

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

(21) **PI0611120-3 A2**

(22) Data de Depósito: 02/05/2006
(43) Data da Publicação: 09/11/2010
(RPI 2079)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/47
C07D 215/20
C07D 401/12
C07D 405/12
C07D 409/12
C07D 417/12
A61K 31/4709
A61P 5/24

(54) Título: **DERIVADO DE 4-FENIL-5-OXO-1,4,5,6,7,8-HEXAIDROQUINOLINA OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DO DERIVADO DE 4-FENIL-5-OXO-1,4,5,6,7,8-HEXAIDRO-QUINOLINA OU UM SAL OU SOLVATO FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO**

(30) Prioridade Unionista: 04/05/2005 EP 05103735.6

(73) Titular(es): N. V. ORGANON

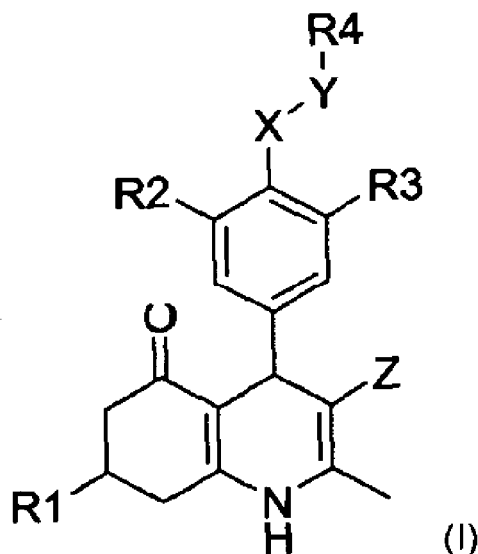
(72) Inventor(es): Cornelis Marius Timmers, Pedro Manuel Grima Poveda, Willem Frederik Johan Karstens

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006061972 de 02/05/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/117368 de 09/11/2006

(57) Resumo: DERIVADO DE 4-FENIL-5-OXO-1,4,5,6,7,8-HEXAIDROQUINOLINA OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DO DERIVADO DE 4-FENIL-5-OXO-1,4,5,6,7,8-HEXAIDRO-QUINOLINA OU UM SAL OU SOLVATO FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO. A presente invenção diz respeito aos derivados de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexaidroquinolina de acordo com a Fórmula 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R¹ é alquila (1-6C), alquenila (2-6C) ou alquinila (2-6C); R², R³ são independentemente halogênio, alquila (1-4C), alquenila (2-4C), alquinila (2-4C), alcóxi (1-4C), alquêníloxi (3-4C) ou alquíníloxi (3-4C); R⁴ é fenila ou heteroarila (2-5C), ambos substituídos com R⁷ e opcionalmente substituídos no anel (hetero)aromático com um ou mais substituintes selecionados de hidróxi, amino, halogênio, nitro, trifluorometila, ciano, alquila (1-4C), alcóxi (1-4C), alquila (1-4C) tio e (di)-alquila (1-4C) amino. A invenção também diz respeito às composições farmacêuticas que compreendem os ditos derivados, assim como ao uso destes derivados de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolina em terapia, mais especificamente para o tratamento de infertilidade.



“DERIVADO DE 4-FENIL-5-OXO-1,4,5,6,7,8-HEXAIDROQUINOLINA
OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO,
COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DO DERIVADO DE 4-FENIL-
5-OXO-1,4,5,6,7,8-HEXAIDRO-QUINOLINA OU UM SAL OU
5 SOLVATO FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO”

A presente invenção diz respeito a derivados de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexaidroquinolina, às composições farmacêuticas que compreendem os mesmos e ao uso dos ditos derivados para a fabricação de medicamentos para o tratamento de infertilidade.

10 As gonadotropinas servem para funções importantes em uma variedade de funções corporais incluindo o metabolismo, regulação de temperatura e o processo reprodutivo. As gonadotropinas atuam sobre tipos de células gonadais específicas para diferenciar a diferenciação ovariana e testicular e esteroidogênese. A gonadotropina pituitária FSH (hormônio que
15 estimula folículo) por exemplo desempenha um papel central na estimulação do desenvolvimento e maturação de folículo ao passo que o LH (hormônio luteinizante) induz a ovulação (Sharp, R. M. Clin Endocrinol. 33: 787-807, 1990; Doranelton e Armstrong, Recent Prog. Horm. Res. 35: 301-342, 1979). Correntemente, o FSH é aplicado clinicamente para a estimulação ovariana
20 isto é a hiperestimulação ovariana para a fertilização *in vitro* (IVF) e indução da ovulação em mulheres anovulatória infértil (Insler, V., Int. J. Fertility 33: 85-97, 1988, Navot e Rosenwaks, J. Vitro Fert. Embryo Transfer 5: 3-13, 1988), assim como para o hipogonadismo masculino e infertilidade masculina.

25 A gonadotropina FSH é liberada da pituitária anterior sob a influência do hormônio que libera gonadotropina e estrogênios, e da placenta durante a gravidez. Na mulher, FSH atua nos ovários promovendo o desenvolvimento de folículos e é o hormônio principal que regula a secreção de estrogênios. No homem, FSH é responsável pela integridade dos túbulos

seminíferos e atua nas células de Sertoli para sustentar a gametogênese. O FSH purificado é usado clinicamente para tratar a infertilidade nas mulheres e para alguns tipos de insuficiência de espermatogênese nos homens. As gonadotropinas destinadas para propósitos terapêuticos podem ser isoladas de fontes da urina humana e são de pureza baixa (Morse *et al.*, Amer. J. Reproduct. Immunol. and Microbiology 17: 143, 1988). Alternativamente, estas podem ser preparadas como gonadotropinas recombinantes. FSH humano recombinante é comercialmente disponível e está sendo usado na reprodução assistida (Olijve *et al.* Mol. Hum. Reprod. 2: 371, 1996; Devroey *et al.* Lancet 339: 1170, 1992).

As ações do hormônio FSH são mediadas por um receptor de membrana plasmática específico que é um membro da grande família de receptores ligados à proteína G. Estes receptores consistem de um único polipeptídeo com sete domínios de transmembrana e são capazes de interagir com as proteínas G, levando à ativação de adenilato ciclase.

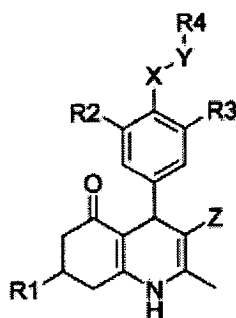
O receptor de FSH é um alvo altamente específico no processo de crescimento do folículo ovariano e é exclusivamente expressado no ovário. O bloqueio do receptor ou a inibição da sinalização que são normalmente induzidos depois da ativação do receptor mediada por FSH perturbará o desenvolvimento do folículo e assim a ovulação e fertilidade. Os antagonistas de FSH de peso molecular baixo pode formar a base para novos contraceptivos, enquanto que os agonistas de FSH de peso molecular baixo podem ser usados para os mesmos propósitos clínicos como FSH nativo, isto é para o tratamento de infertilidade e para a hiperestimulação ovariana no interesse da fertilização *in vitro*.

Os miméticos de FSH de peso molecular baixo com propriedades agonísticas foram divulgados no Pedido Internacional WO 2000/08015 (Applied Research Systems ARS Holding N.V.) e na WO 2002/09706 (Affymax Research Institute).

Certos derivados de tetraidroquinolina foram recentemente divulgados no Pedido Internacional WO 2003/004028 (AKZO NOBEL N.V.) como Substâncias moduladoras do FSH, tendo propriedades agonísticas ou antagonísticas.

5 Permanece uma necessidade quanto a miméticos do hormônio de peso molecular baixo que seletivamente ativem o receptor de FSH.

Para este objetivo a presente invenção fornece derivados 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8- hexaidroquinolina da fórmula geral I



Fórmula I

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que

10 R^1 é alquila (1-6C), alquenila (2-6C) ou alquinila (2-6C);

R^2 , R^3 são independentemente halogênio, alquila (1-4C), alquenila (2-4C), alquinila (2-4C), alcóxi (1-4C), alquenilóxi (3-4C) ou alquililóxi (3-4C);

15 R^4 é fenila ou heteroarila (2-5C), ambos substituídos com R^7 e opcionalmente substituídos no anel (hetero)aromático com um ou mais substituintes selecionados de hidróxi, amino, halogênio, nitro, trifluorometila, ciano, alquila (1-4C), alcóxi (1-4C), alquila (1-4C) tio e (di)alquila (1-4C) amino;

20 R^7 é H, alquila (1-4C) tio, alquila (1-4C) sulfonila, (di)alquila (1-4C) amino, R^8R^9 -amino, $R^{10}R^{11}$ -aminocarbonila, $R^{12}R^{13}$ -amino alquila (1-4C) carbonilamino, $R^{14}R^{15}$ -amino-alquila (1-4C), R^{16} -óxi, $R^{17}R^{18}$ -amino-carbonilalcóxi (1-4C), R^{19} -oxialquila (1-4C), R^{19} -oxicarbonilalquila (1-4C), $R^{20}R^{21}$ -aminossulfonila, R^{20} -oxissulfonila, aminoiminometila, (di) alquila (1-

4C) aminoiminometila ou heterocicloalquila (2-6C) iminometila, trifluorometilsulfonila; R^{23} -oxicarbonila, R^{23} -carbonila ou $R^{23}R^{24}$ -aminocarbonila;

R^8 é H ou alquila (1-4C);

R^9 é alquila (1-4C) sulfonila, alquila (1-6C) carbonila, alquenila (2-6C) carbonila, alquinila (2-6C) carbonila, cicloalquila (3-6C) carbonila, cicloalquila (3-6C) alquila (1-4C) carbonila, alcóxi (1-4C) carbonila, alquênílóxi (3-4C) carbonila, alquínílóxi (3-4C) carbonila, (di)alquila (1-4C) aminocarbonila, heterocicloalquila (2-6C) carbonila, alquila (5-8C), cicloalquila (3-6C), cicloalquila (3-6C) alquila (1-4C), (di)alquila (1-4C) amino (2-4C) alquila, heterocicloalquila (2-6C) alquila (2-4C) ou fenilcarbonila, fenilsulfonila, fenil alcóxi (1-4C) alquila (1-4C) carbonila, fenil alquila (1-4C), heteroarila (2-5C) carbonila, heteroarila (2-5C) sulfonila, heteroarila (2-5C) alquila (1-4C), opcionalmente substituído no anel (hetero)aromático com um ou mais substituintes selecionados de hidróxi, amino, halogênio, nitro, trifluorometila, ciano, alquila (1-4C), alcóxi (1-4C) ou (di)-alquila (1-4C) amino;

R^{10} é H ou alquila (1-4C);

R^{11} é hidroxialquila (2-4C), aminoalquila (2-4C), alcóxi (1-4C) alquila (2-4C) ou (di)-alquila (1-4C) amino alquila (2-4C); ou

$R^{10}R^{11}$ em $R^{10}R^{11}$ aminocarbonila pode ser unido em um anel heterocicloalquenila (4-6C) ou um anel heterocicloalquila (2-6C) substituído com um ou mais substituintes selecionados de alquila (1-4C), alcóxi (1-4C) alquila (1-4C) e hidroxialquila (1-4C);

R^{12}, R^{13} são independentemente H, alquila (1-6C), alquenila (2-6C), alquinila (2-6C), cicloalquila (3-6C), hidroxialquila (2-4C), alcóxi (1-4C) alquila (2-4C), cicloalquila (3-6C)-alquila (1-4C), heterocicloalquila (2-6C) alquila (1-4C), aminoalquila (2-4C), (di)alquila (1-4C) amino alquila (2-4C) ou fenilalquila (1-4C), heteroarila (2-5C) alquila (1-4C), opcionalmente substituído no anel (hetero)aromático com um ou mais substituintes

selecionados de hidróxi, amino, halogênio, nitro, trifluorometila, ciano, alquila (1-4C), alcóxi (1-4C) e (di)alquila (1-4C) amino; ou

$R^{12}R^{13}$ em $R^{12}R^{13}$ -amino alquila (1-4C) carbonilamino pode ser unido em um anel heterocicloalquenila (4-6C) ou um anel heterocicloalquila (2-6C), opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados de alquila (1-4C), alcóxi (1-4C) alquila (1-4C) e hidróxi-alquila (1-4C);

R^{14} , R^{15} são independentemente H, alquila (1-6C), heterocicloalquila (2-6C) alquila (1-4C), cicloalquila (3-6C) alquila (1-4C), alcóxi (1-4C) alquila (2-4C), hidroxialquila (2-4C), (di)alquila (1-4C) amino alquila (2-4C), aminoalquila (2-4C), alcóxi (1-4C) carbonila (1-4C) alquila, alquila (1-6C) carbonila, cicloalquila (3-6C) carbonila, alcóxi (1-4C) carbonila, alquenilóxi (3-4C) carbonila, (di)alquila (1-4C) aminocarbonila, heterocicloalquila (2-6C) carbonila ou heteroarila (2-5C) alquila (1-4C), fenilalquila (1-4C), heteroarila (2-5C) carbonila, fenilcarbonila, opcionalmente substituído no anel (hetero)aromático com um ou mais substituintes selecionados de hidróxi, amino, halogênio, nitro, trifluorometila, ciano, alquila (1-4C) ou alcóxi (1-4C), (di)alquila (1-4C) amino; ou

$R^{14}R^{15}$ em $R^{14}R^{15}$ -amino alquila (1-4C) pode ser unido em um anel heterocicloalquenila (4-6C) ou um anel heterocicloalquila (2-6C), opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados de (1-4C) alquila, alcóxi (1-4C) alquila (1-4C) e hidroxialquila (1-4C);

R^{16} é heterocicloalquila (2-6C) alquila (1-4C), (di)alquila (1-4C) amino alquila (2-4C), alcóxi (2-4C) alquila (1-4C), hidroxialquila (2-4C), aminoalquila (2-4C), hidroxicarbonilalquila (1-4C), alcóxi (1-4C) carbonila alquila (1-4C), alcóxi (1-4C) carbonila, alquenilóxi (3-4C) carbonila, alquinilóxi (3-4C) carbonila, (di)alquila (1-4C) aminocarbonila, heterocicloalquila (2-6C) carbonila ou fenilalquila (1-4C), heteroarila (2-5C) alquila (1-4C), opcionalmente substituído no anel (hetero)aromático com um ou mais substituintes selecionados de hidróxi, amino, halogênio, nitro,

trifluorometila, ciano, alquila (1-4C), alcóxi (1-4C) e (di)alquila (1-4C) amino;

5 R^{17}, R^{18} são independentemente H, alquila (1-6C), cicloalquila (3-6C) alquila (1-4C), alcóxi (1-4C) alquila (2-4C), hidroxialquila (2-4C), aminoalquila (2-4C), (di)alquila (1-4C) amino alquila (2-4C), heterocicloalquila (2-6C) alquila (2-4C) ou fenilalquila (1-4C), heteroarila (2-5C) alquila (1-4C), opcionalmente substituído no anel (hetero)aromático com um ou mais substituintes selecionados de hidróxi, amino, halogênio, nitro, trifluorometila, ciano, alquila (1-4C), alcóxi (1-4C) e (di)alquila (1-4C) amino; ou

$R^{17}R^{18}$ em $R^{17}R^{18}$ -aminocarbonilalcóxi (1-4C) pode ser unido em um anel heterocicloalquenila (4-6C) ou um anel heterocicloalquila (2-6C), opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados de alquila (1-4C), alcóxi (1-4C) alquila (1-4C) e hidroxialquila (1-4C);

15 R^{19} é H ou alquila (1-6C);

$R^{20}R^{21}$ são independentemente H, alquila (1-6C), alquenila (1-6C), alquinila (1-6C) ou alcóxi (1-4C) alquila (1-4C); ou

20 $R^{20}R^{21}$ em $R^{20}R^{21}$ -aminossulfonila pode ser unido em um anel hetero-cicloalquenila (4-6C) ou um anel heterocicloalquila (2-6C), opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados de alquila (1-4C), alcóxi (1-4C) alquila (1-4C) e hidróxi-alquila (1-4C);

X é 0 ou $N-R^{22}$;

Y é CH_2 , $C(O)$ ou SO_2 ;

Z é CN ou NO_2 ;

25 R^{22} é H, alquila (1-4C);

R^{23}, R^{24} são independentemente H, alquila (1-4C), alquenila (2-4C), alquinila (2-4C), cicloalquila (3-6C), cicloalquila (3-6C) alquila (1-4C), heterocicloalquila (2-6C), heterocicloalquila (2-6C) alquila (1-4C), alcóxi (1-4C) carbonilalquila (1-4C), (di)alquila (1-4C) aminocarbonil-alquila (1-4C)

ou fenilaminocarbonilalquila (1-4C), heteroarila (2-5C) aminocarbonilalquila (1-4C), fenila, heteroarila (2-5C), fenilalquila (1-4C), heteroarila (2-5C) alquila (1-4C), opcionalmente substituído no (hetero)átomo com um ou mais substituintes selecionados de hidróxi, amino, halogênio, nitro, trifluorometila, ciano, alquila (1-4C), alquenila (2-4C), alquinila (2-4C), alcóxi (1-4C) e (di)alquila (1-4C) amino; ou

$R^{23}R^{24}$ em $R^{23}R^{24}$ -aminocarbonila pode ser unido em um anel heterocicloalquenila (4-6C) ou um anel heterocicloalquila (2-6C), opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados de alquila (1-4C), alcóxi (1-4C) alquila (1-4C) e hidróxi-alquila (1-4C); com a condição de que os compostos da fórmula I em que X é 0, R^4 é fenila e R^7 é selecionado de H, alquila (1-4C) tio, alquila (1-4C) sulfonila, dialquila (1-4C) amino, R^{23} -oxicarbonila, R^{23} -carbonila e $R^{23}R^{24}$ -aminocarbonila, e os compostos da fórmula I em que X é 0, R^4 é heteroarila (2-5C) e R^7 é H ou (di)alquila (1-4C) amino, são excluídos.

Os derivados de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexaidroquinolina de acordo com a presente invenção são ativadores do receptor de FSH potentes e podem ser usados para os mesmos propósitos clínicos como FSH nativo visto que eles se comportam como agonistas, com a vantagem de que eles podem ser sinteticamente preparados, podem demonstrar propriedades de estabilidade alteradas e podem ser diferentemente administradas.

Assim, os agonistas do receptor FSH da presente invenção podem ser usados para o tratamento de distúrbios de fertilidade por exemplo, hiperestimulação ovariana controlada e procedimentos de IVF.

O termo alquila (1-4C) como usado na definição significa um grupo alquila ramificado ou não ramificado tendo de 1 a 4 átomos de carbono, sendo metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila e terc-butila.

O termo alquila (1-6C) significa um grupo alquila ramificado

ou não ramificado tendo de 1 a 6 átomos de carbono, por exemplo metila, etila, propila, isopropila, butila, terc-butila, n-pentila e n-hexila. Os grupos alquila (1-5C) são preferidos, alquila (1-4C) sendo o mais preferido.

5 O termo alquila (5-8C) como usado na definição significa um grupo alquila ramificado ou não ramificado tendo de 5 a 8 átomos de carbono.

O termo alquenila (2-6C) significa um grupo alquenila ramificado ou não ramificado tendo de 2 a 6 átomos de carbono, tais como etenila, 2-butenila, e n-pentenila.

10 O termo alquenila (2-4C) significa um grupo alquenila ramificado ou não ramificado tendo de 2 a 4 átomos de carbono, tais como etenila, n-propenila e 2-butenila.

O termo alquinila (2-6C) significa um grupo alquinila ramificado ou não ramificado tendo de 2 a 6 átomos de carbono, tais como etinila, propinila e n-pentinila.

15 O termo alquinila (2-4C) significa um grupo alquinila tendo 2 a 4 átomos de carbono, tais como etinila e propinila.

O termo cicloalquila (3-6C) significa um grupo cicloalquila tendo de 3 a 6 átomos de carbono, sendo ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e ciclo-hexila.

20 O termo cicloalquila (3-6C) alquila (1-4C) significa um grupo cicloalquilalquila, o grupo cicloalquila do qual tem de 3 a 6 átomos de carbono com os mesmos significados como previamente definidos e o grupo alquila tendo de 1 a 4 átomos de carbono com os mesmos significados como previamente definidos.

25 O termo cicloalquila (3-6C) alquila (1-4C) carbonila significa uma porção cicloalquila tendo de 3 a 6 átomos de carbono como previamente definidos, ligada à porção alquila, tendo de 1 a 4 átomos de carbono, de um grupo alquilcarbonila.

O termo cicloalquila (3-6C) carbonila significa um grupo

cicloalquila tendo de 3 a 6 átomos de carbono como previamente definidos, ligado a um grupo carbonila.

O termo heterocicloalquila (2-6C) significa um grupo heterocicloalquila tendo de 2 a 6 átomos de carbono, preferivelmente de 3 a 5 átomos de carbono, e pelo menos incluindo um heteroátomo selecionado de N, O e/ou S, que pode ser ligado por intermédio de um heteroátomo se praticável ou um átomo de carbono. Os heteroátomos preferidos são N ou O. Os Mais preferidos são piperidin-1-ila, morfolin-4-ila, pirrolidin-1-ila e piperazin-1-ila.

10 O termo heterocicloalquenila (4-6C) significa um grupo heterocicloalquenila tendo de 4 a 6 átomos de carbono, preferivelmente de 3 a 5 átomos de carbono, e pelo menos incluindo um heteroátomo selecionado de N, O e/ou S, que pode ser ligado por intermédio de um heteroátomo se praticável ou um átomo de carbono. Os heteroátomos preferidos são N ou O.

15 O termo heterocicloalquila (2-6C) alquila (1-4C) significa um grupo heterocicloalquilalquila, o grupo heterocicloalquila do qual tem de 2 a 6 átomos de carbono, preferivelmente de 3 a 5 átomos de carbono, com os mesmos significados como previamente definidos e o grupo alquila tendo de 1 a 4 átomos de carbono com os mesmos significados como previamente
20 definidos.

O termo heterocicloalquila (2-6C) alquila (2-4C) significa um grupo heterocicloalquilalquila, o grupo heterocicloalquila do qual tem de 2 a 6 átomos de carbono, preferivelmente de 3 a 5 átomos de carbono, com os mesmos significados como previamente definidos e o grupo alquila tendo de
25 2 a 4 átomos de carbono.

O termo heterocicloalquila (2-6C) carbonila significa um grupo heterocicloalquilcarbonila, o grupo heterocicloalquila do qual tem de 2 a 6 átomos de carbono, preferivelmente de 3 a 5 átomos de carbono, com os mesmos significados como previamente definidos.

O termo heteroarila (2-5C) significa um grupo aromático substituído ou não substituído tendo de 2 a 5 átomos de carbono e pelo menos incluindo um heteroátomo selecionado de N, O e S, como imidazolila, tiadiazolila, piridinila, tienila ou furila. Os grupos heteroarila preferidos são tienila, furila e piridinila. O grupo heteroarila (2-5C) pode ser ligado por intermédio de um átomo de carbono ou um heteroátomo, se praticável.

O termo heteroarila (2-5C) alquila (1-4C) significa um grupo heteroarilalquila, o grupo heteroarila do qual contém de 2 a 5 átomos de carbono com os mesmos significados e preferências como previamente definidos e o grupo alquila contém de 1 a 4 átomos de carbono com os mesmos significados como previamente definidos.

O termo heteroarila (2-5C) aminocarbonila alquila (1-4C) significa um grupo heteroarilaminocarbonila, o grupo heteroarila do qual contém de 2 a 5 átomos de carbono com os mesmos significados e preferências como previamente definidos ligados a um grupo alquila contendo de 1 a 4 átomos de carbono com os mesmos significados como previamente definidos.

O termo heteroarila (2-5C) carbonila significa um grupo heteroarilcarbonila, o grupo heteroarila do qual contém de 2 a 5 átomos de carbono com os mesmos significados e preferências como previamente definidos.

O termo heteroarila (2-5C) sulfonila significa um grupo heteroarilsulfonila, o grupo heteroarila do qual contém de 2 a 5 átomos de carbono com os mesmos significados e preferências como previamente definidos.

O termo alquila (1-6C) carbonila significa um grupo alquilcarbonila, o grupo alquila do qual contém de 1 a 6 átomos de carbono com os mesmos significados como previamente definidos.

O termo alquenila (2-6C) carbonila significa um grupo

alquenilcarbonila, o grupo alquenila do qual contém de 2 a 6 átomos de carbono com os mesmos significados como previamente definidos.

5 O termo alquinila (2-6C) carbonila significa um grupo alquinilcarbonila, o grupo alquila do qual contém de 2 a 6 átomos de carbono com os mesmos significados como previamente definidos

O termo alquila (1-4C) sulfonila significa um grupo alquilsulfonila, o grupo alquila do qual contém de 1 a 4 átomos de carbono com os mesmos significados como previamente definidos.

10 O termo alquila (1-4C) tio significa um grupo alquiltio tendo de 1 a 4 átomos de carbono, a porção alquila tendo os mesmos significados como previamente definidos.

O termo alcóxi (1-4C) significa um grupo alcóxi tendo de 1 a 4 átomos de carbono, a porção alquila tendo os mesmos significados como previamente definidos. Os grupos alcóxi (1-2C) são preferidos.

15 O termo alquenilóxi (3-4C) significa um grupo alquenilóxi tendo de 3 a 4 átomos de carbono, a porção alquenila tendo os mesmos significados como previamente definidos.

20 O termo alquinilóxi (3-4C) significa um grupo alquinilóxi tendo de 3 a 4 átomos de carbono, a porção alquila tendo os mesmos significados como previamente definidos.

O termo alcóxi (1-4C) carbonila significa um grupo alcoxycarbonila, o grupo alcóxi do qual contém de 1 a 4 átomos de carbono com os mesmos significados como previamente definidos. Os grupos alcoxycarbonila (1-2C) são preferidos.

25 O termo alquenilóxi (3-4C) carbonila significa um grupo alqueniloxycarbonila, o grupo alquenila do qual contém de 3 a 4 átomos de carbono.

O termo alquinilóxi (3-4C) carbonila significa um grupo alquiniloxycarbonila, o grupo alquinila do qual contém de 3 a 4 átomos de

carbono.

O termo alcóxi (1-4C) alquila (1-4C) significa um grupo alcóxi, o grupo alquila do qual contém de 1 a 4 átomos de carbono que estão ligados a um grupo alquila tendo de 1 a 4 átomos de carbono.

5 O termo alcóxi (1-4C) alquila (2-4C) significa um grupo alcóxi, o grupo alquila do qual contém de 1 a 4 átomos de carbono que são ligados a um grupo alquila tendo de 2 a 4 átomos de carbono.

O termo alcóxi (1-4C) carbonila alquila (1-4C) significa um grupo alcoxycarbonilalquila, os dos quais contém de 1 a 4 átomos de carbono
10 com os mesmos significados como previamente definidos.

O termo fenil alquila (1-4C) significa um grupo fenila ligado a um grupo alquila tendo de 1 a 4 átomos de carbono como previamente definidos.

O termo fenilalcóxi (1-4C) alquila (1-4C) carbonila significa
15 uma porção fenilalcóxi, o grupo alquila do qual contém de 1 a 4 átomos de carbono ligados ao grupo alquila de uma porção alquilcarbonila, o grupo alquila também contendo de 1 a 4 átomos de carbono.

O termo fenilaminocarbonil alquila (1-4C) significa um grupo fenilaminocarbonila ligado a um grupo alquila tendo de 1 a 4 átomos de
20 carbono como previamente definidos.

O termo hidroxialquila (2-4C) como aqui usado significa um grupo hidroxialquila tendo de 2 a 4 átomos de carbono, a porção alquila tendo os mesmos significados como previamente definidos.

O termo hidroxycarbonil alquila (1-4C) significa um grupo
25 hidroxycarbonilalquila, o grupo alquila do qual contém de 1 a 4 átomos de carbono com os mesmos significados como previamente definidos.

O termo (di)alquila (1-4C) amino como aqui usado significa um grupo amino, monossustituído ou dissustituído com grupos alquila, cada um do qual contém de 1 a 4 átomos de carbono e tem os mesmos

significados como previamente definidos.

O termo (di)alquila (1-4C) aminocarbonila significa um grupo (di)alquilaminocarbonila, o grupo (di)alquilamino do qual é como previamente definido.

5 O termo (di)alquila (1-4C) aminocarbonila alquila (1-4C) significa um grupo (di)alquilaminocarbonilalquila, os grupos alquila dos quais contêm de 1 a 4 átomos de carbono com os mesmos significados como previamente definidos.

