluorfenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona



7,8-Diflúor-4-((2-(4-fluorfenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 118 usando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 2-(4-fluorfenil)-1H-benzo[d]imidazol como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,78-7,72 (m, 3H), 7,42-7,22 (m, 6H), 6,78 (m, 1H), 5,67 (s, 2H), 5.23 (s, 1H).

EXEMPLO 198

4-((2-((Dimetilamino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona



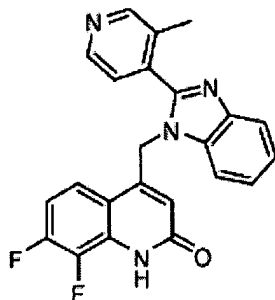
4-((2-((Dimetilamino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 194 usando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N,N-dimetilmetanamina como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz,

DMSO-d₆, sal HCl) δ 11,06 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,87-75 (m, 1H), 7,62-7,60 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 6,05 (s, 2H), 5,07 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 2,93 (s, 6H).

5

EXEMPLO 199

7,8-Diflúor-4-((2-(3-metilpiridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona

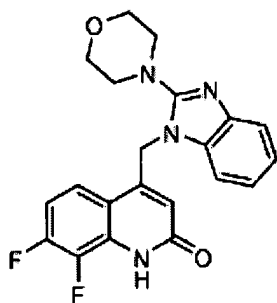


7,8-Diflúor-4-((2-(3-metilpiridin-4-il)-1H-

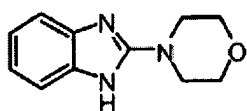
10 benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 118 utilizando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 2-(3-metilpiridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, sal HCl) δ 8,97 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 7,94-7,90 (m, 2H), 7,70-7,67 (m, 1H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 1H), 5,81 (s, 2H), 5,52 (s, 1H), 2,44 (s, 3H). LCMS: 403 (M + H)⁺

EXEMPLO 200

20 7,8-Diflúor-4-((2-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona

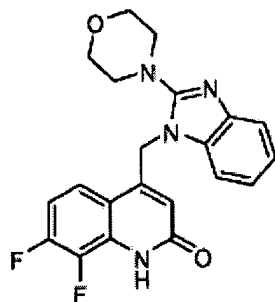


Etapas 1: 4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)morfolina



Uma mistura de 2-cloro-1H-benzo[d]imidazol (500mg, 3,27 mmol), morfolina (0,57 ml, 6,55 mmol) em DMF (10 mL) foi aquecida no microondas (15 min, 150°C). O solvente foi removido e o resíduo foi dividido entre EtOAc e salmoura. A fase aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 30 mL). As matérias orgânicas foram combinadas, secas sobre Na₂SO₄, filtradas, e evaporadas até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluindo com DCM/MeOH) para fornecer 235 mg de 4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)morfolina como um sólido branco. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,41 (s, 1H), 7,18 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 3,70 (m, 4H), 3,43 (m, 4H)

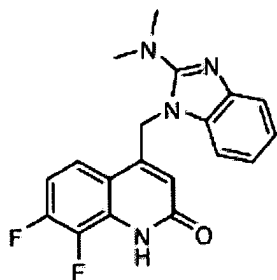
Etapa 2: 7,8-Diflúor-4-((2-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona



7,8-Diflúor-4-((2-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 118 usando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)morfolina como materiais de partida. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, sal HCl) δ 12,05 (s, 1H), 7,74-7,70 (m, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,44-7,31 (m, 4H), 6,33 (s, 1H), 5,71 (s, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,53 (m, 4H).

EXEMPLO 201

4-((2-(Dimetilamino)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona

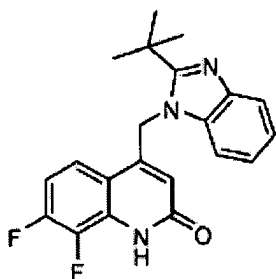


4-((2-(Dimetilamino)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 200 usando 4-(bromometil)-7,8-Difluorquinolin-2(1H)-ona e N,N-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-amina como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, sal HCl) δ 12,18 (s, 1H), 7,74-7,71 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,43-7,35 (m, 3H), 7,29-7,25 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,76 (s, 2H), 3,19 (s, 6H). LCMS: 355 (M + H)⁺.

10

EXEMPLO 202

4-((2-terc-butil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona



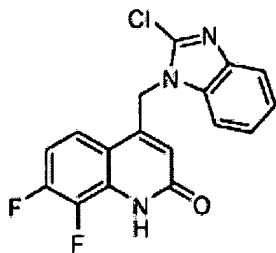
4-((2-terc-butil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 118 usando 4-(bromometil)-7,8-Difluorquinolin-2(1H)-ona e 2-terc-butil-1H-benzo[d]imidazol (disponíveis comercialmente) como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, sal HCl) δ 12,05 (s, 1H), 7,94-7,91 (m, 2H), 7,63-7,55 (m, 2H), 7,51-7,44 (m, 2H), 6,16 (s, 2H), 5,63 (s, 1H), 1,56 (s, 9H). LCMS: 368 (M + H)⁺.

20

EXEMPLO 203

4-((2-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7,8-

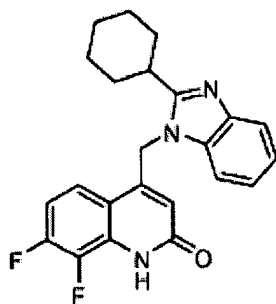
difluorquinolin-2(1H)-ona



4-((2-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no
 5 EXEMPLO 118 usando 4-(bromometil)-7,8-Difluorquinolin-2(1H)-ona e 2-cloro-1H-benzo[d]imidazol (disponíveis comercialmente) como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,08 (s, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,73-7,71 (m, 1H), 7,62-7,60 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 2H),
 10 5,89 (s, 2H), 5,17 (s, 1H). LCMS: 346 (M + H)⁺.

EXEMPLO 204

4-((2-Ciclohexil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona



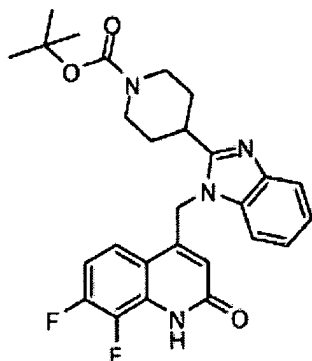
15 4-((2-Ciclohexil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 118 usando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 2-Ciclohexil-1H-benzo[d]imidazol como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, sal HCl) δ 12,15 (s, 1H),
 20 7,90 (d, 1H), 7,81-7,75 (m, 2H), 7,61-7,44 (m, 3H), 6,18 (s, 2H), 5,52 (s, 1H), 3,35 (m, 1H), 1,97-1,68 (m, 7H), 1,38-1,24 (m, 3H). LCMS: 394 (M + H)⁺.

EXEMPLO 205

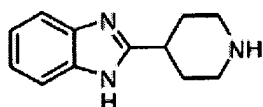
terc-butil

4-(1-((7,8-Diflúor-2-oxo-1,2-

diidroquinolin-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato



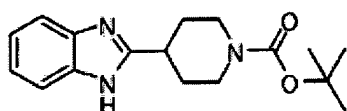
Etapa 1: 2-(Piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol



5

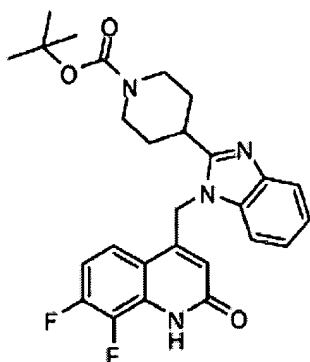
2-(Piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol foi sintetizado como descrito no exemplo 118, etapa 1 utilizando ácido piperidina-4-carboxílicos como material de partida. LCMS: 202 (M + H)+.

10 Etapa 2: terc-butil 4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato



15 Uma mistura de 2-(piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (210mg, 1,05 mmol), di-terc-butil dicarbonato (230 mg, 1,05 mmol) em DCM (5mL) foi agitada em TA por 2 h. O solvente foi removido o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (eluindo com EtOAc/Hexanos). LCMS: 302 (M + H)+.

20 Etapa 3: terc-Butil 4-(1-((7,8-Diflúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato



terc-butil

4-(1-((7,8-Diflúor-2-oxo-1,2-

diidroquinolin-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-

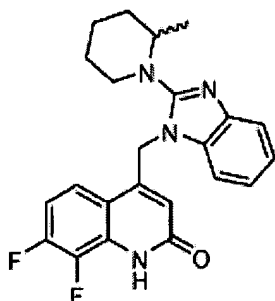
il)piperidina-1-carboxilato foi sintetizado como descrito no

5 EXEMPLO 118 usando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-
ona e 2-Ciclohexil-1H-benzo[d]imidazol como materiais de
partida. LCMS: 495 (M + H)+.

EXEMPLO 206

7,8-Diflúor-4-((2-(2-metilpiperidin-1-il)-1H-

10 benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona

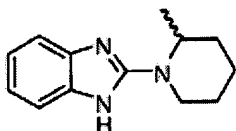


Etapla

1:

2-(2-Metilpiperidin-1-il)-1H-

benzo[d]imidazol



15

2-(2-Metilpiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol foi

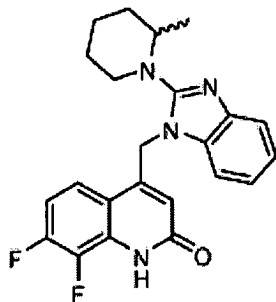
sintetizado como uma mistura racêmica como descrito no
exemplo 200, etapa 1 utilizando NMP como solvente e aquecendo

a mistura de reação a 250°C durante 30 min no microondas. 1H

NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.15 (s, 1H), 7,13 (m, 2H), 6,87

(m, 2H), 4,39 (m, 1H), 3,88 (d, 1H), 3,02 (t, 1H), 1,71-1,44 (m, 6H), 1,16 (d, 3H).

Etapa 2: 7,8-Diflúor-4-((2-(2-metilpiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona



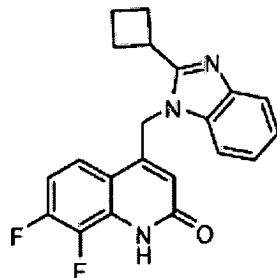
5

7,8-Diflúor-4-((2-(2-metilpiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como uma mistura racêmica como descrito no EXEMPLO 118 usando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 2-(2-metilpiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol racêmico como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, sal HCl) δ 12,21 (s, 1H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,42-7,36 (m, 3H), 7,31-7,27 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,66-5,52 (q, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,48-3,43 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,66-1,46 (m, 5H), 1,27 (d, 3H). LCMS: 409 (M + H)⁺.

15

EXEMPLO 207

4-((2-Ciclobutil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona



20

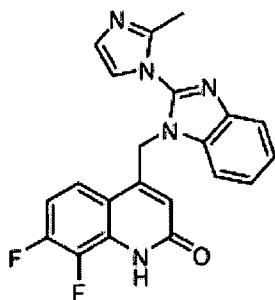
4-((2-Ciclobutil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 118 usando 4-(bromometil)-7,8-Difluorquinolin-2(1H)-ona e 2-ciclobutil-1H-benzo[d]imidazol como materiais

de partida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , sal HCl) δ 12,11 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,81-7,76 (m, 2H), 7,62-7,42 (m, 3H), 6,03 (s, 2H), 5,55 (s, 1H), 4,20 (m, 1H), 2,71-2,61 (m, 2H), 2,36-2,28 (m, 2H), 2,07-1,90 (m, 2H). LCMS: 366 (M + H)+.

5

EXEMPLO 208

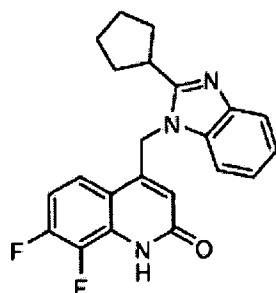
7,8-Diflúor-4-((2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona



10 7,8-Diflúor-4-((2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 206 usando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol como materiais de partida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , sal HCl) δ 12,05 (s, 1H), 7,91-7,89 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,72-7,69 (m, 2H), 7,57-7,54 (m, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 1H), 5,81 (s, 2H), 5,63 (s, 1H), 2,51 (s, 3H). LCMS: 393 (M + 2H)+

EXEMPLO 209

20 4-((2-Ciclopentil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona

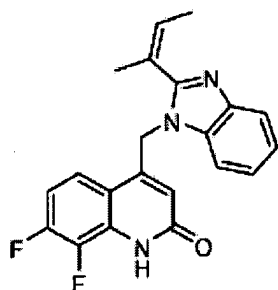


4-((2-Ciclopentil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito

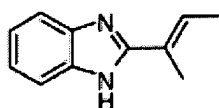
no EXEMPLO 118 usando 4-(bromometil)-7,8-Difluorquinolin-2(1H)-ona e como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, sal HCl) δ 12,11 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,81-7,77 (m, 2H), 7,60-7,43 (m, 3H), 6,14 (s, 2H), 5,53 (s, 1H), 3,68 (m, 1H), 2,11-2,07 (m, 2H), 2,04-1,95 (m, 2H), 1,89-1,82 (m, 2H), 1,68-1,63 (m, 2H). LCMS: 380 (M + H)+.

EXEMPLO 210

(E ou Z)-4-((2-(but-2-en-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona

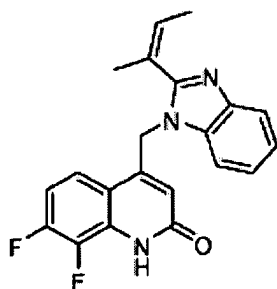


Etapa 1: (E ou Z)-2-(but-2-en-2-il)-1H-benzo[d]imidazol



(E ou Z)-2-(but-2-en-2-il)-1H-benzo[d]imidazol
inesperadamente foi sintetizado como descrito no exemplo 118, Etapa 1 usando 2-(2-metilciclopropil)-1H-benzo[d]imidazol como material de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,21 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,11-7,09 (m, 2H), 6,57 (m, 1H), 2,09 (m, 3H), 1,84 (d, 3H).

Etapa 2: (E ou Z)-4-((2-(but-2-en-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona

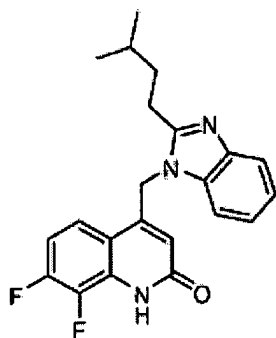


(E ou Z)-4-((2-(but-2-en-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 118 usando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e (E ou Z)-2-(but-2-en-2-il)-1H-benzo[d]imidazol como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, sal HCl) δ 12,05 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,78-7,70 (m, 2H), 7,61-7,52 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 1H), 6,28 (m, 1H), 5,95 (s, 2H), 5,86 (s, 1H), 2,11 (m, 3H), 1,84 (d, 3H). LCMS: 366 (M + H)+.

10

EXEMPLO 211

7,8-Diflúor-4-((2-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona



15

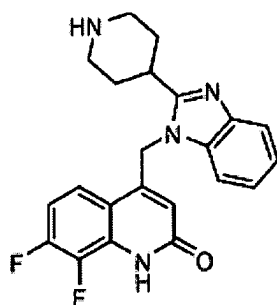
7,8-Diflúor-4-((2-isopentil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 118 usando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 2-isopentil-1H-benzo[d]imidazol como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, sal HCl) δ 12,10 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,81-7,77 (m, 2H), 7,61-7,43 (m, 3H), 6,12 (s, 2H), 5,53 (s, 1H), 3,16 (t, 2H), 1,72 (q, 2H), 1,63 (m, 1H), 0,89 (d, 6H). LCMS: 381 (M)+.

20

EXEMPLO 212

7,8-Diflúor-4-((2-(piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona

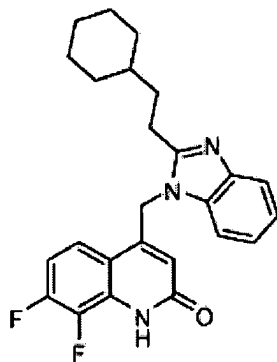
25



HCl (4M em 1,4-dioxano, 0,5 ml) foi adicionado a
 terc-butil 4-((1-((7,8-Difluor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-
 il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato
 5 (55mg, 0,11 mmol) dissolvido em DCM/MeOH (4:1, 5 ml) e a
 mistura resultante foi agitada em TA por 18 h. O solvente foi
 removido e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo
 (ACN/H₂O). LCMS: 395 (M + H)⁺.

EXEMPLO 213

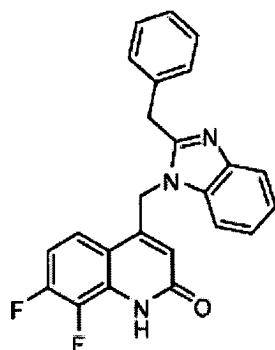
10 4-((2-(2-Cicloexiletil)-1H-benzo[d]imidazol-1-
 il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona



4-((2-(2-Cicloexiletil)-1H-benzo[d]imidazol-1-
 il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como
 15 descrito no EXEMPLO 118 usando 4-(bromometil)-7,8-
 difluorquinolin-2(1H)-ona e 2-(2-Cicloexiletil)-1H-
 benzo[d]imidazol como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz,
 DMSO-d₆, sal HCl) δ 12,05 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,83-7,78
 (m, 2H), 7,62-7,45 (m, 3H), 6,17 (s, 2H), 5,53 (s, 1H), 3,24-
 20 3,15 (m, 2H), 1,77-1,55 (m, 7H), 1,27-1,05 (m, 4H), 0,90-0,81
 (m, 2H). LCMS: 422 (M + H)⁺.

EXEMPLO 214

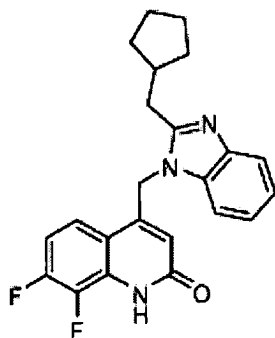
4-((2-benzil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona



4-((2-benzil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 118 usando 4-(bromometil)-7,8-Difluorquinolin-2(1H)-ona e 2-benzil-1H-benzo[d]imidazol como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, sal HCl) δ 11,96 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,60-7,50 (m, 2H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,33-7,31 (m, 2H), 7,14-7,12 (m, 3H), 6,13 (s, 2H), 5,03 (s, 1H), 4,68 (s, 2H). LCMS: 403 (M + 2H)+.

EXEMPLO 215

4-((2-(Ciclopentilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona

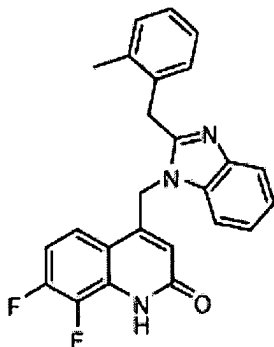


4-((2-(Ciclopentilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 118 usando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 2-(Ciclopentilmetil)-1H-benzo[d]imidazol como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, sal HCl) δ 12,10 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,81-7,77

(m, 2H), 7,63-7,45 (m, 3H), 6,15 (s, 2H), 5,45 (s, 1H), 3,24 (d, 2H), 2,43 (m, 1H), 1,77-1,73 (m, 2H), 1,65-1,61 (m, 2H), 1,51-1,47 (m, 2H), 1,28-1,22 (m, 2H). LCMS: 395 (M + 2H)+.

EXEMPLO 216

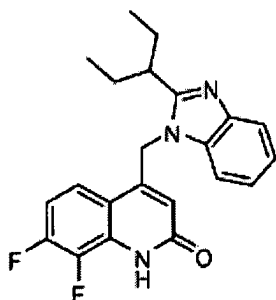
5 7,8-Diflúor-4-((2-(2-metilbenzil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona



7,8-Diflúor-4-((2-(2-metilbenzil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona foi
 10 sintetizado como descrito no EXEMPLO 118 usando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 2-(2-metilbenzil)-1H-benzo[d]imidazol como materiais de partida.
 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, sal HCl) δ 7,90-7,86 (m, 2H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 1H), 7,16 (d, 1H),
 15 7,09-7,05 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 6,13 (s, 2H), 5,30 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 2,20 (s, 3H). LCMS: 417 (M + 2H)+.

EXEMPLO 217

7,8-Diflúor-4-((2-(pentan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona



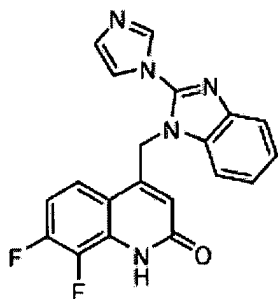
20

7,8-Diflúor-4-((2-(pentan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona foi

sintetizado como descrito no EXEMPLO 118 usando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 2-(pentan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, sal HCl) δ 12,21 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,85-7,80 (m, 2H), 7,64-7,44 (m, 3H), 6,19 (s, 2H), 5,40 (s, 1H), 3,40 (m, 1H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,89-1,82 (m, 2H), 0,82 (t, 6H). LCMS: 383 (M + 2H)+.

