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

(11) PI 0511321-0 B1

(22) Data do Depósito: 24/06/2005

(45) Data de Concessão: 26/03/2019

(54) Título: MODULADORES DE TRANSPORTADORES DE CASSETE DE LIGAÇÃO DE ATP, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E SEUS USOS

(51) Int.Cl.: C07D 401/12; C07D 215/56; C07D 417/12; C07D 405/12; C07D 409/12; (...).

(30) Prioridade Unionista: 03/03/2005 US 60/658,219; 11/03/2005 US 60/661,311; 13/12/2004 US 60/635,674; 22/11/2004 US 60/630,127; 24/06/2004 US 60/582,676.

(73) Titular(es): VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED.

(72) Inventor(es): SARAH S. HADIDA RUAH; ANNA R. HAZLEWOOD; PETER D. J. GROOTENHUIS; FREDERICK F. VAN GOOR; ASHVANI K. SINGH; JINGLAN ZHOU; JASON MCCARTNEY.

(86) Pedido PCT: PCT US2005022768 de 24/06/2005

(87) Publicação PCT: WO 2006/002421 de 05/01/2006

(85) Data do Início da Fase Nacional: 26/12/2006

(57) Resumo: MODULADORES DE TRANSPORTADORES DE CASSETE DE LIGAÇÃO DE ATP. A presente invenção refere-se a moduladores de transportadores de Cassete de Ligação de ATP ("ABC") ou fragmento deste, incluindo reguladores de condutância de Transmembrana de Fibrose Cística, composições deste, e métodos com isto. A presente invenção da mesma forma se refere aos métodos de tratar doenças mediadas por transportador de ABC empregando-se tais moduladores.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"MODULADORES DE TRANSPORTADORES DE CASSETE DE LIGAÇÃO DE ATP, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E SEUS USOS".**

REFERÊNCIA CRUZADA AOS PEDIDOS RELACIONADOS

O presente pedido reivindica prioridade sob 35 U.S.C. § 119 ao Pedido Provisório dos Estados Unidos No. 60/582.676, depositado em 24 de junho de 2004 e intitulado "MODULATORS OF ATP-BINDING CASSETE TRANSPORTERS", Pedido Provisório dos Estados Unidos No. 60/630.127, depositado em 22 de Novembro de 2004 e intitulado "MODULATORS OF ATP-BINDING CASSETE TRANSPORTERS", Pedido Provisório dos Estados Unidos No. 60/635.674, depositado em 13 de dezembro de 2004 e intitulado "MODULATORS OF ATP-BINDING CASSETE TRANSPORTERS", Pedido Provisório dos Estados Unidos No. 60/658.219, depositado em 3 de março de 2005 e intitulado "MODULATORS OF ATP-BINDING CASSETE TRANSPORTERS", e Pedido Provisório dos Estados Unidos No. 60/635.674, depositado em 11 de março de 2005 e intitulado "MODULATORS OF ATP-BINDING CASSETE TRANSPORTERS", os teores inteiros de cada dentre o pedido acima sendo incorporados aqui por referência.

CAMPO TÉCNICO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se aos moduladores de transportadores de Cassete de Ligação de ATP ("ABC") ou fragmentos destes, incluindo regulador de condutância de transmembrana de fibrose cística ("CFTR"), composições destes, e métodos também. A presente invenção da mesma forma refere-se aos métodos de tratar doenças mediadas por transportador de ABC empregando tais moduladores.

ANTECEDENTE DA INVENÇÃO

Transportadores de ABC são uma família de proteínas de transportador de membrana que regulam o transporte de uma ampla variedade de agentes farmacológicos, drogas potencialmente tóxicas e xenobióticos, bem como ânions. Transportadores de ABC são proteínas de membrana homólogas que ligam e empregam trifosfato de adenosina celular (ATP) para suas atividades específicas. Alguns destes transportadores foram descobertos como proteínas de resistência de multidroga (como a glicoproteína de

MDR1-P ou a proteína de resistência de multidroga, MRP1), defendendo células de câncer malignas contra agentes quimioterapêuticos. Até esta data, 48 Transportadores ABC foram identificados e agrupados em 7 famílias com base em sua identidade de seqüência e função.

Transportadores de ABC regulam uma variedade de papéis fisiológicos importantes dentro do corpo e fornecem a defesa contra compostos ambientais prejudiciais. Por causa disto, eles representam alvos de droga potenciais importantes para o tratamento de doenças associadas com defeitos no transportador, prevenção de transporte de droga fora da célula alvo e intervenção em outras doenças nas quais a modulação da atividade de transportador de ABC pode ser benéfica.

Um membro da família do transportador de ABC geralmente associado com doença é o canal de ânion mediado por cAMP/ATP, CFTR. CFTR é expresso em uma variedade de tipos de células, incluindo células epiteliais secretoras e absorventes, onde regula o fluxo de ânion pela membrana, bem como a atividade de outros canais de íon e proteínas. Em células epiteliais, o funcionamento normal de CFTR é crítico para a manutenção do transporte de eletrólito ao longo do corpo, incluindo tecido digestivo e respiratório. CFTR é composto de aproximadamente 1480 aminoácidos que codificam uma proteína preparada de uma repetição *tandem* de domínios de transmembrana, cada qual contendo seis hélices de transmembrana e um domínio de ligação de nucleotídeo. Os dois domínios de transmembrana são ligados por um domínio regulador (R), polar, grande com sítios de fosforilação múltiplos que regulam a atividade de canal e tráfego celular.

O CFTR de codificação de gene foi identificado e seqüenciado (Veja, Gregory, R. J. e outros (1990) *Nature,* 347:382-386; Rich, D. P. e outros, (1990) Nature 347: 358-362), (Riordan, J. R. e outros (1989) *Science,* 245:1066-1073). Um defeito neste gene causa mutações em CFTR que resulta em fibrose cística ("CF"), a doença genética fatal mais comum em humanos. Fibrose cística afeta aproximadamente uma em cada 2.500 crianças nos Estados Unidos. Dentro da população dos Estados Unidos geral, até 10 milhões de pessoas levam uma única cópia do gene defeituoso sem efeitos

insatisfatórios aparentes. Ao contrário, indivíduos com duas cópias do gene associado a CF sofrem dos efeitos fatais e debilitantes de CF, incluindo doença pulmonar crônica.

Em pacientes com fibrose cística, mutações em CFTR endogenamente expresso em epitélios respiratórios levam à segregação de ânion apical reduzida causando um desequilíbrio no transporte de fluido e íon. A diminuição resultante no transporte de ânion contribui para o acúmulo de muco realçado no pulmão e as infecções microbianas acompanhantes que no final das contas causam morte em pacientes com CF. Além da doença respiratória, pacientes com CF tipicamente sofrem de problemas gastrointestinais e insuficiência pancreática que, se deixada sem tratar, resulta na morte. Além deste, a maioria dos homens com fibrose cística é estéril a e a fertilidade é diminuída entre as mulheres com fibrose cística. Ao contrário dos efeitos graves de duas cópias do gene associado a CF, indivíduos com uma única cópia do gene associado a CF exibe resistência aumentada à cólera e à desidratação resultante da diarréia – talvez explicando a freqüência relativamente alta do gene de CF dentro da população.

Análise de seqüência do gene de CFTR dos cromossomos de CF tem revelado uma variedade de mutações causadoras de doença (Cutting, G. R. e outros, (1990) Nature 346:366-369; Dean, M. e outros (1990) Cell 61: 863:870; e Kerem, B-S. e outros (1989) Science 245:1073-1080; Kerem, B-S e outros (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87: 8447-8451). Até esta data, > 1000 mutações causadoras de doença no gene de CF foram identificadas (http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/). A mutação mais predominante é uma deleção de fenilalanina na posição 508 da seqüência de aminoácido de CFTR e é geralmente chamada como ΔF508-CFTR. Esta mutação ocorre em aproximadamente 70% dos casos de fibrose cística e está associada com uma doença grave.

A deleção do resíduo 508 em ΔF508-CFTR impede a proteína nascente de reduplicar corretamente. Isto resulta na incapacidade da proteína mutante de encerrar o ER, e trafegar à membrana de plasma. Como um resultado, o número de canais presentes na membrana é muito menos ob-

servado em células que expressam CFTR tipo silvestre. Além do tráfego prejudicado, a mutação resulta na obstrução de canal defeituoso. Junto, o número reduzido de canais na membrana e a obstrução defeituosa levam ao transporte de ânion reduzido através dos epitélios levando ao íon defeituoso e transporte de fluido. (Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4: 2709-2727). Estudos têm mostrado, entretanto, que os números reduzidos de ΔF508-CFTR na membrana são funcionais, embora menos do que CFTR tipo silvestre. (Dalemans e outros, (1991), Nature Lond. 354: 526-528; Denning e outros, supra; Pasyk e Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270: 12347-50). Além deste ΔF508-CFTR, outras mutações causadoras de doença em CFTR que resultam no tráfego defeituoso, síntese e/ou obstrução de canal podem ser supra- ou infra-reguladas para alterar a segregação de ânion e modificar a gravidade e/ou progresso da doença.

Embora CFTR transporte uma variedade de moléculas além de ânions, está claro que este papel (o transporte de ânions) representa um elemento em um mecanismo importante de transportar íons e água pelo epitélio. Os outros elementos incluem o canal de Na^+ epitelial, EnaC, co-transportador de $Na^+/2Cl^-/K^+$, bomba de Na^+-K^+-ATPase e os canais de K^+ de membrana basolateral, que são responsáveis pela captação de cloreto na célula.

Estes elementos trabalham juntos para alcançar o transporte direcional pelo epitélio por meio da expressão seletiva e localização dentro da célula. A absorção de cloreto ocorre pela atividade coordenada de ENaC e CFTR presentes na membrana apical e bomba de Na^+-K^+-ATPase e canais de Cl expressos na superfície basolateral da célula. Transporte ativo secundário de cloreto dos lados luminais leva ao acúmulo de cloreto intracelular, que pode em seguida deixar passivamente a célula por meio de canais de Cl^-, resultando em um transporte vetorial. O arranjo de co-transportador de $Na^+/2Cl^-/K^+$, bomba de Na^+-K^+-ATPase e os canais de K^+ de membrana basolateral sobre a superfície basolateral e CFTR no lado luminal coordenada a segregação do cloreto por meio de CFTR no lado luminal. Porque a água nunca é provavelmente ativa por si própria, seu fluxo pelos epitélios

depende de gradientes osmóticos transepiteliais minúsculos gerados pelo fluxo em massa de sódio e cloreto.

Além de fibrose cística, a modulação de atividade de CFTR pode ser benéfica para outras doenças não causadas diretamente por mutações em CFTR, tal como doenças secretoras e outras doenças de reduplicação de proteína mediadas por CFTR. Estas incluem, porém não são limitadas a, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), doença do olho seco e Síndrome de Sjögren. COPD é caracterizada por limitação de fluxo de ar que é progressivo e não totalmente reversível. A limitação do fluxo de ar é devido à hipersecreção de muco, enfisema e bronquiolite. Ativadores de CFTR tipo silvestre ou mutante oferecem um tratamento potencial de hipersecreção de muco e liberação mucociliar prejudicada que é comum na COPD. Especificamente, a segregação de ânion crescente pelo CFTR pode facilitar o transporte de fluido no líquido da superfície da via aérea para hidratar o muco e viscosidade de fluido periciliar otimizada. Isto levaria à liberação mucociliar realçada e uma redução nos sintomas associados com a COPD. A doença do olho seco é caracterizada por uma diminuição na produção aquosa da lágrima e perfis de mucina, proteína e lipídio de película anormais. Há muitas causas de olho seco, algumas das quais incluem envelhecimento, cirurgia de olho Lasik, artrite, medicamentos, queimaduras químicas/térmicas, alergias e doenças, tais como fibrose cística e síndrome de Sjögrens. A secreção de ânion crescente por meio de CFTR realçaria o transporte de fluido das células endoteliais córneas e glândulas secretoras que cercam o olho para aumentar a hidratação da córnea. Isto ajudaria a aliviar os sintomas associados com a doença de olho seco. A síndrome de Sjögrens é uma doença autoimune na qual o sistema imune ataca as glândulas produtoras de umidade ao longo do corpo, incluindo o olho, boca, pele, tecido respiratório, fígado, vagina e intestino. Sintomas, incluem, olho seco, boca e vagina, bem como doença pulmonar. A doença está da mesma forma associada com artrite reumatóide, lúpus sistêmico, esclerose sistêmica e polimiposite/dermatomiosite. Acredita-se que o tráfego de proteína defeituosa cause a doença, para qual as opções de tratamento são limitadas. Moduladores de

atividade de CFTR podem hidratar os vários órgãos afligidos pela doença e ajudar a elevar os sintomas associados.

Como discutido acima, é acreditado que a deleção do resíduo 508 em ΔF508-CFTR impede a proteína nascente de reduplicar corretamente, resultando na incapacidade desta proteína mutante encerrar o ER, e tráfego à membrana do plasma. Como um resultado, quantidades insuficientes da proteína madura estão presentes na membrana de plasma e transporte de cloreto dentro dos tecidos epiteliais é significativamente reduzido. De fato, este fenômeno celular de processo de ER defeituoso de transportadores de ABC pela maquinaria de ER, foi mostrado ser a base subjacente não apenas para doenças de CF, mas para uma ampla faixa de outras doenças isoladas e herdadas. Os dois modos que a maquinaria de ER podem funcionar mal é por perda do acoplamento para exportação de ER das proteínas que levam à degradação ou pelo acúmulo de ER destas proteínas defeituosas/mal-reduplicadas [Aridor M, e outros, Nature Med., 5 (7), pp 745-751 (1999); Shastry, B.S., e outros, Neurochem. Internacional, 43, pp 1-7 (2003); Rutishauser, J., e outros, Swiss Med Wkly, 132, pp 211-222 (2002); Morello, JP e outros, TIPS, 21, pp. 466- 469 (2000); Bross P., e outros, Human Mut., 14, pp. 186 - 198 (1999)]. As doenças associadas com a primeira classe de mau-funcionamento de ER são fibrose cística (devido a ΔF508-CFTR mal-reduplicado como discutido acima), enfisema hereditário (devido a α1-antitripsina; variantes de não Piz), hemocromatose hereditário, deficiências de coagulação-fibrinólise, tal como deficiência da proteína C, angioedema hereditário Tipo 1, deficiências no processamento de lipídio, tal como hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia Tipo 1, abetalipoproteinemia, doença de armazenamento lisossômico, tal como doença de célula I/pseudo-Hurler, Mucopolissacaridoses (devido às enzimas de processamento lisossômico), Sandhof/Tay-Sachs (devido à β-hexosaminidase), Crigler-Najjar tipo II (devido à UDP-glucuronila-sialyc-transferase), poliendocrinopatia/hiperinsulemia, Diabetes melito (devido ao receptor de insulina), nanismo de Laron (devido ao receptor do hormônio de crescimento), deficiência de mileoperoxidase, hipoparatiroidismo primário (devido ao pré- pró-

paratormônio), melanoma (devido à tirocinase). As doenças associadas com a classe posterior de mau funcionamento de ER são Glicanose CDG tipo 1, enfisema hereditário (devido à α1-Antitripsina (variante de PiZ), hipertireoidismo congênito, osteogênese imperfeita (devido ao pró-colágeno Tipo I, II, IV), hipofibrinogenemia hereditária (devido ao fibrinogênio), deficiência de ACT (devido à α1-antiquimotripsina). Diabetes insípido (DI), DI neurofisário (devido ao hormônio de vasopressina/receptor de V2), DI neprogênico (devido a aquaporina II), síndrome do Dente de Charcot-Marie (devido a proteína de mielina periférica 22), doença de Perlizaeus- Merzbacher, doença neurodegenerativa, tal como doença de Alzheimer (devido a βAPP e presenilinas), doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, paralisia supranuclear progressiva, doença de Pick, vários distúrbios neurológicos de poliglutamina tal como Huntington, ataxia espinocerebelar tipo I, atrofia muscular espinal e bulbar, *dentatorubal pallidoluisian*, e distrofia miotônica, bem como encefalopatias espongiforme, tal como doença de Creutzfeldt-Jakob hereditária (devido ao defeito de processamento de proteína de príon), doença de Fabri (devido a α-galactosidase lisossômica A) e síndrome de Straussler-Scheinker (devido ao defeito de processamento de Prp).

Além disso, a supra-regulação de atividade de CFTR, reduzindo a secreção de ânion por moduladores de CFTR pode ser benéfica para o tratamento de diarréias secretórias, em que o transporte de água epitelial é dramaticamente aumentado como um transporte de cloreto ativado por secretagogos. O mecanismo envolve elevação de cAMP e estímulo de CFTR.

Embora haja numerosas causas de diarréia, as conseqüências principais das doenças diarréicas, resultantes do transporte de cloreto excessivo são comuns a todos, e inclui desidratação, acidose, crescimento prejudicado e morte.

Diarréias agudas e crônicas representam um problema médico principal em muitas áreas do mundo. Diarréia é igualmente um fator significante em desnutrição e a causa principal de morte (5.000.000 mortes/ano) em crianças com menos do que cinco anos de idade.

Diarréias secretoras são da mesma forma uma condição perigo-

sa em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e doença inflamatória intestinal crônica (IBD). 16 milhões de viajantes para países em desenvolvimento de nações industrializadas todos os anos desenvolvem diarréia, com a gravidade e vários casos de diarréia variando dependendo do país e área de viagem.

Diarréia em animais de celeiro e animais de estimação tal como vacas, porcos e cavalos, ovelhas, cabras, gatos e cachorros, da mesma forma conhecida como *scours*, é uma causa principal de morte nestes animais. Diarréia pode resultar em qualquer transição principal, tal como desmame ou movimento físico, bem como com respeito a uma variedade de infecções bacterianas ou virais e geralmente ocorre dentro das primeiras horas da vida do animal.

A bactéria causadora da diarréia mais comum é E. Coli. enterotoxogênica (ETEC) tendo o antígeno de pêlo K99. Causas virais comuns de diarréia incluem rotavírus e coronavírus. Outros agentes infecciosos incluem *criptosporidium, giardia lamblia, e salmonella*, entre outros.

Sintomas de infecção rotaviral incluem excreção de fezes aguadas, desidratação e fraqueza. Coronavírus causa uma doença mais severa nos animais recém-nascidos, e tem uma taxa de mortalidade mais alta do que infecção rotaviral. Entretanto, freqüentemente um animal jovem pode ser infectado com mais do que um vírus ou com uma combinação de microorganismos virais e bacterianos de uma vez. Isto dramaticamente aumenta a gravidade da doença.

Desta maneira, há uma necessidade quanto aos moduladores de uma atividade transportadora de ABC, e composições destes, que podem ser empregados para modular a atividade do transportador de ABC na membrana celular de um mamífero.

Há uma necessidade quanto aos métodos de tratar doenças mediadas de transportador de ABC empregando tais moduladores de atividade de transportador de ABC.

Há uma necessidade quanto aos métodos de modular uma atividade de transportador de ABC em uma membrana celular *ex vivo* de um

mamífero.

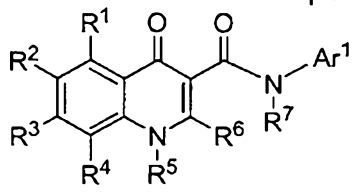
Há uma necessidade quanto aos moduladores de atividade de CFTR que podem ser empregados para modular a atividade de CFTR na membrana celular de um mamífero.

Há uma necessidade quanto aos métodos de tratar doenças mediadas por CFTR empregando tais moduladores de atividade de CFTR.

Há uma necessidade quanto aos métodos de modular atividade de CFTR em uma membrana celular *ex vivo* de um mamífero.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Foi agora constatado que compostos desta invenção, e composições farmaceuticamente aceitáveis destes, são úteis como moduladores de atividade transportadora de ABC. Estes compostos têm a fórmula geral I:



I

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, em que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 e Ar^1, e são geralmente descritos e em classes e subclasses acima.

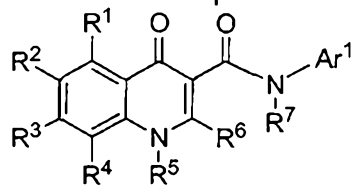
Estes compostos e composições farmaceuticamente aceitáveis são úteis para tratar ou diminuir a gravidade de uma variedade de doenças, distúrbios ou condições, incluindo, porém não limitadas a, fibrose cística, enfisema Hereditário, hemocromatose Hereditária, deficiências de Coagulação-Fibrinólise, tal como deficiência da Proteína C, angioedema hereditário Tipo 1, deficiências no processamento de Lipídio, tal como hipercolesterolemia Familiar, quilomicronemia Tipo 1, Abetalipoproteinemia, doenças de armazenamento Lisossômico, tal como doença de célula I/Pseudo-Hurler, Mucopolissacaridoses, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar tipo II, Poliendocrinopatia/Hiperinsulemia, Diabetes melito, nanismo de Laron, deficiência de Mileoperoxidase, hipoparatiroidismo Primário, Melanoma, Glicanose CDG tipo 1, enfisema Hereditário, hipertireoidismo Congênito, Osteogênese imperfeita, hipofibrinogenemia Hereditária, deficiência de ACT, Diabetes insípido (DI), DI Neurofisário, DI Neprogênico, Síndrome do dente de Charcot-Marie, do-

ença de Perlizaeus-Merzbacher, doenças neurodegenerativas, tais como doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose lateral Amiotrófica, paralisia supranuclear Progressiva, doença de Pick, vários distúrbios neurológicos de poliglutamina, tais como Huntington, ataxia Espinocerebelar tipo I, atrofia muscular e bulbar e Espinal, *Dentatorubal pallidoluisian* e distrofia Miotônica, bem como encefalopatias espongiforme, tal como doença de Creutzfeldt-Jakob Hereditária, doença de Fabry, síndrome de Straussler-Scheinker, COPD, doença de olho seco e doença de Sjogren.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

I. Descrição Geral dos Compostos da Invenção:

A presente invenção refere-se aos compostos da fórmula I úteis como moduladores da atividade de transportador de ABC:



I

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que:

Ar^1 é um anel monocíclico aromático de 5 - 6 membros tendo 0 - 4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, em que o referido anel é opcionalmente fundido em um anel monocíclico ou bicíclico, aromático, parcialmente insaturado ou saturado de 5 – 12 membros, em que cada anel contém 0 - 4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, em que Ar^1 tem substituintes de m, cada qual independentemente selecionados dentre - WR^W;

W é uma ligação ou é uma cadeia de C_1-C_6 alquilideno opcionalmente substituída em que até duas unidades de metileno de W são opcionalmente e independentemente substituídas por -CO-, -CS-, -COCO-, -CONR'-, -CONR'NR'-, -CO_2-, -OCO-, -NR'CO_2-, -O-, -NR'CONR'-, -OCONR'-,

-NR'NR', -NR'NR'CO-, -NR'CO-, -S-, -SO, -SO_2-, -NR'-, -SO_2NR'-, NR'SO_2- ou

-$NR'SO_2NR'$-;

R^W é independentemente R', halo, NO_2, CN, CF_3 ou OCF_3;

m é 0 - 5;

cada dentre R^1, R^2, R^3, R^4 e R^5 é indendentemente -X-R^x;

X é uma ligação ou é uma cadeia de C_1-C_6 alquilideno opcionalmente substituída em que até duas unidades de metileno de X são opcionalmente e independentemente substituídas por -CO-, -CS-, -COCO-, -CONR'-, -CONR'NR'-, -CO_2-, -OCO-, -NR'CO_2-, -O-, -NR'CONR'-, -OCONR'-, -NR'NR', -NR'NR'CO-, -NR'CO-, -S-, -SO, -SO_2-, -NR'-, -SO_2NR'-, $NR'SO_2$-, ou -$NR'SO_2NR'$-;

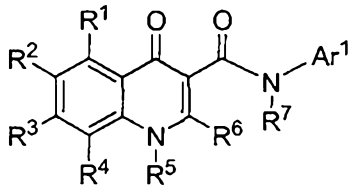
R^X é independentemente R', halo, NO_2, CN, CF_3 ou OCF_3;

R^6 é hidrogênio, CF_3, -OR', -SR' ou um grupo de C_{1-6} alifático opcionalmente substituído;

R^7 é hidrogênio ou um grupo de C_{1-6} alifático opcionalmente substituído com -X-R^X;

R' é independentemente selecionado a partir de hidrogênio ou um grupo opcionalmente substituído selecionado de um grupo de C_1-C_8 alifático, um anel monocíclico saturado, parcialmente insaturado ou completamente insaturado de 3 - 8 membros tendo 0 - 3 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio ou enxofre ou um sistema de anel bicíclico saturado, parcialmente insaturado ou completamente insaturado de 8 - 12 membros tendo 0 - 5 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre; ou duas ocorrências de R são tomadas juntas com o(s) átomo (s) ao(s) qual(ais) ele(s) é(são) ligados para formar um anel monocíclico ou bicíclico saturado, parcialmente insaturado ou completamente insaturado de 3 - 12 membros opcionalmente substituído tendo 0 - 4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre.

Em certas outras modalidades, compostos de fórmula I são fornecidos:



I

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que:

Ar^1 é um anel monocíclico aromático de 5 - 6 membros tendo 0 - 4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, em que o referido anel é opcionalmente fundido em um anel monocíclico ou bicíclico, aromático, parcialmente insaturado ou saturado de 5 – 12 membros, em que cada anel contém 0 - 4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, em que Ar^1 tem substituintes de m, cada qual independentemente selecionados dentre $-WR^W$;

W é uma ligação ou é uma cadeia de C_1-C_6 alquilideno opcionalmente substituída em que até duas unidades de metileno de W são opcionalmente e independentemente substituídas por -CO-, -CS-, -COCO-, -CONR'-, -CONR'NR'-, $-CO_2-$, -OCO-, $-NR'CO_2-$, -O-, -NR'CONR'-, -OCONR'-, -NR'NR', -NR'NR'CO-, -NR'CO-, -S-, -SO, $-SO_2-$, -NR'-, $-SO_2NR'-$, $NR'SO_2-$, $-NR'SO_2NR'-$;

R^W é independentemente R', halo, NO_2, CN, CF_3 ou OCF_3;

m é 0 - 5;

cada dentre R^1, R^2, R^3, R^4 e R^5 é independentemente $-X-R^x$;

X é uma ligação ou é uma cadeia de C_1-C_6 alquilideno opcionalmente substituída em que até duas unidades de metileno de X são opcionalmente e independentemente substituídas por -CO-, -CS-, -COCO-, -CONR'-, -CONR'NR'-, $-CO_2-$, -OCO-, $-NR'CO_2-$, -O-, -NR'CONR'-, -OCONR'-, -NR'NR', -NR'NR'CO-, -NR'CO-, -S-, -SO, $-SO_2-$, -NR'-, $-SO_2NR'-$, $NR'SO_2-$, ou $-NR'SO_2NR'-$;

R^X é independentemente R', halo, NO_2, CN, CF_3 ou OCF_3;

R^6 é hidrogênio, CF_3, -OR', -SR' ou um grupo de C_{1-6} alifático opcionalmente substituído;

R^7 é hidrogênio ou um grupo de C_{1-6} alifático opcionalmente substituído com $-X-R^X$;

R' é independentemente selecionado a partir de hidrogênio ou um grupo opcionalmente substituído selecionado de um grupo de C_1-C_8 alifático, um anel monocíclico saturado, parcialmente insaturado ou completamente insaturado de 3 - 8 membros tendo 0 - 3 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio ou enxofre ou um sistema de anel bicíclico saturado, parcialmente insaturado ou completamente insaturado de 8 - 12 membros tendo 0 - 5 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre; ou duas ocorrências de R' são tomadas juntas com o(s) átomo (s) ao(s) qual(ais) ele(s) é(são) ligado(s) para formar um anel monocíclico ou bicíclico saturado, parcialmente insaturado ou completamente insaturado de 3 - 12 membros opcionalmente substituído tendo 0 - 4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre;

contanto que:

i) quando R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 e R^7 forem hidrogênio, em seguida Ar^1 não é fenila, 2-metoxifenila, 4-metoxifenila, 2-metilfenila, 2,6-diclorofenila, 2,4-diclorofenila, 2-bromofenila, 4-bromofenila, 4-hidroxifenila, 2,4-dinitrofenila, fenila de ácido 3,5-dicarboxílico, 2,4-dimetilfenila, 2,6-dimetilfenila, 2-etilfenila, 3-nitro-4-metilfenila, fenila de ácido 3-carboxílico, 2-fluorofenila, 3-fluorofenila, 3-trifluorometilfenila, 3-etoxifenila, 4-clorofenila, 3-metoxifenila, 4-dimetilaminofenila, 3,4-dimetilfenila, 2-etilfenila ou 4-etoxicarbonilfenila;

ii) quando R^1, R^2, R^3, R^5, R^6 e R^7 forem hidrogênio e R^4 for metóxi, em seguida Ar^1 não é 2-fluorofenila ou 3-fluorofenila;

iii) quando R^1, R^3, R^4, R^5, R^6 e R^7 forem hidrogênio, R^2 for 1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-1-ila, em seguida Ar^1 não é 3-trifluorometilfenila;

iv) quando R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 e R^7 forem hidrogênio, R^6 for metila, em seguida Ar^1 não é fenila;

v) quando R^1, R^4, R^5, R^6 e R^7 forem hidrogênio, R^2 e R^3, tomados juntos, forem metilenodióxi, em seguida Ar^1 não é 4-clorofenila, 4-bromofenila, 4-nitrofenila, 4-carboetoxifenila, 6-etóxi-benzotiazol-2-ila, 6-carboetóxi-benzotiazol-2-ila, 6-halo-benzotiazol-2-ila, 6-nitro-benzotiazol-2-ila ou 6-tiociano-benzotiazol-2-ila.

vi) quando R^1, R^4, R^5, R^6 e R^7 forem hidrogênio, R^2 e R^3, tomados juntos, forem metilenodióxi, em seguida Ar^1 não é fenila 4-substituída em que o referido substituinte é $-SO_2NHR^{XX}$, em que R^{XX} é 2-piridinila, 4-metila-2-pirimidinila, 3,4-dimetila-5-isoxazolila;

vii) quando R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 e R^7 forem hidrogênio, em seguida Ar^1 não é tiazol-2-ila, 1*H*-1,2,4-triazol-3-ila ou 1*H*-1,3,4-triazol-2-ila;

viii) quando R^1, R^2, R^3, R^5, R^6 e R^7 for hidrogênio e R^4 for CF_3, OMe, cloro, SCF_3 ou OCF_3, em seguida Ar^1 não é 5-metila-1,2-oxazol-3-ila, tiazol-2-ila, 4-fluorofenila, pirimidin-2-ila, 1-metila-1,2-(*1H*)-pirazol-5-ila, piridina-2-ila, fenila, N-metila-imidazol-2-ila, imidazol-2-ila, 5-metila-imidazol-2-ila, 1,3-oxazol-2-ila ou 1,3,5-(*1H*)-triazol-2-ila;

ix) quando cada qual dentre R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 e R^7 for hidrogênio, em seguida Ar^1 não é pirimidin-2-ila, 4,6-dimetila-pirimidin-2-ila, 4-metóxi-6-metila-1,3,5-triazin-2-ila; 5-bromo-piridin-2-ila, piridin-2-ila ou 3,5-dicloro-piridin-2-ila;

x) quando cada qual dentre R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 e R^7 for hidrogênio, R^6 for hidróxi, em seguida Ar^1 não é 2,6-dicloro-4-aminossulfonila-fenila;

xi) quando R^2 ou R^3 for uma N-piperazila, N-piperidila ou N-morfolinila opcionalmente substituída, em seguida Ar^1 não é um anel opcionalmente substituído selecionado a partir de tiazol-2-ila, piridila, fenila, tiadiazolila, benzotiazol-2-ila ou indazolila;

xii) quando R^2 for cicloexilamino opcionalmente substituído, em seguida Ar^1 não é fenila, piridila ou tiadiazolila opcionalmente substituída;

xiii) Ar^1 não é tetrazolila opcionalmente substituída;

xiv) quando cada qual dentre R^2, R^4, R^5, R^6, e R^7 for hidrogênio e R^1 e R^3 igualmente forem simultaneamente CF_3, cloro, metila ou metóxi, em seguida Ar^1 não é 4,5-diidro-1,3-tiazol-2-ila, tiazol-2-ila ou [3,5-

bis(trifluorometila)-*1H*-pirazol-1-ila]fenila;

xv) quando R^1, R^4, R^5, R^6, e R^7 cada qual for hidrogênio, e Ar^1 for tiazol-2-ila, em seguida nem R^2 nem R^3 são isopropila, cloro ou CF_3;

xvi) quando Ar^1 for 4-metoxifenila, 4-trifluorometilfenila, 2-fluorofenila, fenila ou 3-clorofenila, em seguida:

a) quando cada qual dentre R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, e R^7 for hidrogênio, em seguida R^3 não é metóxi; ou

b) quando cada qual dentre R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, e R^7 for hidrogênio, em seguida R^2 não é cloro; ou

c) quando cada qual dentre R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, e R^7 for hidrogênio, R^4 não é metóxi; ou

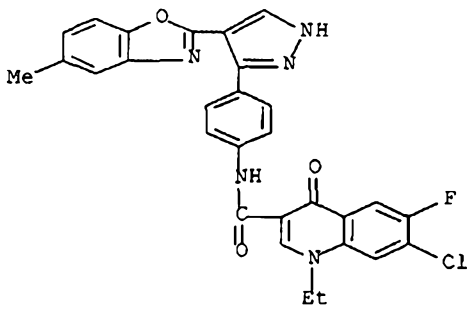
d) quando cada qual dentre R^1, R^3, R^4, R^6, e R^7 for hidrogênio e R^5 for etila, R^2 não é cloro;

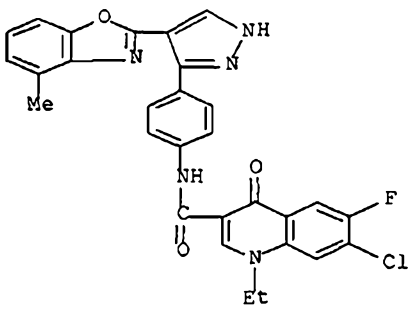
e) quando cada qual dentre R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, e R^7 for hidrogênio, em seguida R^3 não é cloro;

xvi) quando cada qual dentre R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, e R^7 for hidrogênio, e R^2 for CF_3 ou OCF_3, em seguida Ar^1 não é [3,5-bis(trifluorometila)-*1H*-pirazol-1-ila]fenila;

xvii) quando cada qual dentre R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, e R^7 for hidrogênio e R^3 for hidrogênio ou CF_3, em seguida Ar^1 não é uma fenila substituída com $-OCH_2CH_2Ph$, $-OCH_2CH_2$(2-trifluorometila-fenila), $-OCH_2CH_2$-(6,7-dirnetóxi-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-2-ila) ou *1H*-pirazol-3-ila substituída; e

xviii) os dois seguintes compostos são excluídos:





e

2. Compostos e Definições:

Os compostos desta invenção incluem aqueles descritos geral-

mente acima, e são também ilustrados pelas classes, subclasses, e espécies descritas aqui. Quando aqui empregado, as seguintes definições aplicar-se-ão a menos que de outra maneira indicado.

O termo "transportador de ABC" quando aqui empregado significa uma proteína transportadora de ABC ou um fragmento compreendendo pelo menos um domínio de ligação, em que a referida proteína ou fragmento desta está presente *in vivo* ou *in vitro*. O termo "domínio de ligação" quando aqui empregado significa um domínio no transportador de ABC que pode ligar-se a um modulador. Veja, por exemplo, Hwang, T. C. e outros, J. Gen. Phisiol. (1998): 111(3), 477 - 90.

O termo "CFTR" quando aqui empregado significa regulador de condutância de transmembrana de fibrose cística ou uma mutação deste capaz de atividade reguladora, incluindo, porém não limitado a ΔF508 CFTR e G551D CFTR (veja, por exemplo, http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/, para mutações de CFTR).

O termo "modular" quando aqui empregado significa aumentar ou diminuir por uma quantidade mensurável.

Para propósitos desta invenção, os elementos químicos são identificados de acordo com a Tabela Periódica dos Elementos, versão de CAS, Handbook of Chemistry e Physics, 75° Ed. Adicionalmente, princípios gerais de química orgânica são descritos em "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, e "March's Advanced organic Chemistry", 5ª Ed., Ed.: Smith, M.B. e March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, os teores totais dos quais são por meio destes incorporados por referência.

Como descrito aqui, os compostos da invenção podem opcionalmente ser substituídos com um ou mais substituintes, tal como são geralmente ilustrados acima, ou como exemplificado por classes particulares, subclasses, e espécies da invenção. Será apreciado que a frase "opcionalmente substituídos" seja empregada alternadamente com a frase "substituída ou não substituída." Em geral, o termo "substituído", se precedido pelo termo "opcionalmente" ou não, se refere à substituição de radicais de hidro-

gênio em uma determinada estrutura com o radical de um substituinte especificado. A menos que de outra maneira indicado, um grupo opcionalmente substituído pode ter um substituinte em cada posição adequada do grupo, e quando mais do que uma posição em qualquer determinada estrutura pode ser substituída com mais do que um substituinte selecionado a partir de um grupo especificado, o substituinte pode ser o mesmo ou diferente em cada posição. Combinações de substituintes considerados por esta invenção são preferivelmente aqueles que resultam na formação de compostos quimicamente praticáveis ou estáveis. O termo "estável", quando aqui empregado, se refere a compostos que não são substancialmente alterados quando submetidos às condições para permitir sua produção, detecção, e preferivelmente sua recuperação, purificação, e uso para um ou mais dos propósitos descritos aqui. Em algumas modalidades, um composto estável ou composto quimicamente praticável é um que não é substancialmente alterado quando mantido em uma temperatura de 40°C ou menos, na ausência de umidade ou outras condições quimicamente reativas, durante pelo menos uma semana.

O termo "alifático" ou "grupo alifático", quando aqui empregado, significa uma cadeia linear (isto é, não ramificada) ou ramificada, cadeia de hidrocarboneto substituída ou não substituída que é totalmente saturada ou que contém uma ou mais unidades de insaturação, ou um hidrocarboneto monocíclico ou hidrocarboneto bicíclico que são totalmente saturados ou que contém uma ou mais unidades de insaturação, porém que não é aromática (da mesma forma referido aqui como "carbociclo" "cicloalifática" ou "cicloalquila"), que tem um único ponto de ligação ao restante da molécula. A menos que de outra maneira especificado, grupos alifáticos contêm 1 - 20 átomos de carbono alifáticos. Em algumas modalidades, grupos alifáticos contêm 1 - 10 átomos de carbono alifáticos. Em outras modalidades, grupos alifáticos contêm 1 - 8 átomos de carbono alifáticos. Em ainda outras modalidades, grupos alifáticos contêm 1 - 6 átomos de carbono alifáticos, e em ainda outras modalidades, grupos alifáticos contêm 1 - 4 átomos de carbono alifáticos. Em algumas modalidades, "cicloalifático" (ou "carbociclo" ou "ci-

cloalquila") se refere a um hidrocarboneto de C_3-C_8 monocíclico ou hidrocarboneto de C_8-C_{14} bicíclico ou tricíclico que é totalmente saturado ou que contém uma ou mais unidades de insaturação, porém que não é aromática, a qual tem um único ponto de ligação ao restante da molécula em que qualquer anel individual no referido sistema de anel bicíclico tem 3 - 7 membros. Grupos alifáticos adequados incluem, porém não são limitados a, grupos de alquila, alquenila, alquinila não substituídos ou substituídos lineares ou ramificados e híbridos destes tal como (cicloalquila)alquila, (cicloalquenila)alquila ou (cicloalquila)alquenila. Grupos cicloalifáticos adequados incluem cicloalquila, cicloalquila bicíclica (por exemplo, decalina), bicicloalquila ligado com ponte tal como norbornila ou [2,2,2]biciclo-octila ou tricíclico ligado com ponte tal como adamantila.

O termo "heteroalifático", quando aqui empregado, significa grupos alifáticos em que um ou dois átomos de carbono são independentemente substituídos por um ou mais dentre oxigênio, enxofre, nitrogênio, fósforo ou silicone. Grupos heteroalifáticos podem ser substituídos ou não substituídos, lineares ou ramificados, cíclicos ou acíclicos, e incluem grupos de "heterociclo", "heterociclila", "heterocicloalifáticos", ou "heterocíclicos".

O termo "heterociclo", "heterociclila", "heterocicloalifático", ou "heterocíclico" quando aqui empregado significa sistemas de anel não-aromáticos, monocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos em que um ou mais membros de anel é um heteroátomo independentemente selecionado. Em algumas modalidades, o grupo de "heterociclo", "heterociclila", "heterocicloalifático", ou "heterocíclico" tem três a quatorze membros de anel em que ou mais membros de anel é um heteroátomo independentemente selecionado a partir de oxigênio, enxofre, nitrogênio ou fósforo, e cada anel no sistema contém 3 a 7 membros de anel.

O termo "heteroátomo" significa um ou mais dentre oxigênio, enxofre, nitrogênio, fósforo ou silicone (incluindo, qualquer forma oxidada de nitrogênio, enxofre, fósforo ou silicone; a forma quaternizada de qualquer nitrogênio básico ou; um nitrogênio substituível de um anel heterocíclico, por exemplo, N (como em 3,4-diidro-2*H*-pirrolila), NH (como em pirrolidinila) ou

NR^+ (como em pirrolidinila N-substituída)).

O termo" insaturado", quando aqui empregado, significa que uma parte tem uma ou mais unidades de insaturação.

O termo "alcóxi", ou "tioalquila", quando aqui empregado, se refere a um grupo de alquila, como previamente definido, ligado à cadeia de carbono principal através de um átomo de oxigênio ("alcóxi") ou enxofre ("tioalquila").

O termo "haloalifático" e "haloalcóxi" significa alifático ou alcóxi, como pode ser o caso, substituído com um ou mais átomos de halo. O termo "halogênio" ou "halo" significa F, Cl, Br ou I. Exemplos de haloalifático inclui CHF_2, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-CF_2-$, ou peraloalquila, tal como, $-CF_2CF_3$.

O termo "arila" empregado sozinho ou como parte de uma parte maior como em "aralquila", "aralcóxi", ou "ariloxialquila", se refere aos sistemas de anel monocíclico, bicíclico, e tricíclico tendo um total de cinco a quatorze membros de anel, em que pelo menos um anel no sistema é aromático e em que cada anel no sistema contém 3 a 7 membros de anel. O termo "arila" pode ser empregado alternadamente com o termo "anel de arila". O termo "arila" da mesma forma se refere aos sistemas de anel de heteroarila como definido abaixo.

O termo "heteroarila", empregado sozinho ou como parte de uma parte maior como em "heteroaralquila" ou "heteroarilalcóxi", se refere a sistemas de anel monocíclico, bicíclico, e tricíclico tendo um total de cinco a quatorze membros de anel, em que pelo menos um anel no sistema é aromático, pelo menos um anel no sistema contém um ou mais heteroátomos, e em que cada anel no sistema contém 3 a 7 membros de anel. O termo "heteroarila" pode ser empregado alternadamente com o termo "anel de heteroarila" ou o termo "heteroaromático."

Um grupo de arila (incluindo aralquila, aralcóxi, ariloxialquila e similares) ou heteroarila (incluindo heteroaralquila e heteroarilalcóxi e similares) pode conter um ou mais substituintes. Substituintes adequados no átomo de carbono insaturado de um grupo de arila ou heteroarila são selecionados a partir de halo; $-R^o-$; $-OR^o$; $-SR^o$; 1,2-metileno-dióxi; 1,2-etilenodióxi;

fenila (Ph) opcionalmente substituídos com R^o; -O(Ph) opcionalmente substituída com R^o; $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$, opcionalmente substituída com R^o; -CH=CH(Ph), opcionalmente substituída com R^o; $-NO_2$; -CN; $-N(R^o)_2$; $-NR^oC(O)R^o$; $-NR^oC(O)N(R^o)_2$; $-NR^oCO_2R^o$; $-NR^oNR^oC(O)R^o$; $-NR^oNR^oC(O)N(R^o)_2$; $-NR^oNR^oCO_2R^o$; $-C(O)C(O)R^o$; $-C(O)CH_2C(O)R^o$; $-CO_2R^o$; $-C(O)R^o$; $-C(O)N(R^o)_2$; $-OC(O)N(R^o)_2$; $-S(O)_2R^o$; $-SO_2N(R^o)_2$; $-S(O)R^o$; $-NR^oSO_2N(R^o)_2$; $-NR^oSO_2R^o$; $-C(=S)N(R^o)_2$; $-C(=NH)-N(R^o)_2$; ou $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^o$ em que cada ocorrência independente de R^o é selecionada a partir de hidrogênio, C_{1-6} alifático opcionalmente substituído, um anel de heteroarila ou heterocíclico de 5 - 6 membros não substituídos, fenila, -O(Ph) ou $-CH_2(Ph)$ ou, apesar da definição acima, duas ocorrências independentes de R^o, no mesmo substituinte ou substituintes diferentes, tomados juntos com o(s) átomo(s) o(os) qual(is) cada grupo de R^o é ligado, formam um anel de cicloalquila, heterociclila, arila ou heteroarila de 3 - 8 membros tendo 0 - 3 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Substituintes opcionais no grupo alifático de R^o são selecionados a partir de NH_2, $NH(C_{1-4}$alifático), $N(C_{1-4}$alifático$)_2$, halo, C_{1-4}alifático, OH, $O(C_{1-4}$alifático), NO_2, CN, CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$alifático), O(haloC_{1-4} alifático) ou haloC_{1-4}alifático, em que cada dos grupos de C_{1-4}alifático anteriores de R^o é não substituído.

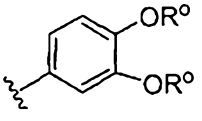
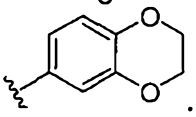
Um grupo alifático ou heteroalifático ou um anel heterocíclico não-aromático pode conter um ou mais substituintes. Substituintes adequados no carbono saturado de um grupo alifático ou heteroalifático ou de um anel heterocíclico não-aromático são selecionados a partir daqueles listados acima para o carbono insaturado de um grupo de arila ou heteroarila e adicionalmente incluem o seguinte: =O, =S, =NNHR*, $=NN(R^*)_2$, =NNHC(O)R*, $=NNHCO_2$ (alquila), $=NNHSO_2$(alquila) ou =NR*, onde cada R* é independentemente selecionado a partir de hidrogênio ou um C_{1-6} alifático opcionalmente substituído. Substituintes opcionais no grupo alifático de R* são selecionados a partir de NH_2, $NH(C_{1-4}$ alifático), $N(C_{1-4}$ alifático$)_2$, halo, C_{1-4} alifático, OH, $O(C_{1-4}$ alifático), NO_2, CN, CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ alifático), O(halo C_{1-4} alifático) ou halo(C_{1-4} alifático), em que cada dos grupos C_{1-4}alifático anterio-

res de R* é não substituído.

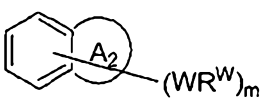
Substituintes opcionais no nitrogênio de um anel heterocíclico não-aromático são selecionados a partir de $-R^+$, $-N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-CO_2R^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-SO_2R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-C(=S)N(R^+)_2$, $-C(=NH)-N(R^+)_2$ ou- $NR^+SO_2R^+$; em que R^+ é hidrogênio, um C_{1-6} alifático opcionalmente substituído, fenila opcionalmente substituída, -O(Ph) opcionalmente substituída, $-CH_2(Ph)$ opcionalmente substituída, $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$ opcionalmente substituída; -CH=CH(Ph) opcionalmente substituída; ou um anel de heteroarila ou heterocíclico de 5-6 membros não substituído tendo um a quatro heteroátomos independentemente selecionados a partir de oxigênio, nitrogênio ou enxofre, ou, apesar da definição acima, duas ocorrências independentes de R^+, no mesmo substituinte ou substituintes diferentes, tomados juntos com o(s) átomo(s) o(s) qual(is) cada grupo de R^+ é ligado, formam anel de cicloalquila, heterociclila, arila ou heteroarila de 3-8 membros tendo 0-3 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Substituintes opcionais no grupo alifático ou o anel de fenila de R^+ são selecionados a partir de NH_2, $NH(C_{1-4}$ alifático), $N(C_{1-4}$ alifático$)_2$, halo, C_{1-4} alifático, OH, $O(C_{1-4}$ alifático), NO_2, CN, CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ alifático), O(halo C_{1-4} alifático) ou halo(C_{1-4} alifático), em que cada dos grupos de C_{1-4}alifático anteriores de R^+ é não substituído.

O termo "cadeia de alquilideno" se refere a uma cadeia de carbono linear ou ramificada que pode ser totalmente saturada ou tem uma ou mais unidades de insaturação e tem dois pontos de ligação ao resto da molécula. O termo "espirocicloalquilideno" se refere a um anel carbocíclico que pode ser totalmente saturado ou pode ter uma ou mais unidades de insaturação e pode ter dois pontos de ligação a partir do mesmo átomo de carbono de anel ao resto da molécula.

Como detalhado acima, em algumas modalidades, duas ocorrências independentes de R^o (ou R^+ ou qualquer outra variável similarmente definida aqui), são tomadas juntas com o(s) átomo(s) a(s) qual(ais) cada variável é ligada para formar um anel de cicloalquila, heterociclila, arila ou heteroarila de 3-8 membros tendo 0-3 heteroátomos independentemente sele-

cionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Anéis exemplares que são formados quando duas ocorrências independentes de R^o (ou R^+ ou qualquer outra variável similarmente definida aqui) são tomadas juntas com o(s) átomo(s) o(s) qual(is) cada variável é ligada incluem, porém não são limitadas ao seguinte: a) duas ocorrências independentes de R^o (ou R^+ ou qualquer outra variável similarmente definida aqui) que são ligadas ao mesmo átomo e são tomadas juntas com aquele átomo para formar um anel, por exemplo, $N(R^o)_2$, onde ambas as ocorrências de R^o são tomadas juntas com o átomo de nitrogênio para formar um grupo de piperidin-1-ila, piperazin-1-ila ou morfolin-4-ila; e b) duas ocorrências independentes de R^o (ou R^+ ou qualquer outra variável similarmente definida aqui) que são ligadas a átomos diferentes e são tomadas juntas com ambos daqueles átomos para formar um anel, por exemplo onde um grupo de fenila é substituído com duas ocorrências de OR^o  estas duas ocorrências de R^o são tomadas juntas com os átomos de oxigênio para as quais elas são ligadas para formar um anel contendo oxigênio de 6 membros fundido:  . Será apreciado que uma variedade de outros anéis pode ser formada quando duas ocorrências independentes de R^o (ou R^+ ou qualquer outra variável similarmente definida aqui) são tomadas juntas com o(s) átomo(s) o(s) qual(is) cada variável é ligada e que os exemplos detalhados acima não estão destinados a ser limitantes.

Uma ligação de substituinte em, por exemplo, um sistema de anel bicíclico, como mostrado abaixo, significa que o substituinte pode ser ligado a qualquer átomo de anel substituível em qualquer anel do sistema de anel bicíclico:



A menos que de outra maneira declarado, estruturas descritas aqui são da mesma forma significada incluir todas as formas isoméricas (por exemplo, enantiomérica, diastereomérica, e geométrica (ou conformacional))

da estrutura; por exemplo, as configurações de R e S para cada centro assimétrico, isômeros de ligação dupla (Z) e (E), e isômeros conformacionais (Z) e (E). Portanto, misturas de isômeros estereoquímicos simples bem como enantioméricos, diastereoméricos, e geométricos (ou conformacionais) dos presentes compostos estão dentro do escopo da invenção.

A menos que de outra maneira declarado, todas as formas tautoméricas dos compostos da invenção estão dentro do escopo da invenção. Por exemplo, quando R^5 em compostos da fórmula I for hidrogênio, os compostos da fórmula I podem existir como tautômeros:

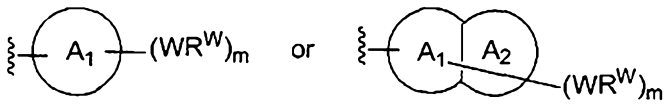


I I

Adicionalmente, a menos que de outra maneira declarado, estruturas descritas aqui são da mesma forma significada incluir compostos que só diferem apenas na presença de um ou mais átomos isotopicamente enriquecidos. Por exemplo, os compostos tendo as presentes estruturas exceto para a substituição de hidrogênio por deutério ou trítio ou a substituição de um carbono por um carbono enriquecido com ^{13}C- ou ^{14}C- estão dentro do escopo desta invenção. Tais compostos são úteis, por exemplo, como sondas ou ferramentas analíticas em ensaios biológicos.

3. Descrição de Compostos Exemplares:

Em algumas modalidades da presente invenção, Ar^1 é selecionado a partir de:



a-i a-ii;

em que o anel A_1 anel monocíclico aromático de 5 - 6 membros tendo 0- 4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre; ou

A_1 e A_2, juntos, são um anel de arila aromático, bicíclico ou tricíclico de 8 - 14, em que cada anel contém 0 - 4 heteroátomos independente-

mente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre.

Em algumas modalidades, A_1 é um anel aromático de 6 membros opcionalmente substituído tendo 0 - 4 heteroátomos, em que o referido heteroátomo é nitrogênio. Em algumas modalidades, A_1 é uma fenila opcionalmente substituída. Ou, A_1 é uma piridila, pirimidinila, pirazinila ou triazinila opcionalmente substituída. Ou, A_1 é uma pirazinila ou triazinila opcionalmente substituída. Ou, A_1 é uma piridila opcionalmente substituída.

Em algumas modalidades, A_1 é um anel aromático de 5 membros opcionalmente substituído tendo 0-3 heteroátomos, em que o referido heteroátomo é nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Em algumas modalidades, A_1 é um anel aromático de 5 membros opcionalmente substituído tendo 1-2 átomos de nitrogênio. Em uma modalidade, A_1 é um anel aromático de 5 membros opcionalmente substituído diferente de tiazolila.

Em algumas modalidades, A_2 é um anel aromático de 6 membros opcionalmente substituído tendo 0 - 4 heteroátomos, em que o referido heteroátomo é nitrogênio. Em algumas modalidades, A_2 é uma fenila opcionalmente substituída. Ou, A_2 é uma piridila, pirimidinila, pirazinila ou triazinila opcionalmente substituída.

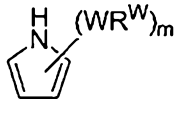
Em algumas modalidades, A_2 é um anel aromático de 5 membros opcionalmente substituído tendo 0 - 3 heteroátomos, em que o referido heteroátomo é nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Em algumas modalidades, A_2 é um anel aromático de 5 membros opcionalmente substituído tendo 1 - 2 átomos de nitrogênio. Em certas modalidades, A_2 é uma pirrolila opcionalmente substituída.

Em algumas modalidades, A_2 é um anel heterocíclico insaturado ou saturado de 5 - 7 membros opcionalmente substituído tendo 1- 3 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, enxofre ou oxigênio. Tais anéis exemplares incluem piperidila, piperazila, morfolinila, tiomorfolinila, pirrolidinila, tetraidrofuranila, etc.

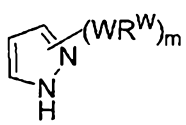
Em algumas modalidades, A_2 é um anel carbocíclico insaturado ou saturado de 5-10 membros opcionalmente substituído. Em uma modalidade, A_2 é um anel carbocíclico saturado de 5-10 membros opcionalmente

substituído. Tais anéis exemplares incluem cicloexila, ciclopentila, etc.

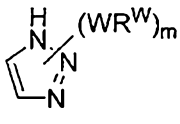
Em algumas modalidades, anel A_2 é selecionado a partir de:



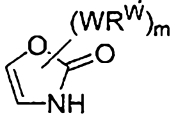
i



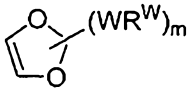
ii



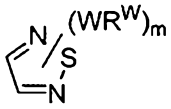
iii



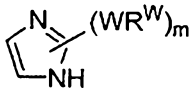
iv



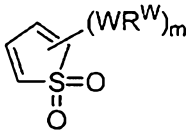
v



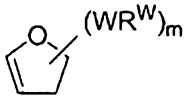
vi



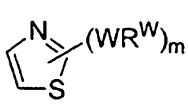
vii



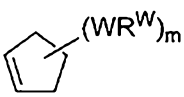
viii



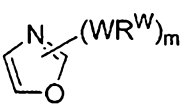
ix



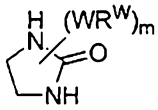
x



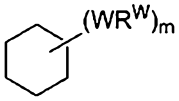
xi



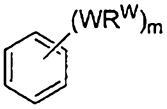
xii



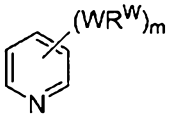
xiii



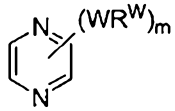
xiv



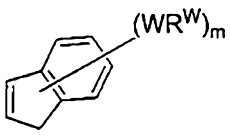
xv



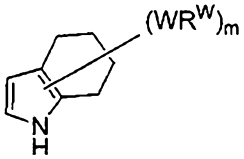
xvi



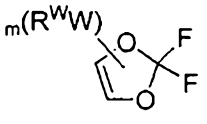
xvii



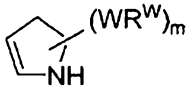
xviii



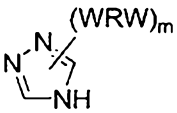
xix



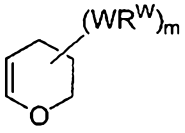
xx



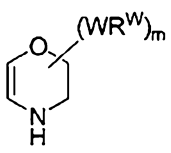
xxi



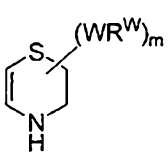
xxii



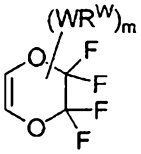
xxiii



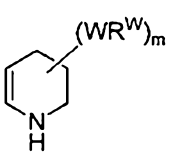
xxiv



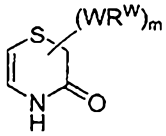
xxv



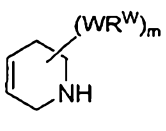
xxvi



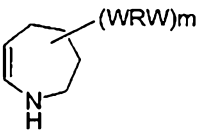
xxviii



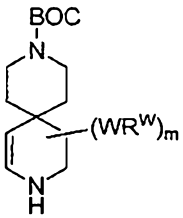
xxix



xxx



xxxi



xxxii;

em que o anel A_2 é fundido ao anel A_1 através de dois átomos de anel adjacentes.

Em outras modalidades, W é uma ligação ou é uma cadeia de C_{1-6} alquilideno opcionalmente substituída em que uma ou duas unidades de metileno são opcionalmente e independentemente substituídas por O, NR', S, SO, SO_2 ou COO, CO, SO_2NR', $NR'SO_2$, C(O)NR', NR'C(O), OC(O), OC(O)NR' e R^W é R' ou halo. Em ainda outras modalidades, cada ocorrência de WR^W é independentemente -C_1-C_3 alquila, C_1-C_3 peraloalquila, -O(C_1-C_3alquila), -CF_3, -OCF_3, -SCF_3, -F, -Cl, -Br, ou -COOR',-COR', -$O(CH_2)_2N(R')$ (R'), -$O(CH_2)N(R')(R')$, -$CON(R')(R')$, -$(CH_2)_2OR'$, -$(CH_2)OR'$, anel aromático monocíclico ou bicíclico opcionalmente substituído, arilsulfona opcionalmente substituída, anel de heteroarila de 5 membros opcionalmente substituído, -$N(R')(R')$, -$(CH_2)_2N(R')(R')$ ou -$(CH_2)N(R')(R')$.

Em algumas modalidades, m é 0. Ou, m é 1. Ou, m é 2. Em algumas modalidades, m é 3. Em ainda outras modalidades, m é 4.

Em uma modalidade, R^5 é X-R^X. Em algumas modalidades R^5 é hidrogênio. Ou, R^5 é um grupo C_{1-8}alifático opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, R^5 é C_{1-4} alifático opcionalmente substituído. Ou, R^5 é benzila.

Em algumas modalidades R^6 é hidrogênio. Ou, R^6 é um grupo C_{1-8}alifático opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, R^6 é C_{1-4}alifático opcionalmente substituído. Em certas outras modalidades, R^6 é -(O-C_{1-4} alifático) ou -(S-C_{1-4} alifático). Preferivelmente, R^6 é -OMe ou -SMe. Em certas outras modalidades, R^6 é CF_3.

Em uma modalidade da presente invenção, R^1, R^2, R^3 e R^4 são simultaneamente hidrogênio. Em outra modalidade, R^6 e R^7 são ambos simultaneamente hidrogênio.

Em outra modalidade da presente invenção, R^1, R^2, R^3, R^4 e R^5 são simultaneamente hidrogênio. Em outra modalidade da presente invenção, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 e R^6 são simultaneamente hidrogênio.

Em outra modalidade da presente invenção, R^2 é X-R^X, em que X é -SO_2NR'-, e R^X é R'; isto é, R^2 é -$SO_2N(R')_2$. Em uma modalidade, os

dois R' aqui tomados juntos formam um anel de 5-7 membros opcionalmente substituído com 0-3 heteroátomos adicionais selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Ou, R^1, R^3, R^4, R^5 e R^6 são simultaneamente são simultaneamente hidrogênio, e R^2 é $SO_2N(R')_2$.

Em algumas modalidades, X é uma ligação ou é uma cadeia de C_{1-6} alquilideno opcionalmente substituída em que uma ou duas unidades de metileno não-adjacentes são opcionalmente e independentemente substituídas por O, NR', S, SO_2 ou COO, CO e R^X é R' ou halo. Em ainda outras modalidades, cada ocorrência de XR^X é independentemente -C_{1-3}alquila, -O(C_{1-3}alquila), -CF_3, -OCF_3, -SCF_3, -F, -Cl, -Br, OH, -COOR', -COR', -$O(CH_2)_2N(R')(R')$, -$O(CH_2)N(R')(R')$, -$CON(R')(R')$, -$(CH_2)_2OR'$, -$(CH_2)OR'$, fenila opcionalmente substituída, -$N(R')(R')$, -$(CH_2)_2N(R')(R')$ ou -$(CH_2)N(R')(R')$.

Em algumas modalidades, R^7 é hidrogênio. Em certas outras modalidades, R^7 é C_{1-4} alifático ramificado ou linear.

Em algumas modalidades, RW é selecionado a partir de halo, ciano, CF_3, CHF_2, $OCHF_2$, Me, Et, $CH(Me)_2$, CHMeEt, n-propila, t-butila, OMe, OEt, OPh, O-fluorofenila, O-difluorofenila, O-metoxifenila, O-tolila, O-benzila, SMe, SCF_3, $SCHF_2$, SEt, CH_2CN, NH_2, NHMe, $N(Me)_2$, NHEt, $N(Et)_2$, $C(O)CH_3$, C(O)Ph, $C(O)NH_2$, SPh, SO_2-(amino-piridila), SO_2NH_2, SO_2Ph, SO_2NHPh, SO_2-N-morfolino, SO_2-N-pirrolidila, N-pirrolila, N-morfolino, $_1$-piperidila, fenila, benzila, (cicloexila-metilamino)metila, 4-metila-2,4-diidro-pirazol-3-ona-2-ila, benzimidazol-2ila, furan-2-ila, 4-metila-4H-[1,2,4]triazol-3-ila, 3-(4'-clorofenila)-[1,2,4] oxadiazol-5-ila, NHC(O)Et, NHC(O)Ph, $NHSO_2Me$, 2-indolila, 5-indolila, $-CH_2CH_2OH$, $-OCF_3$, O-(2,3-dimetilfenila), 5-metilfurila, $-SO_2$-N-piperidila, 2-tolila, 3-tolila, 4-tolila, O-butila, $NHCO_2C(Me)_3$, $CO_2C(Me)_3$, isopropenila, n-butila, O-(2,4-diclorofenila), $NHSO_2PhMe$, O-(3-cloro-5-trifluorometila-2-piridila), fenilidroximetila, 2,5-dimetilpirrolila, $NHCOCH_2C(Me)_3$, O-(2-terc-butila)fenila, 2,3-dimetilfenila, 3,4-dimetilfenila, 4-hidroximetila fenila, 4-dimetilaminofenila, 2-trifluorometilfenila, 3-trifluorometilfenila, 4-trifluorometilfenila, 4-cianometilfenila, 4-isobutilfenila, 3-piridila, 4-piridila, 4-isopropilfenila, 3-

isopropilfenila, 2-metoxifenila, 3-metoxifenila, 4-metoxifenila, 3,4-metilenodioxifenila, 2-etoxifenila, 3-etoxifenila, 4-etoxifenila, 2-metiltiofenila, 4-metiltiofenila, 2,4-dimetoxifenila, 2,5-dimetoxifenila, 2,6-dimetoxifenila, 3,4-dimetoxifenila, 5-cloro-2-metoxifenila, 2-OCF_3-fenila, 3-trifluorometóxi-fenila, 4-trifluorometoxifenila, 2-fenoxifenila, 4-fenoxifenila, 2-fluoro-3-metóxi-fenila, 2,4-dimetóxi-5-pirimidila, 5-isopropila-2-metoxifenila, 2-fluorofenila, 3-fluorofenila, 4-fluorofenila, 3-cianofenila, 3-clorofenila, 4-clorofenila, 2,3-difluorofenila, 2,4-difluorofenila, 2,5-difluorofenila, 3,4-difluorofenila, 3,5-difluorofenila, 3-cloro-4-fluoro-fenila, 3,5-diclorofenila, 2,5-diclorofenila, 2,3-diclorofenila, 3,4-diclorofenila, 2,4-diclorofenila, 3-metoxicarbonilfenila, 4-metoxicarbonila fenila, 3-isopropiloxicarbonilfenila, 3-acetamidofenila, 4-fluoro-3-metilfenila, 4-metanossulfinila-fenila, 4-metanossulfonila-fenila, 4-N-(2-N,N-dimetilaminoetila)carbamoilfenila, 5-acetila-2-tienila, 2-benzotienila, 3-benzotienila, furan-3-ila, 4-metila-2-tienila, 5-ciano-2-tienila, N'-fenilcarbonila-N-piperazinila, $-NHCO_2Et$, $-NHCO_2Me$, N-pirrolidinila, $-NHSO_2(CH_2)_2N$-piperidina, $-NHSO_2(CH_2)_2N$-morfolina, $-NHSO_2(CH_2)_2N(Me)_2$, $CO-CH_2N(Me)COCH_2NHMe$, $-CO_2Et$, O-propila, $-CH_2CH_2NHCO_2C(Me)_3$,ciclopentila, etoxietila, $C(Me)_2CH_2OH$, $C(Me)_2CO_2Et$,-CHOHMe, CH_2CO_2Et, $-C(Me)_2CH_2NHCO_2C(Me)_3$, $O(CH_2)_2OEt$, $O(CH_2)_2OH$, CO_2Me, hidroximetila, 1-metila-1-cicloexila, 1-metila-1-ciclooctila, 1-metila-1-cicloeptila, $C(Et)_2C(Me)_3$, $C(Et)_3$, $CONHCH_2CH(Me)_2$, 2-aminometila-fenila, etenila, 1-piperidinilcarbonila, etinila, cicloexila, 4-metilpiperidinila, $-OCO_2Me$, $-C(Me)_2CH_2NHCO_2CH_2CH(Me)_2$, $-C(Me)_2CH_2NHCO_2CH_2CH_2CH_3$, $-C(Me)_2CH_2NHCO_2Et$, $-C(Me)_2CH_2NHCO_2Me$, $-C(Me)_2CH_2NHCO_2CH_2C(Me)_3$, $-CH_2NHCOCF_3$, $-CH_2NHCO_2C(Me)_3$, $-C(Me)_2CH_2NHCO_2(CH_2)_3CH_3$, $C(Me)_2CH_2NHCO_2(CH_2)_2OMe$, $C(OH)(CF_3)_2$, $-C(Me)_2CH_2NHCO_2CH_2$-tetraidrofurano-3-ila, $C(Me)_2CH_2O(CH_2)_2OMe$ ou 3-etila-2,6-dioxopiperidin-3-ila.

Em uma modalidade, R' é hidrogênio.

Em uma modalidade, R' é um grupo C1-C8 alifático, opcionalmente substituído com até 3 substituintes selecionados a partir de halo, CN, CF_3, CHF_2, OCF_3 ou $OCHF_2$, em que até duas unidades de metileno do refe-

rido C1-C8 alifático é opcionalmente substituída com -CO-, -CONH(C1-C4alquila)-, -CO_2-, -OCO-, -N(C1-C4 alquila)CO_2-, -O-, -N(C1-C4 alquila)CON (C1-C4 alquila)-, -OCON(C1-C4 alquila)-, -N(C1-C4 alquila)CO-, -S-, -N(C1-C4 alquila)-, -N(C1-C4 alquila)SO_2-, ou -N(C1-C4 alquila)SO_2N(C1-C4 alquila)-.

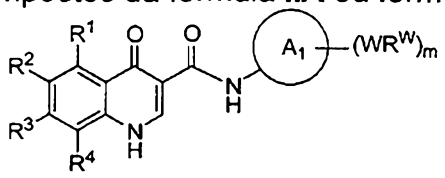
Em uma modalidade, R' é um anel monocíclico totalmente insaturado ou parcialmente insaturado, saturado de 3-8 membros, tendo 0-3 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, em que R' é opcionalmente substituído com até 3 substituintes selecionados a partir de halo, CN, CF_3, CHF_2, OCF_3, $OCHF_2$, C1-C6 alquila, em que até duas unidades de metileno da referida C1-C6 alquila é opcionalmente substituída com -CO-, -CONH(C1-C4 alquila)-, -CO_2-, -OCO-, -N(C1-C4 alquila)CO_2-, -O-, -N(C1-C4 alquila)CON(C1-C4 alquila)-, -OCON(C1-C4 alquila)-, -N(C1-C4 alquila)CO-, -S-, -N(C1-C4 alquila)-, -SO_2N(C1-C4 alquila)-, N(C1-C4 alquila)SO_2-, ou -N(C1-C4 alquila)SO_2N(C1-C4 alquila)-.

Em uma modalidade, R' é um sistema de anel bicíclico totalmente insaturado ou parcialmente insaturado, saturado de 8-12 membros tendo 0-5 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre; em que R' é opcionalmente substituído com até 3 substituintes selecionados a partir de halo, CN, CF_3, CHF_2, OCF_3, $OCHF_2$ ou C1-C6 alquila, em que até duas unidades de metileno da referida C1-C6 alquila é opcionalmente substituída com -CO-, -CONH(C1-C4 alquila)-, -CO_2-, -OCO-, -N(C1-C4 alquila)CO_2-, -O-, -N(C1-C4 alquila)CON(C1-C4 alquila)-, -OCON(C1-C4 alquila)-, -N(C1-C4 alquila)CO-, -S-, -N(C1-C4 alquila)-, -SO_2N(C1-C4 alquila)-, N(C1-C4- alquila)SO_2-, ou N(C1-C4 alquila)SO_2N(C1-C4 alquila)-.