10 O termo aminocarbonilalcóxi (1-4C) significa um grupo aminocarbonilalcóxi, o grupo alquila do qual contém de 1 a 4 átomos de carbono com os mesmos significados como previamente definidos.

O termo (di)alquila (1-4C) amino alquila (2-4C) como aqui usado significa um grupo (di)alquilamino tendo de 1 a 4 átomos de carbono, conectados por intermédio do grupo amino a um grupo alquila tendo de 2 a 4
15 átomos de carbono, as porções alquila tendo os mesmos significados como previamente definidos.

O termo amino alquila (1-4C) carbonilamino significa um grupo aminoalquilcarbonilamino, o grupo alquila do qual contém de 1 a 4 átomos de carbono com os mesmos significados como previamente definidos.

20 O termo aminoalquila (2-4C) como aqui usado significa um grupo aminoalquila tendo de 2 a 4 átomos de carbono, a porção alquila tendo os mesmos significados como previamente definidos.

O termo (di)alquila (1-4C) aminoiminometila como aqui usado significa um grupo alquilaminoiminometila, o grupo amino do qual é
25 monossustituído ou dissustituído com grupos alquila tendo de 1 a 4 átomos de carbono e tendo os mesmos significados como previamente definidos.

O termo heterocicloalquila (2-6C) iminometila como aqui usado significa um grupo heterocicloalquiliminometila, a porção heterocicloalquila do qual é como previamente definido.

O termo halogênio significa flúor, cloro, bromo ou iodo; cloro, bromo ou iodo sendo preferidos.

O termo sal farmaceuticamente aceitável representa aqueles sais que são, dentro do escopo do julgamento médico, adequados para o uso em contato com os tecidos de seres humanos e animais inferiores sem toxicidade, irritação, resposta alérgica e outros indevidos, e são comensurados com uma razão benefício/risco razoável. Os sais farmaceuticamente aceitáveis são bem conhecidos na técnica. Eles podem ser obtidos durante a isolamento e purificação finais dos compostos da invenção ou separadamente pela reação da função de base livre com um ácido mineral adequado tal como ácido clorídrico, ácido fórmico ou ácido sulfúrico ou com um ácido orgânico tal como por exemplo ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido maleico, ácido malônico, ácido fumárico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido propiônico, ácido acético, ácido metanossulfônico, e outros. A função ácida podem ser reagida com uma base mineral ou uma mineral, como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio ou hidróxido de lítio.

A invenção também diz respeito aos compostos da fórmula I, em que R^1 é alquila (1-6C). Mais em particular, a invenção diz respeito aos compostos em que R^1 é alquila (1-4C).

Um outro aspecto da invenção são os compostos de acordo com a Fórmula I em que R^2 , R^3 são halogênio e/ou alcóxi (1-4C).

Ainda em um outro aspecto, a invenção diz respeito aos compostos da fórmula I, em que Y é CH_2 .

Um outro aspecto da invenção é um composto em que Z é CN.

Em um outro aspecto a invenção diz respeito aos compostos em que $X = O$.

A invenção também diz respeito aos compostos de acordo com Fórmula geral I em que R^7 é R^8R^9 -amino, $R^{10}R^{11}$ -aminocarbonila, $R^{12}R^{13}$ -amino alquila (1-4C) carbonilamino, $R^{14}R^{15}$ --amino alquila (1-4C) ou

$R^{17}R^{18}$ -aminocarbonilalcóxi (1-4C).

Em um outro aspecto a invenção diz respeito aos compostos em que

R^8 é H,

5 R^9 é alquila (1-4C) sulfonila, alquila (1-6C) carbonila, cicloalquila (3-6C) carbonila, alcóxi (1-4C) carbonila, alquenilóxi (3-4C) carbonila, (di)alquila (1-4C) aminocarbonila, heterocicloalquila (2-6C) carbonila ou fenilcarbonila, fenilalcóxi (1-4C) alquila (1-4C) carbonila, heteroarila (2-5C) carbonila, heteroarila (2-5C) sulfonila ou heteroarila (2-5C)
10 alquila (1-4C), opcionalmente substituído no anel (hetero)aromático com um ou mais substituintes selecionados de, halogênio ou alcóxi (1-4C);

R^{10} é H ou alquila (1-4C);

R^{11} é hidroxialquila (2-4C), aminoalquila (2-4C), alcóxi (1-4C) alquila (2-4C) ou (di)alquila (1-4C) amino alquila (2-4C); ou

15 R^{10} e R^{11} formam junto com o N ao qual eles são ligados um anel heterocicloalquenila (4-6C) ou um anel heterocicloalquila (2-6C), opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados de (1-4C) alquila;

R^{12} , R^{13} são independentemente H, alquila (1-6C), cicloalquila
20 (3-6C), hidroxialquila (2-4C), alcóxi (1-4C) alquila (2-4C), heterocicloalquila (2-6C) alquila (1-4C) ou (di)alquila (1-4C) amino alquila (2-4C) ou fenilalquila (1-4C), heteroarila (2-5C) alquila (1-4C), opcionalmente substituído no anel (hetero)aromático com um ou mais substituintes selecionados de halogênio; ou

25 R^{12} e R^{13} formam junto com o N ao qual eles são ligados um anel heterocicloalquenila (4-6C) ou um anel heterocicloalquila (2-6C), ambos opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados de alquila (1-4C) ou hidroxialquila (1-4C);

R^{14} , R^{15} são independentemente H, alquila (1-6C),

hidroxialquila (2-4C), alcóxi (1-4C) carbonilalquila (1-4C), alquila (1-6C) carbonila, cicloalquila (3-6C) carbonila, alcóxi (1-4C) carbonila ou heteroarila (2-5C) alquila (1-4C) ou heteroarila (2-5C) carbonila, fenilcarbonila;

R^{16} é heterocicloalquila (2-6C) alquila (1-4C), (di)alquila (1-4C) aminoalquila (2-4C), alcóxi (2-4C) alquila (1-4C), hidroxicarbonilalquila (1-4C), alcóxi (1-4C) carbonil alquila (1-4C); ou fenil alquila (1-4C) ou heteroarila (2-5C) alquila (1-4C), opcionalmente substituído no anel (hetero)aromático com um ou mais substituintes selecionados de halogênio ou alcóxi (1-4C);

R^{17}, R^{18} são independentemente H, alquila (1-6C), cicloalquila (3-6C) alquila (1-4C), alcóxi (1-4C) alquila (2-4C), heterocicloalquila (2-6C) alquila (2-4C); ou fenil alquila (1-4C) ou heteroarila (2-5C) alquila (1-4C), opcionalmente substituído no anel (hetero)aromático com um ou mais substituintes selecionados de halogênio; ou

R^{17} e R^{18} formam junto com o N ao qual eles são ligados um anel heterocicloalquenila (4-6C) ou um anel heterocicloalquila (2-6C), opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados de alquila (1-4C) ou hidróxi alquila (1-4C).

A invenção também diz respeito aos compostos de acordo com a Fórmula I em que R^7 é R^8R^9 - amino.

Um outro aspecto da invenção diz respeito aos compostos em que R^8 é H e R^9 é alquila (1- 4C) sulfonila.

Ainda em um outro aspecto da invenção diz respeito aos compostos em que uma ou mais das definições específicas dos grupos R^1 até R^{24} e X, Y e Z como aqui definidos acima são combinados na definição dos derivados de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexaidroquinolina da fórmula I.

A invenção também diz aos compostos selecionados do grupo de N-{3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4, 5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-3,4,5-trimetóxi-benzamida;

N-{3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}-2-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-acetamida;

5 N-{3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}-2-[4-(2-hidróxi-etip-piperazin-1-il)]-acetamida;

4-{3-Bromo-4-[3-(3,6-diidro-2H-piridino-1-carbonil)-benzilóxi]-5-etóxi-fenil}-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolino-3-carbonitrila;
3-[Bis-(2-metóxi-etil)-amino]-N-{3-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-
10 propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}-propionamida;

2-{3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenóxi}-N,N-dimetil-acetamida;

4-{3-Bromo-5-etóxi-4-[3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etóxi)-benzilóxi]-fenil}-2-
15 metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolina-3-carbonitrila;
{2-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}-amida do ácido furan-2-carboxílico
N-{2-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}-acrilamida;

20 {2-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}-amida do ácido ciclopropano-carboxílico;

Éster metílico do ácido 2-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}-carbâmico; 1-
25 {2-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}-3-metil-uréia

Éster metílico do ácido {3-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-piridin-2-il}-carbâmico 4-(3-Bromo-5-etóxi-4-{3-[(1H-imidazol-4-ilmetil)-amino]-

benzilóxi}-fenil)-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolina-3-carbonitrila;

N-{3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}-metanossulfonamida;

5 Éster alílico do ácido {4-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}-carbâmico; 4-[3-Bromo-5-etóxi-4-(1-metanossulfonil-1H-pirrol-2-ilmetóxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolina-3-carbonitrila;

10 4-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-N-metil-benzamidina;

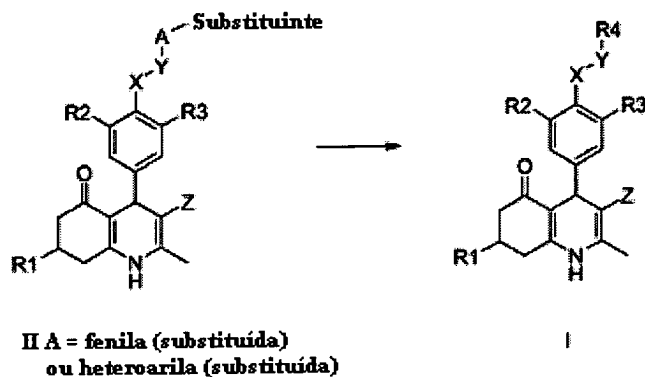
4-{3-Bromo-5-etóxi-4-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-fenil}-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolina-3-carbonitrila;

N-(2-{[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenilamino]-metil}-fenil)-metanossulfonamida;

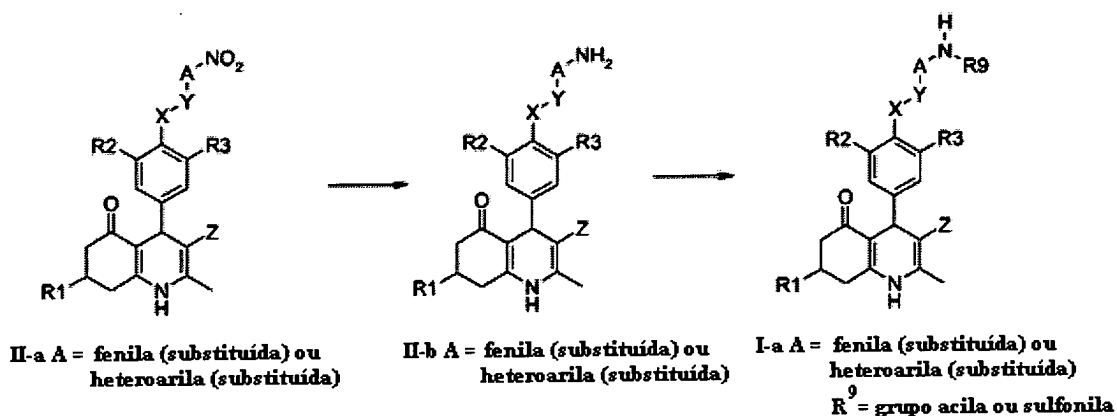
15 4-{3-Bromo-4-[2-(ciclopropilmetil-amino)-benzilóxi]-5-etóxi-fenil}-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolina-3-carbonitrila;

ou N-{2-[2-Bromo-4-((4R,7S)-3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidroquinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-4,5-difluoro-fenil}-metanossulfonamida

20 Os métodos adequados para a preparação do 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexaidroquinolina derivados da invenção são esboçados abaixo.



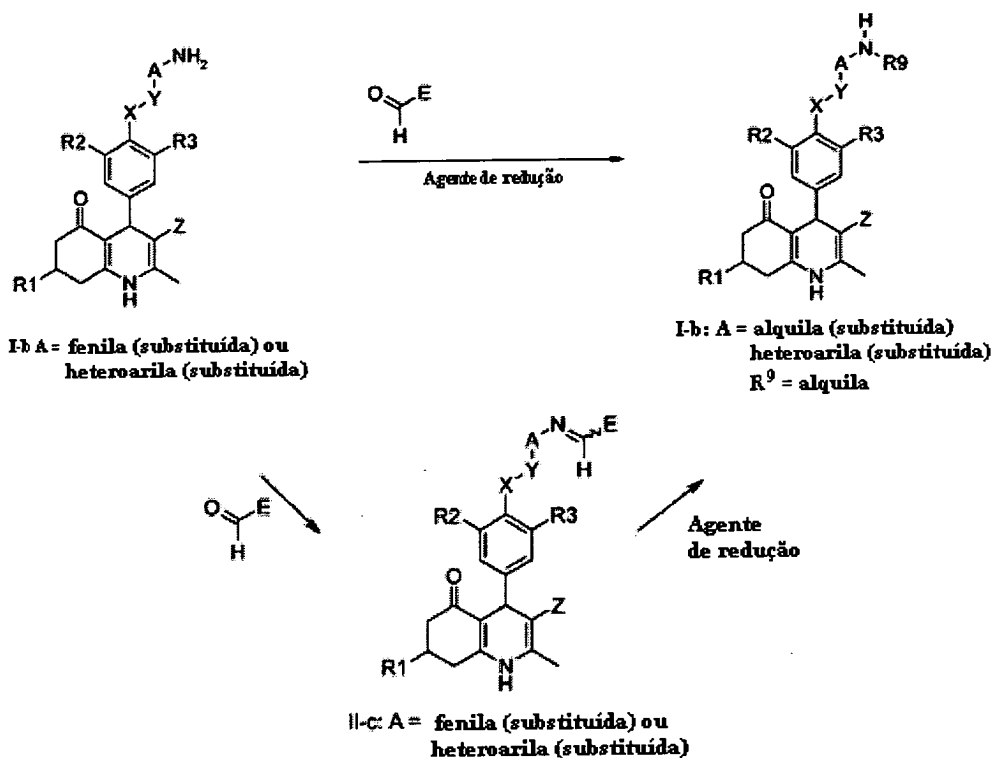
Os derivados I de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolina da presente



invenção podem ser preparados partindo de derivados de 1,4- diidropiridina apropriadamente funcionalizados da estrutura geral II, em que R^1 , R^2 , R^3 , X, Y e Z como são previamente definidos e A é um anel fenila ou um heteroarila.

Por exemplo, acilação ou sulfonilação dos compostos da fórmula geral II-b produz os compostos da fórmula geral I-a, em que R^1 , R^2 , R^3 , X, Y e Z como são previamente definidos, R^8 é II, R^9 é um grupo acila ou sulfonila e A é um anel fenila (substituído) ou um heteroarila (substituído).

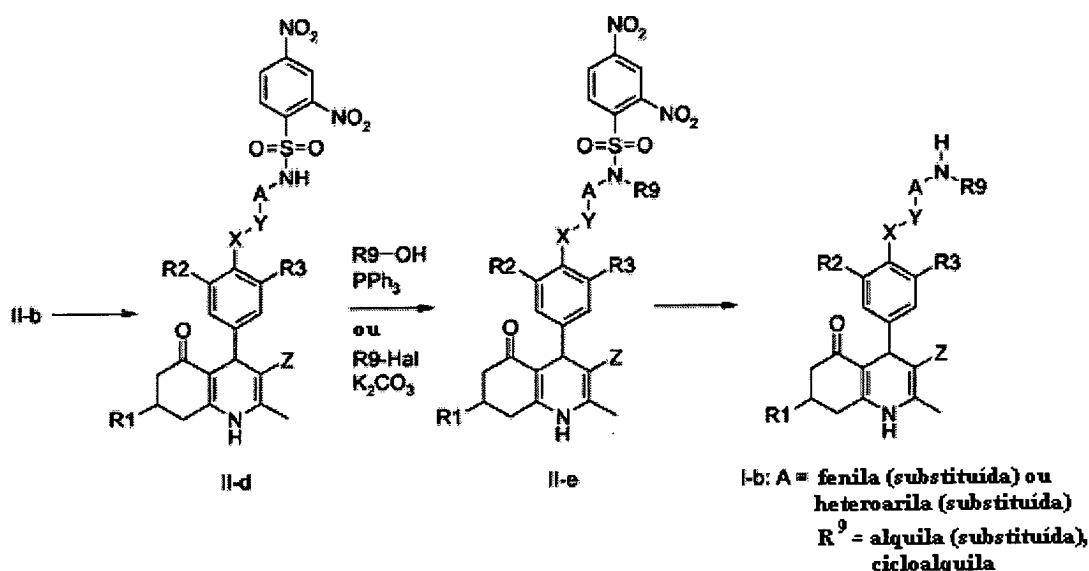
Em um experimento típico, os compostos II-b são reagidos em um solvente, tal como diclorometano, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetila, etanol, tetraidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno, 1-metil-pirrolidin-2-ona ou piridina com um haleto de acila, anidrido ácido ou haleto de sulfonila apropriadamente substituídos na presença de uma base tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina (DiPEA) ou piridina, para



dar derivados de N-acilados ou N-sulfonilados da fórmula I-a, respectivamente. Alternativamente, os compostos N-acilados da fórmula geral I-a podem ser obtidos pela reação de um ácido carboxílico (hetero)aromático na presença de um reagente de ligação tal como diisopropil carbodiimida (DIC), (3-dimetilaminopropil)-etil-carbodiimida (EDCI), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (TBTU) ou hexafluorofosfato O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HATU) e uma base de amina terciária (por exemplo, DiPEA) em um solvente tal como N,Ndimetilformamida ou diclorometano na temperatura ambiente ou elevada.

Os compostos da fórmula geral I-b, em que R¹, R², R³, X, Y e Z como são previamente definidos, R⁹ é um grupo alquila (substituído) e A é um anel fenila (substituído) ou um heteroarila (substituído), podem ser preparados pela alquilação redutiva do grupo amino com aldeídos apropriadamente substituídos da fórmula geral E-C(O)H (E = alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, (di)alquilaminoalquila, heterocicloalquilalquila, (hetero)arila, (hetero)arilalquila) e um agente de redução adequado tal

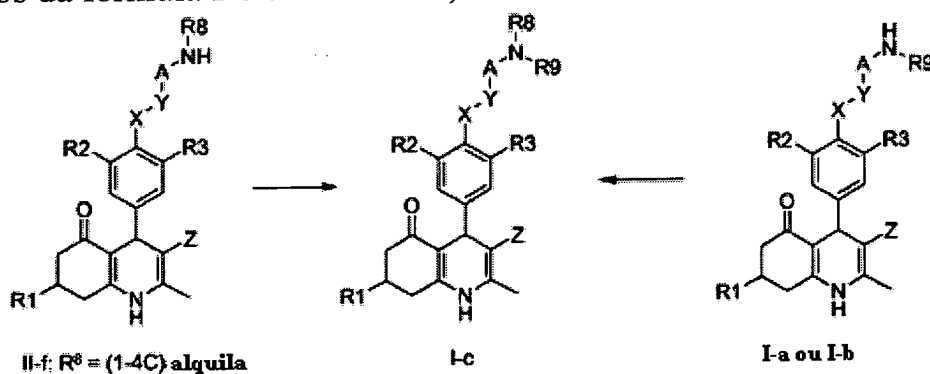
como cianoboroidreto de sódio ou triacetoxiboroidreto de sódio. Do mesmo modo, cetonas apropriadamente substituídas podem ser usadas nestes procedimentos. Alternativamente, os compostos da fórmula geral II-b podem ser convertidos na (hetero)arilimina II-c correspondente na reação com aldeídos apropriadamente substituídos da fórmula geral E-C(O)H (ver acima) pelos métodos conhecidos por aqueles habilitados na técnica, seguidos pela redução com um agente de redução tal como boroidreto de sódio para dar os compostos da fórmula geral I-b. Neste caso, as cetonas apropriadamente substituídas também podem ser usadas.



Alternativamente, os compostos da fórmula geral II-b podem ser convertidos aos derivados II-d de 2,4-dinitrobenzeno-sulfonamida pela sulfonilação com cloreto de 2,4-dinitrobenzeno-sulfonila. a sulfonamida pode ser alquilada para dar os compostos da fórmula geral II-e pelo uso nas reações de Mitsunobu conhecidas na técnica com como álcoois primários ou secundários apropriadamente substituídos da fórmula R⁹-OH (R⁹ = alquila, cicloalquila, cicloalquil-alquila, (di)alquilaminoalquila, heterocicloalquilalquila ou (hetero)-arilalquil), trifenilfosfina (opcionalmente ligado à resina) e um azodicarboxilato de dialquila em solventes apropriados tais como 1,4-dioxano, tetraidrofurano ou diclorometano na temperatura elevada ou ambiente. Alternativamente, a sulfonamida pode ser alquilada

usando haletos de alquila da fórmula R^9 -Hal (Hal = Cl, Br, I) e uma base adequada tal como K_2CO_3 em um solvente tal como N,N-dimetilformamida, tetraidrofurano ou 1,4-dioxano. A clivagem da ligação de N-S sulfonamida com uma amina primária tal como propilamina em um solvente adequado tal como diclorometano dá depois os compostos da fórmula I-b. Alternativamente, a ligação de N-S sulfonamida pode ser clivada usando ácido mercapto acético e uma base de amina terciária em um solvente tal como diclorometano. A precedência para estes tipos de reações pode ser encontrada na literatura. Por exemplo, ver: Tetrahedron Lett. 38 (1997) 5831-5834, Bioorg. Med. Chem. Lett. 10 (2000) 835-838.

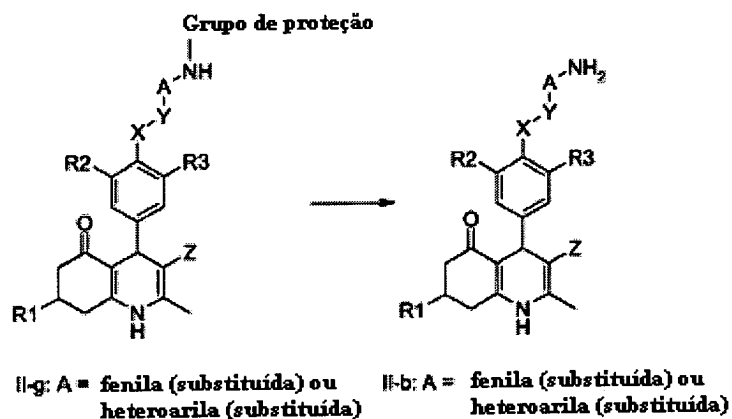
Os compostos da fórmula geral I-c, em que R^1 , R^2 , R^3 , R^9 , X, Y e Z como são previamente definidos, R^8 é alquila (1-4C) e A é um grupo (hetero)arila (substituído), podem ser preparados a partir dos compostos I-a, I-b ou II-f. A alquilação dos compostos I-a com R^8 -Hal (Hal = Cl, Br, I) ou R^8 -OH pelos métodos descritos para as alquilações dos compostos II-d produz os derivados I-c de anilina N,N-dissubstituída desejados. Adicionalmente, a alquilação dos compostos da fórmula I-b pelos métodos descritos para a alquilação redutiva dos compostos da fórmula II-b também produz os derivados da fórmula I-c de anilina N,N-dissubstituída.



Os compostos da fórmula geral II-f, preparados pelos métodos descritos para a síntese dos compostos da fórmula I-b, podem ser acilados, sulfonados ou redutivamente alquilados como descritos para a preparação de I-a e I-b, respectivamente, para dar os compostos da fórmula geral I-c.

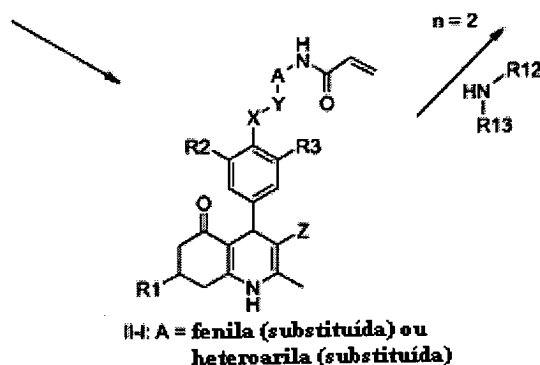
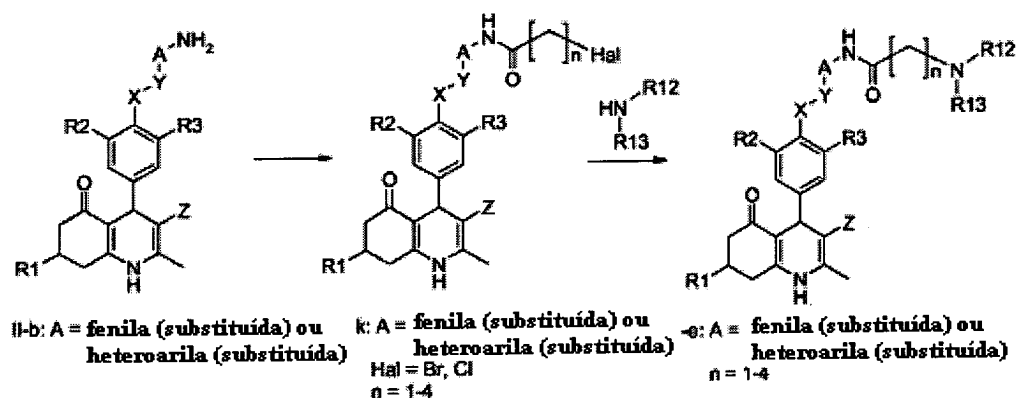
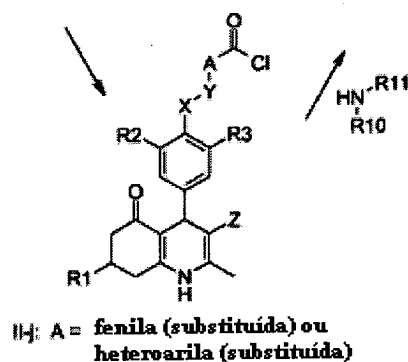
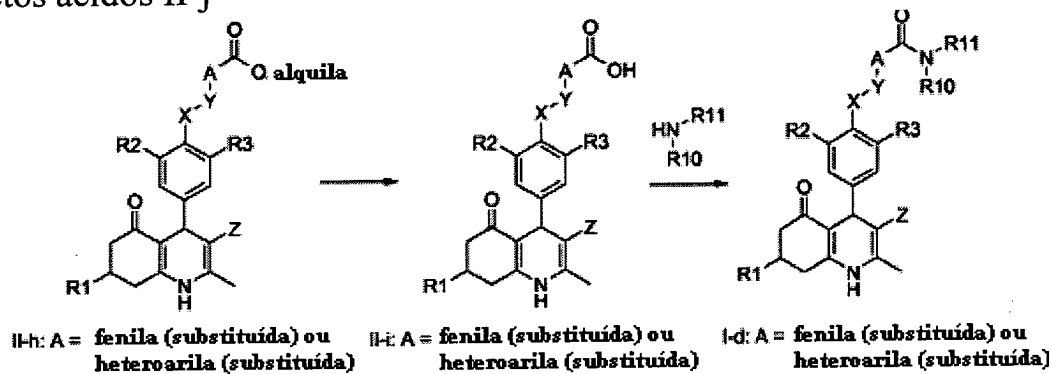
O grupo nitro nos compostos da fórmula geral II-a pode ser

reduzido ao grupo amina correspondente para dar os compostos da fórmula geral II-b. Tipicamente, os compostos II-a são tratados com zinco e ácido acético em um solvente adequado tal como THF ou dioxano nas temperaturas entre 0°C e temperatura de refluxo. Os métodos alternativos incluem o tratamento com ferro, SnCl₂ ou hidrogênio na presença de um catalisador de metal de transição tal paládio ou platina em carvão vegetal, usando métodos e reagentes bem conhecidos por aqueles habilitados na técnica. Alternativamente, os compostos da fórmula geral II-b podem ser obtidos pela clivagem dos grupos de proteção em N conhecidos tais como um grupo Aliloxycarbonila (Alloc), Fluoren-9-il-metoxycarbonila (Fmoc) ou terc-butoxycarbonila (Boc) nos compostos da fórmula geral II-g para dar os derivados II-b correspondentes. As manipulações do grupo de proteção relatadas podem ser encontradas em Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene e P. G. M. Wuts, John Wiley & sons, Inc., Nova Iorque, 1999.