EXEMPLO 218

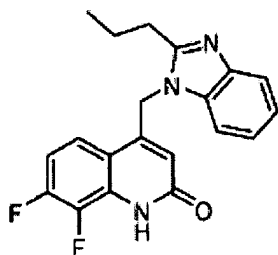
4-((2-(1H-Imidazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona



4-((2-(1H-Imidazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 200 usando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 2-(1H-imidazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, sal HCl) δ 12,05 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,86-7,82 (m, 2H), 7,68-7,65 (m, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,43-7,31 (m, 3H), 5,83 (s, 2H), 5,54 (s, 1H). LCMS: 378 (M + H)+

EXEMPLO 219

7,8-Diflúor-4-((2-propil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona

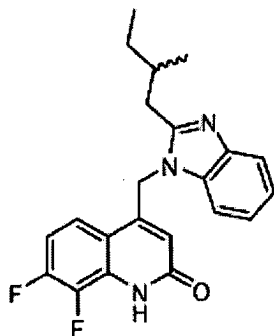


7,8-Diflúor-4-((2-propil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 118 usando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 2-propil-1H-Benzo[d]imidazol como materiais de partida.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, sal HCl) δ 12,19 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,61-7,43 (m, 3H), 6,12 (s, 2H), 5,53 (s, 1H), 3,17 (t, 2H), 1,85 (m, 2H), 0,98 (t, 3H). LCMS: 354 (M + H)+.

EXEMPLO 220

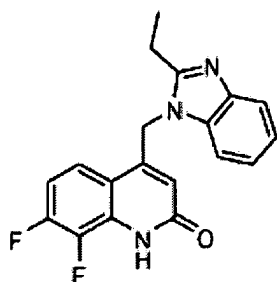
7,8-Diflúor-4-((2-(2-metilbutil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona



7,8-Diflúor-4-((2-(2-metilbutil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como uma mistura racêmica como descrito no EXEMPLO 118 utilizando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 2-(2-metilbutil)-1H-benzo[d]imidazol racêmico como materiais de partida. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, sal HCl) δ 12,05 (s, 1H), 7,86-7,82 (m, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,23-7,15 (m, 2H), 5,81 (s, 2H), 5,06 (s, 1H), 2,81-2,75 (m, 1H), 2,67-2,60 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,42-1,37 (m, 1H), 1,23-1,15 (m, 1H), 0,89 (d, 3H), 0,81 (t, 3H). LCMS: 382 (M + H)+.

EXEMPLO 221

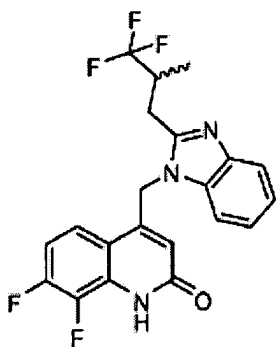
7,8-Diflúor-4-((2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona



7,8-Diflúor-4-((2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como uma mistura racêmica como descrito no EXEMPLO 118 usando 4-(bromometil)-
 5 7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 2-etil-1H-benzo[d]imidazol como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, sal HCl) δ 12,19 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,79-7,76 (m, 1H), 7,63-7,43 (m, 3H), 6,11 (s, 2H), 5,60 (s, 1H), 3,20 (q, 2H), 1,40 (t, 3H).

EXEMPLO 222

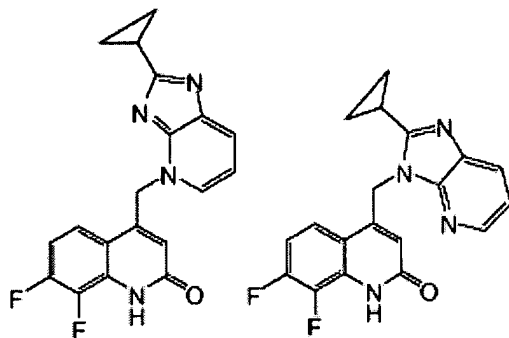
7,8-Diflúor-4-((2-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona



7,8-Diflúor-4-((2-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como uma mistura racêmica como descrito no EXEMPLO 118 usando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e (3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)-1H-benzo[d]imidazol racêmico como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, sal HCl) δ 12,05 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,80-7,76 (m, 1H),
 15 7,73 (d, 1H), 7,57-7,43 (m, 3H), 6,17-6,06 (m, 2H), 5,43 (s, 1H), 3,51-3,34 (m, 3H), 1,19 (d, 3H). LCMS: 422 (M + H)⁺.

EXEMPLO 223

4-[(2-ciclopropil-4H-imidazo[4,5-b]piridin-4-il)metil]-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 4-((2-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona



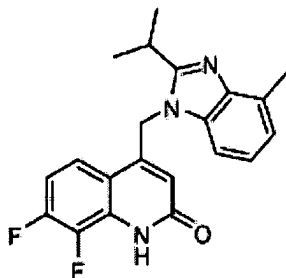
4-[(2-ciclopropil-4H-imidazo[4,5-b]piridin-4-il)metil]-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 4-((2-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona foram sintetizados como uma mistura como descrito no EXEMPLO 118 usando 2-ciclopropil-1H-imidazo[4,5-b]piridina e 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona como materiais de partida. Os 2 regioisômeros foram separados por cromatografia de fase reversa (ACN/H₂O):

Primeiro regioisômero de eluição: 4-[(2-ciclopropil-4H-imidazo[4,5-b]piridin-4-il)metil]-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆; Sal TFA) δ 12,21 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 7,85-7,73 (m, 2H), 7,43-7,34 (m, 1H), 6,24 (s, 2H), 5,83 (s, 1H), 2,41-2,33 (m, 1H), 1,39-1,21 (m, 4H). LCMS: 353 (M + H)⁺.

Segundo regioisômero de eluição: 4-((2-Ciclopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆; Sal TFA) δ 12,15 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,45-7,32 (m, 2H), 5,97 (s, 2H), 5,45 (s, 1H), 2,31 (m, 1H), 1,30-1,05 (m, 4H). LCMS: 353 (M + H)⁺.

EXEMPLO 224

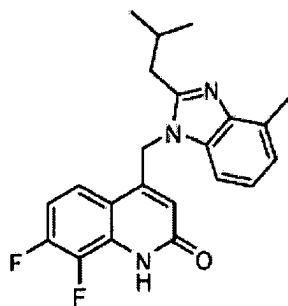
7,8-Diflúor-4-((2-isopropil-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona



5 7,8-Diflúor-4-((2-isopropil-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 118 usando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 2-isopropil-4-metil-1H-benzo[d]imidazol como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ e D₂O, sal HCl) δ 7,73 (m, 1H), 7,50-7,20 (m, 4H), 6,03 (s, 2H), 5,38 (s, 1H), 3,51 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,38 (d, 6H). LCMS: 368 (M + H)⁺.

EXEMPLO 225

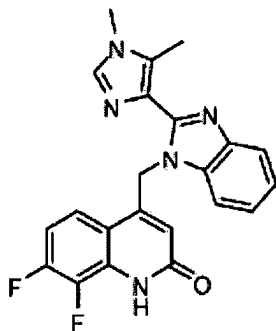
7,8-Diflúor-4-((2-isobutil-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona



15 7,8-Diflúor-4-((2-isobutil-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 118 usando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 2-isobutil-4-metil-1H-benzo[d]imidazol como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, sal HCl) δ 12,12 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,55-7,35 (m, 4H), 6,11 (s, 2H), 5,43 (s, 1H), 3,14 (d, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,21 (m, 1H), 0,95 (d, 6H). LCMS: 382 (M + H)⁺.

EXEMPLO 226

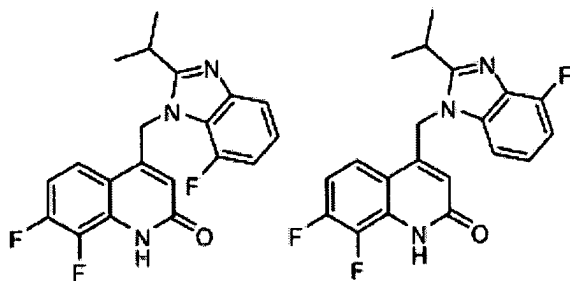
4-((2-(1,5-dimetil-1H-imidazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona



5 4-((2-(1,5-dimetil-1H-imidazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 118 usando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 2-(1,5-dimetil-1H-imidazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol como materiais de
10 partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, sal HCl) 12,05 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,52-7,33 (m, 3H), 6,27 (s, 2H), 5,50 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,59 (s, 3H). LCMS: 406 (M + H)⁺.

EXEMPLO 227

15 7,8-Diflúor-4-((4-flúor-2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona e 7,8-Diflúor-4-((7-flúor-2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona



20 7,8-Diflúor-4-((4-flúor-2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona e 7,8-Diflúor-4-((7-flúor-2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona

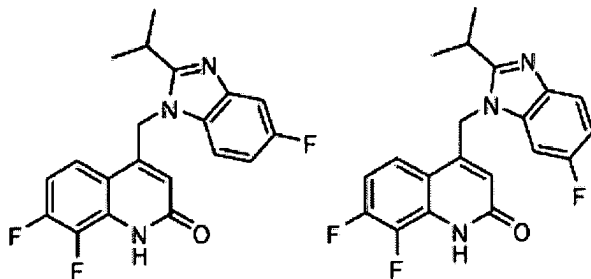
il)metil)quinolin-2(1H)-ona foram sintetizados como uma mistura como descrito no EXEMPLO 118 usando 4-flúor-2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol e 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona como materiais de partida. Os 2
5 regioisômeros foram separados por cromatografia de fase reversa (ACN/H₂O):

Primeiro regioisômero de eluição: 7,8-Diflúor-4-((4-flúor-2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, Sal TFA) δ 7,80 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,40-7,20 (m, 2H), 6,10 (s, 2H), 5,70 (s, 1H), 3,60 (m, 1H), 1,50 (d, 6H). LCMS: 372 (M + H)+.

Segundo regioisômero de eluição: 7,8-Diflúor-4-((7-fluoro-2-isopropil-1 H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, Sal TFA) δ 12,05 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 5,88 (s, 2H), 5,10 (s, 1H), 3,24 (m, 1H), 1,28 (d, 6H). LCMS: 372 (M + H)+.

EXEMPLO 228

20 7,8-Diflúor-4-((5-flúor-2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona e 7,8-Diflúor-4-((6-flúor-2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona



25 7,8-Diflúor-4-((5-flúor-2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona e 7,8-Diflúor-4-((6-flúor-2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona foram sintetizados como uma

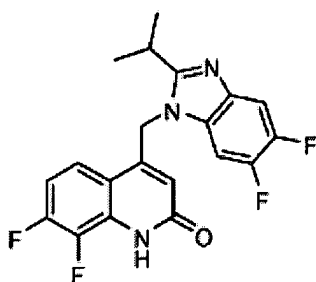
mistura como descrito no EXEMPLO 118 usando 5-flúor-2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol e 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona como materiais de partida. Os 2 regioisômeros foram separados por cromatografia de fase reversa (ACN/H₂O):

Primeiro regioisômero de eluição: 7,8-Diflúor-4-((5-flúor-2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona 1H NMR (400 MHz, CD₃OD, Sal TFA) δ 7,82 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,39-7,30 (m, 2H), 6,10 (s, 2H), 5,73 (s, 1H), 3,63 (m, 1H), 1,53 (d, 6H). LCMS: 372 (M + H)⁺.

Primeiro regioisômero de eluição: 7,8-Diflúor-4-((6-flúor-2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-one. 1H NMR (400 MHz, CD₃OD, Sal TFA) δ 7,88-7,78 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,43-7,28 (m, 2H), 6,06 (s, 2H), 5,64 (s, 1H), 3,54 (m, 1H), 1,48 (d, 6H). LCMS: 372 (M + H)⁺.

EXEMPLO 229

7,8-Diflúor-4-((5,6-Diflúor-2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona

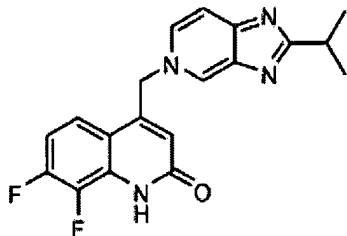


7,8-Diflúor-4-((5,6-Diflúor-2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no exemplo 118 utilizando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 5,6-Diflúor-2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol como materiais de partida. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, Sal TFA) δ 12,05 (s, 1H), 7,85-7,78 (m, 3H), 7,45 (m, 1H), 5,88 (s, 2H), 5,14 (s, 1H), 3,25 (m,

1H), 1,29 (d, 6H). LCMS: 390 (M + H)+.

EXEMPLO 230

7,8-Diflúor-4-((2-isopropil-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil)quinolin-2(1H)-ona



5

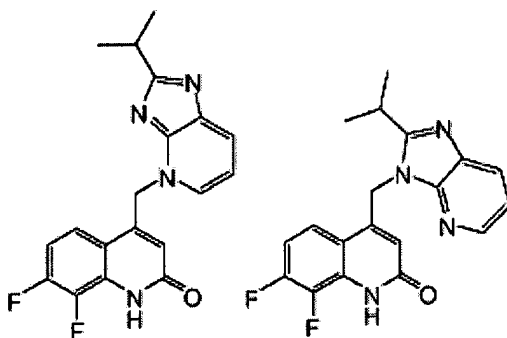
7,8-Diflúor-4-((2-isopropil-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil)quinolin-2(1H)-ona foi inesperadamente sintetizado como descrito no EXEMPLO 118 usando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 2-isopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridina como materiais de partida. 1H NMR (400 MHz, CD3OD, Sal TFA) δ 9,43 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,25 (s, 2H), 5,78 (s, 1H), 3,42 (m, 1H), 1,50 (d, 6H). LCMS: 355 (M + H)+.

10

EXEMPLO 231

7,8-Diflúor-4-[(2-isopropil-4H-imidazo[4,5-b]piridin-4-il)metil]quinolin-2(1H)-ona e 7,8-Diflúor-4-((2-isopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolin-2(1H)-ona

15



20

7,8-Diflúor-4-[(2-isopropil-4H-imidazo[4,5-b]piridin-4-il)metil]quinolin-2(1H)-ona e 7,8-Diflúor-4-((2-isopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolin-2(1H)-ona foram sintetizados como uma mistura como descrito no

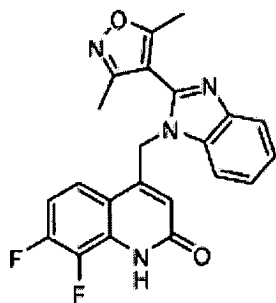
EXEMPLO 118 usando 2-isopropil-1H-imidazo[4,5-b]piridina e 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona como materiais de partida. Os 2 regioisômeros foram separados por cromatografia de fase reversa (ACN/H₂O):

5 Primeiro regioisômero de eluição: 7,8-Diflúor-4-[(2-isopropil-4H-imidazo[4,5-b]piridin-4-il)metil]quinolin-2(1H)-ona. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, Sal TFA) δ 8,75 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 7,85-7,78 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 6,40 (s, 2H), 5,92 (s, 1H), 3,41 (m, 1H), 1,46 (d, 6H). LCMS: 355 (M + H)+.

10 Segundo regioisômero de eluição: 7,8-Diflúor-4-((2-isopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolin-2(1H)-ona ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, Sal TFA) δ 8,56 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 6,08 (s, 2H), 5,71 (s, 1H), 3,60 (m, 1H), 1,50 (d, 6H). LCMS: 355 (M + H)+.

15 EXEMPLO 232

4-((2-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona

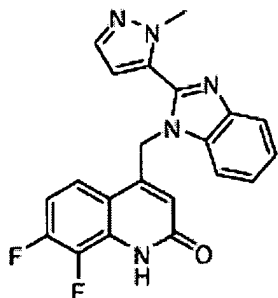


20 4-((2-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 118 usando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3,5-dimetilisoxazol como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD. Sal TFA) δ 7,94 (d, 1H), 7,74-7,58 (m, 3H), 7,30-7,14 (m, 2H), 5,93 (s, 2H), 5,78 (s, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). LCMS: 407 (M + H)+.

EXEMPLO 233

7,8-Diflúor-4-((2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1H-

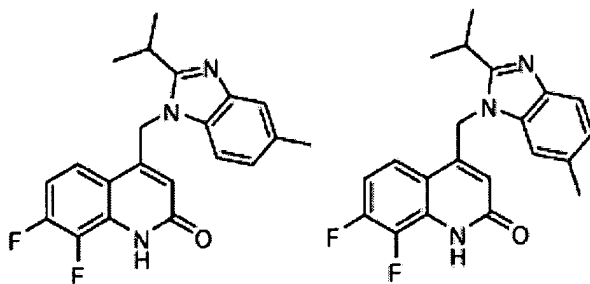
benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona



7,8-Diflúor-4-((2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 118 usando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol como materiais de partida. 1H NMR (400 MHz, CDC13) δ 7,90 (d, 1H), 7,60-7,10 (m, 7H), 6,40 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 4,15 (s, 3H). LCMS: 392 (M + H)+.

EXEMPLO 234

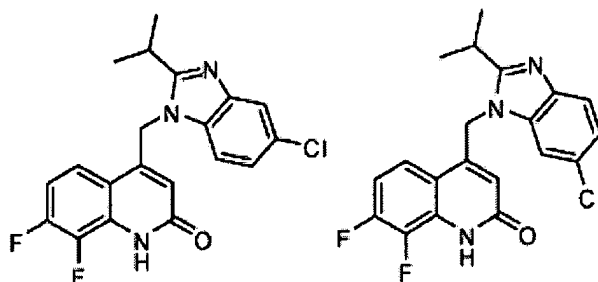
7,8-Diflúor-4-((2-isopropil-5-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona e 7,8-difluor-4-((2-isopropil-6-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona



7,8-Diflúor-4-((2-isopropil-5-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona e 7,8-Diflúor-4-((2-isopropil-6-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona foram sintetizados como uma mistura como descrito no EXEMPLO 118 usando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 2-isopropil-5-metil-1H-benzo[d]imidazol como materiais de partida. LCMS: 368 (M + H)+.

EXEMPLO 235

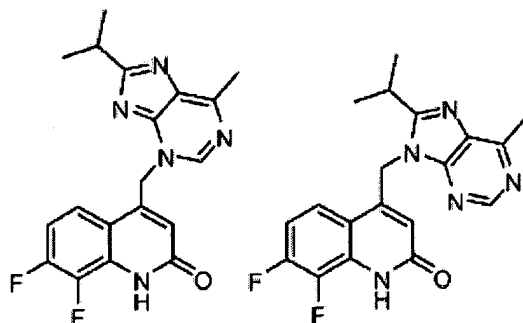
4-((5-cloro-2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 4-((6-Cloro-2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona



4-((5-cloro-2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 4-((6-Cloro-2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona foram sintetizados como uma mistura como descrito no EXEMPLO 118 usando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 2-isopropil-5-cloro-1H-benzo[d]imidazol como materiais de partida. LCMS: 388 (M + H)+.

EXEMPLO 236

7,8-Diflúor-4-((8-isopropil-6-metil-3H-purin-3-il)metil)quinolin-2(1H)-ona e 7,8-Diflúor-4-((8-isopropil-6-metil-9H-purin-9-il)metil)quinolin-2(1H)-ona



7,8-Diflúor-4-((8-isopropil-6-metil-3H-purin-3-il)metil)quinolin-2(1H)-ona e 7,8-Diflúor-4-((8-isopropil-6-metil-9H-purin-9-il)metil)quinolin-2(1H)-ona foram

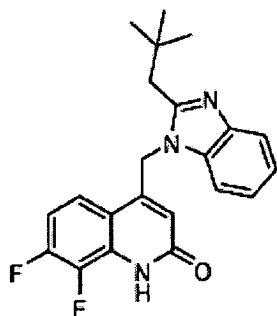
sintetizados como uma mistura como descrito no exemplo 118 usando 8-isopropil-6-metil-9H-purina e 4-(bromometil)-7,8-Difluorquinolin-2(1H)-ona como materiais de partida. Os 2 regioisômeros foram separados por cromatografia de fase reversa(ACN/H₂O):

Primeiro regioisômero de eluição: 7,8-Diflúor-4-((8-isopropil-6-metil-3H-purin-3-il)metil)quinolin-2(1H)-ona. 1H NMR (400 MHz, CD₃OD, Sal TFA) δ 9,36 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,28 (s, 2H), 6,10 (s, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 1,46 (d, 6H). LCMS: 370 (M + H)⁺.

Segundo regioisômero de eluição: 7,8-Diflúor-4-((8-isopropil-6-metil-9H-purin-9-il)metil)quinolina-2(1H)-ona. 1H NMR (400 MHz, CD₃OD, Sal TFA) δ 8,92 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 5,95 (s, 2H), 5,53 (s, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 1,42 (d, 6H). LCMS: 370 (M + H)⁺.