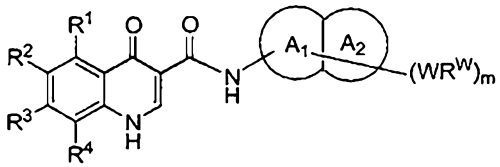
Em uma modalidade, duas ocorrências de R' são tomadas juntas com o(s) átomo(s) o(s) qual(is) eles são ligados para formar um anel bicíclico ou monocíclico totalmente insaturado ou parcialmente insaturado, saturado de 3-12 membros opcionalmente substituído tendo 0-4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, em

que R' é opcionalmente substituído com até 3 substituintes selecionados a partir de halo, CN, CF_3, CHF_2, OCF_3, $OCHF_2$, ou C1-C6 alquila, em que até duas unidades de metileno da referida C1-C6 alquila é opcionalmente substituída com -CO-, -CONH(C1-C4 alquila)-, $-CO_2-$, -OCO-, -N(C1-C4 alquila)CO_2-, -O-, -N(C1-C4 alquila)CON(C1-C4 alquila)-, -OCON(C1-C4 alquila)-, -N(C1-C4 alquila)CO-, -S-, -N(C1-C4 alquila)-, $-SO_2N$(C1-C4 alquila)-, N(C1-C4 alquila)SO_2-, ou -N(C1-C4 alquila)SO_2N(C1-C4 alquila)-.

De acordo com uma modalidade, a presente invenção fornece compostos da fórmula **IIA** ou fórmula **IIB**:

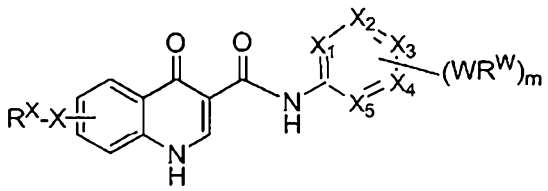


IIA

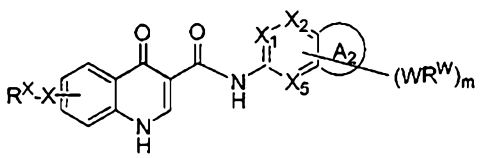


IIB

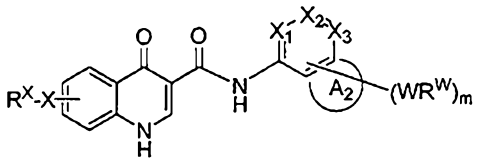
De acordo com outra modalidade, a presente invenção fornece compostos da fórmula **IIIA**, fórmula **IIIB**, fórmula **IIIC**, fórmula **IIID** ou fórmula **IIIE**:



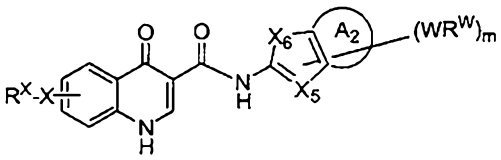
IIIA



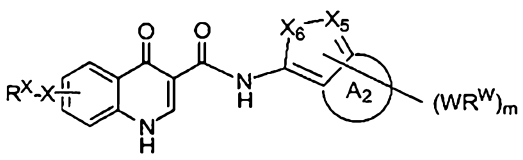
IIIB



IIIC



IIID



IIIE

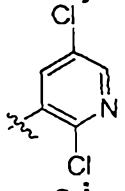
em que cada um dentre X_1, X_2, X_3, X_4, e X_5 é independentemente selecionado a partir de CH ou N; e X_6 é O, S ou NR'.

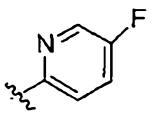
Em uma modalidade, os compostos da fórmula **IIIA**, fórmula **IIIB**, fórmula **IIIC**, fórmula **IIID** ou fórmula **IIIE** têm ocorrências de y de substituinte

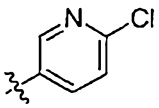
$X\text{-}R^X$, em que y é 0-4. Ou, y é 1. Ou, y é 2.

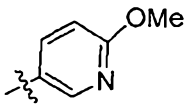
Em algumas modalidades da fórmula **IIIA**, X_1, X_2, X_3, X_4, e X_5, tomados juntos com WR^W e m, são fenila opcionalmente substituída.

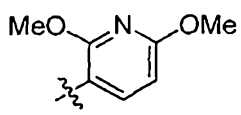
Em algumas modalidades da fórmula **IIIA**, X_1, X_2, X_3, X_4, e X_5 tomados juntos é um anel opcionalmente substituído selecionado a partir de:

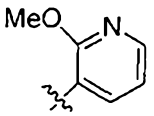

a-i

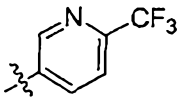

a-ii

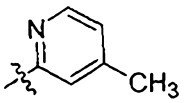

a-iii

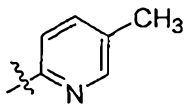

a-iv

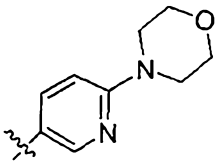

a-v

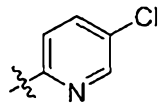

a-vi

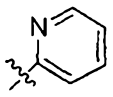

a-vii

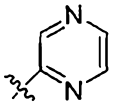

a-viii

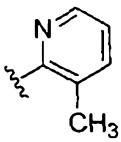

a-ix

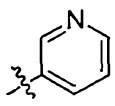

a-x

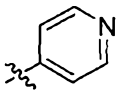

a-xi

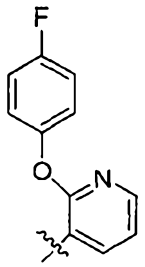

a-xii

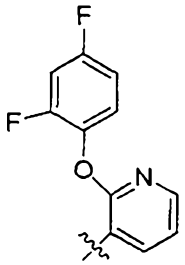

a-xiii

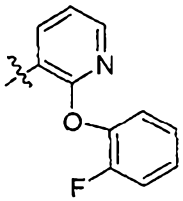

a-xiv

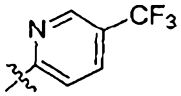

a-xv

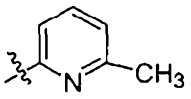

a-xvi

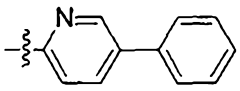

a-xvii

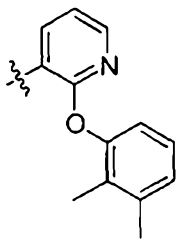

a-xviii

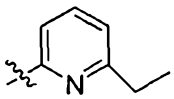

a-xix

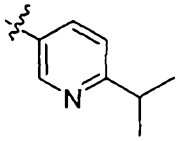

a-xx


a-xxi

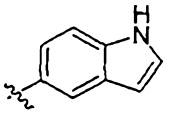

a-xxii

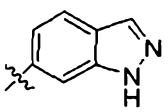

a-xxiii

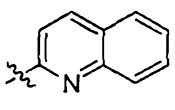

a-xxiv

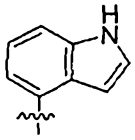

a-xxv

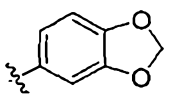
Em algumas modalidades da fórmula **IIIB**, fórmula **IIIC**, fórmula **IIID** ou fórmula **IIIE**, X_1, X_2, X_3, X_4, X_5 ou X_6, tomados juntos com anel A_2 é um anel opcionalmente substituído selecionado a partir de:

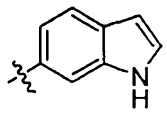

b-i


b-ii

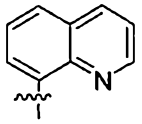

b-iii


b-iv

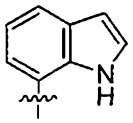

b-v



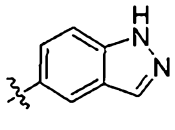
b-vi



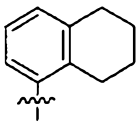
b-vii



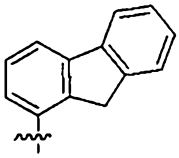
b-viii



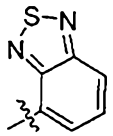
b-ix



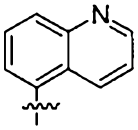
b-x



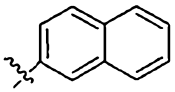
b-xi



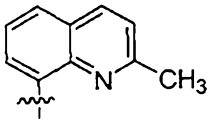
b-xii



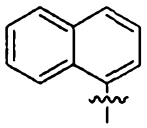
b-xiii



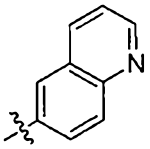
b-xiv



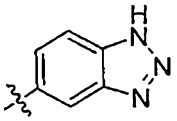
b-xv



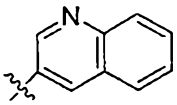
b-xvi



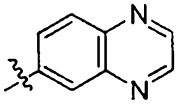
b-xvii



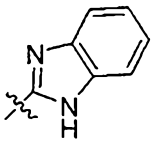
b-xviii



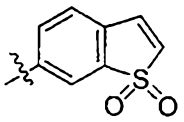
b-xix



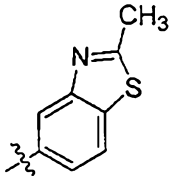
b-xx



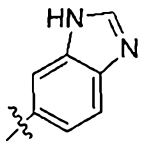
b-xxi



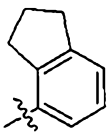
b-xxii



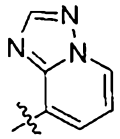
b-xxiii



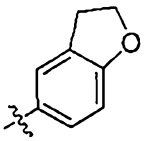
b-xxiv



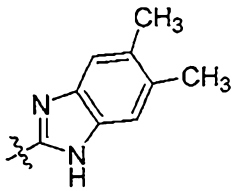
b-xxv



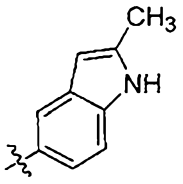
b-xxvi



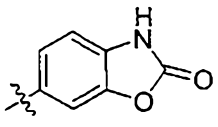
b-xxvii



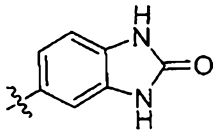
b-xxviii



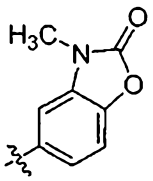
b-xxix



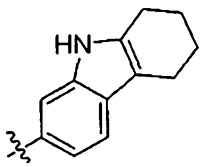
b-xxx



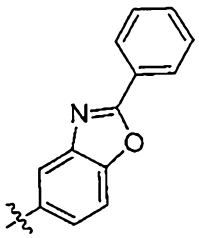
bxxxi



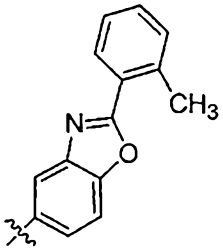
b-xxxii



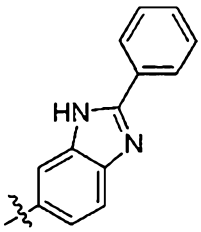
b-xxxiii



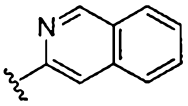
b-xxxiv



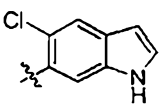
b-xxxv



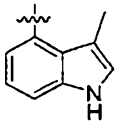
b-xxxvi



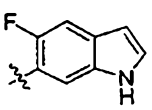
b-xxxvii



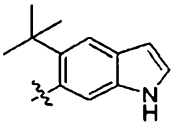
b-xxxviii



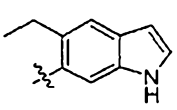
bxxxix



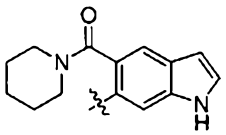
b-xL



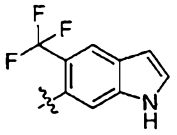
b-xLi



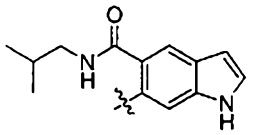
b-xLii



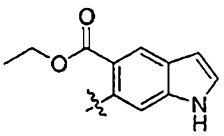
b-xLiii



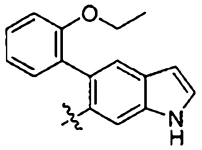
b-xLiv



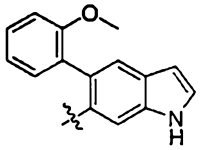
b-xLv



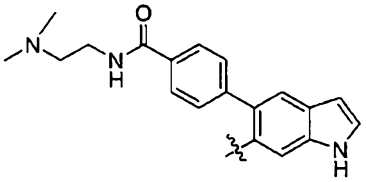
b-xLvi



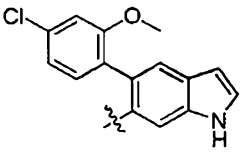
b-xLviii



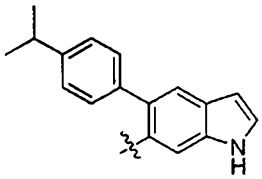
b-xLviii



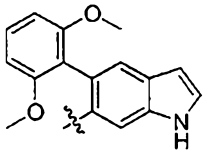
b-xLix



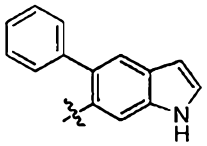
b-L



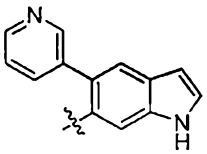
b-Li



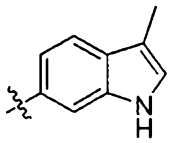
b-Lii



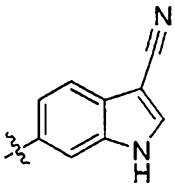
b-Liii



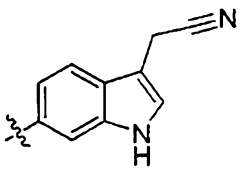
b-Liv



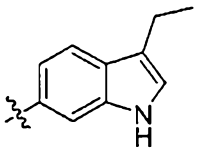
b-Lv



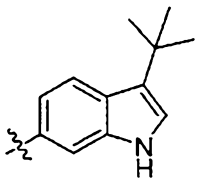
b-Lvi



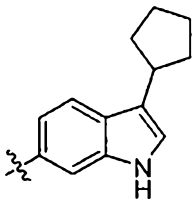
b-Lvii



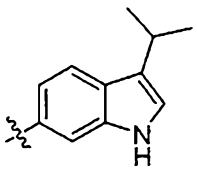
b-Lviii



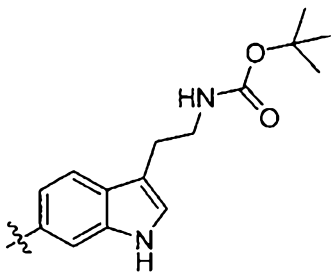
b-Lix



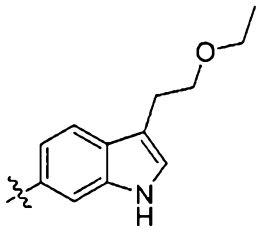
b-Lx



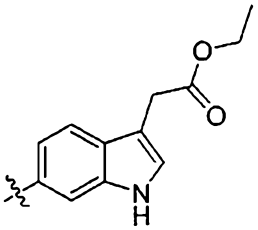
b-Lxi



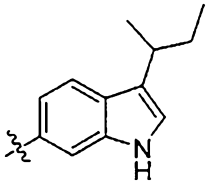
b-Lxii



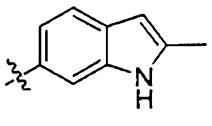
b-Lxiii



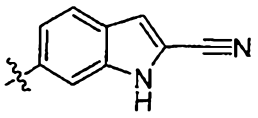
b-Lxiv



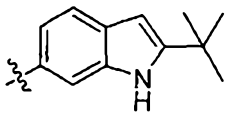
b-Lxv



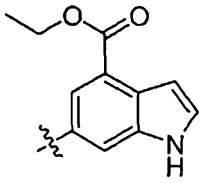
b-Lxvi



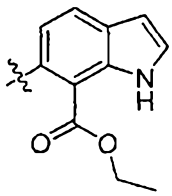
b-Lxvii



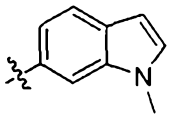
b-Lxviii



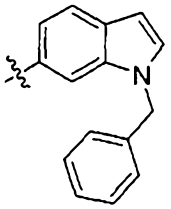
b-Lxix



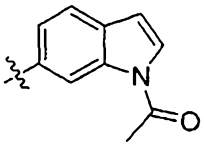
b-Lxx



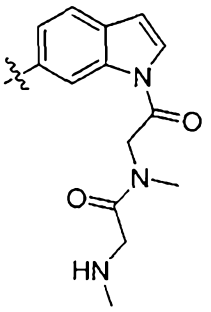
b-Lxxi



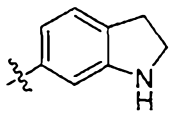
b-Lxxii



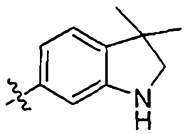
b-Lxxiii



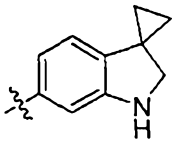
b-Lxxiv



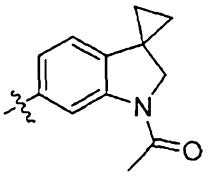
b-Lxxv



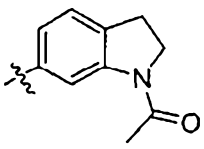
b-Lxxvi



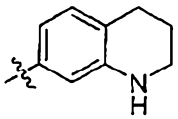
b-Lxxvii



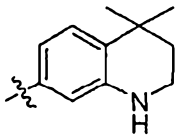
b-Lxxviii



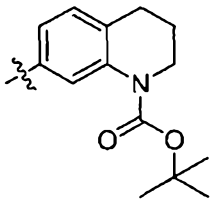
b-Lxxix



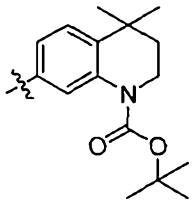
b-Lxxx



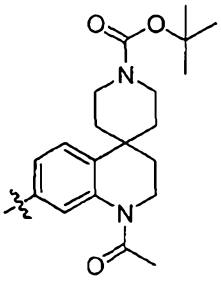
b-Lxxxi



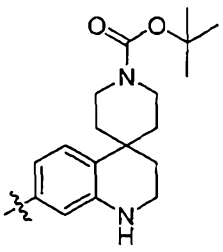
b-Lxxxii



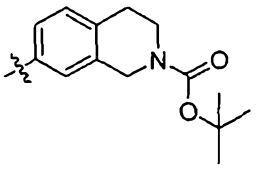
b-Lxxxiii



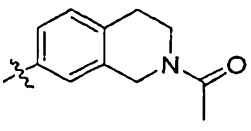
b-Lxxxiv



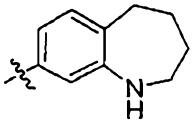
b-Lxxxv



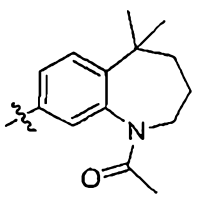
b-Lxxxvi



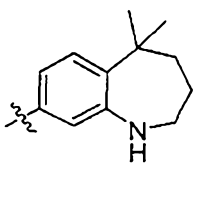
b-Lxxxviii



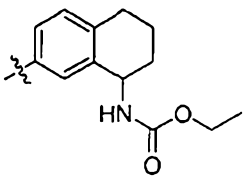
b-Lxxxix



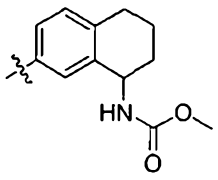
b-Xc



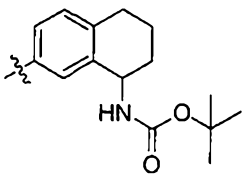
b-xCi



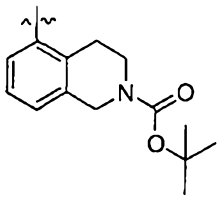
b-xCi



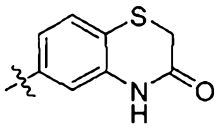
b-xCii



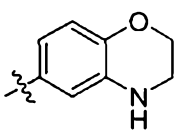
b-xCiii



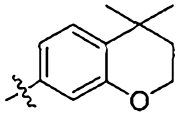
b-xCiv



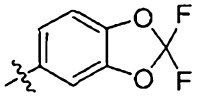
b-xCv



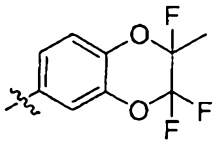
b-xCvi



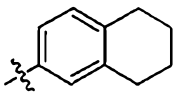
b-xCvii



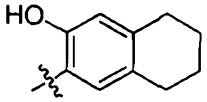
b-xCviii



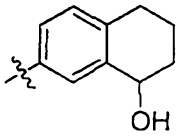
b-xCix



b-C



b-Ci

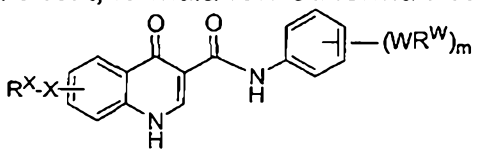


b-Cii.

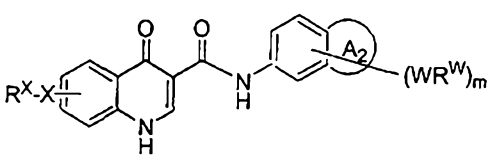
Em algumas modalidades, R^W é selecionado a partir de halo, ciano, CF_3, CHF_2, $OCHF_2$, Me, Et, $CH(Me)_2$, CHMeEt, n-propila, t-butila, OMe, OEt, OPh, O-fluorofenila, O-difluorofenila, O-metoxifenila, O-tolila, O-benzila, SMe, SCF_3, $SCHF_2$, SEt, CH_2CN, NH_2, NHMe, $N(Me)_2$, NHEt, $N(Et)_2$, $C(O)CH_3$, C(O)Ph, $C(O)NH_2$, SPh, SO_2-(amino-piridila), SO_2NH_2, SO_2Ph, SO_2NHPh, SO_2-N-morfolino, SO_2-N-pirrolidila, N-pirrolila, N-morfolino, 1-piperidila, fenila, benzila, (cicloexila-metilamino)metila, 4-metila-2,4-diidro-pirazol-3-ona-2-ila, benzimidazol-2ila, furan-2-ila, 4-metila-4H-[1,2,4]triazol-3-ila, 3-(4'-clorofenila)-[1,2,4]oxadiazol-5-ila, NHC(O)Me, NHC(O)Et, NHC(O)Ph, ou $NHSO_2Me$

Em algumas modalidades, X e R^X, tomados juntos, é Me, Et, halo, CN, CF_3, OH, OMe, OEt, $SO_2N(Me)$(fluorofenila), SO_2-(4-metila-piperidin-1-ila ou SO_2-N-pirrolidinila.

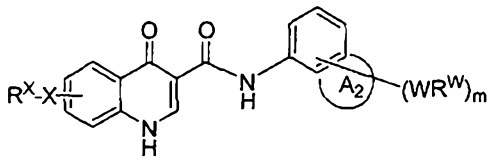
De acordo com outra modalidade, a presente invenção fornece compostos da fórmula o **IVA**, fórmula **IVB** ou fórmula **IVC**:



IVA



IVB



IVC

Em uma modalidade os compostos da fórmula **IVA**, fórmula **IVB**, e fórmula **IVC** têm ocorrências de y de substituinte X-R^X, em que y é 0-4. Ou, y é 1. Ou, y é 2.

Em uma modalidade, a presente invenção fornece compostos da fórmula **IVA**, fórmula **IVB**, e fórmula **IVC**, em que X é uma ligação e R^X é hidrogênio.

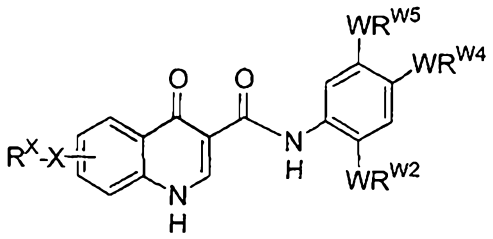
Em uma modalidade, a presente invenção fornece compostos da fórmula **IVB**, e fórmula **IVC**, em que o anel A_2 é um anel de sete membros saturado, insaturado ou aromático opcionalmente substituído, com 0-3 heteroátomos selecionados a partir de O, S ou N. Anéis exemplares incluem azepanila, 5,5-dimetila azepanila, etc.

Em uma modalidade, a presente invenção fornece compostos da fórmula **IVB** e **IVC**, em que o anel A_2 é um anel de seis membros saturado, insaturado ou aromático opcionalmente substituído, com 0-3 heteroátomos selecionados a partir de O, S ou N. Anéis exemplares incluem piperidinila, 4,4-dimetilpiperidinila, etc.

Em uma modalidade, a presente invenção fornece compostos da fórmula **IVB** e **IVC**, em que o anel A_2 é um anel de cinco membros saturado, insaturado ou aromático opcionalmente substituído com 0-3 heteroátomos selecionados a partir de O, S ou N.

Em uma modalidade, a presente invenção fornece compostos da fórmula **IVB** e **IVC**, em que o anel A_2 é um anel de cinco membros opcionalmente substituído com um átomo de nitrogênio, por exemplo, pirrolila ou pirrolidinila.

De acordo com uma modalidade da fórmula **IVA**, o seguinte composto da fórmula **VA-1** é fornecido:



VA-1

em que cada um dentre WR^{W2} e WR^{W4} é independentemente selecionado a partir de hidrogênio, CN, CF_3, halo, C1-C6 alquila linear ou ramificada, de 3 - 12 membros cicloalifática, fenila, C5-C10 heteroarila ou C3-C7 heterocíclico, em que a referida heteroarila ou heterocíclico tem até 3 heteroátomos selecionados a partir de O, S ou N, em que os referidos WR^{W2} e WR^{W4} são independentemente e opcionalmente substituídos com até três substituintes selecionados a partir de -OR', $-CF_3$, $-OCF_3$, SR', S(O)R', SO_2R', $-SCF_3$, halo, CN, -COOR', -COR', $-O(CH_2)_2N(R')(R')$, $-O(CH_2)N(R')(R')$, $-CON(R')(R')$, $-(CH_2)_2OR'$, $-(CH_2)OR'$, CH_2CN, fenóxi ou fenila opcionalmente substituída, $-N(R')(R')$, -NR'C(O)OR', -NR'C(O)R', $-(CH_2)_2N(R')(R')$ ou $-(CH_2)N(R')(R')$; e

WR^{W5} é selecionado a partir de hidrogênio, -OH, NH_2, CN, CHF_2, NHR', $N(R')_2$, -NHC(O)R', -NHC(O)OR', $NHSO_2R'$, -OR', CH_2OH, $CH_2N(R')_2$, C(O)OR', SO_2NHR', $SO_2N(R')_2$ ou $CH_2NHC(O)OR'$. Ou, WR^{W4} e WR^{W5} tomados juntos formam um anel de 5-7 membros contendo 0-3 heteroátomos selecionados a partir de N, O ou S, em que o referido anel é opcionalmente substituído com até três substituintes de WR^W.

Em uma modalidade, os compostos da fórmula **VA-1** tem ocorrências de y de $X\text{-}R^X$, em que y é 0-4. Em uma modalidade, y é 0.

Em uma modalidade, a presente invenção fornece compostos da fórmula **VA-1**, em que X é uma ligação e R^X é hidrogênio.

Em uma modalidade, a presente invenção fornece compostos da fórmula **VA-1**, em que:

cada um dentre WR^{W2} e WR^{W4} é independentemente selecionado a partir de hidrogênio, CN, CF_3, halo, C1-C6 alquila linear ou ramificada, de 3-12 membros cicloalifática ou fenila, em que os referidos WR^{W2} e WR^{W4} são independentemente e opcionalmente substituídos com até três substituintes selecionados a partir de -OR', $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SCF_3$, halo, -COOR', -

COR', $-O(CH_2)_2N(R')(R')$, $-O(CH_2)N(R')(R')$, -CON(R')(R'), $-(CH_2)_2OR'$, $-(CH_2)OR'$, fenila opcionalmente substituída, -N(R')(R'), -NC(O)OR', -NC(O)R', $-(CH_2)_2N(R')(R')$, ou $-(CH_2)N(R')(R')$; e

WR^{W5} é selecionado a partir de hidrogênio, -OH, NH_2, CN, NHR', $N(R')_2$, -NHC(O)R', -NHC(O)OR', $NHSO_2R'$, -OR', CH_2OH, C(O)OR', SO_2NHR ou $CH_2NHC(O)O$-(R').

Em uma modalidade, a presente invenção fornece compostos da fórmula **VA-1**, em que:

WR^{W2} é um anel de fenila opcionalmente substituído com até três substituintes selecionados a partir de -OR', $-CF_3$, $-OCF_3$, SR', S(O)R',SO_2R', $-SCF_3$, halo, CN, -COOR', -COR', $-O(CH_2)_2N(R')(R')$, $-O(CH_2)N(R')(R')$, -CON(R')(R'), $-(CH_2)_2OR'$, $-(CH_2)OR'$, CH_2CN, fenóxi ou fenila opcionalmente substituída, -N(R')(R'), -NR'C(O)OR', -NR'C(O)R', $-(CH_2)_2N(R')(R')$, ou $-(CH_2)N(R')(R')$;

WR^{W4} é C1-C6 alquila linear ou ramificada; e

WR^{W5} é OH.

Em uma modalidade, cada um dentre WR^{W2} e WR^{W4} é independentemente selecionado a partir de CF_3 ou halo. Em uma modalidade, cada um dentre WR^{W2} e WR^{W4} é independentemente selecionado a partir de hidrogênio opcionalmente substituído, C1-C6 alquila linear ou ramificada. Em certas modalidades, cada dentre WR^{W2} e WR^{W4} é independentemente selecionado a partir de n-propila opcionalmente substituída, isopropila, n-butila, sec-butila, t-butila, 1,1-dimetila-2-hidroxietila, 1,1-dimetila-2-(etoxicarbonila)-etila, 1,1-dimetila-3-(t-butoxicarbonila-amino) propila ou n-pentila.

Em uma modalidade, cada um dentre WR^{W2} e WR^{W4} é independentemente selecionado a partir de cicloalifático de 3-12 membros opcionalmente substituído. Modalidades exemplares de tal cicloalifático incluem ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, norbornila, adamantila, [2.2.2.]biciclo-octila, [2.3.1.]biciclo-octila ou [3.3.1]biciclo-nonila.

Em certas modalidades WR^{W2} é hidrogênio e WR^{W4} é C1-C6 alquila linear ou ramificada. Em certas modalidades, WR^{W4} é selecionado a partir de metila, etila, propila, n-butila, sec-butila ou t-butila.

Em certas modalidades WR^{W4} é hidrogênio e WR^{W2} é C1-C6 alquila ramificada ou linear. Em certas modalidades, WR^{W2} é selecionado a partir de metila, etila, propila, n-butila, sec-butila, t-butila ou n-pentila.

Em certas modalidades cada um dentre WR^{W2} e WR^{W4} é C1-C6 alquila linear ou ramificada. Em certas modalidades, cada um dentre WR^{W2} e WR^{W4} é selecionado a partir de metila, etila, propila, n-butila, sec-butila, t-butila ou pentila.

Em uma modalidade, WR^{W5} é selecionado a partir de hidrogênio, CHF_2, NH_2, CN, NHR', $N(R')_2$, $CH_2N(R')_2$, -NHC(O)R', -NHC(O)OR', -OR', C(O)OR', SO_2NHR. Ou, WR^{W5} é -OR', por exemplo, OH.

Em certas modalidades, WR^{W5} é selecionado a partir de hidrogênio, NH_2, CN, CHF_2, NH(C1-C6 alquila), N(C1-C6 alquila)$_2$,-NHC(O)(C1-C6 alquila), -CH_2NHC(O)O(C1-C6 alquila), -NHC(O)O(C1-C6 alquila), -OH, -O(C1-C6 alquila), C(O)O(C1-C6 alquila), CH_2O(C1-C6 alquila), ou SO_2NH_2. Em outra modalidade, WR^{W5} é selecionado a partir de -OH, OMe, NH_2, -NHMe, -$N(Me)_2$, -CH_2NH_2, CH_2OH, NHC(O)OMe, NHC(O)OEt, CN, CHF_2, -CH_2NHC(O)O(t-butila), -O-(etoxietila), -O-(hidroxietila), -C(O)OMe ou -SO_2NH_2.

Em uma modalidade, os compostos da fórmula **VA-1** tem um, preferivelmente mais ou mais preferivelmente todos, das seguintes características:

i) WR^{W2} é hidrogênio;

ii) WR^{W4} é C1-C6 alquila linear ou ramificada ou alifática monocíclica ou bicíclica; e

iii) WR^{W5} é selecionado a partir de hidrogênio, CN, CHF_2, NH_2, NH(C1-C6 alquila), N(C1-C6 alquila)$_2$, -NHC(O)(C1-C6 alquila), NHC(O)O(C1-C6 alquila), -CH_2C(O)O(C1-C6 alquila), -OH, -O(C1-C6 alquila), C(O)O(C1-C6 alquila) ou SO_2NH_2.

Em uma modalidade, o composto da fórmula **VA-1** tem um, preferivelmente mais ou mais preferivelmente todos, dos seguintes aspectos:

i) WR^{W2} é halo, C1-C6 alquila, CF_3, CN ou fenila opcionalmente substituída com até 3 substituintes selecionados a partir de C1-C4 alquila, -

O(C1-C4 alquila), ou halo;

ii) WR^{W4} é CF_3, halo, C1-C6 alquila, C6-C10 cicloalifático; e

iii) WR^{W5} é OH, NH_2, NH(C1-C6 alquila), or N(C1-C6 alquila).

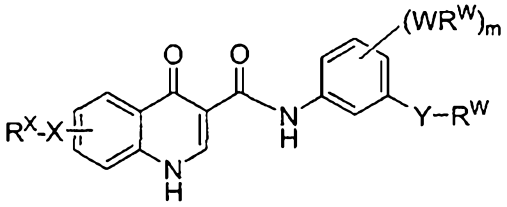
Em uma modalidade, $X\text{-}R^X$ está na posição 6 do anel de quinolinila. Em certas modalidades, $X\text{-}R^X$ tomado junto é C1-C6 alquila, -O-(C1-C6 alquila) ou halo.

Em uma modalidade, $X\text{-}R^X$ está na posição 5 do anel de quinolinila. Em certas modalidades, $X\text{-}R^X$ tomado junto é -OH.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece compostos da fórmula **VA-1**, em que WR^{W4} e WR^{W5} tomados juntos formam um anel de 5-7 membros contendo 0-3 três heteroátomos selecionados a partir de N, O ou S, em que o referido anel é opcionalmente substituído com até três substituintes de WR^W.

Em certas modalidades, WR^{W4} e WR^{W5} tomados juntos formam um anel saturado, insaturado ou aromático opcionalmente substituído contendo 0 heteroátomos. Em outras modalidades, WR^{W4} e WR^{W5} tomados juntos formam um anel de 5-7 membros opcionalmente substituído contendo 1 - 3 heteroátomos selecionados a partir de N, O ou S. Em certas outras modalidades, WR^{W4} e WR^{W5} tomados juntos formam um anel de 5 - 7 membros saturado, insaturado ou aromático opcionalmente substituído contendo 1 heteroátomo de nitrogênio. Em certas outras modalidades, WR^{W4} e WR^{W5} tomados juntos formam um anel de 5-7 membros opcionalmente substituído contendo 1 heteroátomo de oxigênio.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece compostos da fórmula **V-A-2**:



V-A-2

em que:

Y é CH_2, C(O)O, C(O) ou $S(O)_2$;

m é 0-4; e

X, R^X, W, e R^W são como definido acima.

Em uma modalidade, os compostos da fórmula **VA-2** tem ocorrências de y de X-R^X, em que y é 0 - 4. Em uma modalidade, y é 0. Ou, y é 1. Ou, y é 2.

Em uma modalidade, Y é C(O). Em outra modalidade, Y é C(O)O. Ou, Y é $S(O)_2$. Ou, Y é CH_2.

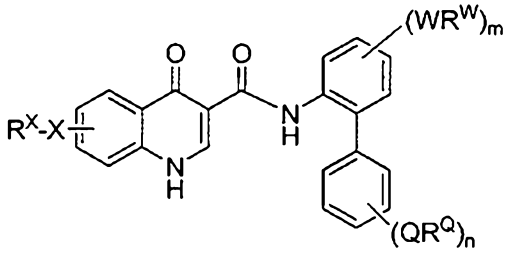
Em uma modalidade, m é 1 ou 2. Ou, m é 1. Ou, m é 0.

Em uma modalidade, W é uma ligação.

Em outra modalidade, R^W é C1-C6 alifático, halo, CF_3 ou fenila opcionalmente substituída com C1-C6 alquila, halo, ciano ou CF_3, em que até duas unidades de metileno do referido C1-C6 alifático ou C1-C6 alquila é opcionalmente substituído com -CO-, -CONR'-, -CO_2-, -OCO-, -NR'CO_2-, -O-, -NR'CONR'-, -OCONR'-, -NR'CO-, -S-, -NR'-, -SO_2NR'-, NR'SO_2- ou -NR'SO_2NR'-. Em outra modalidade, R' acima é C1-C4 alquila. Modalidades exemplares de WR^W incluem metila, etila, propila, terc-butila ou 2-etoxifenila.

Em outra modalidade, R^W em Y-R^W é C1-C6 alifático opcionalmente substituído com $N(R")_2$, em que R" é hidrogênio, C1-C6 alquila ou dois R" tomados juntos formam um anel heterocíclico de 5 - 7 membros com até 2 heteroátomos adicionais selecionados a partir de O, S ou NR. Tais anéis heterocíclicos exemplares incluem pirrolidinila, piperidila, morfolinila ou tiomorfolinila.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece compostos da fórmula **V-A-3**:



V-A-3

em que:

Q é W;

R^Q é R^W;

m é 0-4;

n é 0-4; e

X, R^X, W, R^W são como definidos acima.

Em uma modalidade, os compostos da fórmula **VA-3** tem ocorrências de y de X-R^X, em que y é 0 - 4. Em uma modalidade, y é 0. Ou, y é 1. Ou, y é 2.

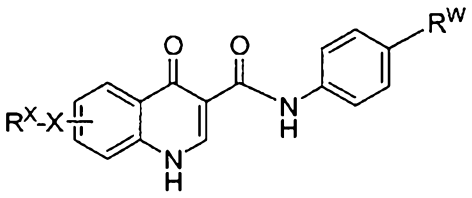
Em uma modalidade, n é 0-2.

Em outra modalidade, m é 0-2. Em uma modalidade, m é 0. Em uma modalidade, m é 1. Ou, m é 2.

Em uma modalidade, QR^Q tomado junto é halo, CF_3, OCF_3, CN, C1-C6 alifático, O-C1-C6 alifático, O-fenila, NH(C1-C6 alifático) ou N(C1-C6 alifático)$_2$, em que o referido alifático e fenila são opcionalmente substituídos com até três substituintes selecionados a partir de C1-C6 alquila, O-C1-C6 alquila, halo, ciano, OH ou CF_3, em que até duas unidades de metileno do referido C1-C6 alifático ou C1-C6 alquila é opcionalmente substituído com -CO-, -CONR'-, -CO_2-, -OCO-, -NR'CO_2-, -O-, -NR'CONR'-, -OCONR'-, -NR'CO-, -S-, -NR'-, SOR', SO_2R', -SO_2NR'-, NR'SO_2- ou -NR'SO_2NR'-. Em outra modalidade, R' acima é C1-C4 alquila.

QR^Q exemplar inclui metila, isopropila, sec-butila, hidroximetila, CF_3, NMe_2, CN, CH_2CN, fluoro, cloro, OEt, OMe, SMe, OCF_3, OPh, C(O)OMe, C(O)O-iPr, S(O)Me, NHC(O)Me ou $S(O)_2$Me.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece compostos da fórmula **V-A-4**:



V-A-4

em que X, R^X e R^W são como definido acima.

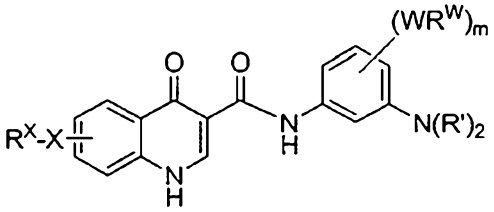
Em uma modalidade, os compostos da fórmula **VA-4** tem ocorrências de y de X-R^X, em que y é 0-4. Em uma modalidade, y é 0. Ou, y é 1.

Ou, y é 2.

Em uma modalidade, R^W é anel de C1-C12 alifático, C5-C10 cicloalifático ou C5-C7 heterocíclico, em que o referido anel alifático, cicloalifático ou heterocíclico é opcionalmente substituído com até três substituintes selecionados a partir de C1-C6 alquila, halo, ciano, oxo, OH ou CF_3, em que até duas unidades de metileno de referido C1-C6 alifático ou C1-C6 alquila é opcionalmente substituída com -CO-, -CONR'-, $-CO_2-$, -OCO-, $-NR'CO_2-$, -O-, -NR'CONR'-, -OCONR'-, -NR'CO-, -S-, -NR'-, $-SO_2NR'-$, $NR'SO_2-$, ou $-NR'SO_2NR'-$. Em outra modalidade, R' acima é C1-C4 alquila.

R^W exemplar inclui metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, sec-butila, t-butila, n-pentila, vinila, cianometila, hidroximetila, hidroxietila, hidroxibutila, cicloexila, adamantila ou $-C(CH_3)_2-NHC(O)O-T$, em que T é C1-C4 alquila, metoxietila ou tetraidrofuranilmetila.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece compostos da fórmula **V-A-5**:



V-A-5

em que:

m é 0-4; e

X, R^X, W, R^W e R' são como definido acima.

Em uma modalidade, os compostos da fórmula **VA-5** tem ocorrências de y de $X-R^X$, em que y é 0-4. Em uma modalidade, y é 0. Ou, y é 1. Ou, y é 2.

Em uma modalidade, m é 0-2. Or, m é 1. Ou, m é 2.

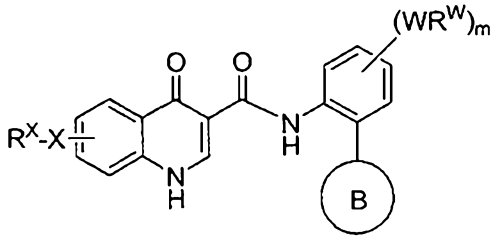
Em outra modalidade, ambos R' são hidrogênio. Ou, um R' é hidrogênio e o outro R' é C1-C4 alquila, por exemplo, metila. Ou, ambos R' são C1-C4 alquila, por exemplo, metila.

Em outra modalidade, m é 1 ou 2, e R^W é halo, CF_3, CN, C1-C6 alifático, O-C1-C6 alifático ou fenila, em que o referido alifático e fenila são

opcionalmente substituídos com até três substituintes selecionados a partir de C1-C6 alquila, O-C1-C6 alquila, halo, ciano, OH ou CF_3, em que até duas unidades de metileno do referido C1-C6 alifático ou C1-C6 alquila é opcionalmente substituído o com -CO-, -CONR'-, -CO_2-, -OCO-, -NR'CO_2-, -O-, -NR'CONR'-, -OCONR'-, -NR'CO-, -S-, -NR'-, -SO_2NR'-, NR'SO_2-, ou -NR'SO_2NR'-. Em outra modalidade, R1 acima é C1-C4 alquila.

Modalidades exemplares de R^W incluem cloro, CF_3, OCF_3, metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, t-butila, metóxi, etóxi, propilóxi ou 2-etoxifenila.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece compostos da fórmula **V-A-6**:



V-A-6

em que:

anel B é um anel monocíclico ou bicíclico, heterocíclico ou de heteroarila de 5 - 7 membros opcionalmente substituído com até ocorrências de n de -Q-R^Q, em que n é 0 - 4, e Q e R^Q são como definido acima; e

Q, R^Q, X, R^X, W, e R^W são como definido acima.

Em uma modalidade, os compostos da fórmula **VA-6** tem ocorrências de y de X-R^X, em que y é 0-4. Em uma modalidade, y é 0. Ou, y é 1. Ou, y é 2.

Em uma modalidade, m é 0-2. Ou, m é 0. Ou m é 1.

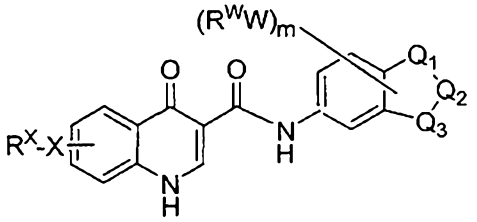
Em uma modalidade, n é 0-2. Ou, n é 0. Ou, n é 1.

Em outra modalidade, anel B é um anel monocíclico, heterocíclico de 5 - 7 membros tendo até 2 heteroátomos selecionado a partir de O, S ou N, opcionalmente substituído com até ocorrências de n de -Q-R^Q. Anéis heterocíclicos exemplares incluem N-morfolinila, N-piperidinila, 4-benzoila-piperazin-1-ila, pirrolidin-1-ila ou 4-metila-piperidin-1-ila.

Em outra modalidade, anel B é um anel monocíclico, heteroarila

de 5 - 6 membros tendo até 2 heteroátomos selecionados a partir de O, S ou N, opcionalmente substituído com até ocorrências de n de -Q-R^Q. Tais anéis exemplares incluem benzimidazol-2-ila, 5-metila-furan-2-ila, 2,5-dimetila-pirrol-1-ila, piridina-4-ila, indol-5-ila, indol-2-ila, 2,4-dimetóxi-pirimidin-5-ila, furan-2-ila, furan-3-ila, 2-acila-tien-2-ila, benzotiofen-2-ila, 4-metila-tien-2-ila, 5-ciano-tien-2-ila, 3-cloro-5-trifluorometila-piridin-2-ila.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece compostos da fórmula **V-B-1**:



V-B-1

em que:

é N(WR^W) e o outro dentre Q_1 e Q_3 é selecionado a partir de O, S ou N(WR^W);

Q_2 é C(O), CH_2-C(O), C(O)-CH_2, CH_2, CH_2-CH_2, CF_2 ou CF_2-CF_2; e m é 0-3; e

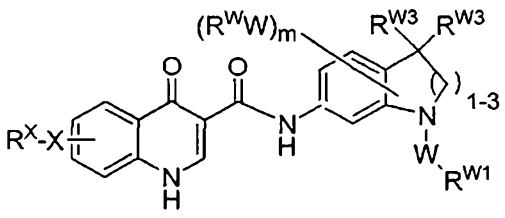
X, W, R^X, e R^W são como definido acima.

Em uma modalidade, os compostos da fórmula **V-B-1** têm ocorrências de y de X-R^X, em que y é 0-4. Em uma modalidade, y é 0. Ou, y é 1. Ou, y é 2.

Em uma modalidade, Q_3 é N(WR^W); WR^W exemplar inclui hidrogênio, C1-C6 alifático, C(O)C1-C6 alifático ou C(O)OC1-C6 alifático.

Em outra modalidade, Q_3 é N(WR^W), Q_2 é C(O), CH_2, CH_2-CH_2, e Q_1 é O.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece compostos da fórmula **V-B-2**:



V-B-2

em que:

R^{W1} é hidrogênio ou C1-C6 alifático;

cada qual dentre R^{W3} é hidrogênio ou C1-C6 alifático; ou

ambos R^{W3} tomados juntos formam um anel de C3-C6 cicloalquila ou heterocíclico tendo até dois heteroátomos selecionados a partir de O, S ou NR', em que o referido anel é opcionalmente substituído com até dois substituintes de WR^W;

m é 0-4; e

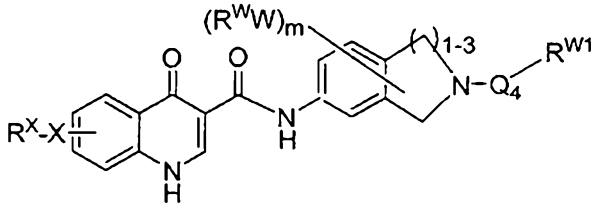
X, R^X, W, R^W são como definido acima.

Em uma modalidade, os compostos da fórmula **V-B-2** têm ocorrências de y de $X\text{-}R^X$, em que y é 0 - 4. Em uma modalidade, y é 0. Ou, y é 1. Ou, y é 2.

Em uma modalidade, WR^{W1} é hidrogênio, C1-C6 alifático, C(O)C1-C6 alifático ou C(O)OC1-C6 alifático.

Em outra modalidade, cada R^{W3} é hidrogênio, C1-C4 alquila. Ou, ambos R^{W3} tomados juntos formam um anel C3-C6 cicloalifático ou anel heterocíclico de 5 - 7 membros tendo até dois heteroátomos selecionados a partir de O, S ou N, em que o referido anel cicloalifático ou heterocíclico é opcionalmente substituído com até três substituintes selecionados a partir de WR^{W1}. Tais anéis exemplares incluem ciclopropila, ciclopentila, piperidila opcionalmente substituída, etc.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece compostos da fórmula **V-B-3**:



V-B-3

em que:

Q_4 é uma ligação, C(O), C(O)O ou $S(O)_2$;

R^{W1} é hidrogênio ou C1-C6 alifático; e

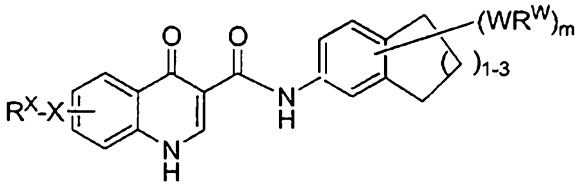
m é 0-4; e

X, W, R^W e R^X são como definido acima.

Em uma modalidade, os compostos da fórmula **V-B-3** têm ocorrências de y de X-R^X, em que y é 0-4. Em uma modalidade, y é 0.

Em uma modalidade, Q4 é C(O). Ou Q4 é C(O)O. Em outra modalidade, R^{W1} é C1-C6 alquila. R^{W1} exemplar incluem metila, etila ou t-butila.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece compostos da fórmula **V-B-4**:



V-B-4

em que:

m é 0-4; e

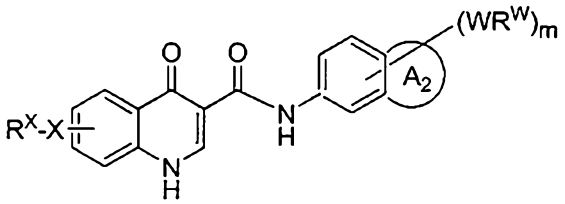
X, R^X, W, R^W são como definido acima.

Em uma modalidade, os compostos da fórmula **V-B-4** têm ocorrências de y de X-R^X, em que y é 0-4. Em uma modalidade, y é 0. Ou, y é 1. Ou, y é 2.

Em uma modalidade, m é 0-2. Ou, m é 0. Ou, m é 1.

Em outra modalidade, o referido anel de cicloalifático é um anel de 5 membros. Ou, o referido anel é um anel de seis membros.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece compostos da fórmula **V-B-5**:



V-B-5

em que:

anel A_2 é uma fenila ou um anel de heteroarila de 5-6 membros, em que o anel A_2 e o anel de fenila fundidos a eles juntos têm até 4 substitu-

intes independentemente selecionados a partir de WR^W; e

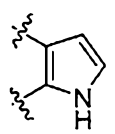
m é 0-4; e

X, W, R^W e R^X são como definido acima.

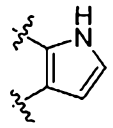
Em uma modalidade, os compostos da fórmula **V-B-5** têm ocorrências de y de X-R^X, em que y é 0-4. Em uma modalidade, y é 0. Ou, y é 1. Ou, y é 2.

Em uma modalidade, o anel A_2 é um anel de 5 membros opcionalmente substituído selecionado a partir de pirrolila, furanila, tienila, pirazolila, imidazolila, tiazolila, oxazolila, tiadiazolila, oxadiazolila ou triazolila.

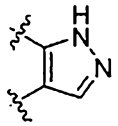
Em uma modalidade, o anel A_2 é um anel de 5 membros opcionalmente substituído selecionado a partir de pirrolila, pirazolila, tiadiazolila, imidazolila, oxazolila ou triazolila. Tais anéis exemplares incluem:



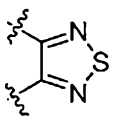
aa



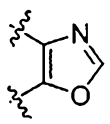
bb



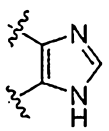
cc



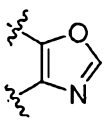
dd



ee



ff



gg;

em que o referido anel é opcionalmente substituído como mencionado acima.

Em outra modalidade, o anel A_2 é um anel de 6 membros opcionalmente substituído. Tais anéis exemplares incluem piridila, pirazinila ou triazinila. Em outra modalidade, o referido anel é opcionalmente uma piridila.

Em uma modalidade, o anel A_2 é fenila.

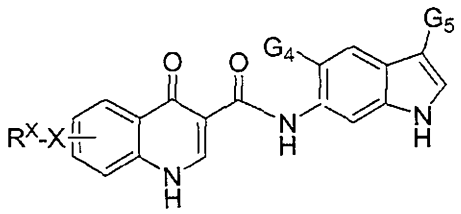
Em outra modalidade, o anel A_2 é pirrolila, pirazolila, piridila ou tiadiazolila.

W exemplar na fórmula **V-B-5** inclui uma ligação, C(O), C(O)O ou C1-C6 alquileno.

R^W exemplar na fórmula **V-B-5** incluem ciano, halo, C1-C6 alifático, C3-C6 cicloalifático, arila, anel heterocíclico de 5-7 membros tendo até dois heteroátomos selecionado a partir de O, S ou N, em que o referido alifá-

tico, fenila, e heterocíclico são independentemente e opcionalmente substituídos com até três substituintes selecionados a partir de C1-C6 alquila, O-C1-C6 alquila, halo, ciano, OH ou CF_3, em que até duas unidades de metileno do referido C1-C6 alifático ou C1-C6 alquila é opcionalmente substituído com -CO-, -CONR'-, -CO_2-, -OCO-, -NR'CO_2-, -O-, -NR'CONR'-, -OCONR'-, -NR'CO-, -S-, -NR'-, -SO_2NR'-, NR'SO_2- ou -NR'SO_2NR'-. Em outra modalidade, R' acima é C1-C4 alquila.

Em uma modalidade, a presente invenção fornece compostos da fórmula **V-B-5-a**:



V-B-5-a

em que:

G_4 é hidrogênio, halo, CN, CF_3, CHF_2, CH_2F, C1-C6 alifático opcionalmente substituído, arila-C1-C6 alquila ou uma fenila, em que G_4 é opcionalmente substituído com até 4 substituintes de WR^W; em que até duas unidades de metileno do referido C1-C6 alifático ou C1-C6 alquila é opcionalmente substituído o com -CO-, -CONR'-, -CO_2-, -OCO-, -NR'CO_2-, -O-, -NR'CONR'-, -OCONR'-, -NR'CO-, -S-, -NR'-, -SO_2NR'-, NR'SO_2- ou -NR'SO_2NR'-.;

G_5 é hidrogênio ou um C1-C6 alifático opcionalmente substituído; em que o referido sistema de anel de indol é também opcionalmente substituído com até 3 substituintes independentemente selecionados a partir de WR^W.

Em uma modalidade, os compostos da fórmula **V-B-5-a** tem ocorrências de y de X-R^X, em que y é 0-4. Em uma modalidade, y é 0. Ou, y é 1. Ou, y é 2.

Em uma modalidade, G_4 é hidrogênio. Ou, G_5 é hidrogênio.

Em outra modalidade, G_4 é hidrogênio, e G_5 é C1-C6 alifático, em que o referido alifático é opcionalmente substituído com C1-C6 alquila,

halo, ciano ou CF_3, e em que até duas unidades de metileno do referido C1-C6 alifático ou C1-C6 alquila é opcionalmente substituído com -CO-, -CONR'-, $-CO_2-$, -OCO-, $-NR'CO_2-$, -O-, -NR'CONR'-, -OCONR'-, -NR'CO-, -S-, -NR'-, $-SO_2NR'-$, $NR'SO_2-$ ou $-NR'SO_2NR'-$. Em outra modalidade, R' acima é C1-C4 alquila.

Em outra modalidade, G_4 é hidrogênio, e G_5 é ciano, metila, etila, propila, isopropila, butila, sec-butila, t-butila, cianometila, metoxietila, $CH_2C(O)OMe$, $(CH_2)_2$-NHC(O)O-*terc*-butila ou ciclopentila.

Em outra modalidade, G_5 é hidrogênio, e G_4 é halo, C1-C6 alifático ou fenila, em que o referido alifático ou fenila é opcionalmente substituído com C1-C6 alquila, halo, ciano ou CF_3, em que até duas unidades de metileno do referido C1-C6 alifático ou C1-C6 alquila é opcionalmente substituído com -CO-, -CONR'-, $-CO_2-$, -OCO-, $-NR'CO_2-$, -O-, -NR'CONR'-, -OCONR'-, -NR'CO-, -S-, -NR'-, $-SO_2NR'-$, $NR'SO_2-$, ou $-NR'SO_2NR'-$. Em outra modalidade, R' acima é C1-C4 alquila.

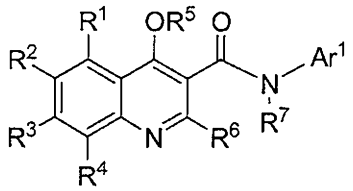
Em outra modalidade, G_5 é hidrogênio, e G_4 é halo, CF_3, etoxicarbonila, t-butila, 2-metoxifenila, 2-etoxifenila, (4-$C(O)NH(CH_2)_2$-NMe_2)-fenila, 2-metóxi-4-cloro-fenila, piridina-3-ila, 4-isopropilfenila, 2,6-dimetoxifenila, sec-butilaminocarbonila, etila, t-butila ou piperidin-1-ilcarbonila.

Em outra modalidade, G_4 e G_5 são ambos hidrogênio, e o átomo de anel de nitrogênio do referido anel de indol é substituído com C1-C6 alifático, C(O)(C1-C6 alifático), ou benzila, em que o referido alifático ou benzila é opcionalmente substituído com C1-C6 alquila, halo, ciano ou CF_3, em que até duas unidades de metileno do referido C1-C6 alifático ou C1-C6 alquila é opcionalmente substituído com -CO-, -CONR'-, $-CO_2-$, -OCO-, $-NR'CO_2-$, -O-, -NR'CONR'-, -OCONR'-, -NR'CO-, -S-, -NR'-, $-SO_2NR'-$, $NR'SO_2-$, ou $-NR'SO_2NR'-$. Em outra modalidade, R' acima é C1-C4 alquila.

Em outra modalidade, G_4 e G_5 são ambos hidrogênio, e o átomo de anel de nitrogênio do referido anel de indol é substituído com acila, benzila, $C(O)CH_2N(Me)C(O)CH_2NHMe$ ou etoxicarbonila.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece compostos

da fórmula **I'**:



I'

ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes,

em que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 e Ar^1 são como definido acima para compostos da fórmula **I'**.

Em uma modalidade, cada um dentre R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 e Ar^1 em compostos da fórmula **I'** é independentemente como definido acima para quaisquer das modalidades dos compostos da fórmula **I**.

Compostos representativos da presente invenção são mencionados abaixo na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1

Comp. Nº	Nome
1	N-[5-(5-cloro-2-metóxi-fenila)-1H-indol-6-ila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
2	N-(3-metóxi-4-*terc*-butila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
3	N-[2-(2-metoxifenóxi)-5-(trifluorometila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
4	N-(2-morfolinofenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
5	N-[4-(2-hidróxi-1,1-dimetila-etila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
6	N-[3-(hidroximetila)-4-*terc*-butila-fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
7	N-(4-benzoilamino-2,5-dietóxi-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
8	N-(3-amino-4-etila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
9	4-oxo-N-(3-sulfamoilfenila)-1H-quinolina-3-carboxamida
10	1,4-diidro-N-(2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[b]azepin-8-ila)-4-oxoquinolina-3-carboxamida

Comp. Nº	Nome
11	4-oxo-N-[2-[2-(trifluorometila)fenila]fenila]-1H-quinolina-3-carboxamida
12	N-[2-(4-dimetilaminofenila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
13	N-(3-ciano-4-*terc*-butila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
14	éster metílico de ácido [5-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]-2-*terc*-butila-fenila]aminofórmico
15	N-(2-metóxi-3-piridila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
16	4-oxo-N-(2-propilfenila)-1H-quinolina-3-carboxamida
17	N-(5-amino-2-propóxi-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
18	N-(9H-fluoren-1-ila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
19	4-oxo-N-(2-quinolila)-1H-quinolina-3-carboxamida
20	N-[2-(2-metilfenóxi)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
21	4-oxo-N-[4-(2-piridilsulfamoila)fenila]-1H-quinolina-3-carboxamida
22	N-(1',2'-Diidroespiro[ciclopropano-1,3'-[3H]indol]-6'-ila)-amida de ácido 4-oxo-1,4-diidro-quinolina-3-carboxílico
23	N-[2-(2-etoxifenila)-5-hidróxi-4-*terc*-butila-fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
24	4-oxo-N-(3-pirrolidin-1-ilsulfonilfenila)-1H-quinolina-3-carboxamida
25	N-[2-(3-acetilaminofenila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
26	4-oxo-N-[2-(1-piperidila)fenila]-1H-quinolina-3-carboxamida
27	N-[1-[2-[metila-(2-metilaminoacetila)-amino]acetila]-1H-indol-6-ila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
28	éster de 2-metoxietila de ácido [2-metila-2-[4-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]fenila]-propila]aminoformico
29	1-isopropila-4-oxo-N-fenila-1H-quinolina-3-carboxamida
30	éster metílico de ácido [2-isopropila-5-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]fenila]aminofórmico
31	4-oxo-N-(p-tolila)-1H-quinolina-3-carboxamida
32	N-(5-cloro-1H-indol-6-ila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
33	N-(1H-indol-6-ila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida

Comp. Nº	Nome
34	N-[4-(1,1-dietilpropila)-2-fluoro-5-hidróxi-fenila]-4-hidróxi-quinolina-3-carboxamida
35	1,4-diidro-N-(2,3,4,5-tetraidro-5,5-dimetila-1H-benzo[b]azepin-8-ila)-4-oxoquinolina-3-carboxamida
36	N-(2-isopropilfenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
37	N-(1H-indol-7-ila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
38	N-[2-(1H-indol-2-ila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
39	éster *terc*-butílico de ácido [3-[(2,4-dimetóxi-3-quinolila)carbonilamino]-4-*terc*-butila-fenila]aminofórmico
40	N-[2-(2-hidroxietila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
41	N-(5-amino-2-propila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
42	N-[2-[[3-cloro-5-(trifluorometila)-2-piridila]óxi]fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
43	N-[2-(3-etoxifenila)-5-hidróxi-4-*terc*-butila-fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
44	N-(2-metilbenzotiazol-5-ila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
45	N-(2-ciano-3-fluoro-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
46	N-[3-cloro-5-(2-morfolinoetilsulfonilamino)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
47	N-[4-isopropila-2-(trifluorometila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
48	N-(5-cloro-2-fluoro-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
49	N-[2-(2,6-dimetoxifenila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
50	4-oxo-N-(2,4,6-trimetilfenila)-1H-quinolina-3-carboxamida
51	6-[(4-metila-1-piperidila)sulfonila]-4-oxo-N-(5-*terc*-butila-1H-indol-6-ila)-1H-quinolina-3-carboxamida
52	N-[2-(m-tolila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
53	4-oxo-N-(4-piridila)-1H-quinolina-3-carboxamida
54	4-oxo-N-(8-tia-7,9-diazabiciclo[4.3.0]nona-2,4,6,9-tetraen-5-ila)-1H-quinolina-3-carboxamida
55	N-(3-amino-2-metóxi-5-*terc*-butila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
56	1,4-diidro-N-(1,2,3,4-tetraidro-6-hidroxinaftalen-7-ila)-4-oxoquinolina-3-carboxamida

Comp. Nº	Nome
57	N-[4-(3-etila-2,6-dioxo-3-piperidila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
58	N-[3-amino-4-(trifluorometóxi)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
59	N-[2-(5-isopropila-2-metóxi-fenila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
60	éster *terc*-butílico de ácido [4-isopropila-3-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]fenila]aminofórmico
61	N-(2,3-dimetilfenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
62	4-oxo-N-[3-(trifluorometóxi)fenila]-1H-quinolina-3-carboxamida
63	N-[2-(2,4-difluorofenila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
64	4-oxo-N-(2-oxo-1,3-diidrobenzoimidazol-5-ila)-1H-quinolina-3-carboxamida
65	4-oxo-N-[5-(3-piridila)-1H-indol-6-ila]-1H-quinolina-3-carboxamida
66	N-(2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-ila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
67	6-etila-4-hidróxi-N-(1H-indol-6-ila)quinolina-3-carboxamida
68	éster metílico de ácido 3-[2-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]fenila]benzóico
69	N-(3-amino-4-isopropila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
70	4-oxo-N-[2-(4-piridila)fenila]-1H-quinolina-3-carboxamida
71	éster isopropílico de ácido 3-[2-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]fenila]benzóico
72	N-(2-etilfenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
73	4-oxo-N-(2-fenila-3H-benzoimidazol-5-ila)-1H-quinolina-3-carboxamida
74	4-oxo-N-[5-(trifluorometila)-2-piridila]-1H-quinolina-3-carboxamida
75	4-oxo-N-(3-quinolila)-1H-quinolina-3-carboxamida
76	N-[2-(3,4-difluorofenila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
77	N-(5-fluoro-1H-indol-6-ila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
78	4-oxo-N-(2-sulfamoilfenila)-1H-quinolina-3-carboxamida

Comp. Nº	Nome
79	N-[2-(4-fluoro-3-metila-fenila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
80	N-(2-metoxifenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
81	4-oxo-N-(3-propionilaminofenila)-1H-quinolina-3-carboxamida
82	N-(4-dietilamino-2-metila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
83	N-[2-(3-cianofenila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
84	N-(4-metila-2-piridila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
85	N-[2-(3,4-diclorofenila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
86	N-[4-[2-(aminometila)fenila]fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
87	4-oxo-N-(3-fenoxifenila)-1H-quinolina-3-carboxamida
88	éster *terc*-butílico de ácido [2-metila-2-[4-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]fenila]-propila]aminofórmico
89	N-(2-ciano-5-metila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
90	4-oxo-N-(2-*terc*-butilfenila)-1H-quinolina-3-carboxamida
91	N-(3-cloro-2,6-dietila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
92	N-[2-fluoro-5-hidróxi-4-(1-metilcicloexila)-fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
93	N-[2-(5-ciano-2-tienila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
94	N-(5-amino-2-metila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
95	N-(2-cianofenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
96	N-[3-(cianometila)-1H-indol-6-ila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
97	N-[2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-ila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
98	N-(5-dimetilamino-2-propila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
99	4-oxo-N-(4-pentilfenila)-1H-quinolina-3-carboxamida
100	N-(1H-indol-4-ila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
101	N-(5-amino-2-isopropila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
102	N-[2-[3-(4-clorofenila)-1,2,4-oxadiazol-5-ila]fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida

Comp. Nº	Nome
103	6-fluoro-N-(5-hidróxi-2,4-di*terc*-butila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
104	N-(2-metila-1H-indol-6-ila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
105	1,4-diidro-N-(3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ila)-4-oxoquinolina-3-carboxamida
106	N-(2-ciano-4,5-dimetóxi-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
107	éster *terc*-butílico de ácido 7-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-2-carboxílico
108	éster *terc*-butílico de ácido 4,4-dimetila-7-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]-1,2,3,4-tetraidroquinolina-1-carboxílico
109	N-(1-acetila-2,3,4,5-tetraidro-5,5-dimetila-1H-benzo[b]azepin-8-ila)-1,4-diidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida
110	N-[4-(cianometila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
111	4-oxo-N-[2-(trifluorometila)fenila]-1H-quinolina-3-carboxamida
112	6-etóxi-4-hidróxi-N-(1H-indol-6-ila)quinolina-3-carboxamida
113	N-(3-metila-1H-indol-6-ila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
114	éster *terc*-butílico de ácido [4-(2-etoxifenila)-3-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]fenila]aminofórmico
115	N-[2-(2-furila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
116	5-hidróxi-N-(1H-indol-6-ila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
117	N-(3-dimetilamino-4-isopropila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
118	N-[2-(1H-indol-5-ila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
119	éster etílico de ácido [2-metila-2-[4-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]fenila]-propila]aminofórmico
120	N-(2-metóxi-5-metila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
121	N-(3,4-diclorofenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
122	N-(3,4-dimetoxifenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
123	N-[2-(3-furila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
124	6-fluoro-4-oxo-N-(5-*terc*-butila-1H-indol-6-ila)-1H-quinolina-3-carboxamida
125	N-(6-etila-2-piridila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
126	N-[3-hidróxi-4-[2-(2-metoxietóxi)-1,1-dimetila-etila]-fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida

Comp. Nº	Nome
127	éster etílico de ácido [5-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]-2-*terc*-butila-fenila]aminofórmico
128	1,6-dimetila-4-oxo-N-(2-fenilfenila)-1H-quinolina-3-carboxamida
129	éster metílico de ácido [2-etila-5-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]fenila]aminofórmico
130	4-hidróxi-N-(1H-indol-6-ila)-5,7-bis(trifluorometila)quinolina-3-carboxamida
131	N-(3-amino-5-cloro-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
132	N-(5-acetilamino-2-etóxi-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
133	N-[3-cloro-5-[2-(1-piperidila)etilsulfonilamino]fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
134	N-[2-(4-metilsulfinilfenila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
135	N-(2-benzo[1,3]dioxol-5-ilfenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
136	N-(2-hidróxi-3,5-di*terc*-butila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
137	6-[(4-fluorofenila)-metila-sulfamoila]-N-(5-hidróxi-2,4-di*terc*-butila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
138	N-[2-(3,5-difluorofenila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
139	N-[2-(2,4-diclorofenila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
140	N-(4-cicloexilfenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
141	éster etílico de ácido [2-metila-5-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]fenila]aminofórmico
142	4-oxo-N-(2-sec-butilfenila)-1H-quinolina-3-carboxamida
143	N-(2-fluoro-5-hidróxi-4-*terc*-butila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
144	N-(3-hidroxifenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
145	éster etílico de ácido 6-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]-1H-indol-4-carboxílico
146	4-oxo-N-(1,7,9-triazabiciclo[4.3.0]nona-2,4,6,8-tetraen-5-ila)-1H-quinolina-3-carboxamida
147	N-[2-(4-fluorofenóxi)-3-piridila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida

Comp. Nº	Nome
148	4-oxo-N-[5-(1-piperidilcarbonila)-1H-indol-6-ila]-1H-quinolina-3-carboxamida
149	N-(3-acetilamino-4-etila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
150	4-oxo-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidróxi-1-(trifluorometila)etila]fenila]-1H-quinolina-3-carboxamida
151	N-[2-(4-metila-2-tienila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
152	4-oxo-N-(2-oxo-3H-benzooxazol-6-ila)-1H-quinolina-3-carboxamida
153	N-[4-(1,1-dietila-2,2-dimetila-propila)-2-fluoro-5-hidróxi-fenila]-4-hidróxi-quinolina-3-carboxamida
154	N-[3,5-bis(trifluorometila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
155	4-oxo-N-(2-piridila)-1H-quinolina-3-carboxamida
156	4-oxo-N-[2-[2-(trifluorometóxi)fenila]fenila]-1H-quinolina-3-carboxamida
157	N-(2-etila-5-metilamino-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
158	4-oxo-N-(5-fenila-1H-indol-6-ila)-1H-quinolina-3-carboxamida
159	éster metílico de ácido [7-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]tetralin-1-ila]aminofórmico
160	N-(3-amino-4-propila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
161	N-[3-(2-etoxietóxi)-4-*terc*-butila-fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
162	N-(6-metóxi-3-piridila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
163	N-[5-(aminometila)-2-(2-etoxifenila)-fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
164	4-oxo-N-[3-(trifluorometila)fenila]-1H-quinolina-3-carboxamida
165	4-oxo-N-(4-sulfamoilfenila)-1H-quinolina-3-carboxamida
166	éster metílico de ácido 4-[2-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]fenila]benzóico
167	N-(3-amino-4-metila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
168	4-oxo-N-(3-piridila)-1H-quinolina-3-carboxamida
169	N-(1-metila-1H-indol-6-ila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
170	N-(5-cloro-2-piridila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida

Comp. Nº	Nome
171	N-[2-(2,3-diclorofenila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
172	N-(2-(benzo[b]tiofen-2-ila)fenila)-1,4-diidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida
173	N-(6-metila-2-piridila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
174	N-[2-(5-acetila-2-tienila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
175	N-(1'-Acetila-1',2'-diidroespiro[ciclopropano-1,3'-3H-indol]-6'-ila)-amida de ácido 4-oxo-1,4-diidro-quinolina-3-carboxílico
176	4-oxo-N-[4-(trifluorometóxi)fenila]-1H-quinolina-3-carboxamida
177	N-(2-butoxifenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
178	4-oxo-N-[2-(2-*terc*-butilfenóxi)fenila]-1H-quinolina-3-carboxamida
179	N-(3-carbamoilfenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
180	N-(2-etila-6-metila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
181	4-oxo-N-[2-(p-tolila)fenila]-1H-quinolina-3-carboxamida
182	N-[2-(4-fluorofenila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
183	éster *terc*-butílico de ácido 7-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]-1,2,3,4-tetraidroquinolina-1-carboxílico
184	N-(1H-indol-6-ila)-4-oxo-2-(trifluorometila)-1H-quinolina-3-carboxamida
185	N-(3-morfolinossulfonilfenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
186	N-(3-ciclopentila-1H-indol-6-ila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
187	N-(1-acetila-1H-indol-6-ila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
188	éster etílico de ácido 6-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]-1H-indol-5-carboxílico
189	N-(4-benziloxifenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
190	N-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
191	4-oxo-N-(5-quinolila)-1H-quinolina-3-carboxamida
192	N-(3-metila-2-piridila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
193	N-(2,6-dimetóxi-3-piridila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
194	N-(4-cianofenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
195	N-(5-metila-2-piridila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida

Comp. Nº	Nome
196	N-[5-(3,3-dimetilbutanoilamino)-2-*terc*-butila-fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
197	4-oxo-N-[6-(trifluorometila)-3-piridila]-1H-quinolina-3-carboxamida
198	N-(4-fluorofenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
199	N-[2-(o-tolila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
200	1,4-diidro-N-(1,2,3,4-tetraidro-1-hidroxinaftalen-7-ila)-4-oxoquinolina-3-carboxamida
201	N-(2-ciano-3-metila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
202	N-[2-(5-cloro-2-metóxi-fenila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
203	N-(1-benzila-1H-indol-6-ila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
204	N-(4,4-dimetilcroman-7-ila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
205	N-[2-(4-metoxifenóxi)-5-(trifluorometila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
206	N-[2-(2,3-dimetilfenóxi)-3-piridila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
207	éster etílico de ácido 2-[6-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]-1H-indol-3-ila]acético
208	N-[4-(2-adamantila)-5-hidróxi-2-metila-fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
209	N-[4-(hidroximetila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
210	2,4-dimetóxi-N-(2-fenilfenila)-quinolina-3-carboxamida
211	N-(2-metóxi-5-*terc*-butila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
212	N-[3-(3-metila-5-oxo-1,4-diidropirazol-1-ila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
213	N-[2-(2,5-diclorofenila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
214	N-(3-metilsulfonilaminofenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
215	4-oxo-N-fenila-1H-quinolina-3-carboxamida
216	N-(3H-benzoimidazol-2-ila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
217	N-(1H-indazol-5-ila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
218	6-fluoro-N-[2-fluoro-5-hidróxi-4-(1-metilcicloexila)-fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
219	4-oxo-N-pirazin-2-ila-1H-quinolina-3-carboxamida

Comp. Nº	Nome
220	N-(2,3-diidróxi-4,6-di*terc*-butila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
221	éster metílico de ácido [5-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]-2-propila-fenila]aminofórmico
222	N-(3-cloro-2-ciano-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
223	N-[2-(4-metilsulfanilfenila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
224	4-oxo-N-[4-[2-[(2,2,2-trifluoroacetila)aminometila]fenila]fenila]-1H-quinolina-3-carboxamida
225	éster etílico de ácido [2-isopropila-5-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]fenila]aminofórmico
226	4-oxo-N-(4-propilfenila)-1H-quinolina-3-carboxamida
227	N-[2-(3H-benzoimidazol-2-ila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
228	N-[2-(hidróxi-fenila-metila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
229	N-(2-metilsulfanilfenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
230	N-(2-metila-1H-indol-5-ila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
231	éster metílico de ácido 3-[4-hidróxi-2-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]-5-*terc*-butila-fenila]benzóico
232	N-(5-acetilamino-2-propila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
233	N-(1-acetilindolin-6-ila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
234	4-oxo-N-[5-(trifluorometila)-1H-indol-6-ila]-1H-quinolina-3-carboxamida
235	N-(6-isopropila-3-piridila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
236	4-oxo-N-[4-(trifluorometila)fenila]-1H-quinolina-3-carboxamida
237	N-[5-(2-metoxifenila)-1H-indol-6-ila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
238	éster *terc*-butílico de ácido 7'-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ilcarbonila)amino]-espiro[piperidina-4,4'(1'H)-quinolina], 2',3'-diidro- carboxílico
239	éster metílico de ácido [4-isopropila-3-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]fenila]aminofórmico
240	N-(2-benziloxifenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida

Comp. Nº	Nome
241	4-oxo-N-(8-quinolila)-1H-quinolina-3-carboxamida
242	N-(5-amino-2,4-dicloro-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
243	N-(5-acetilamino-2-isopropila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
244	4-oxo-N-(6,7,8,9-tetraidro-5H-carbazol-2-ila)-1H-quinolina-3-carboxamida
245	N-[2-(2,4-diclorofenóxi)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
246	N-(3,4-dimetilfenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
247	4-oxo-N-[2-(2-fenoxifenila)fenila]-1H-quinolina-3-carboxamida
248	N-(3-acetilamino-4-metila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
249	éster metílico de ácido [4-etila-3-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]fenila]aminofórmico
250	N-(5-acetilamino-2-metóxi-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
251	éster isobutílico de ácido [2-metila-2-[4-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]fenila]-propila]aminofórmico
252	N-(2-benzoilfenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
253	4-oxo-N-[2-[3-(trifluorometóxi)fenila]fenila]-1H-quinolina-3-carboxamida
254	6-fluoro-N-(5-fluoro-1H-indol-6-ila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
255	N-(5-hidróxi-2,4-di*terc*-butila-fenila)-4-oxo-6-pirrolidin-1-ilsulfonila-1H-quinolina-3-carboxamida
256	N-(1H-benzotriazol-5-ila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
257	N-(4-fluoro-3-metila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
258	N-indolin-6-ila-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
259	4-oxo-N-(3-sec-butila-1H-indol-6-ila)-1H-quinolina-3-carboxamida
260	N-(5-amino-2-*terc*-butila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
261	N-[2-(3,4-dimetilfenila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
262	1,4-diidro-N-(3,4-diidro-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-ila)-4-oxoquinolina-3-carboxamida

Comp. Nº	Nome
263	N-(4-bromo-2-etila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
264	N-(2,5-dietoxifenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
265	N-(2-benzilfenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
266	N-[5-hidróxi-4-*terc*-butila-2-(trifluorometila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
267	4-oxo-N-(4-fenoxifenila)-1H-quinolina-3-carboxamida
268	4-oxo-N-(3-sulfamoila-4-*terc*-butila-fenila)-1H-quinolina-3-carboxamida
269	éster etílico de ácido [4-isopropila-3-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]fenila]aminofórmico
270	N-(2-ciano-1H-indol-6-ila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
271	N-(3-amino-4-*terc*-butila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
272	N-[3-(2-morfolinoetilsulfonilamino)-5-(trifluorometila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
273	éster *terc*-butílico de ácido [7-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]tetralin-1-ila]aminofórmico
274	4-oxo-6-pirrolidin-1-ilsulfonila-N-(5-*terc*-butila-1H-indol-6-ila)-1H-quinolina-3-carboxamida
275	4-benziloxi-N-(3-hidróxi-4-*terc*-butila-fenila)-quinolina-3-carboxamida
276	N-(4-morfolinossulfonilfenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
277	N-[2-(3-fluorofenila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
278	4-oxo-N-[2-[3-(trifluorometila)fenila]fenila]-1H-quinolina-3-carboxamida
279	N-[2-(2-metilsulfanilfenila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
280	4-oxo-N-(6-quinolila)-1H-quinolina-3-carboxamida
281	N-(2,4-dimetilfenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
282	N-(5-amino-2-etila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
283	N-[2-(3-metoxifenila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
284	N-(1H-indazol-6-ila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
285	N-[2-(2,3-difluorofenila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
286	1,4-diidro-N-(1,2,3,4-tetraidronaftalen-5-ila)-4-oxoquinolina-3-carboxamida

Comp. Nº	Nome
287	N-[2-fluoro-5-hidróxi-4-(1-metilcicloexila)-fenila]-5-hidróxi-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
288	N-(5-fluoro-2-metoxicarbonilóxi-3-*terc*-butila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
289	N-(2-fluoro-4-metila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
290	N-[2-(3-isopropilfenila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
291	N-(2-cloro-5-hidróxi-4-*terc*-butila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
292	N-(5-cloro-2-fenóxi-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
293	4-oxo-N-[2-(1H-pirrol-1-ila)fenila]-1H-quinolina-3-carboxamida
294	N-(1H-indol-5-ila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
295	4-oxo-N-(2-pirrolidin-1-ilfenila)-1H-quinolina-3-carboxamida
296	2,4-dimetóxi-N-(2-*terc*-butilfenila)-quinolina-3-carboxamida
297	N-[2-(2,5-dimetila-1H-pirrol-1-ila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
298	éster etílico de ácido [2-etila-5-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]fenila]aminofórmico
299	4-oxo-N-(1,2,3,4-tetraidroquinolin-7-ila)-1H-quinolina-3-carboxamida
300	N-(4,4-dimetila-1,2,3,4-tetraidroquinolin-7-ila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
301	N-[4-(4-metila-4H-1,2,4-triazol-3-ila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
302	N-[2-[4-(hidroximetila)fenila]fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
303	N-(2-acetila-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-7-ila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
304	éster *terc*-butílico de ácido [4-(2-etoxifenila)-3-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]fenilmetila]aminofórmico
305	N-[2-(4-metoxifenila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
306	N-[2-(3-etoxifenila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
307	N-[2-(3-clorofenila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
308	N-[2-(cianometila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
309	N-(3-isoquinolila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
310	4-oxo-N-(4-sec-butilfenila)-1H-quinolina-3-carboxamida

Comp. Nº	Nome
311	N-[2-(5-metila-2-furila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
312	N-[2-(2,4-dimetoxifenila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
313	N-[2-(2-fluorofenila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
314	N-(2-etila-6-isopropila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
315	N-(2,6-dimetilfenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
316	N-(5-acetilamino-2-*terc*-butila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
317	N-(2,6-diclorofenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
318	4-oxo-N-[3-[2-(1-piperidila)etilsulfonilamino]-5-(trifluorometila)fenila]-1H-quinolina-3-carboxamida
319	6-fluoro-N-(2-fluoro-5-hidróxi-4-*terc*-butila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
320	4-oxo-N-(2-*terc*-butila-1H-indol-6-ila)-1H-quinolina-3-carboxamida
321	N-[2-(4-benzoilpiperazin-1-ila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
322	N-(2-etila-6-sec-butila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
323	éster metílico de ácido [2-metila-2-[4-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]fenila]-propila]aminofórmico
324	N-(4-butilfenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
325	N-(2,6-dietilfenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
326	N-[2-(4-metilsulfonilfenila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
327	N-[5-(2-etoxifenila)-1H-indol-6-ila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
328	N-(3-acetilfenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
329	N-[2-(o-tolila)benzooxazol-5-ila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
330	N-(2-clorofenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
331	N-(2-carbamoilfenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
332	N-(4-etinilfenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
333	N-[2-[4-(cianometila)fenila]fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida

Comp. Nº	Nome
334	éster *terc*-butílico de ácido 7'-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ilcarbonila)amino]-espiro[piperidina-4,4'(1'H)-1-acetila-quinolina], 2',3'-diidro-carboxílico
335	N-(2-carbamoila-5-metila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
336	N-(2-butilfenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
337	N-(5-hidróxi-2,4-di*terc*-butila-fenila)-N-metila-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
338	N-(3-metila-1H-indol-4-ila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
339	N-(3-ciano-1H-indol-6-ila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
340	N-(3-metilsulfonilamino-4-propila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
341	éster neopentílico de ácido [2-metila-2-[4-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]fenila]-propila]aminofórmico
342	N-[5-(4-isopropilfenila)-1H-indol-6-ila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
343	N-[5-(isobutilcarbamoila)-1H-indol-6-ila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
344	N-[2-(2-etoxifenila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
345	6-fluoro-4-hidróxi-N-(1H-indol-6-ila)quinolina-3-carboxamida
346	4-oxo-N-fenila-7-(trifluorometila)-1H-quinolina-3-carboxamida
347	N-[5-[4-(2-dimetilaminoetilcarbamoila)fenila]-1H-indol-6-ila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
348	N-[2-(4-etoxifenila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
349	4-oxo-N-(2-fenilsulfonilfenila)-1H-quinolina-3-carboxamida
350	N-(1-naftila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
351	N-(5-etila-1H-indol-6-ila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
352	éster *terc*-butílico de ácido 2-[6-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]-1H-indol-3-ila]etilaminofórmico
353	éster *terc*-butílico de ácido [3-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]-4-*terc*-butila-fenila]aminofórmico
354	N-[2-[(cicloexila-metila-amino)metila]fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
355	N-[2-(2-metoxifenila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida

Comp. Nº	Nome
356	N-(5-metilamino-2-propila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
357	N-(3-isopropila-1H-indol-6-ila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
358	6-cloro-4-hidróxi-N-(1H-indol-6-ila)quinolina-3-carboxamida
359	N-[3-(2-dimetilaminoetilsulfonilamino)-5-(trifluorometila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
360	N-[4-(difluorometóxi)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
361	N-[2-(2,5-dimetoxifenila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
362	N-(2-cloro-4-*terc*-butila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
363	N-[2-(2-fluoro-3-metóxi-fenila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
364	N-(2-metila-8-quinolila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
365	N-(2-acetilfenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
366	4-oxo-N-[2-[4-(trifluorometila)fenila]fenila]-1H-quinolina-3-carboxamida
367	N-[2-(3,5-diclorofenila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
368	N-(3-amino-4-propóxi-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
369	N-(2,4-dicloro-6-ciano-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
370	N-(3-clorofenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
371	4-oxo-N-[2-(trifluorometilsulfanila)fenila]-1H-quinolina-3-carboxamida
372	N-[2-(4-metila-1-piperidila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
373	N-indan-4-ila-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
374	4-hidróxi-N-(1H-indol-6-ila)-2-metilsulfanila-quinolina-3-carboxamida
375	1,4-diidro-N-(1,2,3,4-tetraidronaftalen-6-ila)-4-oxoquinolina-3-carboxamida
376	4-oxo-N-(2-fenilbenzooxazol-5-ila)-1H-quinolina-3-carboxamida
377	6,8-difluoro-4-hidróxi-N-(1H-indol-6-ila)quinolina-3-carboxamida
378	N-(3-amino-4-metóxi-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida

Comp. Nº	Nome
379	N-[3-acetilamino-5-(trifluorometila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
380	N-(2-etoxifenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
381	4-oxo-N-(5-*terc*-butila-1H-indol-6-ila)-1H-quinolina-3-carboxamida
382	éster etílico de ácido [5-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]-2-propila-fenila]aminofórmico
383	N-(3-etila-1H-indol-6-ila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
384	N-[2-(2,5-difluorofenila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
385	N-[2-(2,4-difluorofenóxi)-3-piridila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
386	N-(3,3-dimetilindolin-6-ila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
387	N-[2-metila-3-(trifluorometila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
388	4-oxo-N-[2-[4-(trifluorometóxi)fenila]fenila]-1H-quinolina-3-carboxamida
389	N-(3-benzilfenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
390	N-[3-(aminometila)-4-*terc*-butila-fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
391	N-[2-(4-isobutilfenila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
392	N-(6-cloro-3-piridila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
393	N-[5-amino-2-(2-etoxifenila)-fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
394	1,6-dimetila-4-oxo-N-fenila-1H-quinolina-3-carboxamida
395	N-[4-(1-adamantila)-2-fluoro-5-hidróxi-fenila]-4-hidróxi-quinolina-3-carboxamida
396	éster de tetraidrofuran-3-ilmetila de ácido [2-metila-2-[4-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]fenila]-propila]aminofórmico
397	4-oxo-N-(4-fenilfenila)-1H-quinolina-3-carboxamida
398	4-oxo-N-[2-(p-tolilsulfonilamino)fenila]-1H-quinolina-3-carboxamida
399	N-(2-isopropila-5-metilamino-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
400	N-(6-morfolino-3-piridila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
401	N-[2-(2,3-dimetilfenila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida

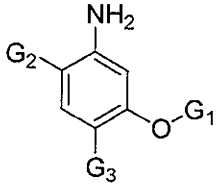
Comp. Nº	Nome
402	4-oxo-N-(5-fenila-2-piridila)-1H-quinolina-3-carboxamida
403	N-[2-fluoro-5-hidróxi-4-(1-metilciclooctila)-fenila]-4-hidróxi-quinolina-3-carboxamida
404	N-[5-(2,6-dimetoxifenila)-1H-indol-6-ila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
405	N-(4-clorofenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
406	6-[(4-fluorofenila)-metila-sulfamoila]-4-oxo-N-(5-*terc*-butila-1H-indol-6-ila)-1H-quinolina-3-carboxamida
407	N-(2-fluoro-5-hidróxi-4-*terc*-butila-fenila)-5-hidróxi-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
408	N-(3-metoxifenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
409	N-(5-dimetilamino-2-etila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
410	4-oxo-N-[2-(4-fenoxifenila)fenila]-1H-quinolina-3-carboxamida
411	7-cloro-4-oxo-N-fenila-1H-quinolina-3-carboxamida
412	éster etílico de ácido 6-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]-1H-indol-7-carboxílico
413	4-oxo-N-(2-fenoxifenila)-1H-quinolina-3-carboxamida
414	N-(3H-benzoimidazol-5-ila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
415	N-(3-hidróxi-4-*terc*-butila-fenila)-4-metóxi-quinolina-3-carboxamida
416	éster propílico de ácido [2-metila-2-[4-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]fenila]-propila]aminofórmico
417	N-(2-(benzo[b]tiofen-3-ila)fenila)-1,4-diidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida
418	N-(3-dimetilaminofenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
419	N-(3-acetilaminofenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
420	éster etílico de ácido 2-metila-2-[4-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]fenila]-propanóico
421	N-[5-metóxi-4-*terc*-butila-2-(trifluorometila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
422	N-(5,6-dimetila-3H-benzoimidazol-2-ila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
423	N-[3-(2-etoxietila)-1H-indol-6-ila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida

Comp. Nº	Nome
424	N-[2-(4-clorofenila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
425	N-(4-isopropilfenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
426	N-(4-cloro-5-hidróxi-2-*terc*-butila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
427	éster *terc*-butílico de ácido 5-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-2-carboxílico
428	N-(3-hidróxi-4-*terc*-butila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
429	N-[3-amino-5-(trifluorometila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
430	N-(2-isopropila-6-metila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
431	N-(3-aminofenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
432	N-[2-(4-isopropilfenila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
433	N-(5-hidróxi-2,4-di*terc*-butila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
434	N-(2,5-dimetilfenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
435	N-[2-(2-fluorofenóxi)-3-piridila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
436	N-[2-(3,4-dimetoxifenila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
437	N-benzo[1,3]dioxol-5-ila-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
438	N-[5-(difluorometila)-2,4-di*terc*-butila-fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
439	N-(4-metoxifenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
440	N-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-diidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ila)-1,4-diidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida
441	N-[3-metilsulfonilamino-5-(trifluorometila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
442	4-oxo-N-[3-(1-piperidilsulfonila)fenila]-1H-quinolina-3-carboxamida
443	4-oxo-N-quinoxalin-6-ila-1H-quinolina-3-carboxamida
444	éster metílico de ácido 5-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]-2-*terc*-butila-benzóico
445	N-(2-isopropenilfenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida

Comp. Nº	Nome
446	N-(1,1-dioxobenzotiofen-6-ila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
447	N-(3-cianofenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
448	4-oxo-N-(4-*terc*-butilfenila)-1H-quinolina-3-carboxamida
449	N-(m-tolila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
450	N-[4-(1-hidroxietila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
451	N-(4-ciano-2-etila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
452	4-oxo-N-(4-vinilfenila)-1H-quinolina-3-carboxamida
453	N-(3-amino-4-cloro-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
454	N-(2-metila-5-fenila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
455	N-[4-(1-adamantila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
456	4-oxo-N-[3-(trifluorometilsulfanila)fenila]-1H-quinolina-3-carboxamida
457	N-(4-morfolinofenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
458	N-[3-(2-hidroxietóxi)-4-*terc*-butila-fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
459	N-(o-tolila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
460	éster butílico de ácido [2-metila-2-[4-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]fenila]-propila]aminofórmico
461	4-oxo-N-(2-fenilfenila)-1H-quinolina-3-carboxamida
462	N-(3-dimetilamino-4-propila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
463	N-(4-etilfenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
464	5-hidróxi-N-(5-hidróxi-2,4-di*terc*-butila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
465	éster *terc*-butílico de ácido [5-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]-2-*terc*-butila-fenilmetila]aminofórmico
466	N-(2,6-diisopropilfenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
467	N-(2,3-diidrobenzofuran-5-ila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
468	1-metila-4-oxo-N-fenila-1H-quinolina-3-carboxamida
469	4-oxo-N-(2-fenilfenila)-7-(trifluorometila)-1H-quinolina-3-carboxamida
470	4-oxo-N-(4-fenilsulfanilfenila)-1H-quinolina-3-carboxamida

Comp. Nº	Nome
471	éster metílico de ácido [3-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]-4-propila-fenila]aminofórmico
472	éster etílico de ácido [4-etila-3-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]fenila]aminofórmico
473	1-isopropila-4-oxo-N-(2-*terc*-butilfenila)-1H-quinolina-3-carboxamida
474	N-(3-metila-2-oxo-3H-benzooxazol-5-ila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
475	N-(2,5-dicloro-3-piridila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
476	N-(2-ciano-5-hidróxi-4-*terc*-butila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
477	N-(5-fluoro-2-piridila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
478	4-oxo-N-(3-*terc*-butila-1H-indol-6-ila)-1H-quinolina-3-carboxamida
479	N-(1H-indol-6-ila)-5-metóxi-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
480	1-etila-6-metóxi-4-oxo-N-fenila-1H-quinolina-3-carboxamida
481	N-(2-naftila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
482	éster etílico de ácido [7-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]tetralin-1-ila]aminofórmico
483	N-[2-fluoro-5-hidróxi-4-(1-metilcicloeptila)-fenila]-4-hidróxi-quinolina-3-carboxamida
484	N-(3-metilamino-4-*terc*-butila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
485	N-(3-dimetilamino-4-*terc*-butila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida

Em outra modalidade, a presente invenção fornece compostos úteis como intermediários na síntese de compostos da fórmula I. Em outra modalidade, tais compostos têm a fórmula **A-I**:



A-I;

ou um sal destes;

em que:

G_1 é hidrogênio, R', C(O)R', C(S)R', S(O)R', $S(O)_2R'$, $Si(CH_3)_2R'$, $P(O)(OR')_3$, $P(S)(OR')_3$, ou $B(OR')_2$;

G_2 é halo, CN, CF_3, isopropila ou fenila em que a referida isopropila ou fenila é opcionalmente substituída com até 3 substituintes independentemente selecionados a partir de WR^W, em que W e R^W são como definido acima para a fórmula I e modalidades desta;

G_3 é uma isopropila ou um anel de C3-C10 cicloalifático, em que o referido G_3 é opcionalmente substituído com até 3 substituintes independentemente selecionados a partir de WR^W, em que W e R^W são como definidos acima para fórmula I e modalidades destas;

contanto que quando G_1 for metóxi, G_3 é *terc*-butila, em seguida G_2 não seja 2-amino-4-metóxi-5-*terc*-butila-fenila.

Em uma modalidade, a presente invenção fornece compostos da fórmula A-I, contanto que quando cada qual dentre G_2 e G_3 for t-butila, em seguida G_1 não seja hidrogênio.

Em outra modalidade:

G_1 é hidrogênio;

G_2 é halo ou isopropila, em que a referida isopropila é opcionalmente substituída com até 3 substituintes independentemente selecionados a partir de R'; e

G_3 é uma isopropila ou um anel de C3-C10 cicloalifático, em que o referido G_3 é opcionalmente substituído com até 3 substituintes independentemente selecionados a partir de R'.

Em outra modalidade:

G_1 é hidrogênio;

G_2 é halo, preferivelmente fluoro; e

G_3 é um anel de C3-C10 cicloalifático, em que o referido G_3 é opcionalmente substituído com até 3 substituintes independentemente selecionados a partir de metila, etila, propila ou butila.

Em outra modalidade:

G_1 é hidrogênio;

G_2 é CN, halo ou CF_3; e

G_3 é uma isopropila ou um anel de C3-C10 cicloalifático, em que o referido G_3 é opcionalmente substituído com até 3 substituintes independentemente selecionados a partir R'.

Em outra modalidade:

G_1 é hidrogênio;

G_2 é fenila é opcionalmente substituído com até 3 substituintes independentemente selecionados a partir de -OC1-C4 alquila, CF_3, halo ou CN; e

G_3 é um isopropila ou um anel de C3-C10 cicloalifático, em que o referido G_3 é opcionalmente substituído com até 3 substituintes independentemente selecionados a partir de R'.

G_3 exemplar inclui ciclopentila, cicloexila, cicloeptila ou adamantila opcionalmente substituída. Ou, G_3 é cadeia alifática ramificada de C3-C8. G_3 exemplar inclui isopropila, t-butila, 3,3-dietila-prop-3-ila ou 3,3-dietila-2,2-dimetila-prop-3-ila.

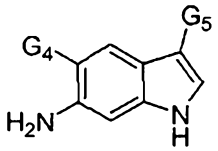
Em outra modalidade:

G_1 é hidrogênio;

G_2 é t-butila; e

G_3 é uma t-butila.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece um composto da fórmula **A-II**:



A-II;

ou um sal deste, em que:

G_4 é hidrogênio, halo, CN, CF_3, CHF_2, CH_2F, C1-C6 alifático opcionalmente substituído, aralquila ou um anel de fenila opcionalmente substituído com até 4 substituintes de WR^W;

G_5 é hidrogênio ou um C1-C6 alifático opcionalmente substituído;

contanto que ambos, G_4 e G_5, não sejam simultaneamente hidrogênio;

em que o referido sistema de anel de indol é também opcionalmente substituído com até 3 substituintes independentemente selecionados a partir de WR^W.

Em uma modalidade, G_4 é hidrogênio. Ou, G_5 é hidrogênio.

Em outra modalidade,G_4 é hidrogênio, e G_5 é C1-C6 alifático, em que o referido alifático é opcionalmente substituído com C1-C6 alquila, halo, ciano ou CF_3, e em que até duas unidades de metileno do referido C1-C6 alifático ou C1-C6 alquila é opcionalmente substituída com -CO-, -CONR'-, -CO_2-, -OCO-, -NR'CO_2-, -O-, -NR'CONR'-, -OCONR'-, -NR'CO-, -S-, -NR'-, -SO_2NR'-, NR'SO_2-, ou -NR'SO_2NR'-. Em outra modalidade, R' acima é C1-C4 alquila.

Em outra modalidade, G_4 é hidrogênio, e G_5 é ciano, metila, etila, propila, isopropila, butila, sec-butila, t-butila, cianometila, metoxietila, $CH_2C(O)OMe$, $(CH_2)_2$-NHC(O)O-*terc*-But, ou ciclopentila.

Em outra modalidade, G_5 é hidrogênio, e G_4 é halo, C1-C6 alifático ou fenila, em que o referido alifático ou fenila é opcionalmente substituído com C1-C6 alquila, halo, ciano ou CF_3, em que até duas unidades de metileno do referido C1-C6 alifático ou C1-C6 alquila é opcionalmente substituído com -CO-, -CONR'-, -CO_2-, -OCO-, -NR'CO_2-, -O-, -NR'CONR'-, -OCONR'-, -NR'CO-, -S-, -NR'-, -SO_2NR'-, NR'SO_2-, ou -NR'SO_2NR'-. Em outra modalidade, R' acima é C1-C4 alquila.

Em outra modalidade, G_5 é hidrogênio, e G_4 é halo, etoxicarbonila, t-butila, 2-metoxifenila, 2-etoxifenila, 4-C(O)NH$(CH_2)_2$-NMe2, 2-metóxi-4-cloro-fenila, piridina-3-ila, 4-isopropilfenila, 2,6-dimetoxifenila, sec-butilaminocarbonila, etila, t-butila ou piperidin-1-ilcarbonila.

Em uma modalidade relacionada da fórmula A-II, o átomo de anel de nitrogênio do referido anel de indol é substituído com C1-C6 alifático, C(O)(C1-C6 alifático), ou benzila, em que o referido alifático ou benzila é opcionalmente substituído com C1-C6 alquila, halo, ciano ou CF_3, em que até duas unidades de metileno do referido C1-C6 alifático ou C1-C6 alquila é

opcionalmente substituído com -CO-, -CONR'-, -CO_2-, -OCO-, -NR'CO_2-, -O-, -NR'CONR'-, -OCONR'-, -NR'CO-, -S-, NR'-, -SO_2NR'-, NR'SO_2- ou -NR'SO_2NR'-. Em outra modalidade, R' acima é C1-C4 alquila.

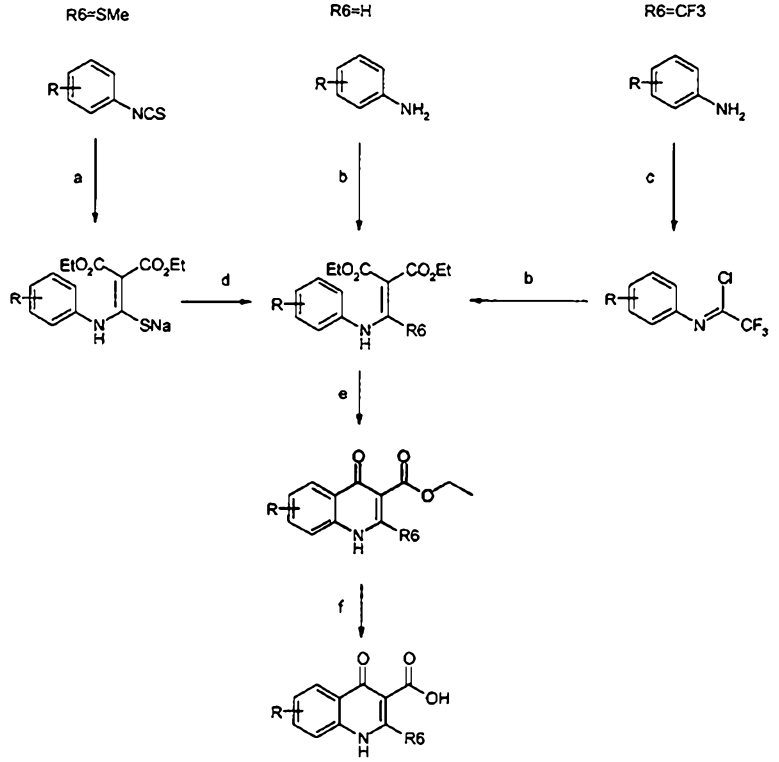
Em outra modalidade o átomo de anel de nitrogênio do referido anel de indol é substituído com acila, benzila, C(O)CH_2N(Me)C(O)CH_2NHMe ou etoxicarbonila.

4. Esquemas Sintéticos Gerais

Os compostos da presente invenção são facilmente preparados por métodos conhecidos na técnica. Ilustrado abaixo são métodos exemplares para a preparação de compostos da presente invenção.

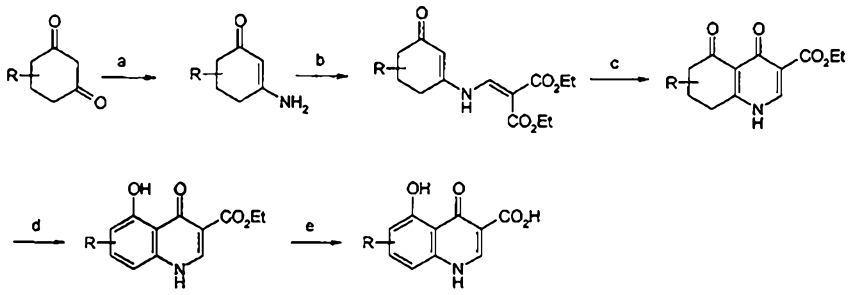
O esquema abaixo ilustra a síntese de precursores de ácido dos compostos da presente invenção.

Síntese de Precursores de Ácido **P-IV- A, P-IV-B ou P-IV-C**:



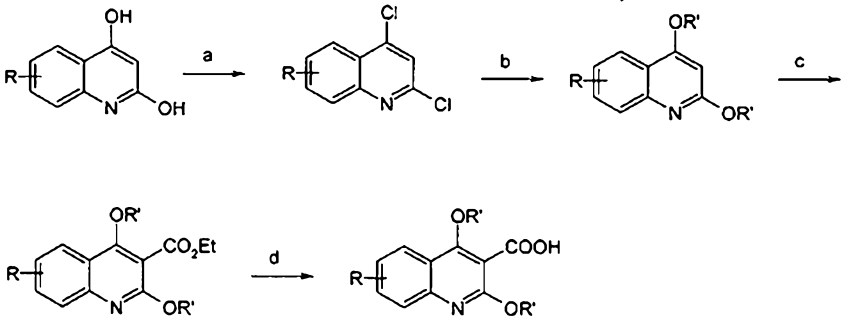
a) $(CO_2Et)_2CH_2$; b) $(CO_2Et)_2CH{=}CH(OEt)$; c) CF_3CO_2H, PPh_3, CCl_4, Et_3N; d) MeI; e) PPA ou éter de difenila; f) NaOH.

Síntese de Precursores de Ácido **P-IV-A, P-IV-B ou P-IV-C:**



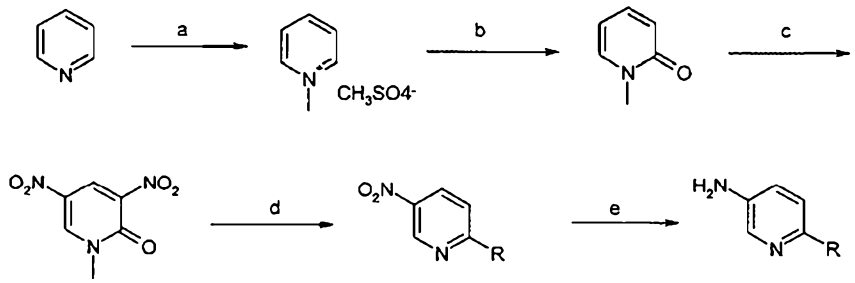
a) $AcONH_4$; b)$EtOCHC(CO_2Et)_2$, 130°C; c) Ph_2O, ΔT; d) I_2, EtOH; e) NaOH.

Síntese de Precursores de Ácido **P-IV-A, P-IV-B ou P-IV-C**



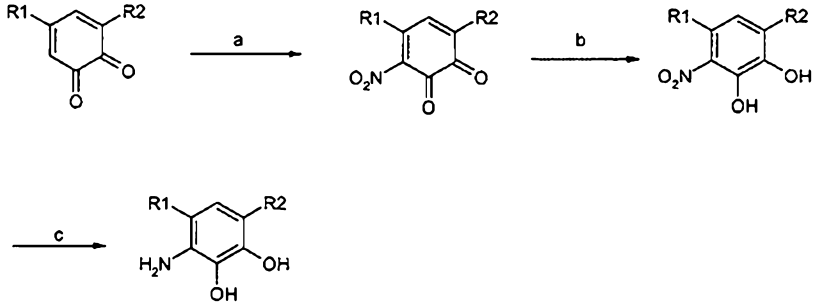
$POCl_3$; b) R'ONa; c) n-BuLi, $ClCO_2Et$; d) NaOH

Síntese de Precursor de Amina **P-III-A**:



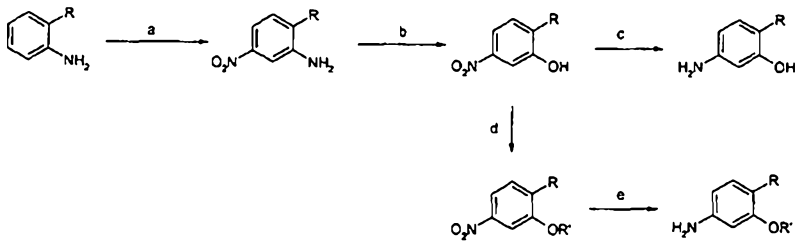
$(CH_3)_2SO_4$; b) $K_3Fe(CN)_6$, NaOH, H_2O; c) HNO_3, H_2SO_4; d) $RCOCH_3$, MeOH, NH_3; e) H_2, Ni de Raney

Síntese de Precursor de Amina **P-IV-A:**



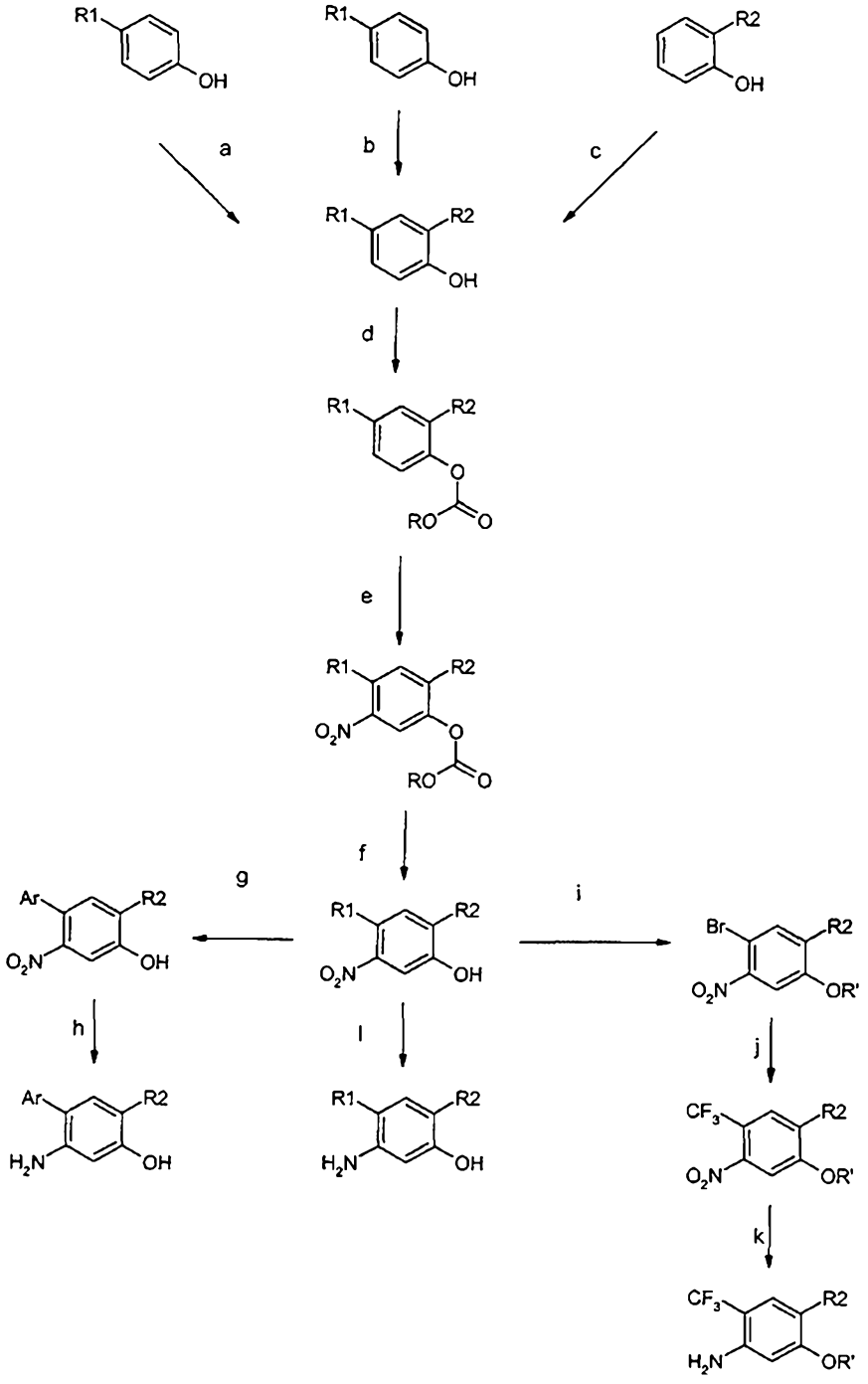
HNO_3, HOAc; b)$Na_2S_2O_4$, THF/H_2O; c) H_2, Pd/C.

Síntese de Precursor de Amina **P-V-A-1:**



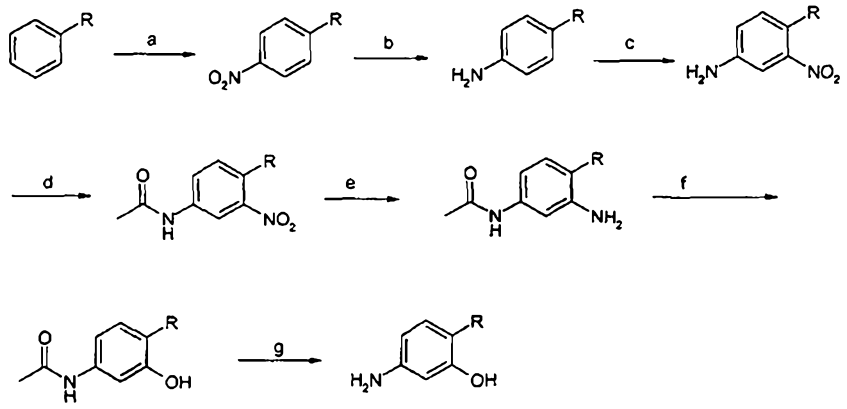
a) KNO_3, H_2SO_4; b) $NaNO_2$, H_2SO_4-H_2O; c) NH_4CO_2H, Pd-C; d) R'X; e) NH_4CO_2H, Pd-C

Síntese de Precursor de Amina **P-V-A-1:**



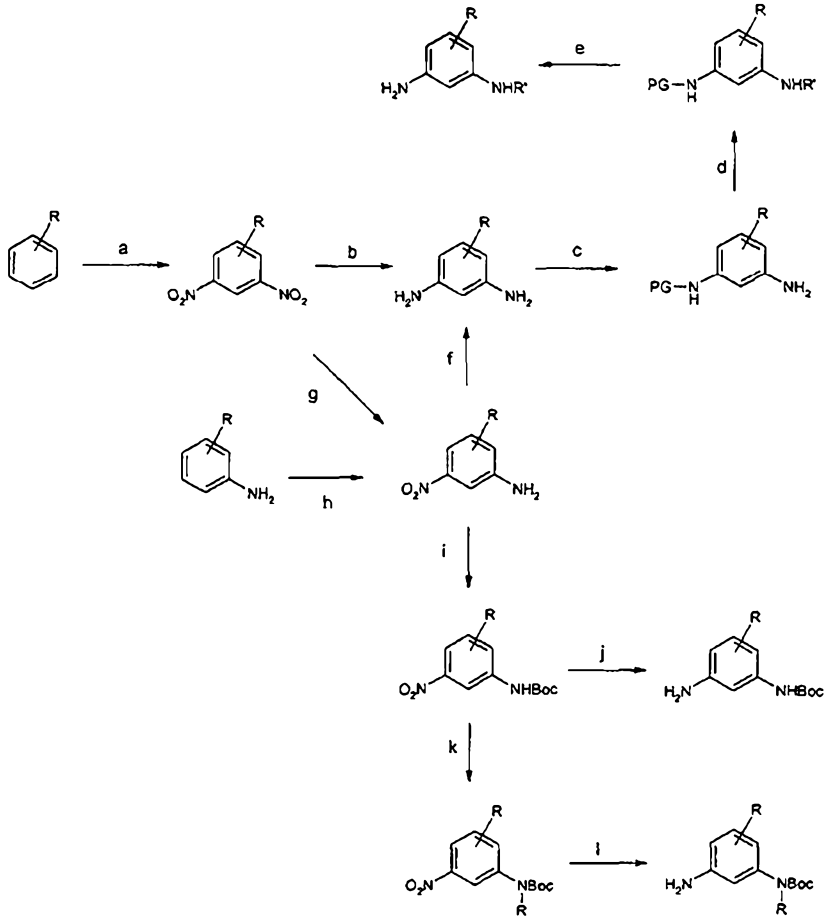
a) SO_2Cl_2, R2 = Cl; b) R2OH, R2=alquila; c) NBS, R1=Br; d) $ClCO_2R$, TEA; e) HNO_3, H_2SO_4; f) base; g) $ArB(OH)_2$, R1=Br; h) [H]; I) R'X, R1 = Br; j) $ClCF_2CO_2Me$; k) [H]; 1) [H].

Síntese de Precursor de Amina **P-V-A-1:**



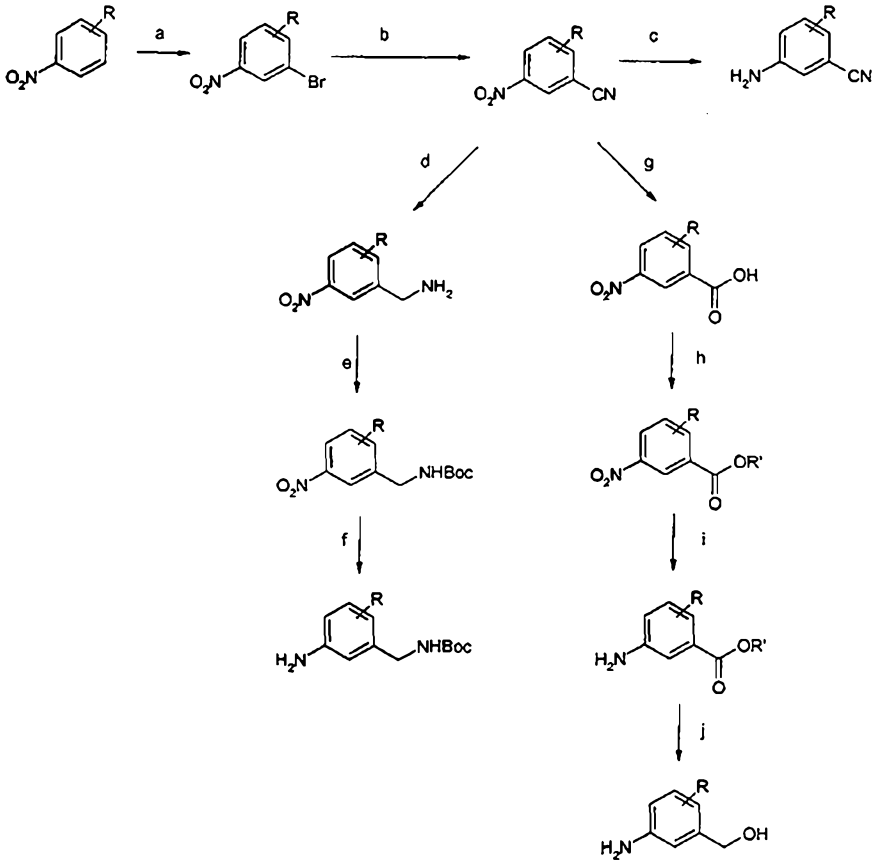
5 KNO_3; b) [H]; c) KNO_3; d) AcCl; e) [H]; f) i) $NaNO_2$; ii) H_2O; g) HCl

Síntese de Precursor de Amina **P-V-A-1:**



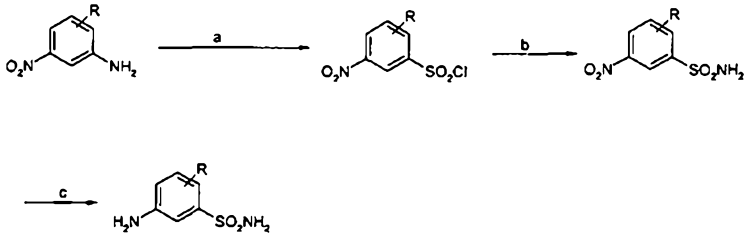
HNO_3, H_2SO_4; b) [H]; c) proteção; d) R'CHO; e) desproteção; f) [H]; g) Na_2S, S, H_2O; h) nitração; i) $(BOC)_2O$; j) [H]; k) RX; 1) [H]; PG = grupo de proteção

Síntese de Precursores de Amina **P-V-A-1** ou **P-V-A-2**:



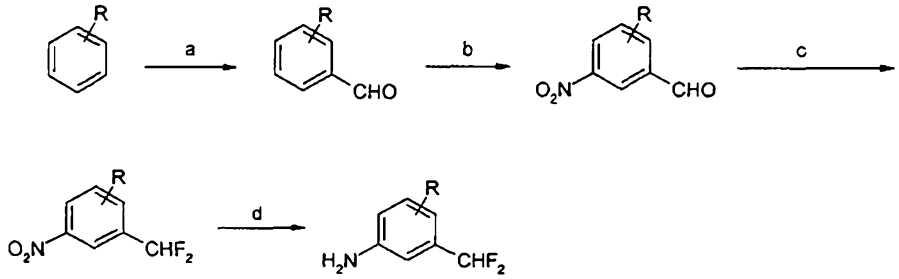
a) Br2; b) $Zn(CN)_2$, $Pd(PPh)_3$; c) [H]; d) BH_3; e) $(BOC)_2O$;f) [H]; g) H_2SO_4, H_2O; h) R'X; i) [H]; j) $LiAlH_4$

Síntese de Precursores de Amina **P-V-A-1** ou **P-V-A-2**:



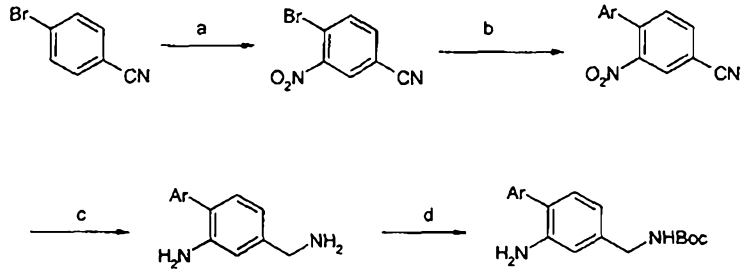
(i) $NaNO_2$, HCl; ii) Na_2SO_3, $CuSO_4$, HCl; b) NH_4Cl; c) [H]

Síntese de Precursores de Amina **P-V-A-1**:



a) $CHCl_2Ome$; b) KNO_3, H_2SO_4; c) Desoxo-flúor; d) Fe

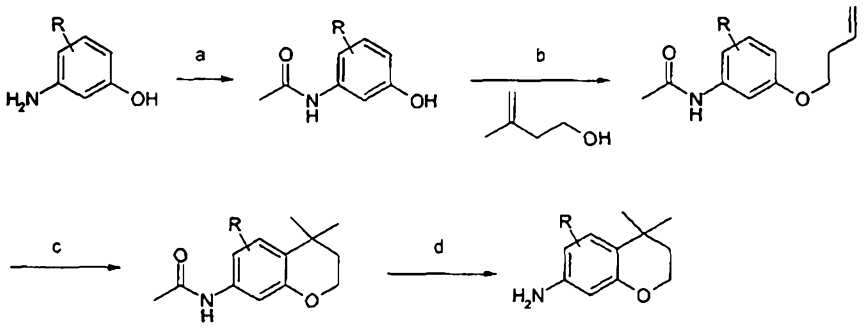
Síntese de Precursores de Amina **P-V-A-3:**



Ar = Arila ou Heteroarila

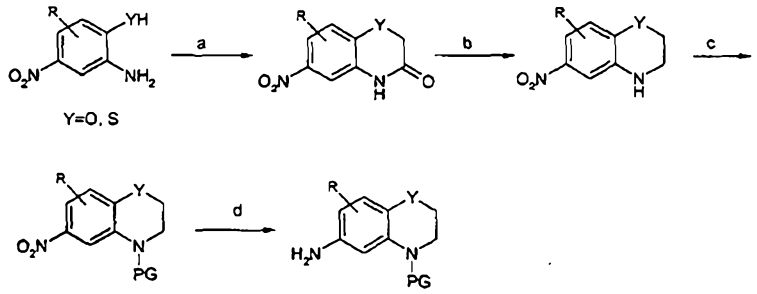
a) Nitração; b) $ArB(OH)_2$,, Pd; c) BH_3; d) $(BOC)_2O$

Síntese de Precursores de Amina **P-V-B-1:**



a) AcCl; b) DEAD; c) $AlCl_3$; d) NaOH

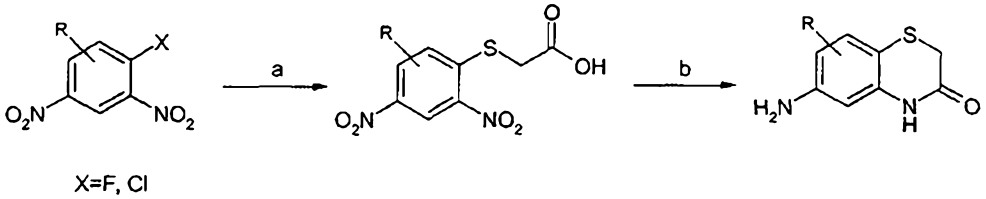
Síntese de Precursores de Amina **P-V-B-1:**



a) $ClCH_2COCl$; b) [H]; c) proteção; d) [H]

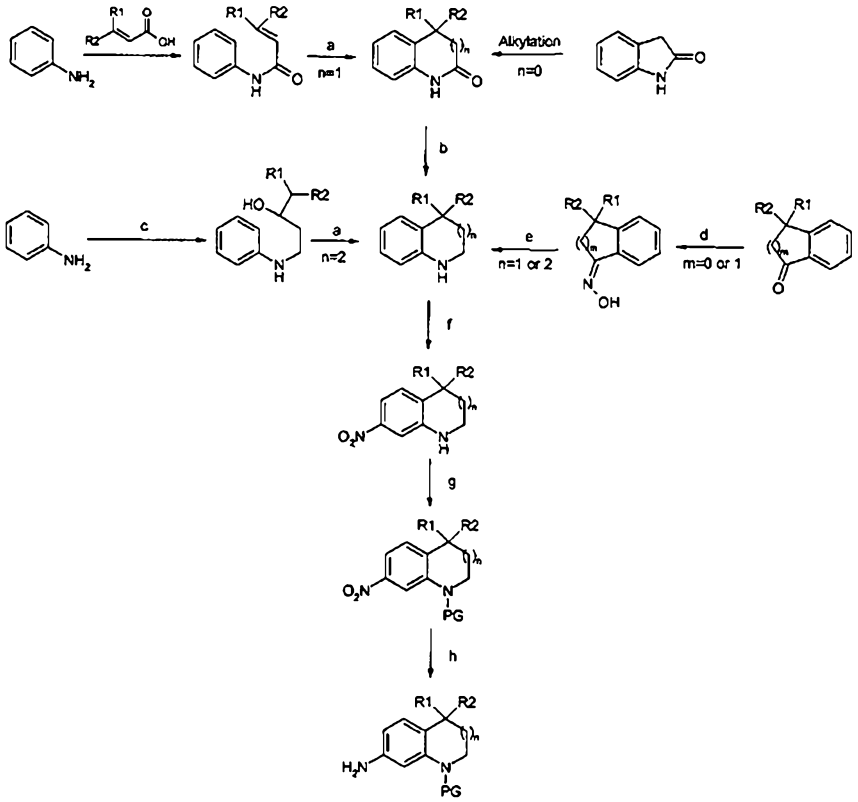
PG = grupo de proteção

Síntese de Precursores de Amina **P-V-B-1:**



a) $HSCH_2CO_2H$; b) [H]

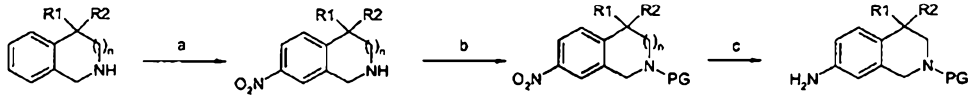
Síntese de Precursores de Amina **P-V-B-2:**



a) $AlCl_3$; b) [H]; c) i) R1R2CHCOCH$_2$CH$_2$Cl; ii) $NaBH_4$; d) NH_2OH; e) DIBAL-H; f) nitração; g) proteção; h) [H]

PG = grupo de proteção

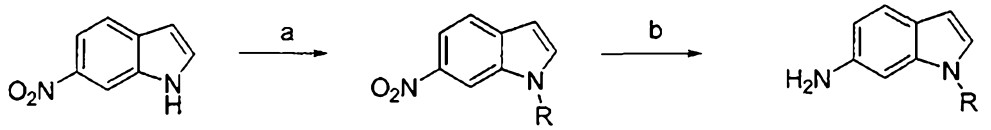
Síntese de Precursores de Amina **P-V-B-3:**



a) Nitração; b) Proteção; c) [H]

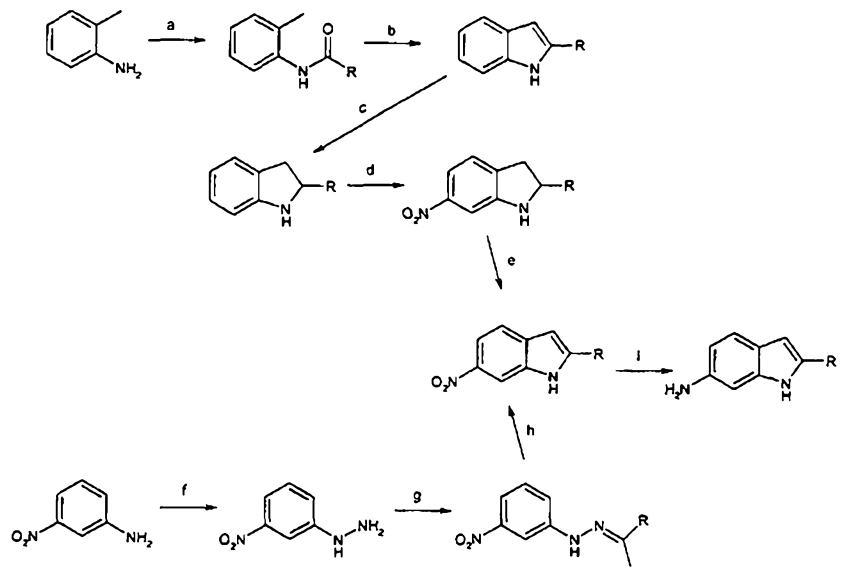
PG = grupo de proteção

Síntese de Precursores de Amina **P-V-B-5:**



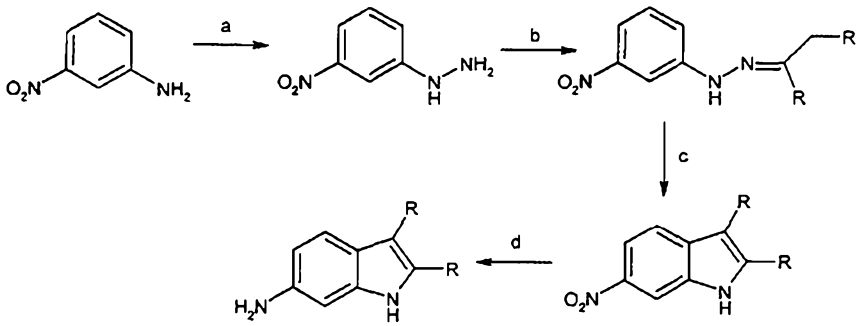
a) quando X=Cl, Br, I: RX, K_2CO_3, DMF ou CH_3CN; quando X=OH: RX, TFFH, DIEA, THF b) H_2, Pd-C, EtOH ou $SnCl_2.2H_2O$, EtOH ou $SnCl_2.2H_2O$, DIEA, EtOH.

Síntese de Precursores de Amina **P-V-B-5:**



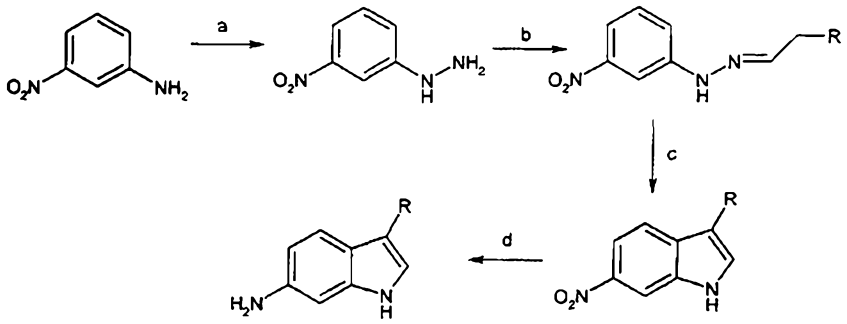
a) RCOCl, Et_3N, CH_2Cl_2; b) n-BuLi, THF; c) $NaBH_4$, AcOH; d) KNO_3, H_2SO_4; e) DDQ, 1,4-dioxano; f) $NaNO_2$, HCl, $SnCl_2.2H_2O$, H_2O; g) MeCOR', EtOH; h) PPA; i) $LiAlH_4$, THF ou H_2, Ni de Raney, EtOH ou MeOH

Síntese de Precursores de Amina **V-B-5:**



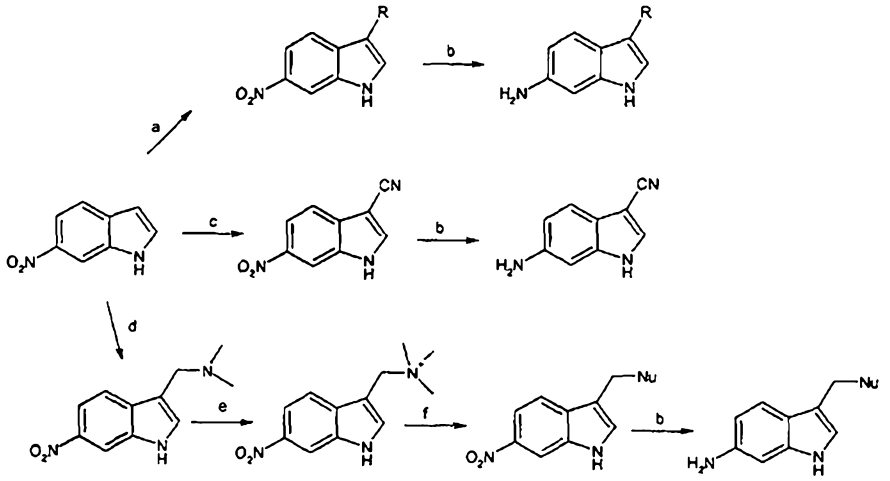
a) $NaNO_2$, HCl, $SnCl_2.2H_2O$, H_2O; b) RCH_2COR, AcOH, EtOH; c) H_3PO_4, tolueno; d) H_2, Pd-C, EtOH

Síntese de Precursores de Amina **P-V-B-5:**



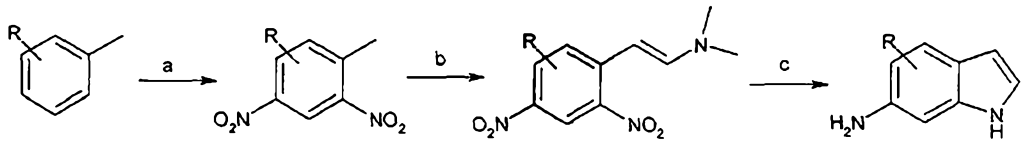
a) $NaNO_2$, HCl, $SnCl_2.2H_2O$, H_2O; b) RCH_2COH, AcOH, EtOH; c) H_3PO_4, tolueno; d) H_2, Pd-C, EtOH

Síntese de Precursores de Amina **P-V-B-5:**



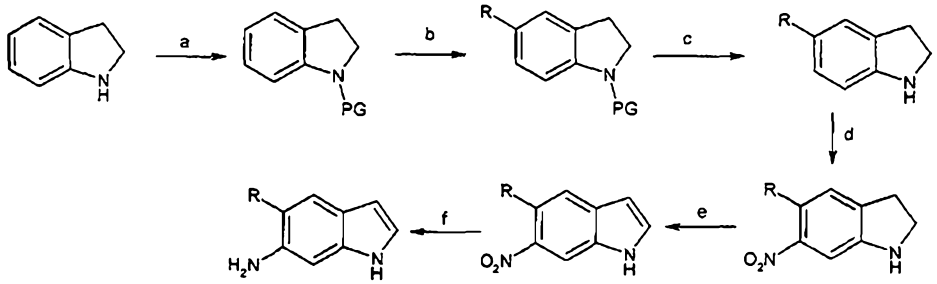
a) RX (X=Br, I), triflato de zinco, TBAI, DIEA, tolueno; b) H_2, Ni de Raney, EtOH ou H_2, Pd-C, EtOH ou $SnCl_2.2H_2O$, EtOH; c) $ClSO_2NCO$, DMF, CH_3CN; d) Me_2NH, H_2CO, AcOH; e) MeI, DMF, THF, H_2O; f) MNu (M = Na, K, Li; Nu = nucleófilo)

Síntese de Precursores de Amina **P-V-B-5:**



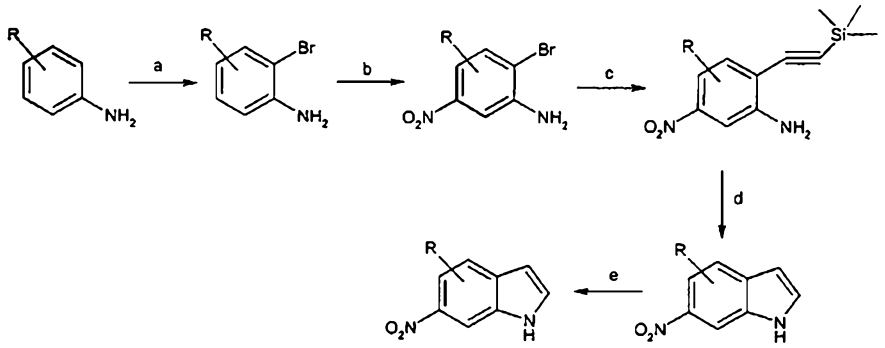
a) HNO_3, H_2SO_4; b) $Me_2NCH(OMe)_2$, c) H_2, Ni de Raney, EtOH

Síntese de Precursores de Amina **P-V-B-5:**



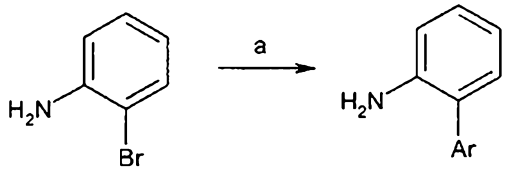
a) Quando PG = SO_2Ph: $PhSO_2Cl$, Et_3N, DMAP,CH_2Cl_2; Quando PG = Ac: AcCl, $NaHCO_3$, CH_2Cl_2; b) Quando R = RCO: $(RCO)_2O$, $AlCl_3$, CH_2Cl_2; Quando R=Br: Br_2, AcOH; c) HBr ou HCl; d) KNO_3, H_2SO_4; e) MnO_2, CH_2Cl_2 ou DDQ, 1,4-dioxano; f) H_2, Ni de Raney, EtOH.

Síntese de Precursores de Amina **P-V-B-5:**



a) NBS, DMF; b) KNO_3, H_2SO_4; c) $HC{\equiv}CSiMe_3$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, CuI, Et_3N, Tolueno, H_2O; d) CuI, DMF; e) H_2, Ni de Raney, MeOH

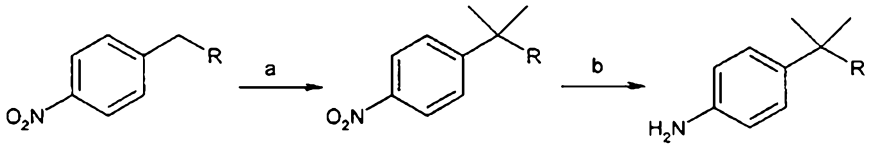
Síntese de Precursores de Amina **P-V-A-3** e **P-V-A-6:**



Ar = Arila ou heteroarila

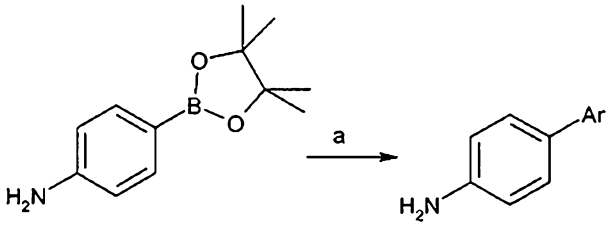
a) $ArB(OH)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, K_2CO_3, H_2O, THF ou $ArB(OH)_2$, $Pd_2(dba)_3$, $P(tBu)_3$, KF, THF

Síntese de Precursores de Amina **P-V-A-4:**



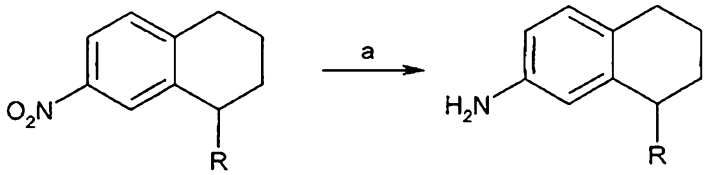
R = CN, CO_2Et; a) MeI, NaOtBu, DMF; b) HCO_2K, Pd-C, EtOH ou HCO_2NH_4, Pd-C, EtOH

Síntese de Precursores de Amina **P-V-A-4:**



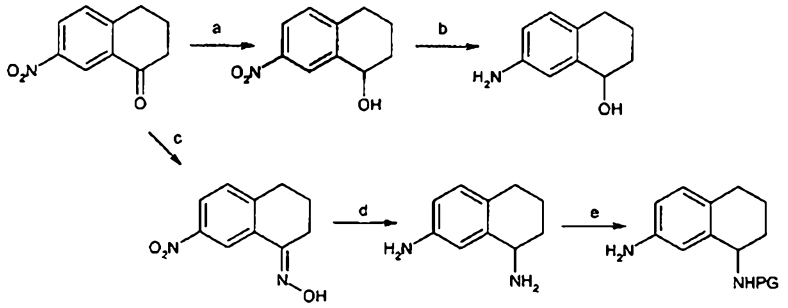
a) ArBr, $Pd(OAc)_2$, PS-PPh_3, K_2CO_3, DMF

Síntese de Precursores de Amina **P-V-B-4:**



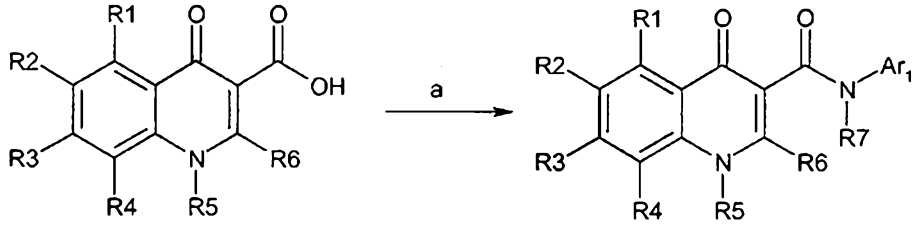
a) H_2, Pd-C, MeOH

Síntese de Precursores de Amina **P-V-B-4:**



a) $NaBH_4$, MeOH; b) H_2, Pd-C, MeOH; c) NH_2OH, Piridina; d) H_2, Pd-C, MeOH; e) Boc_2O, Et_3N, MeOH

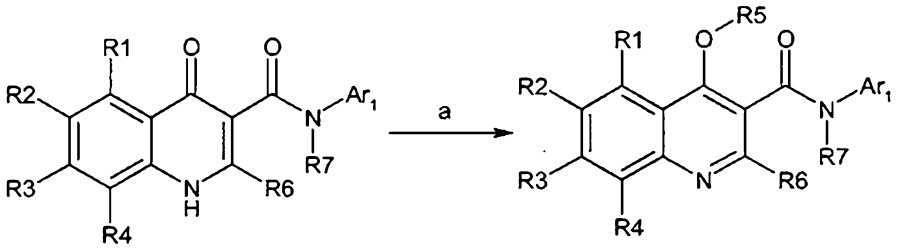
Síntese de Compostos da Fórmula I:



a) Ar_1R7NH, reagente de acoplamento, base, solvente. Exemplos das condições empregadas:

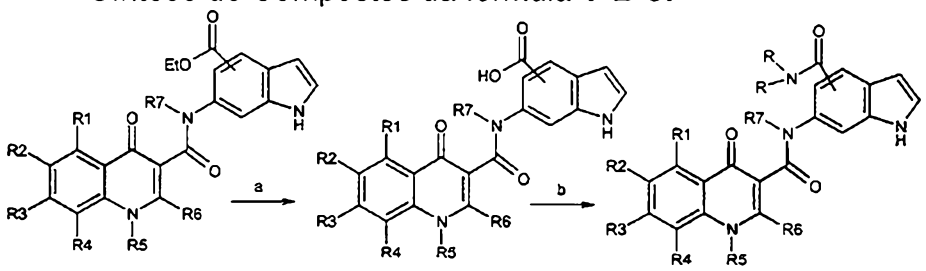
HATU, DIEA; BOP, DIEA, DMF; HBTU, Et_3N, CH_2Cl_2; PFPTFA, piridina.