Os derivados do ácido carboxílico da fórmula geral II-i, acessíveis pela saponificação dos ésteres alquílicos II-h correspondentes, podem ser condensados com aminas da estrutura geral R¹⁰R¹¹NH usando um reagente de ligação como descrito depois para a preparação dos derivados I-a para dar os compostos da fórmula I-d, em que R¹, R², R³, R¹⁰, R¹¹, X, Y e Z como são previamente definidos e A é um anel fenila (substituído) ou um heteroarila (substituído). Um método de ligação similar foi descrito depois para a preparação dos derivados I-a. Alternativamente, os compostos da fórmula geral II-i podem ser convertidos aos cloretos ácidos correspondentes

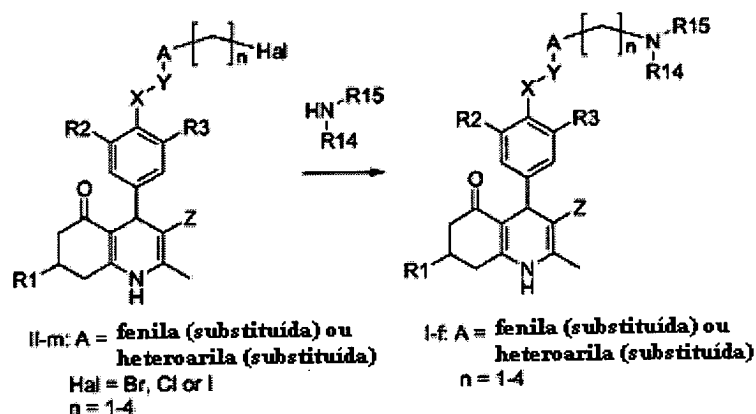
II-j pelos métodos conhecidos na técnica. O tratamento dos ácidos carboxílicos da fórmula geral II-i com cloreto de tionila ou cloreto de oxalila e DMF em um solvente adequado tal como diclorometano ou tolueno dá os cloretos ácidos II-j



5 correspondentes. A reação subsequente com aminas da estrutura geral

$R^{10}R^{11}NH$, opcionalmente na presença de uma base de amina terciária adequada produz os compostos da fórmula geral I-d.

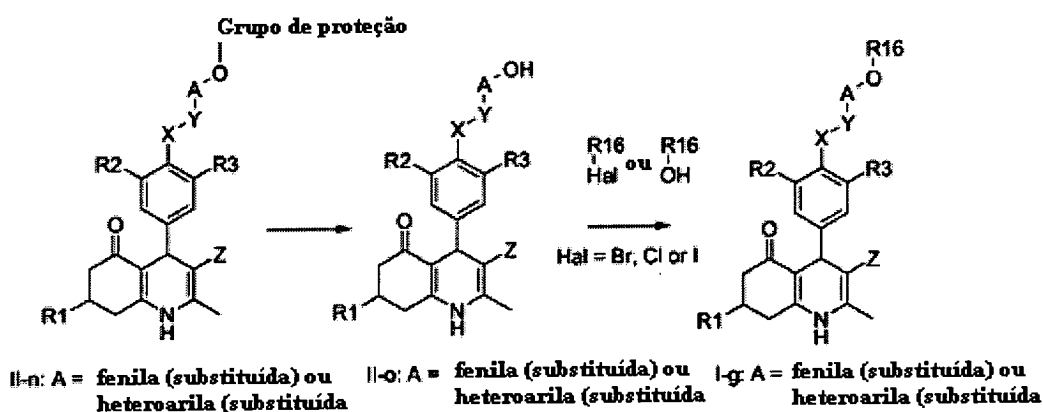
Os compostos da fórmula geral I-e, em que $R^1, R^2, R^3, R^{12}, R^{13}$, X, Y e Z como são previamente definidos e A é um anel fenila (substituído) ou um heteroarila (substituído), podem ser obtidos pela acilação dos compostos da fórmula geral II-b com haletos de acila apropriados para dar os compostos II-k, seguidos pela substituição padrão do cloreto ou brometo com aminas da fórmula geral $R^{12}R^{13}NH$. Adicionalmente, os compostos da fórmula geral I-e com um espaçador de dois carbonos entre a carbonila e o grupo $NR^{12}R^{13}$ podem ser obtidos pela acilação dos compostos da fórmula geral II-b com cloretos de acila α, β -insaturados para dar os compostos da fórmula geral II-l seguidos pelas reações de adição de Michael conhecidas na técnica com aminas apropriadamente substituídas da fórmula geral $R^{12}R^{13}NH$.



Os compostos da fórmula geral I-f, em que $R^1, R^2, R^3, R^{14}, R^{15}$, X, Y e Z como são previamente definidos e A é um anel fenila (substituído) ou um heteroarila (substituído), podem ser preparados pela alquilação de aminas da fórmula geral $R^{14}R^{15}NH$ com haletos da fórmula geral II-m, sob a ação de uma base terciária tal como N,N-diisopropil etilamina ou trietilamina em um solvente apropriado tal como N,N-dimetilformamida, tetraidrofurano ou diclorometano.

Os derivados da fórmula geral I-g, em que R^1, R^2, R^3, R^{16} , X, Y e Z como são previamente definidos e A é um anel fenila (substituído) ou um heteroarila (substituído), podem ser preparados pela alquilação do grupo

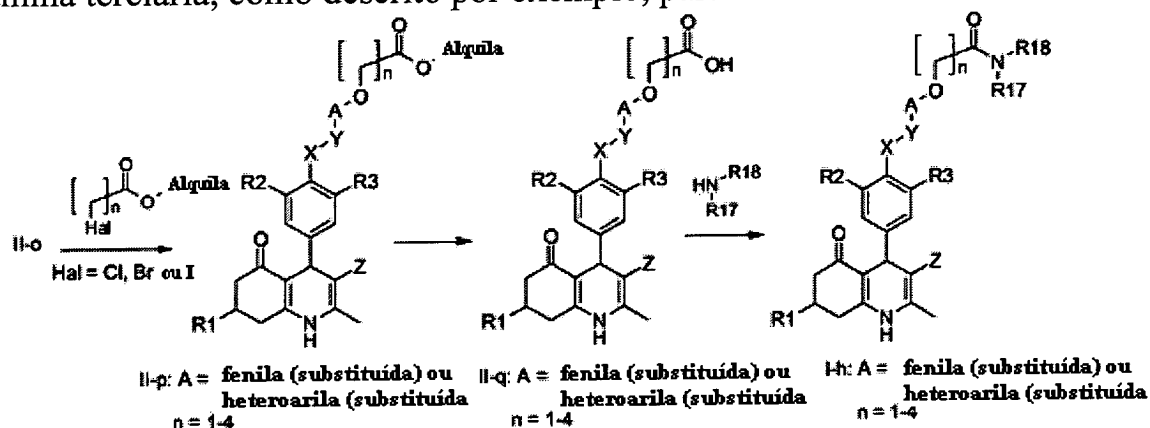
hidroxila nos compostos da fórmula geral II-o com um haleto de alquila da fórmula geral R^{16} -Hal, em que Hal pode ser Br, Cl ou I. Tipicamente, uma tal reação é realizada em um solvente aprótico tal como N,N-dimetilformamida, 1,4-dioxano ou tetraidrofurano na presença de uma base, tal como hidreto de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cézio ou trietil amina na temperatura ambiente ou elevada. Alternativamente, a conversão dos compostos da fórmula geral II-o em éteres de arila da fórmula geral I-g pode ser realizada sob condições de alquilação do tipo de Mitsunobu. Em uma tal transformação, a alquilação do grupo hidroxila nos compostos da fórmula II-o é efetuada com álcoois da fórmula geral R^{16} -OH sob a ação de (ligado à resina) trifenil fosfina e azodicarboxilato de dietila ou seus derivados em um solvente aprótico adequado tal como tetraidrofurano ou diclorometano.



Os derivados da fórmula geral II-o podem ser obtidos pela clivagem do grupo de proteção de hidroxila nos compostos da fórmula geral II-n. Os grupos de proteção adequados, bem conhecidos por aqueles habilitados na técnica, são os grupos de proteção tetraidro-piranila (THP) ou terc-butil dimetilsilila (TBS). A clivagem dos grupos THP e TBS é no geral realizada pelo tratamento com ácidos, tais como ácido clorídrico, ácido trifluorometanossulfônico ou ácido trifluoro-acético em um solvente adequado, tal como tetraidrofurano ou metanol. Alternativamente, o grupo TBS pode ser removido pelo tratamento com fluoreto de tetra-n-butilamônio em tetraidrofurano. As manipulações do grupo de proteção relatadas podem ser encontradas em Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and

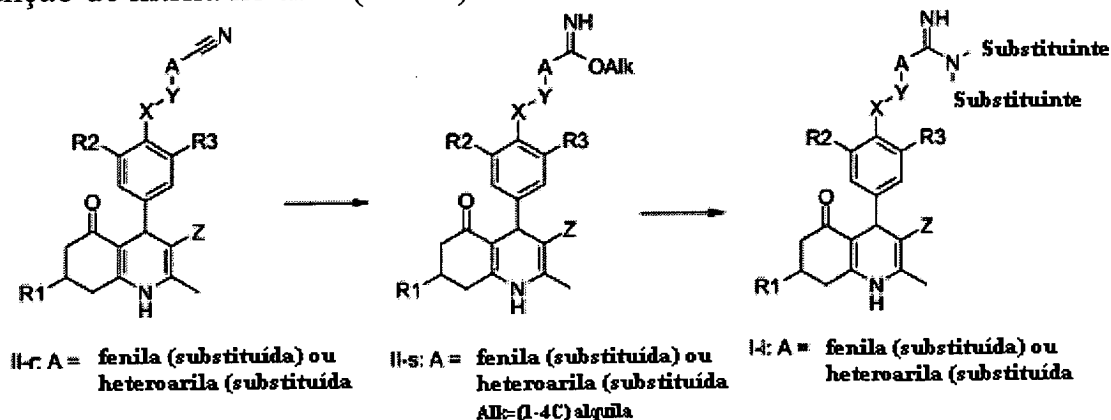
P. G. M. Wuts, John Wiley & sons, Inc., Nova Iorque, 1999.

Os compostos da presente invenção com fórmula geral I-h podem ser preparados pela condensação dos derivados II-q com aminas da fórmula geral $R^{17}R^{18}NH$ sob a ação d um agente de ligação e uma base de amina terciária, como descrito por exemplo, para a



preparação dos derivados da fórmula geral I-d. Os derivados requisitados da fórmula I-q são acessíveis em um protocolo sintético de duas etapas a partir dos compostos da fórmula geral II-o, isto é alquilação da porção fenólica com um éster de alquila halogenado apropriado para obter derivados da fórmula II-p, seguidos pela clivagem mediada por ácido ou base da função éster, bem conhecidos por aqueles habilitados na técnica.

Os derivados da fórmula geral I-i são acessíveis a partir das nitrilas da fórmula geral II-r pela síntese de amidina de Pinner conhecida na técnica. Este procedimento sintético compreende a conversão seletiva da função de nitrila no anel (hetero)arila dos derivados II-r



em imidatos II-s pelo tratamento com um ácido apropriado tal como ácido

clorídrico, usando um álcool adequado como um solvente, opcionalmente na presença de co-solventes tais como 1,4-dioxano ou éter dietílico, na temperatura ambiente ou elevada. A reação com a amina acíclica ou cíclica apropriada produz os derivados de imidina I-i. As formações de amidina relacionada são bem conhecidas por aqueles habilitados na técnica. Por exemplo, ver: J. Med. Chem. 42 (1999) 5415-5425, Bioorg. Med. Chem. Lett. 13 (2003) 697-700, J. Org. Chem. 62 (1997), 8449-8454.

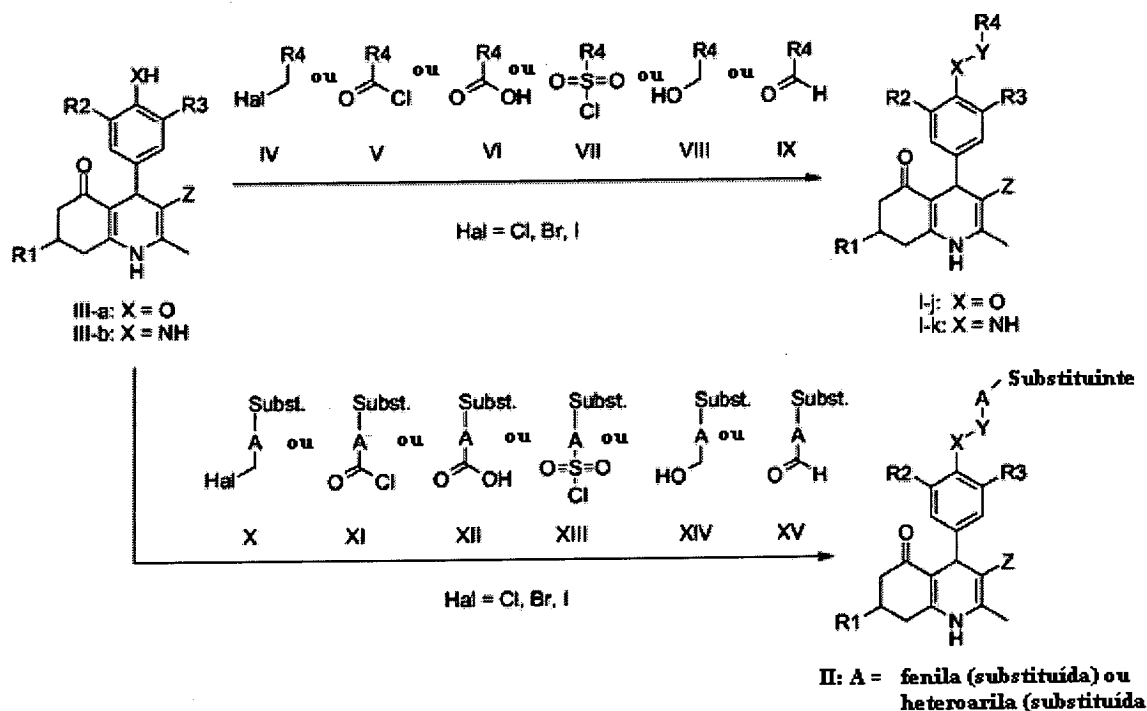
Os compostos da fórmula geral III-a em que X é O podem ser usados para preparar os compostos I-j, em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Y e Z como são previamente definidos e X é O, pela *O*-alquilação, *O*-acilação ou *O*-sulfonilação usando as condições padrão, bem conhecidos por aqueles habilitados na técnica. O padrão da substituição do anel (hetero)arila em R^4 é como previamente definido. Em um experimento típico, os compostos III-a são reagidos em um solvente, tal como diclorometano, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetila, etanol, tetraidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno, 1-metil-pirrolidin-2-ona ou piridina com um haleto de alquila (hetero)aromático apropriadamente substituído da fórmula IV, cloreto de acila da fórmula V ou cloreto de sulfonila da fórmula VII na presença de uma base tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina (DiPEA), carbonato de potássio, carbonato de cézio ou hidreto de sódio, opcionalmente na presença de uma quantidade catalítica de iodeto de potássio ou iodeto de tetrabutilamônio, para dar os derivados *O*-alquilado, *O*-acilado ou *O*-sulfonados da fórmula I-j, respectivamente.

Alternativamente, os compostos *O*-alquilados da fórmula geral I-j em que Y é CH_2 podem ser obtidos pelo uso nas reações de Mitsunobu conhecidas na técnica com álcoois da fórmula VIII, trifenilfosfina (opcionalmente ligado à resina) e um azodicarboxilato de dialquila (por exemplo, azodicarboxilato de dietila) em solventes apropriados tais como 1,4-dioxano, tetraidrofurano ou diclorometano na temperatura elevada ou

ambiente.

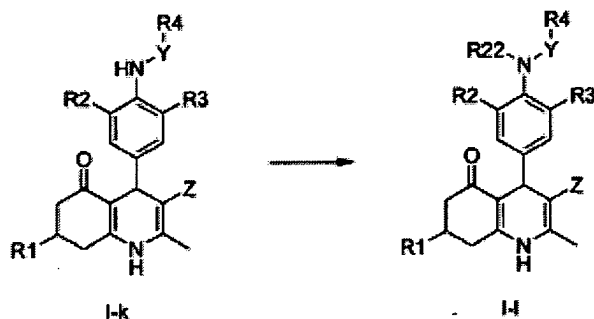
Adicionalmente, os compostos *O*-acilado da fórmula geral I-j, em que Y é C(O) podem ser obtidos pela reação de um ácido carboxílico (hetero)aromático da fórmula VI na presença de um reagente de ligação tal como diisopropil carbodiimida (DIC), (3-dimetilamino-propil)-etil-carbodiimida (EDCI), tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (TBTU) ou hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HATU) e uma base de amina terciária (por exemplo, DiPEA) em um solvente tal como N,N-dimetilformamida ou diclorometano na temperatura ambiente ou elevada.

Do mesmo modo, os compostos da fórmula geral I-k podem ser preparados a partir dos compostos III-b pela N-alquilação, N-acilação ou N-sulfonilação usando os mesmos métodos descrito para a



síntese dos compostos I-j usando os reagentes da fórmula IV-X. Adicionalmente, os compostos da fórmula geral I-k em que Y é CH2 podem ser preparados pela aminação redutiva de aldeídos (hetero)-aromáticos da fórmula IX com os compostos III-b e um agente de redução adequado tal como cianoboroidreto de sódio ou triacetóxi-boroidreto de sódio.

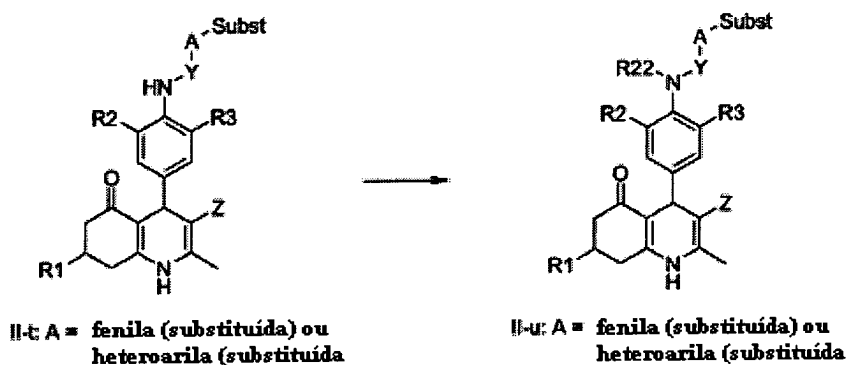
Alternativamente, os compostos da fórmula geral III-b podem ser convertidos para a benzimina correspondente na reação com aldeídos (hetero)aromáticos IX pelos métodos conhecidos por aqueles habilitados na técnica, seguidos pela redução com um agente de redução



5 tal como boroidreto de sódio para dar os compostos I-k em que $Y = CH_2$.

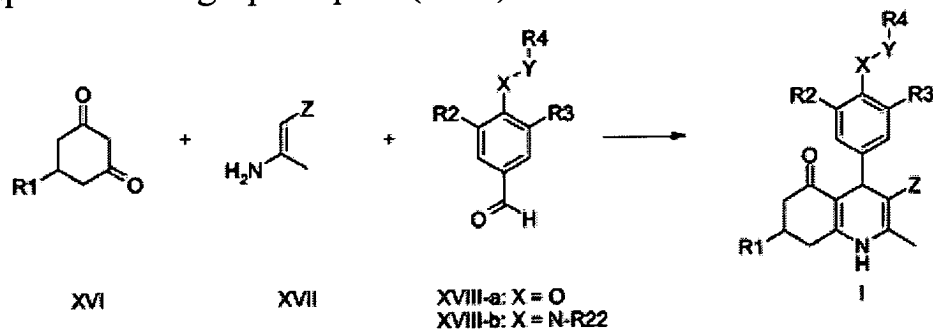
Os compostos da fórmula geral I-k em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e Z como são previamente definidos e X é NH podem ser N-alquilado pelos mesmos métodos como descritos para a preparação de derivados I-b para produzir os compostos da fórmula geral I-l, em que R^{22} é um grupo alquila (1-4C).

Os compostos da fórmula geral II são também acessíveis a partir dos derivados da fórmula geral III-a e III-b usando os mesmos métodos como descritos para a preparação dos compostos da fórmula geral I-j e I-k usando reagentes da fórmula X-XV.



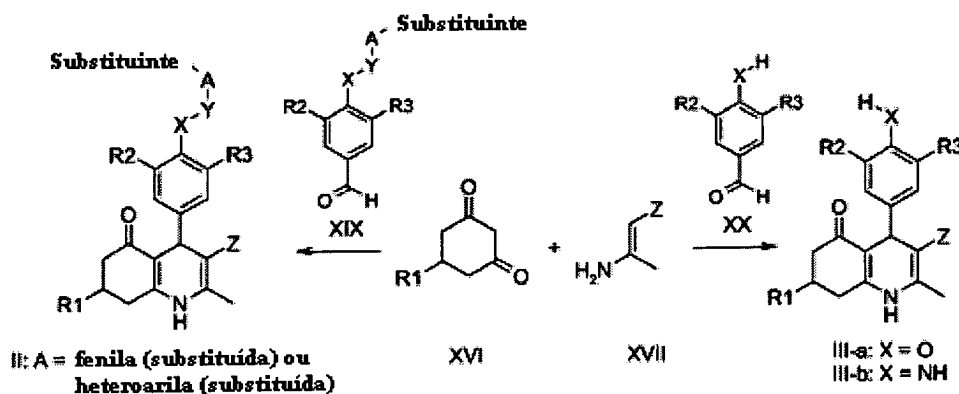
15 Similar às N-alquilações dos compostos da fórmula geral I-k para dar I-l, os compostos da fórmula geral II-t, em que R^1 , R^2 , R^3 e Z como são previamente definidos e A é um fenila (substituído) ou um heteroarila (substituído) podem ser N-alquilado para dar os compostos da fórmula geral

II-u, em que R^{22} é um grupo alquila (1-4C).



Os compostos da fórmula geral I, em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, Y e Z como são previamente definidos, também podem ser preparados partindo de ciclo-hexano-1,3-dionas da fórmula geral XVI, enaminas da fórmula geral XVII e benzaldeídos da fórmula geral XVIII-a-b, pela reação de condensação do ciclo tipo Hantzsch de três componentes bem documentados.

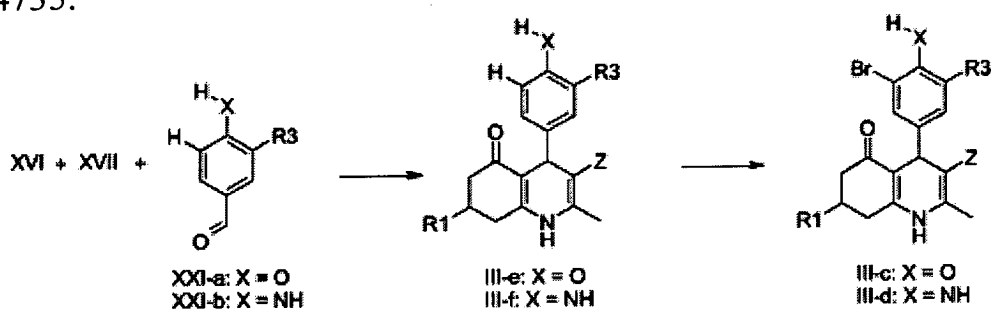
As reações de condensação do ciclo tipo Hantzsch relacionadas podem ser encontradas em: Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 1481-1484, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (2002) 1141-1156, Synlett (2002) 89-92, Drug Dev. Res. 51 (2000) 225-232, Drug Dev. Res. 51 (2000) 233-243, J. Med. Chem. 42 (1999) 1422-1427, *ibid.* 5266-5271, *ibid.* 41 (1998) 2643-2650, WO 9408966, Arzneim.-Forsch./Drug Res. 45 (1995) 1054-1056, J. Med. Chem. 34 (1991) 2248-2260, *ibid.* 17 (1974) 956-65, Indian J. Chem., Sect B (1994) 526-531, Chem. Rev. 72 (1972), 1-42. A reação mencionada acima é tipicamente conduzida na temperatura elevada em solventes adequados tais como ácido acético, (iso)propanol, etanol, metanol ou misturas destes.



Os compostos da fórmula geral II e III-a-b também são

preparados pela condensação do ciclo tipo Hantzsch previamente mencionado, pelo uso de benzaldeídos substituídos da fórmula geral XIX ou XX, respectivamente.

Os compostos da fórmula geral III-c-d em que R² é Br também podem ser obtidos pela orto-bromação de fenóis ou anilinas, que são bem conhecidos por aqueles habilitados na técnica. Assim, os compostos da fórmula III-e-f produzem os compostos da fórmula III-c-d no tratamento com bromo em um solvente adequado tal como ácido acético, etanol ou diclorometano ou misturas destes, opcionalmente na presença de acetato de sódio. Alternativamente, N-bromossuccinimida em N,N-dimetilformamida ou acetonitrila podem ser usados para obter esta conversão. Por exemplo, ver: J. Chem. Soc. Perkin Trans, 2 6 (2000) 1113-1118, J. Org. Chem. 44 (1979), 4733-4735.

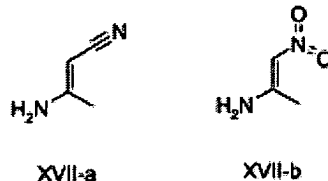


Os compostos da fórmula geral III-e-f são preparados pela reação de Hantzsch anteriormente mencionado usando benzaldeídos da fórmula geral XXI-a-b.

Os compostos da fórmula geral de IV a XV são comercialmente disponíveis, documentados na literatura ou facilmente sintetizados por aqueles habilitados na técnica.

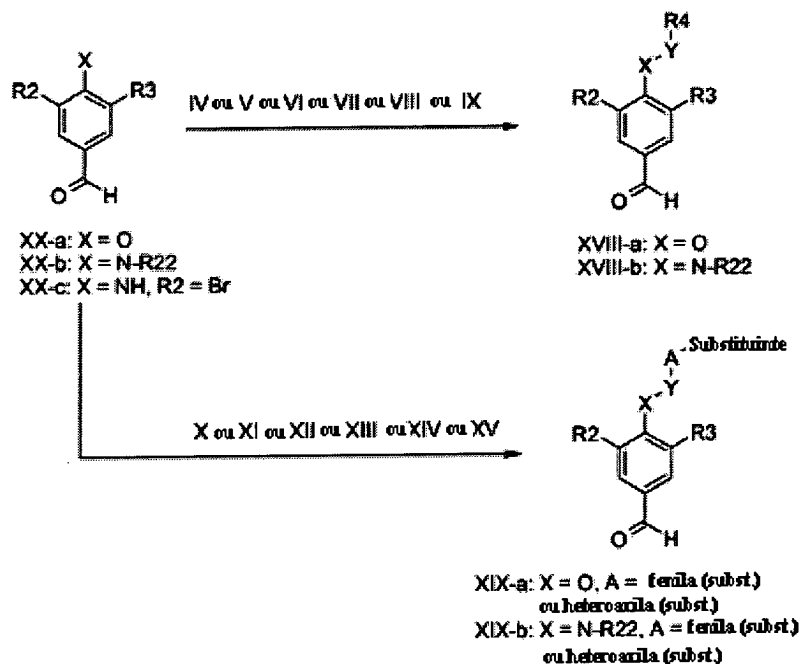
As ciclo-hexano-1,3-dionas substituídas da fórmula geral XVI são comercialmente disponíveis ou podem ser preparadas pelos procedimentos da literatura. Os exemplos relevantes são encontrados em: J. Med. Chem. 43 (2000) 4678-4693, Tetrahedron 56 (2000) 4753-4758, J. Med. Chem. 35 (1992) 3429-3447, *ibid.* 24 (1981) 1026-1034, Org. Synt. Coll. Vol. V (1973) 400, Chem. Ber. 88 (1955) 316-327, Justus Liebig Ann. Chem. 570

(1950) 15-31.



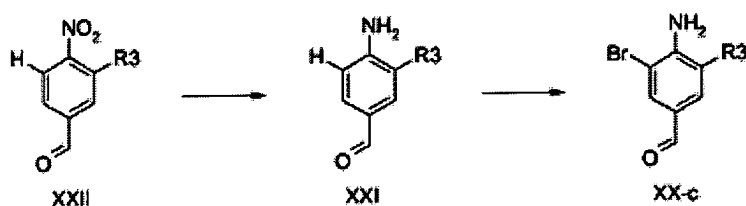
O composto da fórmula XVII-a é comercialmente disponível e o composto XVII-b pode ser preparado pelos métodos conhecidos na técnica ver por exemplo: Drug Dev. Res. 51 (2000) 225-232.