EXEMPLO 237

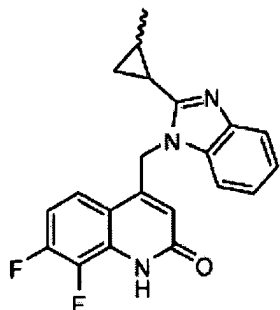
7,8-Diflúor-4-((2-neopentil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona



7,8-Diflúor-4-((2-neopentil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 118 usando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 2-neopentil-1H-benzo[d]imidazol como materiais de partida. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, sal HCl) δ 7,93 (d, 1H), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,55-7,43 (m, 2H), 6,18 (s, 2H), 5,56 (s, 1H), 3,25 (s, 2H), 1,07 (s, 9H). LCMS: 381 (M)⁺.

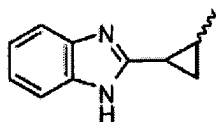
EXEMPLO 238

7,8-Diflúor-4-((2-(2-metilciclopropil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona



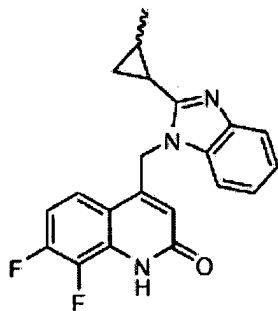
5

Etapa 1: 2-(2-Metilciclopropil)-1H-benzo[d]imidazol



Uma mistura de benzeno-1,2-diamina (500 mg, 4,6 mmol) e ácido 2-metilciclopropanocarboxílico (3,6 mL, 37 mmol) em HCl (3M, 10 mL) foi aquecido a 100°C durante 18 h. A
 10 mistura de reação foi resfriada em AT e vertida em 1M NaOH (10 mL). A fase aquosa foi extraída com DCM (5 x 50 mL). O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (50 a 100% EtOAc em Hexanos) para fornecer 2-(2-metilciclopropil)-1H-benzo[d]imidazol como um sólido branco.
 15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, HCl) δ 12,10 (s, 1H), 7,42-7,31 (m, 2H), 7,05-7,03 (m, 2H), 1,80-1,76 (m, 1H), 1,39-1,34 (m, 1H), 1,21-1,17 (m, 1H), 1,15 (d, 3H), 0,86-0,83 (m, 1H).

Etapa 2: 7,8-Diflúor-4-((2-(2-metilciclopropil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona



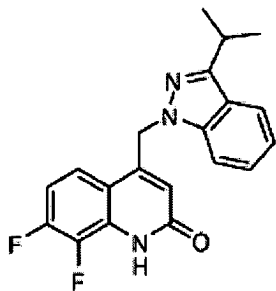
20

7,8-Diflúor-4-((2-(2-metilciclopropil)-1H-

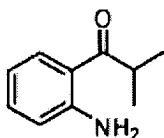
benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como uma mistura racêmica como descrito no exemplo 118, etapa 2 usando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 2-(2-metilciclopropil)-1H-benzo[d]imidazol como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, sal HCl) δ 12,05 (s, 1H), 7,83-7,78 (m, 3H), 7,57-7,50 (m, 3H), 6,19 (s, 2H), 5,63 (s, 1H), 2,37 (m, 1H), 1,87-1,77 (m, 2H), 1,19 (m, 1H), 1,10 (d, 3H). LCMS: 366 (M)+.

EXEMPLO 239

10 7,8-Diflúor-4-((3-isopropil-1H-indazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona

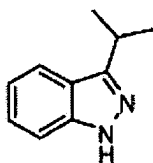


Etapa 1: 1-(2-Aminofenil)-2-metilpropan-1-ona



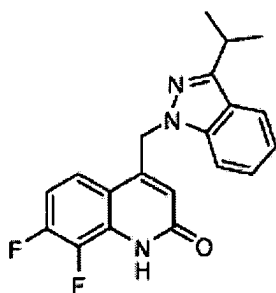
15 Uma mistura de 2-aminobenzonitrila (2 g, 17 mmol) e cloreto de isopropilmagnésio (2M, em THF, 25 mL, 50 mmol) em THF (30 mL) foi aquecida a 50°C durante 3 h. A mistura de reação foi então resfriada a 0°C seguida de adição de HCl (2M, 28 mL). A mistura resultante foi aquecida a 50°C durante 20 1 h. A camada aquosa foi neutralizada pela adição de NaOH 1M e foi extraída com EtOAc. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (0 a 50% EtOAc em Hexanos) para fornecer 1-(2-aminofenil)-2-metilpropan-1-ona como um óleo amarelo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,77 (d, 25 1H), 7,25 (t, 1H), 6,63 (m, 2H), 6,29 (s, 2H), 3,59 (m, 1H), 1,20 (d, 6H).

Etapa 2: 3-isopropil-1H-indazol



1-(2-Aminofenil)-2-metilpropan-1-ona (1 g, 6,13 mmol) foi dissolvido em HCl (concentração de 10 mL) e resfriada a 0°C. Nitrito de sódio (466 mg, 6,75 mmol) em H₂O (5 ml) foi, então, adicionado em gotas e a solução laranja resultante foi agitada a 0°C durante 1 h. Uma solução de SnCl₂·2H₂O (3,3 g, 14,7 mmol), em HCl (concentração de 5 ml) foi, então, adicionada e a mistura de reação foi agitada a 0°C por 2 h. A solução aquosa foi extraída com DCM e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (10 a 50% EtOAc em Hexanos) para fornecer 630 mg de 3-isopropil-1H-indazol como um sólido amarelo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,78 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,12 (t, 1H), 3,47 (m, 1H), 1,49 (d, 6H).

Etapa 3: 7,8-Diflúor-4-((3-isopropil-1H-indazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona

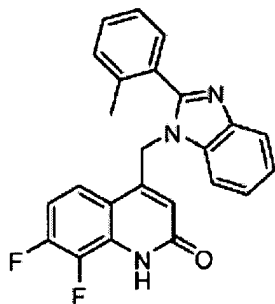


7,8-Diflúor-4-((3-isopropil-1H-indazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 118 utilizando 3-isopropil-1H-indazol e 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,02 (s, 1H), 7,87-7,83 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,14 (t, 1H), 5,91

(s, 2H), 5,50 (s, 1H), 3,41 (m, 1H), 1,38 (d, 6H). LCMS: 353 (M) +.

EXEMPLO 240

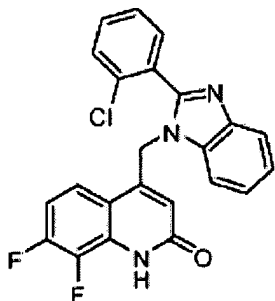
7,8-Diflúor-4-((2-o-tolil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona



7,8-Diflúor-4-((2-o-tolil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil) quinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 118 utilizando 2-o-tolil-1H-benzo[d]imidazol e 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, Sal TFA) δ 12,05 (s, 1H), 7,90-7,85 (d, 1H), 7,71-7,64 (d, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,49-7,43 (m, 3H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,19-7,05 (m, 2H), 5,69 (s, 2H), 5,59 (s, 1H), 2,50 (s, 3H). LCMS: 401,1 (M)+.

EXEMPLO 241

4-((2-(2-Clorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona,



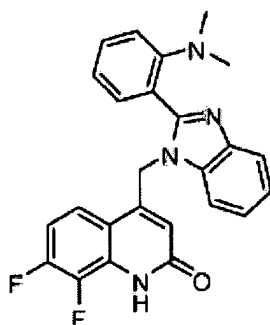
4-((2-(2-Clorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 118 usando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 2-(2-clorofenil)-1H-

benzo[d]imidazol como materiais de partida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , Sal TFA) δ 12,05 (s, 1H), 7,85-7,83 (m, 1H), 7,75-7,74 (d, 2H), 7,63-7,21 (m, 7H), 5,62 (s, 2H), 5,40 (s, 1H). LCMS: 422,1 (M)+.

5

EXEMPLO 242

4-((2-(2-(Dimetilamino)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona



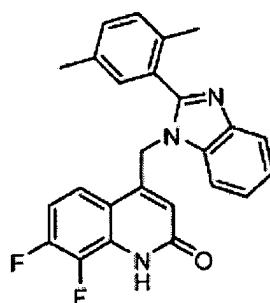
4-((2-(2-(Dimetilamino)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 118 utilizando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N,N-dimetilanilina como materiais de partida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , Sal TFA) δ 12,03 (s, 1H), 7,88-7,86 (d, 1H), 7,69-7,67 (d, 1H), 7,57-7,51 (m, 1H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,31-7,28 (m, 3H), 7,19-7,12 (m, 2H), 5,70 (s, 2H), 5,61 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,57 (s, 3H). LCMS: 430,0 (M)+.

15

EXEMPLO 243

4-((2-(2,5-Dimetilfenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona

20

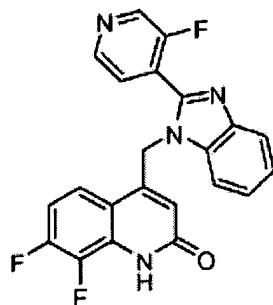


4-((2-(2,5-Dimetilfenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona

il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no exemplo 118 utilizando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 2-(2,5-dimetilfenil)-1H-benzo[d]imidazol como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, Sal TFA) δ 12,03 (s, 1H), 7,88-7,85 (d, 1H), 7,71-7,69 (d, 1H), 7,59-7,54 (m, 2H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,39-7,28 (m, 3H), 5,68 (s, 2H), 5,47 (s, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,18 (s, 3H). LCMS: 415.1 (M)+.

EXEMPLO 244

10 7,8-Diflúor-4-((2-(3-fluoropiridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona

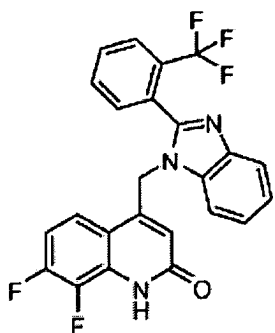


7,8-Diflúor-4-((2-(3-fluoropiridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 118 utilizando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 2-(3-fluoropiridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, Sal TFA) δ 12,07 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,56-8,54 (d, 1H), 7,91-7,87 (m, 2H), 7,72-7,53 (m, 3H), 7,39-7,26 (m, 2H), 5,79 (s, 2H), 5,35 (s, 1H). LCMS: 406.1 (M)+.

15
20

EXEMPLO 245

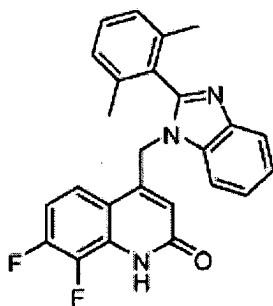
7,8-Diflúor-4-((2-(2-(trifluormetil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona



7,8-Diflúor-4-((2-(2-(trifluormetil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 118 utilizando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 2-(2-(trifluormetil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, Sal TFA) δ 12,01 (s, 1H), 7,95-7,92 (m, 2H), 7,79-7,71 (m, 3H), 7,63-7,58 (m, 2H), 7,37-7,35 (d, 1H), 7,29-7,22 (m, 2H), 5,60 (s, 2H), 5,41 (s, 1H). LCMS: 455,1 (M)+.

EXEMPLO 246

4-((2-(2,6-Dimetilfenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona

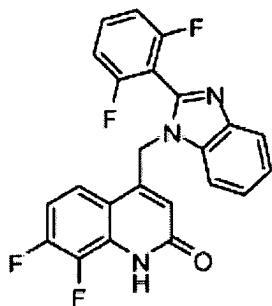


4-((2-(2,6-Dimetilfenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 118 usando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 2-(2,6-dimetilfenil)-1H-benzo[d]imidazol como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, Sal TFA) δ 12,03 (s, 1H), 7,82-7,81 (d, 1H), 7,63-7,58 (m, 2H), 7,41-7,37 (m, 3H), 7,35-7,24 (m, 2H), 7,09-7,07 (d, 1H), 5,64 (s, 2H), 5,42 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,18 (s,

3H). LCMS: 415,1 (M)+.

EXEMPLO 247

4-((2-(2,6-Difluorfenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona



5

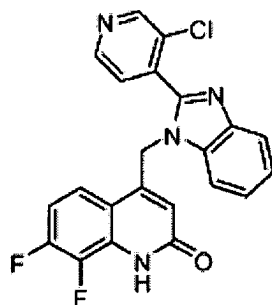
4-((2-(2,6-Difluorfenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no exemplo 118 utilizando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 2-(2,6-difluorfenil)-1H-benzo[d]imidazol como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, Sal TFA) δ 12,03 (s, 1H), 7,85-7,83 (d, 1H), 7,65-7,50 (m, 3H), 7,32-7,21 (m, 3H), 7,11-7,09 (m, 2H), 5,62-5,50 (m, 2H), 5,40 (s, 1H). LCMS: 423,1 (M)+.

10

EXEMPLO 248

4-((2-(3-Cloropiridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona

15



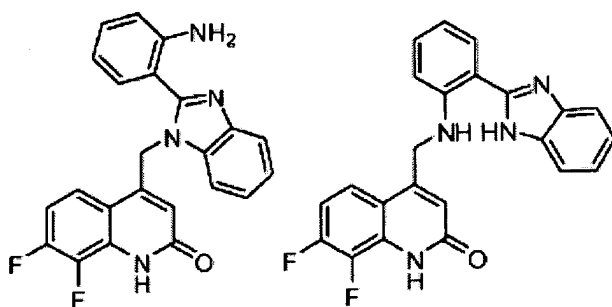
4-((2-(3-Cloropiridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 118 utilizando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 2-(3-cloropiridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz,

20

DMSO-d₆, Sal TFA) δ 12,09 (s, 1H), 9,03-9,02 (d, 1H), 8,65-8,64 (d, 1H), 7,64-7,57 (m, 2H), 7,38-7,36 (m, 3H), 7,10-7,06 (m, 2H), 6,05 (s, 2H), 5,57 (s, 1H). LCMS: 422,1 (M) δ .

EXEMPLO 249

5 4-((2-(2-Aminofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 4-((2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenilamino)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona



10 4-((2-(2-Aminofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 4-((2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenilamino)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona foram sintetizados como uma mistura de regioisômeros como descrito no EXEMPLO 118 usando 4-
15 (bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)anilina como materiais de partida. Os dois regioisômeros estavam separados por HPLC preparativo (ACN/H₂O):

20 Primeiro regioisômero de eluição: 4-((2-(2-aminofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, Sal TFA) δ 12,07 (s, 1H), 7,87-7,86 (d, 1H), 7,85-7,7,71 (m, 2H), 7,58-7,29 (m, 2H), 7,19-7,11 (m, 3H), 6,88-6,86 (d, 1H), 6,62-6,60 (t, 1H), 5,80 (s, 2H), 5,76 (s, 1H), 3,58 (s, 2H).
25 LCMS: 402,1 (M)+.

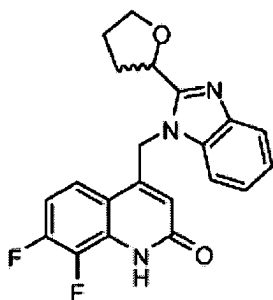
Segundo regioisômero de eluição: 4-((2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenilamino)metil)-7,8-difluorquinolin-

2(1H)-ona. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, Sal TFA) δ 12,05 (s, 1H), 11,96 (s, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,80-7,77 (m, 3H), 7,36-7,25 (m, 4H), 6,80-6,66 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,51 (m, 1H). LCMS: 402,1 (M)+.

5

EXEMPLO 250

7,8-Diflúor-4-((2-(tetraidrofurano-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona



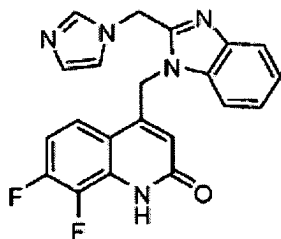
7,8-Diflúor-4-((2-(tetraidrofurano-2-il)-1H-

10 benzo[d]imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como uma mistura racêmica com descrito no EXEMPLO 118 usando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 2-(tetraidrofurano-2-il)-1H-benzo[d]imidazol racêmico como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, Sal TFA) δ 12,09 (s, 1H), 7,77-7,75 (m, 2H), 7,57-7,55 (m, 1H), 7,39-7,33 (m, 3H), 5,94 (s, 2H), 5,30 (s, 1H), 3,82-3,81 (m, 1H), 2,38-2,24 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 2H), 1,95-1,90 (m, 2H). LCMS: 382 (M + H)+.

EXEMPLO 251

20

4-((2-((1H-Imidazol-1-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona

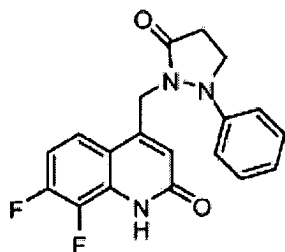


4-((2-((1H-Imidazol-1-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona

foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 118 usando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 2-((1H-imidazol-1-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, Sal TFA) δ 12,06 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 7,75-7,74 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,29-7,27 (m, 2H), 5,97 (s, 1H), 5,84 (s, 2H), 5,01 (s, 2H). LCMS: 391,1 (M)+.

EXEMPLO 252

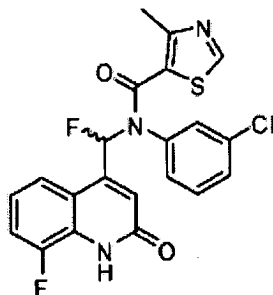
7,8-Diflúor-4-((5-oxo-2-fenilpirazolidin-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona



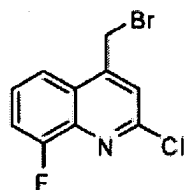
7,8-Diflúor-4-((3-oxo-2-fenilpirazolidin-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no exemplo 118 utilizando 1-fenilpirazolidin-3-ona e 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,01 (s, 1H), 7,71-7,63 (m, 1H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,16-7,12 (m, 2H), 7,09-7,05 (m, 1H), 7,02-7,00 (d, 2H), 6,30 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,89-3,85 (t, 2H). LCMS: 356 (M + H)+.

EXEMPLO 253

N-(3-Clorofenil)-N-(flúor(8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-4-metiltiazol-5-carboxamida

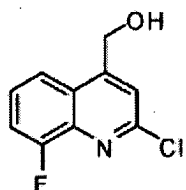


Etapa 1: 4-(Bromometil)-2-cloro-8-fluorquinolina



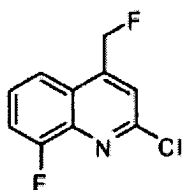
Uma mistura de POCl₃ (70 ml, 99%) e 4-(bromometil)-8-fluorquinolin-2(1H)-ona (5 g, 19,41 mmol) foi aquecida a 90°C por 4 h. A mistura foi concentrada até a secura sob pressão reduzida e o pH foi ajustado para pH = 8, adicionando Na₂CO₃. A solução resultante foi extraída com EtOAc (2 x 300mL), os orgânicos foram combinados, secos sobre Na₂SO₄, e concentrados para fornecer 4 g (68%) de 4-(bromometil)-2-cloro-8-fluorquinolina como um sólido amarelo.

Etapa 2: (2-cloro-8-fluorquinolin-4-il)metanol



Uma mistura de 4-(bromometil)-2-cloro-8-fluorquinolina (1 g, 3,48 mmol) e HCOOK (1,5 g, 17,86 mmol) em MeOH/H₂O (2:1, 30 mL) foi refluxado para 18 h. A mistura de reação foi resfriada em TA seguida por filtragem do amarelo sólido para fornecer 0,7 g (91%) de (2-cloro-8-fluorquinolin-4-il)metanol como um sólido amarelo.

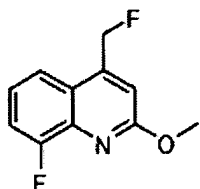
Etapa 3: 2-cloro-8-flúor-4-(fluorometil)quinolina



(2-cloro-8-fluorquinolin-4-il)metanol (2,0 g, 9,00 mmol) foi adicionado em várias bateladas a uma solução de DAST (1,4 g, 8,70 mmol) em DCM (60 mL) mantida a 0°C. A solução resultante foi agitada em TA por 2 h. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por cromatografia em

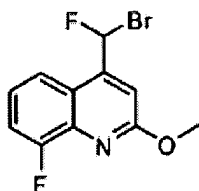
coluna de sílica gel para fornecer 1,7 g (87%) de 2-cloro-8-flúor-4-(fluorometil)quinolina como um sólido branco.

Etapa 4: 8-flúor-4-(fluorometil)-2-metoxiquinolina



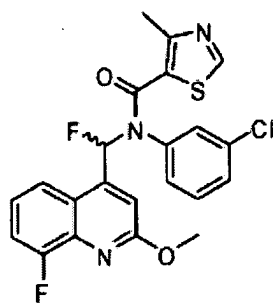
5 Uma mistura de 2-cloro-8-flúor-4-(fluorometil)quinolina (1,5 g, 6,69 mmol) e MeONa (730 mg, 13,52 mmol) em MeOH (80 mL) foi aquecida a 80°C por 4 h. A mistura foi concentrada até a secar e o resíduo obtido foi dissolvido em EtOAc (150 mL). A camada orgânica foi lavada
10 com salmoura (2 x 60 mL), seca sobre Na2SO4, e concentrada até a secar. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel para fornecer 1,3 g (88%) de 8-flúor-4-(fluorometil)-2-metoxiquinolina como um sólido amarelo. LCMS: 210 (M + H)+.