Síntese de Compostos da Fórmula I':



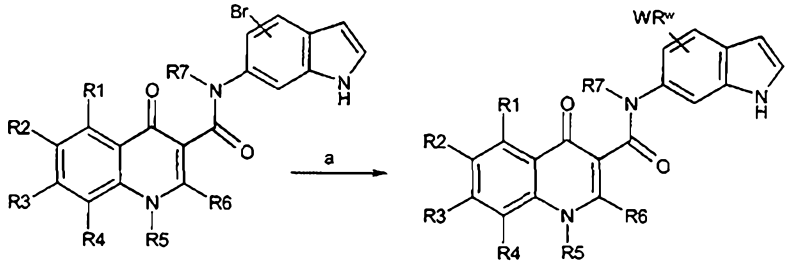
R^5 = alifático: a) R^5X (X = Br, I),Cs_2CO_3, DMF

Síntese de Compostos da fórmula **V-B-5:**



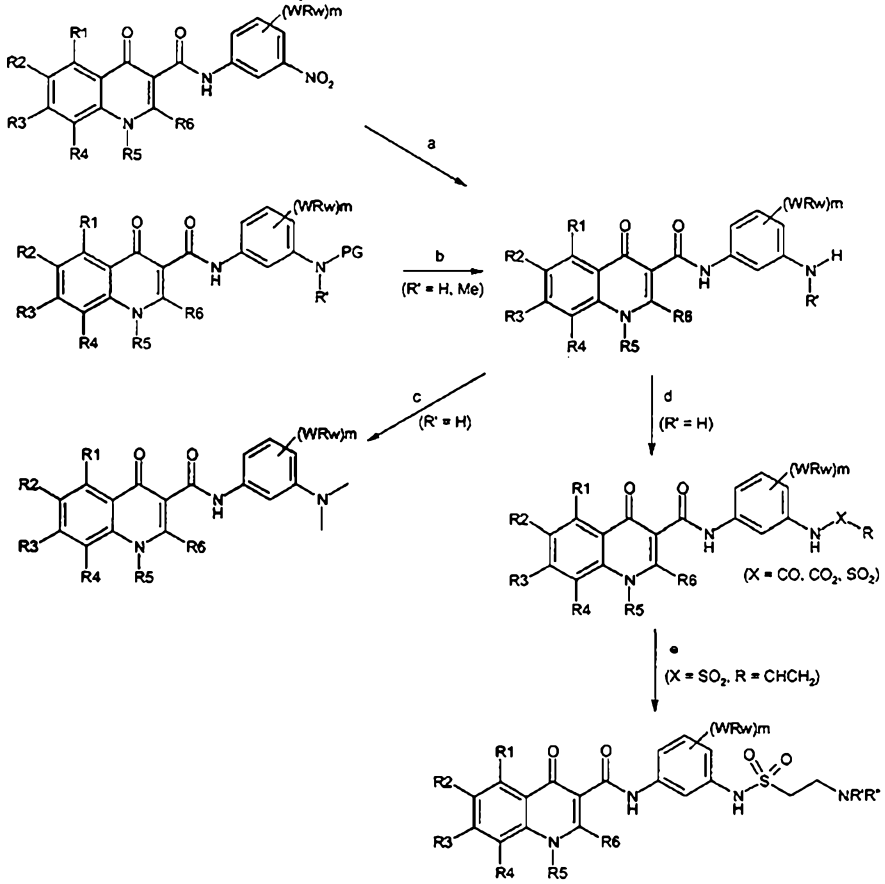
a) NaOH, THF; b) HNR_2, HATU, DIEA, DMF

Síntese de Compostos da fórmula **V-B-5:**



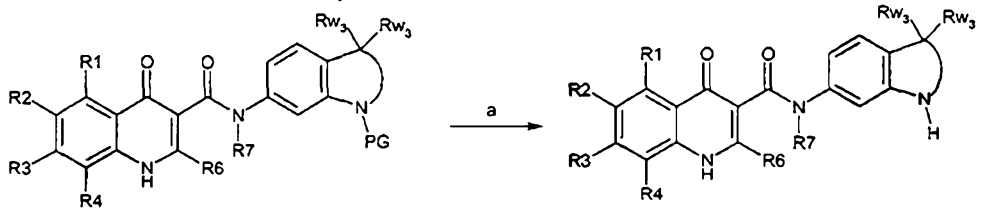
WR^W = arila ou heteroarila: a) $ArB(OH)_2$, (dppf) $PdCl_2$, K_2CO_3, DMF

Síntese de Compostos da Fórmula **V-A-2 & V-A-5:**



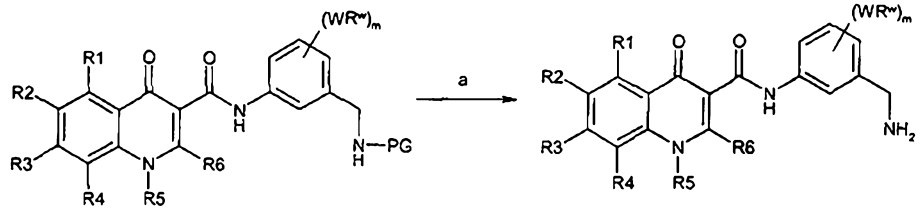
a) $SnCl_2.2H_2O$, EtOH; b) PG= BOC: TFA, CH_2Cl_2; c) CH_2O, $NaBH_3CN$, CH_2Cl_2, MeOH; d) RXCl, DIEA, THF ou RXCl, NMM, 1,4-dioxano ou RXCl, CH_2Cl_2, DMF; e) R'R"NH, $LiClO_4$, CH_2Cl_2, iPrOH

Síntese de compostos da fórmula **V-B-2:**

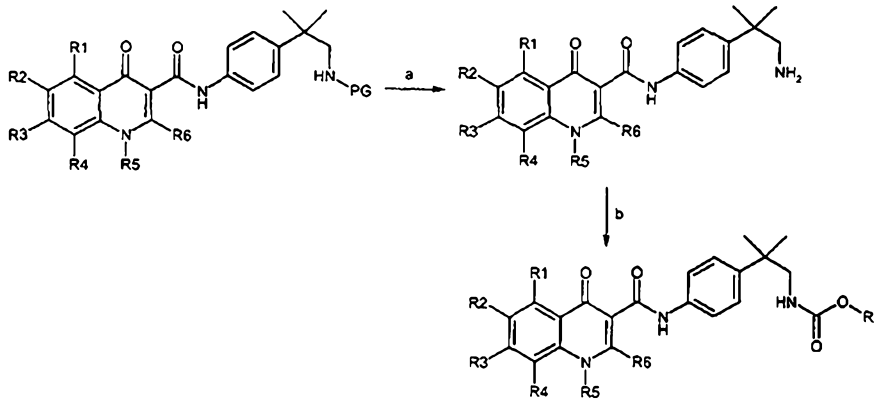


a) Quando PG = BOC: TFA, CH_2Cl_2; Quando PG = Ac: NaOH ou HCl, EtOH ou THF

Síntese de compostos da fórmula **V-A-2:**

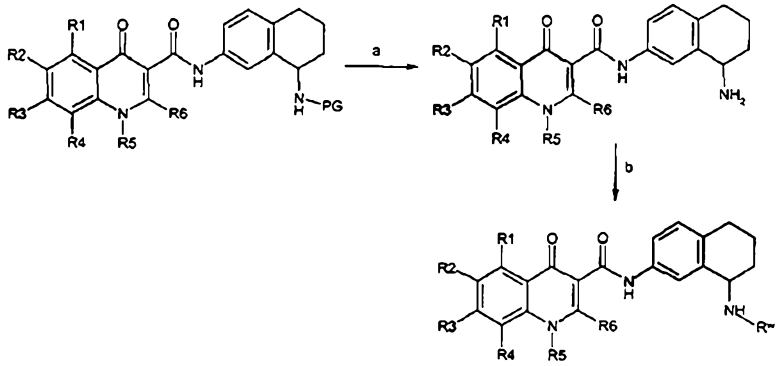


a) Quando PG = BOC: TFA, CH_2Cl_2



a) Quando PG = BOC: TFA, CH_2Cl_2; b) ROCOCl, Et_3N, DMF

Síntese de compostos de fórmula V-A-4:



a) Quando PG = BOC: TFA, CH_2Cl_2; b) Quando $R^W = CO_2R$: ROCOCl, DIEA, MeOH.

Nos esquemas acima, o radical R empregado neles é um substituinte, por exemplo, R^W como definido acima. Alguém versado na técnica facilmente apreciará que as rotinas sintéticas adequadas para vários substituintes da presente invenção sejam tal que as condições e etapas de reação empregadas não modifiquem os substituintes pretendidos.

5. Usos, Formulação e Administração.

Composições farmaceuticamente aceitáveis.

Como acima descrito, a presente invenção fornece compostos

que são úteis como moduladores de transportadores ABC e desse modo são úteis no tratamento de doença, distúrbios ou condições tais como fibrose cística, enfisema hereditário, hemocromatose hereditária, deficiências de fibrinólise de coagulação, tais como deficiência de proteína C, angioedema heteritário Tipo 1, deficiências de processamento de lipídeo, tais como hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia Tipo 1, abetalipoproteinemia, doenças de armazenagem lisossômica, tais como doença de célula I / pseudo-Hurler, mucopolissacaridoses, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar tipo II, poliendocrinopatia / hiperinsulinemia, Diabetes melito, nanismo do tipo Laron, deficiência mieloperoxidase, hipoparatireoidismo primário, melanoma, CDG glicanose tipo 1, hipertireoidismo congênito, osteogênese imperfeita, hipofibrinogenemia hereditária, deficiência ACT, Diabetes insípido (DI), DI neurofiseal, DI neprogênica, Síndrome Charcot-Marie Tooth, doença Perlizaeus-Merzbacher, doenças neurodegenerativas tais como doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, plasia supranuclear progressiva, doença de Pick, diversos distúrbios neurológicos de poliglutamina tais como Huntington, ataxia espinocerebular tipo I, atrofia muscular espinhal e bulbar, *dentatorubal pallidoluisian*, e distrofia miotônica, bem como encefaslopatias esponfiformes, tais como doença Creutzfeldt-Jakob hereditária (devido à defeito de processamento de proteína de priônio, doença Fabry, síndrome Straussler-Scheinker, COPD, doença do osso seco, ou doença de Sjogren.

Conseqüentemente, em outro aspecto da presente invenção, as composições farmaceuticamente aceitáveis são fornecidas, onde estas composições compreendem qualquer dos compostos como aqui descrito, e opcionalmente compreendem um veículo, adjuvante ou veículo farmaceuticamente aceitável. Em certas modalidades, estas composições opcionalmente também compreendem um ou mais agentes terapêuticos adicionais.

Será também apreciado que certos compostos das presente invenção podem existir em forma livre para o tratamento, ou onde apropriado, como um derivado farmaceuticamente aceitável ou uma pró-droga deste. De acordo com a presente invenção, um derivado ou uma pró-droga inclui, po-

rém não está limitado a, farmaceuticamente aceitáveis sais, ésteres, sais de tais ésteres, ou qualquer outro aduzido ou derivado que na administração a um paciente em necessidade deste é capaz de fornecer, diretamente ou indiretamente, um composto como de outro modo aqui descrito, ou como metabólito ou resíduo deste.

Como aqui empregado, o termo "sal farmaceuticamente aceitável" refere-se àqueles sais que incluem-se no escopo de diagnóstico médico seguro, adequado para uso em contato com os tecidos de humanos e animais menores sem a indevida toxidade, irritação, resposta alérgica, e similares, e são comensurados com uma relação de risco/benefício razoável. Um "sal farmaceuticamente aceitável" significa qualquer sal não-tóxico ou sal de um éster de um composto desta invenção que, na administração a um receptor, é capaz de fornecer, ou diretamente ou indiretamente, um composto desta invenção ou um metabólito inibitoriamente ativo ou resíduo deste.

Os sais farmaceuticamente aceitáveis são bem conhecidos na técnica. Por exemplo, S. M. Berge, e outro descrevem sais farmaceuticamente aceitáveis em detalhes em *J. Pharmaceutical Sciences*, **1977**, *66*, 1-19, incorporado aqui por referência. Os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos desta invenção incluem aqueles derivados de bases e ácidos orgânicos e inorgânicos adequados. Exemplos de sais de adição de ácido não tóxicos, farmaceuticamente aceitáveis são os sais de um grupo de amino formado com ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico e ácido perclórico ou com ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido oxálico, ácido maléico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido sucínico ou ácido malônico ou empregando outros métodos usados na técnica tal como permuta de íon. Outros sais farmaceuticamente aceitáveis incluem os ácidos de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenossulfonato, benzoato, bissulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanossulfonato, formato, fumarato, glicoeptonato, glicerofosfato, gliconato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, hidroiodeto, 2-hidróxi-etanossulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurila sulfato, malato, maleato, malonato, me-

tanossulfonato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, sucinato, sulfato, tartarato, tiocianato, p-toluenossulfonato, undecanoato, valerato, e similares. Os sais derivados de bases apropriadas incluem os sais de metal de álcali, metal alcalino terroso, amônio e $N^+(C_{1-4}alquila)_4$. Esta invenção também considera a quaternização de quaisquer grupos contendo nitrogênio básico dos compostos aqui descritos. Os produtos dispersíveis ou solúveis em água ou óleo podem ser obtidos por tal quaternização. Os sais de metal alcalino terroso ou de álcali representativos incluem sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio, e os similares. Também os sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, quando apropriado, cátions de amônio não tóxico, amônio quaternário, e amina formados empregando-se contra-íons tais como haleto, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquila inferior e sulfonato de arila.

Como acima descrito, as composições farmaceuticamente aceitáveis da presente invenção compreendem adicionalmente um veículo, adjuvante ou veículo farmaceuticamente aceitável, que, como aqui empregado, inclui qualquer e todos os solventes, diluentes, ou outro veículo líquido, auxiliares de dispersão ou suspensão, agentes tensoativos, agentes isotônicos, agentes espessantes ou emulsificantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubrificantes e similares, como adaptado à forma de dosagem particular desejada. Remington's Pharmaceutical Sciences, Edição Dezesseis, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) descreve vários veículos empregados na formulação de composições farmaceuticamente aceitáveis e técnicas conhecidas para a preparação destas. Exceto a medida em que qualquer meio veículo convencional seja incompatível com os compostos da invenção, tal como produzindo-se qualquer efeito biológico indesejável ou de outro modo interagindo de uma maneira deletéria com qualquer outro(s) componente(s) da composição farmaceuticamente aceitável, seu uso é contemplado incluir-se no escopo desta invenção. Alguns exemplos de materiais que podem servir como veículos farmaceuticamente aceitáveis incluem, porém não estão limitados a, permutadores de íon, alumina, estearato de alu-

mínio, lecitina, proteínas de soro, tais como albumina de soro humano, substâncias tampão, tais como fosfato, glicina, ácido sórbico, ou sorbato de potássio, misturas de glicerídeo parciais de ácidos graxos de vegetal saturados, água, sais ou eletrólitos, tais como sulfato de protamina, fosfato de hidrogênio de dissódio, fosfato de hidrogênio de potássio, cloreto de sódio, sais de zinco, sílica coloidal, trissilicato de magnésio, pirrolidona de polivinila, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloco de polietileno-polioxipropileno, lanolina, açúcares tais como lactose, glicose e sacarose; amidos tais como amido de milho e amido de batata; celulose e seus derivados tais como carboximetila celulose sódica, etila celulose e acetato de celulose; tragacanto em pó; malte; gelatina; talco; excipientes tais como manteiga de cacau e ceras de supositório; óleos tais como óleo de amendoim, óleo de semente de algodão; óleo de girassol; óleo de sésamo; óleo de oliva; óleo de milho e óleo de soja; glicóis; tais como propileno glicol ou polietileno glicol; ésteres como oleato e etila e laurato de etila; ágar, agentes de tamponamento tais como hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; ácido algínico; água livre de pirogênio; salina isotônica; solução de Ringer; álcool de etila, e soluções de tampão de fosfato, bem como outros lubrificantes compatíveis não tóxicos como sulfato de laurila de sódio e estearato de magnésio, bem como agentes colorantes, agentes de liberação, agentes de revestimento, adoçantes, agentes aromatizantes e de perfume, conservantes e antioxidantes podem também estar presente na composição, de acordo com o diagnóstico do formulador.

Usos de Compostos e Composições Farmaceuticamente Aceitáveis.

Em ainda outro aspecto, a presente invenção fornece um método de tratar uma condição, doença, ou distúrbio implicado por atividade transportadora de ABC, por exemplo, CFTR. Em certas modalidades, a presente invenção fornece um método de tratar uma condição, doença, ou distúrbio implicado por uma deficiência da atividade transportadora de ABC, o método compreendendo administrar uma composição compreendendo um composto de fórmula (I) a um indivíduo, preferivelmente um mamífero, em necessidade deste.

Em certas modalidades, a presente invenção fornece um método de tratar fibrose cística, enfisema hereditário, hemocromatose hereditária, deficiências de fibrinólise de coagulação, tais como deficiência de proteína C, angioedema heteditário tipo 1, deficiências de processamento de lipídeo, tais como hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia tipo 1, abetalipoproteinemia, doenças de armazenagem lisosômica, tais como doença de célula I / pseudo-Hurler, mucopolissacaridoses, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-pNajjar tipo II, poliendocrinopatia / hiperinsulemia, Diabetes melito, nanismo de Laron, deficiência de mieloperoxidase, hipoparatireoidismo primário, melanoma, glicanose CDG tipo I, hipertieroidismo congênito, osteogênese imperfeita, hipofibrinogenemia hereditária, deficiência de ACT, Diabetes insípido (DI), DI neurofiseal, DI neprogênica, síndrome Charcot-Marie Tooth, doença Perlizaeus-Merzbacher, doenças neurodegenerativas, tais como doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, plasia supranuclear progressiva, doença de Pick, diversos distúrbios neurológicos de poliglutamina tais como Huntington, ataxia espinocerebelar tipo I, atrafia muscular espinhal e bulbar, *dentatorubal pallidoluisian*, e distrofia miotônica, bem como encefalopatias espongiformes, tal como doença Creutzfeldt-Jakob hereditária (devido ao defeito de processamento de proteína de priônio), doença de Fabry, síndrome Straussler-Scheinker, COPD, doença do olho seco, ou doença de Sjogren, compreendendo a etapa de administrar ao referido mamífero uma quantidade eficaz de uma composição que compreende um composto da presente invenção.

De acordo com uma modalidade preferida alternativa, a presente invenção fornece um método de tratar fibrose cística compreendendo a etapa de administrar ao referido mamífero uma composição que compreende a etapa de administrar ao referido mamífero uma quantidade eficaz de uma composição que compreende um composto da presente invenção.

De acordo com a invenção uma "quantidade eficaz" do composto ou composição farmaceuticamente aceitável é aquela quantidade eficaz para tratar ou reduzir a gravidade de um ou mais dentre fibrose cística, enfisema hereditário, hemocromatose hereditária, deficiências de fibrinólise de

coagulação, tais como deficiênciade proteína C, angioedema hereditário tipo 1, deficiências de processamento de lipídeo, tais como hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia tipo 1, abetalipoproteinemia, doenças de armazenagem lipossômica, tais como doença de célula I / pseudo-Hurler, mucopolissacaridose, Sandhof / Tay-Sachs, Crigler-Najjar tipo II, poliendocrinopatia / hiperinsulemia, Diabetes melito, nanismo de Laron, deficiência de mieloperoxidase, hipoparatireoidismo primário, melanoma, glicanose CDG tipo 1, hipertireoidismo congênito, osteogênese imperfeita, hipofibrinogenemia hereditária, deficiência de ACT, Diabetes insípido (DI), DI neurofiseal, DI neprogênica, síndrome Charcot-Marie Tooth, doença Perlizaeus-Merzbacher, doenças neurodegenerativas tais como doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, plasia supranuclear progressiva, doença de Pick, diversos distúrbios neurológicos de poliglutamina tais como Huntington, ataxia espinocerebular tipo I, atrofia muscular espinhal e bulbar, *dentatorubal pallidoluisian*, e distrofia miotônica, bem como encefalopatias esponfiformes, tais como doença Creutzfeldt-Jakob hereditária (devido à defeito de processamento de proteína de priônio, doença Fabry, síndrome Straussler-Scheinker, COPD, doença do osso seco, ou doença de Sjogren.

Os compostos e composições, de acordo com o método da presente invenção, podem ser administrados empregando-se uma quantidade e qualquer rotina de administração eficaz para tratar ou reduzir a gravidade de uma ou mais dentre fibrose cística, enfisema hereditário, hemocromatose hereditária, deficiências de fibrinólise de coagulação, tais como deficiência de proteína C, angioedema hereditário tipo 1, deficiências de processamento de lipídeo, tais como hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia tipo 1, abetalipoproteinemia, doenças de armazenagem lisosômica, tais como doença de célula I / pseudo-Hurler, mucopolissacaridoses, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-pNajjar tipo II, poliendocrinopatia / hiperinsulemia, Diabetes melito, nanismo de Laron, deficiência de mieloperoxidase, hipoparatireoidismo primário, melanoma, glicanose CDG tipo I, hipertieroidismo congênito, osteogênese imperfeita, hipofibrinogenemia hereditária, deficiência de ACT, Diabetes insípido (DI), DI neurofiseal, DI neprogênica, síndrome Charcot-Marie

Tooth, doença Perlizaeus-Merzbacher, doenças neurodegenerativas, tais como doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, plasia supranuclear progressiva, doença de Pick, diversos distúrbios neurológicos de poliglutamina tais como Huntington, ataxia espinocerebelar tipo I, atrafia muscular espinhal e bulbar, *dentatorubal pallidoluisian*, e distrofia miotônica, bem como encefalopatias espongiformes, tal como doença Creutzfeldt-Jakob hereditária (devido ao defeito de processamento de proteínade priônio), doença de Fabry, síndrome Straussler-Scheinker, COPD, doença do olho seco, ou doença de Sjogren.

Em uma modalidade, os compostos e composições da presente invenção são úteis para tratar ou reduzir a gravidade de fibrose cística em um paciente.

Em certas modalidades, os compostos e composições da presente invenção são úteis para tratar ou reduzir a gravidade de fibrose cística em pacientes que exibem a atividade de CFTR residual na membrana apical de epitélios respiratório e não-respiratório. A presença de atividade de CFTR residual na superfície epitelial pode ser facilmente detectada empregando-se os métodos conhecidos na técnica, por exemplo, técnicas eletrofisiológicas, bioquímicas ou histoquímicas. Tais métodos identificam a atividade de CFTR empregando técnicas eletrofisiológicas *in vivo* ou *ex vivo*, avaliação de concentrações de Cl^- salivar ou de suor, ou técnicas bioquímicas ou histoquímicas *ex vivo* para monitorar a densidade de superfície celular. Empregando-se tais métodos, a atividade de CFTR residual pode ser facilmente detectada em pacientes heterozigotos ou homozigotos para uma variedade de diferentes mutações, incluindo pacientes homozigotos ou heterozigotos para a mutação mais comum, ΔF508.

Em outra modalidade, os compostos e composições da presente invenção são úteis para tratar ou reduzir a gravidade de fibrose cística em pacientes que têm atividade de CFTR residual induzida ou aumentada empregando-se métodos farmacológicos ou terapia de gene. Tais métodos aumentam a quantidade de CFTR presente na superfície celular, desse modo induzindo uma atividade de CFTR até agora ausente em um paciente ou

aumentando o nível existente de atividade de CFTR residual em um paciente.

Em uma modalidade, os compostos e composições da presente invenção são úteis para tratar ou reduzir a gravidade de fibrose cística em pacientes dentro de certos genótipos exibindo a atividade de CFTR residual, por exemplo, mutações de classe III (regulação prejudicada ou bloqueamento), mutações de classe IV (condutância alterada), ou mutações de classe V (síntese reduzida) (Veja R. Choo-Kang, Pamela L., Zeitlin, *Defeitos Reguladores de Condutância de Transmembrana de fibrose cística Tipo I, II, III, IV e V e Oportunidades de Terapia;* Currente Opinion in Pulmonary Medicine 6: 521 – 529, 2000). Outros genótipos de paciente que exibem atividade de CFTR residual incluem pacientes homozigotos para uma destas três classes ou heterozigotos com qualquer outra classe de mutações, incluindo as mutações de classe I, mutações de classe II, ou uma mutação que não tem classificação.

Em uma modalidade, os compostos e composições da presente invenção são úteis para tratar ou reduzir a gravidade de fibrose císticas em pacientes dentro de certos fenótipos clínicos, por exemplo, um fenótipo clínico moderado a brando que correlaciona-se tipicamente com a quantidade de atividade de CFTR residual na membrana apical de epitélios. Tais fenótipos incluem pacientes que exibem suficiência pancreática ou pacientes diagnosticados com pancreatite idiopática e ausência bilateral congênita do deferente vas, ou doença de pulmão branda.

A quantidade exata requerida variará de indivíduo a indivíduo, dependendo da espécie, idade, e condição geral do indivíduo, a gravidade da infecção, o agente particular, seu modo de administração, e semelhantes. Os compostos da invenção são preferivelmente formulados em forma de unidade de dosagem para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. A expressão "forma de unidade de dosagem" como aqui empregada refere-se a uma unidade fisicamente discreta de agente apropriado para o paciente a ser tratado. Será entendido, entretanto, que o uso diário total dos compostos e composições da presente invenção será decidido pelo

médico atendente dentro do escopo de diagnóstico médico seguro. O nível de dose eficaz específica para qualquer paciente ou organismo particular dependerá de uma variedade de fatores que incluem o distúrbio que está sendo tratado e a gravidade do distúrbio; a atividade do composto específico empregado; a composição específica empregada; a idade, o peso corporal, saúde geral, sexo e dieta do paciente; o tempo de administração, rotina de administração, e taxa de excreção do composto específico empregado; a duração do tratamento; drogas empregadas em combinação ou coincidente com o composto específico empregado, e fatores semelhantes bem conhecidos nas técnicas médicas. O termo "paciente", como aqui empregado, significa um animal, preferivelmente um mamífero, e mais preferivelmente um humano.

As composições farmaceuticamente aceitáveis desta invenção podem ser administradas a humanos e outros animais oralmente, retalmente, parenteralmente, intracisternalmente, intravaginalmente, intraperitonealmente, topicamente (como por pós, ungüentos, ou gotas), bucalmente, como um *spray* oral ou nasal, ou similares, dependendo da gravidade da infecção que está sendo tratada. Em certas modalidades, os compostos da invenção podem ser administrados oralmente ou parenteralmente em níveis de dosagens de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 50 mg/kg e preferivelmente de cerca de 1 mg/kg a cerca de 25 mg/kg, de peso corporal do indivíduo por dia, uma ou mais vezes ao dia, para obter o efeito terapêutico desejado.

As formas de dosagem líquida para administração oral incluem, porém não estão limitadas a, emulsões farmaceuticamente aceitáveis, microemulsões, soluções, suspensões, xaropes, e elixires. Além dos compostos ativos, as formas de dosagem líquida podem conter diluentes inertes comumente empregados na técnica tais como, por exemplo, água ou outros solventes, agentes solubilizantes e emulsificantes tais como álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etila, acetato de etila, álcool benzílico, benzoato de benzila, propileno glicol, 1,3-butileno glicol, dimetilformamida, óleos (em particular, óleos de semente de algodão, amendoim, milho, germe, oliva, rícino e sésamo), glicerol, álcool de tetraidrofurfurila, polietileno glicóis e és-

teres de ácido graxo de sorbitan, e misturas destes. Além de diluentes inertes, as composições orais podem também incluir adjuvantes tais como agentes umectantes, agentes emulsificantes e de suspensão, adoçantes, aromatizantes, e perfumantes.

Preparações injetáveis, por exemplo, suspensões oleaginosas ou aquosas injetáveis estéreis podem ser formuladas de acordo com a técnica conhecida empregando-se agentes de umectação ou de dispersão adequados e agentes de suspensão. A preparação injetável estérila, pode também ser uma emulsão, suspensão ou solução injetável estérila em um diluente ou solvente parenteralmente aceitável não tóxico, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão a água, solução de Ringer, U.S.P. E solução de cloreto de sódio isotônica. Além disso, os óleos fixos, estéreis, são convencionalmente empregados como um solvente ou meio de suspensão. Para este propósito qualquer óleo fixo suave pode ser empregado incluindo mono- ou diglicerídeos sintéticos. Além disso, os ácidos graxos tais como ácido oléico são empregados na preparação de injetáveis.

As formulações injetáveis podem ser esterilizadas, por exemplo, por filtração através de um filtro de retenção bacteriana, ou incorporando-se agentes esterilizantes na forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas ou dispersas em água estérila ou outro meio injetável estérila antes do uso.

A fim de prolongar o efeito de um composto da presente invenção, é frequentemente desejável tornar mais lenta a absorção do composto de injeção subcutânea ou intramuscular. Isto pode ser realizado pelo uso de uma suspensão líquida de material cristalino ou amorfo com pouca solubilidade em água. A taxa de absorção do composto então depende de sua taxa de dissolução que, por sua vez, pode depender do tamanho do cristal e forma cristalina. Alternativamente, a absorção retardada de uma forma de composto parenteralmente administrado é realizada dissolvendo-se ou suspendendo-se o composto em um veículo oleoso. As formas de depósito injetáveis são preparadas formando-se matrizes de microencapsulação do com-

posto em polímeros biodegradáveis tais como polilactídeo-poliglicolídeo. Dependendo da relação de composto para polímero e a natureza do polímero particular empregado, a taxa de liberação de composto pode ser controlada. Exemplos de outros polímeros biodegradáveis incluem poli(ortoésteres) e poli(anidridos). As formulações injetáveis de depósito são também preparadas absorvendo o composto em lipossomas ou microemulsões que são compatíveis com tecidos corporais.

As composições para administração retal ou vaginal são preferivelmente supositórios que podem ser preparados misturando-se os compostos desta invenção com veículos ou excipientes não irritantes adequados tais como manteiga de cacau, polietileno glicol ou uma cera de supositório que são sólidos em temperatura ambiente, porém líquidos em temperatura corporal e, portanto, derretem no reto ou cavidade vaginal e liberam o composto ativo.

As formas de dosagem sólidas para administração oral incluem cápsulas, comprimidos, pílulas, pós, e grânulos. Em tais formas de dosagem sólida, o composto ativo é misturado com pelo menos um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável, inerte, tal como citrato de sódio ou fosfato de dicálcio e/ou a) cargas ou extensores tais como amidos, lactose, sacarose, glicose, manitol, e ácido silícico, b) aglutinantes tais como, por exemplo, carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarose, e acácia, c) umectantes tal como glicerol, d) agentes de desintegração tais como ágar-ágar, carbonato de cálcio, amido de batata ou tapioca, ácido algínico, certos silicatos, e carbonato de sódio, e) agentes de retardo da solução tal como parafina, f) aceleradores de absorção tais como compostos de amônio quaternário, g) agentes umectantes tais como, por exemplo, álcool cetílico e monoestearato de glicerol, h) absorventes tais como argila de bentonita e caulim, e i) lubrificantes tais como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietileno glicóis sólidos, sulfato de laurila de sódio, e misturas destes. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, a forma de dosagem pode também compreender agentes tamponantes.

As composições sólidas de um tipo similar podem também ser

empregadas como cargas em cápsulas de gelatina carregadas duras e macias, empregando-se tais excipientes como lactose ou açúcar de leite, bem como polietileno glicóis de peso molecular elevado e os similares. As formas de dosagem sólidas de comprimidos, drágeas, cápsulas, pílulas, e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e cascas tais como revestimentos entéricos e outros revestimentos bem conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Elas podem também conter opcionalmente agentes de opacificação e podem também ser de uma composição em que eles liberam o(s) ingrediente(s) ativo(s) apenas, ou preferivelmente, em uma certa parte do trato intestinal, opcionalmente, de uma maneira retardada. Exemplos de composições de embutimento que podem ser empregadas incluem substâncias poliméricas e ceras. As composições sólidas de um tipo similar podem também ser empregadas como cargas em cápsulas de gelatina carregadas macias ou duras empregando-se tais excipientes como lactose e açúcar de leite bem como polietileno glicóis de elevado peso molecular e os similares.

Os compostos ativos podem ser em forma microencapsulada com um ou mais excipientes como acima mencionado. As formas de dosagem sólidas de comprimidos, drágeas, cápsulas, pílulas, e grânulos, podem ser preparadas com revestimentos e cascas tais como revestimentos entéricos, revestimentos de controle da liberação e outros revestimentos bem conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Em tais formas de dosagem sólidas o composto ativo pode ser misturado com pelo menos um diluente inerte, tal como sacarose, lactose ou amido. Tais formas de dosagem podem também compreender, como é prática normal, substâncias adicionais exceto diluentes neutros, por exemplo, lubrificantes de tabletagem, e outros auxiliares de tabletagem tais como um estearato de magnésio e celulose microcristalina. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, as formas de dosagem podem também compreende agentes de tamponamento. Eles podem opcionalmente conter agentes de opacificantes e podem também ser de uma composição em que eles liberam o(s) ingrediente(s) ativo(s) apenas, ou preferencialmente, em uma certa parte do trato intestinal, opcionalmente, de uma maneira retardada. Exemplos de composições de embutimento que

podem ser empregadas incluem substâncias poliméricas e ceras.

As formas de dosagem para administração tópica ou transdérmica de um composto desta invenção incluem ungüentos, pastas, cremes, loções, géis, pós, soluções, ceras, inalantes, ou emplastros. O componente ativo é misturado sob condições estéreis com um veículo farmaceuticamente aceitável e quaisquer conservantes necessários ou tampões como pode ser requerido. Formulação oftálmica, gotas otológicas, e gotas oculares são também contempladas como incluindo-se no escopo desta invenção. Adicionalmente, a presente invenção contempla o uso de emplastros transdérmicos, que têm a vantagem adicionada de fornecer a liberação controlada de um composto para o corpo. Tais formas de dosagem são preparadas dissolvendo-se ou dispersando-se o composto no meio apropriado. Os realçadores de absorção podem também ser empregados para aumentar o fluxo do composto através da pele. A taxa pode ser controlada ou fornecendo uma membrana de controle da taxa ou dispersando o composto em um gel ou matriz polímera.

Como descrito de modo geral acima, os compostos da invenção são úteis como moduladores de transportadores de ABC. Desse modo, sem desejar ser ligado por qualquer teoria particular, os compostos ou composições são particularmente úteis para tratar ou reduzir a gravidade de uma doença, condição, ou distúrbio onde a hiperatividade ou inatividade de transportadores de ABC está implicada na doença, condição, ou distúrbio. Quando a hiperatividade ou inatividade de um transportador de ABC está implicada em uma particular doença, condição ou distúrbio, a doença, condição ou distúrbio pode também ser referido como uma "doença, condição ou distúrbio mediado pelo transportador de ABC". Conseqüentemente, em outro aspecto, a presente invenção fornece um método para tratar ou reduzir a gravidade de uma doenças, condição ou distúrbio onde a hiperatividade ou inatividade de um transportador de ABC está implicada no estado de doença.

A atividade de um composto utilizado nesta invenção como um modulador de um transportador de ABC pode ser avaliada de acordo com os

métodos descritos geralmente na técnica e nos Exemplos inclusos.

Será também apreciado que os compostos e composições farmaceuticamente aceitáveis da presente invenção possam ser empregados em terapias de combinação, isto é, os compostos e composições farmaceuticamente aceitáveis podem ser administrados coincidentemente com, antes de, ou subseqüente a, um ou mais outros procedimentos terapêuticos ou médicos desejados. A combinação de terapias particular (terapêuticas e procedimentos) para empregar em um regime de combinação levará em consideração a compatibilidade das terapêuticas e/ou procedimentos desejados e o efeito terapêutico desejado a ser obtido. Será também apreciado que as terapias empregadas possam obter um efeito desejado para o mesmo distúrbio (por exemplo, um composto inventivo pode ser administrado coincidentemente com outro agente empregado para tratar o mesmo distúrbio), ou elas podem obter diferentes efeitos (por exemplo, controle de quaisquer efeitos adversos). Como aqui empregados, os agentes terapêuticos adicionais que são normalmente administrados para tratar ou prevenir uma particular doença ou condição, são conhecidos como "apropriados para a doença ou condição que está sendo tratada".

Em uma modalidade, o agente adicional é selecionado de um agente mucolítico, broncodilatador, um antibiótico, um agente antiinfeccioso, um agente antiinflamatório, um modulador de CFTR exceto um composto da presente invenção, ou um agente nutricional.

A quantidade de agente terapêutico adicional presente nas composições desta invenção será não maior do que a quantidade que normalmente seria administrada em uma composição compreendendo aquele agente terapêutico como o único agente ativo. Preferivelmente, a quantidade de agente terapêutico adicional nas composições no momento descritas, variará de cerca de 50% a 100% da quantidade normalmente presente em uma composição que compreende aquele agente como o único agente terapeuticamente ativo.

Os compostos desta invenção ou composições farmaceuticamente aceitáveis destes podem ser incorporados em composições para re-

vestir um dispositivo médico implantável, tais como próteses, válvulas artificiais, enxertos vasculares, *stents* e cateteres. Conseqüentemente, a presente invenção, em outro aspecto, inclui uma composição para revestir um dispositivo implantável compreendendo um composto da presente invenção como descrito de modo geral acima, e em classes e subclasses inclusas, e um veículo adequado para revestir o referido dispositivo implantável. Em ainda outro aspecto, a presente invenção inclui um dispositivo implantável revestido com uma composição que compreende um composto da presente invenção como descrito de modo geral acima, e em classes e subclasses inclusas, e um veículo adequado para revestir o referido dispositivo implantável. Os revestimentos adequados e a preparação geral de dispositivos implantáveis revestidos são descritos nas Patentes dos Estados Unidos de números 6.099.562, 5.886.026 e 5.304.121. Os revestimentos são tipicamente materiais poliméricos biocompatíveis tais como um polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietileno glicol, ácido polilático, acetato de vinila de etileno, e misturas destes. Os revestimentos podem opcionalmente ser também cobertos por um sobre-revestimento adequado de fluorosilicone, polissacarídeos, polietileno glicol, fosfolipídeos ou combinações destes para conferir características de liberação controlada na composição.

Outro aspecto da invenção refere-se à modulação da atividade de transportador de ABC em uma amostra biológica ou um paciente (por exemplo, *in vitro ou in vivo*), cujo método que compreende administrar ao paciente, ou contatar a referida amostra biológica com um composto de fórmula I ou uma composição que compreende o referido composto. O termo "amostra biológica", como aqui empregado, inclui, sem limitação, culturas celulares ou extratos destas; material que sofreu biópsia obtido de um mamífero ou extratos deste; e sangue, saliva, urina, fezes, sêmen, lágrimas, ou outros fluídos corporais ou extratos destes.

A modulação de atividade de transportador de ABC, por exemplo, CFTR, em uma amostra biológica é útila para uma variedade de propósitos que são conhecidos por alguém versado na técnica. Exemplos de tais

propósitos incluem, porém não estão limitados ao estudo de transportadores de ABC em fenômenos biológicos e patológicos; e a avaliação comparativa de novos moduladores de transportadores de ABC.

Em ainda outra modalidade, um método de modular a atividade de um canal de ânion *in vitro* ou *in vivo*, é fornecido compreendendo a etapa de contatar o referido canal com um composto de fórmula (I). Em modalidades preferidas, o canal de ânion é um canal de cloreto ou um canal de bicarbonato. Em outras modalidades preferidas, o canal de ânion é um canal de cloreto.

De acordo com uma modalidade alternativa, a presente invenção fornece um método de aumentar o número de transportadores de ABC funcionais em uma membrana de uma célula, compreendendo a etapa de contatar as referida célula com um composto de fórmula (I). O termo "transportador ABC funcional" como aqui empregado significa um transportador de ABC que é capaz de atividade de transporte. Em modalidades preferidas, o referido transportador de ABC funcional é o CFTR.

De acordo com outra modalidade preferida, a atividade do transportador de ABC é avaliada medindo-se o potencial de voltagem da transmembrana. Os métodos para medir o potencial de voltagem através de uma membrana na amostra biológica podem empregar quaisquer dos métodos conhecidos na técnica, tais como ensaio de potencial de membrana ótica ou outros métodos eletrofisiológicos.

O ensaio de potencial de membrana ótica utiliza sensores FRET sensíveis à voltagem descritos por Gonzalez e Tsien (Veja, Gonzalez, J. E. e R. Y., Tsien (1995) "Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells" Biophys J **69**(4): 1272-80, e Gonzalez, J. E. e R. Y. Tsien (1997) "Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer" Chem Biol **4** (4): 269-77) em combinação com instrumentação para avaliar as mudanças em fluorescências tal como Leitora de Sonda de Íon/Voltagem (VIPR) (Veja, Gonzalez, J. E., K. Oades, e outro (1999) "Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets" Drug Discoy Today **4**(9): 431-439).

Estes ensaios sensíveis à voltagem são baseados na mudança em transferência de energia ressonante de fluorescência (FRET) entre solúvel em membrana, tinta sensível à voltagem, $DiSBAC_2(3)$, e um fosfolipídeo fluorescente, CC2-DMPE, que é ligado à outra folha da membrana de plasma e age como um doador de FRET. As mudanças em potencial de membrana (Vm) causam o $DiSBAC_2(3)$ negativamente carregado redistribuir-se através da membrana de plasma e a quantidade de transferência de energia de CC2-DMPE muda conseqüentemente. As mudanças em emissão de fluorescência pode ser monitorada empregando-se VIPR® II, que é um manipulador de líquido integrado e detector fluorescente designado para conduzir as telas com base em célula em placas de microtítulo de 96 ou 384 cavidades.

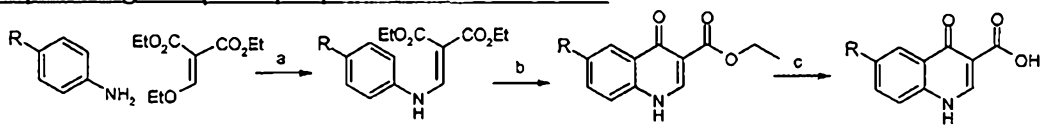
Em outro aspecto a presente invenção fornece um kit para uso na avaliação da atividade de um transportador de ABC ou um fragmento deste em uma amostra biológica *in vitro ou in vivo* que compreende (i) uma composição compreendendo um composto de fórmula (I) ou qualquer das modalidades acima; e (ii) instruções para a) contatar a composição com a amostra biológica e b) avaliar a atividade do referido transportador de ABC ou um fragmento deste. Em uma modalidade, o *kit* também compreende instruções para a) contatar uma composição adicional com a amostra biológica; (b) avaliar a atividade do referido transportador de AB ou um fragmento deste na presença do referido composto adicional, e c) comparar a atividade do transportador de ABC na presença do composto adicional com a densidade do transportador de ABC na presença de uma composição da fórmula (I). Em modalidades preferidas, o *kit* é empregado para medir a densidade de CFTR.

A fim de que a invenção aqui descrita possa ser mais totalmente entendida, os seguintes exemplos são mencionados. Deveria ser entendido que estes exemplos só são para propósitos ilustrativos e não devem ser interpretados como limitantes desta invenção de qualquer maneira.

EXEMPLOS

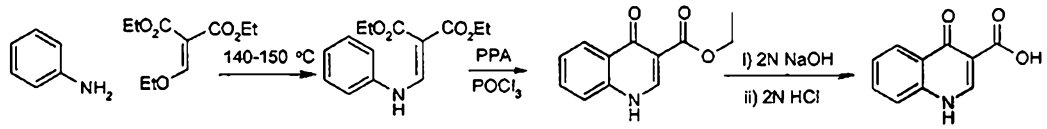
Exemplo 1:

Esquema geral para preparar Partes Ácidas:



a) 140-150°C; b) PPA, $POCl_3$, 70°C ou éter de difenila, 220°C; c) i) 2N de NaOH ii) 2N de HCl.

Exemplo específico: Éster dietílico de ácido 2-fenilaminometileno-malônico



A-1

Uma mistura de anilina (25,6 g, 0,28 mol) e 2-(etoximetileno)malonato de dietila (62,4 g, 0,29 mol) foi aquecida a 140 - 150°C durante 2 horas. A mistura foi resfriada em temperatura ambiente e secada sob pressão reduzida para proporcionar éster dietílico de ácido 2-fenilaminometileno-malônico como um sólido que foi empregado na próxima etapa sem outra purificação. ^{1}H RMN (*d*-DMSO) δ 11,00 (d, 1H), 8,54 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 7,36 - 7,39 (m, 2H), 7,13 - 7,17 (m, 3 H), 4,17 - 4,33 (m, 4H), 1,18 - 1,40 (m, 6H).

Éster etílico de ácido 4-hidroxiquinolina-3-carboxílico

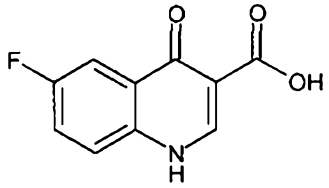
Um frasco de três gargalos de 1L adaptado com um agitador mecânico foi carregado com éster dietílico de ácido 2-fenilaminometileno-malônico (26,3 g, 0,1 mol), ácido polifosfórico (270 g) e cloreto de fosforila (750 g). A mistura foi aquecida a cerca de 70°C e agitada durante 4 horas. A mistura foi resfriada em temperatura ambiente e filtrada. O resíduo foi tratado com solução de Na_2CO_3 aquosa, filtrada, lavada com água e secada. Éster etílico de ácido 4-hidroxiquinolina-3-carboxílico foi obtido como um sólido marrom pálido (15,2 g, 70%). O produto bruto foi empregado na próxima etapa sem outra purificação.

A-1; Ácido 4-oxo-1,4-diidroquinolina-3-carboxílico

Éster etílico de ácido 4-hidroxiquinolina-3-carboxílico (15 g, 69 mmoles) foi suspenso em solução de hidróxido de sódio (2N, 150 mL) e agi-

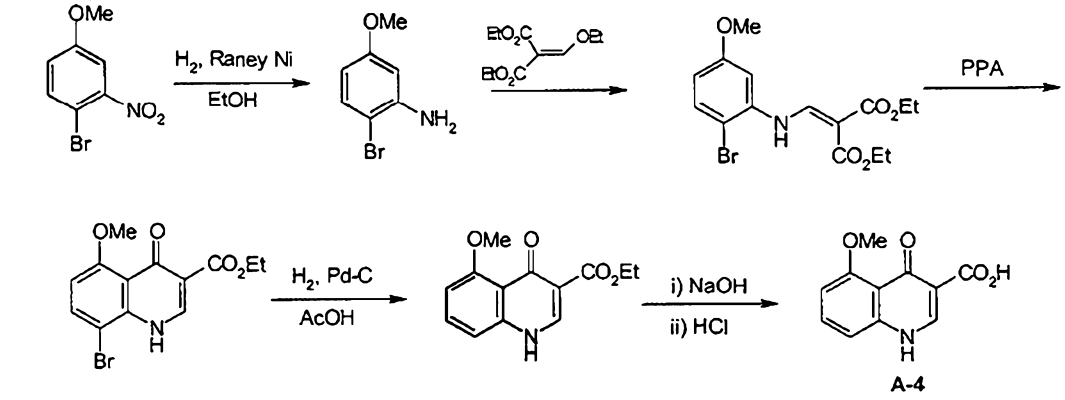
tado durante 2 horas sob refluxo. Depois de resfriar, a mistura foi filtrada, e o filtrado foi acidificado em pH 4 com 2N de HCl. O precipitado resultante foi coletado por meio de filtração, lavado com água e secado sob vácuo para produzir ácido 4-oxo-1,4-diidroquinolina-3-carboxílico **(A-1)** como um sólido branco pálido (10,5 g, 92%). ^{1}H RMN (*d*-DMSO) δ 15,34 (s, 1 H), 13,42 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (m, 1H).

Exemplo específico: A-2; Ácido 6-fluoro-4-hidróxi-quinolina-3-carboxílico



Ácido 6-fluoro-4-hidróxi-quinolina-3-carboxílico (A-2) foi sintetizado seguindo o esquema geral acima a partir de 4-fluoro-fenilamina. Rendimento total (53%). ^{1}H RMN (DMSO-*d6*) δ 15,2 (br s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 7,93 - 7,85 (m, 2 H), 7,80 - 7,74 (m, 1 H); ESI-MS 207,9 m/z (MH^+).

Exemplo 2:



2-Bromo-5-metóxi-fenilamina

Uma mistura de 1-bromo-4-metóxi-2-nitro-benzeno (10 g, 43 mmoles) e Ni de Raney (5 g) em etanol (100 mL) foi agitada sob H_2 (1 atm) durante 4 horas a temperatura ambiente. Ni de Raney foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O sólido resultante foi purificado por cromatografia de coluna para produzir 2-bromo-5-metóxi-fenilamina (7,5 g, 86%).

Éster dietílico de ácido 2-[(2-bromo-5-metóxi-fenilamino)-metileno]-malônico

Uma mistura de 2-bromo-5-metóxi-fenilamina (540 mg, 2,64 mmoles) e 2-(etoximetileno)malonato de dietila (600 mg, 2,7 mmoles) foi agitada a 100°C durante 2 horas. Depois de resfriar, a mistura de reação foi recristalizada a partir de metanol (10 mL) para produzir éster dietílico de ácido 2-[(2-bromo-5-metoxifenilamino)-metileno]-malônico como um sólido amarelo (0,8 g, 81%).

Éster etílico de ácido 8-bromo-5-metóxi-4-oxo-1,4-diidro-quinolina-3-carboxílico

Éster dietílico de ácido 2-[(2-bromo-5-metóxi-fenilamino)-metileno]-malônico (9 g, 24,2 mmoles) foi adicionado lentamente em ácido polifosfórico (30 g) a 120°C. A mistura foi agitada a esta temperatura durante 30 minutos adicional e em seguida resfriada em temperatura ambiente. Etanol absoluto (30 mL) foi adicionado e a mistura resultante foi refluxada durante 30 minutos. A mistura foi basificada com bicarbonato de sódio aquoso a 25°C e extraída com EtOAc (4 x 100 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secadas e o solvente evaporado para produzir éster etílico de ácido 8-bromo-5-metóxi-4-oxo-1,4-diidro-quinolina-3-carboxílico (2,3 g, 30%).

Éster etílico de ácido 5-metóxi-4-oxo-1,4-diidro-quinolina-3-carboxílico

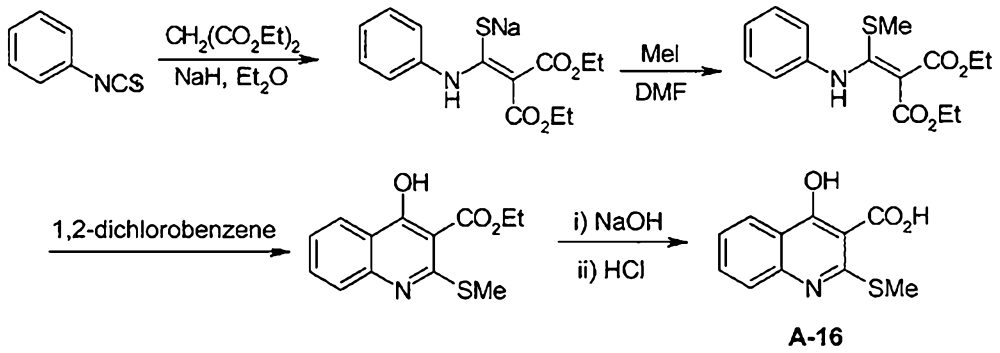
Uma mistura de éster etílico de ácido 8-bromo-5-metóxi-4-oxo-1,4-diidro-quinolina-3-carboxílico (2,3 g, 7,1 mmoles), acetato de sódio (580 mg, 7,1 mmoles) e 10% de Pd/C (100 mg) em ácido acético glacial (50 ml) foi agitada sob H_2 (2,5 atm) durante à noite. O catalisador foi removido por meio de filtração, e a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O óleo resultante foi dissolvido em CH_2Cl_2 (100 mL) e lavado com solução de bicarbonato de sódio aquosa e água. A camada orgânica foi secada, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por coluna cromatografia para proporcionar éster etílico de ácido 5-metóxi-4-oxo-1,4-diidro-quinolina-3-carboxílico como um sólido amarelo (1 g, 57%).

A-4; Ácido 5-metóxi-4-oxo-1,4-diidro-quinolina-3-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 5-metóxi-4-oxo-1,4-diidro-quinolina-3-carboxílico (1 g, 7,1 mmoles) em 10% de solução de NaOH (50

mL) foi aquecida até o refluxo durante à noite e em seguida resfriada em temperatura ambiente. A mistura foi extraída com éter. A fase aquosa foi separada e acidificada com solução de HCl concentrada em pH 1-2. O precipitado resultante foi coletado por filtração para produzir ácido 5-metóxi-4-oxo-1,4-diidro-quinolina-3-carboxílico (A-4) (530 mg, 52%). ^{1}H RMN (DMSO) δ : 15,9 (s, 1 H), 13,2 (br, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 7,71 (t, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 3,86 (s, 3 H); ESI-MS 219,9 m/z (MH^+).

Exemplo 3:



A-16

Legenda: 1,2-diclorobenzeno

Éster dietílico de ácido 2-(mercapto-fenilamino-metileno)-malônico de sódio

Em uma suspensão de NaH (60% em óleo mineral, 6 g, 0,15 mol) em Et_2O em temperatura ambiente foi adicionado em gotas, durante um período de 30 minutos, malonato de etila (24 g, 0,15 mol). Isotiocianato de fenila (20,3 g, 0,15 mol) foi em seguida adicionado em gotas com agitação durante 30 minutos. A mistura foi refluxada durante 1 hora e em seguida agitada durante à noite em temperatura ambiente. O sólido foi separado, lavado com éter anidroso (200 mL), e secado sob vácuo para produzir éster dietílico de ácido 2-(mercapto-fenilamino-metileno)-malônico de sódio como um pó amarelo-pálido (46 g, 97%).

Éster dietílico de ácido 2-(metilsulfanila-fenilamino-metileno)-malônico

Durante um período de 30 minutos, iodeto de metila (17,7 g, 125 mmoles) foi adicionado em gotas a uma solução de éster dietílico de ácido 2-(mercapto-fenilamino-metileno)-malônico de sódio (33 g, 104 mmoles) em DMF (100 mL) resfriada em um banho de gelo. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora, e em seguida derramada em gelo -

água (300 mL). O sólido resultante foi coletado por meio de filtração, lavado com água e secado para produzir éster dietílico de ácido 2-(metilsulfanila-fenilamino-metileno)-malônico como um sólido amarelo-pálido (27 g, 84%).

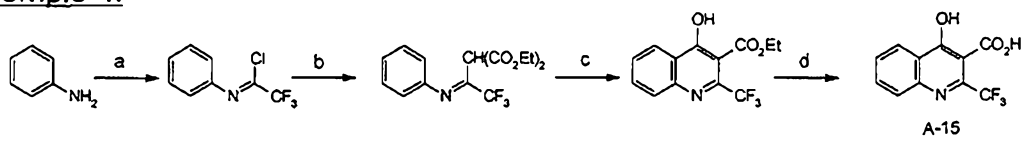
Éster etílico de ácido 4-hidróxi-2-metilsulfanila-quinolina-3-carboxílico

Uma mistura de éster dietílico de ácido 2-(metilsulfanila-fenilamino-metileno)-malônico (27 g, 87 mmoles) em 1,2-diclorobenzeno (100 mL) foi aquecido até o refluxo durante 1,5 hora. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo oleoso foi triturado com hexano para proporcionar um sólido amarelo-pálido que foi purificado por HPLC preparativa para produzir éster etílico de ácido 4-hidróxi-2-metilsulfanila-quinolina-3-carboxílico (8 g, 35%).

A-16; Ácido 2-metilsulfanila-4-oxo-1,4-diidro-quinolina-3-carboxílico

Éster etílico de ácido 4-hidróxi-2-metilsulfanila-quinolina-3-carboxílico (8 g, 30 mmoles) foi aquecido sob refluxo em solução de NaOH (10%, 100 mL) durante 1,5 hora. Depois de resfriar, a mistura foi acidificada com HCl concentrado em pH 4. O sólido resultante foi coletado por meio de filtração, lavado com água (100 mL) e MeOH (100 mL) para produzir ácido 2-metilsulfanila-4-oxo-1,4-diidro-quinolina-3-carboxílico (A-16) como um sólido branco (6 g, 85%). ^{1}H RMN($CDCl_3$) δ 16,4 (br s, 1 H), 11,1 (br s, 1 H), 8,19 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8,05 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,84 (t, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,52 (t, J = 8 Hz, 1H), 2,74 (s, 3H); ESI-MS 235,9 m/z (MH^+).

Exemplo 4:



A-15

a) PPh_3, Et_3N, CCl_4, CF_3CO_2H; b) malonato de dietila; c) T-200°C; d) 10% de NaOH

Cloreto de 2,2,2-trifluoro-*N*-fenila-acetimidoíla

Uma mistura de Ph_3P (138,0 g, 526 mmoles), Et_3N (21,3 g, 211 mmoles), CCl_4 (170 mL) e TFA (20 g, 175 mmoles) foi agitada durante 10 minutos em um banho de gelo. Anilina (19,6 g, 211 mmoles) foi dissolvida em CCl_4 (20 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada até o refluxo durante 3 horas. O solvente foi removido sob vácuo e hexano foi adicionado. Os preci-

pitados (Ph_3PO e Ph_3P) foram filtrados e lavados com hexano. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida para produzir cloreto de 2,2,2-trifluoro-*N*-fenila-acetimidoíla (19 g) que foi empregado na próxima etapa sem outra purificação.

Éster dietílico de ácido 2-(2,2,2-trifluoro-1-fenilimino-etila)-malônico

Em uma suspensão de NaH (3,47 g, 145 mmoles, 60% em óleo mineral) em THF (200 mL) foi adicionado malonato de dietila (18,5 g, 116 mmoles) a 0°C. A mistura foi agitada durante 30 minutos a esta temperatura e cloreto de 2,2,2-trifluoro-N-fenila-acetimidoíla (19 g, 92 mmoles) foi adicionado a 0°C. A mistura de reação foi permitida aquecer em temperatura ambiente e agitada durante à noite. A mistura foi diluída com CH_2Cl_2, lavada com solução de bicarbonato de sódio saturada e salmoura. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em Na_2SO_4, filtradas e concentradas para fornecer éster dietílico de ácido 2-(2,2,2-trifluoro-1-fenilimino-etila)-malônico, que foi diretamente empregado na próxima etapa sem outra purificação.

Éster etílico de ácido 4-hidróxi-2-trifluorometila-quinolina-3-carboxílico

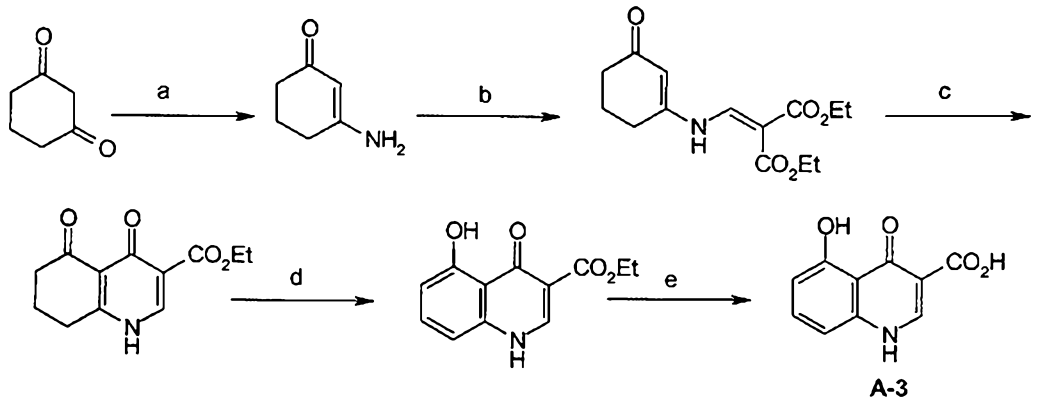
Éster dietílico de ácido 2-(2,2,2-trifluoro-1-fenilimino-etila)-malônico foi aquecido a 210°C durante 1 hora com agitação contínua. A mistura foi purificada por cromatografia de coluna (éter de petróleo) para produzir éster etílico de ácido 4-hidróxi-2-trifluorometila-quinolina-3-carboxílico (12 g, 24% durante 3 etapas).

A-15; Ácido 4-hidróxi-2-trifluorometila-quinolina-3-carboxílico

Uma suspensão de éster etílico de ácido 4-hidróxi-2-trifluorometila-quinolina-3-carboxílico (5 g, 17,5 mmoles) em 10% de solução de NaOH aquosa foi aquecida até o refluxo durante 2 horas. Depois de resfriar, diclorometano foi adicionado e a fase aquosa foi separada e acidificada com HCl concentrado em pH 4. O precipitado resultante foi coletado por meio de filtração, lavado com água e Et_2O para fornecer ácido 4-hidróxi-2-trifluorometila-quinolina-3-carboxílico (A-15) (3,6 g, 80%). ^{1}H RMN (DMSO-*d6*) δ 8,18 - 8,21 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,92 - 7,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,79 - 7,83 (t, *J* = 14,4 Hz, 1 H), 7,50 - 7,53 (t, *J* = 15 Hz, 1 H); ESI-MS 257,0 m/z

(MH^+).

Exemplo 5:



A-3

a) $CH_3C(O)ONH_4$, tolueno; b) $EtOCHC(CO_2Et)_2$,130°C; Ph_2O; d) I_2, EtOH; e) NaOH

3-Amino-cicloex-2-enona

Uma mistura de cicloexano-1,3-diona (56,1 g, 0,5 mol) e AcO-NH_4 (38,5 g, 0,5 mol) em tolueno foi aquecido até o refluxo durante 5 horas com um mecanismo de Dean-stark. A camada oleosa resultante foi separada e concentrada sob pressão reduzida para produzir 3-amino-cicloex-2-enona (49,9 g, 90%) que foi diretamente empregado na próxima etapa sem outra purificação.

Éster dietílico de ácido 2-[(3-oxo-cicloex-1-enilaniino)-metileno]-malônico

Uma mistura de 3-amino-cicloex-2-enona (3,3 g, 29,7 mmoles) e 2-(etoximetileno)malonato de dietila (6,7 g, 31,2 mmoles) foi agitada a 130°C durante 4 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o óleo resultante foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel, acetato de etila) para produzir éster dietílico de ácido 2-[(3-oxo-cicloex-1-enilamino)-metileno]-malônico (7,5 g, 90%).

Éster etílico de ácido 4,5-dioxo-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolina-3-carboxílico

Uma mistura de éster dietílico de ácido 2-[(3-oxo-cicloex-1-enilamino)-metileno]-malônico (2,8 g, 1 mmol) e éter de difenila (20 mL) foi refluxada durante 15 minutos. Depois de resfriar, *n*-hexano (80 mL) foi adicionado. O sólido resultante foi isolado por meio de filtração e recristalizado a partir de metanol para produzir éster etílico de ácido 4,5-dioxo-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolina-3-carboxílico (1,7 g 72%).

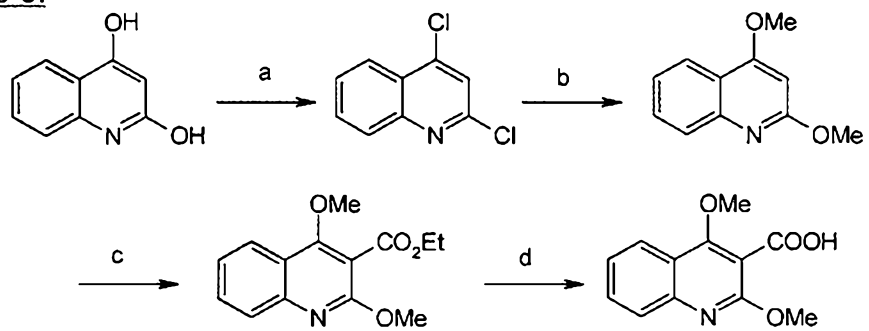
Éster etílico de ácido 5-hidróxi-4-oxo-1,4-diidro-quinolina-3-carboxílico

Em uma solução de éster etílico de ácido 4,5-dioxo-1,4,5,6,7,8-hexaidro-quinolina-3-carboxílico (1,6 g, 6,8 mmoles) em etanol (100 mL) foi adicionado iodo (4,8 g, 19 mmoles). A mistura foi refluxada durante 19 horas e em seguida concentrada sob pressão reduzida. O sólido resultante foi lavado com acetato de etila, água e acetona, e em seguida recristalizado a partir de DMF para produzir éster etílico de ácido 5-hidróxi-4-oxo-1,4-diidro-quinolina-3-carboxílico (700 mg, 43%).

A-3; Ácido 5-hidróxi-4-oxo-1,4-diidro-quinolina-3-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 5-hidróxi-4-oxo-1,4-diidro-quinolina-3-carboxílico (700 mg, 3 mmoles) em 10% de NaOH (20 ml) foi aquecida em refluxo durante à noite. Depois de resfriar, a mistura foi extraída com éter. A fase aquosa foi separada e acidificada com HCl concentrado em pH 1-2. O precipitado resultante foi coletado por meio de filtração para produzir ácido 5-hidróxi-4-oxo-1,4-diidroquinolina-3-carboxílico (A-3) (540 mg, 87%). ^{1}H RMN (DMSO-*d6*) δ 13,7 (br, 1 H), 13,5 (br, 1 H), 12,6 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 7,68 (t, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H); ESI-MS 205,9 m/z (MH^+).

Exemplo 6:



A-17

a) $POCl_3$; b) MeONa; c) *n*-BuLi, $ClCO_2Et$; d) NaOH

2,4-Dicloroquinolina

Uma suspensão de quinolina-2,4-diol (15 g, 92,6 mmoles) em $POCl_3$ foi aquecido em refluxo durante 2 horas. Depois de resfriar, o solvente foi removido sob pressão reduzida para produzir 2,4-dicloroquinolina, que foi empregada sem outra purificação.

2,4-Dimetoxiquinolina

Em uma suspensão de 2,4-dicloroquinolina em MeOH (100 mL) foi adicionado metóxido de sódio (50 g). A mistura foi aquecida em refluxo durante 2 dias. Depois de resfriar, a mistura foi filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir um resíduo que foi dissolvido em água e extraída com CH_2Cl_2. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em Na_2SO_4 e concentradas para produzir 2,4-dimetoxiquinolina como um sólido branco (13 g, 74% durante 2 etapas).

2,4-Dimetoxiquinolina-3-carboxilato de etila

Em uma solução de 2,4-dimetoxiquinolina (11,5 g, 60,8 mmoles) em THF anidroso foi adicionado em gotas *n*-BuLi (2,5 M em hexano, 48,6 mL, 122 mmoles) a 0°C. Depois de agitar durante 1,5 hora a 0°C, a mistura foi adicionada a uma solução de cloroformiato de etila em THF anidroso e agitada a 0°C durante 30 minutos adicionais e em seguida em temperatura ambiente durante à noite. A mistura de reação foi derramada em água e extraída com CH_2Cl_2. A camada orgânica foi secada em Na_2SO_4 e concentrada sob vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna (éter de petróleo / EtOAc = 50/1) para produzir 2, 4-dimetoxiquinolina-3-carboxilato de etila (9,6 g, 60%).

A-17; Ácido 2,4-dimetoxiquinolina-3-carboxílico

2,4-Dimetoxiquinolina-3-carboxilato de etila (1,5 g, 5,7 mmoles) foi aquecido em refluxo em solução NaOH (10%, 100 mL) durante 1 hora. Depois de resfriar, a mistura foi acidificada com HCl concentrado em pH 4. O precipitado resultante foi coletado por meio de filtração e lavado com água e éter para produzir ácido 2,4-dimetoxiquinolina-3-carboxílico (A-17) como um sólido branco (670 mg, 50%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 8,01 - 8,04 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 7,66 - 7,76 (m, 2 H), 7,42 - 7,47 (t, *J* = 22 Hz, 2 H), 4,09 (s, 3 H). 3,97 (s, 3 H); ESI-MS 234,1 m/z (MH^+).

Ácidos comercialmente disponíveis

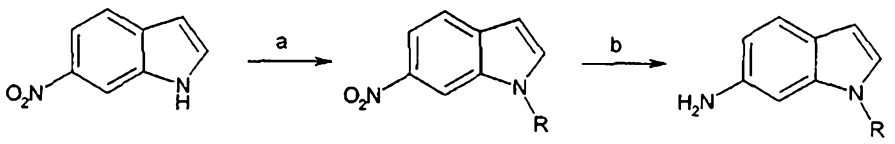
Ácido	Nome
A-5	Ácido 6,8-difluoro-4-oxo-1,4-diidro-quinolina-3-carboxílico
A-6	Ácido 6-[(4-fluoro-fenila)-metila-sulfamoila]-4-oxo-1,4-diidro-quinolina-3-carboxílico
A-7	Ácido 6-(4-metila-piperidina-1-sulfonila)-4-oxo-1,4-diidro-quinolina-3-carboxílico
A-8	Ácido 4-oxo-6-(pirrolidina-1-sulfonila)-1,4-diidro-quinolina-3-carboxílico
A-10	Ácido 6-etila-4-oxo-1,4-diidro-quinolina-3-carboxílico
A-11	Ácido 6-etóxi-4-oxo-1,4-diidro-quinolina-3-carboxílico
A-12	Ácido 4-oxo-7-trifluorometila-1,4-diidro-quinolina-3-carboxílico
A-13	Ácido 7-cloro-4-oxo-1,4-diidro-quinolina-3-carboxílico
A-14	Ácido 4-oxo-5,7-bis-trifluorometila-1,4-diidro-quinolina-3-carboxílico
A-20	Ácido 1-metila-4-oxo-1,4-diidro-quinolina-3-carboxílico
A-21	Ácido 1-isopropila-4-oxo-1,4-diidro-quinolina-3-carboxílico
A-22	Ácido 1,6-dimetila-4-oxo-1,4-diidro-quinolina-3-carboxílico
A-23	Ácido 1-etila-6-metóxi-4-oxo-1,4-diidro-quinolina-3-carboxílico
A-24	Ácido 6-cloro-4-oxo-1,4-diidro-quinolina-3-carboxílico

Partes de amina

6-Aminoindóis substituídos por N-1

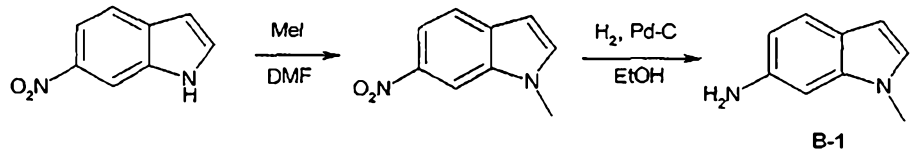
Exemplo 1:

Esquema Geral:



a) RX (X = Cl, Br, I), K_2CO_3, DMF ou CH_3CN; b) H_2, Pd-C, EtOH ou $SnCl_2 \cdot 2H_2O$, EtOH.