5 Os benzaldeídos da fórmula geral XVIII-a, em que R^2 , R^3 , R^4 e Y como são previamente definidos e $X = O$, são facilmente preparados a partir dos benzaldeídos da fórmula geral XX-a usando os mesmos métodos como descritos para a conversão dos compostos da fórmula III-a a I-j. Do mesmo modo os compostos da fórmula geral XVIII-b são preparados a partir de XX-b usando os mesmos métodos como descrito para a conversão dos compostos da fórmula III-b a I-k.



15 Os benzaldeídos da fórmula geral XX-a e XX-b são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com os procedimentos da literatura: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 (2000) 1119-1124, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 4 (1993) 419-420, Synth. Commun. 20 (1990) 2659-2666, Chem. Pharm. Bull. 34 (1986) 121-129, Indian J. Chem.

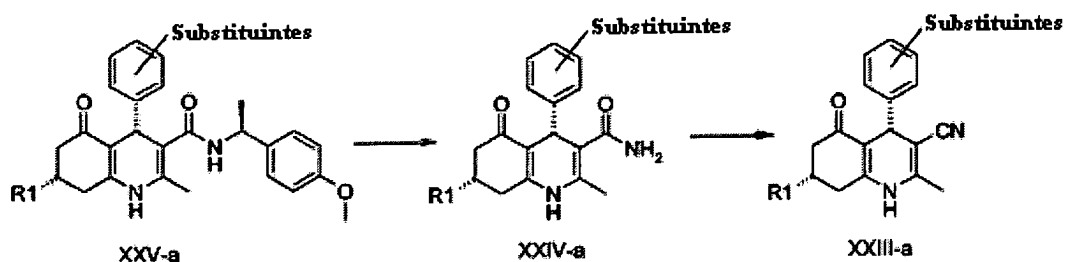
Sect. B 20 (1981) 1010-1013, Monatsh. Chem. 106 (1975) 1191-1201, DE 1070162, J. Org. Chem. 23 (1958) 120, Tetrahedron Lett. 25 (1984), 2901-2904, J. Org. Chem. 25 (1960), 2053-2055, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 (1992), 2235-2242. Adicionalmente, os benzaldeídos da fórmula geral XX-c em que R² é brometo e X é N-H podem ser obtidos pela bromação dos compostos da fórmula geral XXI usando os mesmos procedimentos descrito para a conversão dos compostos das fórmulas gerais III-f a III-d.



Os compostos da fórmula geral XXI são facilmente preparados a partir dos compostos da fórmula geral XXII usando os mesmos métodos de redução que foram descritos para a preparação dos compostos da fórmula geral II-b a partir de II-a. Os compostos da fórmula geral XXII são comercialmente disponíveis, relatados na literatura ou podem ser facilmente preparados por aqueles habilitados na técnica.

Similarmente, os derivados da fórmula geral XIX-a-b são acessíveis a partir de compostos XXa-b na reação com compostos X a XV, como previamente descritos para a preparação de derivados XVIII-a-b.

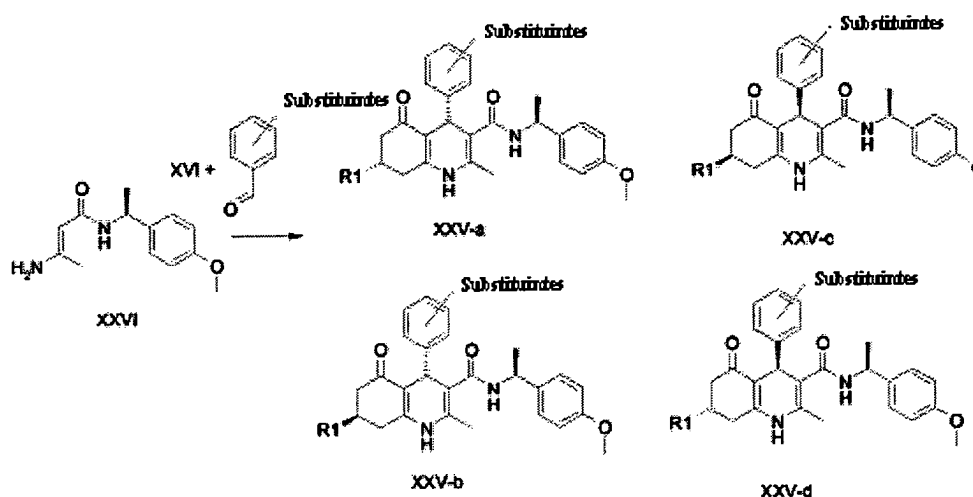
Os compostos da presente invenção possuem pelo menos dois átomos de carbono quirais e podem ser portanto obtidos como enantiômeros puros ou como uma mistura de enantiômeros ou como uma mistura de diastereômeros. Os métodos para obter os enantiômeros puros são bem conhecidos na técnica, por exemplo, a cristalização dos sais que são obtidos a partir dos ácidos opticamente ativos e da mistura racêmica ou cromatografia usando colunas quirais. Por separação de diastereômeros, colunas de fase direta ou de fase reversa podem ser usadas.



Adicionalmente, os derivados de hexaidroquinolina enantiomericamente puros da fórmula geral XXIII podem ser obtidos na forma enantiomericamente pura pela desidratação de amidas XXIV enantiomericamente puras com anidrido trifluoroacético e uma base adequada tal como trietilamina ou piridina em um solvente adequado tal como diclorometano, 1,4- dioxano ou tetraidrofurano a 0°C ou na temperatura ambiente. As desidratações relatadas de amidas para dar nitrilas podem ser encontradas na literatura, por exemplo, ver: Org. Prep. Proced. Int. 26 (1994) 429-438, Acta Chem. Scand. 53 (1999) 714-720, J. Org. Chem. 57 (1992) 2700-2705. Os compostos da fórmula geral XXIII podem ser depois convertidos - se necessário - aos compostos da fórmula geral I pelas sínteses esboçadas acima. As amidas da fórmula geral XXIV podem ser preparados pela clivagem do grupo benzila quiral de amidas da fórmula geral XXV (indicado por XXV-a). Esta reação pode ser efetuada agitando-se com u ácido tal como ácido trifluoroacético em diclorometano.

Os compostos da fórmula geral XXV são obtidos por uma condensação de ciclo do tipo Hantzsch como descrito previamente, partindo de XVI, enamina XXVI e um benzaldeído apropriadamente substituído. Esta reação deu uma mistura de 4 estereoisômeros das fórmulas gerais XXVa-d que pode ser separada pelas técnicas cromatográficas, tais como cromatografia de coluna cintilante usando gel de sílica e/ou HPLC.

A enamina XXVI pode ser preparada pelos métodos conhecidos por aqueles de habilidade na técnica em duas etapas a partir da (S)-1-(4-Metóxi-fenil)-etilamina e dicetona ou 2,2,6-trimetil-1,3-dioxin-4-ona comercialmente disponíveis.



Os compostos da invenção podem formar hidratos ou solvatos. É conhecido por aqueles de habilidade na técnica que os compostos carregados formam espécies hidratadas quando liofilizadas com água ou formam espécies solvatadas quando concentradas em uma solução com um solvente orgânico apropriado. Os compostos desta invenção incluem os hidratos ou solvatos dos compostos listados.

Verificou-se que os derivados de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexaidroquinolina da invenção antagonizam o receptor de FSH. Os métodos para determinar a ligação do receptor, assim como os ensaios *in vitro* e *in vivo* para determinar a atividade biológica, de gonadotropinas são bem conhecidos. No geral, o receptor e expressado é contatado com o composto a ser testado e a ligação ou estimulação ou inibição de uma resposta funcional é medida.

Para medir uma resposta funcional, o DNA isolado que codifica o gene do receptor de FSH, preferivelmente o receptor humano, é expressado em células hospedeiras adequadas. Uma tal célula seria a Célula do Ovário do Hamster Chinês, mas outras células também são adequadas. Preferivelmente as células são de origem mamífera (Jia *et al*, Mol. Endocrin., 5: 759-776, 1991).

Os métodos para construir linhagens de célula que expressam FSH recombinantes são bem conhecidos na técnica (Sambrook *et al*, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, última edição). A expressão de receptor é

alcançada pela expressão do DNA que codifica a proteína desejada. As técnicas para a mutagênese direcionada ao sítio, a ligação de seqüências adicionais, PCR, e construção de sistemas de expressão adequados são todos, entrentes, bem conhecidos na técnica. As porções ou todo, do DNA que

5 codifica a proteína desejada podem ser construídas sinteticamente usando técnicas de fase sólida padrão, preferivelmente para incluir sítios de restrição para facilidade de ligação. Os elementos de controle adequados para a transcrição e tradução da seqüência codificadora incluída podem ser fornecidos para as seqüências que codificam o DNA. Como é bem conhecido,

10 sistemas de expressão são agora disponíveis que são compatíveis com uma ampla variedade de hospedeiros, incluindo hospedeiros procarióticos tais como bactérias e hospedeiros eucarióticos tais como levedura, células vegetais, células de inseto, células de mamífero, células aviárias e outros.

As células que expressam o receptor são depois contatadas

15 com o composto de teste para observar a ligação ou estimulação ou inibição de uma resposta funcional.

Alternativamente, membranas celulares isoladas contendo o receptor e expressadas podem ser usadas para medir a ligação do composto de teste.

20 Para a medição da ligação, compostos radioativos ou fluorescentes podem ser usados. Como composto de referência FSH recombinante humano pode ser usado.

Na alternativa também ensaios de ligação de competição podem ser realizados.

25 Um outro ensaio envolve triar os compostos agonistas do receptor de FSH pela determinação da estimulação de acúmulo de cAMP mediado pelo receptor. Assim, um tal método envolve a expressão do receptor na superfície celular de uma célula hospedeira e expor a célula ao composto de teste. A quantidade de cAMP é então medida. O nível de cAMP será

aumentado, pelo efeito estimulador do composto de teste na ligação ao receptor.

Além da medição direta, por exemplo, dos níveis de cAMP na célula exposta, linhagens de célula podem ser usadas que além da transfecção com DNA que codifica o receptor também são transfectadas com um segundo DNA que codifica um gene repórter a expressão do qual responde ao nível de cAMP. Tais genes repórter podem ser indutível por cAMP ou podem ser construídos em um tal modo que sejam conectados aos novos elementos responsivos ao cAMP. No geral, a expressão de gene repórter pode ser controlada por qualquer elemento de resposta que reaja para mudar os níveis de cAMP. Os genes repórter adequados são por exemplo, LacZ, fosfatase alcalina, luciferase de vagalume e proteína fluorescente verde. Os princípios de tais ensaios de transativação são bem conhecidos na técnica e são descritos por exemplo, em Stratowa, Ch., Himmler, A. e Czernilofsky, A. P., (1995) Curr. Opin. Biotechnol. 6: 574.

A presente invenção também diz respeito a uma composição farmacêutica que compreende um derivado de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexaidroquinolina ou os sais farmaceuticamente aceitáveis deste tendo a fórmula geral I em mistura com auxiliares farmaceuticamente aceitáveis e opcionalmente outros agentes terapêuticos. Os auxiliares devem ser “aceitáveis” no sentido de serem compatíveis com os outros ingredientes da composição e não nocivos aos seus receptores.

As composições incluem por exemplo, aquelas adequadas para a administração oral, sublingual, subcutânea, intravenosa, intramuscular, nasal, local ou retal, e outros, todas na forma de dosagem unitária para a administração.

Para a administração oral, o ingrediente ativo pode ser apresentado como unidades separadas, tais como tabletes, cápsulas, pós, granulados, soluções, suspensões e outros.

Para a administração parenteral, a composição farmacêutica da invenção pode ser apresentada em recipientes de dose unitária ou dose múltipla, por exemplo, líquidos de injeção em quantidades pré determinadas, por exemplo em frascos e ampolas seladas, e também podem ser armazenadas em uma condição seca por congelamento (liofilizada) requerendo apenas a
5 adição de carregador líquido estéril, por exemplo, água, antes do uso.

Misturado com tais auxiliares farmaceuticamente aceitáveis, por exemplo, como descrito na referência padrão, Gennaro, A. R. *et al.*, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20^a Edição, Lippincott
10 Williams & Wilkins, 2000, ver especialmente a Parte 5: Pharmaceutical Manufacturing), o agente ativo pode ser comprimido em unidades de dosagem sólida, tais como pílulas, tabletes ou serem processados em cápsulas ou supositórios. Por meio de líquidos farmaceuticamente aceitáveis o agente ativo pode ser aplicado como uma composição fluídica, por exemplo, como
15 uma preparação de injeção, na forma de uma solução, suspensão, emulsão ou como uma pulverização, por exemplo, uma pulverização nasal.

Para fabricar unidades de dosagem sólidas, o uso de aditivos convencionais tais como cargas, corantes, aglutinantes poliméricos e outros é considerado. No geral qualquer aditivo farmaceuticamente aceitável que não
20 interfira com a função dos compostos ativos pode ser usado. Os carregadores adequados com os quais o agente ativo da invenção pode ser administrado como composições sólidas incluem lactose, amido, derivados de celulose e outros ou misturas destes, usados em quantidades adequadas. Para a administração parenteral, suspensões aquosas, soluções salinas aquosas e
25 soluções injetáveis estéreis podem ser usadas, contendo agentes de dispersão e/ou agentes de umectação farmaceuticamente aceitáveis, tais como propileno glicol ou butileno glicol.

A invenção inclui ainda uma composição farmacêutica, como mais acima descrito, em combinação com material de acondicionamento

adequado para a dita composição, o dito material de acondicionamento incluindo instruções para o uso da composição para o uso como mais acima descrito.

5 A dose exata e o regime de administração do ingrediente ativo ou uma composição farmacêutica deste, pode variar com o composto particular, a via de administração, e a idade e condição do paciente individual ao qual o medicamento deva ser administrado.

10 No geral a administração parenteral requer dosagens mais baixas do que outros métodos de administração que são mais dependentes da absorção. Entretanto, uma dosagem adequada para seres humanos pode ser de 0,05 a 25 mg por kg de peso corporal. A dose desejada pode ser apresentada como uma dose ou como subdoses múltiplas administradas em intervalos apropriados por todo o dia, ou, no caso de receptores femininos, como doses a serem administradas em intervalos diários apropriados por todo o ciclo menstrual. A dosagem assim como o regime de administração pode diferir
15 entre um receptor feminino e um masculino.

Assim, os compostos de acordo com a invenção podem ser usados em terapia.

20 Um outro aspecto da invenção reside no uso de um derivado de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexaidroquinolina tendo a fórmula geral I para a fabricação de um medicamento a ser usado para o tratamento de distúrbios responsivos aos caminhos mediados pelo receptor de FSH, preferivelmente para o tratamento de distúrbios de fertilidade. Assim, pacientes em necessidade deste podem ser administrados com quantidades adequadas dos
25 compostos de acordo com a invenção.

Ainda em um outro aspecto a invenção reside no uso de um derivado de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexaidroquinolina tendo a fórmula geral I para a fabricação de um medicamento a ser usado para o tratamento de infertilidade.

A invenção é ilustrada pelos seguintes exemplos.

Comentários Gerais:

As seguintes abreviações são usadas nos exemplos: DMA = N,N-dimetilanilina, DIPEA = N,N-diisopropiletilamina, TFA = ácido trifluoroacético, HATU = hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio, Fmoc = 9-fluorenilmetoxycarbonila, Fmoc-Cl = cloreto de 9-fluorenilmetoxycarbonila, Alloc = alilóxi-carbonila, DMF = N,N-dimetilformamida, THF = tetraidrofurano.

A menos que de outro modo estabelecido, todos os produtos finais dos exemplos abaixo foram liofilizados a partir de misturas de água/1,4-dioxano, água/terc-butanol ou água/acetonitrila. Se o composto foi preparado como um sal de TFA, o ácido foi adicionado em uma quantidade apropriada à mistura de solvente depois da liofilização.

Os nomes dos produtos finais descritos nos exemplos foram gerados usando o programa Beilstein Autonom (versão: 2.02.304).

Os seguintes métodos de HPLC analítica foram usados para a determinação dos tempos de retenção:

Método 1: Coluna: 5 μ m Luna C-18(2) 150 x 4,6 mm; fluxo: 1 ml/min; detecção: 210 nm; temperatura da coluna: 40°C; solvente A: CH₃CN/H₂O = 1/9 (v/v); solvente B: CH₃CN; solvente C: ácido trifluoroacético 0,1 M aquoso; gradiente: solvente A/B/C = 65/30/5 a 10/85/5 (v/v/v) em 30,00 minutos, depois constante para um adicional de 10,00 minutos a A/B/C = 10/85/5 (v/v/v).

Método 2: Idêntico ao Método 1, para o gradiente usado: Gradiente: solvente A/B/C = 75/20/5 a 15/80/5 (v/v/v) em 30,00 minutos, depois constante para um adicional de 10,00 minutos a A/B/C = 15/80/5 (v/v/v).

Método 3: Idêntico ao Método 1, para o gradiente usado: Gradiente: solvente A/B/C = 35/60/5 a 10/85/5 (v/v/v) em 30,00 minutos,

depois constante para um adicional de 10,00 minutos a A/B/C = 10/85/5 (v/v/v).

Método 4: Idêntico ao Método 1, para o gradiente usado:

Gradiente: solvente A/B/C = 95/0/5 a 15/80/5 (v/v/v) em 30,00 minutos,
5 depois constante para um adicional de 10,00 minutos a A/B/C = 15/80/5 (v/v/v).

Método 5: Idêntico ao Método 1, para o gradiente usado:

Gradiente: solvente A/B/C = 75/25/0 a 0/100/0 (v/v/v) em 20,00 minutos,
10 depois constante para um adicional de 10,00 minutos a A/B/C = 0/100/0 (v/v/v).

Método 6: Idêntico ao Método 1, para o gradiente usado:

Gradiente: solvente A/B/C = 60/40/0 a 0/100/0 (v/v/v) em 20,00 minutos,
depois constante para um adicional de 10,00 minutos a A/B/C = 0/100/0 (v/v/v).

Método 7: Idêntico ao Método 1, para o gradiente usado:

Gradiente: solvente A/B/C = 70/30/3 a 40/60/3 (v/v/v) em 30,00 minutos,
15 depois constante para um adicional de 10,00 minutos a A/B/C = 0/100/3 (v/v/v).

Método 8: Coluna: 3 μ m Luna C-18(2) 100 x 2 mm

20 (Phenomenex); fluxo: 0,25 ml/min; detecção: 210 nm; temperatura da coluna: 40°C; solvente A: CH₃CN/H₂O = 1/9 (v/v); solvente B: CH₃CN; gradiente: solvente A/B = 65/35 a 10/90 (v/v) em 30,00 minutos, em 2,00 minutos a A/B = 0/100 (v/v), depois constante para um adicional 8,00 minutos a A/B = 0/100 (v/v), depois em 1,00 minuto a A/B = 65/35 (v/v) e finalmente constante para
25 um adicional de 15,00 minutos a A/B = 65/35 (v/v).

Método 9: Coluna: Chiralpak AD-II 25 x 0,46 cm; detecção:

Quiralidade (+/-) e 210 nm; Condições: heptano isocrático/álcool isopropílico 80/20 (v/v).

A razão diastereomérica (Razão diast.º) foi determinada se a

separação de referência dos diastereômeros individuais foi observada usando o método de HPLC analítica apropriado. Alternativamente, a razão diastereomérica foi determinada pela análise de ^1H RMN quando sinais distintos correspondendo aos diastereômeros foram identificados.

- 5 As Purificações pela HPLC preparativa foram realizadas em uma coluna Luna C-18(2) (5 g) (150 x 21,2 mm) com misturas de água/acetonitrila, opcionalmente na presença de 0,1 % de TFA aquoso, usando o gradiente indicado: Fluxo: 20 ml/min: Detecção: 210 nm:

Exemplo 1

- 10 N-{3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}-3,4,5-trimetóxi-benzamida

(a). 3 -Bromo -5-etóxi-4-(3-nitro-benzilóxi)-benzaldeído

- 15 Uma mistura de brometo de 3-nitrobenzila (2 g), 3-bromo-5-etóxi-4-hidróxi benzaldeído (2,06 g), K_2CO_3 (2,55 g) e Bu_4NI (186 mg) em DMF (50 ml) foi agitada a 60°C por 2 horas. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e lavada com água e salmoura. A camada orgânica foi secada (MgSO_4), filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi recristalizado a partir de heptano.

Rendimento: 2,98 g. MS-ESI: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 380/382$

- 20 (b). 4-[4-(3-Nitro-benzilóxi)-3-bromo-5-etóxi-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolino-3-carbonitrila

- 25 Uma mistura do produto do exemplo 1a (2g), 3-aminocrotonitrila (431 mg) e 5-propilciclo-hexano-1,3-diona (810 mg) em etanol (20 ml) foi agitada a 80°C por 4 horas. A mistura de reação foi concentrada a vácuo e o resíduo foi submetido à cromatografia em gel de sílica em heptano/acetato de etila = 1/1 (v/v) como eluente.

Rendimento: 2,7 g. MS-ESI: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 580/582$

(c). 4-[4-(3-Amino-benzilóxi)-3-bromo-5-etóxi-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolino-3-carbonitrila

SnCl₂ (1,62 g) foi adicionado a uma solução do produto do exemplo 1b (500 mg) em etanol (10 ml). Depois de agitar por 18 horas, a mistura de reação foi vertida em água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada e lavada com NaOH 0,5 N e água, secada (MgSO₄), filtrada e concentrada a vácuo.

Rendimento: 440 mg. MS-ESI: [M + H]⁺ = 550/552

(d). N-{3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}-3,4,5-trimetóxi-benzamida

Uma mistura do produto do exemplo 1c (44 mg), cloreto de 3,4,5-trimetoxibenzoíla (39 mg) e DIPEA (70 µl) em diclorometano (10 ml) foi agitada por 18 horas. A mistura de reação foi diluída com diclorometano e lavada com água e salmoura. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado pela HPLC preparativa (0 → 90 % acetonitrila). Rendimento: 39 mg. MS-ESI: [M + H]⁺ = 744,4/746,4; HPLC anal.: Rt = 20,73 min 1 (Método 1)

Exemplo 2

N-{3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}-3,3-dimetil-butiramida

A acilação do produto descrito no exemplo 1c (44 mg) com cloreto de 3,3-dimetil-butirila (16 mg) foi realizada de acordo com o método descrito no exemplo 1d. Rendimento: 36 mg. MS-ESI: [M + H]⁺ = 648/650; HPLC anal.: Rt = 22,58 min (Método 1)

Exemplo 3

N-{3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}-2[(piridin-4-ilmetil)-amino]-acetamida

(a). 2-Bromo-N-{3-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}-acetamida

Cloreto de bromoacetila (600 µl) em diclorometano (5 ml) foi

adicionado às gotas a uma solução do produto do exemplo 1c (1,32 g) e DIPEA (2,1 ml) em diclorometano (25 ml). Depois de agitar por 4 horas, a mistura de reação foi lavada com água. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO_4), filtrada e concentrada a vácuo. Rendimento: 900 mg. MS-

5 ESI: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 670/672/674$

(b). N-{3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}-2-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-acetamida

10 Uma mistura do produto do exemplo 3a (50 mg) e 4-picolilamina (81 mg) em diclorometano/THF = 4:1 (v/v) (2,5 ml) foi agitada por 18 horas. A mistura de reação foi diluída com diclorometano e lavada com água e salmoura. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO_4), filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado pela HPLC preparativa (0 $\rightarrow$ 90 % acetonitrila, 0,1 % de TFA). Rendimento: 17,9 mg
15 (como sal de TFA). MS-ESI: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 698,4/700,4$; HPLC anal.: $\text{Rt} = 8,85$ min (diast1), $\text{Rt} = 9,07$ min (diast2) (Método 2)

Exemplo 4

N-{3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}-2-(ciclopentil-metil-amino)-acetamida

20

A reação do produto descrito no exemplo 3a (50 mg) com ciclopentil-metilamina (74 mg) foi realizada de acordo com o método descrito no exemplo 3b. Rendimento: 53 mg (como sal de TFA). MS-ESI: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 689/691$; HPLC anal.: $\text{Rt} = 13,45$ min (diast1), $\text{Rt} = 13,72$ min (diast2)
25 (Método 2).

Exemplo 5

N-{3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}-2-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-acetamida

A reação do produto descrito no exemplo 3a (50 mg) com 2-piperazin-1-il-etanol (98 mg) foi realizada de acordo com o método descrito no exemplo 3b. Rendimento: 41 mg (como sal de TFA). MS-ESI: $[M + H]^+ = 720/721$; HPLC anal.: $R_t = 10,40$ min (diast1) $R_t = 10,67$ min (diast2) (Método 2).

Exemplo 6

3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-N-etil-N-(2-hidróxi-etil)-benzamida

(a). Éster metílico do ácido 3-(2-bromo-6-etóxi-4-formil-fenoximetil)-benzóico

A alquilação de 3-bromo-5-etóxi-4-hidróxi benzaldeído (2 g) com éster metílico do ácido 3-bromometilbenzóico (2,06 g) foi realizada de acordo com o método descrito no exemplo 1a. O resíduo foi submetido à cromatografia em gel de sílica em heptano/acetato de etila = 7/3 (v/v) como eluente. Rendimento: 2,42 g. MS-ESI: $[M + H]^+ = 393/395$

(b). Éster metílico do ácido 3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-benzóico

O composto do título foi preparado de acordo com o método descrito no exemplo 1b partindo do produto do exemplo 6a (2,4 g), 3-aminocrotonitrila (504 mg) e 5-propilciclo-hexano-1,3-diona (947 mg). Rendimento: 2,96 g. MS-ESI: $[M + H]^+ = 593/595$

(c). Ácido 3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-benzóico

Uma mistura do produto do exemplo 6b (2,96 g) e NaOH 2 N (5 ml) em dioxano (100 ml) foi agitada por 3 dias. A mistura de reação foi vertida em água seguida pela adição de HCl 4 N até o pH 2 e a extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada ($MgSO_4$), filtrada e concentrada a vácuo. Rendimento: 3,0 g. MS-ESI: $[M + H]^+ = 579/581$

(d). 3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-N-etil-N-(2-hidróxi-etil)-benzamida

Uma mistura do produto do exemplo 6c (90 mg), 2-etilamino-etanol (49 µl) e TBTU (82 mg) em diclorometano (5 ml) foi agitada por 4 horas. A mistura de reação foi lavada com NaHCO₃ sat., secada (MgSO₄) e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado pela HPLC preparativa (0 → 90 % de acetonitrila, 0,1 % de TFA). Rendimento: 43 mg. MS-ESI: [M + H]⁺ = 650/652; HPLC anal.: Rt = 19,96 min (diast 1), Rt = 20,22 min (diast 2) (Método 2). razão de Diast.: 3:1

10 Exemplo 7

4-{3-Bromo-4-[3-(3,6-diidro-2H-piridino-1-carbonil)-benzilóxi]-5-etóxi-fenil}-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolino-3-carbonitrila

A ligação do composto descrito no exemplo 6c com 1,2,3,6-tetraidro-piridina (47 µl e TBTU (82 mg) foi realizada de acordo com o método descrito no exemplo 6d. Rendimento: 61 mg. MS-ESI: [M + H]⁺ = 644/646; HPLC anal.: Rt = 23,48 min (diast 1), Rt = 23,75 min (diast 2) (Método 2) razão de Diast.: 3:1

Exemplo 8

Éster terc-butílico do ácido {3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenóxi}-acético

(a). 3-Bromometil-fenol

A 0°C e sob uma atmosfera de nitrogênio tetrabrometo de carbono (28,05 g) foi adicionado em um período de 20 minutos a uma suspensão de álcool 3-hidroxibenzílico (7 g) e trifenilfosfina (22,18 g) em diclorometano (250 ml). Depois de agitar por 1 hora a 0°C, a mistura de reação foi concentrada a vácuo. O resíduo foi submetido à cromatografia em gel de sílica em heptano/acetato de etila = 2/1 (v/v) como eluente. Rendimento: 10 g. MS-ESI: [M-H]⁻ = 184,8/186,8

(b). 2-(3-Bromometil-fenóxi)-tetraidro-pirano

A 0°C 3,4-diidro-2H-pirano (9,8 ml) e uma quantidade catalítica de piridínio-*p*-toluenossulfonato foram adicionados a uma solução do produto do exemplo 8a (10 g) em diclorometano (300 ml). Depois de agitar por 1,5 hora na temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com diclorometano e lavada com NaHCO₃ sat. e salmoura. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi submetido à cromatografia em gel de sílica em heptano/acetato de etila = 4/1 (v/v). Rendimento: 13,6 g.