15 Etapa 5: 4-(Bromofluorometil)-8-flúor-2-metoxiquinolina



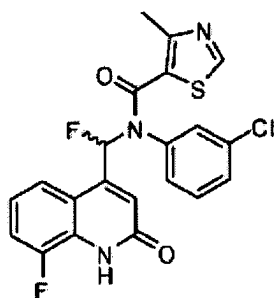
Uma mistura de 8-flúor-4-(fluorometil)-2-metoxiquinolina (1,3 g, 5,91 mmol), AIBN (Cat.), NBS (4,2 g, 23,73 mmol) nos CCl4 (150 mL) foi refluxado por 18 h. O solvente foi removido e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluinto com 1:10 EtOAc: PE) para fornecer 1,2 g (68%) de 4-(bromofluorometil)-8-flúor-2-metoxiquinolina como um sólido amarelo. LCMS: 288
25 (M + H)+.

Etapa 6: N-(3-Clorofenil)-N-(flúor(8-flúor-2-metoxiquinolin-4-il)metil)-4-metiltiazol-5-carboxamida



Hidreto de sódio (60%, 80 mg, 2,00 mmol) foi adicionado em várias bateladas de N-(3-clorofenil)-4-metiltiazol-5-carboxamida (500 mg, 1,92 mmol) em DMF (20 mL).
 5 A solução resultante foi agitada em TA por 1 h. A esta mistura foi adicionado 4-(bromofluormetil)-8-flúor-2-metoxiquinolina (500 mg, 1,74 mmol) e a solução resultante foi agitada em TA por 18 h. EtOAc (200 ml) foi adicionado e a camada orgânica foi lavada com salmoura (3 x 60 mL), seca
 10 sobre Na₂SO₄, e concentrada para secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluindo com 1:3 EtOAc/PE) para fornecer 500 mg (62%) de N-(3-chlorofenil)-N-(flúor(8-flúor-2-metoxiquinolin-4-il)metil)-4-metiltiazol-5-carboxamida como um sólido amarelo. ¹H NMR (300
 15 MHz, DMSO-d₆) δ 8,97 (s, 1H), 8,54-8,38 (m, 1H), 7,69-7,55 (m, 3H), 7,33 (d, 1H), 7,19-7,14 (t, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,61 (s, 3H). LCMS: 460 (M + H)⁺.

Etapa 7: N-(3-Clorofenil)-N-(flúor(8-flúor-2-oxo-
 20 1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-4-metiltiazol-5-carboxamida



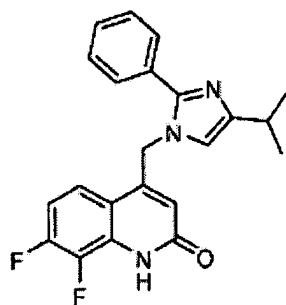
BBr₃ (60 mg, 0,24 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionado em gotas a uma solução de N-(3-clorofenil)-

N(flúor(8-flúor-2-metoxiquinolin-4-il)metil)-4-metiltiazol-5-carboxamida (100 mg, 0,22 mmol) em DCM (20 mL), enquanto mantém a temperatura a -30°C. A solução resultante foi agitada em TA por 18 h. Ela foi então diluída com DCM (30
 5 ml), lavada com NaHCO₃ aquoso saturado (20 ml), lavada com salmoura (20 mL), seca sobre Na₂SO₄, e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluindo com 1:3 EtOAc/hexano) para fornecer 80
 10 mg (78%) de N-(3 clorofenil)-N-(flúor(8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-4-metiltiazol-5-carboxamida como um sólido branco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,9 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,34-8,18 (m, 1H), 7,55-7,23 (m, 5H), 7,00 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 2,60 (s, 3H). LCMS: 446 (M + H)+

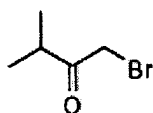
15

EXEMPLO 254

7,8-Diflúor-4-((4-isopropil-2-fenil-1H-imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona



Etapa 1: 1-bromo-3-metilbutan-2-ona

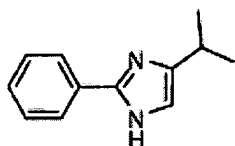


20

Br₂ (4 g, 25,00 mmol) foi adicionado em gotas a uma solução de 3-metilbutan-2-ona (2,15 g, 25,00 mmol) em MeOH (20 mL) durante um período de 2 horas, mantendo a temperatura em 0-10°C. A solução resultante foi agitada nessa temperatura
 25 durante 1 h. AcONa (2,05 g, 25,00 mmol) foi adicionado e em seguida o solvente foi removido. O resíduo obtido foi

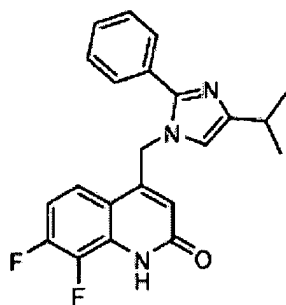
retomado em EtOAc (120 ml), a camada orgânica foi lavada com H₂O (2 x 40 mL), seca sobre Na₂SO₄, e evaporada até a secura para fornecer 3 g (bruto), de 1-bromo-3-metilbutan-2-ona como um líquido incolor.

5 Etapa 2: 4-isopropil-2-fenil-1H-imidazol



Uma mistura de 1-bromo-3-metilbutan-2-ona (3 g, 10 mmol), K₂CO₃ (1,38 g, 13,66 mmol), e benzamidina cloridrato (1,56 g, 10 mmol) em MeOH (60 mL) foi refluxada por 18 h. A
10 mistura foi concentrada e a solução resultante foi diluída com EtOAc (200 mL). A camada orgânica foi lavada com H₂O (2 x 50 mL), seca sobre Na₂SO₄, e concentrada até a secura. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (1:2 EtOAc/PE) para fornecer 0,9 g (45%) de 4-
15 isopropil-2-fenil-1H-imidazol como um sólido branco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,15 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,42 (t, 2H), 7,30 (t, 1H), 6,82 (s, 1H), 2,88 (m, 1H), 1,22 (d, 6H). LCMS: 187 (M + H)⁺.

20 Etapa 3: 7,8-Diflúor-4-((4-isopropil-2-fenil-1H-imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona

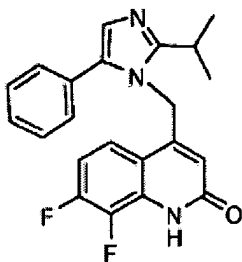


7,8-Diflúor-4-((4-isopropil-2-fenil-1H-imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no exemplo 118, etapa 2 usando 4-isopropil-2-fenil-1H-imidazol e
25 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona como materiais

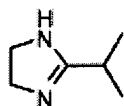
de partida. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,10 (s, 1H), 7,62-7,51 (m, 3H), 7,40-7,29 (m, 4H), 7,09 (s, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 2,87 (m, 1H), 1,23 (d, 6H). LCMS: 380 (M + H) $^+$.

EXEMPLO 255

5 7,8-Diflúor-4-((2-isopropil-5-fenil-1H-imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona

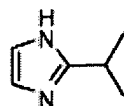


Etapa 1: 2-isopropil-4,5-diidro-1H-imidazol



10 Uma mistura de isobutiraldeído (14,4 g, 200 mmol) e etano-1,2-diamina (12 g, 200 mmol) em DCM (50 mL) foi agitada a 0°C por 4 h. À mistura foi adicionado NBS (35 g, 197,74 mmol) em várias bateladas. A solução resultante foi agitada em TA por 3 h. A solução resultante foi lavada com NaOH 10%,
15 seca sobre Na₂SO₄, e concentrada para secar para fornecer 16 g (64%) de 2-isopropil-4,5-diidro-1H-imidazol como líquido incolor.

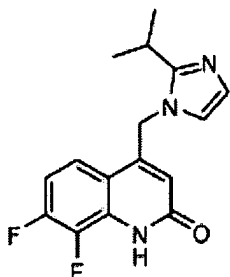
Etapa 2: 2-isopropil-1H-imidazol



20 Níquel (1 g, 10%) foi adicionado a uma solução de 2-isopropil-4,5-diidro-1H-imidazol (10 g, 80,36 mmol) em EtOH (20 mL) e foi refluxado durante 48 h e depois resfriado em TA. As partículas insolúveis foram filtradas e o filtrado foi
25 evaporado para secar para fornecer 4 g (41%) de 2-isopropil-

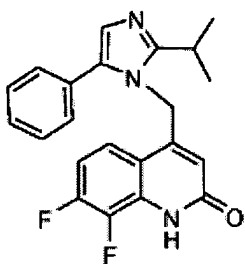
1H-imidazol como um sólido branco.

Etapa 3: 7,8-Diflúor-4-((2-isopropil-1H-imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona



5 7,8-Diflúor-4-((2-isopropil-1H-imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no exemplo 118, Etapa 2 usando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 2-isopropil-5-1H-imidazol como materiais de partida.

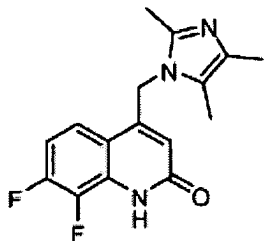
10 Etapa 4: 7,8-Diflúor-4-((2-isopropil-5-fenil-1H-imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona



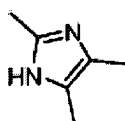
Uma mistura de 7,8-Diflúor-4-((2-isopropil-1H-imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona (1 g, 3,30 mmol),
 15 bromobenzeno (600 mg, 3,85 mmol), Pd(OAc)₂ (200 mg, 1,04 mmol), trifenilfosfina (200 mg, 0,76 mmol), e Na₂CO₃ (200 mg) em DMF (30 mL) foi aquecido a 140°C durante 18 h. O solvente foi removido e, o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (100:1 DCM/MeOH) para
 20 fornecer 0,8 g (48%) de 8-Diflúor-4-((2-isopropil-5-fenil-1H-imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona como um sólido amarelo. LCMS: 380 (M + H)+.

EXEMPLO 256

7,8-Diflúor-4((2,4,5-trimetil-1H-imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona



Etapa 1: 2,4,5-trimetil-1H-imidazol

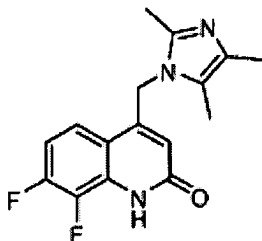


5

A uma solução de acetaldeído (100mg, 2,72 mmol) em ácido acético (13 mL) foi adicionado 2,3-butanodiona (198 µL, 2,72mmol) e acetato de amônio (700 mg, 9,09 mmol). A solução foi aquecida a 180°C por 5 min. no microondas. A mistura de reação foi adicionada em gotas a uma solução a 0°C de hidróxido de amônio, diluído com EtOAc, lavado com H₂O (2 x 50 mL), seco sobre Na₂SO₄, e concentrada para fornecer 2,4,5-trimetil-1H-imidazol (63mg, 25%) como um sólido esbranquiçado. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2,23 (s, 3H), 2,18 (s, 6H); LCMS: 111,12 (M + H)⁺.

15

Etapa 2: 7,8-Diflúor-4((2,4,5-trimetil-1H-imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona



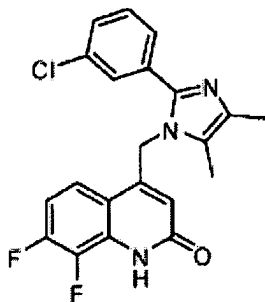
7,8-Diflúor-4((2,4,5-trimetil-1H-imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 118, Etapa 2, utilizando 2,4,5-trimetil-1H-imidazol e 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,13-12,10 (m, 1H),

20

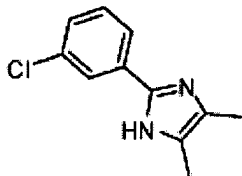
7,66-7,63 (m, 1H), 7,45-7,38 (m, 1H), 5,69-5,65 (m, 2H), 5,45 (s, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). LCMS: 304 (M + H)+.

EXEMPLO 257

5 4-((2-(3-Clorofenil)-4,5-dimetil-1H-imidazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona

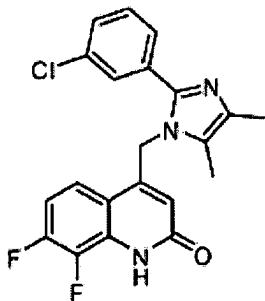


Etapa 1: 2-(3-Clorofenil)-4,5-dimetil-1H-imidazol



10 2-(3-Clorofenil)-4,5-dimetil-1H-imidazol foi sintetizado como descrito no exemplo 256, Etapa 1 usando 3-clorobenzaldeído como material de partida.

15 Etapa 2: 4-((2-(3-Clorofenil)-4,5-dimetil-1H-imidazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona



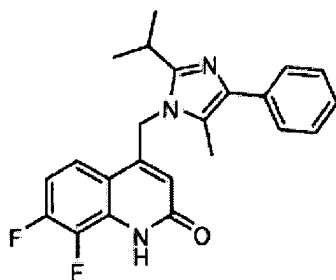
20 4-((2-(3-Clorofenil)-4,5-dimetil-1H-imidazol-1-il)metil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no exemplo 118, Etapa 2 utilizando 2-(3-clorofenil)-4,5-dimetil-1H-imidazol e 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-

2(1H)-ona como materiais de partida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,20-11,70 (m, 1H), 7,61-7,59 (m, 1H), 7,58-7,53 (m, 2H), 7,32-7,30 (m, 2H), 7,16-7,09 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,73 (s, 2H), 2,09 (s, 6H). LCMS: 399,96 (M + H) $^+$.

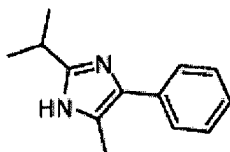
5

EXEMPLO 258

7,8-Diflúor-4-((2-isopropil-5-metil-4-fenil-1H-imidazol-1-yl)metil)quinolin-2(1H)-ona



Etapa 1: 2-isopropil-4-metil-5-fenil-1H-imidazol

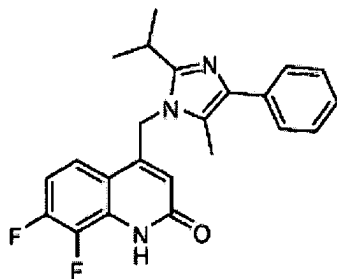


10

2-isopropil-4-metil-5-fenil-1H-imidazol foi sintetizado como descrito no exemplo 256, Etapa 1 usando isobutiraldeído e 1-fenilpropano-1,2-diona como materiais de partida.

15

Etapa 2: 7,8-Diflúor-4-((2-isopropil-5-metil-4-fenil-1H-imidazol-1-yl)metil)quinolin-2(1H)-ona



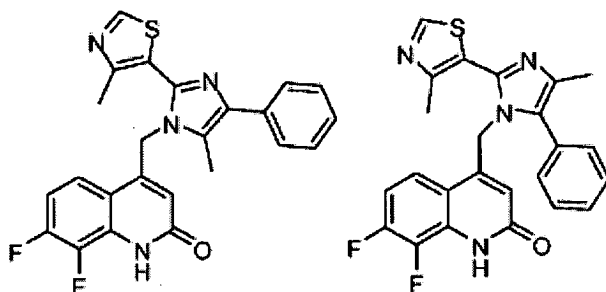
20

7,8-Diflúor-4-((2-isopropil-5-metil-4-fenil-1H-imidazol-1-yl)metil)quinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no exemplo 118, Etapa 2 utilizando 2-isopropil-4-metil-5-fenil-1H-imidazol e 4-(bromometil)-7,8-

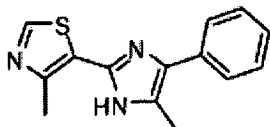
difluorquinolin-2(1H)-ona como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,84-7,79 (m, 1H), 7,58-7,55 (m, 2H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,35-7,26 (m, 2H), 5,85-5,75 (m, 1H), 5,55-5,40 (m, 2H), 3,06-2,90 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,32 (d, 6H). LCMS: 395.01 (M + H)⁺.

EXEMPLO 259

7,8-Diflúor-4-((5-metil-2-(4-metiltiazol-5-il)-4-fenil-1H-imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona e 7,8-Diflúor-4-((4-metil-2-(4-metiltiazol-5-il)-5-fenil-1H-imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona

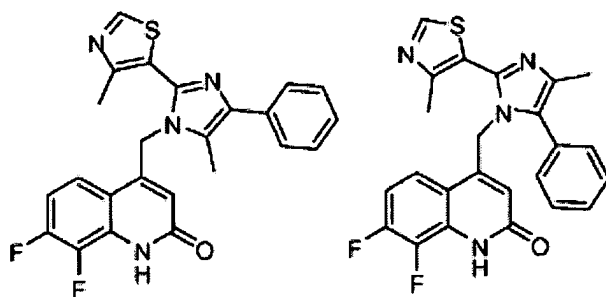


Etapa 1: 4-metil-5-(5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)thiazol



4-metil-5-(5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)thiazol foi sintetizado como descrito no exemplo 56 Etapa 1 usando 4-metiltiazol-5-carbaldeído e 1-fenilpropano-1,2-diona como materiais de partida. LCMS: 255,96 (M + H)⁺.

Etapa 2: 7,8-Diflúor-4-((5-metil-2-(4-metiltiazol-5-il)-4-fenil-1H-imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)ona e 7,8-Diflúor-4-((4-metil-2-(4-metiltiazol-5-il)-5-fenil-1H-imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)ona



7,8-Diflúor-4-((5-metil-2-(4-metiltiazol-5-il)-4-fenil-1H-imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona e 7,8-Diflúor-4-((4-metil-2-(4-metiltiazol-5-il)-5-fenil-1H-

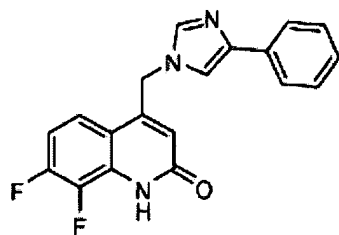
5 imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona foram sintetizados como descrito no exemplo 118, Etapa 2 usando 4-metil-5-(5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)thiazol e 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona como materiais de partida. Os dois compostos foram separados por cromatografia em coluna de
10 sílica gel (10% MeOH/DCM):

7,8-Diflúor-4-((5-metil-2-(4-metiltiazol-5-il)-4-fenil-1H-imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9,00 (s, 1H), 7,71-7,66 (m, 2H), 7,64-7,59 (m, 2H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,25-7,18 (m, 1H),
15 5,76 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,42 (s, 3H). LCMS: 449 (M + H)⁺.

7,8-Diflúor-4-((4-metil-2-(4-metiltiazol-5-il)-5-fenil-1H-imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9,04 (s, 1H), 7,45-7,42 (m, 5H), 7,38-7,35
20 (m, 1H), 7,12-7,06 (m, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). LCMS: 449 (M + H)⁺.

EXEMPLO 260

7,8-Diflúor-4-((4-fenil-1H-imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona

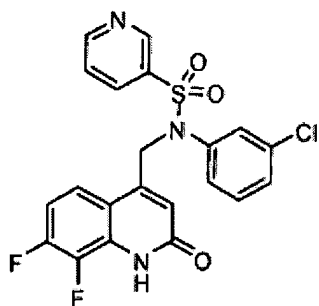


7,8-Diflúor-4-((4-fenil-1H-imidazol-1-il)metil)quinolin-2(1H)-ona foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 118 utilizando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e 4-fenil-1H-imidazol como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, Sal TFA) δ 12,17 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,78-7,75 (m, 2H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,46 (t, 2H), 7,38-7,29 (m, 2H), 6,23 (s, 1H), 5,69 (s, 2H). LCMS: 338 (M + H)⁺.

10

EXEMPLO 261

N-(3-clorofenil)-N-((7,8-Diflúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)piridina-3-sulfonamida



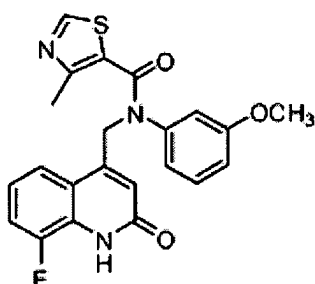
4-(Bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona (52 mg, 0,190 mmol), N-(3-clorofenil)piridina-3-sulfonamida (43 mg, 0,160 mmol) e carbonato de potássio (80 mg, 0,579 mmol) foram misturados em ACN (2 ML) e agitados durante 2 horas a 50°C. A reação foi vertida em H₂O e extraída com DCM. As camadas orgânicas foram secas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas em sílica gel. A mistura bruta foi purificada usando cromatografia em coluna flash (SiO₂, gradiente eluente-0-100% hexanos em EtOAc) para fornecer N-(3-clorofenil)-N-((7,8-Diflúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)piridina-3-sulfonamida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ

11,98 (s, 1H), 8,95-8,92 (m, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,07-8,03 (m, 1H), 7,87-7,83 (m, 1H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,41-7,31 (m, 3H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,12-7,09 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,15 (s, 2H). LCMS: 461,8 (M + H)+.