Exemplo específico:



B-1

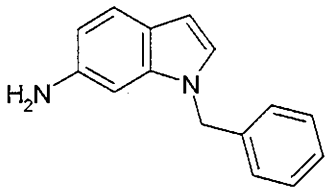
1-Metila-6-nitro-1H-indol

Em uma solução de 6-nitroindol (4,05 g 25 mmoles) em DMF (50 mL) foi adicionado K_2CO_3 (8,63 g, 62,5 mmoles) e MeI (5,33 g, 37,5 mmoles). Depois de agitar em temperatura ambiente durante à noite, a mistura foi derramada em água e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em Na_2SO_4 e concentradas sob vácuo para produzir o produto 1-metila-6-nitro-1H-indol (4,3 g, 98%).

B-1; 1-Metila-1H-indol-6-ilamina

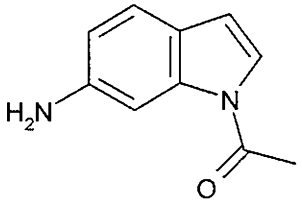
Uma suspensão de 1-metila-6-nitro-1H-indol (4,3 g, 24,4 mmoles) e 10% de Pd-C (0,43 g) em EtOH (50 mL) foi agitada sob H_2 (1 atm) em temperatura ambiente durante à noite. Depois da filtração, o filtrado foi concentrado e acidificado com HCl-MeOH (4 mol/L) para produzir 1-metila-1H-indol-6-ilamina sal de cloridrato (B-1) (1,74 g, 49%) como um pó cinzento. ^{1}H RMN (DMSO-*d6*): δ 9,10 (s, 2 H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H),7,15 (s, 1 H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,38 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,72 (s, 3 H); ESI-MS 146,08 m/z (MH^+).

Outros exemplos:



B-2; 1-Benzila-1H-indol-6-ilamina

1-Benzila-1H-indol-6-ilamina (B-2) foi sintetizado seguindo o esquema geral acima a partir de 6-nitroindol e brometo de benzila. Rendimento total (~ 40%). HPLC tempo de retenção 2,19 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 223,3 m/z (MH^+).

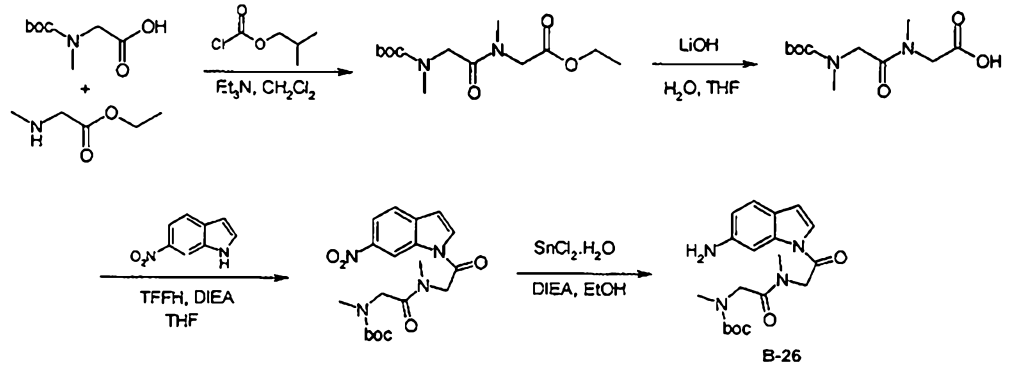


B-3; 1-(6-Amino-indol-1-ila)-etanona

1-(6-Amino-indol-1-ila)-etanona (B-3) foi sintetizado seguindo o esquema geral acima a partir de 6-nitroindol e cloreto de acetila. Rendimento

total (~ 40%). HPLC tempo de retenção 0,54 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 175,1 m/z (MH^+).

Exemplo 2:



Éster etílico de ácido [2-(*terc*-butoxicarbonila-metila-amino)-acetila]-metila-amino}-acético

Em uma solução agitada de ácido (*terc*-butoxicarbonila-metila-amino)-acético (37 g, 0,2 mol) e Et_3N (60,6 g, 0,6 mol) em CH_2Cl_2 (300 mL) foi adicionado cloroformiato de isobutila (27,3 g, 0,2 mmol) em gotas a -20°C sob argônio. Depois de agitar durante 0,5 hora, cloridrato de éster etílico de ácido metilamino-acético (30,5 g, 129 mmoles) foi adicionado em gotas a -20°C. A mistura foi permitida aquecer em temperatura ambiente (aproximadamente 1 hora) e extinguida com água (500 mL). A camada orgânica foi separada, lavada com solução de ácido cítrico a 10%, secada em Na_2SO_4, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (éter de petróleo / EtOAc 1:1) para produzir éster etílico de ácido {[2-(*terc*-butoxicarbonila-metila-amino)-acetila]-metila-amino}-acético (12,5 g, 22%).

Ácido [2-(*terc*-butoxicarbonila-metila-amino)-acetila]-metila-amino}-acético

Uma suspensão de éster etílico de ácido {[2-(*terc*-butoxicarbonila-metila-amino)-acetila]-metila-amino}-acético (12,3 g, 42,7 mmoles) e LiOH (8,9 g, 214 mmoles) em H_2O (20 mL) e THF (100 mL) foi agitado durante à noite. Solvente volátila foi removido sob vácuo e o resíduo foi extraído com éter (2 x 100 mL). A fase aquosa foi acidificada em pH 3 com solução de HCl diluída, e em seguida extraída com CH_2Cl_2 (2 x 300 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em Na_2SO_4 e concentradas sob vácuo para produzir ácido {[2-(terc-butoxicarbonila-metila-amino)-acetila]-metila-amino}-acético como um óleo

incolor (10 g, 90%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 7,17 (br s, 1 H), 4,14 - 4,04 (m, 4 H), 3,04 - 2,88 (m, 6 H), 1,45 - 1,41 (m, 9 H); ESI-MS 282,9 m/z ($M+Na^+$).

Éster terc-butílico de ácido metila-({metila-[2-(6-nitro-indol-1-ila)-2-oxo-etila]-carbamoill-metila)-carbâmico.

Em uma mistura de ácido {[2-(*terc*-butoxicarbonila-metila-amino)-acetila]-metila-amino}-acético (13,8 g, 53 mmoles) e TFFH (21,0 g, 79,5 mmoles) em THF anidroso (125 mL) foi adicionado DIEA (27,7 mL, 159 mmoles) em temperatura ambiente sob nitrogênio. A solução foi agitada em temperatura ambiente durante 20 minutos. Uma solução de 6-nitroindol (8,6 g, 53 mmoles) em THF (75 mL) foi adicionada e a mistura de reação foi aquecida a 60°C durante 18 horas. O solvente foi evaporado e a mistura bruta foi re-dividida entre EtOAc e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água (x 3), secada em Na_2SO_4 e concentrada. Éter dietílico seguido por EtOAc foi adicionado. O sólido resultante foi coletado por meio de filtração, lavado com éter dietílico e secado a ar para produzir éster *terc*-butílico de ácido metil-({metila-[2-(6-nitro-indol-1-ila)-2-oxo-etila]-carbamoila}-metila)-carbâmico (6,42 g, 30%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,37 (m, 9H), 2,78 (m, 3H), 2,95 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 3,12 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 4,01 (d, J = 13,8 Hz, 0,6H), 4,18 (d, J = 12,0 Hz, 1,4H), 4,92 (d, J = 3 ,4 Hz, 1,4H), 5,08 (d, J = 11,4 Hz, 0,6H), 7,03 (m, 1H), 7,90 (m, 1 H), 8,21 (m, 1H), 8,35 (d, J = 3 ,8 Hz, 1H), 9,18 (m, 1H); HPLC tempo de retenção 3,12 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 405,5 m/z (MH^+).

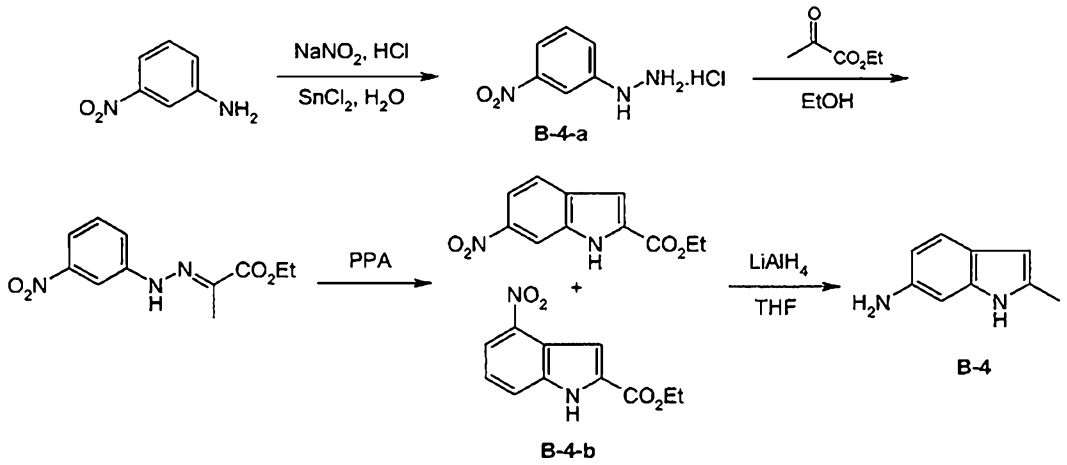
B-26; Éster terc-butílico de ácido ({[2-(6-amino-indol-1-ila)-2-oxo-etila]-metila-carbamoila}-metila)-metila-carbâmico.

Uma mistura de éster *terc*-butílico de ácido metila-({metila-[2-(6-nitro-indol-1-ila)-2-oxo-etila]-carbamoila}-metila)-carbâmico (12,4 g, 30,6 mmoles), $SnCl_2{\cdot}2H_2O$ (34,5 g, 153,2 mmoles) e DIEA (74,8 mL, 429 mmoles) em etanol (112 mL) foi aquecida a 70°C durante 3 horas. Água e EtOAc foram adicionados e a mistura foi filtrada através de um tampão curto de Celite. A camada orgânica foi separada, secada em Na_2SO_4 e concentrada para produzir éster *terc*-butílico de ácido ({[2-(6-amino-indol-1-ila)-2-oxo-etila]-metila-carbamoila}-metila)-metila-carbâmico (B-26) (11,4 g, quant.). HPLC

tempo de retenção 2,11 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 375,3 m/z (MH^+).

6-aminoindóis 2-substituídos

Exemplo 1:



B-4-a; Sal de cloridrato de (3-Nitro-fenila)-hidrazina

3-Nitro-fenilamina (27,6 g, 0,2 mol) foi dissolvido em uma mistura de H_2O (40 mL) e 37% de HCl (40 mL). Um solução de $NaNO_2$ (13,8 g, 0,2 mol) em H_2O (60 mL) foi adicionado a 0°C, seguido pelo adição de $SnCl_2 \cdot H_2O$ (135,5 g, 0,6 mol) em 37% de HCl (100 mL) àquela temperatura. Após agitar a 0°C durante 0,5 hora o sólido foi isolado por meio de filtração e lavado com água para produzir sal de cloridrato de (3-nitro-fenila)-hidrazina (B-4-a) (27,6 g, 73%).

Éster etílico de ácido 2-[(3-nitro-fenila)-hidrazono]-propiônico

Sal de cloridrato de (3-nitro-fenila)-hidrazina (B-4-a) (30,2 g, 0,16 mol) e éster etílico de ácido 2-oxo-propiônico (22,3 g, 0,19 mol) foram dissolvidos em etanol (300 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir éster etílico de ácido 2-[(3-nitro-fenila)-hidrazono]-propiônico que foi diretamente empregado na próxima etapa.

B-4-b; Éster etílico de ácido 4-nitro-1H-indol-2-carboxílico e Éster etílico de ácido 6-nitro-1H-indol-2-carboxílico

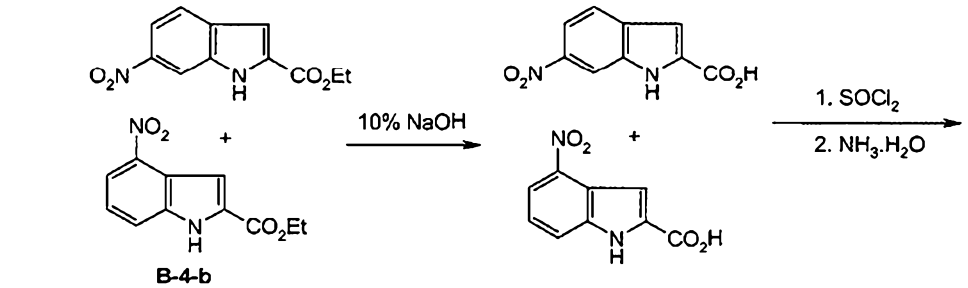
Éster etílico de ácido 2-[(3-nitro-fenila)-hidrazono]-propiônico da etapa anterior foi dissolvido em tolueno (300 mL). PPA (30 g) foi adicionado. A mistura foi aquecida em refluxo durante à noite e em seguida resfriada em

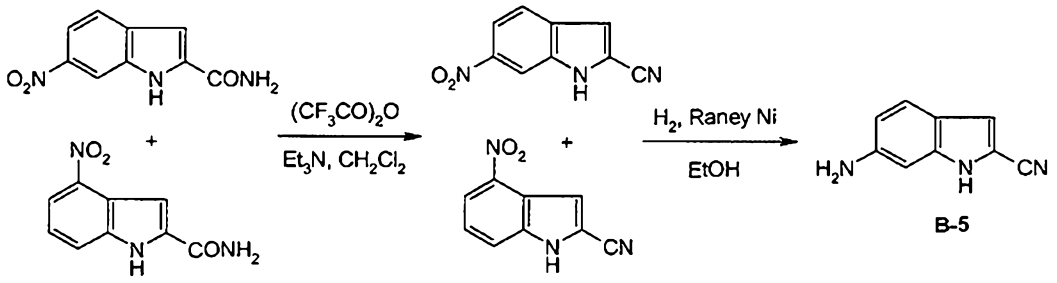
temperatura ambiente. O solvente foi removido para produzir uma mistura de éster etílico de ácido 4-nitro-1H-indol-2-carboxílico e éster etílico de ácido 6-nitro-H-indol-2-carboxílico (B-4-b) (15 g, 40%).

B-4; 2-Metila-1H-indol-6-ilamina

Em uma suspensão de $LiAlH_4$ (7,8 g, 0,21 mol) em THF (300 mL) foi adicionada em gotas uma mistura de éster etílico de ácido 4-nitro-1H-indol-2-carboxílico e éster etílico de ácido 6-nitro-1H-indol-2-carboxílico (B-4-b) (6 g, 25,7 mmoles) em THF (50 mL) a 0°C sob N_2. A mistura foi aquecida em refluxo durante à noite e em seguida resfriada a 0°C. H_2O (7,8 mL) e 10% de NaOH (7,8 mL) foram adicionados à mistura a 0°C. O sólido insolúvel foi removido por meio de filtração. O filtrado foi secado em Na_2SO_4, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de coluna para proporcionar 2-metila-1H-indol-6-ilamina (B-4) (0,3 g, 8%). ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 7,57 (br s, 1 H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 6,51 - 6,53 (m, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 3,59 - 3,25 (br s, 2 H), 2,37 (s, 3H); ESI-MS 147,2 m/z (MH^+).

Exemplo 2:





Ácido 6-nitro-1H-indol-2-carboxílico e Ácido 4-nitro-1H-indol-2-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 4-nitro-1H-indol-2-carboxílico e éster etílico de ácido 6-nitro-1H-indol-2-carboxílico (B-4-b) (0,5 g, 2,13 mmoles) em 10% de NaOH (20 mL) foi aquecido em refluxo durante

à noite e em seguida resfriada em temperatura ambiente. A mistura foi extraída com éter. A fase aquosa foi separada e acidificada com HCl em pH 1-2. O sólido resultante foi isolado por meio de filtração para produzir uma mistura de ácido 6-nitro-1H-indol-2-carboxílico e ácido 4-nitro-1H-indol-2-carboxílico (0,3 g, 68%).

Amida de ácido 6-nitro-1H-indol-2-carboxílico e amida de ácido 4-nitro-1H-indol-2-carboxílico

Uma mistura de ácido 6-nitro-1H-indol-2-carboxílico e ácido 4-nitro-1H-indol-2-carboxílico (12 g, 58 mmoles) e $SOCl_2$ (50 mL, 64 mmoles) em benzeno (150 mL) foi refluxada durante 2 horas. O benzeno e $SOCl_2$ excessivo foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 (250 mL). NH_4OH (21,76 g, 0,32 mol) foi adicionado em gotas a 0°C. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. O sólido resultante foi isolado por meio de filtração para produzir uma mistura bruta de amida de ácido 6-nitro-1H-indol-2-carboxílico e amida de ácido 4-nitro-1H-indol-2-carboxílico (9 g, 68%) que foi diretamente empregada na próxima etapa.

6-Nitro-1H-indol-2-carbonitrila e 4-Nitro-1H-indol-2carbonitrila

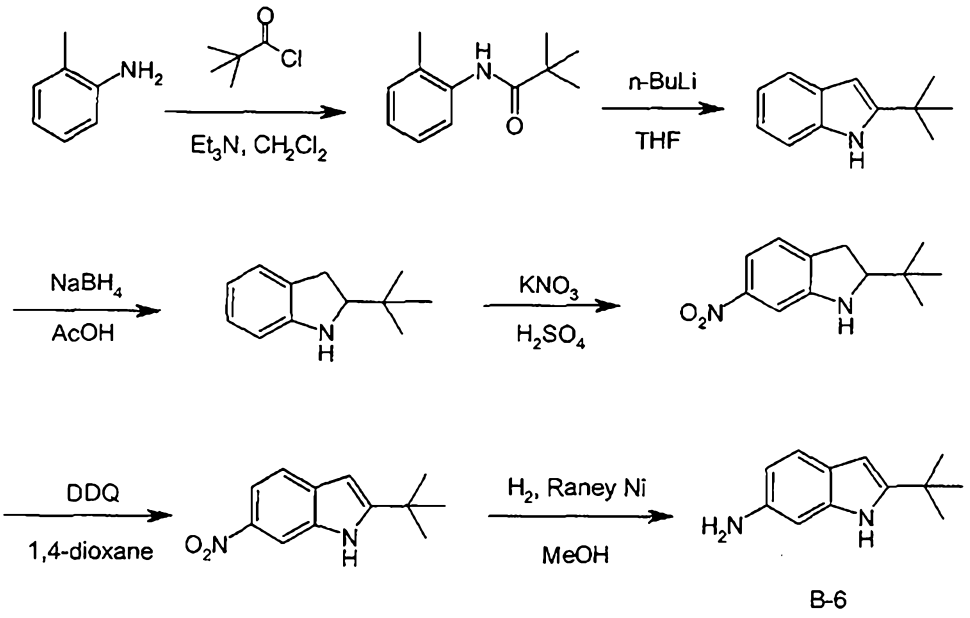
Uma mistura de amida de ácido 6-nitro-1H-indol-2-carboxílico e amida de ácido 4-nitro-1H-indol-2-carboxílico (5 g, 24 mmoles) foram dissolvidos em CH_2Cl_2 (200 mL). Et_3N (24,24 g, 0,24 mol) foi adicionado, seguido pela adição de $(CF_3CO)_2O$ (51,24 g, 0,24 mol) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 1 hora e derramada em água (100 mL). A camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (100 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em Na_2SO_4, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de coluna para produzir uma mistura de 6-nitro-1H-indol-2-carbonitrila e 4-nitro-1H-indol-2-carbonitrila (2,5 g, 55%).

B-5; 6-Amino-1H-indol-2-carbonitrila

Uma mistura de 6-nitro-1H-indol-2-carbonitrila e 4-nitro-1H-indol-2-carbonitrila (2,5 g, 13,4 mmoles) e Ni de Raney (500 mg) em EtOH (50 mL) foi agitada em temperatura ambiente sob H_2 (1 atm) durante 1 hora. Ni de

Raney foi filtrado. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida e purificado por cromatografia de coluna para produzir 6-amino-1H-indol-2-carbonitrila (B-5) (1 g, 49%). ^{1}H RMN (DMSO-*d6*) δ 12,75 (br s, 1 H), 7,82 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,15 (d, *J* = 8 Hz, 1 H); ESI-MS 158,2 m/z (MH^+).

Exemplo 3:



B-6

Legenda: 1,4-dioxano; Ni de Raney

2,2-Dimetila-N-*o*-tolila-propionamida

Em uma solução de *o*-tolilamina (21,4 g, 0,20 mol) e Et_3N (22,3 g, 0,22 mol) em CH_2Cl_2 foi adicionado cloreto de 2,2-dimetila-propionila (25,3 g, 0,21 mol) a 10°C. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante à noite, lavada com HCl aq. (5%, 80 mL), solução de $NaHCO_3$ saturada e salmoura, secada em Na_2SO_4 e concentrada sob vácuo para produzir 2,2-dimetila-N-*o*-tolilpropionamida (35,0 g, 92%).

2-*terc*-Butila-1H-indol

Em uma solução de 2,2-dimetila-N-o-tolila-propionamida (30,0 g, 159 mmoles) em THF seco (100 mL) foi adicionado em gotas n-BuLi (2,5 M, em hexano, 190 mL) a 15°C. A mistura foi agitada durante à noite a 15°C, resfriada em um banho de gelo - água e tratada com solução de NH_4Cl saturada. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em

Na_2SO_4 anidroso, filtrada e concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para produzir 2-*terc*-butila-1H-indol (23,8 g, 88%).

2-*terc*-Butila-2,3-diidro-1H-indol

Em uma solução de 2-*terc*-butila-1H-indol (5,0 g, 29 mmoles) em AcOH (20 mL) foi adicionado $NaBH_4$ a 10°C. A mistura foi agitada durante 20 minutos a 10°C, tratada em gotas com H_2O sob resfriamento com gelo, e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em Na_2SO_4 anidroso, filtradas e concentradas sob vácuo para produzir uma mistura de material de partida e 2-*terc*-butila-2,3-diidro-1H-indol (4,9 g), que foi diretamente empregado na próxima etapa.

2-terc-butila-6-nitro-2,3-diidro-1H-indol

Em uma solução da mistura de 2-*terc*-butila-2,3-diidro-1H-indol e 2-*terc*-butila-1H-indol (9,7 g) em H_2SO_4 (98%, 80 mL) foi adicionado lentamente KNO_3 (5,6 g, 55,7 mmoles) a 0°C. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora, cuidadosamente derramada em gelo moído, basificada com Na_2CO_3 em pH-8 e extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados com salmoura, secados em Na_2SO_4 anidroso e concentrados sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para produzir 2-*terc*-butila-6-nitro-2,3-diidro-1H-indol (4,0 g, 32% durante 2 etapas).

2-*terc*-Butila-6-nitro-1H-indol

Em uma solução de 2-*terc*-butila-6-nitro-2,3-diidro-1H-indol (2,0 g, 9,1 mmoles) em 1,4-dioxano (20 mL) foi adicionado DDQ em temperatura ambiente. Depois de refluxar durante 2,5 horas, a mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para produzir 2-*terc*-butila-6-nitro-1H-indol (1,6 g, 80%).

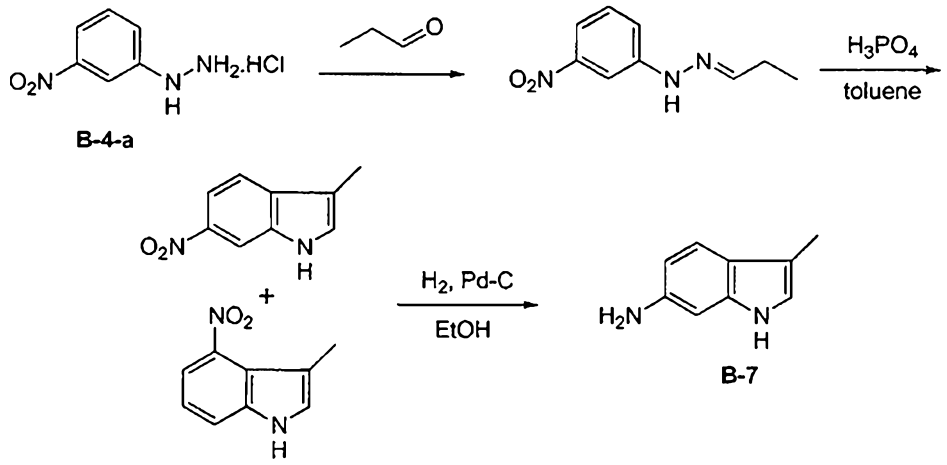
B-6; 2-*terc*-Butila-1H-indol-6-ilamina

Em uma solução de 2-*terc*-butila-6-nitro-1H-indol (1,3 g, 6,0 mmoles) em MeOH (10 mL) foi adicionado Ni de Raney (0,2 g). A mistura foi agitada em temperatura ambiente sob H_2 (1 atm) durante 3 horas. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi lavado com

éter de petróleo para produzir 2-*terc*-butila-1H-indol-6-ilamina (B-6) (1,0 g, 89%). ^{1}H RMN (DMSO-*d6*) δ 10,19 (s, 1 H), 6,99 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 6,46 (s, 1 H), 6,25 (dd, *J* = 1,8, 8,1 Hz, 1 H), 5,79 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 4,52 (s, 2 H), 1,24 (s, 9 H); ESI-MS 189,1 m/z (MH^+).

6-aminoindóis 3-substituídos

Exemplo 1:



Legenda: tolueno

N-(3-Nitro-fenila)-N'-propilideno-hidrazina

Solução de hidróxido de sódio (10%, 15 mL) foi adicionada lentamente a uma suspensão agitada de sal de cloridrato de (3-nitrofenila)-hidrazina (B-4-a) (1,89 g, 10 mmoles) em etanol (20 mL) até o pH 6. Ácido acético (5 mL) foi adicionado à mistura seguido por propionaldeído (0,7 g, 12 mmoles). Depois de agitar durante 3 horas em temperatura ambiente, a mistura foi derramada em gelo - água e o precipitado resultante foi isolado por meio de filtração, lavado com água e secado em ar para obter N-(3-nitro-fenila)-N'-propilideno-hidrazina que foi diretamente empregado na próxima etapa.

3-Metila-4-nitro-1H-indol e 3-Metila-6-nitro-1H-indol

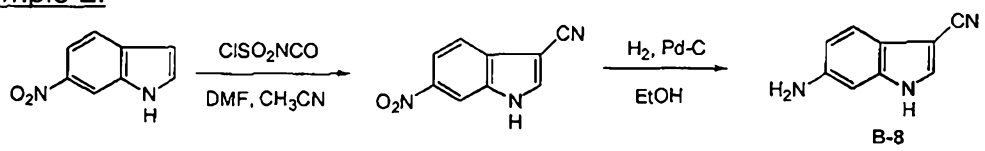
Uma mistura de N-(3-nitro-fenila)-N'-propilideno-hidrazina dissolvida em 85% de H_3PO_4 (20 mL) e tolueno (20 mL) foi aquecida a 90-100°C durante 2 horas. Depois de resfriar, tolueno foi removido sob pressão reduzida. O óleo de resultante foi basificado com 10% de NaOH em pH 8. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (100 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram secadas, filtradas e concentradas sob pressão reduzida

para proporcionar uma mistura de 3-metila-4-nitro-1H-indol e 3-metila-6-nitro-1H-indol (1,5 g, 86% durante duas etapas) que foi diretamente empregada na próxima etapa.

B-7; 3-Metila-1H-indol-6-ilamina

Uma mistura de 3-metila-4-nitro-1H-indol e 3-metila-6-nitro-1H-indol (3 g, 17 moles) e 10% de Pd-C (0,5 g) em etanol (30 mL) foi agitada durante à noite sob H_2 (1 atm) em temperatura ambiente. Pd-C foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para produzir 3-metila-1H-indol-6-ilamina (B-7) (0,6 g, 24%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 7,59 (br s, 1 H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,77 (s, 1H), 6,64 (s, 1 H), 6,57 (m, 1 H), 3,57 (br s, 2 H), 2,28 (s, 3H); ESI-MS 147,2 m/z (MH^+).

Exemplo 2:



B-8

6-Nitro-1H-indol-3-carbonitrila

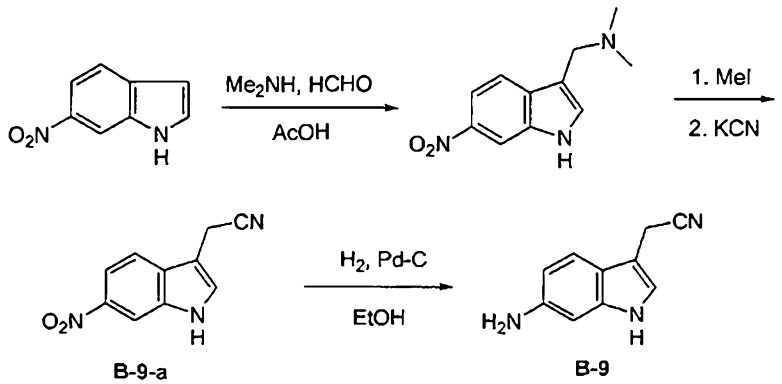
Em uma solução de 6-nitroindol (4,86 g 30 mmoles) em DMF (24,3 mL) e CH_3CN (243 mL) foi adicionada em gotas uma solução de $ClSO_2NCO$ (5 mL, 57 mmoles) em CH_3CN (39 mL) a 0°C. Depois da adição, a reação foi permitida aquecer em temperatura ambiente e agitada durante 2 horas. A mistura foi derramada em gelo - água, basificada com solução de $NaHCO_3$ saturada em pH 7-8 e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada em Na_2SO_4 e concentrada para produzir 6-nitro-1H-indol-3-carbonitrila (4,6 g, 82%).

B-8; 6-Amino-1H-indol-3-carbonitrila

Uma suspensão de 6-nitro-1H-indol-3-carbonitrila (4,6 g, 24,6 mmoles) e 10% de Pd-C (0,46 g) em EtOH (50 mL) foi agitada sob H_2 (1 atm) em temperatura ambiente durante à noite. Após a filtração, o filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (Éter de Pet./ EtOAc = 3 / 1) para produzir 6-amino-1H-indol-3-carbonitrila (B-8) (1 g, 99%) como um pó rosa. ^{1}H RMN (DMSO-*d6*) δ 11,51 (s, 1 H), 7,84 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,62 (s, 1H), 6,56 (d, J = 8,4 Hz, 1 H),

5,0 (s, 2H); ESI-MS 157,1 m/z (MH^+).

Exemplo 3:



Dimetila-(6-nitro-1H-indol-3-ilmetila)-amina

Uma solução de dimetilamina (25 g, 0,17 mol) e formaldeído (14,4 mL, 0,15 mol) em ácido acético (100 mL) foi agitada a 0°C durante 30 minutos. A esta solução foi adicionado 6-nitro-1H-indol (20 g, 0,12 mol). Depois de agitar durante 3 dias em temperatura ambiente, a mistura foi derramada em 15% de solução de NaOH aquosa (500 mL) a 0°C. O precipitado foi coletado por meio de filtração e lavado com água para produzir dimetila-(6-nitro-1H-indol-3-ilmetila)-amina (23 g, 87%).

B-9-a; (6-Nitro-1H-indol-3-ila)-acetonitrila

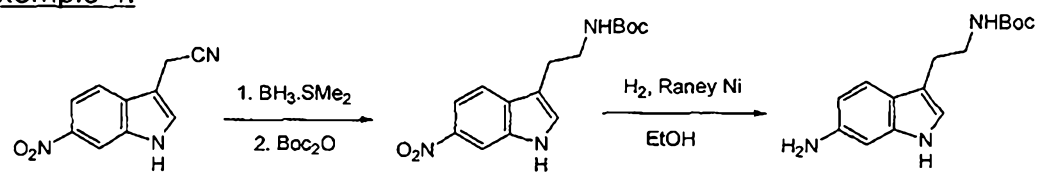
Em uma mistura de DMF (35 mL) e MeI (74,6 g, 0,53 mol) em água (35 mL) e THF (400 mL) foi adicionado dimetila-(6-nitro-1H-indol-3-ilmetila)-amina (23 g, 0,105 mol). Depois que a mistura de reação foi refluxada durante 10 minutos, cianeto de potássio (54,6 g, 0,84 mol) foi adicionado e a mistura foi mantida refluxando durante à noite. A mistura foi em seguida resfriada em temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi lavado com salmoura (300 mL x 3), secado em Na_2SO_4, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para produzir (6-nitro-1H-indol-3-ila)-acetonitrila (B-9-a) (7,5 g, 36%).

B-9; (6-Amino-1H-indol-3-ila)-acetonitrila

Uma mistura de (6-nitro-1H-indol-3-ila)-acetonitrila (B-9-a) (1,5 g, 74,5 mmol) e 10% de Pd-C (300 mg) em EtOH (50 mL) foi agitada em temperatura ambiente sob H_2 (1 atm) durante 5 horas. Pd-C foi removido por meio de filtração e o filtrado foi evaporado para produzir (6-amino-1H-indol-3-

ila)acetonitrila (B-9) (1,1 g, 90%). ^{1}H RMN (DMSO-*d6*) δ 10,4 (br s, 1 H), 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,94 (s, 1H), 6,52 (s, 1 H), 6,42 (dd, *J* = 8,4,1,8 Hz, 1 H), 4,76 (s, H), 3,88 (s, 2 H); ESIMS 172,1 m/z (MH^+).

Exemplo 4:



B-9-a B-10

Legenda: Ni de Raney

Éster terc-butílico de ácido [2-(6-nitro-1H-indol-3-ila)-etila]-carbâmico

Em uma solução de (6-nitro-1H-indol-3-ila)-acetonitrila (B-9-a) (8,6 g, 42,8 mmoles) em THF seco (200 mL) foi adicionada uma solução de complexo de sulfeto de borano-dimetila de 2 M em THF (214 mL, 0,43 mol) a 0°C. A mistura foi aquecida em refluxo durante à noite sob nitrogênio. A mistura foi em seguida resfriada em temperatura ambiente e uma solução de $(Boc)_2O$ (14 g, 64,2 mmoles) e Et_3N (89,0 mL, 0,64 mol) em THF foi adicionada. A mistura de reação foi mantida agitando durante à noite e em seguida derramada em gelo - água. A camada orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (200 x 3 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas em Na_2SO_4, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O bruto foi purificado por cromatografia de coluna para produzir éster *terc*-butílico de ácido [2-(6-nitro-1H-indol-3-ila)-etila]-carbâmico (5 g, 38%).

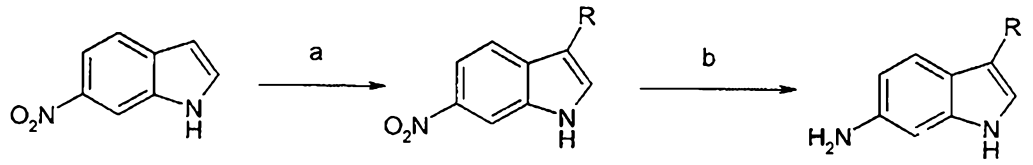
B-10; Éster terc-butílico de ácido [2-(6-amino-1H-indol-3-ila)-etila]-carbâmico

Uma mistura de éster *terc*-butílico de ácido [2-(6-nitro-1H-indol-3-ila)-etila]-carbâmico (5 g, 16,4 mmoles) e Ni de Raney (1 g) em EtOH (100 mL) foi agitada em temperatura ambiente sob H_2 (1 atm) durante 5 horas. Ni de Raney foi filtrado e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para produzir éster *terc*-butílico de ácido [2-(6-amino-1H-indol-3-ila)-etila]-carbâmico (B-10) (3 g, 67%). ^{1}H RMN (DMSO-*d6*) δ 10,1 (br s, 1 H), 7,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,77 - 6,73 (m, 2 H), 6,46 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 6,32 (dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1 H), 4,62

(s, 2 H), 3,14 - 3,08 (m, 2 H), 2,67 - 2,62 (m, 2 H), 1,35 (s, 9H); ESI-MS 275,8 m/z (MH^+).

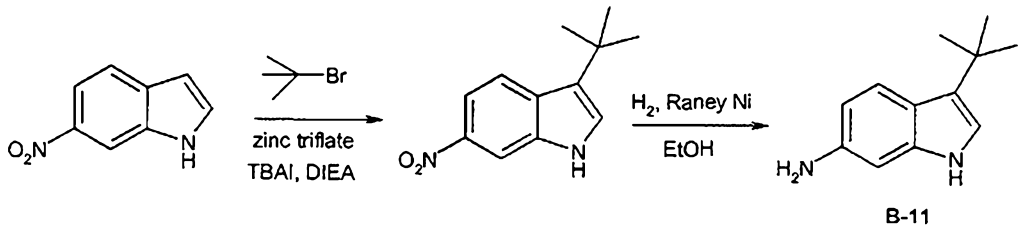
Exemplo 5:

Esquema Geral:



a) RX (X=Br,I), triflato de zinco, TBAI, DIEA, tolueno; b) H_2, Ni de Raney, EtOH ou $SnCl_2 2H_2O$, EtOH.

Exemplo específico:



B-11

Legenda: triflato de zinco; Ni de Raney

3-*terc*-Butila-6-nitro-1H-indol

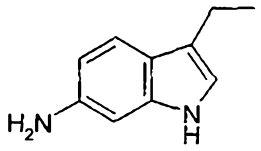
Em uma mistura de 6-nitroindol (1 g, 6,2 mmoles), triflato de zinco (2,06 g, 5,7 mmoles) e TBAI (1,7 g, 5,16 mmoles) em tolueno anidroso (11 mL) foi adicionado DIEA (1,47 g, 11,4 mmoles) em temperatura ambiente sob nitrogênio. A mistura de reação foi agitada durante 10 minutos a 120°C, seguida por adição de brometo de *t*-butila (0,707 g, 5,16 mmoles). A mistura resultante foi agitada durante 45 minutos a 120°C. O sólido foi filtrado e o filtrado foi concentrado até a secura e purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (Éter de Petróleo / EtOAc 20 : 1) para produzir 3-*terc*-butila-6-nitro-1H-indol como um sólido amarelo (0,25 g, 19%). ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 8,32 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 2,1, 14,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 1,46 (s, 9H).

B-11; 3-*terc*-Butila-1H-indol-6-ilamina

Uma suspensão de 3-*terc*-butila-6-nitro-1H-indol (3,0 g, 13,7 mmoles) e Ni de Raney (0,5g) em etanol foi agitada em temperatura ambiente sob H_2 (1 atm) durante 3 horas. O catalisador foi filtrado e o filtrado foi

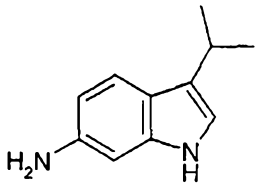
concentrado até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (Éter de Petróleo / EtOAc 4 : 1) para produzir 3-*terc*-butila-1H-indol-6-ilamina (B-11) (2,0 g, 77,3%) como um sólido cinza. ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,58 (m, 2H), 6,73 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,57 (dd, *J* = 0,8, 8,6 Hz, 1H), 3,60 (br s, 2H), 1,42 (s, 9H).

Outros exemplos:



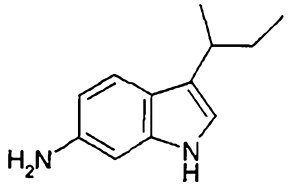
B-12; 3-Etila-1H-indol-6-ilamina

3-Etila-1H-indol-6-ilamina (B-12) foi sintetizado seguindo o esquema geral acima a partir de 6-nitroindol e brometo de etila. Rendimento total (42%). HPLC tempo de retenção 1,95 minuto, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 161,3 m/z (MH^+).



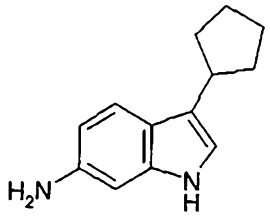
B-13; 3-Isopropila-1H-indol-6-ilamina

3-Isopropila-1H-indol-6-ilamina (B-13) foi sintetizado seguindo o esquema geral acima a partir de 6-nitroindol e iodeto de isopropila. Rendimento total (17%). HPLC tempo de retenção 2,06 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 175,2 m/z (MH^+).



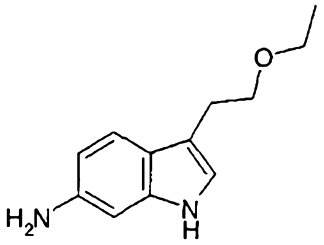
B-14; 3-*sec*-Butila-1H-indol-6-ilamina

3-*sec*-Butila-1H-indol-6-ilamina (B-14) foi sintetizado seguindo o esquema geral acima a partir de 6-nitroindol e 2-bromobutano. Rendimento total (20%). HPLC tempo de retenção 2,32 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 189,5 m/z (MH^+).



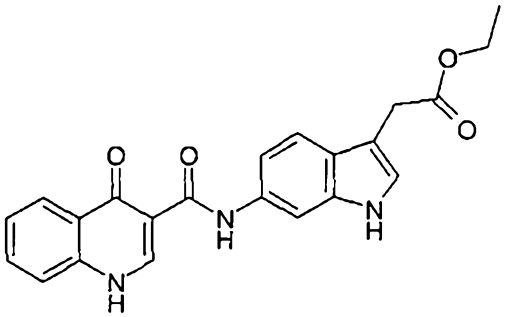
B-15; 3-Ciclopentila-1H-indol-6-ilamina

3-Ciclopentila-1H-indol-6-ilamina (B-15) foi sintetizado seguindo o esquema geral acima a partir de 6-nitroindol e iodo-ciclopentano. Rendimento total (16%). HPLC tempo de retenção 2,39 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 201,5 m/z (MH^+).



B-16; 3-(2-Etóxi-etila)-1H-indol-6-ilamina

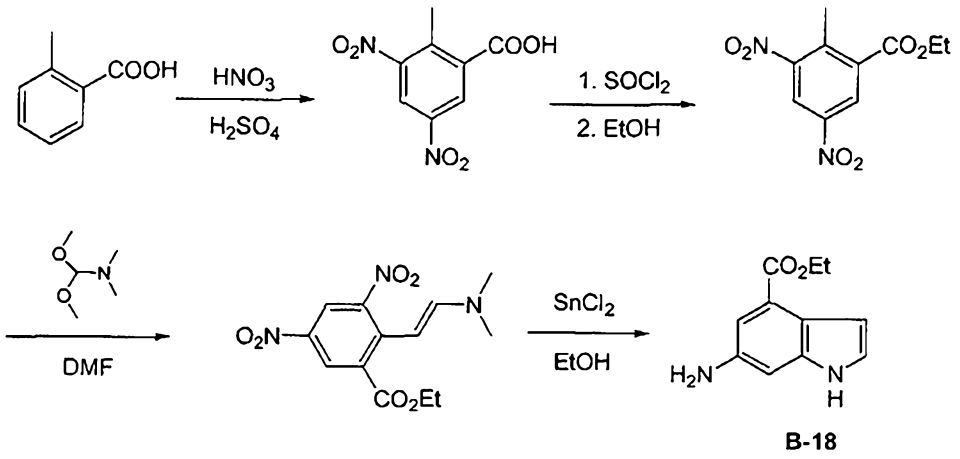
3-(2-Etóxi-etila)-1H-indol-6-ilamina (B-16) foi sintetizado seguindo o esquema geral acima a partir de 6-nitroindol e 1-bromo-2-etóxi-etano. Rendimento total (15%). HPLC tempo de retenção 1,56 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 205,1 m/z (MH^+).



B-17; Éster etílico de ácido (6-amino-1H-indol-3-ila)-acético

Éster etílico de ácido (6-amino-1H-indol-3-ila)-acético (B-17) foi sintetizado seguindo o esquema geral acima a partir de 6-nitroindol e éster etílico de ácido iodo-acético. Rendimento total (24%). HPLC tempo de retenção 0,95 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 219,2 m/z (MH^+).

6-Aminoindol 4-substituído



B-18

Ácido 2-metila-3,5-dinitro-benzóico

Em uma mistura de HNO_3 (95%, 80 mL) e H_2SO_4 (98%, 80 mL) foi adicionado lentamente ácido 2-metilbenzóico (50 g, 0,37 mol) a 0°C. Depois da adição, a mistura de reação foi agitada durante 1,5 hora ao mesmo tempo que mantendo a temperatura sob 30°C, derramada em gelo - água e agitada durante 15 minutos. O precipitado resultante foi coletado por meio de filtração e lavado com água para produzir ácido 2-metila-3,5-dinitro-benzóico (70 g, 84%).

Éster etílico de ácido 2-metila-3,5-dinitro-benzóico

Uma mistura de ácido 2-metila-3,5-dinitro-benzóico (50 g, 0,22 mol) em $SOCl_2$ (80 mL) foi aquecida em refluxo durante 4 horas e em seguida foi concentrada até a secura. CH_2Cl_2 (50 mL) e EtOH (80 mL) foram adicionados. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora, derramada em gelo - água e extraída com EtOAc (3 x 100 mL). Os extratos combinados foram lavados com Na_2CO_3 saturado (80 mL), água (2 x 100 mL) e salmoura (100 mL), secados em Na_2SO_4 e concentrados até a secura para produzir éster etílico de ácido 2-metila-3,5-dinitro-benzóico (50 g, 88%).

Éster etílico de ácido 2-(2-dimetilamino-vinila)-3,5-dinitro-benzóico

Uma mistura de éster etílico de ácido 2-metila-3,5-dinitro-benzóico (35 g, 0,14 mol) e dimetoximetila-dimetila-amina (32 g, 0,27 mol) em DMF (200 mL) foi aquecida a 100°C durante 5 horas. A mistura foi derramada em gelo - água. O precipitado foi coletado por meio de filtração e lavado com água para produzir éster etílico de ácido 2-(2-dimetilamino-

vinila)-3,5-dinitro-benzóico (11,3 g, 48%).

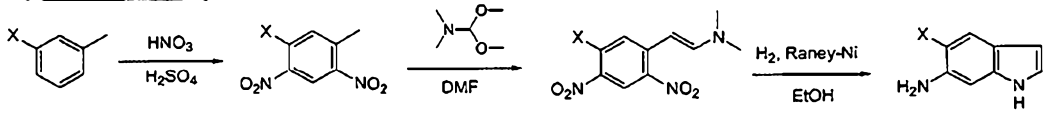
B-18; Éster etílico de ácido 6-amino-1H-indol-4-carboxílico

Uma mistura de Éster etílico de ácido 2-(2-dimetilamino-vinila)-3,5-dinitro-benzóico (11,3 g, 0,037 mol) e $SnCl_2$ (83 g, 0,37 mol) em etanol foi aquecida em refluxo durante 4 horas. A mistura foi concentrada até a secura e o resíduo foi derramado em água e basificada com solução de Na_2CO_3 saturada em pH 8. O precipitado foi filtrado e o filtrado foi extraído com acetato de etila (3 x 100 mL). Os extratos combinados foram lavados com água (2 x 100 mL) e salmoura (150 mL), secados em Na_2SO_4 e concentrados até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir Éster etílico de ácido 6-amino-1H-indol-4-carboxílico (B-18) (3 g, 40%). ^{1}H RMN (DMSO-*d6*) δ 10,76 (br s, 1 H), 7,11 - 7,14 (m, 2 H), 6,81 - 6,82 (m, 1 H), 6,67 - 6,68 (m, 1 H), 4,94 (br s, 2 H), 4,32 - 4,25 (q, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 1,35 - 1,31 (t, *J* = 7,2, 3 H). ESI-MS 205,0 m/z (MH^+).

6-Aminoindóis 5-substituídos

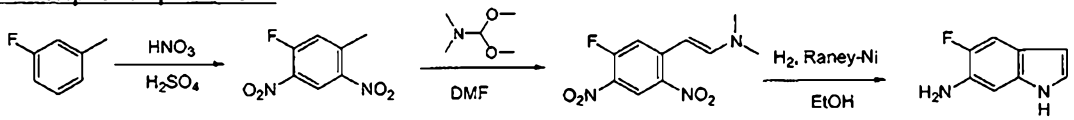
Exemplo 1:

Esquema Geral:



Legenda: Ni de Raney

Exemplo específico:



B-20

Legenda: Ni de Raney

1-Fluoro-5-metila-2,4-dinitro-benzeno

Em uma solução agitada de HNO_3 (60 mL) e H_2SO_4 (80 mL), resfriada em um banho de gelo, foi adicionado 1-fluoro-3-metila-benzeno (27,5 g, 25 mmoles) a uma tal taxa, em que a temperatura não subiu acima de 35°C. A mistura foi permitida agitar durante 30 minutos em temperatura ambiente e derramada em gelo - água (500 mL). O precipitado resultante (uma mistura do produto desejado e 1-fluoro-3-metila-2,4-dinitro-benzeno, aproximadamente 7: 3) foi coletado por meio de filtração e purificado através

de recristalização a partir de 50 mL de éter isopropílico para produzir 1-fluoro-5-metila-2,4-dinitro-benzeno como um sólido branco (18 g, 36%).

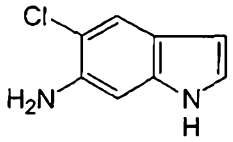
[2-(5-Fluoro-2,4-dinitro-fenila)-vinila]-dimetila-amina

Uma mistura de 1-fluoro-5-metila-2,4-dinitro-benzeno (10 g, 50 mmoles), dimetoximetila-dimetilamina (11,9 g, 100 mmoles) e DMF (50 mL) foi aquecida a 100°C durante 4 horas. A solução foi resfriada e derramada em água. O precipitado vermelho foi coletado por meio de filtração, lavado adequadamente com água e secado para produzir [2-(5-fluoro-2,4-dinitro-fenila)-vinila]-dimetila-amina (8 g, 63%).

B-20; 5-Fluoro-1H-indol-6-ilamina

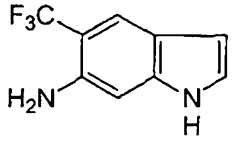
Uma suspensão de [2-(5-fluoro-2,4-dinitro-fenila)-vinila]-dimetila-amina (8 g, 31,4 mmoles) e Ni de Raney (8 g) em EtOH (80 mL) foi agitada sob H_2 275 kPa (40 psi) em temperatura ambiente durante 1 hora. Após a filtração, o filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por cromatografia (Éter de Petróleo / EtOAc = 5 / 1) para produzir 5-fluoro-1H-indol-6-ilamina (B-20) como um sólido marrom (1 g, 16%). ^{1}H RMN (DMSO-*d6*) δ 10,56 (br s, 1 H), 7,07 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 7,02 (m, 1H), 6,71 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 3,91 (br s, 2H); ESI-MS 150,1 m/z (MH^+).

Outros exemplos:



B-21; 5-Cloro-1H-indol-6-ilamina

5-Cloro-1H-indol-6-ilamina (B-21) foi sintetizado seguindo o esquema geral acima a partir de 1-cloro-3-metila-benzeno. Rendimento total (7%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 7,85 (br s, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,03 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 3,91 (br s, 2H); m/z (MH de ESI-MS 166,0 m/z (MH^+).

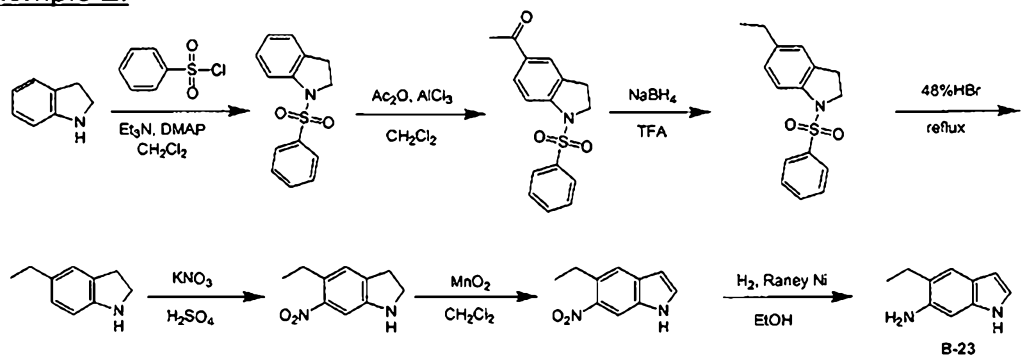


B-22; 5-Trifluorometila-1H-indol-6-ilamina

5-Trifluorometila-1H-indol-6-ilamina (B-22) foi sintetizado seguindo o esquema geral acima a partir de 1-metila-3-trifluorometila-benzeno.

Rendimento total (2%). ^{1}H RMN (DMSO-*d6*) 10,79 (br s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 6,27 (s, 1 H), 4,92 (s, 2 H); ESI-MS 200,8 m/z (MH^+).

Exemplo 2:



Legenda: refluxo; Ni de Raney

1-Benzenossulfonila-2,3-diidro-1H-indol

Em uma mistura de DMAP (1,5 g), cloreto de benzenossulfonila (24 g, 136 mmoles) e 2,3-diidro-1H-indol (14,7 g, 124 mmoles) em CH_2Cl_2 (200 mL) foi adicionado em gotas Et_3N (19 g, 186 mmoles) em um banho de gelo - água. Depois da adição, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante à noite, lavada com água, secada em Na_2SO_4 e concentrada até a secura sob pressão reduzida para fornecer 1-benzenossulfonila-2,3-diidro-1H-indol (30,9 g, 96%).

1-(1-Benzenossulfonila-2,3-diidro-1H-indol-5-ila)-etanona

Em uma suspensão em agitação de $AlCl_3$ (144 g, 1,08 mol) em CH_2Cl_2 (1070 mL) foi adicionado anidrido acético (54 mL). A mistura foi agitada durante 15 minutos. Uma solução de 1-benzenossulfonila-2,3-diidro-1H-indol (46,9 g, 0,18 mol) em CH_2Cl_2 (1070 mL) foi adicionada em gotas. A mistura foi agitada durante 5 horas e extinguida pela adição lenta de gelo moído. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com $NaHCO_3$ aquoso saturado e salmoura, secadas em Na_2SO_4 e concentradas sob vácuo para produzir 1-(1-benzenossulfonila-2,3-diidro-1H-indol-5-ila)-etanona (42,6 g, 79%).

1-Benzenossulfonila-5-etila-2,3-diidro-1H-indol

Em TFA magneticamente agitado (1600 mL) foi adicionado bo-

roidreto de sódio a 0°C (64 g, 1,69 mol) durante 1 hora. A esta mistura foi adicionada em gotas uma solução de 1-(1-benzenossulfonila-2,3-diidro-1H-indol-5-ila)-etanona (40 g, 0,13 mol) em TFA (700 mL) durante 1 hora. A mistura foi agitada durante à noite a 25°C, diluída com H_2O (1600 ml), e basificada com péletes de hidróxido de sódio a 0°C. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em Na_2SO_4 e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir 1-benzenossulfonila-5-etila-2,3-diidro-1H-indol (16,2 g, 43%).

5-Etila-2,3-diidro-1H-indol

Uma mistura de 1-benzenossulfonila-5-etila-2,3-diidro-1H-indol (15 g, 0,05 mol) em HBr (48%, 162 mL) foi aquecida em refluxo durante 6 horas. A mistura foi basificada com solução de NaOH saturada em pH 9 e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada em Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir 5-etila-2,3-diidro-1H-indol (2,5 g, 32%).

5-Etila-6-nitro-2,3-diidro-1H-indol

Em uma solução de 5-etila-2,3-diidro-1H-indol (2,5 g, 17 mmoles) em H_2SO_4 (98%, 20 mL) foi adicionado KNO_3 lentamente (1,7 g, 17 mmoles) a 0°C. Depois da adição, a mistura foi agitada a 0-10°C durante 10 minutos, cuidadosamente derramada em gelo, basificada com solução de NaOH em pH 9 e extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados com salmoura, secados em Na_2SO_4 e concentrados até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir 5-etila-6-nitro-2,3-diidro-1H-indol (1,9 g, 58%).

5-Etila-6-nitro-1H-indol

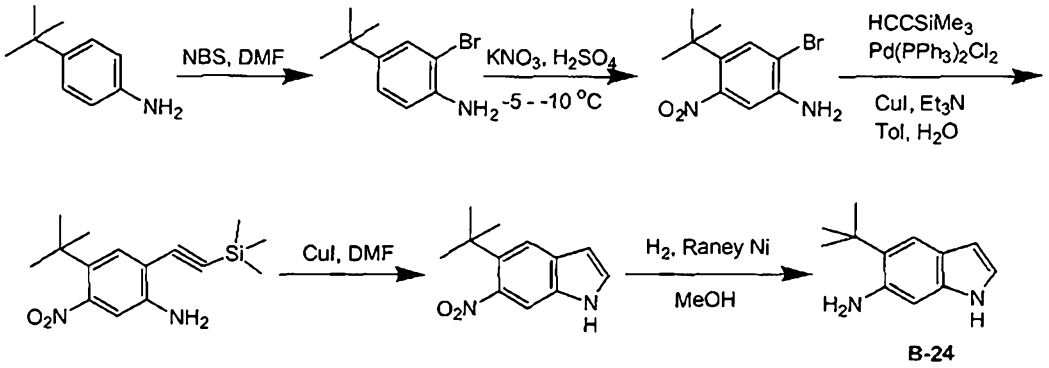
Em uma solução de 5-etila-6-nitro-2,3-diidro-1H-indol (1,9 g, 9,9 mmoles) em CH_2Cl_2 (30 mL) foi adicionado MnO_2 (4 g, 46 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 8 horas. O sólido foi filtrado e o filtrado foi concentrado até a secura para produzir 5-etila-6-nitro-1H-indol

bruto (1,9 g, quant.).

B-23; 5-Etila-1H-indol-6-ilamina

Uma suspensão de 5-etila-6-nitro-1H-indol (1,9 g, 10 mmoles) e Ni de Raney (1 g) foi agitada sob H_2 (1 atm) em temperatura ambiente durante 2 horas. O catalisador foi filtrado e o filtrado foi concentrado até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir 5-etila-1H-indol-6-ilamina (B-23) (760 mg, 48%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 7,90 (br s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,78 (s, 2H), 6,39 (s, 1H), 3,39 (br s, 2H), 2,63 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 6,9 Hz, 3H); ESI-MS 161,1 m/z (MH^+).

Exemplo 3:



B-24

Legenda: Ni de Raney

2-Bromo-4-*terc*-butila-fenilamina

Em uma solução de 4-*terc*-butila-fenilamina (447 g, 3 moles) em DMF (500 mL) foi adicionado em gotas NBS (531 g, 3 moles) em DMF (500 mL) em temperatura ambiente. Na conclusão, a mistura de reação foi diluída com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, secada em Na_2SO_4 e concentrada. O produto bruto foi diretamente empregado na próxima etapa sem outra purificação.

2-Bromo-4-*terc*-butila-5-nitro-fenilamina

2-Bromo-4-*terc*-butila-fenilamina (162 g, 0,71 mol) foi adicionado em gotas a H_2SO_4 (410 mL) em temperatura ambiente para produzir uma solução clara. Esta solução clara foi em seguida arrefecida a -5 a -10°C. Uma solução de KNO_3 (82,5 g, 0,82 mol) em H_2SO_4 (410 mL) foi adicionada em gotas ao mesmo tempo que a temperatura foi mantida entre -5 a -10°C. Na conclusão, a mistura de reação foi derramada em gelo / água e extraída

com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 5% de Na_2CO_3 e salmoura, secadas em Na_2SO_4 e concentradas. O resíduo foi purificado por uma cromatografia de coluna (EtOAc / éter de petróleo 1 / 10) para produzir 2-bromo-4-*terc*-butila-5-nitrofenilamina como um sólido amarelo (152 g, 78%).

4-*terc*-Butila-5-nitro-2-trimetilsilaniletinila-fenilamina

Em uma mistura de 2-bromo-4-*terc*-butila-5-nitro-fenilamina (27,3 g, 100 mmoles) em tolueno (200 mL) e água (100 mL) foi adicionado Et_3N (27,9 mL, 200 mmoles), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (2,11 g, 3 mmoles), CuI (950 mg, 0,5 mmol) e trimetilsililacetileno (21,2 mL, 150 mmoles) sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi aquecida a 70°C em um frasco de pressão selado durante 2,5 horas, arrefecida em temperatura ambiente e filtrada através de um tampão curto de Celite. A massa filtrante foi lavada com EtOAc. O filtrado combinado foi lavado com solução de NH_4OH a 5% e água, secado em Na_2SO_4 e concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (0-10% de EtOAc / éter de petróleo) para fornecer 4-*terc*-butila-5-nitro-2trimetilsilaniletinila-fenilamina como um líquido viscoso marrom (25 g, 81%).

5-*terc*-Butila-6-nitro-1H-indol

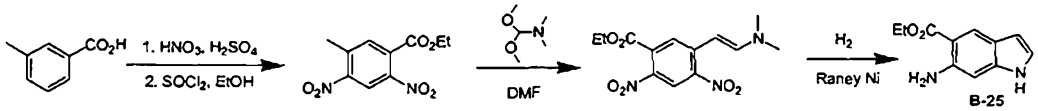
Em uma solução de 4-*terc*-butila-5-nitro-2-trimetilsilaniletinila-fenilamina (25 g, 86 mmoles) em DMF (100 mL) foi adicionado CuI (8,2 g, 43 mmoles) sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi aquecida a 135°C em um frasco de pressão selado durante à noite, resfriada em temperatura ambiente e filtrada através de um tampão curto de Celite. A massa filtrante foi lavada com EtOAc. O filtrado combinado foi lavado com água, secado em Na_2SO_4 e concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (10-20% de EtOAc / Hexano) para fornecer 5-*terc*-butila-6-nitro-1H-indol como um sólido amarelo (12,9 g, 69%).

B-24; 5-*terc*-Butila-1H-indol-6-ilamina

Ni de Raney (3 g) foi adicionado a 5-*terc*-butila-6-nitro-1H-indol (14,7 g, 67 mmoles) em metanol (100 mL). A mistura foi agitada sob hidrogênio (1 atm) a 30°C durante 3 horas. O catalisador foi filtrado. O filtrado foi

secado em Na_2SO_4 e concentrado. O óleo viscoso marrom escuro bruto foi purificado por cromatografia de coluna (10-20% de EtOAc / éter de petróleo) para produzir 5-*terc*-butila-1H-indol-6-ilamina (B-24) como um sólido cinza (11 g, 87%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 10,3 (br s, 1H), 7,2 (s, 1H), 6,9 (m, 1H), 6,6 (s, 1 H), 6,1 (m, 1H), 4,4 (br s, 2H), 1,3 (s, 9H).

Exemplo 4:



Legenda: Ni de Raney

Ácido 5-metila-2,4-dinitro-benzóico

Em uma mistura de HNO_3 (95%, 80 mL) e H_2SO_4 (98%, 80 mL) foi adicionado lentamente ácido 3-metilbenzóico (50 g, 0,37 mol) a 0°C. Depois da adição, a mistura foi agitada durante 1,5 hora ao mesmo tempo que mantendo a temperatura abaixo de 30°C. A mistura foi derramada em gelo - água e agitada durante 15 minutos. O precipitado foi coletado por meio de filtração e lavado com água para produzir uma mistura de ácido 3-metila-2,6-dinitro-benzóico e ácido 5-metila-2,4-dinitro-benzóico (70 g, 84%). Em uma solução desta mistura em EtOH (150 mL) foi adicionado em gotas $SOCl_2$ (53,5 g, 0,45 mol). A mistura foi aquecida em refluxo durante 2 horas e concentrada até a secura sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (100 mL) e extraída com solução de Na_2CO_3 a 10% (120 mL). A camada orgânica foi constatada conter éster etílico de ácido 5-metila-2,4-dinitro-benzóico ao mesmo tempo que a camada aquosa continha ácido 3-metila-2,6-dinitro-benzóico. A camada orgânica foi lavada com salmoura (50 mL), secada em Na_2SO_4 e concentrada até a secura para fornecer éster etílico de ácido 5-metila-2,4-dinitro-benzóico (20 g, 20%).

Éster etílico de ácido 5-(2-dimetilamino-vinila)-2,4-dinitro-benzóico

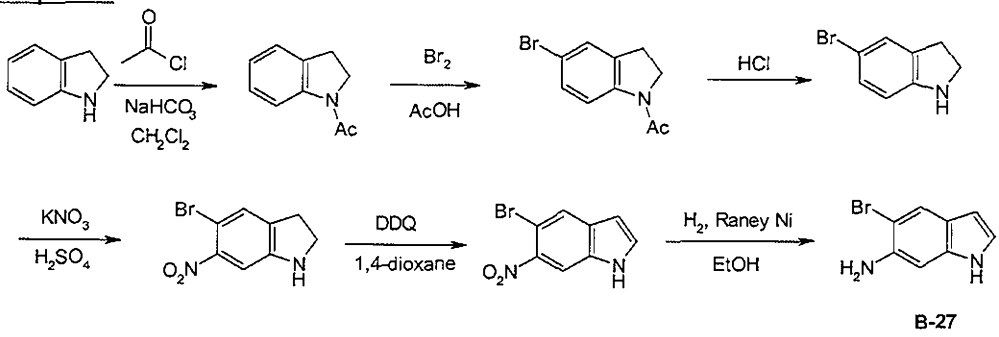
Uma mistura de éster etílico de ácido 5-metila-2,4-dinitro-benzóico (39 g, 0,15 mol) e dimetoximetila-dimetilamina (32 g, 0,27 mol) em DMF (200 mL) foi aquecida a 100°C durante 5 horas. A mistura foi derramada em gelo - água. O precipitado foi coletado por meio de filtração e lavado com água para proporcionar Éster etílico de ácido 5-(2-dimetilamino-vinila)-

2,4-dinitro-benzóico (15 g, 28%).

B-25; Éster etílico de ácido 6-amino-1H-indol-5-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 5-(2-dimetilamino-vinila)-2,4-dinitro-benzóico (15 g, 0,05 mol) e Ni de Raney (5 g) em EtOH (500 mL) foi agitada sob H_2 343,75 kPa (50 psi) em temperatura ambiente durante 2 horas. O catalisador foi filtrado e o filtrado foi concentrado até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir éster etílico de ácido 6-amino-1H-indol-5-carboxílico (B-25) (3 g, 30%). ^{1}H RMN (DMSO-*d6*) δ 10,68 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,01 - 7,06 (m, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 6,27 - 6,28 (m, 1 H), 6,16 (s, 2 H), 4,22 (q, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 1,32 - 1,27 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H).

Exemplo 5:



B-27

Legenda: 1,4-dioxano; Ni de Raney

1-(2,3-Diidro-indol-1-ila)-etanona

Em uma suspensão de $NaHCO_3$ (504 g, 6,0 moles) e 2,3-diidro-1H-indol (60 g, 0,5 mol) em CH_2Cl_2 (600 mL) resfriada em um banho de gelo - água, foi adicionado em gotas cloreto de acetila (78,5 g, 1,0 mol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. O sólido foi filtrado e o filtrado foi concentrado para produzir 1-(2,3-diidro-indol-1-ila)-etanona (82 g, 100%).

1-(5-Bromo-2,3-diidro-indol-1-ila)-etanona

Em uma solução de 1-(2,3-diidro-indol-1-ila)-etanona (58,0 g, 0,36 mol) em ácido acético (3000 mL) foi adicionado Br_2 (87,0 g, 0,54 mol) a 10°C. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. O precipitado foi coletado por meio de filtração para produzir 1-(5-bromo-2,3-diidro-indol-1-ila)-etanona bruto (100 g, 96%) que foi diretamente empregado

na próxima etapa.

5-Bromo-2,3-diidro-1H-indol

Uma mistura de 1-(5-bromo-2,3-diidro-indol-1-ila)-etanona bruto (100 g, 0,34 mol) em HCl (20%, 1200 mL) foi aquecido em refluxo durante 6 horas. A mistura foi basificada com Na_2CO_3 em pH 8,5-10 e em seguida extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em Na_2SO_4 e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir 5-bromo-2,3-diidro-1H-indol (37 g, 55%).

5-Bromo-6-nitro-2,3-diidro-1H-indol

Em uma solução de 5-bromo-2,3-diidro-1H-indol (45 g, 0,227 mol) em H_2SO_4 (98%, 200 mL) foi adicionado KNO_3 lentamente (23,5 g, 0,23 mol) a 0°C. Depois da adição, a mistura foi agitada a 0-10°C durante 4 horas, cuidadosamente derramada em gelo, basificada com Na_2CO_3 em pH 8 e extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados em Na_2SO_4 e concentrados até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir 5-bromo-6-nitro-2,3-diidro-1H-indol (42 g, 76%).

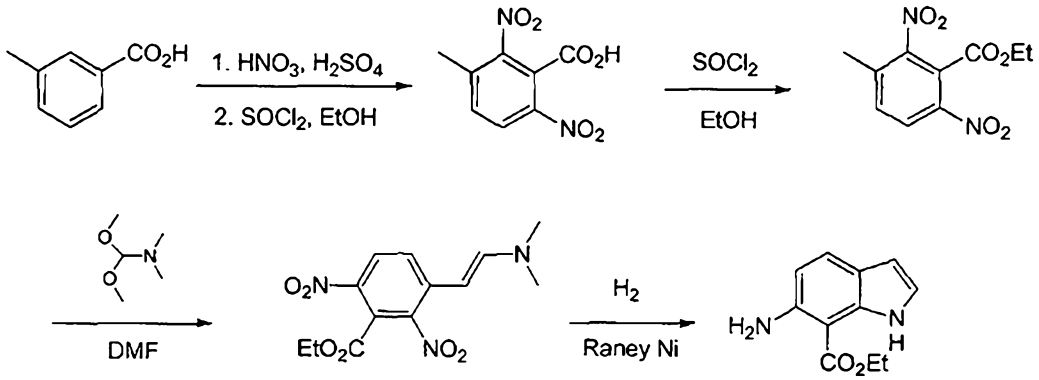
5-Bromo-6-nitro-1H-indol

Em uma solução de 5-bromo-6-nitro-2,3-diidro-1H-indol (20 g, 82,3 mmoles) em 1,4-dioxano (400 mL) foi adicionado DDQ (30 g, 0,13 mol). A mistura foi agitada a 80°C durante 2 horas. O sólido foi filtrado e o filtrado foi concentrado até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para proporcionar 5-bromo-6-nitro-1H-indol (7,5 g, 38%).