(c). 3-Bromo-5-etóxi-4-[3-(tetraidro-pirano-2-ilóxi)-benziloxila-benzaldeído

A alquilação de 3-etóxi-4-hidróxi-5-bromo-benzaldeído (11,19 g) com o produto do exemplo 8b (13,6 g) foi realizada de acordo com o método descrito no exemplo 1a. O resíduo foi submetido à cromatografia em gel de sílica em heptano/acetato de etila = 3/1 (v/v) como eluente. Rendimento: 17,8 g. MS-ESI: [M + H]⁺ = 435/437

(d). 4-{3-Bromo-5-etóxi-4-[3-(tetraidro-piran-2-ilóxi)-benziloxila-fenil]}-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolina-3-carbonitrila

O composto do título foi preparado de acordo com o método descrito no exemplo 1b, usando o produto do exemplo 8c (5,5 g), 3-aminocrotonitrila (1 g) e 5-propilciclo-hexano-1,3-diona (1,95 g). Rendimento: 6,4 g. MS-ESI: [M + H]⁺ = 635,4/637,4

(e). 4-[3-Bromo-5-etóxi-4-(3-hidróxi-benzilóxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolino-3-carbonitrila

Ácido oxálico foi adicionado a uma solução do produto do exemplo 8d (6,4 g) em metanol (135 ml) e água (15 ml) até o pH 2. Depois de agitar a 55°C por 2 horas, a mistura de reação foi concentrada a vácuo. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila e lavado com água, NaHCO₃ sat. e salmoura. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada e concentrada a vácuo. Rendimento: 5,5 g. MS-ESI: [M + H]⁺ = 551,2/553,2

(f). Éster terc-butílico do ácido {3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-

propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenóxi}-
acético

Uma mistura do produto do exemplo 8e (100 mg), bromoacetato de terc-butila (105 mg) e CsCO_3 (355 mg) em dioxano (7 ml) foi agitada a 80°C sob uma atmosfera de nitrogênio por 18 horas. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e lavada com água, NaHCO_3 sat. e salmoura. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO_4), filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado pela HPLC preparativa (50 $\rightarrow$ 100 % de acetonitrila). Rendimento: 34,5 mg. MS-ESI: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 665,4/667,4$; HPLC anal.: $\text{Rt} = 10,16$ min (diast1), 10,55 min (diast2) (Método 3) razão de Diast.: 5:1

Exemplo 9

N-{3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-
quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}-2-(3-pirrolidin-1-il-propil-amino)-
acetamida

A reação do produto descrito no exemplo 3a (100 mg) com 3-pirrolidin-1-ilpropilamina (191 mg) foi realizada de acordo com o método descrito no exemplo 3b. Rendimento: 32 mg (como sal de TFA). MS-ESI: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 718,6/720,6$; HPLC anal.: $\text{Rt} = 7,24$ min (Método 2).

Exemplo 10

{3-(Benzil-metil-amino)-N-{3-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-
1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}-propionamida

(a). N-{3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-
hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}-acrilamida

A uma solução do produto do exemplo 1c (1,5 g) em diclorometano foi adicionado cloreto de acrilóila (222 μl) e DIPEA (2,38 ml). Depois de agitar por 18 horas, a mistura de reação foi lavada com água. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO_4), filtrada e concentrada a vácuo. Rendimento: 1,65 g. ESI-MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 604,2/606,2$

(b). {3-(Benzil-metil-amino)-N-{3-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}-propionamida

Uma mistura do produto do exemplo 10a (150 mg) e N-metil-benzilamina (300 mg) em THF (2,5 ml) foi agitada por 18 horas. A mistura de reação foi concentrada a vácuo. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila e lavado com água. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO_4), filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado pela HPLC preparativa (10 $\rightarrow$ 90 % de acetonitrila, 0,1 % de TFA). Rendimento: 34 mg (como sal de TFA).
MS-ESI: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 725,4/727,4$; HPLC anal.: $\text{Rt} = 14,32$ min (diast1), $\text{Rt} = 14,58$ min (diast2) (Método 2)

Exemplo 11

3-[Bis-(2-metóxi-etil)-amino]-N-{3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}-propionamida

O composto do título foi obtido de acordo com o método descrito por exemplo 10b, partindo de Bis-(2-metóxi-etil)-amina (319 mg) e o produto do exemplo 10a (150 mg). Rendimento: 30 mg (como sal de TFA). MS-ESI: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 737,4/739,4$; HPLC anal.: $\text{Rt} = 13,24$ min (Método 2).

Exemplo 12

4-{3-Bromo-5-etóxi-4-[3-(piridin-2-ilmetóxi)-benzilóxi]-fenil}-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolino-3-carbonitrila

Uma mistura do produto do exemplo 8e (100 mg), cloridreto de picolilcloreto (31,2 mg) e CsCO_3 (124 mg) em DMF (7 ml) foi agitada a 60°C sob uma atmosfera de nitrogênio por 18 horas. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e lavada com água, NaHCO_3 sat. e salmoura. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO_4), filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado pela HPLC preparativa (0 $\rightarrow$ 100 % de acetonitrila, 0,1 % de TFA). Rendimento: 19,6 mg (como sal de TFA). MS-

ESI: $[M + H]^+ = 642,1/644,1$; HPLC anal.: $R_t = 17,24$ min (Método 2).

Exemplo 13

4-{3-Bromo-5-etóxi-4-[3-(4-fluoro-benzilóxi)-benzilóxi]-fenil}-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolino-3-carbonitrila

5 O composto do título foi obtido de acordo com o método descrito para o exemplo 12, partindo de brometo de 4-fluoro-benzila (23,7 μ l) e o produto do exemplo 8e (100 mg). O resíduo foi purificado pela HPLC preparativa (50 $\rightarrow$ 100 % de acetonitrila). Rendimento: 58,9 mg. MS-ESI: $[M + H]^+ = 659,2/661,2$; HPLC anal.: $R_t = 14,38$ min (diast1), $R_t = 14,90$ min
10 (diast2) (Método 3). razão de Diast.: 5:1

Exemplo 14

4-{3-Bromo-4-[3-(2-dietilamino-etóxi)-benzilóxi]-5-etóxi-fenil}-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolino-3-carbonitrila

15 O composto do título foi obtido de acordo com o método descrito para o exemplo 12, partindo de cloridreto de 2-dietilamino-etilcloreto (32,7 mg) e o produto do exemplo 8e (100 mg). O resíduo foi purificado pela HPLC preparativa (0 $\rightarrow$ 100 % de acetonitrila, 0,1 % de TFA). Rendimento: 62,9 mg (como sal de TFA). MS-ESI: $[M + H]^+ = 650,4/652,4$; HPLC anal.: $R_t = 13,35$ min (diast 1), $R_t = 13,70$ (diast 2) (Método 2).

20 Exemplo 15

2-{3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenóxi}-N,N-dimetil-acetamida

25 O composto do título foi obtido de acordo com o método descrito para o exemplo 12, partindo de 2-cloroN,N-dimetilacetamida (19,6 μ l) e o produto do exemplo 8e (100 mg). O resíduo foi purificado pela HPLC preparativa (0 $\rightarrow$ 100 % de acetonitrila). Rendimento: 53,8 mg. MS-ESI: $[M + H]^+ = 636,4/638,4$; HPLC anal.: $R_t = 20,44$ min (diast1), $R_t = 20,77$ min (diast2) (Método 2). razão de Diast.: 5:1

Exemplo 16

4-{3-Bromo-5-etóxi-4-[3-(2-metóxi-etóxi)-benzilóxi]-fenil}-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolino-3-carbonitrila

Uma mistura do produto do exemplo 8e (100 mg), 2-metoxietanol (29 µl), azodicarboxilato de dietila (57 µl) e polímero de trifenilfosfina ligado (122 mg) em diclorometano (6 ml) foi agitada sob uma atmosfera de nitrogênio por 54 horas. A mistura de reação foi filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado pela HPLC preparativa (50 → 100 % de acetonitrila). Rendimento: 15 mg. MS-ESI: $[M + H]^+ = 609,2/611,2$; HPLC anal.: $R_t = 7,66$ min (Método 3).

Exemplo 17

4-{3-Bromo-5-etóxi-4-[3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etóxi)-benzilóxi]-fenil}-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolina-3-carbonitrila

(a). Ácido 3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenóxi}-acético

Uma mistura de o composto do exemplo 8f (620 mg) em diclorometano (45 ml) e ácido trifluoracético (5 ml) foi agitada por 4 horas. A mistura de reação foi diluída com diclorometano, lavada com água e salmoura. A camada orgânica foi separada, secada ($MgSO_4$), filtrada e concentrada a vácuo. Rendimento: 553 mg. MS-ESI: $[M + H]^+ = 609,2/611,2$

(b). 4-{3-Bromo-5-etóxi-4-[3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etóxi)-benzilóxi]-fenil}-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolino-3-carbonitrila

A ligação do composto descrito no exemplo 17a (79 mg) com morfolina (34 µl) e TBTU (62 mg) foi realizada de acordo com o método descrito no exemplo 6d. Rendimento: 50,5 mg. MS-ESI: $[M + H]^+ = 678,4/680,4$; HPLC anal.: $R_t = 16,29$ min (diast1), $R_t = 16,65$ (diast2) (Método 1). razão de Diast.: 5:1

Exemplo 18

2-{3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-

quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenóxi}-N-tiofen-2-ilmetil-acetamida

A ligação do composto descrito no exemplo 17a (75 mg) com 2-tiofenometilamina (38 µl) e TBTU (59 mg) foi realizada de acordo com o método descrito no exemplo 6d. O resíduo foi purificado pela HPLC preparativa (40 → 100 % de acetonitrila). Rendimento: 45,7 mg. MS-ESI: $[M + H]^+ = 704,4/706,4$; HPLC anal.: Rt = 6,96 min (Método 3).

Exemplo 19

N-{2-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}-2-pirrolidin-1-il-acetamida

10 (a). 3-Bromo-5-etóxi-4-(2-nitro-benzilóxi)-benzaldeído

A alquilação de 3-bromo-5-etóxi-4-hidroxibenzaldeído (5 g) com brometo de 2-nitrobenzila (4,85 g) foi realizada de acordo com o método descrito no exemplo 1a. Rendimento: 7,88 g. MS-ESI: $[M + H]^+ = 380/382$

15 (b). 4-[3-Bromo-5-etóxi-4-(2-nitro-benzilóxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolino-3-carbonitrila

O composto do título foi preparado de acordo com o método descrito no exemplo 1b partindo do produto do exemplo 19a (7,88 g), 3-aminocrotonitrila (1,7 g) e 5-propilciclo-hexano-1,3-diona (3,2 g). Rendimento: 8,54 g. MS-ESI: $[M + H]^+ = 580,2/582,2$

20 (c). 4-[4-(2-Amino-benzilóxi)-3-bromo-5-etóxi-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolino-3-carbonitrila

25 A 0°C pó de zinco (9,01 g) foi adicionado às porções a uma solução do produto do exemplo 19c (6,9 g) e ácido acético (5,9 ml) em THF (150 ml). Depois de agitar a 0°C por 1 hora e na temperatura ambiente por 2 horas, a mistura de reação foi filtrada, diluída com diclorometano e lavada com NaHCO₃ sat. e salmoura. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada e concentrada a vácuo. Rendimento: 3,66 g. MS-ESI: $[M + H]^+ = 550,2/552,2$

(d). 2-Bromo-N-{2-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-

hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}-acetamida

A reação do cloreto de bromoacetila (0,546 ml) com o produto do exemplo 19c (1,2 g) foi realizada de acordo com o método descrito por exemplo 3a. Rendimento: 1,36 g. MSES: $[M + H]^+ = 626,2/628,2$

- 5 (e). N-{2-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}-2-pirrolidin-1-il-acetamida

Uma mistura do produto do exemplo 19d (136 mg) e pirrolidina (181 µl) em THF (5 ml) foi agitada por 54 horas. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e lavada com água, NaHCO₃ sat. e
10 salmoura. A camada orgânica foi secada (MgSO₄), filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado pela HPLC preparativa (10 → 100 % de acetonitrila, 0,1 % de TFA). Rendimento: 51,8 mg (como sal de TFA). MS-ESI: $[M + H]^+ = 661,4/663,4$; HPLC anal.: Rt = 13,58 (Método 2)

Exemplo 20

- 15 N-{2-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}-2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-acetamida

O composto do título foi preparado de acordo com o método descrito no exemplo 19e partindo do produto do exemplo 19d (136 mg) e
20 N,N,N'-trimetil-etano-1,2-diamina (277 µl. Rendimento: 41 mg (como sal de TFA). MS-ESI: $[M + H]^+ = 690,4/692,4$; HPLC anal.: Rt = 12,14 min (diast 1), Rt = 12,46 (diast 2) (Método 2). razão de Diast.: 7:1

Exemplo 21

- 4-[3-Bromo-5-etóxi-4-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-ilmetóxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolino-3-carbonitrila
25 (a). Ácido 5-Bromo-2-metilsulfanil-pirimidino-4-carboxílico

A 5°C trietilamina (16,9 ml) foi adicionada às gotas a uma solução do ácido mucobromico (10,31 g) e 2-metil-isotiouréia (11,13 g) em água (200 ml). Depois de agitar a 5°C por 3 horas, a mistura de reação foi

deixada aquecer (temperatura ambiente) e a agitação foi continuada por mais 54 horas. A mistura de reação foi acidificada com HCl conc. (33 %). O produto do título foi obtido pela filtração. Rendimento: 4,1 g. MS-ESI: $[M + H]^+ = 249/251$

5 (b). Ácido 2-metilsulfanil-pirimidino-4-carboxílico

O produto do exemplo 21a (517 mg) em metanol (25 ml) foi hidrogenado em um aparelho de PARR na presença de KOH (260 mg) e 10 % de Pd em BaSO₄ (260 mg) por 4 horas. A mistura de reação foi filtrada em decalite e lavada com metanol (quente). O filtrado foi concentrado a 50 % do seu volume seguido pela adição de HCl conc. (33 %) até o pH 1. O precipitado (KBr) foi separado por filtração e o líquido precursor foi concentrado a vácuo. O resíduo foi recristalizado a partir de dioxano. Rendimento: 200 mg. MS-ESI: $[M + H]^+ = 170$

(c). 2-Metilsulfanil-pirimidin-4-il)-metanol

15 A 0°C cloreto de oxalila (295 µl) foi adicionado a uma solução de DMF (91,2 µl) em diclorometano (2 ml). Depois de agitar a 0°C por 1 hora, a mistura de reação foi concentrada a vácuo. O resíduo foi dissolvido em acetonitrila (2 ml) e THF (3 ml), seguido pela adição às porções do produto do exemplo 21b (200 mg) a 0°C em uma atmosfera de nitrogênio.

20 Depois de agitar a 0°C por 15 minutos, a mistura de reação foi esfriada (-78°C) e NaBH₄ 2 M em DMF (590 µl) foi adicionado. Depois de agitar a -20°C por 3 horas, a mistura de reação foi extinta com HCl 2 N e concentrada a vácuo. O resíduo foi dissolvido em água e a solução remanescente foi ajustada até o pH 11 com NaOH 2 N, seguida pela extração com

25 diclorometano. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada e concentrada a vácuo. Rendimento: 180 mg. MS-ESI: $[M + H]^+ = 156$

(d). 3-Bromo-5-etóxi-4-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-ilmetóxi)-benzaldeído

Uma mistura do produto do exemplo 21c (180 mg), 3-bromo-5-etóxi-4-hidróxi benzaldeído (289 mg), polímero de trifenilfosfina ligado

(393 mg) e azodicarboxilato de dietila (186 μ l) em diclorometano (25 ml) foi agitada por 18 horas. A mistura de reação foi separada por filtração e o filtrado concentrado a vácuo. O resíduo foi submetido à cromatografia em gel de sílica em heptano/acetato de etila = 3/2 (v/v) como eluente.

5 **Rendimento:** 98 mg. MS-ESI: $[M + H]^+ = 383/385$

(e). 4-[3-Bromo-5-etóxi-4-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-ilmetóxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolina-3-carbonitrila

10 O composto do título foi preparado de acordo com o método descrito no exemplo 1b partindo do produto do exemplo 22d (49 mg), 3-aminocrotonitrila (11 mg) e 5-propilciclo-hexano-1,3-diona (20 mg). O resíduo foi purificado pela HPLC preparativa (0 $\rightarrow$ 100 % de acetonitrila, 0,1 % de TFA). **Rendimento:** 24 mg (como sal de TFA). MS-ESI: $[M + H]^+ = 583,2/585,2$; HPLC anal.: $R_t = 25,06$ min (diast1), $R_t = 25,51$ min (diast2) (Método 2). razão de Diast.: 4:1

15 **Exemplo 22**

{2-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}-amida do ácido furan-2-carboxílico

20 Uma mistura do produto do exemplo 19c (100 mg), cloreto de 2-furíla (36 μ l) e DIPEA (159 μ l) em diclorometano (5 ml) foi agitada por 16 horas. A mistura de reação foi diluída com diclorometano e lavada com NaHCO_3 sat.. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO_4), filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado pela HPLC preparativa (20 $\rightarrow$ 100 % de acetonitrila). **Rendimento:** 67 mg. MS-ESI: $[M + H]^+ = 644,4/646,4$; HPLC anal.: $R_t = 20,19$ min (Método 1).

25 **Exemplo 23**

N-{2-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}-acrilamida

A reação do produto do exemplo 19c (100 mg) com cloreto de acríloíla (29 μ l) na presença de DIPEA (159 μ l) foi realizada de acordo com o

método descrito no exemplo 22. Rendimento: 51,1 mg. MS-ESI: $[M + H]^+ = 604,4/606,4$; HPLC anal.: $R_t = 19,01$ min (diast1), $R_t = 19,42$ min (diast2) (Método 1). razão de Diast.: 9:1

Exemplo 24

5 {2-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}-amida do ácido ciclopropano-carboxílico

A reação do produto do exemplo 19c (100 mg) com cloreto de ciclopropanocarbonila (33 μ l) na presença de DIPEA (159 μ l) foi realizada de acordo com o método descrito no exemplo 22. Rendimento: 52,1 mg. MS-ESI: $[M + H]^+ = 618,2/620,2$; HPLC anal.: $R_t = 20,30$ min (diast1), $R_t = 20,71$ min (diast2) (Método 1). razão de Diast.: 7:1

Exemplo 25

Éster metílico do ácido 2-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}-carbâmico

15 A reação do produto do exemplo 19c (100 mg) com cloroformiato de metila (28 μ l) na presença de DIPEA (159 μ l) foi realizada de acordo com o método descrito no exemplo 22. Rendimento: 65,9 mg. MS-ESI: $[M + H]^+ = 608,2/610,2$; HPLC anal.: $R_t = 21,37$ min (diast1), $R_t = 21,87$ min (diast2) (Método 1). razão de Diast.: 11:1

20 Exemplo 26

Éster isobutílico do ácido 2-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}-carbâmico

25 A reação do produto do exemplo 19c (100 mg) com cloroformiato de isobutila (47 μ l) na presença de DIPEA (159 μ l) foi realizada de acordo com o método descrito no exemplo 22. Rendimento: 70 mg. MS-ESI: $[M + H]^+ = 650,4/652,4$; HPLC anal.: $R_t = 26,84$ min (diast), $R_t = 27,26$ min (diast2) (Método 1). razão de Diast.: 7:1

Exemplo 27

Éster metílico do ácido 2-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-

1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-furan-3-carboxílico

(a). Éster metílico do ácido 2-(2-Bromo-6-etóxi-4-formil-fenoximetil)-furan-3-carboxílico

5 A alquilação de 3-bromo-5-etóxi-4-hidróxi benzaldeído (123 mg) com éster metílico do ácido 2-bromometil-furan-3-carboxílico (109 mg) foi realizada de acordo com o método descrito no exemplo 1a. Rendimento: 191 mg. MS-ESI: $[M + H]^+ = 383/385$

(b). Éster metílico do ácido 2-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-furan-3-carboxílico

10 O composto do título foi preparado de acordo com o método descrito no exemplo 1b partindo do produto do exemplo 27a (191 mg), 3-aminocrotonitrila (41 mg) e 5-propilciclo-hexano-1,3-diona (77 mg). O resíduo foi purificado pela HPLC preparativa (10 $\rightarrow$ 90 % de acetonitrila). Rendimento: 168 mg. MS-ESI: $[M + H]^+ = 583/585$; HPLC anal.: $R_t = 23,06$
15 min (diast1), $R_t = 23,43$ min (diast2) (Método 2). razão de Diast.: 4:1

Exemplo 28

{2-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}-amida do ácido propano-1-sulfônico

20 Cloreto de propano-1-sulfonila (31 μ l) e piridina (44 μ l) foram adicionados a uma solução do produto do exemplo 19c (100 mg) em diclorometano (3 ml). Depois de agitar por 18 horas, a mistura de reação foi diluída com diclorometano e lavada com NaHCO_3 sat.. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO_4), filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado pela HPLC preparativa (20 $\rightarrow$ 100 % de acetonitrila).
25 Rendimento: 52,7 mg. MS-ESI: $[M + H]^+ = 656,4/658,4$; HPLC anal.: $R_t = 22,36$ min (diast1), $R_t = 22,72$ min (diast2) (Método 1). razão de Diast.: 7:1

Exemplo 29

4-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-N-(2-metóxi-etil)-benzamida

(a). Éster metílico do ácido 4-(2-bromo-6-etóxi-4-formil-fenoximetil)-benzóico

A alquilação de 3-bromo-5-etóxi-4-hidróxi benzaldeído (4 g) com éster metílico do ácido 4-bromometil-benzóico (3,73 g) foi realizada de acordo com o método descrito no exemplo 1a. Rendimento: 6,4 g. MS-ESI: $[M + H]^+ = 393/395$

(b). Éster metílico do ácido 4-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-benzóico

O composto do título foi preparado de acordo com o método descrito no exemplo 1b partindo do produto do exemplo 29a (6,4 g), 3-aminocrotonitrila (1,34 g) e 5-propilciclo-hexano-1,3-diona (2,51 g). Rendimento: 6,74 g. MS-ESI: $[M + H]^+ = 593/595$

(c). Ácido 4-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-benzóico

Uma mistura do produto do exemplo 29b (6,5 g) e NaOH 2 N (11,3 ml) em dioxano (400 ml) foi agitada a 50°C por 18 horas. A mistura de reação foi vertida em água e além disso HCl 4 N foi adicionado até o pH 2, seguido pela extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada ($MgSO_4$), filtrada e concentrada a vácuo. Rendimento: 6,4 g. MS-ESI: $[M + H]^+ = 579/581$

(d). 4-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-N-(2-metóxi-etil)-benzamida

A ligação do composto descrito no exemplo 29c (100 mg) com 2-metoxietilamina (44g1) e TBTU (82 mg) foi realizada de acordo com o método descrito no exemplo 6d. Rendimento: 70 mg. MS-ESI: $[M + H]^+ = 636,4/638,4$; HPLC anal.: $R_t = 19,25$ min (diast1), 19,55 min (diast2) (Método 2). razão de Diast.: 4:1 (HPLC)

Exemplo 30

4-{3-Bromo-5-etóxi-4-[3-(isobutilamino-metil)-benzilóxi]-fenil}-2-metil -5-

oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolino-3-carbonitrila

(a). 4-(3-Bromo-5-etóxi-4-hidróxi-fenil)-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolina-3-carbonitrila

O composto do título foi preparado de acordo com o método descrito no exemplo 1b partindo de 3-bromo-5-etóxi-4-hidróxi-benzaldeído (6 g), 3-aminocrotonitrila (2,01 g) e 5-propilciclo-hexano-1,3-diona (3,8 g). A mistura de reação foi esfriada (0°C) e o composto do título foi separada por filtração e lavado com etanol (frio). Rendimento: 6,3 g. MS-ESI: $[M + H]^+ = 445/447$

10 (b). 4-[3-Bromo-4-(3-bromometil-benzilóxi)-5-etóxi-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolino-3-carbonitrila

Uma mistura do produto do exemplo 30a (1,96 g), α,α -dibromo-m-xileno (9,31 g) e K_2CO_3 (1,22 g) em DMF (100 ml) foi agitada a 60°C sob uma atmosfera de nitrogênio por 2 horas. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e lavada com água, $NaHCO_3$ sat. e salmoura. A camada orgânica foi secada ($MgSO_4$), filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi submetido à cromatografia em gel de sílica em heptano/acetato de etila = 1/2 (v/v). Rendimento: 2,52 g MS-ESI: $[M + H]^+ = 627,4/629,4/631,4$; HPLC anal.: $R_t = 17,71$ min (diast1), 18,07 min (diast2) (Método 6). razão de Diast.: 4:1

20 (c). 4-{3-Bromo-5-etóxi-4-[3-(isobutilamino-metil)-benzilóxi]-fenil}-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolino-3-carbonitrila

Uma mistura do produto do exemplo 30b (100 mg) e isobutilamina (79g1) em acetonitrila (5 ml) foi agitada por 18 horas. A mistura de reação foi concentrada a vácuo; o resíduo foi dissolvido em diclorometano e lavado com $NaHCO_3$ sat.. A camada orgânica foi separada, secada ($MgSO_4$), filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado pela HPLC preparativa (0 $\rightarrow$ 100 % de acetonitrila, 0,1 % de TFA). Rendimento: 76 mg (como sal de TFA). MS-ESI: $[M + H]^+ = 620,4/622,4$; HPLC anal.: $R_t =$

13,56 min (diast1), Rt = 13,85 min (diast2) (Método 2). razão de Diast.: 3:1

Exemplo 31

4-[3-Bromo-5-etóxi-4-(3-{[(piridin-4-ilmetil)-amino]-metil}-benzilóxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolino-3-carbonitrila

5 O composto do título foi preparado de acordo com o método descrito no exemplo 30c partindo do produto do exemplo 30b (100 mg) e 4-(aminometil)piridina (81 µl) em acetonitrila (5 ml). Rendimento: 41 mg (como sal de TFA). MS-ESI: $[M + H]^+ = 655,2/657,2$; HPLC anal.: Rt = 8,08 min (Método 2). razão de Diast.: 3:1

10 Exemplo 32

4-[4-(3-Aminometil-benzilóxi)-3-bromo-5-etóxi-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolino-3-carbonitrila

(a). 4-[4-(3-Azidometil-benzilóxi)-3-bromo-5-etóxi-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolino-3-carbonitrila

15 Uma mistura do produto do exemplo 30b (250 mg) e NaN_3 (78 mg) em DMF (10 ml) foi agitada por 2 horas. A mistura de reação foi vertida em água e o precipitado foi separada por filtração, lavada com água e secada a vácuo (50°C). Rendimento: 197 mg. MS-ESI: $[M + H]^+ = 590,4/592,4$; HPLC anal.: Rt = 23,72 min (diast1), Ry = 24,12 min (diast2) (Método 1). razão de Diast.: 3,5:1

20 (b). 4-[4-(3-Aminometil-benzilóxi)-3-bromo-5-etóxi-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolino-3-carbonitrila

25 Uma mistura do produto do exemplo 32a (133 mg), polímero de trifenilfosfina ligado (150 mg) e 10 gotas de água em THF/diclorometano = 2:1 (v/v) foi agitada a 40°C por 18 horas. A mistura de reação foi filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado pela HPLC preparativa (0 → 100 % de acetonitrila, 0,1 % de TFA). Rendimento: 197 mg (como sal de TFA). MS-ESI: $[M + H]^+ = 564,2/566,2$; HPLC anal.: Rt = 10,31 min (diast1), Rt = 10,58 min (diast2) (Método 2). razão de Diast.: 3:1

Exemplo 33

4-[3-Bromo-5-etóxi-4-(3-hidroxi-metil-benzilóxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolino-3-carbonitrila

Uma mistura do produto do exemplo 30b (100 mg) e CaCO_3 (80 mg) em dioxano/água = 1/1 (v/v) foi agitada a 100°C por 18 horas. A mistura de reação foi diluída com diclorometano seguida pela adição de HCl 2 N. A camada orgânica foi separada, lavada com NaHCO_3 sat., secada (MgSO_4), filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado pela HPLC preparativa (20 → 100 % de acetonitrila). Rendimento: 44 mg. MS-ESI: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 565,2/567,2$; HPLC anal.: $\text{Rt} = 15,96$ min (diast1), $\text{Rt} = 16,33$ min (diast2) (Método 1). razão de Diast.: 4:1

Exemplo 34

1-{2-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}-3-metil-uréia

Uma mistura do composto do exemplo 19c e cloroformiato de 4-nitrofenila (55 mg) em diclorometano (4 ml) foi agitada por 2 horas. Metilamina (2,7 ml, 2 M em THF) foi adicionada e a agitação foi continuada por mais 3 horas. A mistura de reação foi diluída com diclorometano e lavada com NaHCO_3 sat.. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO_4), filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado pela HPLC preparativa (20 → 100 % de acetonitrila). Rendimento: 54 mg. MS-ESI: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 607,2/609,2$; HPLC anal.: $\text{Rt} = 15,88$ min (diast1), $\text{Rt} = 16,18$ min (diast2) (Método 1). razão de Diast.: 8:1

Exemplo 35

{2-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}-amida do ácido piperazino-1-carboxílico

O composto do título foi preparado de acordo com o método descrito no exemplo 34 partindo do produto do exemplo 19c (150 mg),

cloroformiato de 4-nitrofenila (55 mg) e piperazina (469 mg). O resíduo foi purificado pela HPLC preparativa (0 → 100 % de acetonitrila, 0,1 % de TFA). Rendimento: 69 mg (como sal de TFA). MS-ESI: $[M + H]^+ = 662,2/664,2$; HPLC anal.: $R_t = 11,70$ min (diast1), $R_t = 12,04$ min (diast2) (Método 1). razão de Diast.: 5:1

Exemplo 36

N-{3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-benzil}-3,3-dimetil-butiramida

A acilação do produto do exemplo 32b (100 mg) com cloreto de terc-butilacetila (27 μ l) foi realizada de acordo com o método descrito no exemplo 1d. Rendimento: 33,5 mg. MSES: $[M + H]^+ = 662,4/664,4$; HPLC anal.: $R_t = 21,26$ min (diast1), $R_t = 21,54$ min (diast2) (Método 1).