5

EXEMPLO 262

N-((8-Flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-N-(3-metoxifenil)-4-metiltiazol-5-carboxamida



10

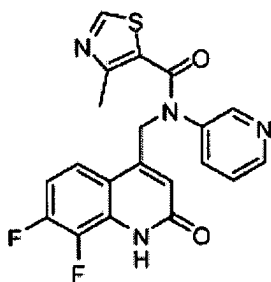
N-((8-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-N-(3-metoxifenil)-4-metiltiazol-5-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 26 usando 8-flúor-4-((3-metoxifenilamino)metil)quinolin-2(1H)-ona e ácido 4-metiltiazol-5-carboxílico como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,78 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,24-7,11 (m, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,68-6,60 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,42 (s, 3H). LCMS: 424,1 (M + H)+.

15

EXEMPLO 263

N-((7,8-Diflúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-4-metil-N-(piridin-3-il)tiazol-5-carboxamida

20



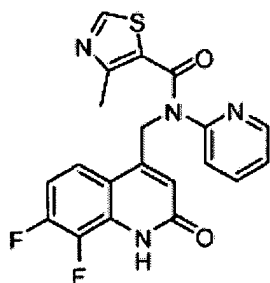
N-((7,8-Diflúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-

il)metil)-4-metil-N-(piridin-3-il)tiazol-5-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 26 utilizando 7,8-Diflúor-4-((piridin-3-ilamino)metil)quinolin-2(1H)-ona e ácido 4-metiltiazol-5-carboxílico como materiais de partida.

5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,01 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,37-8,36 (d, 2H), 7,70-7,68 (m, 2H), 7,36-7,35 (m, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 2,50 (s, 3H). LCMS: 413,1 (M + H)⁺.

EXEMPLO 264

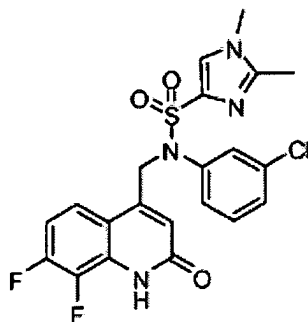
10 N-((7,8-Diflúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-4-metil-N-(piridin-2-il)tiazol-5-carboxamida



N-((7,8-Diflúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-4-metil-N-(piridin-2-il)tiazol-5-carboxamida foi sintetizado como descrito no EXEMPLO 26 usando 7,8-diflúor-4-((piridin-2-ilamino)metil)quinolin-2(1H)-ona e ácido 4-metiltiazol-5-carboxílico como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,11 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,48-8,42 (m, 1H), 8,27-8,21 (m, 1H), 7,92-7,89 (m, 1H), 7,79-7,78 (m, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 6,91-6,89 (m, 1H), 5,80 (s, 2H), 2,45 (s, 3H). LCMS: 412,1 (M + H)⁺.

EXEMPLO 265

N-(3-Clorofenil)-N-((7,8-Diflúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonamida



N-(3-clorofenil)-N-((7,8-Diflúor-2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-il)metil)-1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonamida foi sintetizado como descrito no exemplo 42, Etapa 3 usando 4-(bromometil)-7,8-difluorquinolin-2(1H)-ona e N-(3-clorofenil)-1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonamida como materiais de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,95 (s, 1H), 7,82-7,78 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,30-7,28 (m, 3H), 7,14 (d, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,36 (s, 3H). LCMS: 479,1 (M + H)⁺.

Os compostos seguintes podem geralmente ser feitos usando os métodos descritos acima. Espera-se que estes compostos quando feitos terão atividade semelhante àqueles que foram feitos nos exemplos acima.

Os seguintes compostos são representados aqui usando o Simplified Molecular Input Line Entry System, ou SMILES. Smiles é um sistema de notação química de modem, desenvolvido por David Weininger e Daylight Chemical Information Systems, Inc., que é construído em todas as principais estruturas químicas comerciais projetando pacotes de software. Software não é necessário para interpretar seqüências de texto SMILES, e uma explicação de como traduzir SMILES em estruturas podem ser encontrada em Weininger, D., J. Chem. Inf. Comput. Sci. 1988, 28, 31-36.

$O=C1NC2=C(F)C(F)=CC=C2C(CN3C(C4=CC=CC=C4)=CC(C(C)C)=N3)=C1$
 $O=C5NC6=C(F)C(F)=CC=C6C(CN7C(C8=CC=CC(C1)=C8)=NC(C(C)C)=C7)=C5$
 $O=C9NC\%10=C(F)C(F)=CC=C\%10C(CN\%11C(C\%12=CC=CC=C\%12)=NC(CC(C)C)=C\%11)=C9$
 $O=C\%13NC\%14=C(F)C(F)=CC=C\%14C(CN\%15C(C\%16=CC=CC=C\%16)=NC(C\%17CCC\%17)=C\%15)=C\%13$
 $O=C\%18NC\%19=C(F)C(F)=CC=C\%19C(CN\%20C(C\%21=CC=CC=C\%21)=NC(C\%22=C(C)N=CS\%22)=C\%20)=C\%18$
 $O=C\%23NC\%24=C(F)C(F)=CC=C\%24C(CN\%25C=C(C(C)C)N=C\%25C(C)C)=C\%23$
 $O=C\%26NC\%27=C(F)C(F)=CC=C\%27C(CN\%28C=C(C\%29=CC=CC=C\%29)N=C\%28C(C)C)=C\%26$
 $O=C\%30NC\%31=C(F)C(F)=CC=C\%31C(CN\%32C=C(C(C)C)N=C\%32C\%33=C(C)N=CS\%33)=C\%30$
 $O=C\%34NC\%35=C(F)C(F)=CC=C\%35C(CN\%36C=C(C\%37=CC=CC=C\%37)N=C\%36C\%38CCC\%38)=C\%34$
 $O=C\%39NC\%40=C(F)C(F)=CC=C\%40C(CN\%41C(C\%42=CC=CC=C\%42)=NC=C\%41C(C)C)=C\%39$
 $O=C\%43NC\%44=C(F)C(F)=CC=C\%44C(CN\%45C(C\%46=CC=CC=C\%46)=NC=C\%45C(C)C)=C\%43$
 $O=C\%47NC\%48=C(F)C(F)=CC=C\%48C(CN\%49C(C\%50=CC=NC=C\%50)=NC=C\%49C(C)C)=C\%47$
 $O=C\%51NC\%52=C(F)C(F)=CC=C\%52C(CN\%53C(C\%54=CC(F)=CC=C\%54)=CC(C(C)C)=N\%53)=C\%51$
 $O=C\%55NC\%56=C(F)C(F)=CC=C\%56C(CN\%57C(C\%58=CC=CC=C\%58F)=NC=C\%57C(C)C)=C\%55$
 $O=C\%59NC\%60=C(F)C(F)=CC=C\%60C(CN\%61C(C\%62=CC=CC(F)=C\%62)=NC(C(C)C)=C\%61)=C\%59$
 $O=C\%63NC\%64=C(F)C(F)=CC=C\%64C(CN\%65C(C\%66=CC=CC=N\%66)=NC(CC(C)C)=C\%65)=C\%63$
 $O=C\%67NC\%68=C(F)C(F)=CC=C\%68C(CN\%69C(C\%70=CC=CN=C\%70)=NC(C\%71CCC\%71)=C\%69)=C\%67$

$O=C\%72NC\%73=C(F)C(F)=CC=C\%73C(CN\%74C(C\%75=CC=NC=N\%75)=NC(C\%76=C(C)N=CS\%$
 $76)=C\%74)=C\%72$
 $O=C\%77NC\%78=C(F)C(F)=CC=C\%78C(CN\%79C=C(C(C)C)N=C\%79CC(C)C)=C\%77$
 $O=C\%80NC\%81=C(F)C(F)=CC=C\%81C(CN\%82C=C(C\%83=CC=CC=C\%83)N=C\%82CC(C)C)=C\%$
 80
 $O=C\%84NC\%85=C(F)C(F)=CC=C\%85C(CN\%86C=C(CC(C)C)N=C\%86C\%87=C(C)N=CS\%87)=C\%$
 84
 $O=C\%88NC\%89=C(F)C(F)=CC=C\%89C(CN\%90C=C(C\%91=CC=CC=C\%91Cl)N=C\%90C\%92CCC$
 $\%92)=C\%88$
 $O=C\%93NC\%94=C(F)C(F)=CC=C\%94C(CN\%95C(C\%96=CC=CC=C\%96C)=NC=C\%95CC(C)C)=C$
 $\%93$
 $O=C\%97NC\%98=C(F)C(F)=CC=C\%98C(CN\%99C(C\%100=CC=CC=C\%100C)=NC=C\%99CC(C)C)$
 $=C\%97$
 $O=C\%101NC\%102=C(F)C(F)=CC=C\%102C(CN\%103C(C\%104=CC=NC=C\%104OC)=NC=C\%103C$
 $C(C)C)=C\%101$
 $O=C\%105NC\%106=C(F)C(F)=CC=C\%106C(CN\%107C(C\%108=CC=CC=C\%108)=CC(C\%109=C(C)$
 $N=CS\%109)=N\%107)=C\%105$
 $O=C\%110NC\%111=C(F)C(F)=CC=C\%111C(CN\%112C(C\%113=CC=CC=C\%113)=NC=C\%112C\%1$
 $14=C(C)C=NC=C\%114)=C\%110$
 $O=C\%115NC\%116=C(F)C(F)=CC=C\%116C(CN\%117C(C\%118=CC=CC(Cl)=C\%118)=NC(C\%119=$
 $C(C)N=CS\%119)=C\%117)=C\%115$
 $O=C\%120NC\%121=C(F)C(F)=CC=C\%121C(CN\%122C(C\%123=CC=CC=C\%123)=NC(C\%124=C(C)$
 $N=CS\%124)=C\%122)=C\%120$
 $O=C\%125NC\%126=C(F)C(F)=CC=C\%126C(CN\%127C(CC(C)C)=NC(C\%128=C(C)N=CS\%128)=C$
 $\%127)=C\%125$
 $O=C\%129NC\%130=C(F)C(F)=CC=C\%130C(CN\%131C=C(C(C)C)N=C\%131C\%132=C(C)N=CS\%13$
 $2)=C\%129$
 $O=C\%133NC\%134=C(F)C(F)=CC=C\%134C(CN\%135C=C(C\%136=CC=CC=C\%136)N=C\%135C\%1$
 $37=C(C)N=CS\%137)=C\%133$
 $O=C\%138NC\%139=C(F)C(F)=CC=C\%139C(CN\%140C=C(C\%141CCC\%141)N=C\%140C\%142=C(C$
 $)N=CS\%142)=C\%138$
 $O=C\%143NC\%144=C(F)C(F)=CC=C\%144C(CN\%145C=C(C\%146=CC=CC=C\%146)N=C\%145C\%1$
 $47=C(C)N=CS\%147)=C\%143$
 $O=C\%148NC\%149=C(F)C(F)=CC=C\%149C(CN\%150C(C\%151=CC=CC=C\%151C)=NC=C\%150C\%$
 $152=C(C)N=CS\%152)=C\%148$
 $O=C\%153NC\%154=C(F)C(F)=CC=C\%154C(CN\%155C(C\%156=CC=CC=C\%156C)=NC=C\%155C\%$
 $157=C(C)N=CS\%157)=C\%153$

$O=C\%158NC\%159=C(F)C(F)=CC=C\%159C(CN\%160C(C\%161=CC=NC=C\%161C)=NC=C\%160C\%$
 $162=C(C)N=CS\%162)=C\%158$
 $O=C\%163NC\%164=C(F)C(F)=CC=C\%164C(CN\%165C(C\%166=CC=CC=C\%166)=NC(C\%167=C(C)$
 $N=CS\%167)=C\%165)=C\%163$
 $O=C1NC2=C(F)C(F)=CC=C2C(CN3C4=CC=CC=C4C(N=C3C(C)C)=O)=C1$
 $O=C5NC6=C(F)C(F)=CC=C6C(CN7C8=CC=CC=C8CCC7C(C)C)=C5$
 $O=C9NC\%10=C(F)C(F)=CC=C\%10C(CC\%11=C(C(C)C)OC\%12=CC=CC=C\%11\%12)=C9$
 $O=C\%13NC\%14=C(F)C(F)=CC=C\%14C(CN\%15C(C=CC=C\%16)=C\%16CC\%15=O)=C\%13$
 $O=C\%17NC\%18=C(F)C(F)=CC=C\%18C(CN\%19C(C=CC=C\%20)=C\%20C(C(C)C)C\%19=O)=C\%17$
 $O=C\%21NC\%22=C(F)C(F)=CC=C\%22C(CN\%23C(C=CC=C\%24)=C\%24CCC\%23=O)=C\%21$
 $O=C\%25NC\%26=C(F)C(F)=CC=C\%26C(CN\%27C(C=CC=C\%28)=C\%28CC(C(C)C)C\%27=O)=C\%2$
 5
 $O=C\%29NC\%30=C(F)C(F)=CC=C\%30C(CN\%31C\%32=CC=CC(C)=C\%32C(N=C\%31C(C)C)=O)=C$
 $\%29$
 $O=C\%33NC\%34=C(F)C(F)=CC=C\%34C(CN\%35C\%36=CC=CC(C)=C\%36CCC\%35C(C)C)=C\%33$
 $O=C\%37NC\%38=C(F)C(F)=CC=C\%38C(CC\%39=C(C(C)C)OC\%40=C(C)C=CC=C\%39\%40)=C\%37$
 $O=C\%41NC\%42=C(F)C(F)=CC=C\%42C(CN\%43C(C=CC=C\%44)=C\%44CC\%43=O)=C\%41$
 $O=C\%45NC\%46=C(F)C(F)=CC=C\%46C(CN\%47C(C=CC=C\%48)=C\%48C(C(C)C)C\%47=O)=C\%4$
 5
 $O=C\%49NC\%50=C(F)C(F)=CC=C\%50C(CN\%51C(C=CC=C\%52)=C\%52CCC\%51=O)=C\%49$
 $O=C\%53NC\%54=C(F)C(F)=CC=C\%54C(CN\%55C(C=CC=C\%56)=C\%56CC(C(C)C)C\%55=O)=C\%$
 53
 $O=C\%57NC\%58=C(F)C(F)=CC=C\%58C(CN\%59C\%60=CC(F)=CC=C\%60C(N=C\%59CC(C)C)=O)=$
 $C\%57$
 $O=C\%61NC\%62=C(F)C(F)=CC=C\%62C(CN\%63C\%64=CC(F)=CC=C\%64CCC\%63CC(C)C)=C\%61$
 $O=C\%65NC\%66=C(F)C(F)=CC=C\%66C(CC\%67=C(CC(C)C)OC\%68=CC=C(F)C=C\%67\%68)=C\%6$
 5
 $O=C\%69NC\%70=C(F)C(F)=CC=C\%70C(CN\%71C(C=C(F)C=C\%72)=C\%72CC\%71=O)=C\%69$
 $O=C\%73NC\%74=C(F)C(F)=CC=C\%74C(CN\%75C(C=C(F)C=C\%76)=C\%76C(CC(C)C)C\%75=O)=C$
 $\%73$
 $O=C\%77NC\%78=C(F)C(F)=CC=C\%78C(CN\%79C(C=C(F)C=C\%80)=C\%80CCC\%79=O)=C\%77$
 $O=C\%81NC\%82=C(F)C(F)=CC=C\%82C(CN\%83C(C=C(F)C=C\%84)=C\%84CC(CC(C)C)C\%83=O)=$
 $C\%81$
 $O=C\%85NC\%86=C(F)C(F)=CC=C\%86C(CN\%87C\%88=CC=C(Cl)C=C\%88C(N=C\%87C\%89CCC\%$
 $89)=O)=C\%85$
 $O=C\%90NC\%91=C(F)C(F)=CC=C\%91C(CN\%92C\%93=CC=C(Cl)C=C\%93CCC\%92C\%94CCC\%94)$
 $=C\%90$

$O=C\%95NC\%96=C(F)C(F)=CC=C\%96C(CC\%97=C(C\%98CCC\%98)OC\%99=CC(Cl)=CC=C\%97\%99)=C\%95$
 $O=C\%100NC\%101=C(F)C(F)=CC=C\%101C(CN\%102C(C=CC(Cl)=C\%103)=C\%103CC\%102=O)=C\%100$
 $O=C\%104NC\%105=C(F)C(F)=CC=C\%105C(CN\%106C(C=CC(Cl)=C\%107)=C\%107C(C\%108CCC\%108)C\%106=O)=C\%104$
 $O=C\%109NC\%110=C(F)C(F)=CC=C\%110C(CN\%111C(C=CC(Cl)=C\%112)=C\%112CCC\%111=O)=C\%109$
 $O=C\%113NC\%114=C(F)C(F)=CC=C\%114C(CN\%115C(C=CC(Cl)=C\%116)=C\%116CC(C\%117CCC\%117)C\%115=O)=C\%113$
 $O=C1NC2=C(F)C(F)=CC=C2C(CN3C(C4=CC=CC=C4)CCC3=O)=C1$
 $O=C5NC6=C(F)C(F)=CC=C6C(CN7CC(C8=CC=CC=C8)CC7=O)=C5$
 $O=C9NC\%10=C(F)C(F)=CC=C\%10C(CN\%11C(C\%12=CC=CC=C\%12)CC(C(C)C)C\%11=O)=C9$
 $O=C\%13NC\%14=C(F)C(F)=CC=C\%14C(CN(C\%15)C(C\%16=CC=CC=C\%16)CC\%15=O)=C\%13$
 $O=C\%17NC\%18=C(F)C(F)=CC=C\%18C(CN\%19C(C\%20=CC=CC=C\%20)CNC\%19=O)=C\%17$
 $O=C\%21NC\%22=C(F)C(F)=CC=C\%22C(CN\%23C(C\%24=CC=CC=C\%24)CN(C(C)C)C\%23=O)=C\%21$
 $O=C\%25NC\%26=C(F)C(F)=CC=C\%26C(CN\%27N(C\%28=CC=CC=C\%28)CC(C(C)C)C\%27=O)=C\%25$
 $O=C\%29NC\%30=C(F)C(F)=CC=C\%30C(CN\%31C(C\%32=CC=CC=C\%32)CCC\%31=O)=C\%29$
 $O=C\%33NC\%34=C(F)C(F)=CC=C\%34C(CN\%35CC(C\%36=CC=CC=C\%36)CC\%35=O)=C\%33$
 $O=C\%37NC\%38=C(F)C(F)=CC=C\%38C(CN\%39C(C\%40=CC=C(OC)C=C\%40)CC(C(C)C)C\%39=O)=C\%37$
 $O=C\%41NC\%42=C(F)C(F)=CC=C\%42C(CN(C\%43)C(C\%44=CC=CC=C\%44)CC\%43=O)=C\%41$
 $O=C\%45NC\%46=C(F)C(F)=CC=C\%46C(CN\%47C(C\%48=CC=CC=C\%48)CNC\%47=O)=C\%45$
 $O=C\%49NC\%50=C(F)C(F)=CC=C\%50C(CN\%51C(C\%52=CC=CC=C\%52)CN(C(C)C)C\%51=O)=C\%49$
 $O=C\%53NC\%54=C(F)C(F)=CC=C\%54C(CN\%55N(C\%56=CC=CC=C\%56)CC(C(C)C)C\%55=O)=C\%53$
 $O=C\%57NC\%58=C(F)C(F)=CC=C\%58C(CN\%59C(C\%60=CC=C(F)C=C\%60Cl)CCC\%59=O)=C\%57$
 $O=C\%61NC\%62=C(F)C(F)=CC=C\%62C(CN\%63CC(C\%64=CC=C(F)C=C\%64F)CC\%63=O)=C\%61$
 $O=C\%65NC\%66=C(F)C(F)=CC=C\%66C(CN\%67C(C\%68=CC=CC=C\%68)CC(C\%69=C(C)N=CS\%69)C\%67=O)=C\%65$
 $O=C\%70NC\%71=C(F)C(F)=CC=C\%71C(CN(C\%72)C(C\%73=CC=CC=C\%73OC)CC\%72=O)=C\%70$
 $O=C\%74NC\%75=C(F)C(F)=CC=C\%75C(CN\%76C(C\%77=CC=CC=C\%77)CNC\%76=O)=C\%74$
 $O=C\%78NC\%79=C(F)C(F)=CC=C\%79C(CN\%80C(C\%81=CC=CC=C\%81)CN(C\%82=C(C)N=CS\%82)C\%80=O)=C\%78$