B-27; 5-Bromo-1H-indol-6-ilamina

Uma mistura de 5-bromo-6-nitro-1H-indol (7,5 g, 31,1 mmoles) e Ni de Raney (1 g) em etanol foi agitada sob H_2 (1 atm) em temperatura ambiente durante 2 horas. O catalisador foi filtrado e o filtrado foi concentrado até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir 5-bromo-1H-indol-6-ilamina (B-27) (2 g, 30%). ^{1}H RMN (DMSO-*d6*) δ 10,6 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 6,79 - 7,02 (m, 1 H), 6,79 (s, 1 H), 6,14 - 6,16 (m, 1 H), 4,81 (s, 2 H).

6-Aminoindol 7-substituído



B-19

Legenda: Ni de Raney

Ácido 3-metila-2,6-dinitro-benzóico

Em uma mistura de HNO_3 (95%, 80 mL) e H_2SO_4 (98%, 80 mL) foi adicionado lentamente ácido 3-metilbenzóico (50 g, 0,37 mol) a 0°C. Depois da adição, a mistura foi agitada durante 1,5 hora ao mesmo tempo que mantendo a temperatura abaixo de 30°C. A mistura foi derramada em gelo - água e agitada durante 15 minutos. O precipitado foi coletado por meio de filtração e lavado com água para produzir uma mistura de ácido 3-metila-2,6-dinitro-benzóico e ácido 5-metila-2,4-dinitro-benzóico (70 g, 84%). Em uma solução desta mistura em EtOH (150 mL) foi adicionado em gotas $SOCl_2$ (53,5 g, 0,45 mol). A mistura foi aquecida até o refluxo durante 2 horas e concentrada até a secura sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (100 mL) e extraído com solução de Na_2CO_3 a 10% (120 mL). A camada orgânica foi constatada conter éster etílico de ácido 5-metila-2,4-dinitro-benzóico. A camada aquosa foi acidificada com HCl em pH 2 ~ 3 e o precipitado resultante foi coletado por meio de filtração, lavado com água e secado em ar para produzir ácido 3-metila-2,6-dinitro-benzóico (39 g, 47%).

Éster etílico de ácido 3-metila-2,6-dinitro-benzóico

Uma mistura de ácido 3-metila-2,6-dinitro-benzóico (39 g, 0,15 mol) e $SOCl_2$ (80 mL) foi aquecido em refluxo durante 4 horas. O $SOCl_2$ em excesso foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi adicionado em gotas a uma solução de EtOH (100 mL) e Et_3N (50 mL). A mistura foi agitada a 20°C durante 1 hora e concentrada até a secura. O resíduo foi dissolvido

em EtOAc (100 mL), lavado com Na_2CO_3 (10%, 40 mL x 2), água (50 mL x 2) e salmoura (50 mL), secado em Na_2SO_4 e concentrado para produzir éster etílico de ácido 3-metila-2,6-dinitro-benzóico (20 g, 53%).

Éster etílico de ácido 3-(2-dimetilamino-vinila)-2,6-dinitro-benzóico

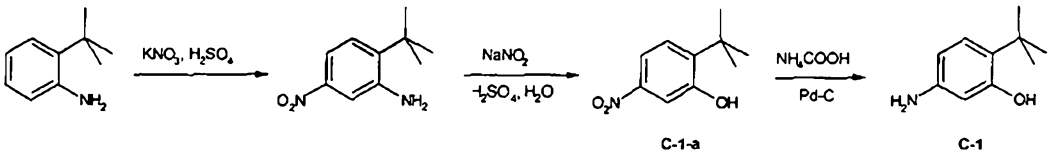
Uma mistura éster etílico de ácido de 3-metila-2,6-dinitro-benzóico (35 g, 0,14 mol) e dimetoximetila-dimetilamina (32 g, 0,27 mol) em DMF (200 mL) foi aquecida a 100°C durante 5 horas. A mistura foi derramada em gelo - água e o precipitado foi coletado por meio de filtração e lavado com água para produzir éster etílico de ácido 3-(2-dimetilamino-vinila)-2,6-dinitro-benzóico (25 g, 58%).

B-19; Éster etílico de ácido 6-amino-1H-indol-7-carboxílico

Uma mistura de éster etílico de ácido 3-(2-dimetilamino-vinila)-2,6-dinitro-benzóico (30 g, 0,097 mol) e Ni de Raney (10 g) em EtOH (1000 mL) foi agitada sob H_2 343,75 kPa (50 psi) durante 2 horas. O catalisador foi filtrado, e o filtrado foi concentrado até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir éster etílico de ácido 6-amino-1H-indol-7-carboxílico (B-19) como um sólido esbranquiçado (3,2 g, 16%). ^{1}H RMN (DMSO-*d6*) δ 10,38 (s, 1 H), 7,44 - 7,41 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 6,98 (t, 1 H), 6,65 (s, 2 H), 6,50 - 6,46 (m, 1 H), 6,27 - 6,26 (m, 1 H), 4,43 - 4,36 (q, *J* = 7,2 Hz, 2 H),1,35 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H).

Fenóis

Exemplo 1:



C-1-a C-1

2-*terc*-Butila-5-nitroanilina

Em uma solução resfriada de ácido sulfúrico (90%, 50 mL) foi adicionado em gotas 2-*terc*-butila-fenilamina (4,5 g, 30 mmoles) a 0°C. Nitrato de potássio (4,5 g, 45 mmoles) foi adicionado em porções a 0°C. A mistura de reação foi agitada a 0-5 C durante 5 minutos, derramada em gelo - água e em seguida extraída com EtOAc três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas em Na_2SO_4. Depois da

remoção de solvente, o resíduo foi purificado por recristalização empregando-se 70% de EtOH-H_2O para produzir 2-*terc*-butila-5-nitroanilina (3,7 g, 64%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,56 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 1,46 (s, 9H); HPLC tempo de retenção 3,27 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 195,3 m/z (MH^+).

C-1-a; 2-*terc*-Butila-5-nitrofenol

Em uma mistura de 2-*terc*-butila-5-nitroanilina (1,94 g, 10 mmoles) em 40 mL de H_2SO_4 a 15% foi adicionada em gotas uma solução de $NaNO_2$ (763 mg, 11,0 mmoles) em água (3 mL) a 0°C. A mistura resultante foi agitada a 0-5°C durante 5 minutos. $NaNO_2$ em excesso foi neutralizado com uréia, em seguida 5 mL de H_2SO_4-H_2O (v/v 1:2) foram adicionados e a mistura foi refluxada durante 5 minutos. Três alíquotas de 5 mL adicionais H_2SO_4-H_2O (v/v 1:2) foram adicionadas ao mesmo tempo que aquecendo em refluxo. A mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente e extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas em $MgSO_4$. Depois da remoção de solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (0-10% de EtOAc-Hexano) para produzir 2-*terc*-butila-5-nitrofenol (C-1-a) (1,2 g, 62%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,76 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,41 (s, 1H), 1,45 (s, 9H); HPLC tempo de retenção 3,46 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos.

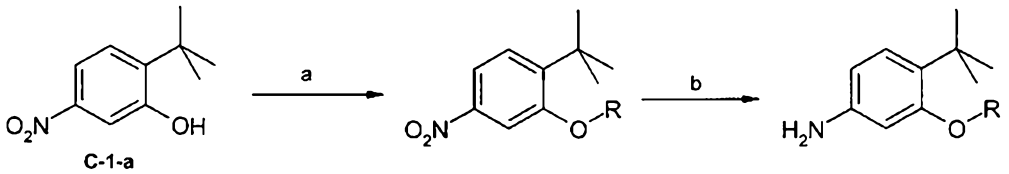
C-1; 2-*terc*-Butila-5-aminofenol.

Em uma solução em refluxo de 2-*terc*-butila-5-nitrofenol (C-1-a) (196 mg, 1,0 mmol) em EtOH (10 mL) foi adicionado formato de amônio (200 mg, 3,1 mmoles), seguido por 140 mg de Pd-C a 10%. A mistura de reação foi refluxada durante 30 minutos adicionais, resfriada em temperatura ambiente e filtrada através de um tampão de Celite. O filtrado foi concentrado até a secura e purificado por cromatografia de coluna (20-30% de EtOAc-hexano) para produzir 2-*terc*-butila-5-aminofenol (C-1) (144 mg, 87%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,76 (s, 1H), 6,74 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,04 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 5,93 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 1,26 (s, 9H); H-

PLC tempo de retenção 2,26 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 166,1 m/z (MH^+).

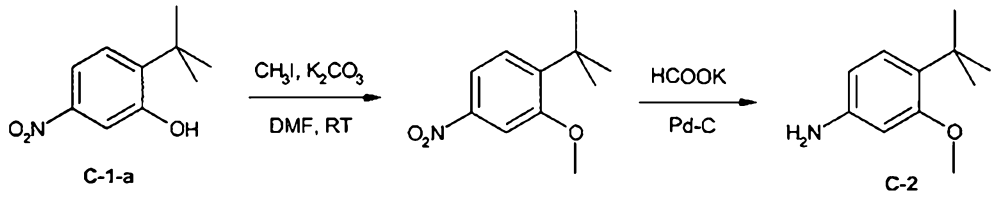
Exemplo 2:

Esquema geral:



a) RX (X = Br, I), K_2CO_3 ou Cs_2CO_3, DMF; b) HCO_2NH_4 ou HCO_2K, Pd-C, EtOH

Exemplo específico:



1-*terc*-Butila-2-metóxi-4-nitrobenzeno

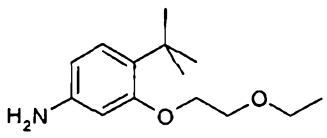
Em uma mistura de 2-*terc*-butila-5-nitrofenol (C-1-a) (100 mg, 0,52 mmol) e K_2CO_3 (86 mg, 0,62 mmol) em DMF (2 mL) foi adicionado CH_3I (40 uL, 0,62 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas, diluída com água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas em $MgSO_4$. Depois da filtração, o filtrado foi evaporado até a secura para produzir 1-*terc*-butila-2-metóxi-4-nitrobenzeno (82 mg, 76%) que foi empregado sem outra purificação. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77 (t, J = 4,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,39 (s, 9H).

C-2; 4-*terc*-Butila-3-metoxianilina

Em uma solução em refluxo de 1-*terc*-butila-2-metóxi-4-nitrobenzeno (82 mg, 0,4 mmol) em EtOH (2 mL) foi adicionado formato de potássio (300 mg, 3,6 mmoles) em água (1 mL), seguido por Pd-C a 10% (15 mg). A mistura de reação foi refluxada durante 60 minutos adicionais, resfriada em temperatura ambiente e filtrada através de Celite. O filtrado foi concentrado até a secura para produzir 4-*terc*-butila-3-metoxianilina (C-2) (52 mg, 72%) que foi empregado sem outra purificação. HPLC tempo de reten-

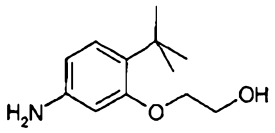
ção 2,29 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 180,0 m/z (MH^+).

Outros exemplos:



C-3; 3-(2-Etoxietóxi)-4-*terc*-butilbenzenamina

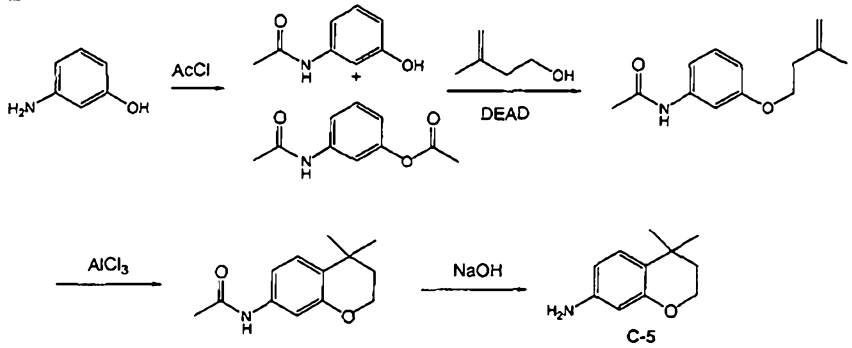
3-(2-Etoxietóxi)-4-*terc*-butilbenzenamina (C-3) foi sintetizado seguindo o esquema geral acima a partir de 2-*terc*-butila-5-nitrofenol (C-1-a) e 1-bromo-2-etoxietano. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,97 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 6,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,00 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,76 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,53 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,27 (s, 9H), 1,16 (t, J = 7,0 Hz, 3H); HPLC tempo de retenção 2,55 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 238,3 m/z (MH^+).



C-4; 2-(2-*terc*-Butila-5-aminofenóxi)etanol

2-(2-*terc*-Butila-5-aminofenóxi)etanol (C-4) foi sintetizado seguindo o esquema geral acima a partir de 2-*terc*-butila-5-nitrofenol (C-1-a) e 2-bromoetanol. HPLC tempo de retenção 2,08 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 210,3 m/z (MH^+).

Exemplo 3:



N-(3-Hidróxi-fenila)-acetamida e éster de 3-formilamino-fenila de ácido acético

Em uma suspensão bem agitada de 3-amino-fenol (50 g, 0,46 mol) e $NaHCO_3$ (193,2 g, 2,3 moles) em clorofórmio (1 L) foi adicionado clo-

reto de cloroacetila em gotas (46,9 g, 0,6 mol) durante um período de 30 minutos a 0°C. Depois que a adição foi concluída, a mistura de reação foi refluxada durante à noite e em seguida resfriada em temperatura ambiente. O $NaHCO_3$ em excesso foi removido por meio de filtração. O filtrado foi derramado em água e extraído com EtOAc (300 x 3 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (500 mL), secadas em Na_2SO_4 anidroso e concentradas sob pressão reduzida para produzir uma mistura de N-(3-hidróxi-fenila)-acetamida e éster de 3-formilamino-fenila de ácido acético (35 g, 4 : 1 por análise de RMN). A mistura foi diretamente empregada na próxima etapa.

N-(3-(3-Metila-but-3-enilóxi)-fenila]-acetamida

Uma suspensão da mistura de N-(3-hidróxi-fenila)-acetamida e éster de 3-formilamino-fenila de ácido acético (18,12 g, 0,12 mol), 3-metila-but-3-en-1-ol (8,6 g, 0,1 mol), DEAD (87 g, 0,2 mol) e Ph_3P (31,44 g, 0,12 mol) em benzeno (250 mL) foi aquecida em refluxo durante à noite e em seguida resfriada em temperatura ambiente. A mistura de reação foi derramada em água e a camada orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída com EtOAc (300 x 3 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em Na_2SO_4 anidroso e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para produzir N-[3-(3-metila-but-3-enilóxi)-fenila]-acetamida (11 g, 52%).

N-(4,4-Dimetila-croman-7-ila)-acetamida

Uma mistura de N-[3-(3-metila-but-3-enilóxi)-fenila]-acetamida (2,5 g, 11,4 mmoles) e $AlCl_3$ (4,52 g, 34,3 mmoles) em fluoro-benzeno (50 mL) foi aquecida em refluxo durante à noite. Depois de resfriar, a mistura de reação foi derramada em água. A camada orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (40 x 3 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em Na_2SO_4 anidroso e concentradas sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para produzir N-(4,4-dimetila-croman-7-ila)-acetamida (1,35 g, 54%).

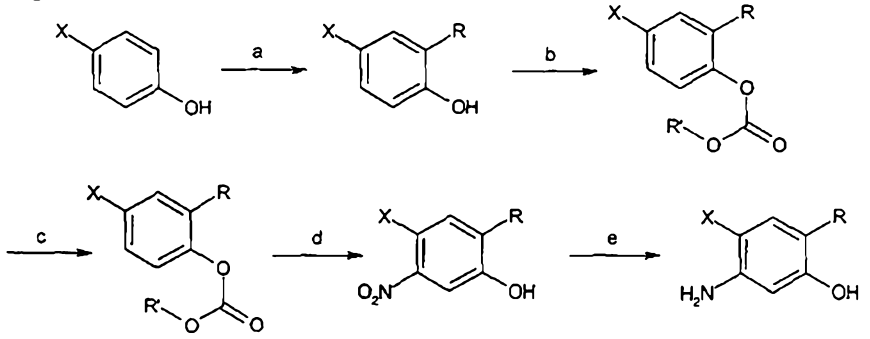
C-5; 3,4-Diidro-4,4-dimetila-2H-cromen-7-amina

Uma mistura de N-(4,4-dimetila-croman-7-ila)-acetamida (1,35 g,

6,2 mmoles) em solução de HCl a 20% (30 mL) foi aquecida em refluxo durante 3 horas e em seguida resfriada em temperatura ambiente. A mistura de reação foi basificada com NaOH aquoso a 10% em pH 8 e extraída com EtOAc (30 x 3 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em Na_2SO_4 anidroso e concentradas para produzir 3,4-diidro-4,4-dimetila-2H-cromen-7-amina (C-5) (1 g, 92%). ^{1}H RMN (DMSO-*d6*) δ 6,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,07 (dd, *J* = 8,4,2,4 Hz, 1 H), 5,87 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 4,75 (s, 2 H), 3,99 (t, *J* = 5,4 Hz, 2 H), 1,64 (t, *J* = 5,1 Hz, 2 H), 1,15 (s, 6 H); ESI-MS 178,1 m/z (MH^+).

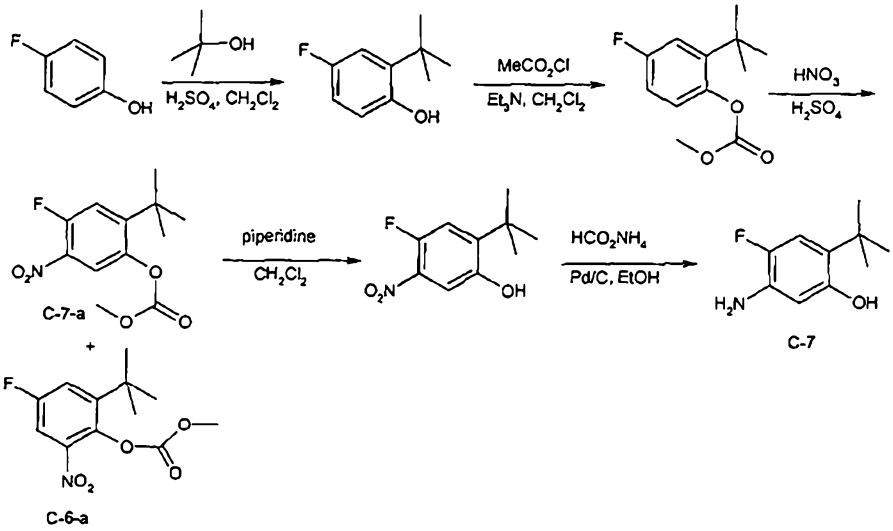
Exemplo 4:

Esquema geral:



X = F, Cl; a) ROH, H_2SO_4 ou $MeSO_3H$, CH_2Cl_2; b) $R'CO_2Cl$, Et_3N, 1,4-dioxano ou $CHCl_3$; c) HNO_3, H_2SO_4 ou KNO_3, H_2SO_4 ou HNO_3, AcOH; d) piperidina, CH_2Cl_2; e) HCO_2NH_4, Pd-C, EtOH ou $SnCl_2{\cdot}2H_2O$, EtOH ou H_2, Pd-C, MeOH.

Exemplo específico



Legenda: piperidina

2-*terc*-Butila-4-fluorofenol

4-Fluorofenol (5 g, 45 mmoles) e *terc*-butanol (5,9 mL, 63 mmoles) foram dissolvidos em CH_2Cl_2 (80 mL) e tratados com ácido sulfúrico concentrado (98%, 3 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante à noite. A camada orgânica foi lavada com água, neutralizada com $NaHCO_3$, secada em $MgSO_4$ e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (5-15% de EtOAc-Hexano) para produzir 2-*terc*-butila-4-fluorofenol (3,12 g, 42%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 9,32 (s, 1H), 6,89 (dd, J =11,1, 3,1 Hz, 1H), 6,84 - 6,79 (m, 1H), 6,74 (dd, J = 8,7, 5,3 Hz, 1H), 1,33 (s, 9H).

Metilcarbonato de 2-*terc*-butila-4-fluorofenila

Em uma solução de 2-*terc*-butila-4-fluorofenol (2,63 g, 15,7 mmoles) e NEt_3 (3,13 mL, 22,5 mmoles) em dioxano (45 mL) foi adicionado cloroformiato de metila (1,27, 16,5 mmoles). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. O precipitado foi removido por meio de filtração. O filtrado foi em seguida diluído com água e extraído com éter. O extrato de éter foi lavado com água e secado em $MgSO_4$. Depois da remoção de solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para produzir metilcarbonato de 2-*terc*-butila-4-fluorofenila (2,08 g, 59%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7,24 (dd, J = 8,8, 5,4 Hz, 1H), 7,17 - 7,10 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,29 (s, 9H).

Metilcarbonato de 2-*terc*-butila-4-fluoro-5-nitrofenila (C-7-a) e metilcarbonato de 2-*terc*-butila-4-fluoro-6-nitrofenila (C-6-a)

Em uma solução de metilcarbonato de 2-*terc*-butila-4-fluorofenila (1,81 g, 8 mmoles) em H_2SO_4 (98%, 1 mL) foi adicionada uma mistura resfriada de H_2SO_4 lentamente (1 mL) e HNO_3 (1 mL) a 0°C. A mistura foi agitada durante 2 horas ao mesmo tempo que aquecendo em temperatura ambiente, derramada em gelo e extraída com éter dietílico. O extrato de éter foi lavado com salmoura, secado em $MgSO_4$ e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (0-10% de EtOAc-Hexano) para produzir metilcarbonato de 2-*terc*-butila-4-fluoro-5-nitrofenila (C-7-a) (1,2 g, 55%) e metil-

carbonato de 2-*terc*-butila-4-fluoro-6-nitrofenila (C-6-a) (270 mg, 12%). Metilcarbonato de 2-*terc*-butila-4-fluoro-5-nitrofenila (C-7-a): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,24 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,32 (s, 9H). Metilcarbonato de 2-*terc*-butila-4-fluoro-6-nitrofenila (C-6-a): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,04 (dd, J = 7,6, 3,1 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 10,1, 3,1 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,35 (s, 9H).

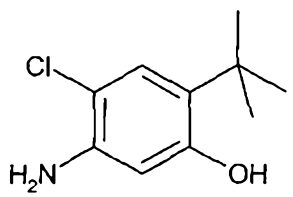
2-*terc*-Butila-4-fluoro-5-nitrofenol

Em uma solução de metilcarbonato de 2-*terc*-butila-4-fluoro-5-nitrofenila (C-7-a) (1,08 g, 4 mmoles) em CH_2Cl_2 (40 mL) foi adicionada piperidina (3,94 mL, 10 mmoles). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora e extraída com 1N de NaOH (3x). A camada aquosa foi acidificada com 1N de HCl e extraída com éter dietílico. O extrato de éter foi lavado com salmoura, secado ($MgSO_4$) e concentrado para produzir 2-*terc*-butila-4-fluoro-5-nitrofenol (530 mg, 62%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10,40 (s, 1H), 7,49 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 1,36 (s, 9H).

C-7; 2-*terc*-Butila-5-amino-4-fluorofenol

Em uma solução em refluxo de 2-*terc*-butila-4-fluoro-5-nitrofenol (400 mg, 1,88 mmol) e formato de amônio (400 mg, 6,1 mmoles) em EtOH (20 mL) foi adicionado Pd-C a 5% (260 mg). A mistura foi refluxada durante 1 hora adicional, resfriada e filtrada através de Celite. O solvente foi removido por evaporação para produzir 2-*terc*-butila-5-amino-4-fluorofenol (C-7) (550 mg, 83%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,83 (br s, 1H), 6,66 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,74 (br s, 2H), 1,26 (s, 9H); HPLC tempo de retenção 2,58 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 184,0 m/z (MH^+).

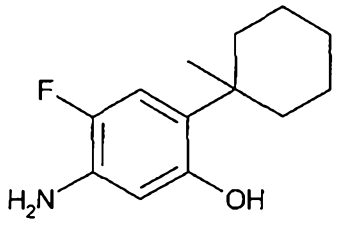
Outros exemplos:



C-10; 2-*terc*-Butila-5-amino-4-clorofenol

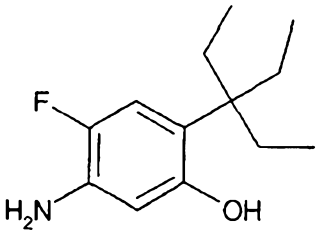
2-*terc*-Butila-5-amino-4-clorofenol (C-10) foi sintetizado seguindo

o esquema geral acima a partir de 4-clorofenol e *terc*-butanol. Rendimento total (6%). HPLC tempo de retenção 3,07 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 200,2 m/z (MH^+).



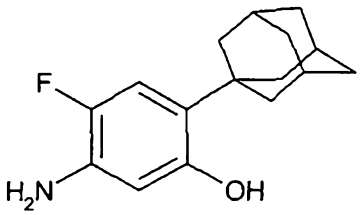
C-13; 5-Amino-4-fluoro-2-(1-metilcicloexila)fenol

5-Amino-4-fluoro-2-(1-metilcicloexila)fenol (C-13) foi sintetizado seguindo o esquema geral acima a partir de 4-fluorofenol e 1-metilcicloexanol. Rendimento total (3%). HPLC tempo de retenção 3,00 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 224,2 m/z (MH^+).



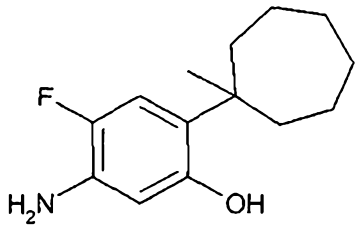
C-19; 5-Amino-2-(3-etilpentan-3-ila)-4-fluoro-fenol

5-Amino-2-(3-etilpentan-3-ila)-4-fluoro-fenol (C-19) foi sintetizado seguindo o esquema geral acima a partir de 4-fluorofenol e 3-etila-3-pentanol. Rendimento total (1%).



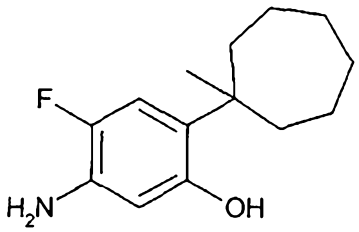
C-20; 2-Adamantila-5-amino-4-fluoro-fenol

2-Adamantila-5-amino-4-fluoro-fenol (C-20) foi sintetizado seguindo o esquema geral acima a partir de 4-fluorofenol e adamantan-1-ol.



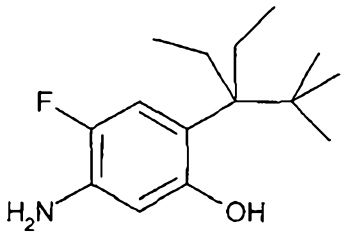
C-21; 5-Amino-4-fluoro-2-(1-metilcicloeptila)fenol

5-Amino-4-fluoro-2-(1-metilcicloeptila)fenol (C-21) foi sintetizado seguindo o esquema geral acima a partir de 4-fluorofenol e 1-metila-cicloeptanol.



C-22; 5-Amino-4-fluoro-2-(1-metilciclooctila)fenol

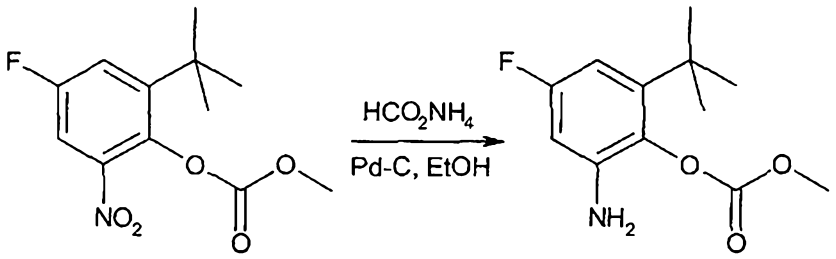
5-Amino-4-fluoro-2-(1-metilciclooctila)fenol (C-22) foi sintetizado seguindo o esquema geral acima a partir de 4-fluorofenol e 1-metila-ciclooctanol.



C-23; 5-Amino-2-(3-etila-2,2-dimetilpentan-3-ila)-4-fluoro-fenol

5-Amino-2-(3-etila-2,2-dimetilpentan-3-ila)-4-fluoro-fenol (C-23) foi sintetizado seguindo o esquema geral acima a partir de 4-fluorofenol e 3-etila-2,2-dimetila-pentan-3-ol.

Exemplo 5:



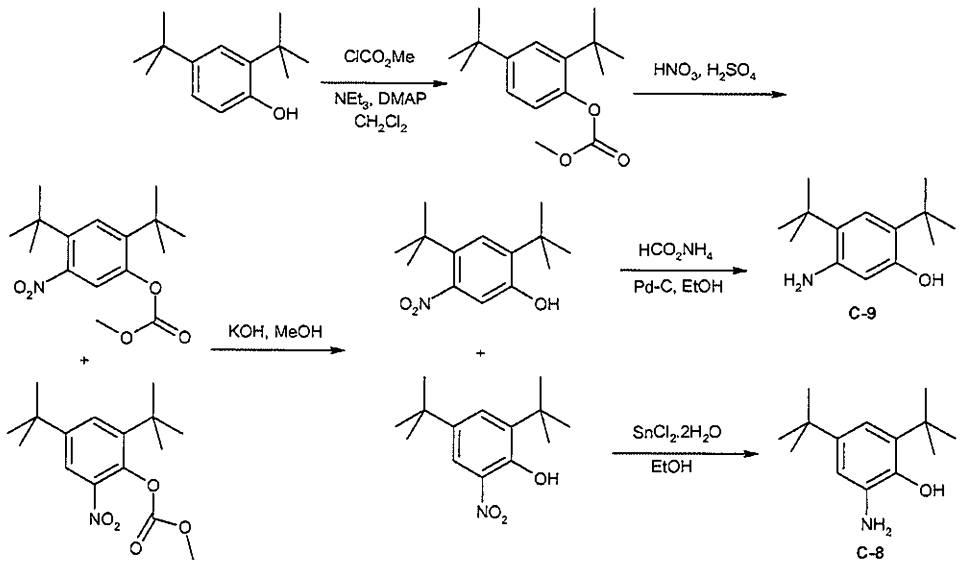
C-6-a **C-6**

C-6; Metilcarbonato de 2-*terc*-butila-4-fluoro-6-aminofenila

Em uma solução em refluxo de metilcarbonato de 2-*terc*-butila-4-fluoro-6-nitrofenila (250 mg, 0,92 mmol) e formato de amônio (250 mg, 4 mmoles) em EtOH (10 mL) foi adicionado Pd-C a 5% (170 mg). A mistura foi refluxada durante 1 hora adicional, resfriada e filtrada através de Celite. O

solvente foi removido por evaporação e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (0-15%, EtOAc-Hexano) para produzir 2-*terc*-butila-4-fluoro-6-aminofenila (C-6) (60 mg, 27%). HPLC tempo de retenção 3,35 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 242,0 m/z (MH^+).

Exemplo 6:



Éster metílico de éster de 2,4-di-*terc*-butila-fenila de ácido carbônico

Cloroformiato de metila (58 mL, 750 mmoles) foi adicionado em gotas a uma solução de 2,4-di-*terc*-butila-fenol (103,2 g, 500 mmoles), Et_3N (139 mL, 1000 mmoles) e DMAP (3,05 g, 25 mmoles) em diclorometano (400 mL) resfriado em um banho de gelo - água a 0°C. A mistura foi permitida aquecer em temperatura ambiente ao mesmo tempo que agitando durante à noite, em seguida filtrada através de sílica-gel (aproximadamente 1L) empregando-se 10% de acetato de etila-hexanos (~ 4 L) como o eluente. Os filtrados combinados foram concentrados para produzir Éster metílico de éster de 2,4-di-*terc*-butila-fenílico de ácido carbônico como um óleo amarelo (132 g, quant.). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7,35 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,30 (s, 9H), 1,29 (s, 9H).

Éster metílico de éster de 2,4-di-*terc*-butila-5-nitro-fenílico de ácido carbônico e Éster metílico de éster de 2,4-di-*terc*-butila-6-nitro-fenílico de ácido carbônico

Em uma mistura em agitação de éster metílico de éster de 2,4-

di-*terc*-butila-fenílico de ácido carbônico (4,76 g, 18 mmoles) em ácido sulfúrico concentrado (2 mL), resfriada em um banho de gelo - água, foi adicionada uma mistura resfriada de ácido sulfúrico (2 mL) e ácido nítrico (2 mL). A adição foi feita lentamente a fim de que temperatura de reação não exceda 50°C. A reação foi permitida agitar durante 2 horas ao mesmo tempo que aquecendo em temperatura ambiente. A mistura de reação foi em seguida adicionada em gelo - água e extraída em éter dietílico. A camada de éter foi secada ($MgSO_4$), concentrada e purificada por cromatografia de coluna (0-10% de acetato de etila-hexanos) para produzir uma mistura de éster metílico de éster de 2,4-di-*terc*-butila-5-nitro-fenila de ácido carbônico e éster metílico de éster de 2,4-di-terc-butila-6-nitro-fenílico de ácido carbônico como um sólido amarelo-pálido (4,28 g) que foi diretamente empregada na próxima etapa.

2,4-Di-*terc*-butila-5-nitro-fenol e 2,4-Di-*terc*-butila-6-nitro-fenol

A mistura de éster metílico de éster de 2,4-di-*terc*-butila-5-nitro-fenílico de ácido carbônico e éster metílico de éster de 2,4-di-*terc*-butila-6-nitro-fenílico de ácido carbônico (4,2 g, 12,9 mmoles) foi dissolvido em MeOH (65 mL) e KOH (2,0 g, 36 mmoles) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura de reação foi em seguida tornada acídica (pH 2-3) adicionando-se HCl conc. e dividida entre água e éter dietílico. A camada de éter foi secada ($MgSO_4$), concentrada e purificada por cromatografia de coluna (0-5% de acetato de etila-hexanos) para fornecer 2,4-di-*terc*-butila-5-nitro-fenol (1,31 g, 29% durante 2 etapas) e 2,4-di-*terc*-butila-6-nitro-fenol. 2,4-Di-*terc*-butila-5-nitro-fenol: ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10,14 (s, 1H, OH), 7,34 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,30 (s, 9H). 2,4-Di-*terc*-butila-6-nitro-fenol: ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,48 (s, 1H), 7,98 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,34 (s, 9H).

C-9; 5-Amino-2,4-di-*terc*-butila-fenol

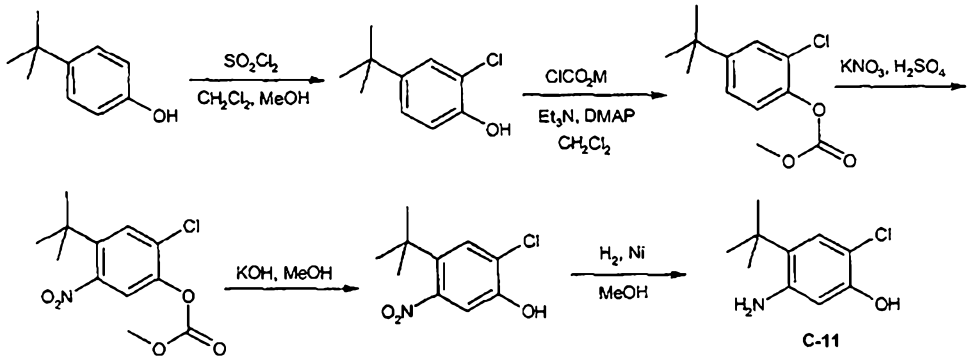
Em uma solução em refluxo de 2,4-di-*terc*-butila-5-nitro-fenol (1,86 g, 7,4 mmoles) e formato de amônio (1,86 g) em etanol (75 mL) foi adicionado Pd-5% em peso em carbono ativado (900 mg). A mistura de reação

foi agitada em refluxo durante 2 horas, resfriada em temperatura ambiente e filtrada através de Celite. O Celite foi lavado com metanol e os filtrados combinados foram concentrados para produzir 5-amino-2,4-di-*terc*-butila-fenol como um sólido cinzento (1,66 g, quant.). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,64 (s, 1 H, OH), 6,84 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,39 (s, 2H, NH_2), 1,27 (m, 18H); HPLC tempo de retenção 2,72 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 222,4 m/z (MH^+).

C-8; 6-Amino-2,4-di-*terc*-butila-fenol

Uma solução de 2,4-di-*terc*-butila-6-nitro-fenol de (27 mg, 0,11 mmol) e $SnCl_2{\cdot}2H_2O$ (121 mg, 0,54 mmol) em EtOH (1,0 mL) foi aquecida em forno de microondas a 100°C durante 30 minutos. A mistura foi diluída com EtOAc e água, basificada com $NaHCO_3$ saturado e filtrada através de Celite. A camada orgânica foi separada e secada em Na_2SO_4. O solvente foi removido por evaporação para fornecer 6-amino-2,4-di-*terc*-butila-fenol (C-8) que foi empregado sem outra purificação. HPLC tempo de retenção 2,74 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 222,5 m/z (MH^+).

Exemplo 7:



4-*terc*-butila-2-cloro-fenol

Em uma solução de 4-*terc*-butila-fenol (40,0 g, 0,27 mol) e SO_2Cl_2 (37,5 g, 0,28 mol) em CH_2Cl_2 foi adicionado MeOH (9,0 g, 0,28 mol) a 0°C. Depois que adição foi concluída, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante à noite e em seguida água (200 mL) foi adicionada. A solução resultante foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em Na_2SO_4 anidroso, filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (Éter de Petróleo / EtOAc, 50:1) para produzir 4-*terc*-butila-2-cloro-fenol (47,0 g, 95%).

Metilcarbonato de 4-*terc*-butila-2-clorofenila

Em uma solução de 4-*terc*-butila-2-clorofenol (47,0 g, 0,25 mol) em diclorometano (200 mL) foram adicionados Et_3N (50,5 g, 0,50 mol), DMAP (1 g) e cloroformiato de metila (35,4 g, 0,38 mol) a 0°C. A reação foi permitida aquecer em temperatura ambiente e agitada durante 30 minutos adicionais. A mistura de reação foi lavada com H_2O e a camada orgânica foi secada em Na_2SO_4 e concentrada para produzir metilcarbonato de 4-*terc*-butila-2-clorofenila (56,6 g, 92%) que foi diretamente empregado na próxima etapa.

Metilcarbonato de 4-*terc*-butila-2-cloro-5-nitrofenila

Metilcarbonato de 4-*terc*-butila-2-clorofenila (36,0 g, 0,15 mol) foi dissolvido em H_2SO_4 concentrado (100 mL) a 0°C. KNO_3 (0,53 g, 5,2 mmoles) foi adicionado em porções durante 25 minutos. A reação foi agitada durante 1,5 hora e derramada em gelo (200 g). A camada aquosa foi extraída com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com $NaHCO_3$ aquoso, secadas em Na_2SO_4 e concentradas sob vácuo para produzir metilcarbonato de 4-*terc*-butila-2-cloro-5-nitrofenila (41,0 g) que foi empregado sem outra purificação.

4-*terc*-Butila-2-cloro-5-nitro-fenol

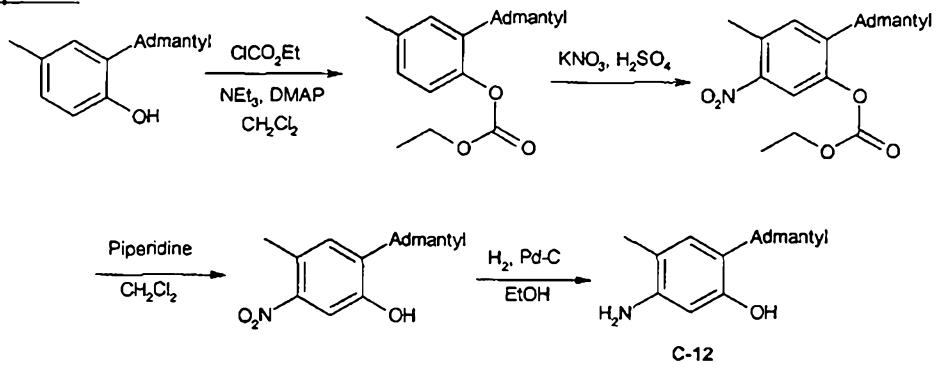
Hidróxido de potássio (10,1 g, 181 mmoles) foi adicionado a metilcarbonato de 4-*terc*-butila-2-cloro-5-nitrofenila (40,0 g, 139 mmoles) em MeOH (100 mL). Depois de 30 minutos, a reação foi acidificada com 1N de HCl e extraída com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram combinadas, secadas em Na_2SO_4 e concentradas sob vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de coluna (Éter de Petróleo / EtOAc, 30:1) para produzir 4-*terc*-butila-2-cloro-5-nitro-fenol (23,0 g, 68% durante 2 etapas).

C-11; 4-*terc*-Butila-2-cloro-5-amino-fenol

Em uma solução de 4-*terc*-butila-2-cloro-5-nitro-fenol (12,6 g, 54,9 mmoles) em MeOH (50 mL) foi adicionado Ni (1,2 g). A reação foi agitada sob H_2 (1 atm) durante 4 horas. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna

(P.E. / EtOAc, 20 : 1) para produzir 4-*terc*-butila-2-cloro-5-amino-fenol (C-11) (8,5 g, 78%). ^{1}H RMN (DMSO-*d6*) δ 9,33 (s, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 6,22 (s, 1 H), 4,76 (s, 1 H), 1,23 (s, 9 H); ESI-MS 200,1 m/z (MH^+).

Exemplo 8:



C-12

Legenda: Admantila; Piperidina

Etilcarbonato de 2-Admantila-4-metila-fenila

Cloroformiato de etila (0,64 mL, 6,7 mmoles) foi adicionado em gotas a uma solução de 2-admantila-4-metilfenol (1,09 g, 4,5 mmoles), Et_3N (1,25 mL, 9 mmoles) e DMAP (quantidade catalítica) em diclorometano (8 mL) resfriada em um banho de gelo - água a 0°C. A mistura foi permitida aquecer em temperatura ambiente ao mesmo tempo que agitando durante à noite, em seguida filtrada e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (10-20% de acetato de etila - hexanos) para produzir etilcarbonato de 2-admantila-4-metila-fenila como um óleo amarelo (1,32 g, 94%).

Etilcarbonato de 2-admantila-4-metila-5-nitrofenila

Em uma solução resfriada de etilcarbonato de 2-admantila-4-metila-fenila (1,32 g, 4,2 mmoles) em H_2SO_4 (98%, 10 mL) foi adicionado KNO_3 (510 mg, 5,0 mmoles) em porções pequenas a 0°C. A mistura foi agitada durante 3 horas ao mesmo tempo que aquecendo em temperatura ambiente, derramada em gelo e em seguida extraída com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com $NaHCO_3$ e salmoura, secadas em $MgSO_4$ e concentradas até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (0-10% de EtOAc-Hexano) para produzir etilcarbonato de 2-admantila-4-metila-5-nitrofenila (378 mg, 25%).

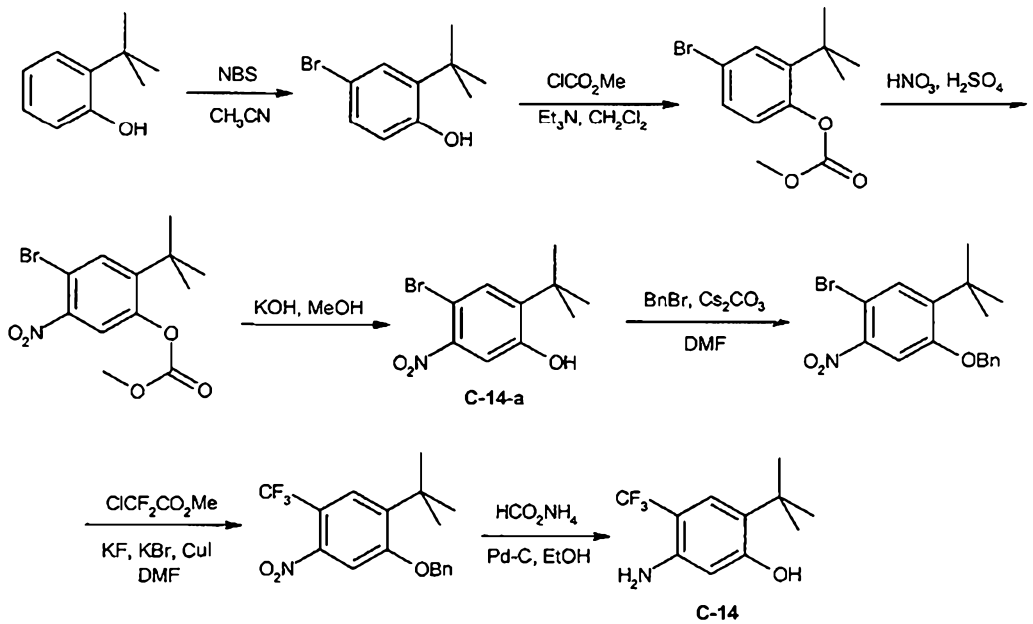
2-Admantila-4-metila-5-nitrofenol

Em uma solução de etilcarbonato de 2-admantila-4-metila-5-nitrofenila (378 mg, 1,05 mmol) em CH_2Cl_2 (5 mL) foi adicionada piperidina (1,0 mL). A solução foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora, adsorvida em sílica-gel sob pressão reduzida e purificada por cromatografia de *flash* em sílica-gel (0-15%, EtOAc-Hexanos) para fornecer 2-admantila-4-metila-5-nitrofenol (231 mg, 77%).

C-12; 2-Admantila-4-metila-5-aminofenol

Em uma solução de 2-admantila-4-metila-5-nitrofenol (231 mg, 1,6 mmol) em EtOH (2 mL) foi adicionado Pd-5% em peso em carbono (10 mg). A mistura foi agitada sob H_2 (1 atm) durante à noite e em seguida filtrada através de Celite. O filtrado foi evaporado até a secura para fornecer 2-admantila-4-metila-5-aminofenol (C-12) que foi empregado sem outra purificação. HPLC tempo de retenção 2,52 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 258,3 m/z (MH^+).

Exemplo 9:



2-*terc*-Butila-4-bromofenol

Em uma solução de 2-*terc*-butilfenol (250 g, 1,67 mol) em CH_3CN (1500 mL) foi adicionado NBS (300 g, 1,67 mol) em temperatura ambiente. Depois da adição, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante à noite e em seguida o solvente foi removido. Éter de petróleo (1000

mL) foi adicionado, e o precipitado branco resultante foi filtrado. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir o 2-*terc*-butila-4-bromofenol bruto (380 g) que foi empregado sem outra purificação.

(2-*terc*-Butila-4-bromofenila)carbonato de metila

Em uma solução de 2-*t*-butila-4-bromofenol (380 g, 1,67 mol) em diclorometano (1000 mL) foi adicionado Et_3N (202 g, 2 mol) em temperatura ambiente. Cloroformiato de metila (155 mL) foi adicionado em gotas à solução anterior a 0°C. Depois da adição, a mistura foi agitada a 0°C durante 2 horas, extinguida com solução de cloreto de amônio saturada e diluída com água. A camada orgânica foi separada e lavada com água e salmoura, secada em Na_2SO_4 e concentrada para fornecer o (2-*terc*-butila-4-bromofenila)carbonato de metila bruto (470 g) que foi empregado sem outra purificação.

(2-*terc*-Butila-4-bromo-5-nitrofenila)carbonato de metila

(2-*terc*-Butila-4-bromofenila)carbonato de metila (470 g, 1,67 mol) foi dissolvido em H_2SO_4 conc. (1000 ml) a 0°C. KNO_3 (253 g, 2,5 moles) foi adicionado em porções durante 90 minutos. A mistura de reação foi agitada a 0°C durante 2 horas e derramada em gelo - água (20 L). O precipitado resultante foi coletado por meio de filtração e lavado totalmente com água, secado e recristalizado a partir de éter para produzir (2-*terc*-butila-4-bromo-5-nitrofenila)carbonato de metila (332 g, 60% durante 3 etapas).

C-14-a; 2-terc-Butila-4-bromo-5-nitro-fenol

Em uma solução de (2-*terc*-butila-4-bromo-5-nitrofenila)-carbonato de metila (121,5 g, 0,366 mol) em metanol (1000 mL) foi adicionado hidróxido de potássio (30,75 g, 0,549 mol) em porções. Depois da adição, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas e acidificada com 1N de HCl em pH 7. Metanol foi removido e água foi adicionada. A mistura foi extraída com acetato de etila e a camada orgânica foi separada, secada em Na_2SO_4 e concentrada para produzir 2-*terc*-butila-4bromo-5-nitrofenol (C-14-a) (100 g, 99%).

1-*terc*-Butila-2-(benzilóxi)-5-bromo-4-nitrobenzeno

Em uma mistura de 2-*terc*-butila-4-bromo-5-nitrofenol (C-14-a)

(1,1 g, 4 mmoles) e CS_2CO_3 (1,56 g, 4,8 mmoles) em DMF (8 mL) foi adicionado brometo de benzila (500 μL, 4,2 mmoles). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas, diluída com H_2O e extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas em $MgSO_4$. Depois da remoção de solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (0-5% de EtOAc-Hexano) para produzir 1-*terc*-butila-2-(benzilóxi)-5-bromo-4-nitrobenzeno (1,37 g, 94%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 7,62 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (m, 5H), 5,22 (s, 2H), 1,42 (s, 9H).

1-*terc*-Butila-2-(benzilóxi)-5-(trifluorometila)-4-nitrobenzeno

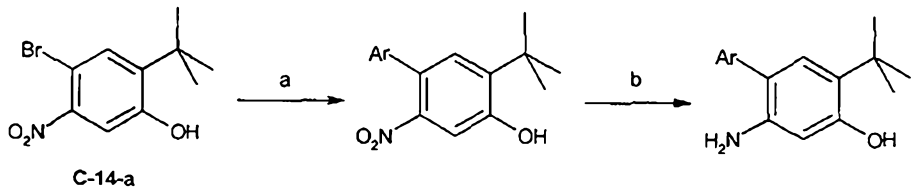
Uma mistura de 1-*terc*-butila-2-(benzilóxi)-5-bromo-4-nitrobenzeno (913 mg, 2,5 mmoles), KF (291 mg, 5 mmoles), KBr (595 mg, 5 mmoles), CuI (570 mg, 3 mmoles), clorodifluoroacetato de metila (1,6 mL, 15 mmoles) e DMF (5 mL) foi agitada durante à noite a 125°C em um tubo selado, resfriado em temperatura ambiente, diluída com água e extraída três vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas em $MgSO_4$ anidroso. Depois da remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (0-5% de EtOAc-Hexano) para produzir 1-*terc*-butila-2-(benzilóxi)-5-(trifluorometila)-4-nitrobenzeno (591 mg, 67%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 7,66 (s, 1H), 7,37 (m, 5H), 7,19 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 1,32 (s, 9H).

C-14; 5-Amino-2-*terc*-butila-4-trifluorometila-fenol

Em uma solução em refluxo de 1-*terc*-butila-2-(benzilóxi)-5-(trifluorometila)-4-nitrobenzeno (353 mg, 1,0 mmol) e formato de amônio (350 mg, 5,4 mmoles) em EtOH (10 mL) foi adicionado Pd-C a 10% (245 mg). A mistura foi refluxada durante 2 horas adicionais, resfriada em temperatura ambiente e filtrada através de Celite. Depois da remoção de solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para produzir 5-amino-2-*terc*-butila-4-trifluorometila-fenol (C-14) (120 mg, 52%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,21 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 1,28 (s, 9H); HPLC tempo de retenção 3,46 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 234,1 m/z (MH^+).

Exemplo 10:

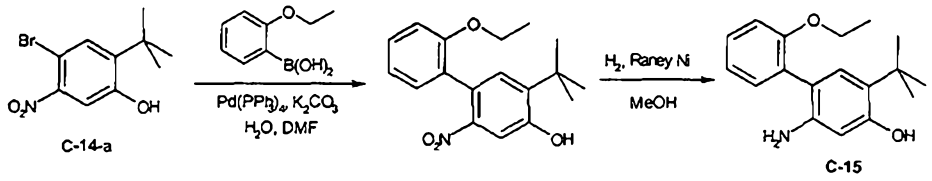
Esquema geral:



C-14-a

a) $ArB(OH)_2$, K_2CO_3, $Pd(PPh_3)_4$, H_2O, DMF ou $ArB(OH)_2$, $(dppf)PdCl_2$, K_2CO_3, EtOH; b) H_2, Ni de Raney, MeOH ou HCO_2NH_4, Pd-C, EtOH ou $SnCl_2{\cdot}2H_2O$.

Exemplo específico:



C-14-a

C-15

Legenda: Ni de Raney

2-*terc*-Butila-4-(2-etoxifenila)-5-nitrofenol

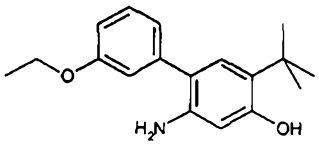
Em uma solução de 2-*terc*-butila-4-bromo-5-nitrofenol (C-14-a) (8,22 g, 30 mmoles) em DMF (90 mL) foi adicionado ácido 2-etoxifenilborônico (5,48 g, 33 mmoles), carbonato de potássio (4,56 g, 33 mmoles), água (10 ml) e $Pd(PPh_3)_4$ (1,73 g, 1,5 mmol). A mistura foi aquecida a 90°C durante 3 horas sob nitrogênio. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dividido entre água e acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas e purificadas por cromatografia de coluna (éter de petróleo-acetato de etila, 10:1) para proporcionar 2-*terc*-butila-4-(2-etoxifenila)-5-nitrofenol (9,2 g, 92%). ^{1}HNMR (DMSO-*d6*) δ 10,38 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,28 (m, 2 H), 7,08 (s, 1 H), 6,99 (t, 1 H, J = 7,35 Hz), 6,92 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 3,84 (q, 2 H, J = 6,6 Hz), 1,35 (s, 9 H), 1,09 (t, 3 H, J = 6,6 Hz); ESI-MS 314,3 m/z (MH^+).

C-15; 2-*terc*-Butila-4-(2-etoxifenila)-5-aminofenol.

Em uma solução de 2-*terc*-butila-4-(2-etoxifenila)-5-nitrofenol (3,0 g, 9,5 mmoles) em metanol (30 ml) foi adicionado Ni de Raney (300 mg). A mistura foi agitada sob H_2 (1 atm) em temperatura ambiente durante 2 horas. O catalisador foi filtrado e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi

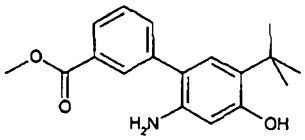
purificado por cromatografia de coluna (éter de petróleo-acetato de etila, 6:1) para proporcionar 2-*terc*-butila-4-(2-etoxifenila)-5-aminofenol (C-15) (2,35 g, 92%). ^{1}HNMR (DMSO-*d6*) δ 8,89 (s, 1 H), 7,19 (t, 1H, *J* = 4,2 Hz), 7,10 (d, 1H, *J* = 1,8Hz), 7,08 (d, 1H, *J* = 1,8Hz), 6,94 (t, 1H, *J* = 3,6 Hz), 6,67 (s, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 4,25 (s, 1 H), 4,00 (q, 2H, *J* = 6,9 Hz), 1,26 (s, 9H), 1,21 (t, 3 H, *J* = 6,9 Hz); ESI-MS 286,0 m/z (MH^+).

Outros exemplos:



C-16; 2-*terc*-Butila-4-(3-etoxifenila)-5-aminofenol

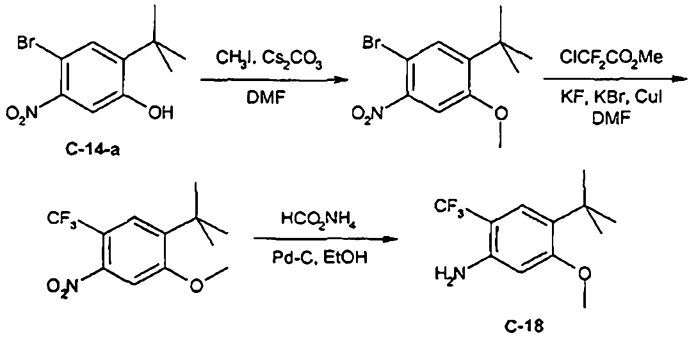
2-*terc*-Butila-4-(3-etoxifenila)-5-aminofenol (C-16) foi sintetizado seguindo o esquema geral acima a partir de 2-*terc*-butila-4-bromo-5-nitrofenol (C-14-a) e ácido 3-etoxifenilborônico. HPLC tempo de retenção 2,77 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 286,1 m/z (MH^+).



C-17; 2-*terc*-Butila-4-(3-metoxicarbonilfenila)-5-aminofenol (C-17)

2-*terc*-Butila-4-(3-metoxicarbonilfenila)-5-aminofenol (C-17) foi sintetizado seguindo o esquema geral acima a partir de 2-*terc*-butila-4-bromo-5-nitrofenol (C-14-a) e ácido 3-(metoxicarbonila)fenilborônico. HPLC tempo de retenção 2,70 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 300,5 m/z (MH^+).

Exemplo 11



1-*terc*-Butila-2-metóxi-5-bromo-4-nitrobenzeno

Em uma mistura de 2-*terc*-butila-4-bromo-5-nitrofenol (C-14-a) (1,5 g, 5,5 mmoles) e Cs_2CO_3 (2,2 g, 6,6 mmoles) em DMF (6 mL) foi adicionado iodeto de metila (5150 μL, 8,3 mmoles). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas, diluída com H_2O e extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas em $MgSO_4$. Depois da remoção de solvente, o resíduo foi lavado com hexano para produzir 1-*terc*-butila-2-metóxi-5-bromo-4-nitrobenzeno (1,1 g, 69%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,58 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,39 (s, 9H).

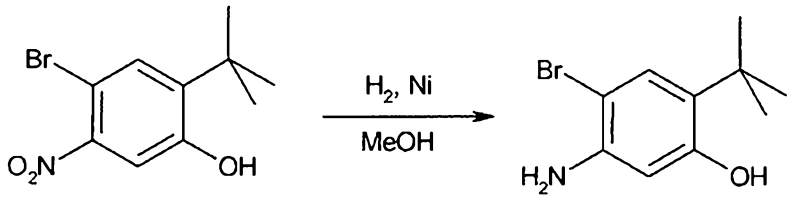
1-*terc*-Butila-2-metóxi-5-(trifluorometila)-4-nitrobenzeno

Uma mistura de 1-*terc*-butila-2-metóxi-5-bromo-4-nitrobenzeno (867 mg, 3,0 mmoles), KF (348 mg, 6 mmoles), KBr (714 mg, 6 mmoles), CuI (684 mg, 3,6 mmoles), clorodifluoroacetato de metila (2,2 mL, 21,0 mmoles) em DMF (5 mL) foi agitada durante à noite a 125°C em um tubo selado, resfriada em temperatura ambiente, diluída com água e extraída três vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas em $MgSO_4$ anidroso. Depois da remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (0-5% de EtOAc-Hexano) para produzir 1-*terc*-butila-2-metóxi-5-(trifluorometila)-4-nitrobenzeno (512 mg, 61%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,33 (s, 9H).

C-18; 1-*terc*-Butila-2-metóxi-5-(trifluorometila)-4-aminobenzeno

Em uma solução em refluxo de 1-*terc*-butila-2-metóxi-5-(trifluorometila)-4-nitrobenzeno de (473 mg, 1,7 mmol) e formato de amônio (473 mg, 7,3 mmoles) em EtOH (10 mL) foi adicionado Pd-C a 10% (200 mg). A mistura foi refluxada durante 1 hora, resfriada e filtrada através de Celite. O solvente foi removido por evaporação para produzir 1-*terc*-butila-2-metóxi-5-(tiifluorometila)-4-aminobenzeno (C-18) (403 mg, 95%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,19 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,02 (bs, 2H), 3,74 (s, 3H), 1,24 (s, 9H).

Exemplo 12

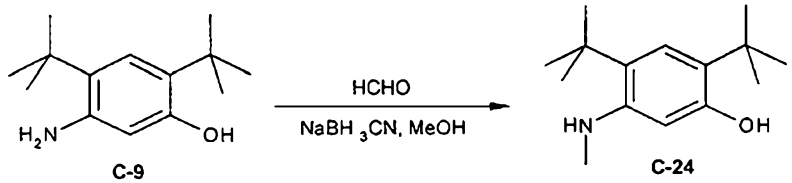


C-14-a C-27

C-27; 2-*terc*-Butila-4-bromo-5-amino-fenol

Em uma solução de 2-*terc*-butila-4-bromo-5-nitrofenol (C-14-a) (12 g, 43,8 mmoles) em MeOH (90 mL) foi adicionado Ni (2,4 g). A mistura de reação foi agitada sob H_2 (1 atm) durante 4 horas. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado. O produto bruto foi recristalizado, a partir de acetato de etila e éter de petróleo para produzir 2-*terc*-butila-4-bromo-5-amino-fenol (C-27) (7,2 g, 70%). ^{1}H RMN (DMSO-*d6*) δ 9,15 (s, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 6,24 (s, 1 H), 4,90 (br s, 2 H), 1,22 (s, 9 H); ESI-MS 244,0 m/z (MH^+).

Exemplo 13:

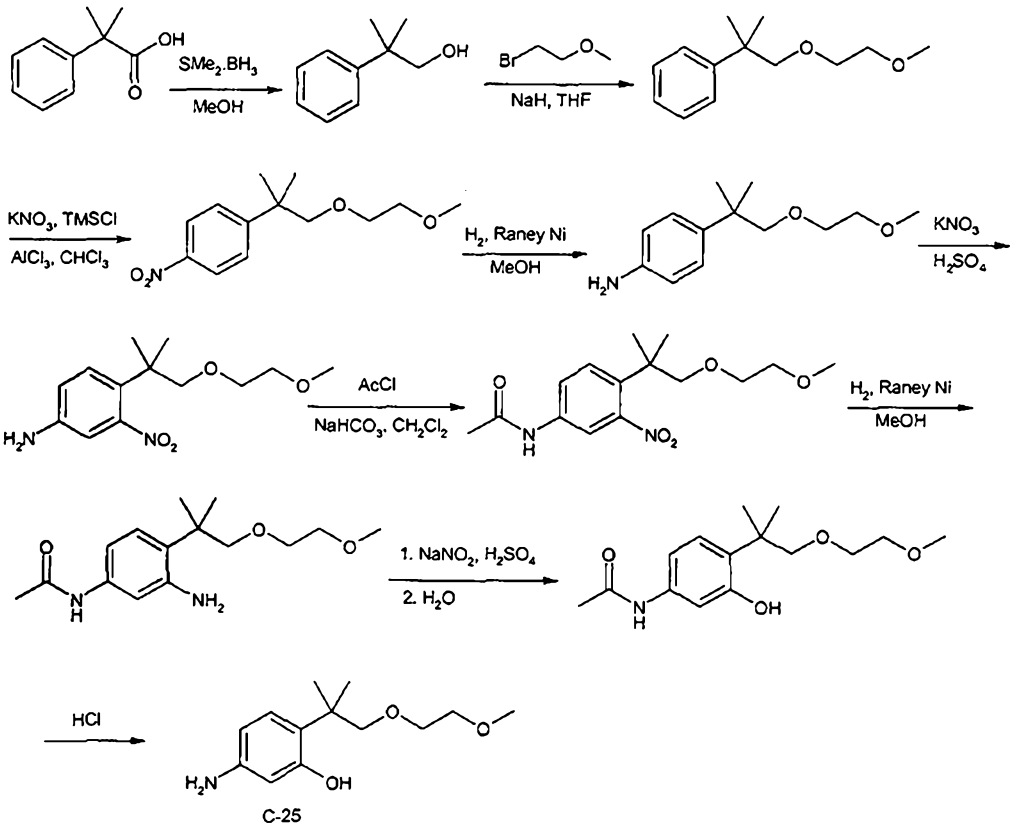


C-9 C-24

C-24; 2,4-di-*terc*-butila-6-(N-metilamino)fenol

Uma mistura de 2,4-di-*terc*-butila-6-amino-fenol (C-9) (5,08 g, 23 mmoles), $NaBH_3CN$ (4,41 g, 70 mmoles) e paraformaldeído (2,1 g, 70 mmoles) em metanol (50 mL) foi agitada em refluxo durante 3 horas. Depois da remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (éter de petróleo-EtOAc, 30:1) para produzir 2,4-di-*terc*-butila-6-(N-metilamino)fenol (C-24) (800 mg, 15%). ^{1}HNMR (DMSO-*d6*) δ 8,67 (s, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 4,36 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 2,65 (d, J = 4,8 Hz, 3 H), 1,23 (s, 18 H); ESI-MS 236,2 m/z (MH^+).

Exemplo 14



Legenda: Ni de Raney

2-Metila-2-fenila-propan-1-ol

Em uma solução de ácido 2-metila-2-fenila-propiônico (82 g, 0,5 mol) em THF (200 mL) foi adicionado em gotas sulfeto de borano-dimetila (2M, 100 mL) a 0-5°C. A mistura foi agitada a esta temperatura durante 30 minutos e em seguida aquecida em refluxo durante 1 hora. Depois de resfriar, metanol (150 mL) e água (50 mL) foram adicionados. A mistura foi extraída com EtOAc (100 mL x 3), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas em Na_2SO_4 e concentradas para produzir 2-metila-2-fenila-propan-1-ol como um óleo (70 g, 77%).

2-(2-Metóxi-etóxi)-1,1-dimetila-etila]-benzeno

Em uma suspensão de NaH (29 g, 0,75 mol) em THF (200 mL) foi adicionada em gotas uma solução de 2-metila-2-fenila-propan-1-ol (75 g, 0,5 mol) em THF (50 mL) a 0°C. A mistura foi agitada a 20°C durante 30 minutos e em seguida uma solução de 1-bromo-2-metóxi-etano (104 g, 0,75 mol) em THF (100 mL) foi adicionada em gotas a 0°C. A mistura foi agitada a

20°C durante à noite, derramada em água (200 mL) e extraída com EtOAc (100 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, em Na_2SO_4 secadas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel, éter de petróleo) para produzir 2-(2-metóxi-etilóxi)-1,1-dimetila-etila]-benzeno como um óleo (28 g, 27%).

1-[2-(2-Metóxi-etóxi)-1,1-dimetila-etila]-4-nitro-benzeno

Em uma solução de 2-(2-metóxi-etóxi)-1,1-dimetila-etila]-benzeno (52 g, 0,25 mol) em $CHCl_3$ (200 mL) foi adicionado KNO_3 (50,5 g, 0,5 mol) e TMSCl (54 g, 0,5 mol). A mistura foi agitada a 20°C durante 30 minutos e em seguida $AlCl_3$ (95 g, 0,7 mol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 20°C durante 1 hora e derramada em gelo - água. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com $CHCl_3$ (50 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas em Na_2SO_4, e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel, éter de petróleo) para obter 1-[2-(2-metóxi-etóxi)-1,1-dimetila-etila]-4-nitro-benzeno (6 g, 10%).

4-[2-(2-Metóxi-etóxi)-1,1-dimetila-etila]-fenilamina

Uma suspensão de 1-[2-(2-Metóxi-etóxi)-1,1-dimetila-etila]-4-nitro-benzeno (8,1 g, 32 mmoles) e Ni de Raney (1 g) em MeOH (50 mL) foi agitado sob H_2 (1 atm) em temperatura ambiente durante 1 hora. O catalisador foi filtrado e o filtrado foi concentrado para obter 4-[2-(2-metóxi-etóxi)-1,1-dimetila-etila]-fenilamina (5,5 g, 77%).

4-[2-(2-Metóxi-etóxi)-1,1-dimetila-etila]-3-nitro-fenilamina

Em uma solução de 4-[2-(2-metóxi-etóxi)-1,1-dimetila-etila]-fenilamina de solução (5,8 g, 26 mmoles) em H_2SO_4 (20 mL) foi adicionado KNO_3 (2,63 g, 26 mmoles) a 0°C. Depois que adição foi concluída, a mistura foi agitada a esta temperatura durante 20 minutos e em seguida derramada em gelo - água. A mistura foi extraída com EtOAc (50 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas em Na_2SO_4 e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (éter de petróleo-EtOAc, 100:1) para produzir 4-[2-(2-metóxi-etóxi)-1,1-dimetila-etila]-3-nitro-fenilamina (5 g, 71%).

N-{4-[2-(2-Metóxi-etóxi)-1,1-dimetila-etila]-3-nitro-fenila}-acetamida

Em uma suspensão de $NaHCO_3$ (10 g, 0,1 mol) em diclorometano (50 mL) foi adicionado 4-[2-(2-metóxi-etóxi)-1,1-dimetila-etila]-3-nitro-fenilamina (5 g, 30 mmoles) e cloreto de acetila (3 mL, 20 mmoles) a 0-5°C. A mistura foi agitada durante à noite a 15°C e em seguida derramada em água (200 mL). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com diclorometano (50 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas em Na_2SO_4 e concentradas até a secura para produzir N-(4-[2-(2-metóxi-etóxi)-1,1-dimetila-etila]-3-nitro-fenila}-acetamida (5,0 g, 87%).

N-{3-Amino-4-[2-(2-metóxi-etóxi)-1,1-dimetila-etila]-fenila}-acetamida

Uma mistura de N-{4-[2-(2-metóxi-etóxi)-1,1-dimetila-etila]-3-nitro-fenila}-acetamida (5 g, 16 mmoles) e Ni de Raney (1 g) em MeOH (50 mL) foi agitada sob H_2 (1 atm) em temperatura ambiente 1 hora. O catalisador foi filtrado e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (éter de petróleo-EtOAc, 100:1) para produzir N-{3-amino-4-[2-(2-metóxi-etóxi)-1,1-dimetila-etila]-fenila}-acetamida (1,6 g, 35%).

N-{3-Hidróxi-4-[2-(2-metóxi-etóxi)-1,1-dimetila-etila]-fenila}-acetamida

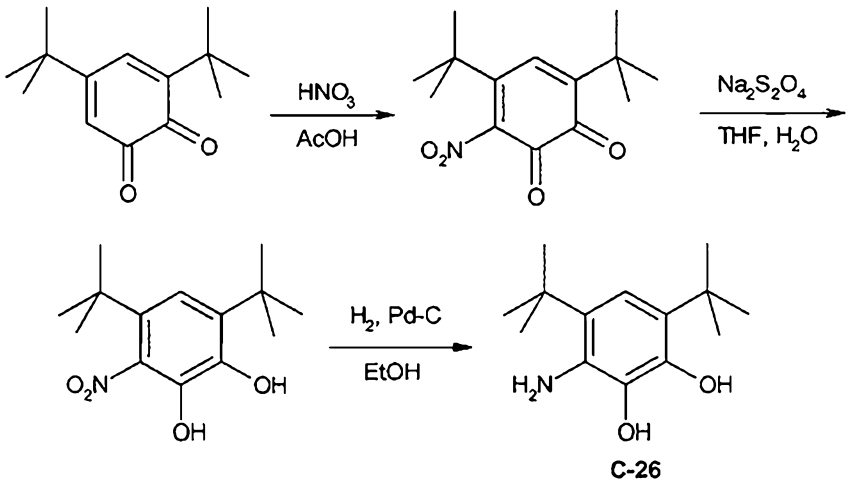
Em uma solução de N-{3-amino-4-[2-(2-metóxi-etóxi)-1,1-dimetila-etila]-fenila}-acetamida (1,6 g, 5,7 mmoles) em H_2SO_4 (15%, 6 mL) foi adicionado $NaNO_2$ a 0-5°C. A mistura foi agitada a esta temperatura durante 20 minutos e em seguida derramada em gelo - água. A mistura foi extraída com EtOAc (30 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas em Na_2SO_4 e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (éter de petróleo - EtOAc, 100:1) para produzir N-{3-hidróxi-4-[2-(2-metóxi-etóxi)-1,1-dimetila-etila]-fenila}-acetamida (0,7 g, 38%).