Exemplo 37

Éster etílico do ácido {3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-benzil}-carbâmico

A reação do produto do exemplo 32b (100 mg) com cloroformiato de etila (19 μ l) na presença de DIPEA (93 μ l) foi realizada de acordo com o método descrito no exemplo 22. Rendimento: 37 mg. MS-ESI: $[M + H]^+ = 636,2/638,2$; HPLC anal.: $R_t = 19,81$ min (diast1), $R_t = 20,14$ min (diast2) (Método 1). razão de Diast.: 4,5:1

Exemplo 38

Éster metílico do ácido {3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-piridin-2-il}-carbâmico

(a). 4-(2-Amino-piridin-3-ilmetóxi)-3-bromo-5-etóxi-benzaldeído

A reação de Mitsunobu de 3-bromo-5-etóxi-4-hidróxi benzaldeído (490 mg) com (2-amino-piridin-3-il)-metanol (250 mg) foi realizada de acordo com o método descrito por exemplo 21d. O resíduo foi submetido à cromatografia em gel de sílica em diclorometano/metanol = 99/1

(v/v) como eluente. Rendimento: 500 mg. MS-ESI: $[M + H]^+ = 351/353$.

(b). 4-[4-(2-Amino-piridin-3-ilmetóxi)-3-bromo-5-etóxi-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolino-3-carbonitrila

O composto do título foi preparado de acordo com o método descrito no exemplo 1b partindo do produto do exemplo 38a (500 mg), 3-aminocrotonitrila (116 mg) e 5-propilciclo-hexano-1,3-diona (218 mg). Rendimento: 290 mg. MS-ESI: $[M + H]^+ = 551/553$

(c). Ester metílico do ácido {3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-piridin-2-il)-carbâmico

A reação do produto do exemplo 38b (50 mg) com cloroformiato de metila (8 µl na presença de DIPEA (47 µl) foi realizada de acordo com o método descrito no exemplo 22. O resíduo foi purificado pela HPLC preparativa (10 → 90 % de acetonitrila). Rendimento: 17 mg. MS-ESI: $[M + H]^+ = 609/611$; HPLC anal.: Rt = 13,82 min (diast1), Rt = 14,08 min (diast2) (Método 5). razão de Diast.: 7:2

Exemplo 39

4-(3-Bromo-5-etóxi-4-{3-[(1H-imidazol-4-ilmetil)-amino]-benzilóxi}-fenil)-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolina-3-carbonitrila

Uma mistura do produto do exemplo 1c (100 mg), 1H-imidazol-4-carbaldeído (21 mg), NaCNBH₄ (25 mg) e ácido acético (114 µl) em metanol (3 ml) foi agitada por 18 horas. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila, lavada com NaHCO₃ sat. e salmoura. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado pela HPLC preparativa (40 → 100 % de acetonitrila). Rendimento: 13 mg. MS-ESI: $[M + H]^+ = 550,2/552,2$; HPLC anal.: Rt = 7,27 min (Método 1). razão de Diast.: 4:1.

Exemplo 40

4-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-

4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-N-(2-metóxi-etil)-benzeno-sulfonamida

(a). Cloreto de 4-bromometil-benzenossulfonila

5 A 20°C peróxido de benzila (600 mg) foi adicionado a uma suspensão de cloreto de 4-metil-benzenossulfonila (9,5 g) e N-bromossuccinimida (8,9 g) em 1,2-dicloropropano (60 ml). A mistura de reação foi agitada a 80°C por 2 horas. A mistura de reação foi concentrada e o composto do título foi obtido como um sólido branco depois da

(b). 4-Bromometil-N-(2-metóxi-etil)-benzenossulfonamida

10 A 20°C trietilamina (61 mg) foi adicionada a uma solução do produto do exemplo 40a (135 mg) em éter dietílico (2 ml). Depois de minutos, 2-metóxi-etilamina (37 mg) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada a 20°C por 3 horas e concentrada a vácuo. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (20 ml) e lavado diversas vezes com NaHCO₃ sat.. A fase

15 orgânica foi separada, secada (MgSO₄) e concentrada a vácuo. O produto do título foi obtido como óleo marrom. Rendimento: 120 mg. MS-ESI: [M + H]⁺ = 308/310.

(c). 4-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)]-6-etóxi-fenoximetil]-N-(2-metóxi-etil)benzeno-sulfonamida

20 A 20°C uma solução do produto do exemplo 40b (120 mg) em DMF (3 ml) foi adicionada a uma suspensão do produto de 30a (222 mg), K₂CO₃ (200 mg) e KI (10 mg) em DMF (7 ml). A mistura de reação foi agitada a 20°C por 16 horas e vertida em 10 ml de NaHCO₃ sat. e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi concentrada, dissolvida em

25 diclorometano e lavada com água, secada (MgSO₄) e concentrada a vácuo. O produto do título foi obtido por intermédio da HPLC preparativa (0 a 90 % de CH₃CN, 0,1 % de TFA). Rendimento: 22 mg. MS-ESI: [M + H]⁺ = 672/674; HPLC anal.: Rt = 21,31 min (Método 2). razão de Diast.: 4:1

Exemplo 41

4-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-N,N-dietil-benzenossulfonamida

(a). 4-Bromometil-N,N-dietil-benzenossulfonamida

5 O composto do título foi obtido de modo análogo ao exemplo 40 b, partindo de dietilamina (37 mg) e o produto do exemplo 40a (135 mg). Rendimento: 122 mg. Rf (heptano/acetato de etila (1/1, v/v)) = 0,45. MS-ESI: $[M + H]^+ = 306/308$.

10 (b). 4-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-N,N-dietil-benzenossulfonamida

O composto do título foi obtido de modo análogo ao exemplo 40 c, partindo do produto do exemplo 41a (122 mg) e o produto do exemplo 30a (222 mg). Rendimento: 79 mg. MSES: $[M + H]^+ = 670/672$; HPLC anal.: Rt = 26,63 min (diast1), 26,93 min (diast2) (Método 2). razão de Diast.: 4:1

15 **Exemplo 42**

N-{3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}-metanossulfonamida

20 A sulfonilação do produto do exemplo 1c (100 mg) com cloreto de metanossulfonila (15 µl) foi realizada de acordo com o método descrito no exemplo 28. Rendimento: 46 mg. MS-ESI: $[M + H]^+ = 628/630$; HPLC anal.: Rt = 20,76 min (diast1), Rt = 21,01 min (diast2) (Método 2). razão de Diast.: 4:1

Exemplo 43

25 {3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}-amida do ácido tiofeno-2- sulfônico

A sulfonilação do produto do exemplo 1c (100 mg) com cloreto de tiofeno-2-sulfonila (36 µl) foi realizada de acordo com o método descrito no exemplo 28. Rendimento: 70 mg. MS-ESI: $[M + H]^+ = 696,2/698,2$; HPLC anal.: Rt = 23,75 min (Método 2). razão de Diast.: 4:1

Exemplo 44

Éster isopropílico do ácido 4-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-benzeno-sulfônico

(a). Éster isopropílico do ácido tolueno-4-sulfônico

5 A 0°C, cloreto de 4-metil-benzenossulfonila (3,8 g) foi adicionado a uma solução de 2-propanol (6,12 ml) em piridina (6,6 ml). A mistura de reação foi agitada a 0°C por 2 horas e depois a 20°C por 16 horas. A mistura de reação foi vertida em água (150 ml) e extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com HCl 3 M
10 aquoso e NaHCO₃ sat. Depois da secagem (MgSO₄) e concentração a vácuo, o produto do título foi obtido como um óleo amarelo claro. Rendimento: 2,89 g. MS-ESI: [M + H]⁺ = 215.

(b). Éster isopropílico do ácido 4-Bromometil-benzenossulfônico

15 A 20°C peróxido de benzila (48 mg) foi adicionado a uma solução do produto do exemplo 44a (956 mg) e N-bromossuccinimida (712 mg) em deuteroclorofórmio (5 ml). A mistura de reação foi agitada a 80°C por 3 horas. A mistura de reação foi vertida em 20 ml de NaHCO₃ sat. e extraída diversas vezes com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram secadas (MgSO₄) e concentradas a vácuo. O produto do
20 título foi obtido como óleo amarelo claro. Rendimento: 1,06 g.

(c). Éster isopropílico do ácido 4-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-benzeno-sulfônico

25 O composto do título foi obtido de modo análogo ao exemplo 40c, partindo do produto do exemplo 44b (293 mg) e produto do exemplo 30a (400 mg). Rendimento: 38 mg. MS-ESI: [M + H]⁺ = 657/659; HPLC anal.: Rt = 22,64 min (diast1), Rt = 22,64 min (diast 2) (Método 2). razão de Diast.: 10:1

Exemplo 45

3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-N-metil-benzenossulfonamida

(a). Cloreto de 3-bromometil-benzenossulfonila

5 O composto do título foi obtido de modo análogo ao exemplo 40a, partindo de cloreto de 3-metilbenzenossulfonila (8,5 g), N-bromossuccinimida (8,9 g) e peróxido de benzoila (600 mg) em deuteroclorofórmio (20 ml) como solvente. Rendimento: 3,1 g.

(b). 3-Bromometil-N-metil-benzenossulfonamida

10 O composto do título foi obtido de modo análogo ao exemplo 40b, partindo de metilamina (105 mg) e o produto do exemplo 45a (269 mg) e o produto do exemplo 30a (200 mg). Rendimento: 220 mg. MS-ESI: $[M - Me]^+ = 250/252$

(c). 3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-N-metil-benzenossulfonamida

15 O composto do título foi obtido de modo análogo ao exemplo 40 c, partindo do produto do exemplo 45b (220 mg) e o produto do exemplo 30a (200 mg). Rendimento: 17 mg. MS-ESI: $[M + H]^+ = 628/630$; HPLC anal.: $R_t = 20,7$ min (diast1), $R_t = 20,7$ min (diast2) (Método 2). razão de
20 Diast.: 10:1

Exemplo 46

4-{3-Bromo-5-etóxi-4-[3-(morfolino-4-sulfonil)-benzilóxi]-fenil}-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolino-3-carbonitrila

(a). 4-(3-Bromometil-benzenossulfonil)-morfolina

25 O composto do título foi obtido de modo análogo ao exemplo 40 b, partindo de morfolina (137 μ l), e o produto do exemplo 45a (269 mg). Rendimento: 280 mg.

(b). 4-{3-Bromo-5-etóxi-4-[3-(morfolino-4-sulfonil)-benzilóxi]-fenil}-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolina-3-carbonitrila

O composto do título foi obtido de modo análogo ao exemplo 40c, partindo do produto do exemplo 46a (280 mg) e o produto do exemplo 30a (200 mg). Rendimento: 63 mg. MS-ESI: $[M + H]^+ = 684/686$; HPLC anal.: Rt = 22,84 min (Método 2). razão de Diast.: 10:1

5 Exemplo 47

Ácido 4-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-benzenossulfônico

A 20°C uma solução de KI (91 mg) em água (0,5 ml) foi adicionado a uma solução do produto do exemplo 44c (37 mg) em acetona (0,5 ml). A mistura de reação foi agitada a 60°C por 16 horas e vertida em água (15 ml). Depois da evaporação da acetona, a mistura de reação foi extraída diversas vezes com diclorometano. As fases orgânicas foram combinadas secadas ($MgSO_4$) e concentradas. O produto do título foi obtido por intermédio da HPLC preparativa (0 a 90 % CH_3CN , 1 % de TFA).
10 Rendimento: 7 mg. MS-ESI: $[M + H]^+ = 617/615$; HPLC anal.: Rt = 14,31 min (diast1), Rt = 14,65 min (diast2) (Método 2). razão de Diast.: 6:4 (1-IPLC)

Exemplo 48

N-{4-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}-metanossulfonamida

20 (a). Éster 9H-fluoren-9-ilmetílico do ácido (4-Hidroximetil-fenil)-carbâmico

Uma mistura de (4-amino-fenil)-metanol (500 mg), Fmoc-Cl (1,2 g) e piridina (1 ml) em THF (15 ml) foi agitada por 1 hora. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e lavada com água. A camada orgânica foi separada, secada ($MgSO_4$), filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi
25 recristalizado a partir de diclorometano. Rendimento: 470 mg. MS-ESI: $[M + H]^+ = 346$.

(b). Éster 9-H-fluoren-9-ilmetílico do ácido (4-Clorometil-fenil)-carbâmico

Cloreto de tionila (1,03 ml) em diclorometano (5 ml) foi

adicionado às gotas a uma solução do produto do exemplo 48a (460 mg) em diclorometano (10 ml). Depois de agitar por 2 horas, a mistura de reação foi concentrada a vácuo. Rendimento: 476 mg. $R_f = 0,75$ (heptano/acetato de etila = 1/2 (v/v))

5 (c). Éster 9H-fluoren-9-ilmetílico do ácido {4-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenóxi-metil]-fenil}-carbâmico

Uma mistura do produto do exemplo 48b (100 mg), o produto do exemplo 30a (122 mg) e K_2CO_3 (114 mg) em DMF (5 ml) foi agitada por 10 4 horas. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e lavada com água e salmoura. A camada orgânica foi separada, secada ($MgSO_4$), filtrada e concentrada a vácuo. Rendimento: 233 mg MS-ESI: $[M + H]^+ = 772,4 / 774,4$
(d). 4-[4-(4-Amino-benzilóxi)-3-Bromo-5-etóxi-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolino-3-carbonitrila

15 Piperidina (335 μ l) em diclorometano (5 ml) foi adicionada às gotas a uma solução do produto do exemplo 48c (223 mg) em diclorometano (5 ml). Depois de agitar por 2 horas, a mistura de reação foi concentrada a vácuo. O resíduo foi submetido à cromatografia em gel de sílica em heptano/acetato de etila = 1/4 (v/v) como eluente. Rendimento: 55 mg. MS-ESI: $[M + H]^+ = 550,2 / 552,2$
 20

(e). N-{4-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil-metanossulfonamida

Cloreto de metanossulfonila (8 μ l) e piridina (21 μ l) foram adicionados a uma solução do produto do exemplo 48d (50 mg) em 25 diclorometano (2 ml). Depois de agitar por 2 horas, a mistura de reação foi diluída com acetato de etila e lavada com água. A camada orgânica foi separada, secada ($MgSO_4$), filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado pela HPLC preparativa (10 $\rightarrow$ 100 % de acetonitrila). Rendimento: 11 mg. MS-ESI: $[M + H]^+ = 628 / 630$; HPLC anal.: $R_t = 19,78$

min. razão de Diast.: 8:1

Exemplo 49

N-{2-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-metóxi-fenoximetil]-fenil}-metanossulfonamida

- 5 (a). 4-(3-Bromo-4-hidróxi-5-metóxi-fenil)-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolina-3-carbonitrila

O composto do título foi obtido de modo análogo ao exemplo 1b, partindo de 3-Bromo-4- hidróxi-5-metóxi-benzaldeído (3,0 g). 3-aminocrotonitrila (1,08 g) e 5-propilciclo-hexano-1,3-diona (1,98 g).

- 10 Rendimento: 4,8 g. MS-ESI: $[M + H]^+ = 431/433$.

(b). 4-[3-Bromo-5-metóxi-4-(2-nitro-benzilóxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolino-3-carbonitrila

- 15 O composto do título foi obtido de modo análogo ao exemplo 30b, partindo de 1- bromometil-2-nitro-benzeno (200 mg) e o produto do exemplo 49a (400 mg). Rendimento: 384 mg. MS-ESI: $[M + H]^+ = 566/568$; HPLC anal.: $R_t = 24,50$ min (diast1), $R_t = 24,95$ min (diast2) (Método 2). razão de Diast.: 10:1

(c). 4-[4-(2-Amino-benzilóxi)-3-Bromo-5-metóxi-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolino-3-carbonitrila

- 20 O composto do título foi obtido de modo análogo ao exemplo 19c, partindo do produto do exemplo 49b (300 mg). Rendimento: 289 mg. MS-ESI: $[M + H]^+ = 536/538$; HPLC anal.: $R_t = 17,45$ min (diast1), $R_t = 17,91$ min (diast2) (Método 2). razão de Diast.: 10:1

- 25 (d). N-{2-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-metóxi-fenoximetil]-fenil}-metano-sulfonamida

O composto do título foi obtido de modo análogo ao exemplo 28, partindo do produto do exemplo 49c (100 mg) e cloreto de metanossulfonila (20 µl). Rendimento: 61 mg. MS-ESI: $[M + H]^+ = 614/616$; HPLC anal.: $R_t = 22,20$ min (Método 2). razão de Diast.: 15:1

Exemplo 50

Éster alílico do ácido {4-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}-carbâmico

(a). Éster alílico do ácido (4-Hidroximetil-fenil)-carbâmico

- 5 Alloc-Cl (537 g) em diclorometano (5 ml) foi adicionado às gotas a uma solução de (4-amino-fenil)-metanol (500 mg) e piridina (5 ml) em diclorometano (5 ml). Depois de agitar por 2 horas, a mistura de reação foi diluída com diclorometano e lavada com água. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada e concentrada a vácuo. O composto do
- 10 título (243 mg) foi obtido pela recristalização a partir de diclorometano. O líquido precursor foi submetido à cromatografia em gel de sílica em heptano/acetato de etila = 1/1 (v/v) como eluente que produziu mais 245 mg do composto do título. Rendimento: 488 mg.

(b). Éster alílico do ácido (4-Clorometil-fenil)-carbâmico

- 15 O composto do título foi preparado de modo análogo ao exemplo 48b partindo do produto do exemplo 50a (480 mg) e cloreto de tionila (1,7 ml). O resíduo foi submetido à cromatografia em gel de sílica em heptano/acetato de etila = 1/1 (v/v) como eluente. Rendimento: 310 mg.

(c). Éster alílico do ácido {4-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}-carbâmico

- 20 O composto do título foi preparado de modo análogo ao exemplo 48c partindo do produto do exemplo 50b (300 mg) e o produto do exemplo 30a (593 mg). Rendimento: 333 mg. MS-ESI: [M + H]⁺ = 634,4/636,4; HPLC anal.: Rt = 24,99 min (Método 2).

25 **Exemplo 51**

4-[3-Bromo-5-etóxi-4-(1-metanossulfonil-1H-pirrol-2-ilmetóxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolina-3-carbonitrila

(a). 1-Metanossulfonil-1H-pirrol-2-carbaldeído

Uma solução de pirrol-2-carboxialdeído (500 mg) em THF (5

ml) foi adicionada a uma suspensão de NaH (252 mg, dispersão a 60 % em óleo) em THF (15 ml). Depois de agitar por 15 minutos, uma solução de cloreto de metanossulfonila (570 µl) em THF (5 ml) foi adicionada às gotas. Depois de agitar por 1 hora, água (25 ml) foi adicionada e o THF foi evaporado. O resíduo foi diluído com diclorometano e lavado com água, NaHCO₃ sat. e salmoura. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi submetido à cromatografia em gel de sílica em heptano/acetato de etila = 1/1 (v/v) como eluente. Rendimento: 265 mg.

10 (b). (1-metanossulfonil-1H-pirrol-2-il)-metanol

A 0°C LiBH₄ (1,15 ml, 2,0 M em THF) foi adicionado às gotas a uma solução do produto do exemplo 51a (265 mg) em éter dietílico (10 ml). Depois de agitar a 0°C por 30 minutos, água (2 ml) e ácido acético (2 ml, 10 % em água) foram adicionados. A camada de água foi separada e extraída com diclorometano. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, separada, secada (MgSO₄), filtrada e concentrada a vácuo. Rendimento: 205 mg.

(c). 2-Clorometil-1-metanossulfonil-1H-pirrol

A 0°C cloreto de metanossulfonila (136 µl) foi adicionado às gotas a uma solução do produto do exemplo 51b (205 mg) e DIPEA (307 µl) em diclorometano (6 ml). Depois de agitar por 30 minutos, a mistura de reação foi diluída com diclorometano (30 ml) e lavada com água gelada (30 ml), 10 % de HCl (30 ml) e NaHCO₃ sat. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada e concentrada a vácuo. Rendimento: 252 mg.

25 (d). 4-[3-Bromo-5-etóxi-4-(1-metanossulfonil-1H-pirrol-2-ilmetóxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolina-3-carbonitrila

Alquilação do produto do exemplo 30a (539 mg) com o produto do exemplo 51c (252 mg) foi realizada de acordo com o método descrito no exemplo 1a. O resíduo foi purificado pela HPLC preparativa (40

—> 100 % de acetonitrila). Rendimento: 363 mg. MS-ESI: $[M + H]^+ = 602,4/604,4$; HPLC anal.: $R_t = 15,53$ min (diast1), $R_t = 15,99$ min (diast2) (Método 1). razão de Diast.: 11:1

Exemplo 52

5 N-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenil]-2-nitro-benzamida

(a). 3-Etóxi-4-nitro-benzaldeído

10 A 20°C iodoetano (3,78 g) foi adicionado a uma suspensão de K_2CO_3 (1,09 g) e 3-hidróxi-4-nitro-benzaldeído (1,0 g) em DMF (5 ml). A mistura de reação foi agitada a 70°C por 18 horas, vertida em água e depois extraída com acetato de etila. As fases orgânicas foram combinadas, secadas ($MgSO_4$) e concentradas a vácuo. O produto do título foi obtido como um sólido amarelo. Rendimento: 1,17 g. MS-ESI: $[M + H]^+ = 196$.

15 (b). 4-(3-Etóxi-4-nitro-fenil)-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolina-3-carbonitrila

O composto do título foi obtido de modo análogo ao exemplo 1b, partindo do produto do exemplo 52a (1,16 g), 3-aminocrotonitrila (502 mg) e 5-propilciclo-hexano-1,3-diona (920 mg). Rendimento: 1,24 g. MS-ESI: $[M + H]^+ = 396$.

20 (c). 4-(4-Amino-3-etóxi-fenil)-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolino-3-carbonitrila

O composto do título foi obtido de modo análogo ao exemplo 19c partindo do produto do exemplo 52b (1,2 g). Rendimento: 1,1 g. MS-ESI: $[M + H]^+ = 366$.

25 (d). 4-(4-Amino-3-bromo-5-etóxi-fenil)-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolino-3-carbonitrila

A 0°C uma solução de bromo (56 μ l) em diclorometano (5 ml) foi adicionado lentamente a uma mistura do produto exemplo 52c (365 mg) e acetato de sódio (89 mg) em ácido acético (10 ml) e diclorometano (5 ml). A

mistura de reação foi agitada a 0°C por 1 hora, vertida em água e depois extraída com diclorometano. As fases orgânicas foram combinadas, secadas (MgSO₄) e concentradas a vácuo. O composto do título foi obtido depois cromatografia de coluna cintilante (gel de sílica, heptano/acetato de etila (1/4, v/v), R_f = 0,55). Rendimento: 1,17 g. MS-ESI: [M + H]⁺ = 444/446.

(e). N-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenil]-2-nitro-benzamida

A 20°C, cloreto de 2-nitro-benzoíla (125 mg) foi lentamente adicionado a uma solução do produto do exemplo 52d (200 mg) e N,N-dimetilanilina (172 µl) em THF (5 ml). A mistura de reação foi agitada a 20°C até a conversão total e depois vertida em NaHCO₃ sat. e extraída com acetato de etila. As fases orgânicas foram combinadas, secadas (MgSO₄) e concentradas em uma vácuo. O composto do título foi obtido pela recristalização a partir de acetonitrila. Rendimento: 37 mg. MS-ESI: [M + H]⁺ = 593/595; HPLC anal.: Rt = 17,98 min (Método 2).

Exemplo 53

4-[3-Bromo-5-etóxi-4-(1-trifluorometanossulfonil-1H-pirrol-2-ilmetóxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolino-3-carbonitrila

(a). 1-Trifluorometanossulfonil-1H-pirrol-2-carbaldeído

A -78°C e sob uma atmosfera de nitrogênio, anidrido trifluorometanossulfônico (3,2 ml) foi adicionado às gotas a uma solução de pirrol-2-carboxialdeído (1 g) e DIPEA (3,67 ml) em diclorometano (100 ml). Depois de agitar por 5 minutos a -78°C, a mistura de reação foi vertida em NaHCO₃ sat. (200 ml) e extraída com diclorometano. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada (MgSO₄), filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi submetido à cromatografia em gel de sílica em heptano/acetato de etila = 2/1 (v/v) como eluente. Rendimento: 675 mg.

(b). (1-Trifluorometanossulfonil-1H-pirrol-2-il)-metanol

O composto do título foi obtido de modo análogo ao exemplo

51b partindo do produto do exemplo 53a (300 mg). Rendimento: 361 mg

(c). 2-Clorometil-1-trifluorometanossulfonil-1H-pirrol

O composto do título foi obtido de modo análogo ao exemplo 51c partindo do produto do exemplo 53b (361 mg). Rendimento: 391 mg

5 (d). 3-Bromo-5-etóxi-4-(1-trifluorometanossulfonil-1H-pirrol-2-ilmetóxi)-benzaldeído

A alquilação de 3-bromo-5-etóxi-4-hidróxi benzaldeído (387 mg) com o produto do exemplo 53c (391 mg) foi realizada de acordo com o método descrito no exemplo 1a. O resíduo foi submetido à cromatografia em
10 gel de sílica em heptano/acetato de etila = 3/1 (v/v) como eluente. Rendimento: 208 mg. MS-ESI: $[M + H]^+ = 456,2/458,2$

(e). 4-[3-Bromo-5-etóxi-4-(1-trifluorometanossulfonil-1H-pirrol-2-il-metóxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolino-3-carbonitrila

O composto do título foi obtido de modo análogo ao exemplo
15 1b partindo do produto do exemplo 53d (208 mg). O resíduo foi purificado pela HPLC preparativa (20 $\rightarrow$ 100 % de acetonitrila). Rendimento: 166 mg. MS-ESI: $[M + H]^+ = 656,2/658,2$; HPLC anal.: $R_t = 23,99$ min (diast1), $R_t = 24,47$ (diast,2) (Método 1). razão de Diast.: 5:1.