$O=C\%83NC\%84=C(F)C(F)=CC=C\%84C(CN\%85N(C\%86=CC=CC=C\%86)CC(C\%87=C(C)N=CS\%87)C\%85=O)=C\%83$
 $O=C1NC2=C(F)C(F)=CC=C2C(CN3C(C=CC=N4)=C4N=C3C5=C(C)C=NC=C5)=C1$
 $O=C6NC7=C(F)C(F)=CC=C7C(CN8C(C=CN=C9)=C9N=C8C\%10=C(C)C=NC=C\%10)=C6$
 $O=C\%11NC\%12=C(F)C(F)=CC=C\%12C(CN\%13C(C=NC=C\%14)=C\%14N=C\%13C\%15=C(C)C=NC=C\%15)=C\%11$
 $O=C\%16NC\%17=C(F)C(F)=CC=C\%17C(CN\%18C(N=CC=C\%19)=C\%19N=C\%18C\%20=C(C)C=NC=C\%20)=C\%16$
 $O=C\%21NC\%22=C(F)C(F)=CC=C\%22C(CN\%23C(C=CN=C\%24)=C\%24N=C\%23C(C)C=C\%21$
 $O=C\%25NC\%26=C(F)C(F)=CC=C\%26C(CN\%27C(C=NC=C\%28)=C\%28N=C\%27C(C)C=C\%25$
 $O=C1NC2=C(F)C(F)=CC=C2C(CN3C(C=CC=C4C)=C4N=C3C5=C(C)N=CS5)=C1$
 $O=C6NC7=C(F)C(F)=CC=C7C(CN8C(C=CC(C)=C9)=C9N=C8C\%10=C(C)N=CS\%10)=C6$
 $O=C\%11NC\%12=C(F)C(F)=CC=C\%12C(CN\%13C(C=C(C)C=C\%14)=C\%14N=C\%13C\%15=C(C)N=CS\%15)=C\%11$
 $O=C\%16NC\%17=C(F)C(F)=CC=C\%17C(CN\%18C(C(C)=CC=C\%19)=C\%19N=C\%18C\%20=C(C)N=CS\%20)=C\%16$
 $O=C\%21NC\%22=C(F)C(F)=CC=C\%22C(CN\%23C(C=CC=C\%24)=C\%24N=C\%23C\%25=CN=CN\%25C)=C\%21$
 $O=C\%26NC\%27=C(F)C(F)=CC=C\%27C(CN\%28C(C=CC(C)=C\%29)=C\%29N=C\%28C\%30=CN=CN\%30C)=C\%26$
 $O=C\%31NC\%32=C(F)C(F)=CC=C\%32C(CN\%33C(C=C(C)C=C\%34)=C\%34N=C\%33C\%35=CN=CN\%35C)=C\%31$
 $O=C\%36NC\%37=C(F)C(F)=CC=C\%37C(CN\%38C(C(C)=CC=C\%39)=C\%39N=C\%38C\%40=CN=CN\%40C)=C\%36$
 $O=C\%41NC\%42=C(F)C(F)=CC=C\%42C(CN\%43C(C=CC=C\%44)=C\%44N=C\%43C\%45=C(C)C=CN=C\%45)=C\%41$
 $O=C\%46NC\%47=C(F)C(F)=CC=C\%47C(CN\%48C(C=CC(C)=C\%49)=C\%49N=C\%48C\%50=C(C)C=CN=C\%50)=C\%46$
 $O=C\%51NC\%52=C(F)C(F)=CC=C\%52C(CN\%53C(C=C(C)C=C\%54)=C\%54N=C\%53C\%55=C(C)C=CN=C\%55)=C\%51$
 $O=C\%56NC\%57=C(F)C(F)=CC=C\%57C(CN\%58C(C(C)=CC=C\%59)=C\%59N=C\%58C\%60=C(C)C=CN=C\%60)=C\%56$
 $O=C\%61NC\%62=C(F)C(F)=CC=C\%62C(CN\%63C(C=CC=C\%64)=C\%64N=C\%63C\%65=C(C)C=NC=C\%65)=C\%61$
 $O=C\%66NC\%67=C(F)C(F)=CC=C\%67C(CN\%68C(C=CC(C)=C\%69)=C\%69N=C\%68C\%70=C(C)C=NC=C\%70)=C\%66$
 $O=C\%71NC\%72=C(F)C(F)=CC=C\%72C(CN\%73C(C=C(C)C=C\%74)=C\%74N=C\%73C\%75=C(C)C=NC=C\%75)=C\%71$

$O=C\%76NC\%77=C(F)C(F)=CC=C\%77C(CN\%78C(C(C)=CC=C\%79)=C\%79N=C\%78C\%80=C(C)C=$
 $NC=C\%80)=C\%76$
 $O=C\%81NC\%82=C(F)C(F)=CC=C\%82C(CN\%83C(C(C)=CC=C\%84)=C\%84N=C\%83C(C)C)=C\%81$
 $O=C1NC2=C(F)C(F)=CC=C2C(CN3C(C=CC=C4F)=C4N=C3C5=C(C)N=CS5)=C1$
 $O=C6NC7=C(F)C(F)=CC=C7C(CN8C(C=CC(F)=C9)=C9N=C8C\%10=C(C)N=CS\%10)=C6$
 $O=C\%11NC\%12=C(F)C(F)=CC=C\%12C(CN\%13C(C=C(F)C=C\%14)=C\%14N=C\%13C\%15=C(C)N=$
 $CS\%15)=C\%11$
 $O=C\%16NC\%17=C(F)C(F)=CC=C\%17C(CN\%18C(C(F)=CC=C\%19)=C\%19N=C\%18C\%20=C(C)N=$
 $CS\%20)=C\%16$
 $O=C\%21NC\%22=C(F)C(F)=CC=C\%22C(CN\%23C(C=CC=C\%24F)=C\%24N=C\%23C\%25=CN=CN$
 $\%25C)=C\%21$
 $O=C\%26NC\%27=C(F)C(F)=CC=C\%27C(CN\%28C(C=CC(F)=C\%29)=C\%29N=C\%28C\%30=CN=CN$
 $\%30C)=C\%26$
 $O=C\%31NC\%32=C(F)C(F)=CC=C\%32C(CN\%33C(C=C(F)C=C\%34)=C\%34N=C\%33C\%35=CN=CN$
 $\%35C)=C\%31$
 $O=C\%36NC\%37=C(F)C(F)=CC=C\%37C(CN\%38C(C(F)=CC=C\%39)=C\%39N=C\%38C\%40=CN=CN$
 $\%40C)=C\%36$
 $O=C\%41NC\%42=C(F)C(F)=CC=C\%42C(CN\%43C(C=CC=C\%44F)=C\%44N=C\%43C\%45=C(C)C=C$
 $N=C\%45)=C\%41$
 $O=C\%46NC\%47=C(F)C(F)=CC=C\%47C(CN\%48C(C=CC(F)=C\%49)=C\%49N=C\%48C\%50=C(C)C=$
 $CN=C\%50)=C\%46$
 $O=C\%51NC\%52=C(F)C(F)=CC=C\%52C(CN\%53C(C=C(F)C=C\%54)=C\%54N=C\%53C\%55=C(C)C=$
 $CN=C\%55)=C\%51$
 $O=C\%56NC\%57=C(F)C(F)=CC=C\%57C(CN\%58C(C(F)=CC=C\%59)=C\%59N=C\%58C\%60=C(C)C=$
 $CN=C\%60)=C\%56$
 $O=C\%61NC\%62=C(F)C(F)=CC=C\%62C(CN\%63C(C=CC=C\%64F)=C\%64N=C\%63C\%65=C(C)C=N$
 $C=C\%65)=C\%61$
 $O=C\%66NC\%67=C(F)C(F)=CC=C\%67C(CN\%68C(C=CC(F)=C\%69)=C\%69N=C\%68C\%70=C(C)C=$
 $NC=C\%70)=C\%66$
 $O=C\%71NC\%72=C(F)C(F)=CC=C\%72C(CN\%73C(C=C(F)C=C\%74)=C\%74N=C\%73C\%75=C(C)C=$
 $NC=C\%75)=C\%71$
 $O=C\%76NC\%77=C(F)C(F)=CC=C\%77C(CN\%78C(C(F)=CC=C\%79)=C\%79N=C\%78C\%80=C(C)C=$
 $NC=C\%80)=C\%76$
 $O=C1NC2=C(F)C(F)=CC=C2C(CN3C(C=CC=C4Cl)=C4N=C3C5=C(C)N=CS5)=C1$
 $O=C6NC7=C(F)C(F)=CC=C7C(CN8C(C(Cl)=CC=C9)=C9N=C8C\%10=C(C)N=CS\%10)=C6$
 $O=C\%11NC\%12=C(F)C(F)=CC=C\%12C(CN\%13C(C=CC=C\%14Cl)=C\%14N=C\%13C\%15=CN=CN$
 $\%15C)=C\%11$

$O=C\%16NC\%17=C(F)C(F)=CC=C\%17C(CN\%18C(C=CC(Cl)=C\%19)=C\%19N=C\%18C\%20=CN=C$
 $N\%20C)=C\%16$
 $O=C\%21NC\%22=C(F)C(F)=CC=C\%22C(CN\%23C(C=C(Cl)C=C\%24)=C\%24N=C\%23C\%25=CN=C$
 $N\%25C)=C\%21$
 $O=C\%26NC\%27=C(F)C(F)=CC=C\%27C(CN\%28C(C(Cl)=CC=C\%29)=C\%29N=C\%28C\%30=CN=C$
 $N\%30C)=C\%26$
 $O=C\%31NC\%32=C(F)C(F)=CC=C\%32C(CN\%33C(C=CC=C\%34Cl)=C\%34N=C\%33C\%35=C(C)C=$
 $CN=C\%35)=C\%31$
 $O=C\%36NC\%37=C(F)C(F)=CC=C\%37C(CN\%38C(C=CC(Cl)=C\%39)=C\%39N=C\%38C\%40=C(C)C$
 $=CN=C\%40)=C\%36$
 $O=C\%41NC\%42=C(F)C(F)=CC=C\%42C(CN\%43C(C=C(Cl)C=C\%44)=C\%44N=C\%43C\%45=C(C)C$
 $=CN=C\%45)=C\%41$
 $O=C\%46NC\%47=C(F)C(F)=CC=C\%47C(CN\%48C(C(Cl)=CC=C\%49)=C\%49N=C\%48C\%50=C(C)C$
 $=CN=C\%50)=C\%46$
 $O=C\%51NC\%52=C(F)C(F)=CC=C\%52C(CN\%53C(C=CC=C\%54Cl)=C\%54N=C\%53C\%55=C(C)C=$
 $NC=C\%55)=C\%51$
 $O=C\%56NC\%57=C(F)C(F)=CC=C\%57C(CN\%58C(C=CC(Cl)=C\%59)=C\%59N=C\%58C\%60=C(C)C$
 $=NC=C\%60)=C\%56$
 $O=C\%61NC\%62=C(F)C(F)=CC=C\%62C(CN\%63C(C=C(Cl)C=C\%64)=C\%64N=C\%63C\%65=C(C)C$
 $=NC=C\%65)=C\%61$
 $O=C\%66NC\%67=C(F)C(F)=CC=C\%67C(CN\%68C(C(Cl)=CC=C\%69)=C\%69N=C\%68C\%70=C(C)C$
 $=NC=C\%70)=C\%66$
 $O=C\%71NC\%72=C(F)C(F)=CC=C\%72C(CN\%73C(C=CC=C\%74Cl)=C\%74N=C\%73C(C)C)=C\%71$
 $O=C\%75NC\%76=C(F)C(F)=CC=C\%76C(CN\%77C(C(Cl)=CC=C\%78)=C\%78N=C\%77C(C)C)=C\%75$
 $O=C1NC2=C(F)C(F)=CC=C2C(CN3C(C=CC=C4C\#N)=C4N=C3C5=C(C)N=CS5)=C1$
 $O=C6NC7=C(F)C(F)=CC=C7C(CN8C(C=CC(C\#N)=C9)=C9N=C8C\%10=C(C)N=CS\%10)=C6$
 $O=C\%11NC\%12=C(F)C(F)=CC=C\%12C(CN\%13C(C=C(C\#N)C=C\%14)=C\%14N=C\%13C\%15=C(C)$
 $N=CS\%15)=C\%11$
 $O=C\%16NC\%17=C(F)C(F)=CC=C\%17C(CN\%18C(C(C\#N)=CC=C\%19)=C\%19N=C\%18C\%20=C(C)$
 $N=CS\%20)=C\%16$
 $O=C\%21NC\%22=C(F)C(F)=CC=C\%22C(CN\%23C(C=CC=C\%24C\#N)=C\%24N=C\%23C\%25=CN=C$
 $N\%25C)=C\%21$
 $O=C\%26NC\%27=C(F)C(F)=CC=C\%27C(CN\%28C(C=CC(C\#N)=C\%29)=C\%29N=C\%28C\%30=CN=$
 $CN\%30C)=C\%26$
 $O=C\%31NC\%32=C(F)C(F)=CC=C\%32C(CN\%33C(C=C(C\#N)C=C\%34)=C\%34N=C\%33C\%35=CN=$
 $CN\%35C)=C\%31$
 $O=C\%36NC\%37=C(F)C(F)=CC=C\%37C(CN\%38C(C(C\#N)=CC=C\%39)=C\%39N=C\%38C\%40=CN=$
 $CN\%40C)=C\%36$

$O=C\%41NC\%42=C(F)C(F)=CC=C\%42C(CN\%43C(C=CC=C\%44C\#N)=C\%44N=C\%43C\%45=C(C)C$
 $=CN=C\%45)=C\%41$
 $O=C\%46NC\%47=C(F)C(F)=CC=C\%47C(CN\%48C(C=CC(C\#N)=C\%49)=C\%49N=C\%48C\%50=C(C)$
 $C=CN=C\%50)=C\%46$
 $O=C\%51NC\%52=C(F)C(F)=CC=C\%52C(CN\%53C(C=C(C\#N)C=C\%54)=C\%54N=C\%53C\%55=C(C)$
 $C=CN=C\%55)=C\%51$
 $O=C\%56NC\%57=C(F)C(F)=CC=C\%57C(CN\%58C(C(C\#N)=CC=C\%59)=C\%59N=C\%58C\%60=C(C)$
 $C=CN=C\%60)=C\%56$
 $O=C\%61NC\%62=C(F)C(F)=CC=C\%62C(CN\%63C(C=CC=C\%64C\#N)=C\%64N=C\%63C\%65=C(C)C$
 $=NC=C\%65)=C\%61$
 $O=C\%66NC\%67=C(F)C(F)=CC=C\%67C(CN\%68C(C=CC(C\#N)=C\%69)=C\%69N=C\%68C\%70=C(C)$
 $C=NC=C\%70)=C\%66$
 $O=C\%71NC\%72=C(F)C(F)=CC=C\%72C(CN\%73C(C=C(C\#N)C=C\%74)=C\%74N=C\%73C\%75=C(C)$
 $C=NC=C\%75)=C\%71$
 $O=C\%76NC\%77=C(F)C(F)=CC=C\%77C(CN\%78C(C(C\#N)=CC=C\%79)=C\%79N=C\%78C\%80=C(C)$
 $C=NC=C\%80)=C\%76$
 $O=C\%81NC\%82=C(F)C(F)=CC=C\%82C(CN\%83C(C=CC=C\%84C\#N)=C\%84N=C\%83C(C)C)=C\%8$
 1
 $O=C\%85NC\%86=C(F)C(F)=CC=C\%86C(CN\%87C(C=CC(C\#N)=C\%88)=C\%88N=C\%87C(C)C)=C\%$
 85
 $O=C\%89NC\%90=C(F)C(F)=CC=C\%90C(CN\%91C(C=C(C\#N)C=C\%92)=C\%92N=C\%91C(C)C)=C\%$
 89
 $O=C\%93NC\%94=C(F)C(F)=CC=C\%94C(CN\%95C(C(C\#N)=CC=C\%96)=C\%96N=C\%95C(C)C)=C\%$
 93
 $O=C1NC2=C(F)C(F)=CC=C2C(CN3C(C=CC=C4OC)=C4N=C3C5=C(C)N=CS5)=C1$
 $O=C6NC7=C(F)C(F)=CC=C7C(CN8C(C=CC(OC)=C9)=C9N=C8C\%10=C(C)N=CS\%10)=C6$
 $O=C\%11NC\%12=C(F)C(F)=CC=C\%12C(CN\%13C(C=C(OC)C=C\%14)=C\%14N=C\%13C\%15=C(C)$
 $N=CS\%15)=C\%11$
 $O=C\%16NC\%17=C(F)C(F)=CC=C\%17C(CN\%18C(C(OC)=CC=C\%19)=C\%19N=C\%18C\%20=C(C)$
 $N=CS\%20)=C\%16$
 $O=C\%21NC\%22=C(F)C(F)=CC=C\%22C(CN\%23C(C=CC=C\%24OC)=C\%24N=C\%23C\%25=CN=C$
 $N\%25C)=C\%21$
 $O=C\%26NC\%27=C(F)C(F)=CC=C\%27C(CN\%28C(C=CC(OC)=C\%29)=C\%29N=C\%28C\%30=CN=C$
 $N\%30C)=C\%26$
 $O=C\%31NC\%32=C(F)C(F)=CC=C\%32C(CN\%33C(C=C(OC)C=C\%34)=C\%34N=C\%33C\%35=CN=C$
 $N\%35C)=C\%31$
 $O=C\%36NC\%37=C(F)C(F)=CC=C\%37C(CN\%38C(C(OC)=CC=C\%39)=C\%39N=C\%38C\%40=CN=C$
 $N\%40C)=C\%36$

$O=C\%41NC\%42=C(F)C(F)=CC=C\%42C(CN\%43C(C=CC=C\%44OC)=C\%44N=C\%43C\%45=C(C)C=$
 $CN=C\%45)=C\%41$
 $O=C\%46NC\%47=C(F)C(F)=CC=C\%47C(CN\%48C(C=CC(OC)=C\%49)=C\%49N=C\%48C\%50=C(C)$
 $C=CN=C\%50)=C\%46$
 $O=C\%51NC\%52=C(F)C(F)=CC=C\%52C(CN\%53C(C=C(OC)C=C\%54)=C\%54N=C\%53C\%55=C(C)$
 $C=CN=C\%55)=C\%51$
 $O=C\%56NC\%57=C(F)C(F)=CC=C\%57C(CN\%58C(C(OC)=CC=C\%59)=C\%59N=C\%58C\%60=C(C)$
 $C=CN=C\%60)=C\%56$
 $O=C\%61NC\%62=C(F)C(F)=CC=C\%62C(CN\%63C(C=CC=C\%64OC)=C\%64N=C\%63C\%65=C(C)C=$
 $NC=C\%65)=C\%61$
 $O=C\%66NC\%67=C(F)C(F)=CC=C\%67C(CN\%68C(C=CC(OC)=C\%69)=C\%69N=C\%68C\%70=C(C)$
 $C=NC=C\%70)=C\%66$
 $O=C\%71NC\%72=C(F)C(F)=CC=C\%72C(CN\%73C(C=C(OC)C=C\%74)=C\%74N=C\%73C\%75=C(C)$
 $C=NC=C\%75)=C\%71$
 $O=C\%76NC\%77=C(F)C(F)=CC=C\%77C(CN\%78C(C(OC)=CC=C\%79)=C\%79N=C\%78C\%80=C(C)$
 $C=NC=C\%80)=C\%76$
 $O=C\%81NC\%82=C(F)C(F)=CC=C\%82C(CN\%83C(C=CC=C\%84OC)=C\%84N=C\%83C(C)C)=C\%81$
 $O=C\%85NC\%86=C(F)C(F)=CC=C\%86C(CN\%87C(C=CC(OC)=C\%88)=C\%88N=C\%87C(C)C)=C\%8$
5
 $O=C\%89NC\%90=C(F)C(F)=CC=C\%90C(CN\%91C(C=C(OC)C=C\%92)=C\%92N=C\%91C(C)C)=C\%8$
9
 $O=C\%93NC\%94=C(F)C(F)=CC=C\%94C(CN\%95C(C(OC)=CC=C\%96)=C\%96N=C\%95C(C)C)=C\%9$
3
 $O=C1NC2=C(F)C(F)=CC=C2C(CN3C(C=CC=C4C5=CC=CC=C5)=C4N=C3C6=C(C)N=CS6)=C1$
 $O=C7NC8=C(F)C(F)=CC=C8C(CN9C(C=CC(C\%10=CC=CC=C\%10)=C\%11)=C\%11N=C9C\%12=C(C$
 $C)N=CS\%12)=C7$
 $O=C\%13NC\%14=C(F)C(F)=CC=C\%14C(CN\%15C(C=C(C\%16=CC=CC=C\%16)C=C\%17)=C\%17N=$
 $C\%15C\%18=C(C)N=CS\%18)=C\%13$
 $O=C\%19NC\%20=C(F)C(F)=CC=C\%20C(CN\%21C(C(C\%22=CC=CC=C\%22)=CC=C\%23)=C\%23N=$
 $C\%21C\%24=C(C)N=CS\%24)=C\%19$
 $O=C\%25NC\%26=C(F)C(F)=CC=C\%26C(CN\%27C(C=CC=C\%28C\%29=CC=CC=C\%29)=C\%28N=C$
 $\%27C\%30=CN=CN\%30C)=C\%25$
 $O=C\%31NC\%32=C(F)C(F)=CC=C\%32C(CN\%33C(C=CC(C\%34=CC=CC=C\%34)=C\%35)=C\%35N=$
 $C\%33C\%36=CN=CN\%36C)=C\%31$
 $O=C\%37NC\%38=C(F)C(F)=CC=C\%38C(CN\%39C(C=C(C\%40=CC=CC=C\%40)C=C\%41)=C\%41N=$
 $C\%39C\%42=CN=CN\%42C)=C\%37$
 $O=C\%43NC\%44=C(F)C(F)=CC=C\%44C(CN\%45C(C(C\%46=CC=CC=C\%46)=CC=C\%47)=C\%47N=$
 $C\%45C\%48=CN=CN\%48C)=C\%43$