C-25; 2-(1-(2-Metoxietóxi)-2-metilpropan-2-ila)-5-aminofenol

Uma mistura de N-(3-hidróxi-4-[2-(2-metóxi-etóxi)-1,1-dimetila-etila]-fenila)-acetamida (1 g, 3,5 mmoles) e HCl (5 mL) foi aquecida em refluxo durante 1 hora. A mistura foi basificada com solução de Na_2CO_3 em pH 9 e em seguida extraída com EtOAc. (20 mL x 3). As camadas orgânicas com-

binadas foram lavadas com água e salmoura, secadas em Na_2SO_4 e concentradas até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (éter de petróleo - EtOAc, 100:1) para obter 2-(1-(2-metoxietóxi)-2-metilpropan-2-ila)-5-aminofenol (C-25) (61 mg, 6%). ^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 9,11 (br s, 1 H), 6,96 - 6,98 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,26 - 6,27 (d, *J* = 4 Hz, 1 H), 6,17 - 6,19 (m, 1 H), 3,68 - 3,69 (m, 2 H), 3,56 - 3,59 (m, 4 H), 3,39 (s, 3 H), 1,37 (s, 6 H); ESI-MS 239,9 m/z (MH^+).

Exemplo 15:



C-26

4,6-di-*terc*-Butila-3-nitrocicloexa-3,5-dieno-1,2-diona

Em uma solução de 3,5-di-*terc*-butilcicloexa-3,5-dieno-1,2-diona (4,20 g, 19,1 mmoles) em ácido acético (115 mL) foi adicionado HNO_3 lentamente (15 mL). A mistura foi aquecida a 60°C durante 40 minutos antes que fosse derramada em H_2O (50 mL). A mistura foi permitida repousar em temperatura ambiente durante 2 horas, em seguida foi colocada em um banho de gelo durante 1 hora. O sólido foi coletado e lavado com água para fornecer 4,6-di-*terc*-butila-3-nitrocicloexa-3,5-dieno-1,2-diona (1,2 g, 24%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 6,89 (s, 1H), 1,27 (s, 9H), 1,24 (s, 9H).

4,6-Di-*terc*-butila-3-nitrobenzeno-1,2-diol

Em um funila separador foi colocado THF/H_2O (1:1, 400 mL), 4,6-di-*terc*-butila-3-nitrocicloexa-3,5-dieno-1,2-diona (4,59 g, 17,3 mmoles) e $Na_2S_2O_4$ (3 g, 17,3 mmoles). O funila separador foi tamponado e foi agitado durante 2 minutos. A mistura foi diluída com EtOAc (20 mL). As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com salmoura, secadas em

$MgSO_4$ e concentradas para fornecer 4,6-di-*terc*-butila-3-nitrobenzeno-1,2-diol (3,4 g, 74%) que foi empregado sem outra purificação. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 9,24 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 1,35 (s, 9H),1,25 (s, 9H).

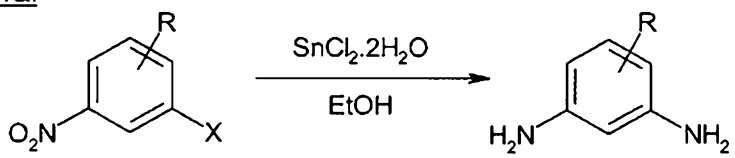
C-26; 4,6-Di-*terc*-butila-3-aminobenzeno-1,2-diol

Em uma solução de 4,6-di-*terc*-butila-3-nitrobenzeno-1,2-diol (1,92 g, 7,2 mmoles) em EtOH (70 mL) foi adicionado Pd-5% em peso em carbono (200 mg). A mistura foi agitada sob H_2 (1 atm) durante 2 horas. A reação foi recarregada com Pd-5% em peso em carbono (200 mg) e agitada sob H_2 (1 atm) durante outras 2 horas. A mistura foi filtrada através de Celite e o filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia de coluna (10-40% de acetato de etila - hexanos) para produzir 4,6-di-*terc*-butila-3-aminobenzeno-1,2-diol (C-26) (560 mg, 33%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,28 (s, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,38 (s, 9H).

Anilinas

Exemplo 1:

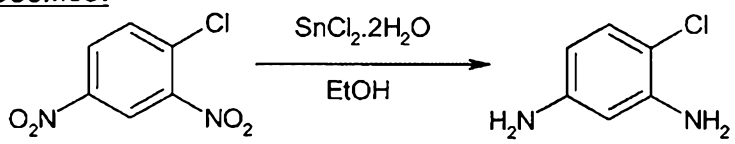
Esquema geral



X = NO_2 or NH_2

Legenda: or = ou

Exemplo específico:



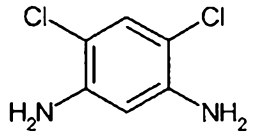
D-1

D-1; 4-Cloro-benzeno-1,3-diamina

Uma mistura de 1-cloro-2,4-dinitro-benzeno (100 mg, 0,5 mmol) e $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (1,12 g, 5 mmoles) em etanol (2,5 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante à noite. Água foi adicionada e em seguida a mistura foi basificada em pH 7-8 com solução de $NaHCO_3$ saturada. A solução foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram la-

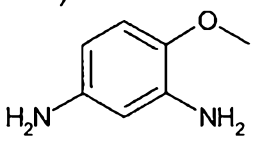
vadas com salmoura, secadas em Na_2SO_4, filtradas e concentradas para produzir 4-cloro-benzeno-1,3-diamina (D-1) (79 mg, quant.). HPLC tempo de retenção 0,38 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 143,1 m/z (MH^+)

Outros exemplos:



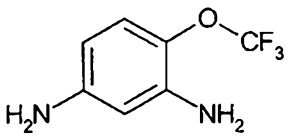
D-2;4,6-dicloro-benzeno-1,3-diamina

4,6-Dicloro-benzeno-1,3-diamina (D-2) foi sintetizado seguindo o esquema geral acima a partir de 1,5-dicloro-2,4-dinitro-benzeno. Rendimento (95%). HPLC tempo de retenção 1,88 minuto, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 177,1 m/z (MH^+).



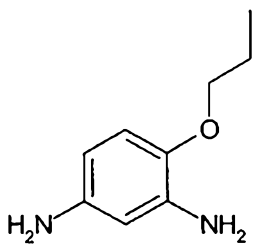
D-3; 4-Metóxi-benzeno-1,3-diamina

4-Metóxi-benzeno-1,3-diamina (D-3) foi sintetizado seguindo o esquema geral acima a partir de 1-metóxi-2,4-dinitro-benzeno. Rendimento (quant.). HPLC tempo de retenção 0,31 minuto, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos.



D-4; 4-Trifluorometóxi-benzeno-1,3-diamina

4-Trifluorometóxi-benzeno-1,3-diamina (D-4) foi sintetizado seguindo o esquema geral acima a partir de 2,4-dinitro-1-trifluorometóxi-benzeno. Rendimento (89%). HPLC tempo de retenção 0,91 minuto, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 193,3 m/z (MH^+).

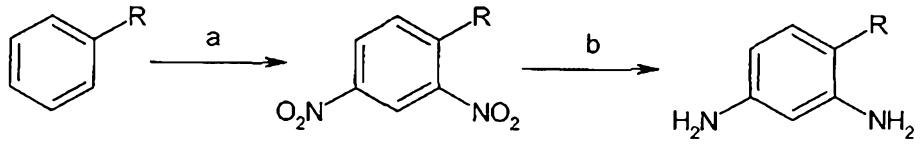


D-5; 4-Propoxibenzeno-1,3-diamina

4-Propoxibenzeno-1,3-diamina (D-5) foi sintetizado seguindo o esquema geral acima a partir de 5-nitro-2-propóxi-fenilamina. Rendimento (79%). HPLC tempo de retenção 0,54 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 167,5 m/z (MH^+).

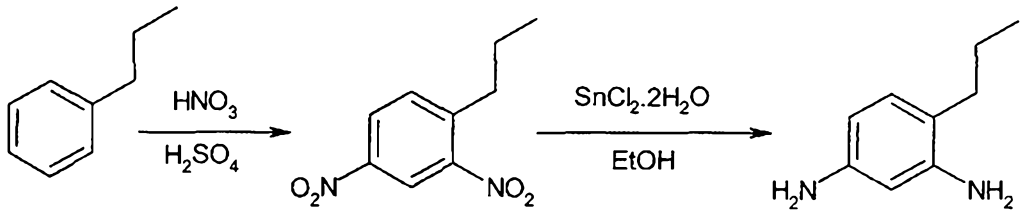
Exemplo 2:

Esquema geral:



a) HNO_3, H_2SO_4; b) $SnCl_2 2H_2O$, EtOH ou H_2, Pd-C, MeOH

Exemplo específico:



D-6

2,4-Dinitro-propilbenzeno

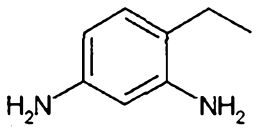
Uma solução de propilbenzeno (10 g, 83 mmoles) em H_2SO_4 conc. (50 mL) foi resfriada a 0°C durante 30 minutos, e uma solução de H_2SO_4 conc. (50 mL) e HNO_3 fumegante (25 mL), previamente resfriada a 0°C, foi adicionada em porções durante 15 minutos. A mistura foi agitada a 0°C durante 30 minutos adicionais, e em seguida permitida aquecer em temperatura ambiente. A mistura foi derramada em gelo (200 g) - água (100 mL) e extraída com éter (2 x 100 mL). Os extratos combinados foram lavados com H_2O (100 mL) e salmoura (100 mL), secados em $MgSO_4$, filtrados e concentrados para proporcionar 2,4-dinitro-propilbenzeno (15,6 g, 89%). ^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 8,3, J = 2,2, 1H), 7,6 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 2,96 (dd, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

D-6; 4-Propila-benzeno-1,3-diamina

Em uma solução de 2,4-dinitro-propilbenzeno (2,02 g, 9,6 mmoles) em etanol (100 mL) foi adicionado $SnCl_2$ (9,9 g, 52 mmoles) seguido por

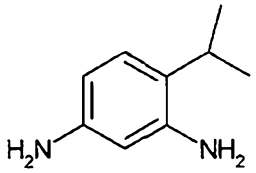
HCl conc. (10 mL). A mistura foi refluxada durante 2 horas, derramada em gelo - água (100 mL), e neutralizada com bicarbonato de sódio sólido. A solução foi também basificada com solução de NaOH a 10% em pH ~ 10 e extraída com éter (2 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (100 mL), secadas em $MgSO_4$, filtradas e concentradas para fornecer 4-propila-benzeno-1,3-diamina (D-6) (1,2 g, 83%). Nenhuma outra purificação foi necessária para uso na próxima etapa; porém, o produto não esteve estável durante um período prolongado de tempo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 6,82 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,11 (dd, *J* = 7,5, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,06 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 3,49 (br s, 4H, NH_2), 2,38 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,58 (m, 2H), 0,98 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ESI-MS 151,5 m/z (MH^+).

Outros exemplos:



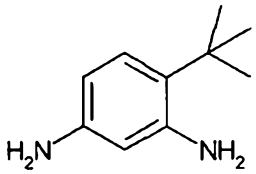
D-7; 4-Etilbenzeno-1,3-diamina

4-Etilbenzeno-1,3-diamina (D-7) foi sintetizado seguindo o esquema geral acima a partir de etilbenzeno. Rendimento total (76%).



D-8; 4-Isopropilbenzeno-1,3-diamina

4-Isopropilbenzeno-1,3-diamina (D-8) foi sintetizado seguindo o esquema geral acima a partir de isopropilbenzeno. Rendimento total (78%).



D-9; 4-*terc*-Butilbenzeno-1,3-diamina

4-*terc*-Butilbenzeno-1,3-diamina (D-9) foi sintetizado seguindo o esquema geral acima a partir de *terc*-butilbenzeno. Rendimento total (48%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,01 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,10 (dd, *J* = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 6,01 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,59 (br, 4H), 1,37 (s, 9H); ^{13}C RMN (100

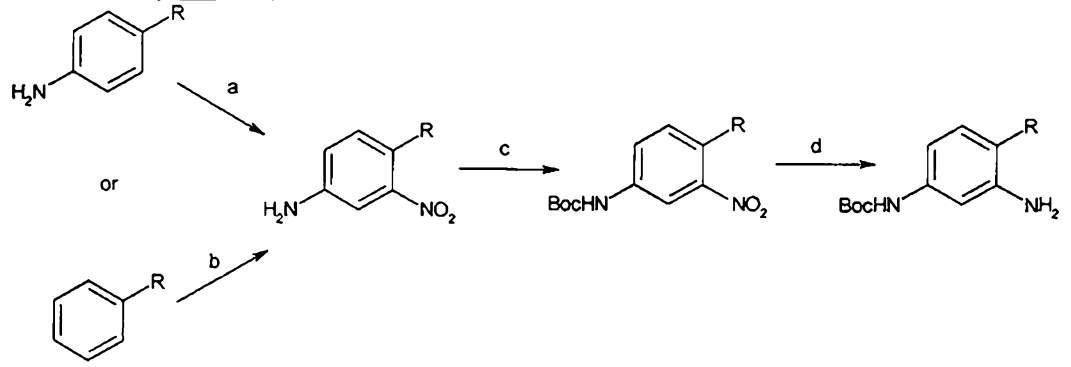
MHz, $CDCl_3$) δ 145,5, 145,3, 127,6, 124,9, 105,9, 104,5, 33,6, 30,1; ESI-MS 164,9 m/z (MH^+).

Exemplo 3:

Esquema Geral

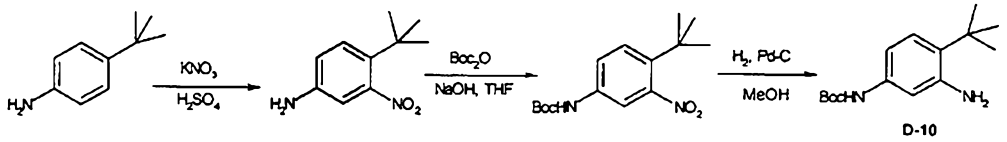
a) KNO_3, H_2SO_4; b) (i) HNO_3, H_2SO_4; (ii) Na_2S, S, H_2O; c) Boc_2O, NaOH, THF; d) H_2, Pd-C, MeOH

Exemplo específico:



a) KNO_3, H_2SO_4; b) (i) HNO_3, H_2SO_4; (ii) Na_2S, S, H_2O; c) Boc_2O, NaOH, THF; d) H_2, Pd-C, MeOH

Exemplo específico:



D-10

4-*terc*-Butila-3-nitro-fenilamina

Em uma mistura de 4-*terc*-butila-fenilamina (10,0 g, 67,01 mmoles) dissolvida em H_2SO_4 (98%, 60 mL) foi adicionado KNO_3 lentamente (8,1 g, 80,41 mmoles) a 0°C. Depois da adição, a reação foi permitida aquecer em temperatura ambiente e agitada durante à noite. A mistura foi em seguida derramada em gelo - água e basificada com solução de $NaHCO_3$ saturada em pH 8. A mistura foi extraída várias vezes com CH_2Cl_2. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em Na_2SO_4 e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (éter de petróleo-EtOAc, 10:1) para produzir 4-*terc*-butila-3-nitro-fenilamina (10 g, 77%).

(4-*terc*-Butila-3-nitro-fenila)-carbâmico

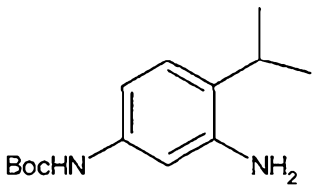
Uma mistura de éster *terc*-butílico de ácido 4-*terc*-butila-3-nitro-

fenilamina (4,0 g, 20,6 mmoles) e Boc_2O (4,72 g, 21,6 mmoles) em NaOH (2N, 20 mL) e THF (20 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante à noite. THF foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em água e extraída com CH_2Cl_2. A camada orgânica foi lavada com $NaHCO_3$ e salmoura, secada em Na_2SO_4 e concentrada para proporcionar éster *terc*-butílico de ácido (4-*terc*-butila-3-nitro-fenila)-carbâmico (4,5 g, 74%).

D-10; Éster terc-butílico de ácido (3-amino-4-*terc*-butila-fenila)-carbâmico

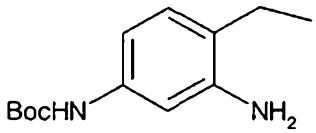
Uma suspensão de éster *terc*-butílico de ácido (4-*terc*-butila-3-nitro-fenila)-carbâmico (3,0 g, 10,19 moles) e Pd-C a 10% (1 g) em MeOH (40 mL) foi agitada sob H_2 (1 atm) em temperatura ambiente durante à noite. Após a filtração, o filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (éter de petróleo-EtOAc, 5 : 1) para produzir éster *terc*-butílico de ácido (3-amino-4-*terc*-butila-fenila)-carbâmico (D-10) como um óleo marrom (2,5 g, 93%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 6,50 - 6,53 (m, 1 H), 6,36 (s, 1 H), 3,62 (br s, 2 H), 1,50 (s, 9 H), 1,38 (s, 9 H); ESI-MS 528,9 m/z ($2M+H^+$).

Outros exemplos:



D-11; Éster *terc*-butílico de ácido (3-amino-4-isopropila-fenila)-carbâmico

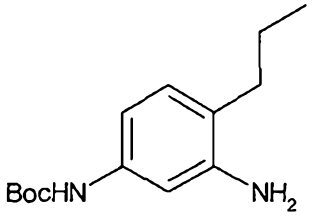
Éster terc-butílico de ácido (3-amino-4-isopropila-fenila)-carbâmico) (D-11) foi sintetizado seguindo o esquema geral acima a partir de isopropilbenzeno. Rendimento total (56%).



D-12; Éster terc-butílico de ácido (3-amino-4-etila-fenila)-carbâmico

Éster *terc*-butílico de ácido (3-amino-4-etila-fenila)-carbâmico (D-12) foi sintetizado seguindo o esquema geral acima a partir de etilbenzeno. Rendimento total (64%). ^{1}H RMN (CD_3OD, 300 MHz) δ 6,87 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,63 (dd, *J* = 8,1, *J* = 2,2, 1H), 2,47 (q, *J* = 7,4

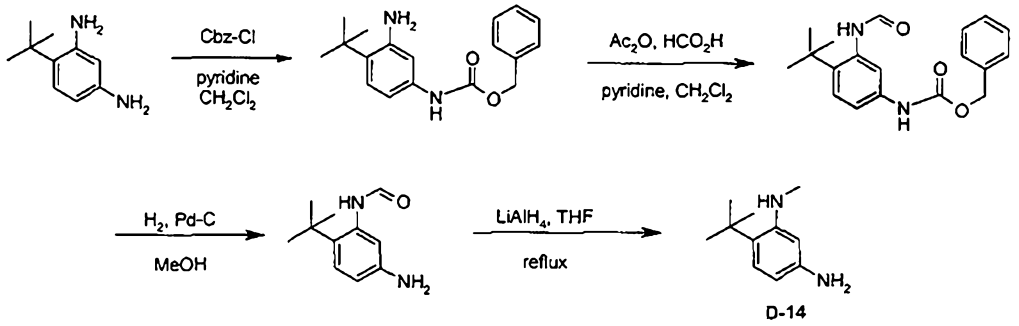
Hz, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,19 (t, J = 7,4 Hz, 3H); ESI-MS 237,1 m/z (MH^+).



D-13; Éster *terc*-butílico de ácido (3-amino-4-propila-fenila)-carbâmico

Éster *terc*-butílico de ácido (3-amino-4-propila-fenila)-carbâmico (D-13) foi sintetizado seguindo o esquema geral acima a partir de propilbenzeno. Rendimento total (48%).

Exemplo 4:



Legenda: piridina; refluxo

Éster benzílico de ácido (3-amino-4-*terc*-butila-fenila)-carbâmico

Uma solução de 4-*terc*-butilbenzeno-1,3-diamina (D-9) (657 mg, 4 mmoles) e piridina (0,39 mL, 4,8 mmoles) em CH_2Cl_2 / MeOH (12 / 1, 8 mL) foi resfriada a 0°C, e uma solução de cloroformato de benzila (0,51 mL, 3,6 mmoles) em CH_2Cl_2 (8 mL) foi adicionada em gotas durante 10 minutos. A mistura foi agitada a 0°C durante 15 minutos, em seguida aquecida em temperatura ambiente. Depois de 1 hora, a mistura foi lavada com 1M de ácido cítrico (2 x 20 mL), bicarbonato de sódio aquoso saturado (20 mL), secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada em vácuo para proporcionar o éster benzílico de ácido (3-amino-4-*terc*-butila-fenila)-carbâmico bruto como uma goma viscosa marrom (0,97 g) que foi empregada sem outra purificação. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41 - 7,32 (m, 6H,), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,89 (br s, 1H), 6,57 (dd, J = 2,3, 8,5 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,85 (br s, 2H), 1,38 (s, 9H); ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$, rotamérico) δ 153,3 (br), 145,3, 136,56, 136,18, 129,2, 128,73, 128,59, 128,29, 128,25, 127,14, 108,63 (br), 107,61

(br), 66,86, 33,9, 29,7; ESI-MS 299,1 m/z (MH^+).

Éster benzílico de ácido (4-*terc*-Butila-3-formilamino-fenila)-carbâmico

Uma solução de éster benzílico de ácido (3-amino-4-*terc*-butila-fenila)-carbâmico (0,97 g, 3,25 mmoles) e piridina (0,43 mL, 5,25 mmoles) em CH_2Cl_2 (7,5 mL) foi resfriada a 0°C, e uma solução de anidrido fórmico-acético (3,5 mmoles), preparada misturando-se ácido fórmico (158 μL, 4,2 mmoles, 1,3 equivalente) e anidrido acético (0,32 mL, 3,5 mmoles, 1,1 eq.) líquido e envelhecimento durante 1 hora) em CH_2Cl_2 (2,5 mL) foi adicionada em gotas durante 2 minutos. Depois que a adição foi concluída, a mistura foi permitida aquecer em temperatura ambiente, e então depositado um precipitado, e a suspensão resultante foi agitada durante à noite. A mistura foi lavada com 1 M de ácido cítrico (2 x 20 mL), bicarbonato de sódio aquoso saturado (20 mL), secada (Na_2SO_4) e filtrada. A mistura obscura depositou-se em um leito fino de sólido sobre o agente secante, análise por HPLC mostrou isto ser a formamida desejada. O filtrado foi concentrado em aproximadamente 5 mL, e diluído com hexano (15 mL) para precipitar outra formamida. O agente secante (Na_2SO_4) foi suspenso com metanol (50 mL), filtrado, e o filtrado combinado com material a partir da recristalização de CH_2Cl_2 / hexano. A mistura de resultante foi concentrada para proporcionar éster benzílico de ácido (4-*terc*-butila-3-formilamino-fenila)-carbâmico como um sólido esbranquiçado (650 mg, 50% durante 2 etapas). ^1H e ^{13}C RMN (CD_3OD) mostra o produto como uma mistura rotamérica. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD, rotamérico) δ 8,27 (s, 1H-a), 8,17 (s,1H-b), 7,42 - 7,26 (m, 8H), 5,17 (s, 1H-a), 5,15 (s, 1H-b), 4,86 (s, 2H), 1,37 (s, 9H-a), 1,36 (s, 9H-b); ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD, rotamérico) ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD, rotamérico) δ 1636,9, 163,5, 155,8, 141,40, 141,32, 139,37, 138,88, 138,22, 138,14, 136,4, 135,3, 129,68, 129,65, 129,31, 129,24, 129,19, 129,13, 128,94, 128,50, 121,4 (br), 118,7 (br), 67,80, 67,67, 35,78, 35,52, 31,65, 31,34; ESI-MS 327,5 m/z (MH^+).

N-(5-Amino-2-*terc*-butila-fenila)-formamida

Um frasco de 100 mL foi carregado com éster benzílico de ácido (4-*terc*-butila-3-formilamino-fenila)-carbâmico (650 mg, 1,99 mmol), metanol

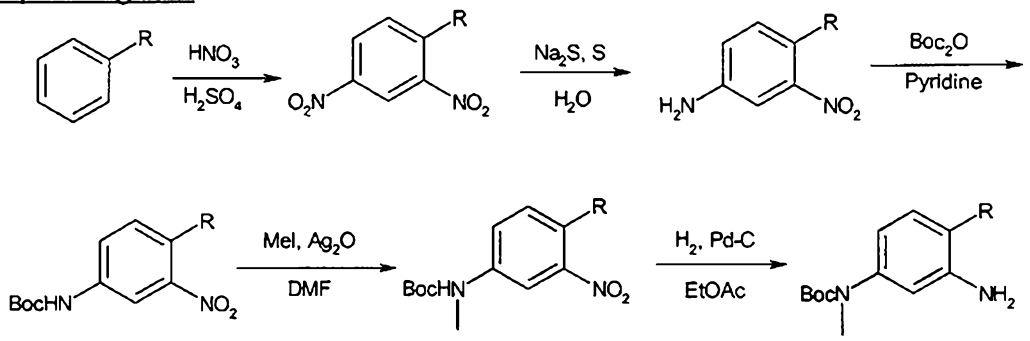
(30 mL) e 10% de Pd-C (50 mg), e agitada sob H_2 (1 atm) durante 20 horas. CH_2Cl_2 (5 mL) foi adicionado para extinguir o catalisador, e a mistura em seguida filtrada através de Celite, e concentrada para proporcionar *N*-(5-amino-2-*terc*-butila-fenila)-formamida como um sólido esbranquiçado (366 mg, 96 %). Rotamérico por ^1H e ^{13}C RMN (DMSO-d_6). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, rotamérico) δ 9,24 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,46 (dd, *J* = 2,5, 8,5 Hz, 1H), 6,39 (dd, *J* = 2,5, 8,5 Hz, 1H), 6,29 (d, *J* = 2,5Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 1,27 (s, 9H); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6, rotamérico) δ 164,0, 160,4, 147,37, 146,74, 135,38, 135,72, 132,48, 131,59, 127,31, 126,69, 115,15, 115,01, 112,43, 112,00, 33,92, 33,57, 31,33, 30,92; ESI-MS 193,1 m/z (MH^+).

D-14; 4-*terc*-butila-N^3-metila-benzeno-1,3-diamina

Um frasco de 100 mL foi carregado com *N*-(5-amino-2-*terc*-butila-fenila)-formamida (340 mg, 1,77 mmol) e purgado com nitrogênio. THF (10 mL) foi adicionado, e a solução foi resfriada a 0°C. Uma solução de hidreto de alumínio de lítio em THF (4,4 mL, solução de 1M) foi adicionado durante 2 minutos. A mistura foi em seguida permitida aquecer em temperatura ambiente. Depois de refluxar durante 15 horas, a suspensão amarela foi resfriada a 0°C, extinguida com água (170 μL), 15% de NaOH aquoso (170 μL) e água (510 μL) que foram adicionados seqüencialmente e agitados em temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura foi filtrada através de Celite, e a massa filtrante lavada com metanol (50 mL). Os filtrados combinados foram concentrados em vácuo para produzir um sólido de cinza-amarronzado que foi dividido entre clorofórmio (75 mL) e água (50 mL). A camada orgânica foi separada, lavada com água (50 mL), secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada para proporcionar 4-*terc*-butila-N^3-metila-benzeno-1,3-diamina (D-14) como um óleo marrom que solidificou-se em repouso (313 mg, 98%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,01 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,05 (dd, *J* = 2,4, 8,1 Hz, 1H), 6,03 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,91 (br s, 1H), 3,52 (br s, 2H), 2,86 (s, 3H), 1,36 (s, 9H); C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 148,4, 145,7, 127,0, 124,3, 103,6, 98,9, 33,5, 3 1, 1 5, 30,31; ESI-MS 179,1 m/z (MH^+).

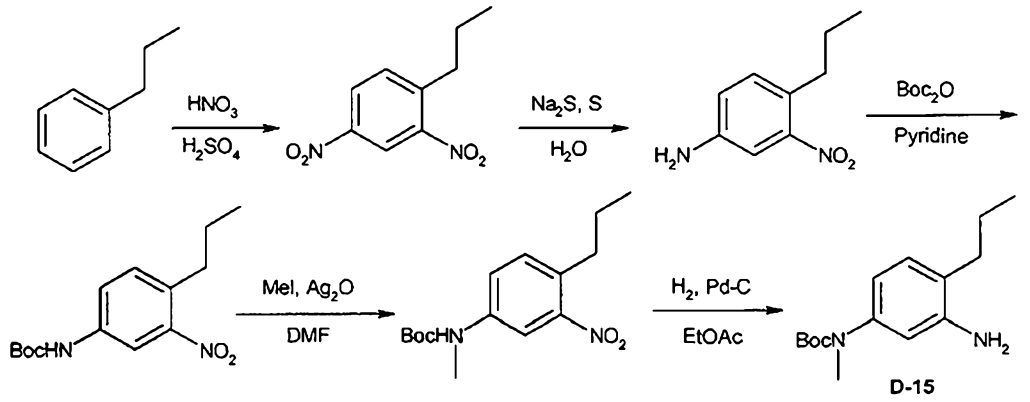
Exemplo 5:

Esquema geral:



Legenda: Piridina

Exemplo específico:



D-15

Legenda: Piridina

2,4-Dinitro-propilbenzeno

Uma solução de propilbenzeno (10 g, 83 mmoles) em H_2SO_4 conc. (50 mL) foi resfriada a 0°C durante 30 minutos, e uma solução de H_2SO_4 conc. (50 mL) e HNO_3 fumegante (25 mL), previamente resfriada a 0°C, foi adicionada em porções durante 15 minutos. A mistura foi agitada a 0°C durante 30 minutos adicionais. e em seguida permitida aquecer em temperatura ambiente. A mistura foi derramada em gelo (200 g) - água (100 mL) e extraída com éter (2 x 100 mL). Os extratos combinados foram lavados com H_2O (100 mL) e salmoura (100 mL), secados em $MgSO_4$, filtrados e concentrados para proporcionar 2,4-dinitro-propilbenzeno (15,6 g, 89%). ^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 8,3,2,2 Hz, 1H), 7,6 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 2,96 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

4-Propila-3-nitroanilina

Uma suspensão de 2,4-dinitro-propilbenzeno (2 g, 9,5 mmoles) em H_2O (100 mL) foi aquecida próximo ao refluxo e agitada vigorosamente. Uma solução laranja-avermelhada clara de polissulfeto (300 mL (10 eq.), previamente preparada aquecendo-se nanoidrato de sulfeto de sódio (10,0 g), pó de enxofre (2,60 g) e H_2O (400 mL), foi adicionada em gotas durante 45 minutos. A solução vermelho-amarronzada foi aquecida em refluxo durante 1,5 hora. A mistura foi resfriada a 0°C e em seguida extraída com éter (2 x 200 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secados em $MgSO_4$, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para proporcionar 4-propila-3-nitroanilina (1,6 g, 93%) que foi empregado sem outra purificação.

Éster *terc*-butílico de ácido (3-nitro-4-propila-fenila)-carbâmico

4-Propila-3-nitroanilina (1,69 g, 9,4 mmoles) foi dissolvido em piridina (30 mL) com agitação. Anidrido de Boc (2,05 g, 9,4 mmoles) foi adicionado. A mistura foi agitada e aquecida em refluxo durante 1 hora antes do solvente ter sido removido em vácuo. O óleo obtido foi redissolvido em CH_2Cl_2 (300 mL) e lavado com água (300 mL) e salmoura (300 mL), secado em Na_2SO_4, filtrado e concentrado. O óleo bruto que continha ambos os produtos de nitro mono- e bis-acilados foi purificado por cromatografia de coluna (0-10% de CH_2Cl_2-MeOH) para proporcionar éster *terc*-butílico de ácido (3-nitro-4-propila-fenila)-carbâmico (2,3 g, 87%).

Éster *terc*-butílico de ácido metila-(3-nitro-4-propila-fenila)-carbâmico

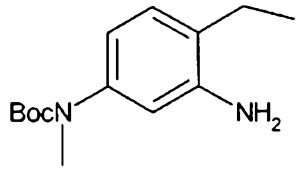
Em uma solução de éster *terc*-butílico de ácido (3-nitro-4-propila-fenila)-carbâmico (200 mg, 0,71 mmol) em DMF (5 mL) foi adicionado Ag_2O (1,0 g, 6,0 mmoles) seguido por iodeto de metila (0,20 mL, 3,2 mmoles). A suspensão resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas e filtrada através de uma almofada de Celite. A massa filtrante foi lavada com CH_2Cl_2 (10 mL). O filtrado foi concentrado em vácuo. O óleo bruto foi purificado por cromatografia de coluna (0-10% de CH_2Cl_2-MeOH) para proporcionar éster *terc*-butílico de ácido metila-(3-nitro-4-propila-fenila)-carbâmico como um óleo amarelo (110 mg, 52%). ^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,78 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,26 (d, J =

8,2 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,81 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,61 (s, 9H), 0,97 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

D-15; éster *terc*-butílico de ácido (3-amino-4-propila-fenila)-metila-carbâmico

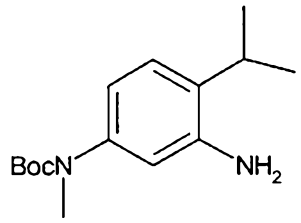
Em uma solução de éster *terc*-butílico de ácido metila-(3-nitro-4-propila-fenila)-carbâmico (110 mg, 0,37 mmol) em EtOAc (10 ml) foi adicionado Pd-C a 10% (100 mg). A suspensão resultante foi agitada em temperatura ambiente sob H_2 (1 atm) durante 2 dias. O progresso da reação foi monitorado por TLC. Na conclusão, a mistura de reação foi filtrada através de uma almofada de Celite. O filtrado foi concentrado em vácuo para proporcionar éster *terc*-butílico de ácido (3-amino-4-propila-fenila)-metila-carbâmico (D-15) como um composto cristalino incolor (80 mg, 81%). ESI-MS 265,3 m/z (MH^+).

Outros exemplos:



D-16; Éster *terc*-butílico de ácido (3-amino-4-etila-fenila)-metila-carbâmico

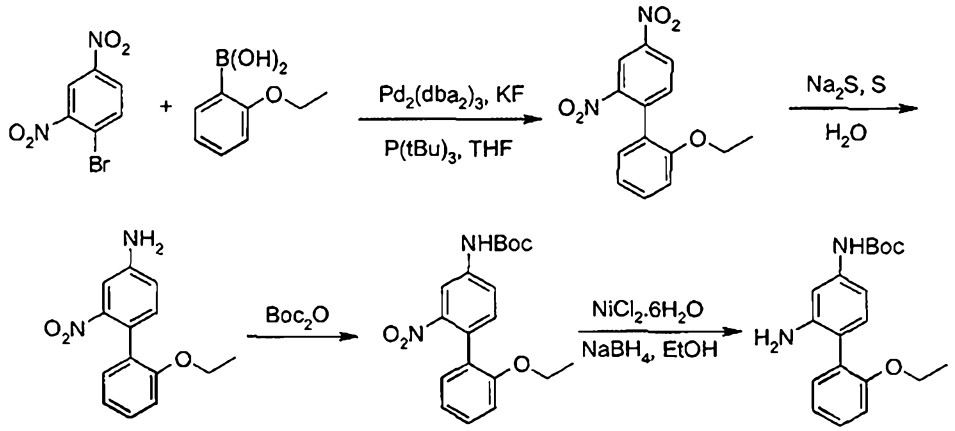
Éster *terc*-butílico de ácido (3-amino-4-etila-fenila)-metila-carbâmico (D-16) foi sintetizado seguindo o esquema geral acima a partir de etilbenzeno. Rendimento total (57%).



D-17; Éster *terc*-butílico de ácido (3-amino-4-isopropila-fenila)-metila-carbâmico

Éster *terc*-butílico de ácido (3-amino-4-isopropila-fenila)-metila-carbâmico (D-17) foi sintetizado seguindo o esquema geral acima a partir de isopropilbenzeno. Rendimento total (38%).

Exemplo 6:



D-18

2'-Etóxi-2,4-dinitro-bifenila

Um frasco de pressão foi carregado com ácido 2-etoxifenilborônico (0,66 g, 4,0 mmoles), KF (0,77 g, 13 mmoles), Pd_2 $(dba)_3$ (16 mg, 0,02 mmol) e 2,4-dinitro-bromobenzeno (0,99 g, 4,0 mmoles) em THF (5 mL). O vaso foi purgado com argônio durante 1 minuto seguido pela adição de tri-terc-butilfosfina (0,15 ml, 0,48 mmol, solução a 10% em hexano). O vaso de reação foi purgado com argônio durante 1 minuto adicional, selado e aquecido a 80°C durante à noite. Depois de resfriar em temperatura ambiente, a solução foi filtrada através de um tampão de Celite. A massa filtrante foi enxaguada com CH_2Cl_2 (10 mL), e os extratos orgânicos combinados foram concentrados sob pressão reduzida para fornecer o produto bruto 2'-etóxi-2,4-dinitro-bifenila (0,95 g, 82%). Nenhuma outra purificação foi realizada. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,75 (s, 1H), 8,43 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 7,5 Hz, 1 H),6,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,44 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 1,24 (t, J = 6,6 Hz, 3H); HPLC tempo de retenção 3,14 minutos, 10-100% de CH_3CN, gradiente de 5 minutos.

2'-Etóxi-2-nitrobifenila-4-ilamina

Uma solução laranja-avermelhada clara de polissulfeto (120 ml, 7,5 eq.), previamente preparada aquecendo-se monoidrato de sulfeto de sódio (10 g), enxofre (1,04 g) e água (160 ml), foi adicionada em gotas a 90°C durante 45 minutos a uma suspensão de 2'-etóxi-2,4-dinitro-bifenila (1,2 g, 4,0 mmoles) em água (40 ml). A solução vermelho-amarronzada foi aqueci-

da em refluxo durante 1,5 hora. A mistura foi resfriada em temperatura ambiente, e NaCl sólido (5 g) foi adicionado. A solução foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 50 mL), e os extratos orgânicos combinados foram concentrados para fornecer 2'-etóxi-2-amina de nitrobifenila-4-ila (0,98 g, 95%) que foi empregado na próxima etapa sem outra purificação. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,26 (m, 2H), 7,17 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,00 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,83 (m, 2H), 3,91 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); HPLC tempo de retenção 2,81 minutos, 10-100% de CH_3CN, gradiente de 5 minutos; ESI-MS 259,1 m/z (MH^+).

Éster *terc*-butílico de ácido (2'-etóxi-2-nitrobifenila-4-ila)-carbâmico

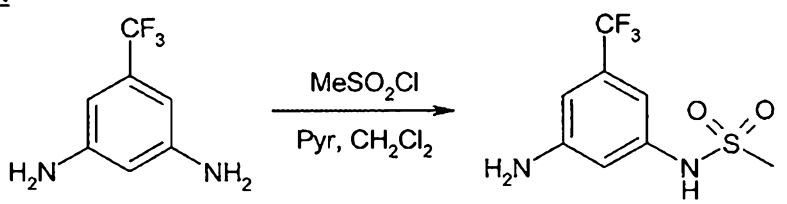
Uma mistura de 2'-etóxi-2-nitrobifenila-4-ilamina (0,98 g, 4,0 mmoles) e Boc_2O (2,6 g, 12 mmoles) foi aquecida com um soprador de ar quente. No consumo do material de partida como indicado por TLC, a mistura bruta foi purificada por cromatografia *flash* (sílica-gel, CH_2Cl_2) para fornecer éster *terc*-butílico de ácido (2'-etóxi-2-nitrobifenila-4-ila)-carbâmico (1,5 g, 83%). ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (m, 3H), 6,99 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,82 (m, 2H), 3,88 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,50 (s, 9 H), 1,18 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H); HPLC tempo de retenção 3,30 minutos, 10-100% de CH_3CN, gradiente de 5 minutos.

D-18; Éster *terc*-butílico de ácido (2'-etóxi-2-aminobifenila-4-ila)-carbâmico

Em uma solução de $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ (0,26 g, 1,1 mmol) em EtOH (5 mL) foi adicionado $NaBH_4$ (40 mg, 1,1 mmol) a -10°C. A evolução de gás foi observada e um precipitado preto foi formado. Depois de agitar durante 5 minutos, uma solução de éster *terc*-butílico de ácido 2'-etóxi-2-nitrobifenila-4-ila)carbâmico (0,50 g, 1,1 mmol) em EtOH (2 mL) foi adicionada. $NaBH_4$ adicional (80 mg, 60 mmoles) foi adicionado em 3 porções durante 20 minutos. A reação foi agitada a 0°C durante 20 minutos seguida pela adição de NH_4OH (4 mL, solução aquosa a 25%). A solução resultante foi agitada durante 20 minutos. A mistura bruta foi filtrada através de um tampão curto de sílica. A torta de sílica foi estimulada com MeOH a 5% em CH_2Cl_2 (10 mL), e os extratos orgânicos combinados foram concentrados sob pressão reduzida para fornecer éster *terc*-butílico de ácido (2'-etóxi-2-aminobifenila-4-ila)-

carbâmico (D-18) (0,36 g, quant.) que foi empregado sem outra purificação. HPLC tempo de retenção 2,41 minutos, 10-100% de CH_3CN, gradiente de 5 minutos; ESI-MS 329,3 m/z (MH^+).

Exemplo 7:



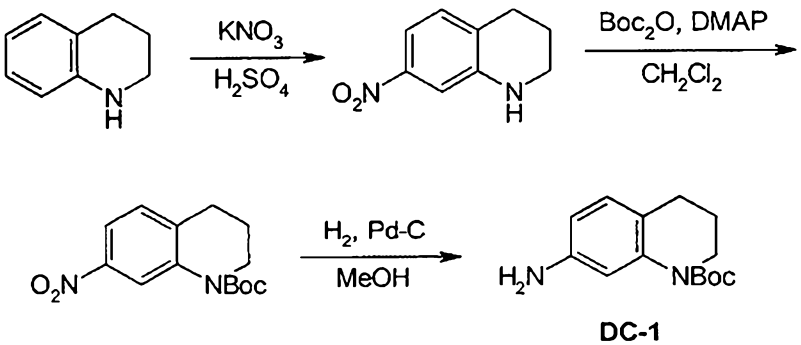
D-19

D-19; N-(3-amino-5-trifluorometila-fenila)-metanossulfonamida

Uma solução de 5-trifluorometila-benzeno-1,3-diamina (250 mg, 1,42 mmol) em piridina (0,52 mL) e CH_2Cl_2 (6,5 mL) foi resfriada a 0°C. Cloreto de metanossulfonila (171 mg, 1,49 mmol) foi adicionado lentamente a uma tal taxa em que a temperatura da solução permanecesse abaixo de 10°C. A mistura foi agitada a ~8°C e em seguida permitida aquecer em temperatura ambiente depois de 30 minutos. Após agitar em temperatura ambiente durante 4 horas, a reação foi quase concluída como indicado por análise por LCMS. A mistura de reação foi extinguida com solução de NH_4Cl aquosa saturada (10 mL), extraída com CH_2Cl_2 (4 x 10 mL), secada em Na_2SO_4, filtrada e concentrada para produzir N-(3-amino-5-trifluorometila-fenila)-metanossulfonamida (D-19) como um semi-sólido avermelhado (0,35 g, 97%) que foi empregado sem outra purificação. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 6,76 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,02 (s, 3H); ESI-MS 255,3 m/z (MH^+).

Aminas cíclicas

Exemplo 1:



DC-1

7-Nitro-1,2,3,4-tetraidro-quinolina

Em uma mistura de 1,2,3,4-tetraidro-quinolina (20,0 g, 0,15 mol) dissolvida em H_2SO_4 (98%, 150 mL), KNO_3 (18,2 g, 0,18 mol) foi adicionado lentamente a 0°C. A reação foi permitida aquecer em temperatura ambiente e agitada durante à noite. A mistura foi em seguida derramada em gelo - água e basificada com solução de $NaHCO_3$ saturada em pH 8. Depois da extração com CH_2Cl_2, as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em Na_2SO_4 e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (éter de petróleo-EtOAc, 10:1) para produzir 7-nitro-1,2,3,4-tetraidro-quinolina (6,6 g, 25%).

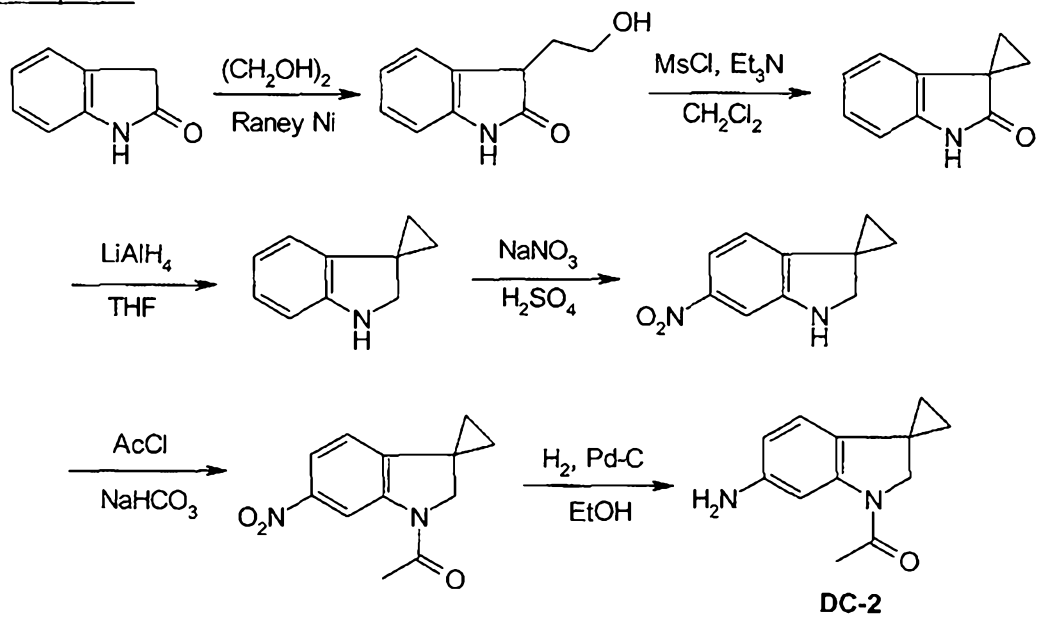
Éster *terc*-butílico de ácido 7-nitro-3,4-diidro-2H-quinolina-1-carboxílico

Uma mistura de 7-nitro-1,2,3,4-tetraidro-quinolina (4,0 g, 5,61 mmoles), Boc_2O (1,29 g, 5,89 mmoles) e DMAP (0,4 g) em CH_2Cl_2 foi agitada em temperatura ambiente durante à noite. Depois de diluída com água, a mistura foi extraída com CH_2Cl_2. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com $NaHCO_3$ e salmoura, secadas em Na_2SO_4 e concentradas para fornecer éster *terc*-butílico de ácido 7-nitro-3,4-diidro-2H-quinolina-1-carboxílico que foi empregado na próxima etapa sem outra purificação.

DC-1; 7-Amino-3,4-diidroquinolina-1(2H)-carboxilato de *terc*-butila

Uma suspensão do éster *terc*-butílico de ácido 7-nitro-3,4-diidro-2H-quinolina-1-carboxílico bruto (4,5 g, 16,2 mol) e Pd-C a 10% (0,45 g) em MeOH (40 mL) foi agitada sob H_2 (1 atm) em temperatura ambiente durante à noite. Após a filtração, o filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (éter de petróleo-EtOAc, 5:1) para produzir 7-amino-3,4-diidroquinolina-1(2H)-carboxilato de *terc*-butila (DC-1) como um sólido marrom (1,2 g, 22% durante 2 etapas). ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 7,15 (d, J = 2 Hz, 1 H), 6,84 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6,36 - 6,38 (m, 1 H), 3,65 - 3,68 (m, 2 H), 3,10 (br s, 2 H), 2,66 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 1,84 - 1,90 (m, 2 H), 1,52 (s, 9 H); ESI-MS 496,8 m/z ($2M+H^+$).

Exemplo 2:



DC-2

3-(2-Hidróxi-etila)-1,3-diidro-indol-2-ona

Uma mistura em agitação de oxindol (5,7 g, 43 mmoles) e níquel de Raney (10 g) em etano-1,2-diol (100 mL) foi aquecida em uma autoclave. Depois que a reação foi concluída, a mistura foi filtrada e o excesso de diol foi removido sob vácuo. O óleo residual foi triturado com hexano para produzir 3-(2-hidróxi-etila)-1,3-diidro-indol-2-ona como um sólido cristalino incolor (4,6 g, 70%).

1,2-Diidro-3-espiro-1'-ciclopropila-1H indol-2-ona

Em uma solução de 3-(2-hidróxi-etila)-1,3-diidro-indol-2-ona (4,6 g, 26 mmoles) e trietilamina (10 mL) em CH_2Cl_2 (100 mL) foi adicionado MsCl (3,4 g, 30 mmoles) em gotas a -20°C. A mistura foi em seguida permitida aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante à noite. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob vácuo. O resíduo foi purificado por coluna cromatografia para produzir 1,2-diidro-3-espiro-1'-ciclopropila-1*H*-indol-2-ona bruto como um sólido amarelo (2,5 g) que foi diretamente empregado na próxima etapa.

1,2-Diidro-3-espiro-1'-ciclopropila-1*H*-indol

Em uma solução de 1,2-diidro-3-espiro-1'-ciclopropila-1*H*-indol-2-ona (2,5 g bruto) em THF (50 mL) foi adicionado $LiAlH_4$ (2 g, 52 mmoles) em porções. Depois de aquecer a mistura até o refluxo, foi derramada em gelo

moído, basificada com amônia aquosa em pH 8 e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em Na_2SO_4 e concentrada para produzir o 1,2-diidro-3-espiro-1'-ciclopropila-1*H*-indol bruto como um sólido amarelo (aproximadamente 2 g) que foi diretamente empregado na próxima etapa.

6-Nitro-1,2-diidro-3-espiro-1'-ciclopropila-1*H*-indol

Em uma solução resfriada (-5 C a -10°C) de $NaNO_3$ (1,3 g, 15,3 mmoles) em H_2SO_4 (98%, 30 mL) foi adicionado 1,2-diidro-3-espiro-1'-ciclopropila-1H-indol (2 g, bruto) em gotas em um período de 20 minutos. Depois da adição, a mistura de reação foi agitada durante outros 40 minutos e derramada em gelo moído (20 g). A mistura resfriada foi em seguida basificada com NH_4OH e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada em Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida para produzir 6-nitro-1,2-diidro-3-espiro-1'-ciclopropila-1*H*-indol como um sólido cinza escuro (1,3 g).

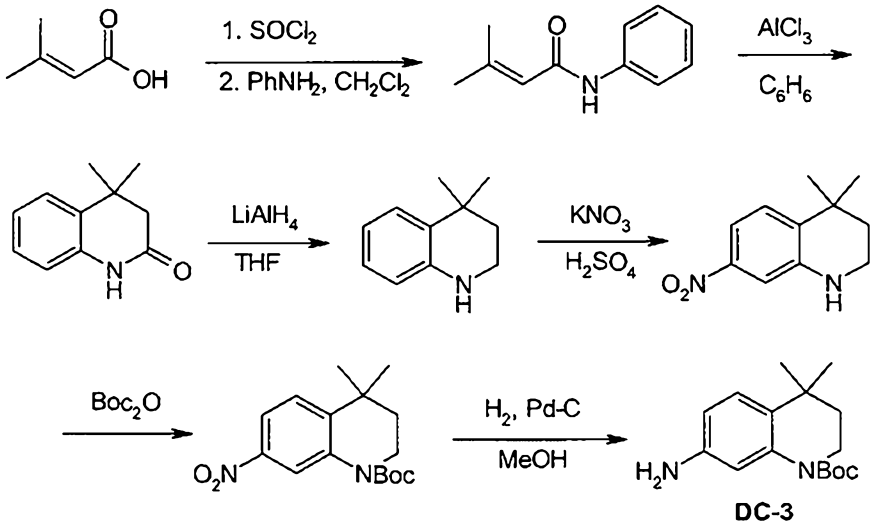
1-Acetila-6-nitro-1,2-diidro-3-espiro-1'-ciclopropila-1*H*-indol

$NaHCO_3$ (5 g) foi suspenso em uma solução de 6-nitro-1,2-diidro-3-espiro-1'-ciclopropila-1*H*-indol (1,3 g, bruto) em CH_2Cl_2 (50 mL). Ao mesmo tempo que agitando vigorosamente, cloreto de acetila (720 mg) foi adicionado em gotas. A mistura foi agitada durante 1 hora e filtrada. O filtrado foi concentrado sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna instantânea em sílica-gel para produzir 1-acetila-6-nitro-1,2-diidro-3-espiro-1'-ciclopropila-1*H*-indol (0,9 g, 15% durante 4 etapas).

DC-2; 1-Acetila-6-amino-1,2-diidro-3-espiro-1'-ciclopropila-1H indol

Uma mistura de 1-acetila-6-nitro-1,2-diidro-3-espiro-1'-ciclopropila-1*H*-indol (383 mg, 2 mmoles) e Pd-C (10%, 100 mg) em EtOH (50 mL) foi agitada em temperatura ambiente sob H_2 (1 atm) durante 1,5 hora. O catalisador foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi tratado com HCl / MeOH para produzir 1-acetila-6-amino-1,2-diidro-3-espiro-1'-ciclopropila-1*H*-indol (DC-2) (300 mg, 90%) como um sal de cloridrato.

Exemplo 3:



DC-3

Fenilamida de ácido 3-metila-but-2-enóico

Uma mistura de ácido 3-metila-but-2-enóico (100 g, 1 mol) e $SOCl_2$ (119 g, 1 mol) foi aquecida em refluxo durante 3 horas. O $SOCl_2$ em excesso foi removido sob pressão reduzida. CH_2Cl_2 (200 mL) foi adicionado seguido pela adição de anilina (93 g, 1,0 mol) em Et_3N (101 g, 1 mol) a 0°C. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora e extinguida com HCl (5%, 150 mL). A camada aquosa foi separada e extraída com CH_2Cl_2. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (2x100 mL) e salmoura (100 mL), secado em Na_2SO_4 e concentrado para produzir fenilamida de ácido 3-metila-but-2-enóico (120 g, 80%).

4,4-Dimetila-3,4-diidro-1H-quinolin-2-ona

$AlCl_3$ (500 g, 3,8 moles) foi adicionado cuidadosamente a uma suspensão de fenilamida de ácido 3-metila-but-2-enóico (105 g, 0,6 mol) em benzeno (1000 mL). A mistura de reação foi agitada durante à noite a 80°C e derramada em gelo - água. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (250 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (200 mL x 2) e salmoura (200 mL), secadas em Na_2SO_4 e concentradas para produzir 4,4-dimetila-3,4-diidro-1H-quinolin-2-ona (90 g, 86%).

4,4-Dimetila-1,2,3,4-tetraidro-quinolina

Uma solução de 4,4-dimetila-3,4-diidro-1H-quinolin-2-ona (35 g,

0,2 mol) em THF (100 mL) foi adicionada em gotas a um suspensão de $LiAlH_4$ (18 g, 0,47 mol) em THF (200 mL) a 0°C. Depois da adição, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos e em seguida lentamente aquecida até o refluxo durante 1 hora. A mistura foi em seguida resfriada a 0°C. Água (18 mL) e solução de NaOH (10%, 100 mL) foram cuidadosamente adicionados para extinguir a reação. O sólido foi filtrado e o filtrado foi concentrado para produzir 4,4-dimetila-1,2,3,4-tetraidro-quinolina.

4,4-Dimetila-7-nitro-1,2,3,4-tetraidro-quinolina

Em uma mistura de 4,4-dimetila-1,2,3,4-tetraidro-quinolina (33 g, 0,2 mol) em H_2SO_4 (120 mL) foi adicionado KNO_3 lentamente (20,7 g, 0,2 mol) a 0°C. Depois da adição, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas, cuidadosamente derramada em gelo - água e basificada com Na_2CO_3 em pH 8. A mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 200 mL). Os extratos combinados foram lavados com água e salmoura, secados em Na_2SO_4 e concentrados para produzir 4,4-dimetila-7-nitro-1,2,3,4-tetraidro-quinolina (21 g, 50%).

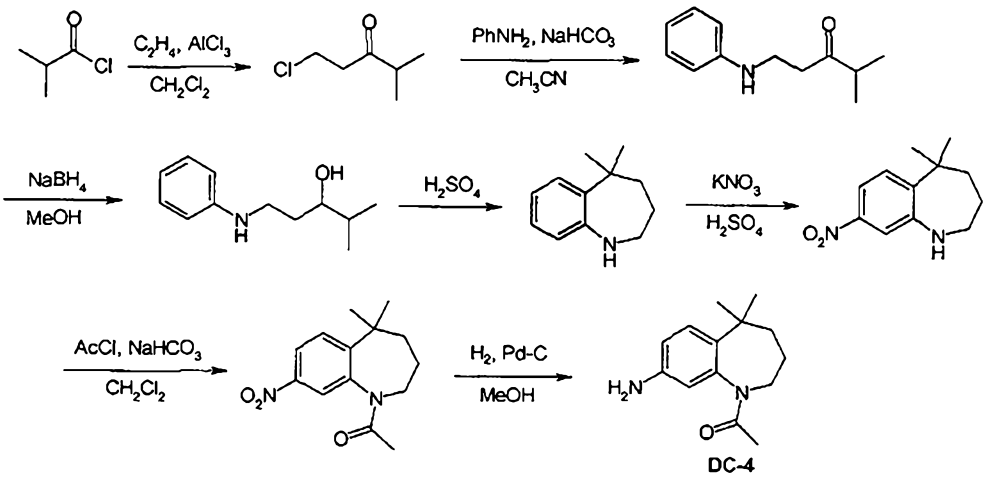
Éster *terc*-butílico de ácido 4,4-dimetila-7-nitro-3,4-diidro-2H-quinolina-1-carboxílico

Uma mistura de 4,4-dimetila-7-nitro-1,2,3,4-tetraidro-quinolina (25 g, 0,12 mol) e Boc_2O (55 g, 0,25 mol) foi agitado a 80°C durante 2 dias. A mistura foi purificada por cromatografia em sílica-gel para produzir éster *terc*-butílico de ácido 4,4-dimetila-7-nitro-3,4-diidro-2H-quinolina-1-carboxílico (8 g, 22%).

DC-3; 7-Amino-3,4-diidro-4,4-dimetilquinolina-1(2H)-carboxilato de *terc*-butila

Uma mistura de éster *terc*-butílico de ácido 4,4-dimetila-7-nitro-3,4-diidro-2H-quinolina-1-carboxílico (8,3 g, 0,03 mol) e Pd-C (0,5 g) em metanol (100 mL) foi agitada sob H_2 (1 atm) em temperatura ambiente durante à noite. O catalisador foi filtrado e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi lavado com éter de petróleo para produzir 7-amino-3,4-diidro-4,4-dimetilquinolina-1(2H)-carboxilato de *terc*-butila (DC-3) (7,2 g, 95%). ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 7,11 - 7,04 (m, 2 H), 6,45 - 6,38 (m, 1 H), 3,71 - 3,67 (m, 2 H), 3,50 - 3,28 (m, 2 H), 1,71 - 1,67 (m, 2 H), 1,51 (s, 9 H), 1,24 (s, 6 H).

Exemplo 4:



1-Cloro-4-metilpentan-3-ona

Etileno foi passado através de uma solução de cloreto de isobutirila (50 g, 0,5 mol) e $AlCl_3$ (68,8 g, 0,52 mol) em CH_2Cl_2 anidroso (700 mL) a 5°C. Depois de 4 horas, a absorção de etileno cessou, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante à noite. A mistura foi derramada em solução de HCl diluída resfriada e extraída com CH_2Cl_2. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secado em Na_2SO_4, filtrada e concentrada para produzir o 1-cloro-4-metilpentan-3-ona bruto, que foi diretamente empregado na próxima etapa sem outra purificação.

4-Metila-1-(fenilamino)-pentan-3-ona

Uma suspensão do 1-cloro-4-metilpentan-3-ona bruto (aproximadamente 60 g), anilina (69,8 g, 0,75 mol) e $NaHCO_3$ (210 g, 2,5 moles) em CH_3CN (1000 mL) foi aquecida em refluxo durante à noite. Depois de resfriar, o sal insolúvel foi filtrado e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi diluído com H_2Cl_2, lavado com solução de HCl a 10% (100 mL) e salmoura, secado em Na_2SO_4, filtrado e concentrado para produzir o 4-metila-1-(fenilamino)-pentan-3-ona bruto.

4-Metila-1-(fenilamino)-pentan-3-ol

A -10°C, $NaBH_4$ (56,7 g, 1,5 mol) foi adicionado gradualmente a uma mistura do 4-metila-1-(fenilamino)-pentan-3-ona bruto (aproximadamente 80 g) em MeOH (500 mL). Depois da adição, a mistura de reação foi permitida aquecer em temperatura ambiente e agitada durante 20 minutos. O

solvente foi removido e o resíduo foi redividido entre água e CH_2Cl_2. A fase orgânica foi separada, lavada com salmoura, secada em Na_2SO_4, filtrada e concentrada. A goma resultante foi triturada com éter para produzir 4-metila-1-(fenilamino)-pentan-3-ol como um sólido branco (22 g, 23%).

5,5-Dimetila-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[b]azepina

Uma mistura de 4-metila-1-(fenilamino)-pentan-3-ol (22 g, 0,11 mol) em H_2SO_4 a 98% (250 mL) foi agitada a 50°C durante 30 minutos. A mistura de reação foi derramada em gelo - água, basificada com solução de NaOH saturada em pH 8 e extraída com CH_2Cl_2. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em Na_2SO_4, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (éter de petróleo) para proporcionar 5,5-dimetila-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[b]azepina como um óleo marrom (1,5 g, 8%).

5,5-Dimetila-8-nitro-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[b]azepina

A 0°C, KNO_3 (0,76 g, 7,54 mmoles) foi adicionado em porções a uma solução de 5,5-dimetila-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[b]azepina (1,1 g, 6,28 mmoles) em H_2SO_4 (15 mL). Depois de agitar 15 minutos a esta temperatura, a mistura foi derramada em gelo - água, basificada com $NaHCO_3$ saturado em pH 8 e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada em Na_2SO_4 e concentrada para produzir 5,5-dimetila-8-nitro-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[b]azepina bruto (1,2 g) que foi diretamente empregado na próxima etapa sem outra purificação.

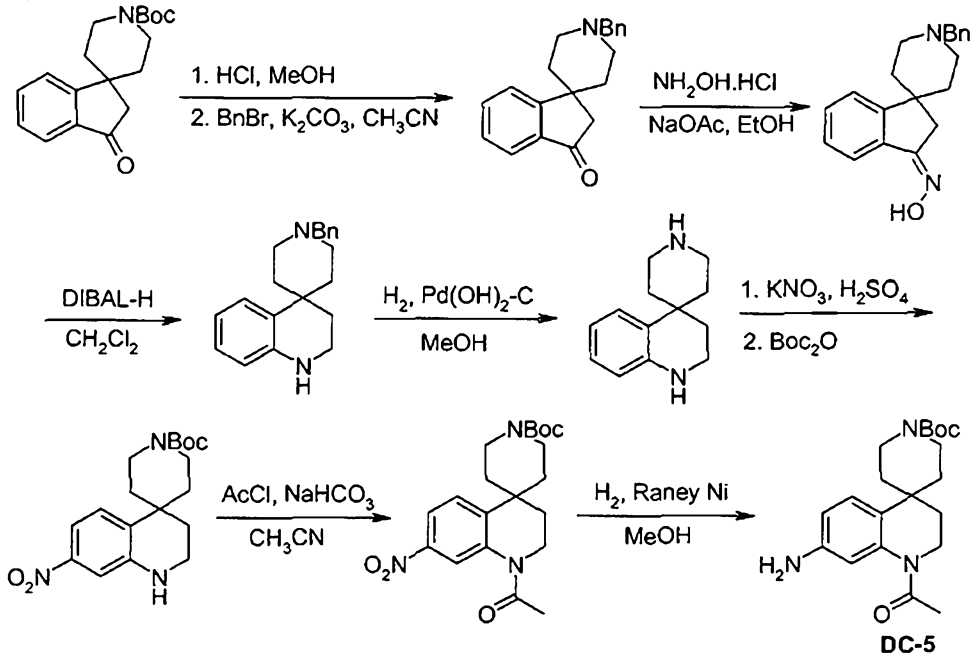
1-(5,5-Dimetila-8-nitro-2,3,4,5-tetraidrobenzo[b]azepin-1-ila)etanona

Cloreto de acetila (0,77 mL, 11 mmoles) foi adicionado a uma suspensão de 5,5-dimetila-8-nitro-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[b]azepina bruto (1,2 g, 5,45 mmoles) e $NaHCO_3$ (1,37 g, 16,3 mmoles) em CH_2Cl_2 (20 mL). A mistura foi aquecida em refluxo durante 1 hora. Depois de resfriar, a mistura foi derramada em água e extraída com CH_2Cl_2. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada em Na_2SO_4 e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para proporcionar 1-(5,5-dimetila-8-nitro-2,3,4,5-tetraidrobenzo[b]azepin-1-ila)etanona (1,05 g, 64% durante duas etapas).

DC-4; 1-(8-Amino-2,3,4,5-tetraidro-5,5-dimetilbenzo[b]azepin-1-ila)etanona

Uma suspensão de 1-(5,5-dimetila-8-nitro-2,3,4,5-tetraidrobenzo[b]azepin-1-ila)etanona (1,05 g, 40 mmoles) e Pd-C a 10% (0,2 g) em MeOH (20 mL) foi agitada sob H_2 (1 atm) em temperatura ambiente durante 4 horas. Depois da filtração, o filtrado foi concentrado para produzir 1-(8-amino-2,3,4,5-tetraidro-5,5-dimetilbenzo[b]azepin-1-ila)etanona como um sólido branco (DC-4) (880 mg, 94%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 7,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,59 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1 H), 6,50 (br s, 1H), 4,18 - 4,05 (m, 1H), 3,46 - 3,36' (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,92 - 1,85 (m, 1H), 1,61 - 1,51 (m, 3H), 1,21 (s, 3H), 0,73 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H); ESI-MS 233,0 m/z (MH^+).

Exemplo 5:



DC-5

Espiro[1H-indeno-1,4'-piperidin]-3(2H)-ona, 1'-benzila

Uma mistura de ácido espiro[1H-indeno-1,4'-piperidina]-1'-carboxílico, 2,3-diidro-3-oxo-, éster de 1,1-dimetiletila (9,50 g, 31,50 mmoles) em HCl/MeOH saturado (50 mL) foi agitada durante à noite a 25°C. O solvente foi removido sob pressão reduzida para produzir um sólido esbranquiçado (7,50 g). Em uma solução deste sólido em CH_3CN seco (30 mL) foi adicionado K_2CO_3 anidroso (7,85 g, 56,80 mmoles). A suspensão foi agitada durante 5 minutos, e brometo de benzila (5,93 g, 34,65 mmoles) foi adicionado em gotas em temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 2

horas, foi derramada em gelo moído e extraída com CH_2Cl_2. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em Na_2SO_4 e concentradas sob vácuo para produzir espiro[1H-indeno-1,4'-piperidin]-3(2H)-ona bruto, 1'-benzila (7,93 g, 87%) que foi empregado sem outra purificação.

Espiro[1H-indeno-1,4'-piperidin]-3(2H)-ona, 1'-benzila, oxima

Em uma solução de espiro[1H-indeno-1,4'-piperidin]-3(2H)-ona, 1'-benzila (7,93 g, 27,25 mmoles) em EtOH (50 mL) foi adicionado cloridrato de hidroxilamina (3,79 g, 54,50 mmoles) e acetato de sódio anidroso (4,02 g, 49,01 mmoles) em uma porção. A mistura foi refluxada durante 1 hora, e em seguida resfriada em temperatura ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida e 200 mL água foram adicionados. A mistura foi extraída com CH_2Cl_2. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em Na_2SO_4 e concentradas para produzir espiro[1H-indeno-1,4'-piperidin]-3(2H)-ona, 1'benzila, oxima (7,57 g, 91%) que foi empregado sem outra purificação.

1,2,3,4-Tetraidroquinolin-4-espiro-4'-(N'-benzila-piperidina)

Em uma solução de espiro[1H-indeno-1,4'-piperidin]-3(2H)-ona, 1'-benzila, oxima (7,57 g, 24,74 mmoles) em CH_2Cl_2 seco (150 mL) foi adicionado em gotas DIBAL-H (135,7 mL, 1M em tolueno) a 0°C. A mistura foi agitada a 0°C durante 3 horas, diluída com CH_2Cl_2 (100 mL), e extinguida com NaF (20,78 g, 495 mmoles) e água (6,7 g, 372 mmoles). A suspensão resultante foi agitada vigorosamente a 0°C durante 30 minutos. Depois da filtração, o resíduo foi lavado com CH_2Cl_2. Os filtrados combinados foram concentrados sob vácuo para produzir um óleo quase marrom que foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (CH_2Cl_2 - MeOH, 30:1) para proporcionar 1,2,3,4-tetraidroquinolin-4-espiro-4'-(N'-benzila-piperidina) (2,72 g, 38%).

1,2,3,4-Tetraidroquinolin-4-espiro-4'-piperidina

Uma suspensão de 1,2,3,4-Tetraidroquinolin-4-espiro-4'-(N'-benzila-piperidina) (300 mg, 1,03 mmol) e $Pd(OH)_2$-C (30 mg) em MeOH (3 mL) foi agitada sob H_2 378,125 kPa (55 psi) 50°C durante à noite. Depois de resfriar, o catalisador foi filtrado e lavado com MeOH. Os filtrados combinados foram concentrados sob pressão reduzida para produzir 1,2,3,4-

tetraidroquinolin-4-espiro-4'-piperidina como um sólido branco (176 mg, 85%) que foi empregado sem outra purificação.

7'-Nitro-espiro[piperidina-4,4'(1'H)-quinolina], éster *terc*-butílico de ácido 2',3'-diidro-carboxílico

KNO_3 (69,97 mg, 0,69 mmol) foi adicionado em porções a uma suspensão de 1,2,3,4-tetraidroquinolin-4-espiro-4'-piperidina (133 mg, 0,66 mmol) em H_2SO_4 a 98% (2 mL) a 0°C. Depois que a adição foi concluída, a mistura de reação foi permitida aquecer em temperatura ambiente e agitada durante 2 horas adicionais. A mistura foi em seguida derramada em gelo moído e basificada com NaOH a 10% em pH-8. Boc_2O (172 mg, 0,79 mmol) foi adicionado em gotas e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi em seguida extraída com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas foram secadas em Na_2SO_4, filtrada e concentrada para produzir 7'-nitro-espiro[piperidina-4,4'(1'H)-quinolina] bruto, éster *terc*-butílico de ácido 2',3'-diidro-carboxílico (230 mg) que foi empregado na próxima etapa sem outra purificação.