Exemplo 54

20 4-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-N-metil-benzamidina

(a). 4-[3-Bromo-4-(4-ciano-benzilóxi)-5-etóxi-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolino-3-carbonitrila

A alquilação do produto do exemplo 30a (2,5 g) com α -
25 bromo-p-tolunitrila (1,21 g) foi realizada de acordo com o método descrito no exemplo 30b. A mistura de reação foi vertida em água e filtrada em decalite. O resíduo foi lavado com água em diclorometano. A camada orgânica foi separada, lavada com água e salmoura, secada ($MgSO_4$), filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi submetido à cromatografia em gel de

sílica em heptano/acetato de etila = 3/1 (v/v) como eluente. Rendimento: 2,6 g. MS-ESI: $[M + H]^+ = 560 / 562$

(b). Éster etílico do ácido 4-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-benzimidico

5 HCl (g) foi borbulhado através de uma solução do produto do exemplo 54a (1,5 g) em etanol (10 ml) por 2 horas. Depois da agitação adicional por 2 horas, a mistura de reação foi concentrada a vácuo. Rendimento: 1,62 g.

10 (c). 4-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-N-metil-benzamidina

Uma mistura do produto do exemplo 54b (180 mg), metilamina (126 µl, 8 M em EtOH) e trietilamina (126 µl) em etanol (1 ml) foi agitada por 54 horas. A mistura de reação foi concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado pela HPLC preparativa (10 → 90 % de acetonitrila. 15 0,1 % de TFA). Rendimento: 56,5 mg (como sal de TFA). MS-ESI: $[M + H]^+ = 591/593$; HPLC anal.: $R_t = 17,8$ min (Método 4).

Exemplo 55

Éster terc-butílico do ácido 2-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-pirrol-1-carboxílico

20 (a). Éster terc-butílico do ácido 2-formil-pirrol-1-carboxílico

A boquilação de pirrol-2-carboxialdeído (750 mg) na presença de NaH (410 mg, de dispersão a 60 % em óleo) e Boc-On (2,72 g) foi realizada de acordo com o método descrito no exemplo 51a. O resíduo foi submetido à cromatografia em gel de sílica em heptano/acetato de etila = 2/1 25 (v/v) como eluente. Rendimento: 196,2 mg.

(b). Éster terc-butílico do ácido 2-Hidroximetil-pirrol-1-carboxílico

A redução do produto do exemplo 55a (500 mg) com $LiBH_4$ foi realizada de acordo com o método descrito no exemplo 51b. O resíduo foi submetido à cromatografia em gel de sílica em heptano /acetato de etila = 2/1

(v/v) como eluente. Rendimento: 350 mg.

(c). Éster terc-butílico do ácido 2-Metanossulfoniloximetil-pirrol-1-carboxílico

5 A sulfonilação do produto do exemplo 55b (350 mg) com cloreto de metanossulfonila (210 µl) foi realizada de acordo com o método descrito no exemplo 51c. A mistura de reação foi lavada com água, NaHCO₃ sat. e salmoura. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada e concentrada a vácuo. Rendimento: 487 mg.

10 (d). Éster terc-butílico do ácido 2-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-pirrol-1-carboxílico

A alquilação do produto do exemplo 30a (787 mg) com o produto do exemplo 55c (487 mg) foi realizada de acordo com o método descrito no exemplo 1a. O resíduo foi purificado pela HPLC preparativa (20
15 —> 100 % de acetonitrila). Rendimento: 61 mg. MS-ESI: [M + H]⁺ = 624,2/626,2; anal. 'PLC: Rt = 29,35 min (diast1), Rt = 29,70 min (diast2) (Método 2). razão de Diast.: 4:1.

Exemplo 56

20 4-{3-Bromo-5-etóxi-4-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-fenil}-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolino-3-carbonitrila

A 20°C piridino-3-carbaldeído (210 µl) foi adicionado a uma solução do produto do exemplo 52d (100 mg) e ácido acético (127 µl) em metanol (4 ml). A mistura de reação foi agitada a 20°C por 16 horas e depois NaCNBH₄ (142 mg) foi adicionado. A reação foi agitada a 20°C por 24 horas,
25 vertida em água e extraída com acetato de etila. O produto do título foi obtido por intermédio de HPLC preparativa (0 a 90 % CH₃CN, 0,1 % de TFA). Rendimento: 27 mg (como sal de TFA). MS-ESI: [M + H]⁺ = 535/537; HPLC anal.: Rt = 8,56 min (Método 2).

Exemplo 57

4-[3-Bromo-5-etóxi-4-(2-nitro-benzilamino)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolino-3-carbonitrila

O composto do título foi obtido de modo análogo ao exemplo 56, partindo de 2-nitrobenzaldeído (1,93 g) e o produto do exemplo 52d (570 mg). O resíduo foi purificado pela HPLC preparativa (0 a 90 % CH₃CN). Rendimento: 610 mg. MS-ESI: [M + H]⁺ = 579/581: HPLC: Rt = 24,35 min (diast1), Rt = 24,85 min (diast2) (Método 2). razão de Diast.: 9:1 ('PLC)

Exemplo 58

N-(2-{[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenilaminol -metil}-fenil)-metanossulfonamida
(a). 4-[4-(2-Amino-benzilamino)-3-bromo-5-etóxi-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolino-3-carbonitrila

O composto do título foi obtido de modo análogo ao exemplo 19c, partindo do produto do exemplo 57 (550 mg). Rendimento: 510 mg. [M + H]⁺ = 549/551.

(b). N-(2-{[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenilamino]-metil}-fenil)-metano- sulfonamida

O composto do título foi obtido de modo análogo ao exemplo 28, partindo do produto do exemplo 58a (130 mg) e cloreto de metanossulfonila (20 µl). Rendimento: 31 mg. MS-ESI: [M + H]⁺ = 627/629; HPLC anal.: Rt = 20,82 min (diast1), Rt = 21,35 min (diast2) (Método 2). razão de Diast.: 4:1 (1-IPLC)

Exemplo 59

Éster metílico do ácido (3-{[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenilaminol-metil}-fenil)-carbâmico

(a). 4-[3-Bromo-5-etóxi-4-(3-nitro-benzilamino)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolino-3-carbonitrila

O composto do título foi obtido de modo análogo ao exemplo

56, partindo de 3-nitrobenzaldeído (1,93 g) e o produto do exemplo 52d (570 mg). Rendimento: 630 mg. MSES: $[M + H]^+ = 579/581$; HPLC anal.: $R_t = 23,91$ min (diast1), $R_t = 24,32$ min (diast2) (Método 2). razão de Diast.: 6:1 (1-IPLC)

- 5 (b). 4-[4-(3-Amino-benzilamino)-3-bromo-5-etóxi-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolino-3-carbonitrila

O composto do título foi obtido de modo análogo ao exemplo 19c, partindo do produto do exemplo 59a (570 mg). Rendimento: 510 mg. $[M + H]^+ = 549/551$.

- 10 (c). (3-{[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenilamino]-metil}-fenil)-carbâmico Ester metílico do ácido

- 15 O composto do título foi obtido de modo análogo ao exemplo 25, partindo do produto do exemplo 59b (130 mg) e cloroformiato de metila (24 μ l). Rendimento: 29 mg. MS-ESI: $[M + H]^+ = 607/609$; HPLC anal.: $R_t = 17,89$ min (Método 2).

Exemplo 60

2-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-benzamidina; composto com ácido clorídrico

- 20 (a). 4-[3-Bromo-4-(2-ciano-benzilóxi)-5-etóxi-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolino-3-carbonitrila

A alquilação do produto do exemplo 30a (2,5 g) com α -bromo-o-tolunitrila (1,21 g) foi realizada de acordo com o método descrito no exemplo 54a. Rendimento: 2,44 g. MSES: $[M + H]^+ = 560/562$

- 25 (b). 2-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-benzamidina; composto com ácido clorídrico

HC1 (g) foi borbulhado através de uma solução do produto do exemplo 60a (200 mg) em etanol (1 ml) por 1 hora. Depois da agitação

adicional por 2 semanas, a mistura de reação foi concentrada a vácuo. O resíduo foi dissolvido em etanol e NH_4OAc (83 mg) foi adicionado. Depois de agitar por 18 horas, a mistura de reação foi concentrada a vácuo. O resíduo foi submetido à cromatografia em gel de sílica em heptano/acetato de etila = 1/1 (v/v) como eluente. Rendimento: 17,4 mg (sal de HCl). MS-ESI: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 577/579$; HPLC anal.: $\text{Rt} = 16,8$ min (diast1) (Método 4).

Exemplo 61

4-{3-Bromo-5-etóxi-4-[3-(imino-morfolin-4-il-metil)-benzilóxi]-fenil}-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolina-3-carbonitrila

10 (a). 4-[3-Bromo-4-(3-ciano-benzilóxi)-5-etóxi-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolino-3-carbonitrila

A alquilação do produto do exemplo 30a (2,5 g) com α -bromo-m-tolunitrila (1,21 g) foi realizada de acordo com o método descrito no exemplo 54a. Rendimento: 2,6 g. MS-ESI: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 560/562$

15 (b). Éster etílico do ácido 3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-benzimidico

O composto do título foi preparado de modo análogo ao exemplo 54b, partindo do produto do exemplo 61a (1,5 g). Rendimento: 1,62 g.

20 (c). 4-{3-Bromo-5-etóxi-4-[3-(imino-morfolin-4-il-metil)-benzilóxi]-fenil}-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolina-3-carbonitrila

O composto do título foi preparado de modo análogo ao exemplo 54c, partindo do produto do exemplo 61b (180 mg) e morfolina (77,8 mg). Rendimento: 86,7 mg (como sal de TFA). MS-ESI: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 647/649$; HPLC anal.: $\text{Rt} = 17,7$ min (Método 4).

Exemplo 62

4-{3-Bromo-4-[2-(ciclopropilmetil-amino)-benzilóxi]-5-etóxi-fenil}-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolino-3-carbonitrila

(a). N-{2-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-

quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}-2,4-dinitro-benzeno-sulfonamida

Cloreto de 2,4-Dinitro-benzenossulfonila (3,2 g) e piridina (3,8 ml) foram adicionados a uma solução do produto do exemplo 19c (5 g) em diclorometano (30 ml). Depois de agitar por 3 horas, a mistura de reação foi
 5 vertida em água e acidificada com HCl 2 N. A camada orgânica foi separada e lavada com NaHCO₃ sat. e salmoura. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi submetido à cromatografia em gel de sílica em heptano/acetato de etila = 1/2 (v/v) como eluente. Rendimento: 5 g. MS-ESI: [M + H]⁺ = 780,2/782,2

10 (b). N-{2-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}-N-ciclopropilmetil-2,4-dinitrobenzenossulfonamida

Diisopropilazodicarboxilato (102 µl foi adicionado às gotas a uma solução do produto do exemplo 62a (200 mg), ciclopropano-metanol
 15 (38,2 mg) e trifenilfosfina (134 mg) in THE (6 ml). Depois de agitar por 10 minutos, a mistura de reação foi concentrada a vácuo. O resíduo foi submetido à cromatografia em gel de sílica em heptano/acetato de etila = 1/2 (v/v) como eluente. Rendimento: 158 mg. ESI-MS: [M + H]⁺ = 834,4/836,4

20 (c). 4-{3-Bromo-4-[2-(ciclopropilmetil-amino)-benzilóxi]-5-etóxi-fenil}-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolina-3-carbonitrila

Uma mistura do produto do exemplo 62b (158 mg) e propilamina (200 µl) em diclorometano (10 ml) foi agitada por 1 hora. A mistura de reação foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado pela HPLC preparativa (10 → 90 % CH₃CN). Rendimento: 72 mg. MS-ESI: [M +
 25 H]⁺ = 604,4/606,4; HPLC anal.: Rt = 21,8 min (diast1), Rt = 22,39 min (diast2) (Método 1). razão de Diast.: 6:1

Exemplo 63

4-{3-Bromo-5-etóxi-4-[2-(3-metil-butilamino)-benzilóxi]-fenil}-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolino-3-carbonitrila

(a). N-{2-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}-N-(3-metil-butil)-2,4-dinitro-benzenossulfonamida

O composto do título foi obtido de modo análogo ao exemplo 62b, partindo do produto do exemplo 62a (200 mg) e álcool de isoamílico (56 µl). Rendimento: 205 mg. MS-ESI: $[M + H]^+ = 850,4/852,4$

(b). 4-{3-Bromo-5-etóxi-4-[2-(3-metil-butilamino)-benzilóxi]-fenil}-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolino-3-carbonitrila

O composto do título foi preparado de modo análogo ao exemplo 62c, partindo do produto do composto 63a (205 mg). Rendimento: 66,7 mg. MS-ESI: $[M + H]^+ = 620,4/622,4$;

HPLC anal.: $R_t = 23,61$ min (diast1), $R_t = 24,05$ min (diast2) (Método 5). razão de Diast.: 5:1

Exemplo 64

15 Éster metílico do ácido {2-[2-Bromo-6-etóxi-4-(2-metil-3-nitro-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-fenoximetil]-fenil}-carbâmico

(a). 1-Nitro-propan-2-ona

A 0°C hidreto de sódio (dispersão a 60 % em óleo) (1,28 g) foi adicionado a uma solução de nitrometano (1,95 g) em THF (25 ml). A mistura de reação foi agitada a 20°C por 30 minutos e depois adicionada a uma solução de 1-pirazol-1-il-etanona (2,72 g) em THF (25 ml). A mistura de reação foi agitada a 60°C por 18 horas. O sólido formado foi filtrado, dissolvido em água (50 ml), acidificado até o pH = 3 com HCl 1 M e depois extraído diversas vezes com acetato de etila. As fases orgânicas foram combinadas secadas (MgSO₄) e concentradas. O produto do título foi obtido como um óleo amarelo. Rendimento: 2,47 g.

(b). 1-Metil-2-nitro-vinilamina

Uma mistura do produto do exemplo 64a (1,6 g) e NH₄OAc (1,3 g) em tolueno (25 ml) foi aquecida sob refluxo por 18 horas com reação

azeotrópica de água usando um aparelho de Dean-Stark. A mistura de reação foi concentrada a vácuo e submetida à cromatografia em gel de sílica em heptano/acetato de etila = 2/1 como eluente. Rendimento: 10,7 g

(c). Éster metílico do ácido (2-hidroximetil-fenil)-carbâmico

5 A reação do álcool aminobenzílico (3 g) com cloro-formiato de metila (1,9 ml) na presença de DIPEA (12,8 ml) foi realizada de acordo com o método descrito no exemplo 22. O resíduo foi submetido à cromatografia em gel de sílica em diclorometano/acetato de etila = 25/1 como eluente. Rendimento: 4,19 g.

10 (d). Éster metílico do ácido (2-Clorometil-fenil)-carbâmico

O composto do título foi preparado de modo análogo ao exemplo 48b partindo do produto do exemplo 64c (4,19 g) e cloreto de tionila (10 ml). Rendimento: 1,98 g.

(e). Ester metílico do ácido [2-(2-bromo-6-etóxi-4-formil-fenoximetil)-fenil-carbâmico

15

A alquilação de 3-bromo-5-etóxi-4-hidróxi benzaldeído (614 mg) com o produto do exemplo 64d (500 mg) foi realizada de acordo com o método descrito no exemplo 1b. Rendimento: 845 mg.

(f). Éster metílico do ácido {2-[2-bromo-6-etóxi-4-(2-metil-3-nitro-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-fenoximetil]-fenil}-carbâmico

20

A reação do produto do exemplo 64e (100 mg) com o produto do exemplo 64b (28 mg) e 5-propilciclo-hexano-1,3-diona (41 g) foi realizada de acordo com o método descrito no exemplo 1b. O resíduo foi purificado pela HPLC preparativa (10 → 90 % de acetonitrila). Rendimento: 75 mg.

25 MS-ESI: $[M + H]^+ = 628/630$; HPLC anal.: $R_t = 26,22$ min (diast1), $R_t = 26,67$ min (diast2) (Método 2). razão de Diast.: 4:1

Exemplo 65

4-[3-Bromo-5-etóxi-4-(3-metóxi-benzilóxi)-fenil]-2-metil-3-nitro-7-propil-4,6,7,8-tetraidro-1H-quinolin-5-ona

(a). 4-(3-Bromo-5-etóxi-4-hidróxi-fenil)-2-metil-3-nitro-7-propil-4,6,7,8-tetraidro-1H-quinolin-5-ona

A reação do produto do exemplo 64b (1 g) com 3-bromo-5-etóxi-4-hidróxi benzaldeído (2,57 g) e 5-propilciclo-hexano-1,3-diona (1,61 g) foi realizada de acordo com o método descrito no exemplo 1b. O resíduo foi recristalizado a partir de diclorometano. Rendimento: 2,8 g. MS-ESI: $[M + H]^+ = 465/467$

(b). 4-[3-Bromo-5-etóxi-4-(3-metóxi-benzilóxi)-fenil]-2-metil-3-nitro-7-propil-4,6,7,8-tetraidro-1H-quinolin-5-ona

O composto do título foi obtido de modo análogo ao exemplo 30b, partindo do produto do exemplo 65a (100 mg) e 1-bromometil-3-metóxi-benzeno (50 mg). Rendimento: 36 mg. MS-ESI: $[M + H]^+ = 554/556$; HPLC anal.: $R_t = 27,18$ min (diast1), $R_t = 27,61$ min (diast2) (Método 2). razão de Diast.: 1:1

Exemplo 66

4-[3-Bromo-5-etóxi-4-(2-metil-tiazol-4-ilmetóxi)-fenil]-2-metil-3-nitro-7-propil-4,6,7,8-tetraidro-1H-quinolin-5-ona

O composto do título foi obtido de modo análogo ao exemplo 30b, partindo de 4-Clorometil-2-metil-tiazol (37 mg) e o produto do exemplo 65a (100 mg). Rendimento: 27 mg. MS-ESI: $[M + H]^+ = 574/576$; HPLC anal.: $R_t = 22,01$ min (diast), $R_t = 22,50$ min (diast2) (Método 2). razão de Diast.: 1:1

Exemplo 67

Éster metílico do ácido {4-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}-acético

A alquilação do produto do exemplo 30a (196 mg) com éster metílico do ácido (4-bromometil-fenil)-acético (107 mg) foi realizada de acordo com o método descrito no exemplo 30b. O resíduo foi purificado pela HPLC preparativa (10 → 90 % de acetonitrila). Rendimento: 116 mg. MS-

ESI: $[M + H]^+ = 607/609$; HPLC anal.: $R_t = 28,41$ min (Método 4).

Exemplo 68

Ácido {4-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenóxi}-acético

- 5 (a). Éster metílico do ácido {4-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenóxi}-acético

A alquilação do produto do exemplo 30a (445 mg) com éster metílico do ácido (4-bromometil-fenóxi)-acético (259 mg) foi realizada de acordo com o método descrito no exemplo 67. Rendimento: 308 mg. MS-ESI:

- 10 $[M + H]^+ = 623/625$; HPLC anal.: $R_t = 23,67$ min (Método 2).

(b). Ácido {4-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenóxi}-acético

A saponificação do produto do exemplo 68a (230 mg) foi realizada de acordo com o método descrito no exemplo 6c. Rendimento: 166

- 15 mg. MS-ESI: $[M + H]^+ = 609/611$; HPLC anal.: $R_t = 19,32$ min.

Exemplo 69

N-(3-{[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenilamino]-metil}-piridin-2-il)-metano-sulfonamida

(a). N-(3-Ciano-piridin-2-il)-metanossulfonamida

- 20 Uma mistura de 2-cloronicotinonitrila (2 g), H_2NSO_2Me (1,73 g) e K_2CO_3 (4,44 g) em DMF (100 ml) foi agitada a $100^\circ C$ por 18 horas. A mistura de reação foi concentrada a vácuo. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila e lavado com água e salmoura. A camada orgânica foi separada, secada ($MgSO_4$), filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi
- 25 submetido à cromatografia em gel de sílica em diclorometano/metanol = 98/2 (v/v) como eluente. Rendimento: 1,32 g. MS-ESI: $[M + H]^+ = 198,2$

(b). N-(3-Formil-piridin-2-il)-metanossulfonamida

Níquel de Raney (2,64 ml, suspensão a 50 % em água) foi adicionado a uma solução do produto do exemplo 69a (1,32 g) em ácido

fórmico (55 ml). Depois de agitar a 100°C por 3 horas, a mistura de reação foi filtrada em decalite e lavada com ácido fórmico. Depois da concentração do filtrado, o resíduo foi dissolvido em acetato de etila e lavado com NaHCO₃ sat. e salmoura. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi submetido à cromatografia em gel de sílica em heptano/acetato de etila = 2/1 (v/v) como eluente. Rendimento: 461 mg. MS-ESI: [M + H]⁺ = 201,2

(c). N-(3-{[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenilamino]-metil}-piridin-2-il)-metano-sulfonamida

Uma mistura do produto do exemplo 52d (200 mg), o produto do exemplo 69b (99 mg) e ácido acético (129 µl) em metanol (8 ml) foi agitada por 18 horas seguidos pela adição de NaCNBH₃ (141 mg). A agitação foi continuada por mais 4 horas. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e lavada com água, NaHCO₃ e sat. salmoura. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado pela HPLC preparativa (10 → 90 % CH₃CN). Rendimento: 145 mg. MS-ESI: [M + H]⁺ = 628/630; HPLC anal.: Rt = 10,77 min (diast1), Rt = 11,17 min (diast2) (Método 2). razão de Diast.: 9:1

Exemplo 70

4-[3-Bromo-4-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetóxi)-5-etóxi-fenil]-2-metil -3-nitro-7-propil-4,6,7,8-tetraidro-1H-quinolin-5-ona

(a). 5-Clorometil-1,3-dimetil-1H-pirazol

O composto do título foi preparado de modo análogo ao exemplo 48b partindo de (2,5- dimetil-2H-pirazol-3-il)-metanol (778 mg) e cloreto de tionila (2,35 ml). Rendimento: 900 mg.

(b). 4-[3-Bromo-4-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetóxi)-5-etóxi-fenil]-2-metil-3-nitro-7-propil-4,6,7,8-tetraidro-1H-quinolin-5-ona

A alquilação do produto do exemplo 65a (100 mg) com o produto do exemplo 70a (48 mg) foi realizada de acordo com o método

descrito no exemplo 30b. O resíduo foi purificado pela HPLC preparativa (10 → 90 % de acetonitrila). Rendimento: 77,3 mg. MS-ESI: $[M + H]^+ = 573/575$; HPLC anal.: $R_t = 20,14$ min (diast1), $R_t = 20,64$ min (diast2) (Método 2). razão de Diast.: 4:1

5 Exemplo 71

N-{2-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-5-trifluorometil-fenil}-metano-sulfonamida

10 (a). 4-[3-Bromo-5-etóxi-4-(2-nitro-4-trifluorometil-benzilóxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolino-3-carbonitrila

A alquilação do produto do exemplo 30a (778 mg) com 1-clorometil-2-nitro-4-trifluorometil-benzeno (419 mg) foi realizada de acordo com o método descrito no exemplo 30b. O resíduo foi submetido à cromatografia em gel de sílica em heptano/acetato de etila = 2/1 (v/v) como
15 eluente. Rendimento: 493,9 mg. MS-ESI: $[M + H]^+ = 648/650$

(b). 4-[4-(2-Amino-4-trifluorometil-benzilóxi)-3-bromo-5-etóxi-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolino-3-carbonitrila

A redução do produto do exemplo 71a (431 mg) com pó de zinco (1,08 g) foi realizada de acordo com o método descrito no exemplo 19c.
20 Rendimento: 400 mg. MS-ESI: $[M + H]^+ = 618/620$

(c). N-{2-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-5-trifluorometil-fenil}-di-(metanossulfonil)amida

Uma mistura do produto do exemplo 71c (120 mg), cloreto de
25 metanossulfonila (23 µl) e trietilamina (81 µl) em diclorometano (2 ml) foi agitada a 40°C por 54 horas. A mistura de reação foi concentrada a vácuo. Rendimento: 150 mg (bruto). ESI-MS: $[M + H]^+ = 774/776$

(d). N-{2-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-5-trifluorometil-fenil}-

metanossulfonamida

Uma mistura do produto bruto do exemplo 71c (150 mg) e NaOH 2 M (1 ml) em dioxano (2 ml) foi agitada por 18 horas. A mistura de reação foi acidificada com HCl 0,5 N, diluída com acetato de etila e lavada com NaHCO₃ sat. e salmoura. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄), filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado pela HPLC preparativa (10 → 90 % CH₃CN). Rendimento: 32,4 mg. MS-ESI: [M + H]⁺ = 696/698; HPLC anal.: Rt = 26,7 min (diast1), Rt = 27,0 min (diast2) (Método 2). razão de Diast.: 1:1

10 **Exemplo 72**

N-{2-[2-Bromo-4-((4R,7S)-3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidroquinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-4,5-difluoro-fenil}-metano-sulfonamida

(a). (1S)-N-[1-(4-Metóxi-fenil)-etil]-3-oxo-butiramida

15 A uma solução de (S)-1-(4-metóxi-fenil)-etilamina (25 g) em diclorometano (60 ml) foram adicionados TEA (20 g) e DMPA (200 mg). Depois uma solução de 4-metileneoxetan-2-ona (16,7 g) em diclorometano (60 ml) foi adicionada em um período de 30 minutos e depois agitada a 20°C por 18 horas. A mistura foi lavada com HCl 1 M, NaHCO₃ aq. e NaCl aq. A
20 camada orgânica foi secada (MgSO₄), filtrada e concentrada a vácuo.
Rendimento: 39,8 g. MS-ESI: [M + H]⁺ = 236

(b). [1-(4-metóxi-fenil)-etil]-amida do ácido (1S)-3-amino-but-2-enóico

A uma suspensão de (S)-N-[1-(4-metóxi-fenil)-etil]-3-oxo-butiramida (10 g) em tolueno (800 ml) foi adicionado a 20°C acetato de amônio (10 g) e a reação foi aquecida por 20 horas a 100°C em um sistema de Dean Stark. A mistura foi concentrada a vácuo e o produto obtido foi usado sem outra purificação na seguinte etapa de reação.

25 (c). (1S)-[1-(4-metóxi-fenil)-etil]-amida do ácido 4-(3-bromo-5-etóxi-4-hidróxi-fenil)-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolina-3-

carboxílico

Uma mistura de [1-(4-metóxi-fenil)-etil]amida do ácido (S)-3-amino-but-2-enóico (10 g), 3-bromo-5-etóxi-4-hidróxi-benzaldeído (10,4 g) e 5-propilciclo-hexano-1,3-diona (6,5 g) em etanol (150 ml) foi agitada a 80°C por 18 horas. A mistura foi concentrada a vácuo. O resíduo foi dissolvido em tolueno (100 ml) e diclorometano (50 ml) e evaporado até a formação de um precipitado. O sólido obtido foi depois cristalizado em EtOAc.

Rendimento: 12,9 g. MS-ESI: $[M + H]^+ = 597,4/599,4$; HPLC anal. $R_t = 16,70$ (diast,1) $R_t = 17,55$ (diast,2) $R_t = 18,81$ (diast,3) $R_t = 19,74$ (diast,4) (Método 7). razão de Diast. diast,1:diast2:diast3:diast4 = 10:1:10:1.

(d). (1S)-[1-(4-metóxi-fenil)-etil]-amida do ácido (4S, 7S)-4-(3-bromo-5-etóxi-4-hidróxi-fenil)-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolino-3-carboxílico

A mistura de estereoisômeros obtidos no exemplo 72c foi depois separada pela cromatografia em gel de sílica em heptano/acetato de etila 2/8 -> 0/1 (v/v) como eluente.

Rendimento: 2,6 g MS-ESI: $[M + H]^+ = 597,4/599,4$; HPLC anal. $R_t = 18,81$ (diast,3) (Método 7). razão de Diast.: 0:0:1:0

(e). (4R,7S)-4-(3-Bromo-5-etóxi-4-hidróxi-fenil)-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolino-3-carbonitrila

Uma solução de [1-(4-metóxi-fenil)-etil]-amida do ácido (4S,7S)-4-(3-bromo-5-etóxi-4-hidróxi-fenil)-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolino-3-carboxílico (Exemplo 72d, 1,43 g) foi dissolvida em TFA (30 ml) e agitada a 75°C por 1 hora. O TFA foi evaporado a vácuo e o resíduo foi depois dissolvido em diclorometano (30 ml). Trietilamina (1,04 g) e anidrido do ácido trifluoroacético (0,95 g) foram adicionados às gotas a 0°C por 15 minutos. A reação foi agitada por 1 hora e a mistura de reação foi lavada com água (20 ml). A camada orgânica foi secada ($MgSO_4$), filtrada, concentrada a vácuo e concentrada. O resíduo foi

purificado pela cromatografia em gel de sílica em heptano/acetato de etila 1/0 -> 0/1 (v/v) como eluente.