$O=C\%49NC\%50=C(F)C(F)=CC=C\%50C(CN\%51C(C=CC=C\%52C\%53=CC=CC=C\%53)=C\%52N=C\%51C\%54=C(C)C=CN=C\%54)=C\%49$
 $O=C\%55NC\%56=C(F)C(F)=CC=C\%56C(CN\%57C(C=CC(C\%58=CC=CC=C\%58)=C\%59)=C\%59N=C\%57C\%60=C(C)C=CN=C\%60)=C\%55$
 $O=C\%61NC\%62=C(F)C(F)=CC=C\%62C(CN\%63C(C=C(C\%64=CC=CC=C\%64)C=C\%65)=C\%65N=C\%63C\%66=C(C)C=CN=C\%66)=C\%61$
 $O=C\%67NC\%68=C(F)C(F)=CC=C\%68C(CN\%69C(C(C\%70=CC=CC=C\%70)=CC=C\%71)=C\%71N=C\%69C\%72=C(C)C=CN=C\%72)=C\%67$
 $O=C\%73NC\%74=C(F)C(F)=CC=C\%74C(CN\%75C(C=CC=C\%76C\%77=CC=CC=C\%77)=C\%76N=C\%75C\%78=C(C)C=NC=C\%78)=C\%73$
 $O=C\%79NC\%80=C(F)C(F)=CC=C\%80C(CN\%81C(C=CC(C\%82=CC=CC=C\%82)=C\%83)=C\%83N=C\%81C\%84=C(C)C=NC=C\%84)=C\%79$
 $O=C\%85NC\%86=C(F)C(F)=CC=C\%86C(CN\%87C(C=C(C\%88=CC=CC=C\%88)C=C\%89)=C\%89N=C\%87C\%90=C(C)C=NC=C\%90)=C\%85$
 $O=C\%91NC\%92=C(F)C(F)=CC=C\%92C(CN\%93C(C(C\%94=CC=CC=C\%94)=CC=C\%95)=C\%95N=C\%93C\%96=C(C)C=NC=C\%96)=C\%91$
 $O=C\%97NC\%98=C(F)C(F)=CC=C\%98C(CN\%99C(C=CC=C\%100C\%101=CC=CC=C\%101)=C\%100N=C\%99C(C)C)=C\%97$
 $O=C\%102NC\%103=C(F)C(F)=CC=C\%103C(CN\%104C(C=CC(C\%105=CC=CC=C\%105)=C\%106)=C\%106N=C\%104C(C)C)=C\%102$
 $O=C\%107NC\%108=C(F)C(F)=CC=C\%108C(CN\%109C(C=C(C\%110=CC=CC=C\%110)C=C\%111)=C\%111N=C\%109C(C)C)=C\%107$
 $O=C\%112NC\%113=C(F)C(F)=CC=C\%113C(CN\%114C(C(C\%115=CC=CC=C\%115)=CC=C\%116)=C\%116N=C\%114C(C)C)=C\%112$
 $O=C1NC2=C(F)C(F)=CC=C2C(CN(C(C3=C(C)N=CS3)=O)C4=CC=NC=C4)=C1$
 $O=C5NC6=C(F)C(F)=CC=C6C(CN(C(C7=C(C)N=CS7)=O)C8CCCN(C)C8)=C5$
 $O=C1NC2=C(F)C(F)=CC=C2C(CN3C(C=CC=N4)=C4N=C3C5CCCC5)=C1$
 $O=C6NC7=C(F)C(F)=CC=C7C(CN8C(C=CN=C9)=C9N=C8C\%10CCCC\%10)=C6$
 $O=C\%11NC\%12=C(F)C(F)=CC=C\%12C(CN\%13C(C=NC=C\%14)=C\%14N=C\%13C\%15CCCC\%15)=C\%11$
 $O=C\%16NC\%17=C(F)C(F)=CC=C\%17C(CN\%18C(N=CC=C\%19)=C\%19N=C\%18C\%20CCCC\%20)=C\%16$
 $O=C\%21NC\%22=C(F)C(F)=CC=C\%22C(CN\%23C(C=CC=N\%24)=C\%24N=C\%23C(CC)CC)=C\%21$
 $O=C\%25NC\%26=C(F)C(F)=CC=C\%26C(CN\%27C(C=CN=C\%28)=C\%28N=C\%27C(CC)CC)=C\%25$
 $O=C\%29NC\%30=C(F)C(F)=CC=C\%30C(CN\%31C(C=NC=C\%32)=C\%32N=C\%31C(CC)CC)=C\%29$
 $O=C\%33NC\%34=C(F)C(F)=CC=C\%34C(CN\%35C(N=CC=C\%36)=C\%36N=C\%35C(CC)CC)=C\%33$

A atividade dos compostos nos Exemplos 1-265 como inibidores é ilustrada nos seguintes ensaios. Os outros compostos listados acima, que ainda não foram testados, são previstos para terem atividade neste ensaio também.

5 Ensaio de Atividade Biológica

Fonte Enzimática

A fonte de enzima de sintase de óxido nítrico (NOS) enzima pode ser gerada de várias formas, incluindo indução de iNOS endógeno utilizando citosinas e/ou lipopolissacarídeo (LPS) em vários tipos de células conhecidas na técnica. Alternativamente, o gene que codifica a enzima pode ser clonado e a enzima pode ser gerada nas células através de uma expressão heteróloga de um plasmídeo de expressão transitória ou estável com características adequadas para expressão de proteína como é conhecido na técnica. A atividade enzimática (produção de óxido nítrico) é cálcio independente para iNOS, enquanto que isoformas NOS constitutivas isoformas, nNOS e eNOS, se tornaram ativas, com a adição de vários cofatores adicionados ao meio celular ou extraídos como conhecidos na técnica. As enzimas especificadas na tabela 1 foram expressas em células HEK293 transitoriamente transfectadas com iNOS humanos.

Ensaio DAN

Uma importante via metabólica para o óxido nítrico é para nitrito e nitrato, que são metabólitos estáveis dentro da cultura de tecido, tecido, plasma e urina (S Moncada, A Higgs, N Eng J Med 329, 2002 (1993)). Os estudos de Tracer em seres humanos demonstraram que talvez 50% do total do corpo nitrato / nitrito originados a partir do substrato para síntese NO, L-arginina (PM Rhodes, AM Leone, PL Francis, AD Struthers, S Moncada, Biomed Biophys Res. Commun. 209, 590 (1995); L. Castillo et al., Proc Natl Acad Sci E.U.A. 90, 193 (1993). Apesar de nitratos e nitritos não serem medidas

amostras de plasma e urina, NO biologicamente ativo obtidos a partir de matérias depois de um período adequado de jejum e, opcionalmente, depois de administração de uma dieta controlada (baixo nitrato / baixa arginina), permite a
5 utilização de nitrato e nitrito como um índice de atividade NO (C Baylis, P Vallance, Curr Opin Nephrol Hypertens 7, 59 (1998)).

O nível de nitrito e nitrato no espécime pode ser quantificado por qualquer método conhecido na técnica que
10 proporcione adequada sensibilidade e reprodutibilidade. Uma variedade de protocolos também tem sido descrita para a detecção e quantificação de níveis de nitrito e nitrato em fluidos biológicos por cromatografia de íon (por exemplo, SA Everett et al., J. Chromatogr. 706, 437 (1995); JM Monaghan
15 et al., J. Chromatogr. 770, 143 (1997)), cromatografia líquida de alto desempenho (por exemplo, M Kelm et al., Cardiovasc. Res. 41, 765 (1999)), e eletroforese capilar (MA Friedberg et al., J. Chromatogr. 781, 491 (1997)). Por exemplo, 2,3-diaminonaftaleno reage com o cátion de
20 nitrossênio que se forma espontaneamente de NO para formar o produto fluorescente 1H-naftotriazol. Utilizar 2,3-diaminonaftaleno ("DAN"), os pesquisadores desenvolveram um ensaio rápido, fluormétrico quantitativo que pode detectar de 10 nM a 10 µM de nitrito e é compatível com um formato de
25 microplacas e multicavidades. DAN é um reagente fluormétrico e fotométrico altamente seletivo para Se e íon de nitrito. DAN reage com íons de nitrito e proporciona naftotriazol fluorescente (MC Carré et al., Analisis 27, 835-838 (1999)). A tabela 1 provê resultados de vários compostos do objeto da
30 invenção usando o ensaio DAN.

Um espécime pode ser processado antes da determinação de nitrato ou nitrito conforme exigido pelo método de quantificação, ou a fim de melhorar os resultados,

ou para a conveniência do investigador. Por exemplo, o processamento pode envolver centrifugação, filtração, ou homogeneização da amostra. Se a amostra é toda de sangue, o sangue pode ser centrifugado para remover células e o ensaio
5 de nitrito ou nitrato realizado sobre a fração de plasma ou soro. Se a amostra é de tecido, o tecido pode ser disperso ou homogeneizado por qualquer método conhecido na técnica anterior para determinação de nitrito ou nitrato. É preferível remover células e outros detritos por
10 centrifugação ou outro método e determinar o nível de nitrato ou nitrito utilizando somente a porção de fluido da amostra, ou a fração de fluido extracelular da amostra. A amostra pode também ser preservada para posterior determinação, por exemplo, congelando as amostras de plasma ou urina. Quando
15 adequado, os aditivos podem ser introduzidos no espécime para preservar ou melhorar as suas características para utilização no ensaio de nitrato ou nitrito.

O "nível" de nitrato, nitrito, ou de outros produtos relacionados a NO normalmente se refere à
20 concentração (em mol por litro, micromol por litro, ou outras unidades adequadas), de nitrato ou nitrito no espécime, ou na porção de fluido do espécime. No entanto, outras unidades de medidas podem também ser utilizadas para expressar o nível de nitrato e nitrito. Por exemplo, uma quantidade absoluta (em
25 microgramas, miligramas, nanomol, mol, ou outras unidades adequadas) pode ser utilizada, particularmente se a quantidade refere-se a um valor constante (por exemplo, gramas, quilogramas, mililitros, litros, ou outras unidades adequadas) dos espécimes em estudo. Uma série de Kits
30 comercialmente disponíveis pode ser usada. Em alguns casos dois regioisômeros correspondem a um único exemplo #, onde # é o exemplo dado no quadro 1, com dois valores de atividade hiNOS, respectivos.

Tabela 1. Atividade Biológica.

Exemplo #	hiNOS EC50 + indica < 5 μ M
1	+
2	-
3	-
4	-
5	-
6	-
7	-
8	+
9	+
10	+
11	+
12	NT
13	+
14	-
15	+
16	+
17	-
18	-
19	+
20	+
21	+
22	+
23	+
24	+
25	+
26	-
27	-
28	-
29	-
30	-
31	-
32	-
33	-
34	-
35	+
36	-
37	+
38	-
39	-
40	-
41	-
42	+
43	-

44	-
45	+
46	-
47	-
48	-
49	-
50	-
51	-
52	-
53	+
54	-
55	-
56	-
57	-
58	-
59	-
60	-
61	-
62	-
63	-
64	-
65	-
66	-
67	-
68	-
69	-
70	-
71	-
72	-
73	-
74	-
75	-
76	-
77	-
78	-
79	-
80	-
81	-
82	-
83	-
84	-
85	+
86	-
87	-
88	+

89	+
90	+
91	+
92	+
93	+
94	+
95	+
96	+
97	+
98	+
99	+
100	+
101	+
102	-
103	-
104	-
105	-
106	-
107	-
108	+
109	+
110	+
111	+
112	-
113	+
114	+
115	+
116	+
117	-
118	-
119	+
120	-
121	-
122	+
123	-
124	+
125	-
126	-
127	-
128	+
129	+
130	-
131	+

132	-
133	-
134	-
135	+
136	+
137	-
138	-
139	+
140	+
141	+
142	+
143	+
144	+
145	+
146	+
147	+
148	+
149	+
150	+
151	+
152	+
153	+
154	+
155	+
156	-
157	+
158	+
159	+
160	-
161	-
162	+
163	-
164	-
165	-
166	-
167	-
168	+
169	+
170	-
171	-
172	-

173	-
174	-
75	+
176	+
177	+
178	+
179	+
180	+
181	+
182	+
183	+
184	+
185	-
186	+
187	+
188	+
189	+
190	-
191	+
192	+
193	-
194	-
195	+
196	+
197	-
198	-
199	+
200	-
201	-
202	-
203	-
204	-
205	-
206	+
207	+
208	+
209	+
210	+
211	+
212	-
213	-
214	+
215	+
216	-
217	+
218	+

219	+
220	+
221	+
222	+
223	+
224	+
225	+
226	-
227	-
228	+
229	-
230	-
231	-
232	+
233	+
234	+
235	+
236	-
237	-
238	-
239	-
240	-
241	+
242	-
243	-
244	+
245	+
246	-
247	-
248	+
249	-
250	+
251	-
252	+
253	+
254	+
255	-

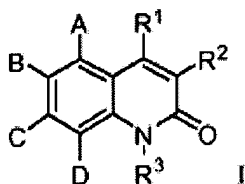
256	-
257	+
258	-
259	-
260	-
261	+
262	+
263	+

A partir da descrição acima exposto, um especialista na matéria pode facilmente verificar as características essenciais desta invenção, e sem se afastar do espírito e do seu alcance, podemos fazer várias alterações e modificações da invenção para a sua adaptação aos diferentes usos e condições.

REIVINDICAÇÕES

1. MÉTODO PARA ALCANÇAR UM EFEITO EM UM PACIENTE, caracterizado por compreender a administração ao paciente de uma quantidade efetiva terapeuticamente de um composto de

5 Fórmula I:



ou um sal, éster ou pró-droga deste, onde:

R1 é selecionado a partir do grupo consistindo em

10 acila, alquila, alquilenos, aminoalquila, amidaalquila, alquinila, amida, amina, aminoalquila, arila, arilaalquila, arilaalcóxi, arilaamina, arilaaminoalquila, arilatia, carbóxi, cicloalquila, ésteres, éteres, halo, haloalcóxi, haloalquila, heteroarila, heteroarilaalquila,

15 heteroarilaamina, heteroarilaaminoalquila, heterocicloalquila, heterocicloalquillquila, hidrazinila, hidrogênio, imina, tio, sulfonato, sulfonilamina e sulfonilaminoalquila, qualquer dos quais pode ser opcionalmente substituído;

R2 é selecionado a partir do grupo consistindo em

20 acila, alcóxi, alcoxialquila, alquila, alquilenos, alquilamina, alquinil, alquilimina, amida, amina, arila, carbóxi, ciano, cicloalquila, éster, halo, haloalquila, heteroarila, heterocicloalquila e hidrogênio, qualquer dos quais possa ser opcionalmente substituído, ou,

25 alternativamente, R2 pode combinar com R1 para formar heterocicloalquila, em que pode ser opcionalmente substituído;

R3 é selecionado a partir do grupo consistindo em

30 alquila, amina, arilaalquila, arila, cicloalquila, haloalquila, heteroarilaalquila, heterocicloalquila e

hidrogênio, qualquer dos quais pode ser opcionalmente substituído; e

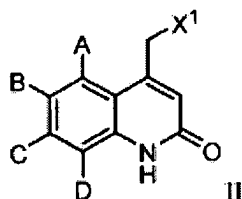
A, B, C ou D são, cada um, independentemente selecionados a partir de grupo consistindo em acila, alcóxi, alquila, alquilenos, alquilamina, alquinil, amida, amina, aminossulfonila, arila, arilaalcóxi, arilaamina, arilatio, carbóxi, cicloalquila, ésteres, éteres, halo, haloalcóxi, haloalquila, heteroarila, heteroarilaamina, heterocicloalquila, hidrazinila, hidrogênio, imino, tio, sulfonato e sulfonilamina, qualquer dos quais pode ser opcionalmente substituído, ou, alternativamente, por dois ou mais de A, B, C, D podem combinar-se para formar arila, cicloalquila, heteroarila ou heterocicloalquila, qualquer dos quais pode ser opcionalmente substituído;

e em que o efeito é selecionado do grupo consistindo em inibidores de iNOS e tratamento de uma doença iNOS-mediada em um paciente que necessite deste.

2. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o efeito é uma inibição de iNOS.

3. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o efeito é tratamento de uma doença iNOS-mediada.

4. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o composto tem a Fórmula II:



Ou um sal, éster ou pró-droga deste, em que

X1 é selecionado a partir do grupo consistindo em CR4R5, N (R6) (R7), S (O) R8, S(O)2R9 ou OR10;

R4 e R5 são, cada um, independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em alquilfenol, amina, arilaalquila, arila, cicloalquila, haloalquila, heteroarilaalquila, heterocicloalquila e hidrogênio, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído;

R6 e R7 são, cada um, independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em acila, alquila, amina, arila, cicloalquila, haloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, hidrogênio e sulfonila, qualquer dos quais pode ser opcionalmente substituído, ou, alternativamente, R3 e R4 podem combinar-se para formar heterocicloalquila ou heteroarila, em que pode ser opcionalmente substituído;

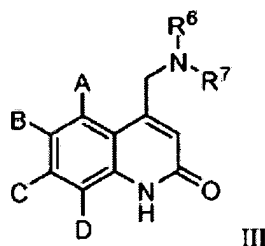
R8 e R9 são, cada um, independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em alquilfenol, amina, arilaalquila, arila, cicloalquila, haloalquila, heteroarilaalquila, heterocicloalquila e hidrogênio, qualquer dos quais pode ser opcionalmente substituído;

R10 é selecionado a partir do grupo consistindo em alquila, amina, arilaalquila, arila, cicloalquila, haloalquila, heteroarilaalquila, heterocicloalquila e hidrogênio, qualquer dos quais pode ser opcionalmente substituído; e

A, B, C ou D são, cada um, independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em acila, alcóxi, alquila, alquileno, alquilamina, alquinila, amida, amina, aminossulfonila, carbóxi, ésteres, éteres, halo, haloalcóxi, haloalquila, hidrogênio, imina, tio, sulfonato e sulfonilamina, qualquer dos quais pode ser opcionalmente substituído.

5. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 4,

caracterizado pelo fato de que o composto tem Fórmula III:



ou um sal, éster ou pró-droga deste, onde:

R6 e R7 são, cada um, independentemente
 5 selecionados do grupo constituído por acila, alquilo, alquilenos, aminoalquila, alquinila, amida, amina, arila, ariltio, carbóxi, cicloalquila, ésteres, éteres, halo, haloalcóxi, haloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, hidrogênio, tio e sulfonila, qualquer um dos quais pode ser
 10 opcionalmente substituído, ou, alternativamente, R1 e R2 podem combinar-se para formar heterocicloalquila ou heteroarila, em que pode ser opcionalmente substituído, e

A, B, C ou D são selecionados cada um independentemente do grupo consistindo em acila, alcóxi, alquila, alquilenos, alquilamina, alquinila, amida, amina, aminossulfonila, carbóxi, ésteres, éteres, halo, haloalcóxi, haloalquila, hidrogênio, imina, tio, sulfonato e sulfonilaamina, qualquer dos quais pode ser opcionalmente
 15 substituído.

20 6. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que a dita doença é selecionada do grupo consistindo em prurite, psoríase, uveíte, diabetes tipo 1, diabete nefropática, choque séptico, dor inflamatória, dor neuropática, herpes zoster, neuralgia postérptica, neuropatia diabética, dor lombar crônica, síndrome de dor regional complexa, fibromialgia, enxaqueca, artrite reumatóide, osteoartrite, artrite gotosa, doença inflamatória intestinal, asma, DPOC, rinite alérgica, retinopatia diabética, doenças imune complexas, esclerose múltipla,

25

doença de Alzheimer, doença de Parkinson, edema isquêmico cerebral, síndrome de choque tóxico, insuficiência cardíaca, colite ulcerosa, aterosclerose, glomerulonefrite, doença de Paget, osteoporose, inflamação sequelas de infecções virais, retinite, lesão pulmonar induzida por oxidante, síndrome da perna inquieta, eczema, doença periodontal, gengivite, rejeição aguda a aloenxertos e infecção causada por microorganismos invasivos que produzem NO.

7. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o dito composto de Fórmula I é administrado em combinação com outro agente terapêutico.