Rendimento: 777 mg. MS-ESI: $[M + H]^+ = 445,4,4/447,4$

(f). (4,5-Difluoro-2-nitro-fenil)-metanol

5 A uma solução do ácido 4,5-difluoro-2-nitrobenzóico (25,9 g) em THF (90 ml), esfriado a 0°C, foi cuidadosamente adicionado complexo de borano-tetraidrofurano (319 ml, 1 M em THF). Depois que a adição foi completada, a mistura foi agitada a 60°C por 3 horas. Metanol (150 ml) foi adicionado à mistura a 0°C e depois de 10 minutos a mistura foi concentrada a vácuo. O resíduo foi vertido em água e extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com NaCl sat. aq., secada (MgSO₄), filtrada e concentrada a vácuo.

Rendimento: 24,1 g

15 (g). (4R,7S)-4-[3-Bromo-4-(4,5-difluoro-2-nitro-benzilóxi)-5-etóxi-fenil] -2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolina-3-carbonitrila

20 A uma mistura de (4,5-difluoro-2-nitro-fenil)-metanol (Exemplo 72f, 5,1 g), (4R, 7S)-4-(3-Bromo-5-etóxi-4-hidróxi-fenil)-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolina-3-carbonitrila (Exemplo 72e, 10,0 g) e trifenilfosfina sustentada por polímero (13,5 g, 3 mmol/g de carga) em THF (500 ml), esfriado a 0°C, foi adicionado azodicarboxilato de diisopropila (DIAD) (5,3 ml). Depois de 1,5 hora, a mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado a vácuo. O resíduo foi purificado pela cromatografia em gel de sílica em heptano/acetato de etila 4/1 → 2/3 (v/v) como eluente.

Rendimento: 13,5 g. MS-ESI: $[M + H]^+ = 616,10/618,10$

25 (h). (4R,7S)-4-[4-(2-Amino-4,5-difluoro-benzilóxi)-3-bromo-5-etóxi-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolina-3-carbonitrila

Uma solução de (4R,7S)-4-[3-Bromo-4-(4,5-difluoro-2-nitro-benzilóxi)-5-etoxifenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolino-3-carbonitrila (Exemplo 72 g, 10,6 g) e ácido acético (19,6 ml) em

THF (400 ml) foi esfriado a 0°C. Pó de zinco (27,6 g) foi adicionado em porções sob agitação vigorosa. A mistura foi agitada por 2 horas a 0°C e depois filtrada. Os sólidos foram lavados com diclorometano e os filtrados combinados foram lavados com NaHCO₃ sat. aq. A camada orgânica foi
 5 secada (MgSO₄), filtrada e concentrada a vácuo.

Rendimento: 10,9 g. MS-ESI: [M + H]⁺ = 586,05/588,05

(i). N,N-{2-[2-Bromo-4-((4R,7S)-3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-4,5-difluoro-fenil}-bismetanossulfonamida

10 Uma solução de (4R,7S)-4-[4-(2-Amino-4,5-difluoro-benzilóxi)-3-bromo-5-etoxifenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolino-3-carbonitrila (Exemplo 72 h, 10,9 g) e trietilamina (11,9 ml) em diclorometano (140 ml), esfriada a 0°C, foi tratada com cloreto de metanossulfonila (3,3 ml). Depois de agitar por 2 horas a 0°C, a mistura foi
 15 diluída com ácido clorídrico 0,2 N e extraída com diclorometano. A camada orgânica foi lavada com NH₄Cl sat. aq., secada (MgSO₄), filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado pela cromatografia em gel de sílica em heptano/acetato de etila 7/3 → 2/5 (v/v) como eluente.

Rendimento: 11,0 g. MS-ESI: [M + H]⁺ = 742,08/744,08

20 (j). N-{2-[2-Bromo-4-((4R,7S)-3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-4,5-difluoro-fenil}-metanossulfonamida

N,N-{2-[2-Bromo-4-((4R,7S)-3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-4,5-difluoro-fenil}-
 25 bismetanossulfonamida (Exemplo 72 i, 11,0 g) foi dissolvida em dioxano (190 ml) e tratada com NaOH 2 N (80 ml). Depois de 2 horas a mistura foi extinta com ácido clorídrico 2 N e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com NH₄Cl sat. aq., secada (MgSO₄), filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado pela cromatografia em gel de

sílica em tolueno/acetona 1/0 → 3/1 (v/v) como eluente.

Rendimento: 7,98 g. MS-ESI: $[M + H]^+ = 664,06/666,06$; HPLC anal. $R_t = 17,18$ min (Método 8)

Pureza quiral: 99,2 % (levorrotatório ou -) (Método 9)

5 Exemplo 73

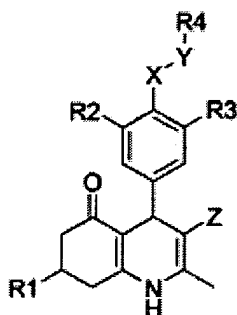
Atividade agonística dos compostos no receptor de FSH humano expressado nas células CHO

A atividade agonística dos compostos no receptor de FSH humano foi testada em células do Ovário do Hamster Chinês (CHO) estavelmente transfectadas com o receptor FSII humano e cotransfectadas com um elemento responsivo a cAMP (CRE)/promotor que direciona a expressão de um gene repórter da luciferase de vagalume. A ligação do composto ao receptor FSII ligado a Gs resultará em um aumento de cAMP, que por sua vez induzirá uma transativação aumentada da construção repórter da luciferase. a atividade da luciferase foi quantificada usando um contador de luminescência. Os compostos foram testados na faixa de concentração de 0,1 nM a 10 μ M. Este ensaio foi usado para determinar a EC_{50} (concentração de composto de teste que causa estimulação da luciferase semi-máxima (50 %)) e eficácia dos compostos comparada com FSH humano recombinante. Para isto, o programa do software XLfit (Excel versão 2.0, fundamentado em 30, ID Business Solutions Limited) foi usado.

Os compostos de todos os exemplos tiveram uma atividade (EC_{50}) de menos do que 10^{-6} M. Alguns dos compostos, tais como aqueles dos exemplos 1, 3, 5, 7, 11, 15, 17, 22, 23, 24, 25, 34, 38, 39, 42, 50, 51, 54, 56, 58, 62 e 72 mostraram um EC_{50} de menos do que 10^{-8} M.

REIVINDICAÇÕES

1. Derivado de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexaidroquinolina ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que está de acordo com a Fórmula I,



Fórmula I

5 em que

R^1 é alquila (1-6C), alquenila (2-6C) ou alquinila (2-6C);

R^2 , R^3 são independentemente halogênio, alquila (1-4C), alquenila (2-4C), alquinila (2-4C), alcóxi (1-4C), alquenilóxi (3-4C) ou alquinilóxi (3-4C);

10 R^4 é fenila ou heteroarila (2-5C), ambos substituídos com R^7 e opcionalmente substituído no anel (hetero)aromático com um ou mais substituintes selecionados de hidróxi, amino, halogênio, nitro, trifluorometila, ciano, alquila (1-4C), alcóxi (1-4C), alquila (1-4C) tio e (di)alquila (1-4C) amino;

15 R^7 é H, alquila (1-4C) tio, alquila (1-4C) sulfonila, (di)alquila (1-4C) amino, R^8R^9 - amino, $R^{10}R^{11}$ -aminocarbonila, $R^{12}R^{13}$ -amino alquila (1-4C) carbonilamino, $R^{14}R^{15}$ -aminoalquila (1-4C), R^{16} -óxi, $R^{17}R^{18}$ -aminocarbonilalcóxi (1-4C), R^{19} -oxialquila (1-4C), R^{19} -oxicarbonilalquila (1-4C), $R^{20}R^{21}$ -aminossulfonila, R^{20} -oxissulfonila, aminoiminometila, (di)alquila
20 (1-4C) aminoiminometila ou heterocicloalquila (2-6C) iminometila, trifluorometilsulfonila; R^{23} -oxicarbonila, R^{23} -carbonila ou $R^{23}R^{24}$ -aminocarbonila;

R^8 é H ou alquila (1-4C);

R^9 é alquila (1-4C) sulfonila, alquila (1-6C) carbonila, alquenila (2-6C) carbonila, alquinila (2-6C) carbonila, cicloalquila (3-6C) carbonila, cicloalquila (3-6C)alquila (1-4C) carbonila, alcóxi (1-4C) carbonila, alquenilóxi (3-4C) carbonila, alquinilóxi (3-4C) carbonila, (di)alquila (1-4C) aminocarbonila, heterocicloalquila (2-6C) carbonila, alquila (5-8C), cicloalquila (3-6C), cicloalquila (3-6C) alquila (1-4C), (di)alquila (1-4C)-amino alquila (2-4C), heterocicloalquila (2-6C) alquila (2-4C) ou fenilcarbonila, fenilsulfonila, fenilalcóxi (1-4C) alquila (1-4C) carbonila, fenilalquila (1-4C), heteroarila (2-5C) carbonila, heteroarila (2-5C) sulfonila, heteroarila (2-5C) alquila (1-4C), opcionalmente substituído no anel (hetero)aromático com um ou mais substituintes selecionados de hidróxi, amino, halogênio, nitro, trifluorometila, ciano, alquila (1-4C), alcóxi (1-4C) ou (di)alquila (1-4C) amino;

R^{10} é H ou alquila (1-4C);

R^{11} é hidroxialquila (2-4C), aminoalquila (2-4C), alcóxi (1-4C) alquila (2-4C) ou (di)- alquila (1-4C) amino alquila (2-4C); ou

$R^{10}R^{11}$ em $R^{10}R^{11}$ -aminocarbonila pode ser unido em um anel heterocicloalquenila (4-6C) ou um anel heterocicloalquila (2-6C) substituído com um ou mais substituintes selecionados de alquila (1-4C), alcóxi (1-4C) alquila (1-4C) e hidroxialquila (1-4C);

R^{12} , R^{13} são independentemente H, alquila (1-6C), alquenila (2-6C), alquinila (2-6C), cicloalquila (3-6C), hidroxialquila (2-4C), alcóxi (1-4C) alquila (2-4C), cicloalquila (3-6C) alquila (1-4C), heterocicloalquila (2-6C) alquila (1-4C), aminoalquila (2-4C), (di)-alquila (1-4C) amino alquila (2-4C) ou fenilalquila (1-4C), heteroarila (2-5C) alquila (1-4C), opcionalmente substituído no anel (hetero)aromático com um ou mais substituintes selecionados de hidróxi, amino, halogênio, nitro, trifluorometila, ciano, alquila (1-4C), alcóxi (1-4C) e (di)alquila (1-4C) amino; ou

$R^{12}R^{13}$ em $R^{12}R^{13}$ -amino alquila (1-4C) carbonilamino pode ser

unido em um anel heterocicloalquenila (4-6C) ou um anel heterocicloalquila (2-6C), opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados de alquila (1-4C), alcóxi (1-4C) alquila (1-4C) e hidroxialquila (1-4C);

R^{14}, R^{15} são independentemente H, alquila (1-6C),
 5 heterocicloalquila (2-6C) alquila (1-4C), cicloalquila (3-6C) alquila (1-4C),
 alcóxi (1-4C) alquila (2-4C), hidroxialquila (2-4C), (di)alquila (1-4C) amino
 alquila (2-4C), aminoalquila (2-4C), alcóxi (1-4C) carbonilalquila (1-4C),
 alquila (1-6C) carbonila, cicloalquila (3-6C) carbonila, alcóxi (1-4C)
 carbonila, alquenilóxi (3-4C) carbonila, (di)alquila (1-4C) aminocarbonila,
 10 heterocicloalquila (2-6C) carbonila ou heteroarila (2-5C) alquila (1-4C),
 fenilalquila (1-4C), heteroarila (2-5C) carbonila, fenilcarbonila,
 opcionalmente substituído no anel (hetero)aromático com um ou mais
 substituintes selecionados de hidróxi, amino, halogênio, nitro, trifluorometila,
 ciano, alquila (1-4C) ou alcóxi (1-4C), (di)alquila (1-4C) amino; ou

15 $R^{14}R^{15}$ em $R^{14}R^{15}$ -amino alquila (1-4C) pode ser unido em um
 anel heterocicloalquenila (4-6C) ou um anel heterocicloalquila (2-6C),
 opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados de
 alquila (1-4C), alcóxi (1-4C) alquila (1-4C) e hidroxialquila (1-4C);

R^{16} é heterocicloalquila (2-6C) alquila (1-4C), (di)alquila (1-
 20 4C) amino alquila (2-4C), alcóxi (2-4C) alquila (1-4C), hidroxialquila (2-4C),
 aminoalquila (2-4C), hidroxicarbonilalquila (1-4C), alcóxi (1-4C)
 carbonilalquila (1-4C), alcóxi (1-4C) carbonila, alquenilóxi (3-4C) carbonila,
 alquinilóxi (3-4C) carbonila, (di)-alquila (1-4C) aminocarbonila,
 heterocicloalquila (2-6C) carbonila ou fenilalquila (1-4C), heteroarila (2-5C)
 25 alquila (1-4C), opcionalmente substituído no anel (hetero)aromático com um
 ou mais substituintes selecionados de hidróxi, amino, halogênio, nitro,
 trifluorometila, ciano, alquila (1-4C), alcóxi (1-4C) e (di)alquila (1-4C)
 amino;

R^{17}, R^{18} são independentemente H, alquila (1-6C), cicloalquila

(3-6C) alquila (1-4C), alcóxi (1-4C) alquila (2-4C), hidroxialquila (2-4C), aminoalquila (2-4C), (di)alquila (1-4C) amino alquila (2-4C), heterocicloalquila (2-6C) alquila (2-4C) ou fenilalquila (1-4C), heteroarila (2-5C) alquila (1-4C), opcionalmente substituído no anel (hetero)aromático com um ou mais substituintes selecionados de hidróxi, amino, halogênio, nitro, trifluorometila, ciano, alquila (1-4C), alcóxi (1-4C) e (di)alquila (1-4C) amino; ou

$R^{17}R^{18}$ em $R^{17}R^{18}$ -aminocarbonilalcóxi (1-4C) pode ser unido em um anel heterocicloalquenila (4-6C) ou um anel heterocicloalquila (2-6C), opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados de alquila (1-4C), alcóxi (1-4C) alquila (1-4C) e hidroxialquila (1-4C);

R^{19} é H ou alquila (1-6C);

R^{20}, R^{21} são independentemente H, alquila (1-6C), alquenila (1-6C), alquinila (1-6C) ou alcóxi (1-4C) alquila (1-4C); ou

$R^{20}R^{21}$ em $R^{20}R^{21}$ -aminossulfonila pode ser unido em um anel heterocicloalquenila (4-6C) ou um anel heterocicloalquila (2-6C), opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados de alquila (1-4C), alcóxi (1-4C) alquila (1-4C) e hidroxialquila (1-4C);

X é O ou $N-R^{22}$;

Y é CH_2 , $C(O)$ ou SO_2 ;

Z é CN ou NO_2 ;

R^{22} é H, alquila (1-4C);

R^{23}, R^{24} são independentemente H, alquila (1-4C), alquenila (2-4C), alquinila (2-4C), cicloalquila (3-6C), cicloalquila (3-6C) alquila (1-4C), heterocicloalquila (2-6C), heterocicloalquila (2-6C) alquila (1-4C), alcóxi (1-4C) carbonilalquila (1-4C), (di)alquila (1-4C) aminocarbonila alquila (1-4C) ou fenilaminocarbonilalquila (1-4C), heteroarila (2-5C) aminocarbonilalquila (1-4C), fenila, heteroarila (2-5C), fenilalquila (1-4C), heteroarila (2-5C) alquila (1-4C), opcionalmente substituído no (hetero)átomo com um ou mais

substituintes selecionados de hidróxi, amino, halogênio, nitro, trifluorometila, ciano, alquila (1-4C), alquênica (2-4C), alquinila (2-4C), alcóxi (1-4C) e (di)alquila (1-4C) amino; ou

$R^{23}R^{24}$ em $R^{23}R^{24}$ -aminocarbonila pode ser unido em um anel heterocicloalquênica (4-6C) ou um anel heterocicloalquila (2-6C), opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados de alquila (1-4C), alcóxi (1-4C) alquila (1-4C) e hidroxialquila (1-4C); com a condição de que os compostos da fórmula I em que X é O, R^4 é fenila e R^7 é selecionado de H, alquila (1-4C) tio, alquila (1-4C) sulfonila, dialquila (1-4C) amino, R^{23} -oxicarbonila, R^{23} -carbonila e $R^{23}R^{24}$ -aminocarbonila, e os compostos da fórmula I em que X é O, R^4 é heteroarila (2-5C) e R^7 é H ou (di)alquila (1-4C) amino, são excluídos.

2. Derivado de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexaidroquinolina de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^1 é alquila (1-6C).

3. Derivado de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexaidroquinolina de acordo com as reivindicações 1 e 2, caracterizado pelo fato de que R^2 é halogênio.

4. Derivado de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexaidroquinolina de acordo com as reivindicações de 1 a 3, caracterizado pelo fato de que R^3 é alcóxi (1-4C).

5. Derivado de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexaidroquinolina de acordo com as reivindicações de 1 a 4, caracterizado pelo fato de que Z é CN.

6. Derivado de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexaidroquinolina de acordo com as reivindicações de 1 a 5, caracterizado pelo fato de que X é O.

7. Derivado de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexaidroquinolina de acordo com as reivindicações de 1 a 6, caracterizado pelo fato de que Y é CH_2 .

8. Derivado de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexaidroquinolina de

acordo com as reivindicações de 1 a 7, caracterizado pelo fato de que R^7 é R^8R^9 -amino, $R^{10}R^{11}$ -aminocarbonila, $R^{12}R^{13}$ -amino alquila (1-4C) carbonilamino, $R^{14}R^{15}$ -amino alquila (1-4C) ou $R^{17}R^{18}$ -aminocarbonilalcóxi (1-4C).

5 9. Derivado de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexaidroquinolina de acordo com as reivindicações de 1 a 8, caracterizado pelo fato de que

R^8 é H;

R^9 é alquila (1-4C) sulfonila, alquila (1-6C) carbonila, cicloalquila (3-6C) carbonila, alcóxi (1-4C) carbonila, alquenilóxi (3-4C) carbonila, (di)alquila (1-4C) amino-carbonila, heterocicloalquila (2-6C) carbonila ou fenilcarbonila, fenila alcóxi (1-4C) alquila (1-4C) carbonila, heteroarila (2-5C) carbonila, heteroarila (2-5C) sulfonila ou heteroarila (2-5C) alquila (1-4C), opcionalmente substituído no anel (hetero)-aromático com um ou mais substituintes selecionados de, halogênio ou alcóxi (1-4C);

15 R^{10} é H ou alquila (1-4C);

R^{11} é hidroxialquila (2-4C), aminoalquila (2-4C), alcóxi (1-4C) alquila (2-4C) ou (di)-alquila (1-4C) amino alquila (2-4C); ou

$R^{10}R^{11}$ em $R^{10}R^{11}$ -aminocarbonila pode ser unido em um anel hetero-cicloalquenila (4-6C) ou um anel heterocicloalquila (2-6C),
20 opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados de alquila (1-4C);

R^{12}, R^{13} são independentemente H, alquila (1-6C), cicloalquila (3-6C), hidroxialquila (2-4C), alcóxi (1-4C) alquila (2-4C), heterocicloalquila (2-6C) alquila (1-4C) ou (di)-alquila (1-4C) aminoalquila (2-4C) ou fenil
25 alquila (1-4C) ou heteroarila (2-5C) alquila (1-4C), opcionalmente substituído no anel (hetero)aromático com um ou mais substituintes selecionados de halogênio; ou

$R^{12}R^{13}$ em $R^{12}R^{13}$ -amino alquila (1-4C) carbonilamino pode ser unido em um anel heterocicloalquenila (4-6C) ou um anel

heterocicloalquila (2-6C), opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados de alquila (1-4C) ou hidroxialquila (1-4C);

R^{14}, R^{15} são independentemente H, alquila (1-6C), hidroxialquila (2-4C), alcóxi (1-4C) carbonilalquila (1-4C), alquila (1-6C) carbonila, ciclo-alquila (3-6C) carbonila, alcóxi (1-4C) carbonila, heteroarila (2-5C) alquila (1-4C), heteroarila (2-5C) carbonila ou fenilcarbonila;

R^{16} é heterocicloalquila (2-6C) alquila (1-4C), (di)alquila (1-4C) amino alquila (2-4C), alcóxi (2-4C) alquila (1-4C), hidroxicarbonilalquila (1-4C), alcóxi (1-4C) carbonilalquila (1-4C); ou fenil alquila (1-4C) ou heteroarila (2-5C) alquila (1-4C), opcionalmente substituído no anel (hetero)aromático com um ou mais substituintes selecionados de halogênio ou alcóxi (1-4C);

R^{17}, R^{18} são independentemente H, alquila (1-6C), cicloalquila (3-6C) alquila (1-4C), alcóxi (1-4C) alquila (2-4C) ou heterocicloalquila (2-6C) alquila (2-4C); ou

fenil alquila (1-4C) ou heteroarila (2-5C) alquila (1-4C), opcionalmente substituído no anel (hetero)aromático com um ou mais substituintes selecionados de halogênio; ou

$R^{17}R^{18}$ em $R^{17}R^{18}$ aminocarbonilalcóxi (1-4C) pode ser unido em um anel heterocicloalquenila (4-6C) ou um anel heterocicloalquila (2-6C), opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados de alquila (1-4C) ou hidróxi alquila (1-4C).

10. Derivado de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexaidroquinolina de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que R^7 é R^8R^9 -amino.

11. Derivado de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexaidroquinolina de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que R^8 é H e R^9 é alquila (1-4C) sulfonila.

12. Derivado de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexaidroquinolina

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que são selecionados do grupo de

N-{3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidroquinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}-3,4,5-trimetóxi-benzamida;

5 N-{3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidroquinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}-2-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-acetamida;

N-{3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidroquinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}-2-[4-(2-hidróxi-etil)-

10 piperazin-1-il]-acetamida;

4-{3-Bromo-4-[3-(3,6-diidro-2H-piridino-1-carbonil)-benzilóxi]-5-etóxi-fenil}-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolino-3-carbonitrila;

15 3-[Bis-(2-metóxi-etil)-amino]-N-{3-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}propionamida;

2-{3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenóxi}-N,N-dimetil-acetamida;

20 4-{3-Bromo-5-etóxi-4-[3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etóxi)-benzilóxi]-fenil}-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolina-3-carbonitrila;

{2-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}-amida do ácido furan-2-carboxílico;

N-{2-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidroquinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}-acrilamida;

25 {2-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}-amida do ácido ciclopropano-carboxílico;

Éster metílico do ácido 2-[2-bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidroquinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil]-carbâmico; 1-

{2-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidroquinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}-3-metil-uréia

Éster metílico do ácido {3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidroquinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-piridin-2-il}-

5 carbâmico

4-(3-Bromo-5-etóxi-4-{3-[(1H-imidazol-4-ilmetil)-amino]-benzilóxi}-fenil)-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolina-3-carbonitrila;

N-{3-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidroquinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil}-metanossulfonamida;

10 Éster alílico do ácido {4-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidroquinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-fenil]-carbâmico;

4-[3-Bromo-5-etóxi-4-(1-metanossulfonil-1H-pirrol-2-ilmetóxi)-fenil]-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolina-3-carbonitrila;

4-[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidroquinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-N-metil-benzamidina;

15 4-{3-Bromo-5-etóxi-4-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-fenil}-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolino-3-carbonitrila;

N-(2-{[2-Bromo-4-(3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidroquinolin-4-il)-6-etóxi-fenilamino]-metil}-fenil)-metanossulfonamida;

20 4-{3-Bromo-4-[2-(ciclopropilmetil-amino)-benzilóxi]-5-etóxi-fenil-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolina-3-carbonitrila;

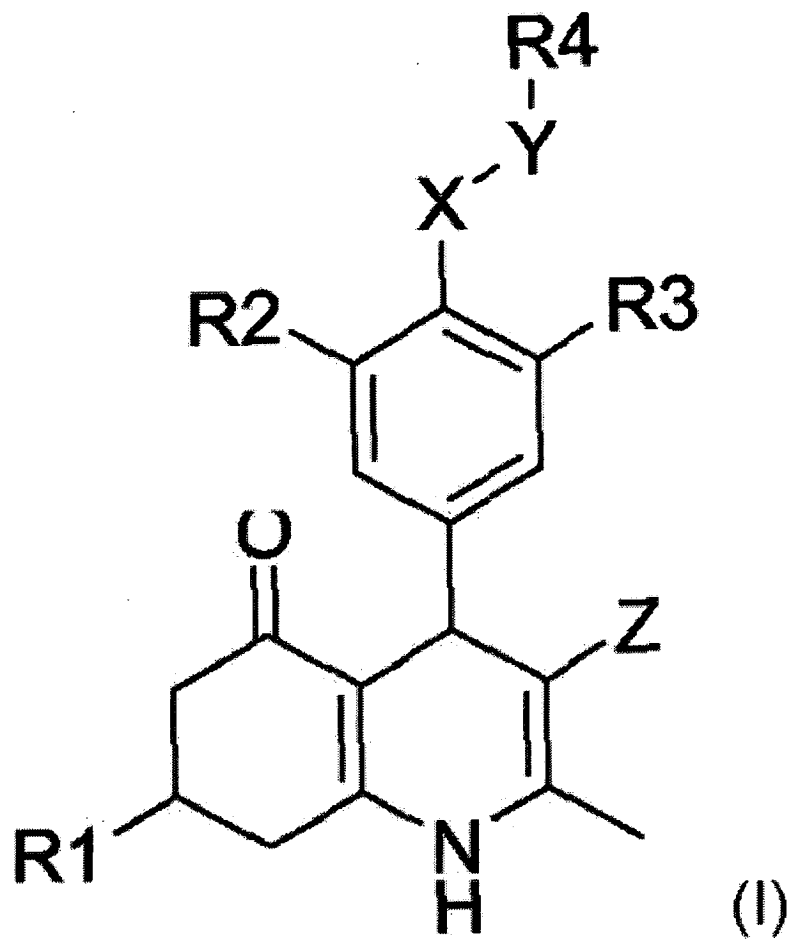
ou N-{2-[2-Bromo-4-((4R,7S)-3-ciano-2-metil-5-oxo-7-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolin-4-il)-6-etóxi-fenoximetil]-4,5-difluoro-fenil]-metanossulfonamida

25 13. Derivado de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexaidroquinolina de acordo com as reivindicações de 1 a 12, caracterizado pelo fato de que é para o uso em terapia.

14. Composição farmacêutica, caracterizado pelo fato de que compreendem um derivado de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolina

como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 12, e auxiliares farmacêuticamente adequados.

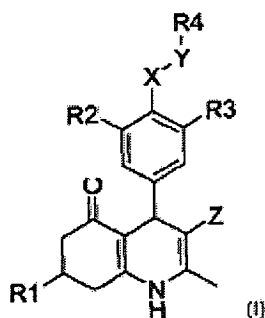
- 5 15. Uso do derivado de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexaidroquinolina como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 12 ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para o tratamento de distúrbios de fertilidade.



RESUMO

“DERIVADO DE 4-FENIL-5-OXO-1,4,5,6,7,8-HEXAIDROQUINOLINA
OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO,
COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DO DERIVADO DE 4-FENIL-
5-OXO-1,4,5,6,7,8-HEXAIDRO-QUINOLINA OU UM SAL OU
SOLVATO FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO”

A presente invenção diz respeito aos derivados de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexaidroquinolina de acordo com a Fórmula I,



Fórmula I

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R¹ é alquila (1-6C), alquenila (2-6C) ou alquinila (2-6C); R², R³ são independentemente halogênio, alquila (1-4C), alquenila (2-4C), alquinila (2-4C), alcóxi (1-4C), alquenilóxi (3-4C) ou alquinilóxi (3-4C); R⁴ é fenila ou heteroarila (2-5C), ambos substituídos com R⁷ e opcionalmente substituídos no anel (hetero)aromático com um ou mais substituintes selecionados de hidróxi, amino, halogênio, nitro, trifluorometila, ciano, alquila (1-4C), alcóxi (1-4C), alquila (1-4C) tio e (di)-alquila (1-4C) amino. A invenção também diz respeito às composições farmacêuticas que compreendem os ditos derivados, assim como ao uso destes derivados de 4-fenil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexaidroquinolina em terapia, mais especificamente para o tratamento de infertilidade.