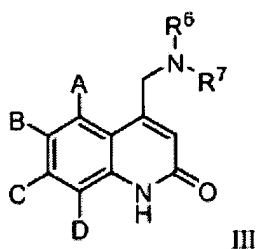
8. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que:

a dita doença é selecionada do grupo consistindo em prurite, psoríase, uveíte, diabetes tipo 1, nefropatia diabética, choque séptico, dor inflamatória, dor neuropática, herpes zoster, neuralgia postherpética, neuropatia diabética, dor lombar crônica, síndrome de dor regional complexa, fibromialgia, enxaqueca, artrite reumatóide, artrose, artrite gotosa, doença inflamatória intestinal, asma, DPOC, rinite alérgica, retinopatia diabética, doenças imune complexas, esclerose múltipla, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, edema isquêmico cerebral, síndrome de choque tóxico, insuficiência cardíaca, colite ulcerosa, aterosclerose, glomerulonefrite, doença de Paget, osteoporose, sequelas inflamatórias de infecções virais, retinite, lesão pulmonar induzida por oxidante, síndrome da perna inquieta, eczema, doença periodontal, gengivite, rejeição aguda a aloenxertos e infecção causada por microorganismos invasivos que não produzem NO, e

o dito outro agente terapêutico é selecionado a partir do grupo consistindo em corticosteróides, não-ésteróides anti-inflamatórios, relaxantes musculares,

anestésicos, expectorantes, antidepressivos, anticonvulsivantes, antihipertensores, opióides, canabinóides tópicos e contras-irritantes tópicos.

9. COMPOSTO, caracterizado por compreender a
5 FÓRMULA III:



Ou um sal, éster ou pró-droga deste, em que:

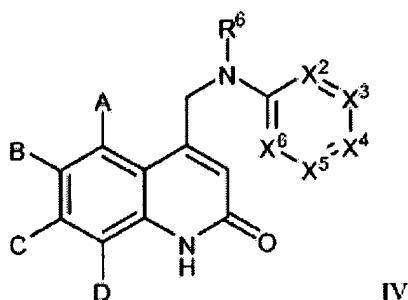
R6 é selecionado do grupo consistindo em acil, alquil, alquilenos, alquinil, amino, aril, ariltio, carbóxi, 10 cicloalquil, éster, éter, halo, haloalcoxialquil, haloalquil, heteroaril, heteroarilamina, heterocicloalquil, tio, sulfonato e sulfonil, qualquer no qual possa ser opcionalmente substituído;

R7 é selecionado do grupo consistindo em acil, 15 alquilenos, aminoalquil, alquinil, amino, aminosulfonil, aril, ariltio, carbóxi, cicloalquil, éster, éter, halo, haloalcóxi, heteroaril, heteroarilamina, heterocicloalquil, tio, sulfonato e sulfonil, qualquer dos quais possa ser opcionalmente substituído; ou, alternativamente, R1 e R2 20 podem combinar para formar 5- a 14-membros heteroaril, em que possam ser opcionalmente substituído com C2-C6 alquil, aril, ariltio, arilamino, cicloalquil, heteroaril, heteroarilamina, heteroariltio e heterocicloalquil, qualquer dos quais possam ser opcionalmente substituído; e

25 A, B, C e D são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo em acil, alcóxi, alquil, alquilenos, alquilamino, alquinil, amida, amina, aminosulfonil, carbóxi, éster, éter, halo, haloalcóxi,

haloalquil, hidrogênio, imino, tio, sulfonato e sulfonilamina, qualquer dos quais possam ser opcionalmente substituídos.

10. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 9,
5 caracterizado pelo fato de que o composto tem Fórmula IV:



ou um sal, éster ou pró-droga desnte, em que:

10 X2 é selecionado do grupo consistindo em CR12 e N;

X3 é selecionado do grupo consistindo em CR13 e N;

X4 é selecionado do grupo consistindo em CR14 e N;

X5 é selecionado do grupo consistindo em CR15 e N;

X6 é selecionado do grupo consistindo em CR16 e N;

15 R12 e R16 são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo em poralcóxi, acila, alquila, alquilenos, alquilamina, alquinila, amida, amina, aminossulfonila, arila, arilalcóxi, arilamina, ariltio, carbóxi, cicloalquila, ésteres, éteres, halo, haloalcóxi,
20 haloalquila, heteroarila, heteroarilaamina, heterocicloalquila, hidrazinila, hidrogênio, imina, tio, sulfonato e sulfonilaamina, qualquer dos quais pode ser opcionalmente substituído;

R13 e R15 são selecionados, cada um,
25 independentemente do grupo consistindo em poracila, alquilo a C2-6, alquilenos, alquilamina, alquinila, amida, amina, aminossulfonila, arila, arilalcóxi, arilamina, ariltio, carbóxi, cicloalquila, ésteres, éteres, halo, haloalcóxi,

haloalquila, heteroarila, heteroarilaamina, heterocicloalquila, hidrazinila, hidrogênio, imina, tio, sulfonato e sulfonilaamino, qualquer dos quais pode ser opcionalmente substituído;

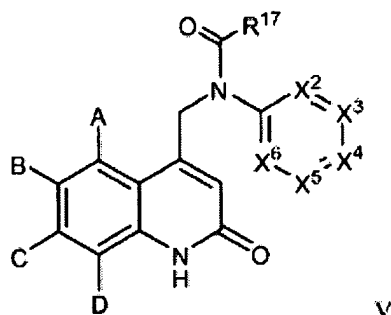
5 R14 é selecionado a partir do grupo selecionado grupo consistindo em alcóxi C3-6, acilo, alquila C2-6, alquilenos, alquilamina, alquinila, amida, amina, aminossulfonila, arila, arilalcóxi, arilamina, ariltio, carbóxi, cicloalquila, éster, éter, halo, haloalcóxi,
10 haloalquila, heteroarila, heteroarilaamino, heterocicloalquila, hidrazinila, hidrogênio, imina, tio, sulfonato e sulfonilaamina, qualquer dos quais pode ser opcionalmente substituído;

R6 é selecionado a partir do grupo consistindo em
15 acila, alquila, alquilenos, alquinila, aminossulfonila, ariltio, benzílico, carbóxi, cicloalquila, ésteres, éteres, furanalquila, furancarbonila, haloalquila, heteroarila, heteroarilaalquila, aminoheteroarila, heterocicloalquila, imidazolcarbonila, isoxazolcarbonila, oxazolcarbonila,
20 pirazinecarbonila, tiofenecarbonila, tiazolcarbonila, tio e sulfonato, qualquer dos quais pode ser opcionalmente substituído; e

A, B, C ou D são selecionados, cada um, independentemente do grupo consistindo em acila, alcóxi,
25 alquila, alquilenos, alquilamina, alquinila, amida, amina, aminossulfonila, carbóxi, ésteres, éteres, halo, haloalcóxi, haloalquila, hidrogênio, imina, tio, sulfonato e sulfonilaamino, qualquer dos quais pode ser opcionalmente substituído;

30 e com a condição que quando R6 é 2-furancarbonil, então A, B, C, D e R12 -R16 não podem ser todos hidrogênio.

11. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o composto tem Fórmula V:



ou um sal, éster ou pró-droga deste, em que:

X2 é selecionado do grupo consistindo em CR12 e N;

X3 é selecionado do grupo consistindo em CR13 e N;

X4 é selecionado do grupo consistindo em CR14 e N;

X5 é selecionado do grupo consistindo em CR15 e N;

X6 é selecionado do grupo consistindo em CR16 e N;

R12 e R16 são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo em alcóxi, acila, alquila, alquilenos, alquilamina, alquinila, amida, amina, aminossulfonila, arila, arilalcóxi, arilamina, ariltio, carbóxi, cicloalquila, ésteres, éteres, halo, haloalcóxi, haloalquila, heteroarila, heteroarilaamina, heterocicloalquila, hidrazinila, hidrogênio, imina, tio, sulfonato e sulfonilaamina, qualquer dos quais pode ser opcionalmente substituído;

R13 e R15 são selecionados, cada um, independentemente do grupo consistindo em acila, alquilo a C2-6, alquilenos, alquilamina, alquinila, amida, amina, aminossulfonila, arila, arilalcóxi, arilamina, ariltio, carbóxi, cicloalquila, ésteres, éteres, halo, haloalcóxi, haloalquila, heteroarila, heteroarilaamina, heterocicloalquila, hidrazinila, hidrogênio, imina, tio, sulfonato e sulfonilaamino, qualquer dos quais pode ser opcionalmente substituído;

R14 é selecionado a partir do selecionado grupo consistindo em alcóxi C3-6, acila, alquila C2-6, alquilenos, alquilamina, alquinila, amida, amina, aminossulfonila, arila, arilalcóxi, arilamina, ariltio, carbóxi, cicloalquila, éster, éter, halo, haloalcóxi, haloalquila, heteroarila, heteroarilaamino, heterocicloalquila, hidrazinila, hidrogênio, imina, tio, sulfonato e sulfonilaamina, qualquer dos quais pode ser opcionalmente substituído;

R17 é selecionado a partir do grupo consistindo em alquila, arila, ariltio, cicloalquila, heterocicloalquila, benzimidazol, benzitiazol, benzofuran, benzotiofeno, benzo [d] [1,3] dioxole, 1H-benzo [d] [1,2,3] triazol, 2,3-dihidrobenzofurano, 1,4-dioxano, dioxalane-1,3, dioxalano, 3,4-dihidro-2H-benzo [b] [1,4] dioxepina, 2,2 -difluorobenzo [d] [1,3] dioxole, isoxazol, isotiazol, indolizina, indol, isoindol, 3H-indolina, indolina, 1H-indazola, isoquinolinaa, imidazol, 2-imidazolina, imidazolidina, isotiazol, naftaleno, oxazol, 1,2,3-oxadiazol, morfolina, 2H-pirano, 4H-pirano, piperidina, piridazina, pirazina, piperazina, fenila, piridina, pirimidina, tiofeno, pirrol, 2H-pirrol, 2 pirrolina, 3-pirrolina, pirrolidina, purina, tiazol, pirazol, 2-pirazolina, pirazolidina, quinolinaa, quinazolina, quinaxalina, 1,2,3-triazol, 1,3,4-tiadiazol e 1,3,5-triazina, qualquer dos quais pode ser opcionalmente substituído; e

A, B, C ou D são, cada um, independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em acila, alcóxi, alquila, alquilenos, alquilamina, alquinila, amida, amina, aminossulfonila, carbóxi, ésteres, éteres, halo, haloalcóxi, haloalquila, hidrogênio, imina, tio, sulfonato e sulfonilaamina, qualquer dos quais pode ser opcionalmente substituído.

12. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por compreender um sal, éster ou pró-droga

deste, em que:

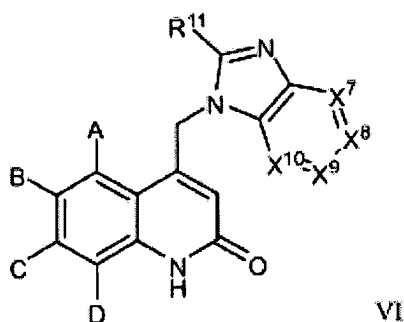
X2 é CR12; X3 é CR13; X4 é CR14; X5 é CR15; X6 é CR16;

R12-R15 são selecionados cada um independentemente do grupo consistindo em halo, haloalcóxi, haloalquila e hidrogênio, qualquer dos quais pode ser opcionalmente substituído;

R6 é selecionado a partir do grupo consistindo em cicloalquila, heterocicloalquila, isotiazol, imidazol, fenila, piridina, pirazol e tiazol, em que pode ser opcionalmente substituído, e

A, B, C ou D são selecionados, cada um, independentemente do grupo consistindo em halo e hidrogênio.

13. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o composto tem Fórmula VI:



ou um sal, éster ou pró-droga deste, em que:

X7 é selecionado a partir do grupo consistindo em CR17 e N;

X8 é selecionado a partir do grupo consistindo em CR18 e N;

X9 é selecionado a partir do grupo consistindo em CR19 e N;

X10 é selecionado a partir do grupo consistindo em CR20 e N;

R11 é selecionado a partir do grupo consistindo em C2-C6 alquila, arila, ariltio, arilamina, cicloalquila,

heteroarilaamino, heteroariltio, heterocicloalquila,
 Benzimidazol, benzitiazol, benzofurano, benzotiofeno,
 benzo[d][1,3] dioxol, 1H-benzo[d][1,2,3]triazol, 2,3-
 dihidrobenzofurano, 1,4-dioxano, -1,3, dioxano, 3,4-dihidro-
 5 2H-benzo[b][1,4] dioxepino, 2,2-difluorobenzo[d]1,3]dioxol,
 furano, isoxazol, isotiazol, indolizina, indol, isoindol, 3H-
 indolina, indolina, 1H-indazol, isoquinolina, imidazol, 2-
 imidazolina, imidazolidina, isotiazol, naftaleno, oxazol,
 1,2,3-oxadiazola, morfolina, 2H-pirano, 4H-pirano,
 10 piperidina, piridazina, pirazina, piperazina, fenila,
 piridina, pirimidina, tiofeno, pirrol, 2H-pirrol, 2-
 pirrolina, 3-pirrolina, pirrolidina, purina, tiazol,
 pirazol, 2-pirazolina, pirazolidina, quinolinaa, quinazolina,
 quinaxalina, 1,2,3-triazol, 1,3,4-thiadiazol e 1,3,5-
 15 triazina, qualquer dos quais pode ser opcionalmente
 substituído ;

R17-R20 são, cada um, independentemente
 selecionados do grupo consistindo em alcóxi, acila, alquila,
 alquilenos, alquilamina, alquinila, amida, amina,
 20 aminossulfonila, arila, arilalcóxi, arilamina, ariltio,
 carbóxi, cicloalquila, ésteres, éteres, halo, haloalcóxi,
 haloalquila, heteroarila, heteroarilaamina,
 heterocicloalquila, hidrazinila, hidrogênio, imina, tio,
 sulfonato e sulfonilaamino, qualquer dos quais pode ser
 25 opcionalmente substituídos; e

A, B, C ou D são, cada um, independentemente
 selecionados do grupo consistindo em acila, alcóxi, alquila,
 alquilenos, alquilamina, alquinila, amida, amina,
 aminossulfonila, carbóxi, ésteres, éteres, halo, haloalcóxi,
 30 haloalquila, hidrogênio, imina, tio, sulfonato e
 sulfonilaamino, qualquer dos quais pode ser opcionalmente
 substituído.

14. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 13,

caracterizado por compreender um sal, éster ou pró-droga deste, em que:

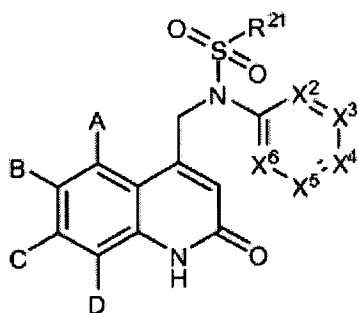
X7 é CR17; X8 é CR18; X9 é CR19; X10 é CR20;

R11 é selecionado a partir do grupo consistindo em
5 alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, isotiazol, imidazol, fenila, piridina, pirazol e tiazol, que podem ser opcionalmente substituídos;

R17-R20 são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo em halo, haloalcóxi,
10 haloalquila e hidrogênio, qualquer dos quais pode ser opcionalmente substituído; e

A, B, C ou D são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo em halo e hidrogênio.

15 15. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o composto tem Fórmula VII:



VII

ou um sal, éster ou pró-droga deste, em que:

20 X2 é selecionado do grupo consistindo em CR12 e N;

X3 é selecionado do grupo consistindo em CR13 e N;

X4 é selecionado do grupo consistindo em CR14 e N;

X5 é selecionado do grupo consistindo em CR15 e N;

X6 é selecionado do grupo consistindo em CR16 e N;

25 R12 e R16 são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo em alcóxi, acila, alquila, alquilenos, alquilamina, alquinila, amida, amina,

aminossulfonila, arila, arilalcóxi, arilamina, ariltio, carbóxi, cicloalquila, ésteres, éteres, halo, haloalcóxi, haloalquila, heteroarila, heteroarilaamina, heterocicloalquila, hidrazinila, hidrogênio, imina, tio, sulfonato e sulfonilaamina, qualquer dos quais pode ser opcionalmente substituído;

R21 é selecionado a partir do grupo consistindo em alquila, arila, ariltio, arilamina, cicloalquila, heteroarilaamino, heteroariltio, heterocicloalquila, benzimidazol, benzitiazol, benzofuran, benzotiofeno, benzo[d][1,3]dioxol, 1H-benzo[d][1,2,3]triazol, 2,3-dihidrobenzofan, 1,4-dioxano, 1,3-dioxalano, 3,4-dihidro-2H-benzo [b] [1,4] dioxepina, 2,2-difluorobenzo [d] [1,3] dioxol, furano, isoxazol, isotiazol, indolizina, indol, isoindol, 3H-indolina, indolina, 1H - indazola, isoquinolinaa, imidazol, 2-imidazolina, imidazolidina, isotiazol, naftaleno, oxazol, 1,2,3-oxadiazol, morfolina, 2H-pirano, 4H-pirano, piperidina, piridazina, pirazina, piperazina, fenila, piridina, pirimidina, tiofeno, pirrol, 2H-pirrol, 2-pirrolina, 3-pirrolina, pirrolidina, purina, tiazol, pirazol, 2-pirazolina, pirazolidina, quinolinaa, quinazoline, quinaxaline, 1,2,3-triazol, 1,3,4-tiadiazol e 1,3,5-triazina, qualquer dos quais pode ser opcionalmente substituído; e

A, B, C ou D são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo em acila, alcóxi, alquila, alquilenos, alquilamina, alquinila, amida, amina, aminossulfonila, carbóxi, ésteres, éteres, halo, haloalcóxi, haloalquila, hidrogênio, imina, tio, sulfonato e sulfonilaamina, qualquer dos quais pode ser opcionalmente substituído.

16. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por compreender um sal, éster ou pró-droga

deste, em que:

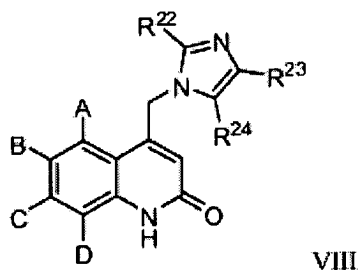
X2 é CR12; X3 é CR13; X4 é CR14; X5 é CR15; X6 é CR16;

R12-R16 são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo em halo, haloalcóxi, haloalquila e hidrogênio, qualquer dos quais pode ser opcionalmente substituído;

R21 é selecionado a partir do grupo consistindo em alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, isotiazol, imidazol, fenila, piridina, pirazol e tiazol, em que podem ser opcionalmente substituído, e

A, B, C ou D são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo em halo e hidrogênio.

17. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o composto tem Fórmula VIII:



ou um sal, éster ou pró-droga deste, em que:

R22-R24 são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo em alquila, arila, ariltio, arilamina, cicloalquila, heteroarilaamino, heteroariltio, heterocicloalquila, benzimidazol, benzitiazol, benzofuran, benzotiofeno, benzo [d] [1,3] dioxol, 1H-benzo [d] [1,2,3] triazol, 2,3-dihidrobenzofurano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxalano, 3, 4-dihidro-2H-benzo [b] [1,4] dioxepina, 2,2-difluorobenzo [d] [1,3] dioxol, furan, isoxazol, isotiazol, indolizina, indol, isoindol, 3H-indolina, indolina, 1H-indazol,

isoquinolinaa, imidazol, 2-imidazolina, imidazolidina, isotiazol, naftaleno, oxazol, 1,2,3-oxadiazol, morfolina, 2H-pirano, 4H-pirano, piperidina, piridazina, pirazina, piperazina, fenil, piridina, pirimidina, tiofeno, pirrol, 2H-
 5 pirrol, 2-pirrolina, 3-pirrolina, pirrolidina, purina, tiazol, pirazol, 2-pirazolina, pirazolidina, quinolinaa, quinazolina, quinaxaline, 1,2,3-triazol, 1,3,4-tiadiazol e 1,3,5-triazina, qualquer dos quais pode ser opcionalmente substituído; e

10 A, B, C ou D são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo em acila, alcóxi, alquila, alquilenos, alquilamina, alquinila, amida, amina, aminossulfonila, carbóxi, ésteres, éteres, halo, haloalcóxi, haloalquila, hidrogênio, imina, tio, sulfonato e
 15 sulfonilaamina, qualquer dos quais pode ser opcionalmente substituído.

18. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado por compreender um sal, éster ou pró-droga deste, em que:

20 R22-R24 são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo em alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, isotiazol, imidazol, fenila, piridina, pirazol e tiazol, em que podem ser opcionalmente substituídos; e

25 A, B, C ou D são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo em halo e hidrogênio.

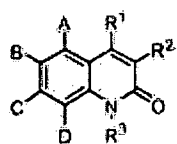
19. COMPOSTO, caracterizado por ser selecionado do grupo que consiste dos Exemplos 1 a 265.

30 20. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de ser para uso como um medicamento.

21. COMPOSTO, como relatado na Reivindicação 9, caracterizado por ser para uso na fabricação de um medicamento para a prevenção ou tratamento de uma doença ou

condição melhorada pelo inibidor de iNOS.

22. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, caracterizado por compreender o composto como relatado na Reivindicação 9 junto com um veículo aceitável farmacêuticamente.



(I)



RESUMO

MÉTODO PARA ALCANÇAR UM EFEITO EM UM PACIENTE,
COMPOSTO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

- A presente invenção refere-se a novas quinolonas de
- 5 Fórmula (I) que inibem sintase NOS induzíveis junto com métodos de sintetização e uso de compostos incluindo métodos para inibição ou modulação de síntese de óxido nítrico e/ou níveis de óxido nítrico baixos em um paciente administrando os compostos para o tratamento de doenças.