7'-nitro-espiro[piperidina-4,4'(1'H)-1-acetila-quinolina], éster *terc*-butílico de ácido 2',3'-diidro-carboxílico

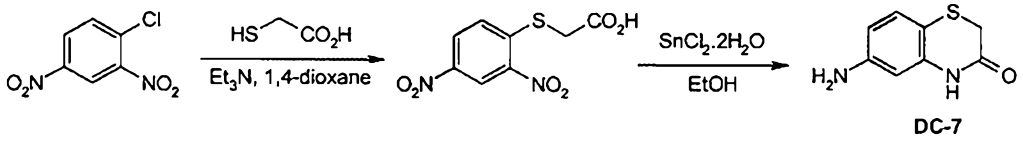
Cloreto de acetila (260 mg, 3,30 mmoles) foi adicionado em gotas a uma suspensão de 7'-nitro-espiro[piperidina-4,4'(1'H)-quinolina], éster *terc*-butílico de ácido 2',3'-diidro-carboxílico (230 mg) e $NaHCO_3$ (1,11 g, 13,17 mmoles) em MeCN (5 mL) em temperatura ambiente. A mistura de reação foi refluxada durante 4 horas. Depois de resfriar, a suspensão foi filtrada e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (éter de petróleo-EtOAc, 10:1) para fornecer 7'-nitro-espiro[piperidina-4,4'(1'H)-1-acetila-quinolina], éster *terc*-butílico de ácido 2',3'-diidro-carboxílico (150 mg, 58% durante 2 etapas)

DC-5; 7'-Amino-espiro[piperidina-4,4'(1'H)-1-acetila-quinolina], éster *terc*-butílico de ácido 2',3'-diidro-carboxílico

Uma suspensão de 7'-nitro-espiro[piperidina-4,4'(1'H)-1-acetila-quinolina], éster *terc*-butílico de ácido 2',3'-diidro-carboxílico (150 mg, 0,39 mmol) e Ni de Raney (15 mg) em MeOH (2 mL) foi agitada sob H_2 (1 atm) a

25°C durante à noite. O catalisador foi removido por meio de filtração e lavado com MeOH. Os filtrados combinados foram secados em Na_2SO_4, filtrados e concentrados para produzir 7'amino-espiro[piperidina-4,4'(1'H)-1-acetila-quinolina], éster *terc*-butílico de ácido 2',3'-diidro-carboxílico (DC-5) (133 mg, 96%).

Exemplo 7:



DC-7

Legenda: 1,4-dioxano

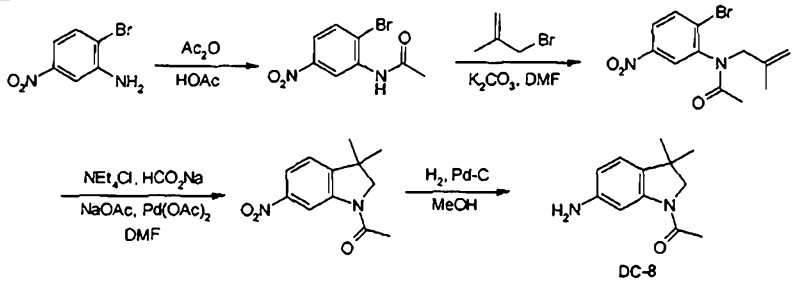
Ácido 2-(2,4-dinitrofeniltio)-acético

ET_3N (1,5 g, 15 mmoles) e ácido mercapto-acético (1 g, 11 mmoles) foram adicionado a uma solução de 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno (2,26 g, 10 mmoles) em 1,4-dioxano (50 mL) em temperatura ambiente. Depois de agitar em temperatura ambiente durante 5 horas, H_2O (100 mL) foi adicionada. A suspensão resultante foi extraída com acetato de etila (100 mL x 3). O extrato de acetato de etila foi lavado com água e salmoura, secado em Na_2SO_4 e concentrado para produzir ácido 2-(2,4-dinitrofeniltio)-acético (2,3 g, 74%) que foi empregado sem outra purificação.

DC-7; 6-Amino-2H-benzo[b][1,4]tiazin-3(4H)-ona

Uma solução de ácido 2-(2,4-dinitrofeniltio)-acético (2,3 g, 9 mmol) e diidrato de cloreto de estanho (II) (22,6 g, 0,1 mol) em etanol (30 mL) foi refluxada durante à noite. Depois da remoção do solvente sob pressão reduzida, a suspensão residual foi diluída com água (100 mL) e basificada com solução de Na_2CO_3 a 10% em pH 8. A suspensão resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 100 mL). O extrato de acetato de etila foi lavado com água e salmoura, secado em Na_2SO_4 e concentrado. O resíduo foi lavado com CH_2Cl_2 para produzir 6-amino-2H-benzo[b][1,4]tiazin-3(4H)-ona (DC-7) como um pó amarelo (1 g, 52%). ^1H RMN (DMSO-*d6*) δ 10,24 (s, 1 H), 6,88 (d, 1 H, *J* = 6 Hz), 6,19 - 6,21 (m, 2H), 5,15 (s, 2 H), 3,28 (s, 2 H); ESI-MS 181,1 m/z (MH^+).

Exemplo 7:



N-(2-bromo-5-nitrofenila)acetamida

Anidrido acético (1,4 mL, 13,8 mmoles) foi adicionado em gotas a uma solução em agitação de 2-bromo-5-nitroanilina (3 g, 13,8 mmoles) em ácido acético glacial (30 mL) a 25°C. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante à noite, e em seguida derramada em água. O precipitado foi coletado por meio de filtração, lavado com água e secado sob vácuo para fornecer N-(2-bromo-5-nitrofenila)acetamida como um sólido esbranquiçado (3,6 g, 90%).

N-(2-bromo-5-nitrofenila)-N-(2-metilprop-2-enila)acetamida

A 25°C, uma solução de 3-bromo-2-metilpropeno (3,4 g, 55,6 mmoles) em DMF anidroso (30 mL) foi adicionada em gotas a uma solução de N-(2-bromo-5-nitrofeni)acetamida (3,6 g, 13,9 mmoles) e carbonato de potássio (3,9 g, 27,8 mmoles) em DMF anidroso (50 mL). A mistura de reação foi agitada a 25°C durante à noite. A mistura de reação foi em seguida filtrada e o filtrado foi tratado com solução de Na_2CO_3 saturada. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água e salmoura, secados em $MgSO_4$, filtrados e concentrados sob vácuo para fornecer N-(2-bromo-5-nitrofenila)-N-(2-metilprop-2-enila)acetamida como um sólido dourado (3,1 g, 85%). ESI-MS 313 m/z (MH^+).

1-(3,3-Dimetila-6-nitroindolin-1-ila)etanona

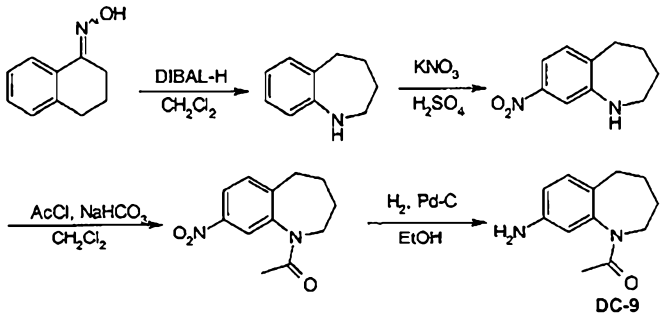
Uma solução de N-(2-bromo-5-nitrofenila)-N-(2-metilprop-2-enila)acetamida (3,1 g, 10,2 mmoles), hidrato de cloreto de tetraetilamônio (2,4 g, 149 mmoles), formato de sódio (1,08 g, 18 mmoles), acetato de sódio (2,76 g, 34,2 mmoles) e acetato de paládio (0,32 g, 13,2 mmoles) em DMF anidroso (50 mL) foi agitado a 80°C durante 15 horas sob atmosfera de N_2.

Depois de resfriar, a mistura foi filtrada através de Celite. O Celite foi lavado com EtOAc e os filtrados combinados foram lavados com $NaHCO_3$ saturado. A camada orgânica separada foi lavada com água e salmoura, secada em $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 1-(3,3-dimetila-6-nitroindolin-1-ila)etanona como um sólido marrom (2,1 g, 88%).

DC-8; 1-(6-Amino-3,3-dimetila-2,3-diidro-indol-1-ila)-etanona

Pd-C a 10% (0,2 g) foi adicionado a uma suspensão de 1-(3,3-dimetila-6-nitroindolin-1-ila)etanona (2,1 g, 9 mmol) em MeOH (20 mL). A reação foi agitada sob H_2 275 kPa (40 psi) em temperatura ambiente durante à noite. Pd-C foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob vácuo para produzir um produto bruto que foi purificado por cromatografia de coluna para produzir 1-(6-amino-3,3-dimetila-2,3-diidro-indol-1-ila)-etanona (DC-8) (1,3 g, 61%).

Exemplo 8:



DC-9

2,3,4,5-Tetraidro-1H-benzo[b]azepina

DIBAL (90 mL, 90 mmoles) foi adicionado em gotas a uma suspensão de oxima de 4-diidro-2H-naftalen-1-ona (3 g, 18 mmoles) em diclorometano (50 mL) a 0°C. A mistura foi agitada a esta temperatura durante 2 horas. A reação foi extinguida com diclorometano (30 mL), seguida por tratamento com NaF (2 g, 0,36 mol) e H_2O (5 mL, 0,27 mol). Agitação vigorosa da suspensão resultante foi continuada a 0°C durante 30 minutos. Após a filtração, o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna instantânea para produzir 2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[b]azepina como um óleo incolor (1,9 g, 70%).

8-Nitro-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[b]azepina

A -10°C, 2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[b]azepina (1,9 g, 13 mmo-

les) foi adicionado em gotas a uma solução de KNO_3 (3 g, 30 mmoles) em H_2SO_4 (50 mL). A mistura foi agitada durante 40 minutos, derramada em gelo moído, basificada com amônia aquosa em pH 13, e extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em Na_2SO_4 e concentradas para produzir 8-nitro-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[b]azepina como um sólido preto (1,3 g, 51%) que foi empregado sem outra purificação.

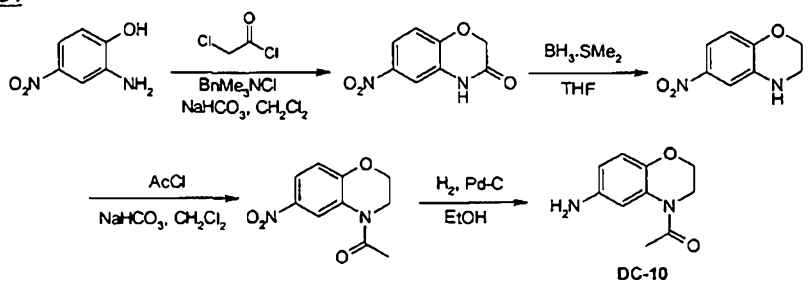
1-(8-Nitro-2,3,4,5-tetraidro-benzo[b]azepin-1-ila)-etanona

Cloreto de acetila (1 g, 13 mmoles) foi adicionado em gotas a uma mistura de 8-nitro-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[b]azepina (1,3 g, 6,8 mmoles) e $NaHCO_3$ (1 g, 12 mmoles) em CH_2Cl_2 (50 mL). Depois de agitar durante 1 hora, a mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2, lavado com salmoura, secado em Na_2SO_4 e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para produzir 1-(8-nitro-2,3,4,5-tetraidro-benzo[b]azepin-1-ila)etanona como um sólido amarelo (1,3 g, 80%).

DC-9; 1-(8-Amino-2,3,4,5-tetraidro-benzo[b]azepin-1-ila)-etanona

Uma mistura de 1-(8-nitro-2,3,4,5-tetraidro-benzo[b]azepin-1-ila)-etanona (1,3 g, 5,4 mmoles) e Pd-C (10%, 100 mg) em EtOH (200 mL) foi agitada sob H_2 (1 atm) em temperatura ambiente durante 1,5 hora. A mistura foi filtrada através de uma camada de Celite e o filtrado foi concentrado para produzir 1-(8-amino-2,3,4,5-tetraidro-benzo[b]azepin-1-ila)-etanona (DC-9) como um sólido branco (1 g, 90%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 7,01 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 6,56 (dd, J = 6,0,1,8 Hz, 1 H), 6,50 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 4,66 - 4,61 (m, 1 H), 3,50 (br s, 2 H), 2,64-2,55 (m, 3 H), 1,94 - 1,91 (m, 5 H), 1,77 - 1,72 (m, 1 H), 1,32 - 1,30 (m, 1 H); ESI-MS 204,1 m/z (MH^+).

Exemplo 9:



6-Nitro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

A 0°C, cloreto de cloroacetila (8,75 mL, 0,11 mol) foi adicionado em gotas a uma mistura de 4-nitro-2-aminofenol (15,4 g, 0,1 mol), cloreto de benziltrimetilamônio (18,6 g, 0,1 mol) e $NaHCO_3$ (42 g, 0,5 mol) em clorofórmio (350 ml) durante um período de 30 minutos. Depois da adição, a mistura de reação foi agitada a 0°C durante 1 hora, em seguida a 50°C durante à noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi tratado com água (50 ml). O sólido foi coletado por meio de filtração, lavado com água e recristalizado a partir de etanol para fornecer 6-nitro-4Hbenzo[1,4]oxazin-3-ona como um sólido amarelo-pálido (8 g, 41%).

6-Nitro-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

Uma solução de $BH_3 \cdot Me_2S$ em THF (2 M, 7,75 mL, 15,5 mmoles) foi adicionada em gotas a uma suspensão de 6-nitro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (0,6 g, 3,1 mmoles) em THF (10 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante à noite. A reação foi extinguida com MeOH (5 mL) a 0°C e em seguida água (20 mL) foi adicionada. A mistura foi extraída com Et_2O e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em Na_2SO_4 e concentradas para produzir 6-nitro-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina como um sólido vermelho (0,5 g, 89%) que foi empregado sem outra purificação.

4-Acetila-6-nitro-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

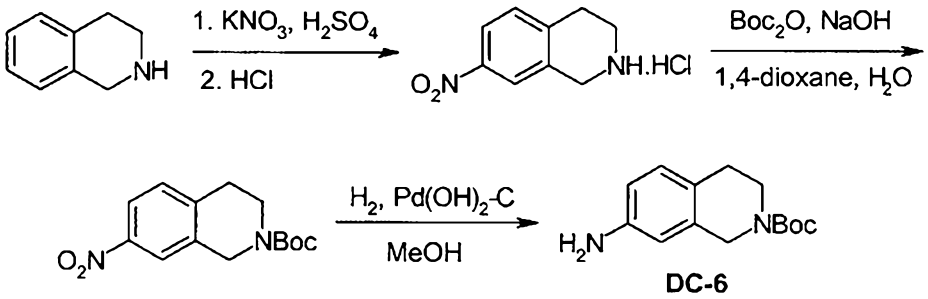
Sob agitação vigorosa em temperatura ambiente, cloreto de acetila (1,02 g, 13 mmoles) foi adicionado em gotas a um mistura de 6-nitro-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina (1,8 g, 10 mmoles) e $NaHCO_3$ (7,14 g, 85 mmoles) em CH_2Cl_2 (50 mL). Depois da adição, a reação foi agitada durante 1 hora a esta temperatura. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob vácuo. O resíduo foi tratado com Et_2O : hexano (1:2, 50 mL) sob agitação durante 30 minutos e em seguida filtrado para produzir 4-acetila-6-nitro-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina como um sólido amarelo-pálido (2 g, 90%).

DC-10; 4-Acetila-6-amino-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

Uma mistura de 4-acetila-6-nitro-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina (1,5 g, 67,6 mmoles) e Pd-C (10%, 100 mg) em EtOH (30 mL) foi agitada

sob H_2 (1 atm) durante à noite. O catalisador foi filtrado e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi tratado com HCl / MeOH para produzir cloridrato de 4-acetila-6-amino-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina (DC-10) como um sólido esbranquiçado (1,1 g, 85%). ^{1}H RMN (DMSO-*d6*) δ 10,12 (br s, 2H), 8,08 (br s, 1H), 6,90 - 7,03 (m, 2 H), 4,24 (t, *J* = 4,8 Hz, 2 H), 3,83 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 2,23 (s, 3 H); ESI-MS 192,1 m/z (MH^+).

Exemplo 10:



DC-6

Legenda: 1,4-dioxano

Cloridrato de 1,2,3,4-tetraidro-7-nitroisoquinolina

1,2,3,4-tetraidroisoquinolina (6,3 mL, 50,0 mmoles) foi adicionado em gotas a uma solução gelada agitada de H_2SO_4 concentrado (25 mL). KNO_3 (5,6 g, 55,0 mmoles) foi adicionado em porções, ao mesmo tempo que mantendo a temperatura abaixo de 5°C. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante à noite, cuidadosamente derramada em uma solução gelada de NH_4OH concentrado, e em seguida foi extraída três vezes com $CHCl_3$. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em Na_2SO_4 e concentradas. O óleo marrom escuro resultante foi apreendido em EtOH, resfriado em um banho de gelo e tratado com HCl concentrado. O precipitado amarelo foi coletado por meio de filtração e recristalizado a partir de metanol para produzir cloridrato de 1,2,3,4-tetraidro-7-nitroisoquinolina como sólido de amarelo (2,5 g, 23%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 9,86 (s, 2H), 8,22 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,11 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J* = 8,5Hz,1H), 4,38 (s, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,17 - 3,14 (m, 2H); HPLC tempo de retenção 0,51 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 179,0 m/z (MH^+).

3,4-Diidro-7-nitroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butila

Uma mistura de 1,2,3,4-tetraidro-7-nitroisoquinolina (2,5 g, 11,6

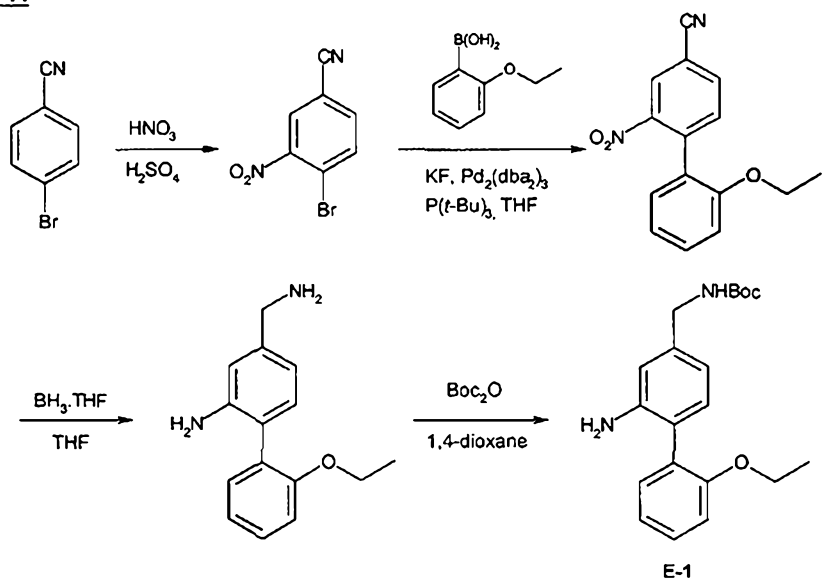
mmoles), 1,4-dioxano (24 mL), H_2O (12 mL) e 1N de NaOH (12 mL) foi resfriada em um banho de gelo, e Boc_2O (2,8 g, 12,8 mmoles) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2,5 horas, acidificada com uma solução de $KHSO_4$ a 5% em pH 2 - 3, e em seguida extraída com EtOAc. A camada orgânica foi secada em $MgSO_4$ e concentrada para produzir 3,4-diidro-7-nitroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butila (3,3 g, quant.), que foi empregado sem outra purificação. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,13 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 8,03 (dd, *J* = 8,4, 2,5 Hz, 1 H), 7,45 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 4,63 (s, 2H), 3,60 - 3,57 (m, 2H), 2,90 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H); HPLC tempo de retenção 3,51 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 279,2 m/z (MH^+).

DC-6; 7-Amino-3,4-diidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butila

$Pd(OH)_2$ (330,0 mg) foi adicionado a uma solução em agitação de 3,4-diidro-7-nitroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butila (3,3 g, 12,0 mmoles) em MeOH (56 mL) sob atmosfera de N_2. A mistura de reação foi agitada sob H_2 (1 atm) em temperatura ambiente durante 72 horas. O sólido foi removido por filtração através de Celite. O filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia de coluna (15-35% de EtOAc-Hexano) para fornecer 7-amino-3,4-diidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butila (DC-6) como um óleo rosa (2,0 g, 69%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 6,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,40 (dd, *J* = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,48 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,58 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H); HPLC tempo de retenção 2,13 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 249,0 m/z (MH^+).

Outras aminas

Exemplo 1:



E-1

Legenda: 1,4-dioxano

4-Bromo-3-nitrobenzonitrila

Em uma solução de 4-bromobenzonitrila (4,0 g, 22 mmoles) em H_2SO_4 concentrado (10 mL) foi adicionado em gotas a 0°C ácido nítrico (6 mL). A mistura de reação foi agitada a 0°C durante 30 minutos, e em seguida em temperatura ambiente durante 2,5 horas. A solução resultante foi derramada em gelo - água. O precipitado branco foi coletado por meio de filtração e lavado com água até que as lavagens tornarem-se neutras. O sólido foi recristalizado a partir de uma mistura de etanol/água (1 : 1, 20 mL) duas vezes para proporcionar 4-bromo-3-nitrobenzonitrila como um sólido cristalino branco (2,8 g, 56%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,54 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO-*d6*) δ 150,4, 137,4, 136,6, 129,6, 119,6, 117,0, 112,6; HPLC tempo de retenção 1,96 minutos, 10-100% de CH_3CN, gradiente de 5 minutos; ESI-MS 227,1 m/z (MH^+).

2'-Etóxi-2-nitrobifenila-4-carbonitrila

Um frasco de base arredondada de 50 mL foi carregado com 4-bromo-3-nitrobenzonitrila (1,0 g 4,4 mmoles), ácido 2-etoxifenilborônico (731 mg, 4,4 mmoles), $Pd_2(dba)_3$ (18 mg, 0,022 mmol) e fluoreto de potássio (786 mg, 13,5 mmoles). O vaso de reação foi evacuado e preenchido com argô-

nio. THF seco (300 mL) foi adicionado seguido pela adição de P(*t*-Bu)$_3$ (0,11 mL, 10% em peso em hexano). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos, e em seguida aquecida a 80°C durante 16 horas. Depois de resfriar em temperatura ambiente, a mistura resultante foi filtrada através de uma almofada de Celite e concentrada. 2'-Etóxi-2-nitrobifenila-4-carbonitrila foi isolado como um sólido amarelo (1,12 g, 95%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,51 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,08 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,91 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO-*d6*) δ 154,9, 149,7, 137,3, 137,2, 134,4, 131,5, 130,4, 128,4, 125,4, 121,8, 117,6, 112,3, 111,9, 64,1, 14,7; HPLC tempo de retenção 2,43 minutos, 10-100% de CH_3CN, gradiente de 5 minutos; ESI-MS 269,3 m/z (MH^+).

4-Aminometila-2'-etóxi-bifenila-2-ilamina

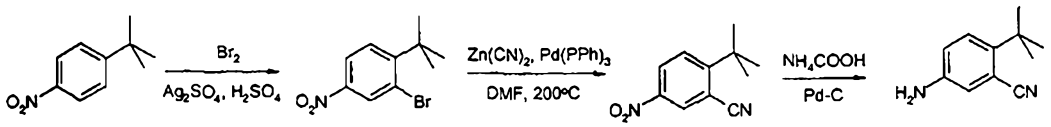
Em uma solução de 2'-etóxi-2-nitrobifenila-4-carbonitrila (500 mg, 1,86 mmol) em THF (80 mL) foi adicionada uma solução de BH_3·THF (5,6 mL, 10% em peso em THF, 5,6 mmoles) a 0°C durante 30 minutos. A mistura de reação foi agitada a 0°C durante 3 horas e em seguida em temperatura ambiente durante 15 horas. A solução de reação foi resfriada a 0°C, e uma mistura de H_2O/THF (3 mL) foi adicionada. Depois de ser agitada em temperatura ambiente durante 6 horas, o voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (100 mL) e extraída com 1N de HCl (2 x 100 mL). A fase aquosa foi basificada com solução de 1N de NaOH em pH 1 e extraída com EtOAc (3 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (50 mL), secadas em Na_2SO_4, filtradas e evaporadas. Depois de secar sob vácuo, 4-aminometila-2'-etóxi-bifenila-2-ilamina foi isolado como um óleo marrom (370 mg, 82%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 7,28 (dt, *J* = 7,2 Hz, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 7,2 Hz, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,96 (dt, *J* = 7,2 Hz, *J* = 0,9 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,57 (dd,*J* = 7,5 Hz, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,02 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,21 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H); HPLC tempo de retenção 1,54 minutos, 10-100% de CH_3CN, gradi-

ente de 5 minutos; ESI-MS 243,3 m/z (MH^+).

E-1; Éster *terc*-butílico de ácido (2-amino-2'-etóxi-bifenila-4-ilmetila)carbâmico

Uma solução de Boc_2O (123 mg, 0,565 mmol) em 1,4-dioxano (10 mL) foi adicionada durante um período de 30 minutos a uma solução de 4-aminometila-2'-etóxi-bifenila-2-ilamina (274 mg, 1,13 mmol) em 1,4-dioxano (10 mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. Os voláteis foram removidos em um evaporador giratório. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (sílica-gel, EtOAc-CH_2Cl_2, 1:4) para proporcionar éster *terc*-butílico de ácido (2-amino-2'-etóxi-bifenila-4-ilmetila)carbâmico (E-1) como um óleo amarelo-pálido (119 mg, 31%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 7,27 (m, 2H), 7,07 (dd, *J* = 7,2 Hz, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,95 (dt, *J* = 7,2 Hz, *J* = 0,9 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,45 (dd, *J* = 7,8 Hz, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,00 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,20 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); HPLC tempo de retenção 2,34 minutos, 10-100% de CH_3CN, gradiente de 5 minutos; ESI-MS 343,1 m/z (MH^+).

Exemplo 2:



E-2

2-Bromo-1-*terc*-butila-4-nitrobenzeno

Em uma solução de 1-*terc*-butila-4-nitrobenzeno (8,95 g, 50 mmoles) e sulfato de prata (10 g, 32 mmoles) em 50 mL de ácido sulfúrico a 90% foi adicionado em gotas bromo (7,95 g, 50 mmoles). A agitação foi continuada em temperatura ambiente durante à noite, e em seguida a mistura foi derramada em solução de sulfito de hidrogênio de sódio diluída e extraída com EtOAc três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas em $MgSO_4$. Depois da filtração, o filtrado foi concentrado para produzir 2-bromo-1-*terc*-t-butila-4-nitrobenzeno (12,7 g, 98%) que foi empregado sem outra purificação. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,47 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,11 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H),

1,57 (s, 9H); HPLC tempo de retenção 4,05 minutos, 10-100% de CH_3CN, gradiente de 5 minutos.

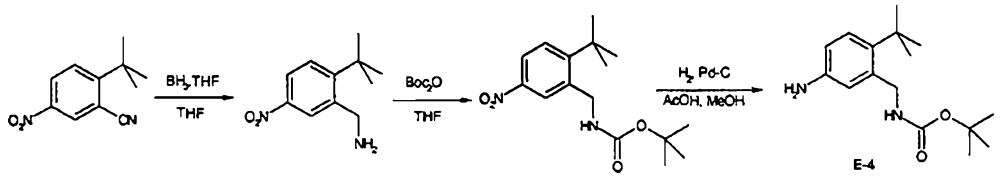
2-*terc*-Butila-5-nitrobenzonitrila

Em uma solução de 2-bromo-1-*terc*-butila-4-nitrobenzeno (2,13 g, 8,2 mmoles) e $Zn(CN)_2$, (70 mg, 6,56 mmoles) em DMF (10 mL) foi adicionado $Pd(PPh_3)_4$ (474 mg, 0,41 mmol) sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi aquecida em um vaso selado a 205°C durante 5 horas. Depois de resfriar em temperatura ambiente, a mistura foi diluída com água e extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas em $MgSO_4$. Depois da remoção de solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (0-10% de EtOAc-hexano) para produzir 2-*terc*-butila-5-nitrobenzonitrila (1,33 g, 80%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 1,60 (s, 9H); HPLC tempo de retenção 3,42 minutos, 10-100% de CH_3CN, gradiente de 5 minutos.

E-2; 2-*terc*-Butila-5-aminobenzonitrila

Em uma solução em refluxo de 2-*terc*-butila-5-nitrobenzonitrila (816 mg, 4,0 mmoles) em EtOH (20 mL) foi adicionado formato de amônio (816 mg, 12,6 mmoles), seguido por Pd-C a 10% (570 mg). A mistura de reação foi refluxada durante 90 minutos adicionais, resfriada em temperatura ambiente e filtrada através de Celite. O filtrado foi concentrado para produzir 2-*terc*-butila-5-aminobenzonitrila (E-2) (630 mg, 91%) que foi empregado sem outra purificação. HPLC tempo de retenção 2,66 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 175,2 m/z (MH^+).

Exemplo 3:



(2-*terc*-Butila-5-nitrofenila)metanamina

Em uma solução de 2-*terc*-butila-5-nitrobenzonitrila (612 mg, 3,0 mmoles) em THF (10 mL), foi adicionada uma solução de BH_3·THF (12 mL, 1M em THF, 12,0 mmoles) sob nitrogênio. A mistura de reação foi agitada

durante à noite a 70°C e resfriada a 0°C. Metanol (2 mL) foi adicionado seguido pela adição de 1N de HCl (2 mL). Depois de refluxar durante 30 minutos, a solução foi diluída com água e extraída com EtOAc. A camada aquosa foi basificada com 1N de NaOH e extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas em Mg_2SO_4. Depois da remoção de solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (0-10% de MeOH-CH_2Cl_2) para produzir (2-*terc*-butila-5-nitrofenila)metanamina (268 mg, 43%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,54 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,99 (dd, *J* = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 2,00 (t, *J* = 2,1 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H); HPLC tempo de retenção 2,05 minutos, 10-100% de CH_3CN, gradiente de 5 minutos; ESI-MS 209,3m/z (MH^+).

2-*terc*-Butila-5-nitrobenzilcarbamato de *terc*-butila

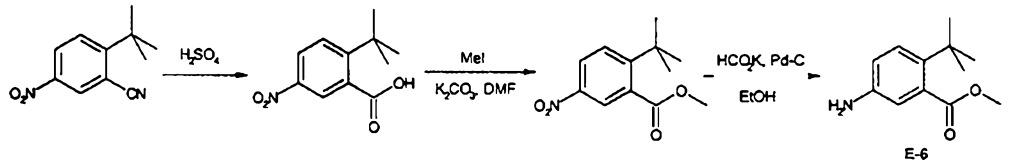
Uma solução de (2-*terc*-butila-5-nitrofenila)metanamina (208 mg, 1 mmol) e Boc_2O (229 mg, 1,05 mmol) em THF (5mL) foi refluxada durante 30 minutos. Depois de resfriar em temperatura ambiente, a solução foi diluída com água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas em $MgSO_4$. Depois da filtração, o filtrado foi concentrado para produzir 2-*terc*-butila-5-nitrobenzilcarbamato de *terc*-butila (240 mg, 78%) que foi empregado sem outra purificação. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,26 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,48 (s, 18H); HPLC tempo de retenção 3,72 minutos, 10-100% de CH_3CN, gradiente de 5 minutos.

E-4; 2-*terc*-Butila-5-aminobenzilcarbamato de *terc*-butila

Em uma solução de 2-*terc*-butila-5-nitrobenzilcarbamato de *terc*-butila (20 mg, 0,065 mmol) em 5% de AcOH-MeOH (1 mL) foi adicionado Pd-C a 10% (14 mg) sob atmosfera de nitrogênio. A mistura foi agitada sob H_2 (1 atm) em temperatura ambiente durante 1 hora. O catalisador foi removido por meio de filtração através de Celite, e o filtrado foi concentrado para produzir 2-*terc*-butila-5-aminobenzilcarbamato de *terc*-butila (E-4) que foi empregado sem outra purificação. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,09 (d, J =

8,5 Hz, 1 H), 6,62 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 8,5,2,6 Hz, 1H), 4,61 (br s, 1H), 4,40 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 4,15 (br s, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,29 (s, 9H); HPLC tempo de retenção 2,47 minutos, 10-100% de CH_3CN, gradiente de 5 minutos; ESI-MS 279,3 m/z (MH^+).

Exemplo 4:



Ácido 2-*terc*-butila-5-nitrobenzóico

Uma solução de 2-*terc*-butila-5-nitrobenzonitrila (204 mg, 1 mmol) em 5 mL de H_2SO_4 a 75% foi submetida ao ciclo de desinfecção a 200°C durante 30 minutos. A mistura de reação foi derramada em gelo, extraída com EtOAc, lavada com salmoura e secada em $MgSO_4$. Depois da filtração, o filtrado foi concentrado para produzir ácido 2-*terc*-butila-5-nitrobenzóico (200 mg, 90%) que foi empregado sem outra purificação. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H) 1,51 (s, 9H); HPLC tempo de retenção 2,97 minutos, 10-100% de CH_3CN, gradiente de 5 minutos.

2-*terc*-Butila-5-nitrobenzoato de metila

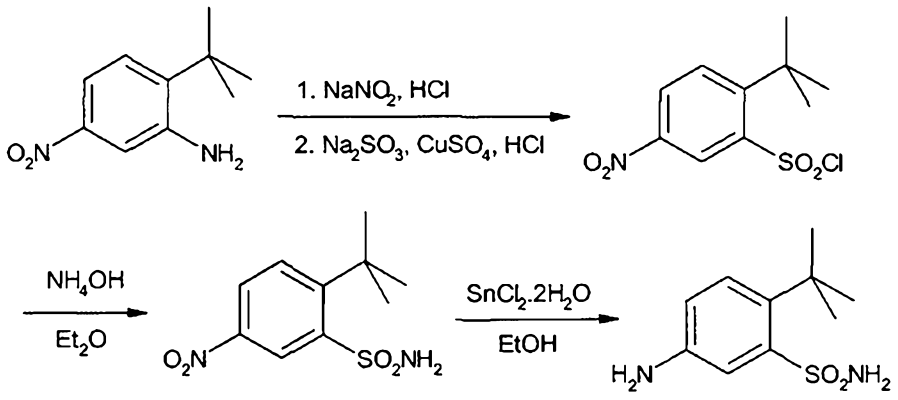
A uma mistura de ácido 2-*terc*-butila-5-nitrobenzóico (120 mg, 0,53 mmol) e K_2CO_3 (147 mg, 1,1 mmol) em DMF (5,0 mL) foi adicionado CH_3I (40 μL, 0,64 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos, diluída com água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas em $MgSO_4$. Depois da filtração, o filtrado foi concentrado para produzir 2-*terc*-butila-5-nitrobenzoato de metila que foi empregado sem outra purificação. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,17 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

E-6; 2-*terc*-Butila-5-aminobenzoato de metila

Em uma solução em refluxo 2-*terc*-butila-5-nitrobenzoato (90 mg, 0,38 mmol) em EtOH (2,0 mL) foi adicionado formato de potássio (400 mg, 4,76 mmoles) em água (1 mL), seguido pela adição de 20 mg de Pd-C a

10%. A mistura de reação foi refluxada durante 40 minutos adicionais, resfriada em temperatura ambiente e filtrada através de Celite. O filtrado foi concentrado para produzir 2-*terc*-butila-5-aminobenzoato de metila (E-6) (76 mg, 95%) que foi empregado sem outra purificação. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 8,6,2,7 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,34 (s, 9H); HPLC tempo de retenção 2,19 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 208,2 m/z (MH^+).

Exemplo 5:



E-7

Cloreto de 2-*terc*-butila-5-nitrobenzeno-1-sulfonila

Uma suspensão de 2-*terc*-butila-5-nitrobenzenamina (0,971 g, 5 mmoles) em HCl concentrado (5 mL) foi resfriada a 5-10°C e uma solução de $NaNO_2$ (0,433 g, 6,3 mmoles) em H_2O (0,83 mL) foi adicionada em gotas. A agitação foi continuada durante 0,5 hora, depois que a mistura foi filtrada a vácuo. O filtrado foi adicionado, simultaneamente com uma solução de Na_2SO_3 (1,57 g, 12,4 mmoles) em H_2O (2,7 mL), a uma solução agitada de $CuSO_4$ (0,190 g, 0,76 mmol) e Na_2SO_3 (1,57 g, 12,4 mmoles) em HCl (11,7 mL) e H_2O (2,7 mL) a 3-5°C. A agitação foi continuada durante 0,5 hora e o precipitado resultante foi filtrado, lavado com água e secado para produzir cloreto de 2-*terc*-butila-5-nitrobenzeno-1-sulfonila (0,235 g, 17%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 9,13 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 1,59 (s, 9H).

2-*terc*-Butila-5-nitrobenzeno-1-sulfonamida

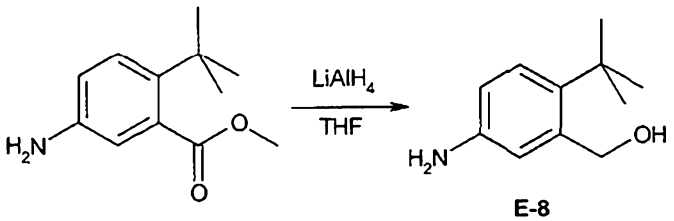
Em uma solução de cloreto de 2-*terc*-butila-5-nitrobenzeno-1-sulfonila (100 mg, 0,36 mmol) em éter (2 mL) foi adicionado NH_4OH aquoso

(128 μL, 3,6 mmoles) a 0°C. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante à noite, diluída com água e extraída com éter. Os extratos de éter combinados foram lavados com salmoura e secados em Na_2SO_4. Depois da remoção de solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (0-50% de EtOAc-hexano) para produzir 2-*terc*-butila-5-nitrobenzeno-1-sulfonamida (31,6 mg, 34%).

E-7; 2-*terc*-Butila-5-aminobenzeno-1-sulfonamida

Uma solução de 2-*terc*-butila-5-nitrobenzeno-1-sulfonamida (32 mg, 0,12 mmol) e $SnCl_2 2H_2O$ (138 mg, 0,61 mmol) em EtOH (1,5 mL) foi aquecida em forno de microondas a 100°C durante 30 minutos. A mistura foi diluída com EtOAc e água, basificada com $NaHCO_3$ saturado e filtrada através de Celite. A camada orgânica foi separada a partir de água e secada em Na_2SO_4. O solvente foi removido por evaporação para fornecer 2-*terc*-butila-5-aminobenzeno-1-sulfonamida (E-7) (28 mg, 100%) que foi empregado sem outra purificação. HPLC tempo de retenção 1,99 minuto, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 229,3 m/z (MH^+).

Exemplo 6:

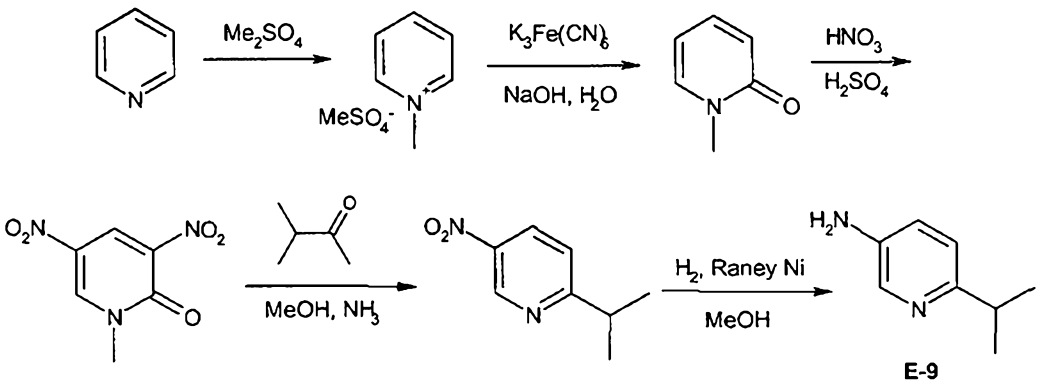


E-8

E-8; (2-*terc*-Butila-5-aminofenila)metanol

Em uma solução de 2-*terc*-butila-5-aminobenzoato de metila (159 mg, 0,72 mmol) em THF (5 mL) foi adicionado em gotas $LiAlH_4$ (1,4 mL, 1M em THF, 1,4 mmol) a 0°C. A mistura de reação foi refluxada durante 2 horas, diluída com H_2O e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas em $MgSO_4$. Depois da filtração, o filtrado foi concentrado para produzir (2-*terc*-butila-5-aminofenila)metanol (E-8) (25 mg, 20%) que foi empregado sem outra purificação. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 1,36 (s, 9H).

Exemplo 7:



E-9

Legenda: Ni de Raney

Sal de ácido sulfúrico de monometila de 1-metila-piridínio metil sulfato (30 mL, 39,8 g, 0,315 mol) foi adicionado em gotas a piridina seca (25,0 g, 0,316 mol) adicionada em gotas. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos, em seguida a 100°C durante 2 horas. A mistura foi resfriada em temperatura ambiente para produzir sal de ácido sulfúrico de monometila de 1-metila-piridínio bruto (64,7 g, quant.) que foi empregado sem outra purificação.

1-Metila-2-piridona

Uma solução de sal de ácido sulfúrico de monometila de 1-metila-piridínio (50 g, 0,243 mol) em água (54 mL) foi resfriada a 0°C. Soluções separadas de ferricianeto de potássio (160 g, 0,486 mol) em água (320 mL) e hidróxido de sódio (40 g, 1,000 mol) em água (67 mL) foram preparadas e adicionadas em gotas a partir de dois funis separadores à solução bem agitada de sal de ácido sulfúrico de monometila de 1-metila-piridínio, a uma tal taxa em que a temperatura da mistura de reação não subisse acima de 10°C. A taxa de adição destas duas soluções foi regulado de forma que toda a solução de hidróxido de sódio foi introduzida na mistura de reação quando metade da solução de cianeto férrica de potássio foi adicionada. Depois que adição foi concluída, a mistura de reação foi permitida aquecer em temperatura ambiente e agitada durante à noite. Carbonato de sódio seco (91,6 g) foi adicionado, e a mistura foi agitada durante 10 minutos. A camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (100 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram secadas e concentradas para

produzir 1-metila-2-piridona (25,0 g, 94%) que foi empregado sem outra purificação.

1-Metila-3,5-dinitro-2-piridona

1-Metila-2-piridona (25,0 g, 0,229 mol) foi adicionado ao ácido sulfúrico (500 mL) a 0°C. Depois de agitar durante 5 minutos, ácido nítrico (200 mL) foi adicionado em gotas a 0°C. Depois da adição, a temperatura de reação foi elevada lentamente para 100°C, e em seguida mantida durante 5 horas. A mistura de reação foi derramada em gelo, basificada com carbonato de potássio em pH 8 e extraída com CH_2Cl_2 (100 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em Na_2SO_4 e concentradas para produzir 1-metila-3,5-dinitro-2-piridona (12,5 g, 28%) que foi empregado sem outra purificação.

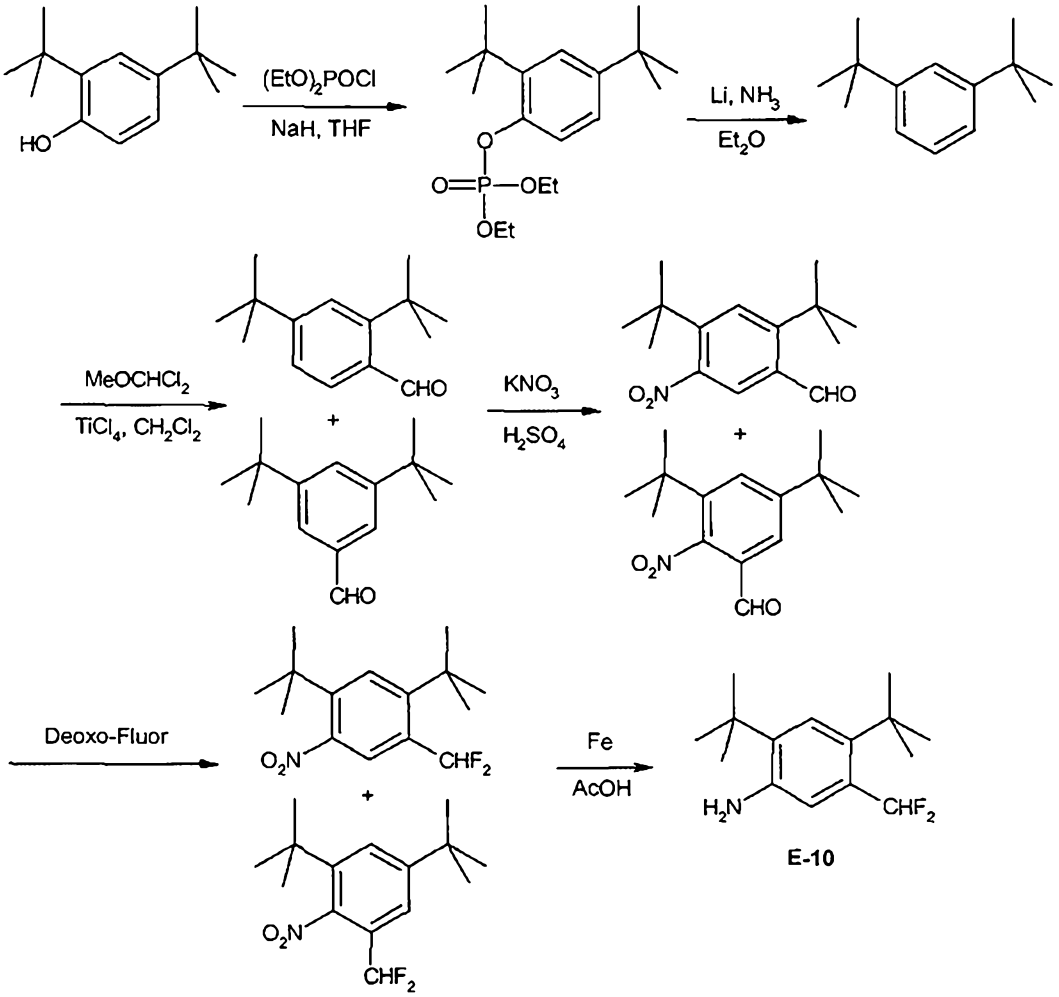
2-Isopropila-5-nitro-piridina

Em uma solução de 1-metila-3,5-dinitro-2-piridona (8,0 g, 40 mmoles) em álcool metílico (20 mL) foi adicionado em gotas 3-metila-2-butanona (5,1 mL, 48 mmoles), seguido por solução de amônia em álcool metílico (10,0 g, 17%, 100 mmoles). A mistura de reação foi aquecida a 70°C durante 2,5 horas sob pressão atmosférica. O solvente foi removido sob vácuo e o óleo residual foi dissolvido em CH_2Cl_2, e em seguida filtrado. O filtrado foi secado em Na_2SO_4 e concentrado para proporcionar 2-isopropila-5-nitro-piridina (1,88 g, 28%).

E-9; 2-Isopropila-5-amino-piridina

2-Isopropila-5-nitro-piridina (1,30 g, 7,82 mmoles) foi dissolvido em álcool metílico (20 mL) e Ni de Raney (0,25 g) foi adicionado. A mistura foi agitada sob H_2 (1 atm) em temperatura ambiente durante 2 horas. O catalisador foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob vácuo para produzir 2-isopropila-5-amino-piridina (E-9) (0,55 g, 52%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 8,05 (s, 1 H), 6,93 - 6,99 (m, 2 H), 3,47 (br s, 2 H), 2,92 - 3,02 (m, 1 H), 1,24 - 1,26 (m, 6 H). ESI-MS 137,2 m/z (MH^+).

Exemplo 8:



E-10

Legenda: Desoxo-Flúor

Éster dietílico de éster de 2,4-di-*terc*-butila-fenila de ácido fósfórico

Em uma suspensão de NaH (60% em óleo mineral, 6,99 g, 174,7 mmoles) em THF (350 mL) foi adicionada em gotas uma solução de 2,4-di-*terc*-butilfenol (35 g, 169,6 mmoles) em THF (150 mL) a 0°C. A mistura foi agitada a 0°C durante 15 minutos e em seguida éster dietílico de ácido fosforoclorídico (30,15 g, 174,7 mmoles) foi adicionado em gotas a 0°C. Depois da adição, a mistura foi agitada a esta temperatura durante 15 minutos. A reação foi extingüida com NH_4Cl saturado (300 mL). A camada orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com Et_2O (350 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em Na_2SO_4 anidroso e concentradas sob vácuo para produzir éster dietílico de ácido 2,4-di-*terc*-butila-fenila de ácido fosfórico bruto como um óleo amarelo (51 g,

contaminado com um pouco de óleo mineral) que foi diretamente empregado na próxima etapa.

1,3-Di-*terc*-butila-benzeno

Em NH_3 (líquido, 250 mL) foi adicionada uma solução de éster dietílico de ácido de 2,4-di-*terc*-butila-fenila de ácido fosfórico (51 g, bruto a partir da última etapa, aproximadamente 0,2 mol) em Et_2O (anidroso, 150 mL) a -78 C sob atmosfera de N_2. Metal lítio foi adicionado à solução em pequenos pedaços até que uma cor azul persistisse. A mistura de reação foi agitada a -78 C durante 15 minutos e em seguida extinguida com solução de NH_4Cl saturada até que a mistura torna-se incolor. NH_3 líquido foi evaporado e o resíduo foi dissolvido em água, extraído com Et_2O (300 mL x 2). As fases orgânicas combinadas foram secadas em Na_2SO_4 e concentradas para produzir 1,3-di-*terc*-butila-benzeno bruto como um óleo amarelo (30,4 g, 94% durante 2 etapas, contaminado com um pouco de óleo mineral) que foi diretamente empregado na próxima etapa.

2,4-Di-*terc*-butila-benzaldeído e 3,5-di-*terc*-butila-benzaldeído

Em uma solução agitada de 1,3-di-*terc*-butila-benzeno (30 g, 157,6 mmoles) em CH_2Cl_2 seco (700 mL) foi adicionado $TiCl_4$ (37,5 g, 197 mmoles) a 0°C, e seguido por adição em gotas de $MeOCHCl_2$ (27,3 g, 236,4 mmoles). A reação foi permitida aquecer em temperatura ambiente e agitada durante 1 hora. A mistura foi derramada em gelo - água e extraída com CH_2Cl_2. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com $NaHCO_3$ e salmoura, secadas em Na_2SO_4 e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (éter de petróleo) para produzir uma mistura de 2,4-di-*terc*-butila-benzaldeído e 3,5-di-*terc*-butila-benzaldeído (21 g, 61%).

2,4-Di-*terc*-butila-5-nitro-benzaldeído e 3,5-di-*terc*-butila-2-nitro-benzaldeído

Em uma mistura de 2,4-di-*terc*-butila-benzaldeído e 3,5-di-*terc*-butila-benzaldeído em H_2SO_4 (250 mL) foi adicionado KNO_3 (7,64 g, 75,6 mmoles) em porções a 0°C. A mistura de reação foi agitada a esta temperatura durante 20 minutos e em seguida derramada em gelo moído. A mistura foi basificada com solução de NaOH em pH 8 e extraída com Et_2O (10 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura

e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (éter de petróleo) para produzir uma mistura de 2,4-di-*terc*-butila-5-nitro-benzaldeído e 3,5-di-*terc*-butila-2-nitro-benzaldeído (2 : 1 por RMN) como um sólido amarelo (14,7 g, 82%). Depois de outra purificação por cromatografia de coluna (éter de petróleo), 2,4-di-*terc*-butila-5-nitrobenzaldeído (2,5 g, contém 10% de 3,5-di-*terc*-butila-2-nitro-benzaldeído) foi isolado.

1,5-Di-*terc*-butila-2-difluorometila-4-nitro-benzeno e 1,5-di-*terc*-butila-3-difluorometila-2-nitro-benzeno

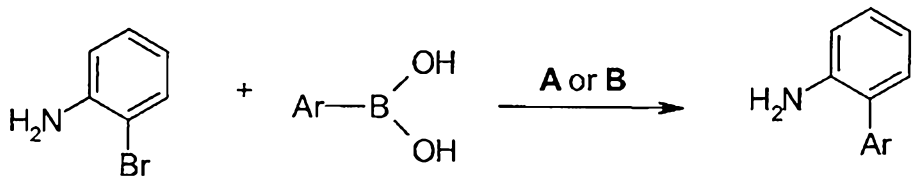
2,4-Di-*terc*-butila-5-nitro-benzaldeído (2,4 g, 9,11 mmoles, contaminado com 10 % de 3,5-di-*terc*-butila-2-nitro-benzaldeído) em solução de deoxoflúor líquida foi agitado em temperatura ambiente durante 5 horas. A mistura de reação foi derramada em solução de $NaHCO_3$ saturada resfriada e extraída com diclorometano. Os organicos combinados foram secados em Na_2SO_4, concentrados e purificados por cromatografia de coluna (éter de petróleo) para produzir 1,5-di-*terc*-butila-2-difluorometila-4-nitro-benzeno (1,5 g) e uma mistura de 1,5-di-*terc*-butila-2-difluorometila-4-nitro-benzeno e 1,5-di-*terc*-butila-3-difluorometila-2-nitro-benzeno (0,75 g, contém 28% de 1,5-di-*terc*-butila-3-difluorometila-2-nitro-benzeno).

E-10; 1,5-di-*terc*-butila-2-difluorometila-4-amino-benzeno

Em uma suspensão de pó de ferro (5,1 g, 91,1 mmoles) em ácido acético a 50% (25 ml) foi adicionado 1,5-di-*terc*-butila-2-difluorometila-4-nitro-benzeno (1,3 g, 4,56 mmoles). A mistura de reação foi aquecida a 115°C durante 15 minutos. O sólido foi filtrado, lavado com ácido acético e CH_2Cl_2. O filtrado combinado foi concentrado e tratado com HCl/MeOH. O precipitado foi coletado por meio de filtração, lavado com MeOH e secado para produzir sal de HCl de 1,5-di-*terc*-butila-2-difluorometila-4-amino-benzeno (E-10) como um sólido branco (1,20 g, 90%). ^{1}H RMN (DMSO-*d6*) δ 7,35 - 7,70 (t, J = 53,7 Hz, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 1,33 - 1,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H); ESI-MS 256,3 m/z (MH^+).

Exemplo 9

Esquema geral:



A) $Pd(PPh_3)_4$, K_2CO_3, H_2O, THF; B) $Pd_2(dba)_3$, $P(tBu)_3$, KF, THF

Método A

Em um frasconete de 2 dracmas, 2-bromoanilina (100 mg, 0,58 mmol) e o ácido arilborônico correspondente (0,82 mmol) foram dissolvidos em THF (1 mL). H_2O (500 μL) foi adicionado seguido por K_2CO_3 (200 mg, 1,0 mmol) e $Pd(PPh_3)_4$ (100 mg, 0,1 mmol). O frasco foi purgado com argônio e selado. O frasco foi em seguida aquecido a 75°C durante 18 horas. A amostra bruta foi diluída em EtOAc e filtrada através de um tampão de sílica-gel. Os orgânicos foram concentrados por Savant Speed-vac. A amina bruta foi empregada sem outra purificação.

Método B

Em um frasco de 2 dracmas, o ácido arilborônico correspondente (0,58 mmol) foi adicionado seguido por KF (110 mg, 1,9 mmol). Os sólidos foram suspensos em THF (2 mL), e em seguida 2-bromoanilina (70 μL, 0,58 mmol) foi adicionada. O frasco foi purgado com argônio durante 1 minuto. $P(^tBu)_3$ (100 μL, solução a 10% em hexano) foi adicionado seguido por $Pd_2(dba)_3$ (900 μL, 0,005 M em THF). O frasco foi purgado novamente com argônio e selado. O frasco foi agitado em um agitador orbital em temperatura ambiente durante 30 minutos e aquecido em um bloco de aquecimento a 80°C durante 16 horas. O frasco foi em seguida resfriado a 20°C e a suspensão foi passada através de uma almofada de Celite. A almofada foi lavada com EtOAc (5 mL). Os orgânicos foram combinados e concentrados sob vácuo para produzir uma amina bruta que foi empregada sem outra purificação.

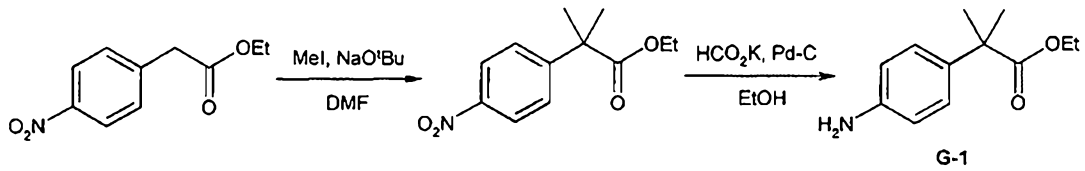
A tabela abaixo inclui as aminas feitas seguindo o esquema geral acima.

Produto	Nome	Método
F-1	4'-Metila-bifenila-2-ilamina	A
F-2	3'-Metila-bifenila-2-ilamina	A
F-3	2'-Metila-bifenila-2-ilamina	A
F-4	2',3'-Dimetila-bifenila-2-ilamina	A
F-5	(2'-Amino-bifenila-4-ila)-metanol	A
F-6	N*4'*,N*4'*-Dimetila-bifenila-2,4'-diamina	B
F-7	2'-Trifluorometila-bifenila-2-ilamina	B
F-8	(2'-Amino-bifenila-4-ila)-acetonitrila	A
F-9	4'-Isobutila-bifenila-2-ilamina	A
F-10	3'-Trifluorometila-bifenila-2-ilamina	B
F-11	2-Piridin-4-ila-fenilamina	B
F-12	2-(1H-Indol-5-ila)-fenilamina	B
F-13	3',4'-Dimetila-bifenila-2-ilamina	A
F-14	4'-Isopropila-bifenila-2-ilamina	A
F-15	3'-Isopropila-bifenila-2-ilamina	A
F-16	4'-Trifluorometila-bifenila-2-ilamina	B
F-17	4'-Metóxi-bifenila-2-ilamina	B
F-18	3'-Metóxi-bifenila-2-ilamina	B
F-19	2-Benzo[1,3]dioxol-5-ila-fenilamina	B
F-20	3'-Etóxi-bifenila-2-ilamina	B
F-21	4'-Etóxi-bifenila-2-ilamina	B
F-22	2'-Etóxi-bifenila-2-ilamina	B
F-23	4'-Metilsulfanila-bifenila-2-ilamina	B
F-24	3',4'-Dimetóxi-bifenila-2-ilamina	B
F-25	2',6'-Dimetóxi-bifenila-2-ilamina	B
F-26	2',5'-Dimetóxi-bifenila-2-ilamina	B
F-27	2',4'-Dimetóxi-bifenila-2-ilamina	B
F-28	5'-Cloro-2'-metóxi-bifenila-2-ilamina	B
F-29	4'-Trifluorometóxi-bifenila-2-ilamina	B
F-30	3'-Trifluorometóxi-bifenila-2-ilamina	B
F-31	4'-Fenóxi-bifenila-2-ilamina	B
F-32	2'-Fluoro-3'-metóxi-bifenila-2-ilamina	B
F-33	2'-Fenóxi-bifenila-2-ilamina	B
F-34	2-(2,4-Dimetóxi-pirimidin-5-ila)-fenilamina	B

Produto	Nome	Método
F-35	5'-Isopropila-2'-metóxi-bifenila-2-ilamina	B
F-36	2'-Trifluorometóxi-bifenila-2-ilamina	B
F-37	4'-Fluoro-bifenila-2-ilamina	B
F-38	3'-Fluoro-bifenila-2-ilamina	B
F-39	2'-Fluoro-bifenila-2-ilamina	B
F-40	2'-Amino-bifenila-3-carbonitrila	B
F-41	4'-Fluoro-3'-metila-bifenila-2-ilamina	B
F-42	4'-Cloro-bifenila-2-ilamina	B
F-43	3'-Cloro-bifenila-2-ilamina	B
F-44	3',5'-Difluoro-bifenila-2-ilamina	B
F-45	2',3'-Difluoro-bifenila-2-ilamina	B
F-46	3',4'-Difluoro-bifenila-2-ilamina	B
F-47	2',4'-Difluoro-bifenila-2-ilamina	B
F-48	2',5'-Difluoro-bifenila-2-ilamina	B
F-49	3'-Cloro-4'-fluoro-bifenila-2-ilamina	B
F-50	3',5'-Dicloro-bifenila-2-ilamina	B
F-51	2',5'-Dicloro-bifenila-2-ilamina	B
F-52	2',3'-Dicloro-bifenila-2-ilamina	B
F-53	3',4'-Dicloro-bifenila-2-ilamina	B
F-54	Éster metílico de ácido 2'-amino-bifenila-4-carboxílico	B
F-55	Éster metílico de ácido 2'-amino-bifenila-3-carboxílico	B
F-56	2'-Metilsulfanila-bifenila-2-ilamina	B
F-57	N-(2'-Amino-bifenila-3-ila)-acetamida	B
F-58	4'-Metanossulfinila-bifenila-2-ilamina	B
F-59	2',4'-Dicloro-bifenila-2-ilamina	B
F-60	4'-Metanossulfonila-bifenila-2-ilamina	B
F-61	Éster isopropílico de ácido 2'-amino-bifenila-2-carboxílico	B
F-62	2-Furan-2-ila-fenilamina	B
F-63	1-[5-(2-Amino-fenila)-tiofen-2-ila]-etanona	B
F-64	2-Benzo[b]tiofen-2-ila-fenilamina	B
F-65	2-Benzo[b]tiofen-3-ila-fenilamina	B
F-66	2-Furan-3-ila-fenilamina	B

Produto	Nome	Método
F-67	2-(4-Metila-tiofen-2-ila)-fenilamina	B
F-68	5-(2-Amino-fenila)-tiofeno-2-carbonitrila	B

Exemplo 10:



G-1

2-(4-Nitrofenila)-2-metilpropanoato de etila

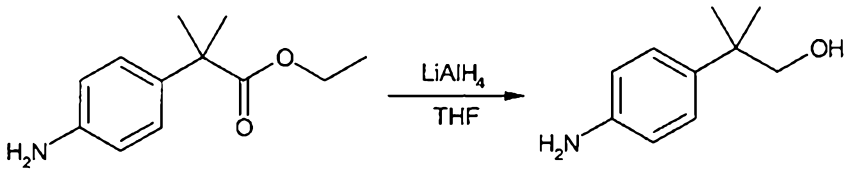
t-Butóxido de sódio (466 mg, 4,85 mmoles) foi adicionado a DMF (20 mL) a 0°C. A solução obscura foi re-esfriada a 5°C. 4-Nitrofenilacetato de etila (1,0 g, 4,78 mmoles) foi adicionado. A suspensão roxa foi resfriado a 5°C e iodeto de metila (0,688 mL, 4,85 mmoles) foi adicionada durante 40 minutos. A mistura foi agitada a 5-10°C durante 20 minutos, e em seguida re-carregada com t-butóxido de sódio (466 mg, 4,85 mmoles) e iodeto de metila (0,699 mL, 4,85 mmoles). A mistura foi agitada a 5-10°C durante 20 minutos e uma terceira carga de t-butóxido de sódio (47 mg, 0,48 mmol) foi adicionada seguida por iodeto de metila (0,057 mL, 0,9 mmol). Acetato de etila (100 mL) e HCl (0,1 N, 50 mL) foram adicionados. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura e secada em Na_2SO_4. Depois da filtração, o filtrado foi concentrado para fornecer 2-(4-nitrofenila)-2-metilpropanoato de etila (900 mg, 80%) que foi empregado sem outra purificação.

G-1; 2-(4-Aminofenila)-2-metilpropanoato de etila

Uma solução de 2-(4-nitrofenila)-2-metilpropanoato de etila (900 mg, 3,8 mmoles) em EtOH (10 mL) foi tratada com Pd-C a 10% (80 mg) e aquecida a 45°C. Uma solução de formato de potássio (4,10 g, 48,8 mmoles) em H_2O (11 mL) foi adicionada em um período de 15 minutos. A mistura de reação foi agitada a 65°C durante 2 horas e em seguida tratada com 300 mg adicionais de Pd/C. A reação foi agitada durante 1,5 hora e em seguida filtrada através de Celite. O volume de solvente foi reduzido por aproximadamente 50% sob pressão reduzida e extraído com EtOAc. As camadas orgânicas foram secadas em Na_2SO_4 e o solvente foi removido sob pressão re-

duzida para produzir 2-(4-aminofenila)-2-metilpropanoato de etila (G-1) (670 mg, 85%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,14 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,65 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,10 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,53 (s, 6H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Exemplo 11:

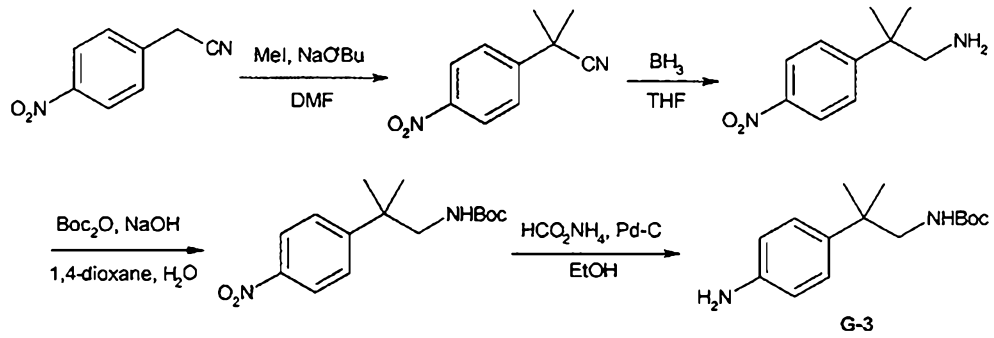


G-1 G-2

G-2; 2-(4-Aminofenila)-2-metilpropan-1-ol

Uma solução de 2-(4-aminofenila)-2-metilpropanoato de etila (30 mg, 0,145 mmol) em THF (1 mL) foi tratada com $LiAlH_4$ (solução de 1M em THF, 0,226 mL, 0,226 mmol) a 0°C e agitada durante 15 minutos. A reação foi tratada com 0,1N de NaOH, extraída com EtOAc e as camadas orgânicas foram secadas em Na_2SO_4. O solvente foi removido sob pressão reduzida para produzir 2-(4-aminofenila)-2-metilpropan-1-ol (G-2) que foi empregada sem outra purificação: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 1,28 (s, 6H).

Exemplo 12:



G-3

Legenda: 1,4-dioxano

2-Metila-2-(4-nitrofenila)propanonitrila

Uma suspensão de *terc*-butóxido de sódio (662 mg, 6,47 mmoles) em DMF (20 mL) a 0°C, foi tratado com 4-nitrofenilacetonitrila (1000 mg, 6,18 mmoles) e agitada durante 10 minutos. Iodeto de metila (400 μL, 6,47 mmoles) foi adicionado em gotas durante 15 minutos. A solução foi agitada a 0-10°C durante 15 minutos e em seguida em temperatura ambiente durante 15 minutos adicionais. A esta solução roxa foi adicionado *terc*-butóxido de

sódio (662 mg, 6,47 mmoles) e a solução foi agitada durante 15 minutos. Iodeto de metila (400 μL, 6,47 mmoles) foi adicionado em gotas durante 15 minutos e a solução foi agitada durante à noite. Terc-butóxido de sódio (192 mg, 1,94 mmoles) foi adicionado e a reação foi agitada a 0°C durante 10 minutos. Iodeto de metila (186 μL, 2,98 mmoles) foi adicionado e a reação foi agitada durante 1 hora. A mistura de reação foi em seguida dividida entre 1N de HCl (50 mL) e EtOAc (75 mL). A camada orgânica foi lavada com 1 N de HCl e salmoura, secada em Na_2SO_4 e concentrada para produzir 2-metila-2-(4-nitrofenila)propanonitrila como um sólido ceroso verde (1,25 g, 99%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,24 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 1,77 (s, 6H).

2-Metila-2-(4-nitrofenila)propan-1-amina

Em uma solução resfriada de 2-metila-2-(4-nitrofenila)propanonitrila (670 mg, 3,5 mmoles) em THF (15 mL) foi adicionado BH_3 (1M em THF, 14 mL, 14 mmoles) em gotas a 0°C. A mistura foi aquecida em temperatura ambiente e aquecida a 70°C durante 2 horas. Solução de 1N de HCl (2 mL) foi adicionada, seguida pela adição de NaOH até pH > 7. A mistura foi extraída com éter e extrato de éter foi concentrado para produzir 2-metila-2-(4-nitrofenila)propan-1-amina (610 mg, 90%) que foi empregado sem outra purificação. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 2,89 (s, 2H), 1,38 (s, 6H).

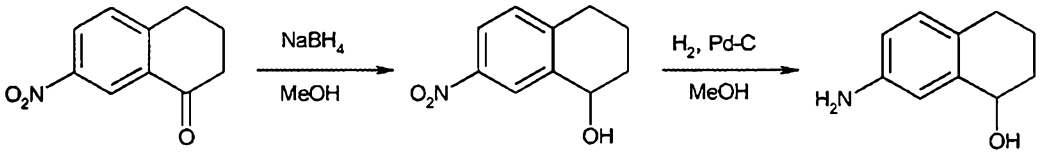
2-Metila-2-(4-nitrofenila)propilcarbamato de *terc*-butila

Em uma solução resfriada de 2-metila-2-(4-nitrofenila)propan-1-amina (600 mg, 3,1 mmoles) e 1N de NaOH (3 mL, 3 mmoles) em 1,4-dioxano (6 mL) e água (3 mL) foi adicionado Boc_2O (742 mg, 3,4 mmoles) a 0°C. A reação foi permitida aquecer em temperatura ambiente e agitada durante à noite. A reação foi tornada acídica com solução de $KHSO_4$ a 5% e em seguida extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada em $MgSO_4$ e concentrada para produzir 2-metila-2-(4nitrofenila)propilcarbamato de *terc*-butila (725 mg, 80%) que foi empregado sem outra purificação. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,31 - 1,29 (m, 15H).

G-3; 2-Metila-2-(4-aminofenila)propilcarbamato de *terc*-butila

Em uma solução em refluxo de 2-metila-2-(4-nitrofenila)propilcarbamato de *terc*-butila (725 mg, 2,5 mmoles) e formato de amônio (700 mg, 10,9 mmoles) em EtOH (25 mL) foi adicionado Pd-5% em peso em carbono (400 mg). A mistura foi refluxada durante 1 hora, resfriada e filtrada através de Celite. O filtrado foi concentrado para produzir 2-metila-2-(4-aminofenila)propilcarbamato de *terc*-butila (G-3) (550 mg, 83%) que foi empregado sem outra purificação. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 6,99 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,49 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,01 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,12 (s, 6H); HPLC tempo de retenção 2,02 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 265,2 m/z (MH^+).

Exemplo 13:



H-1

7-Nitro-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-ol

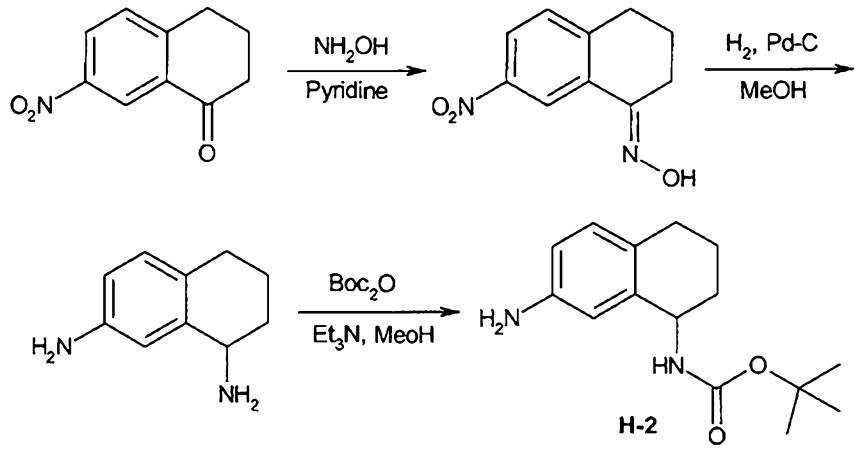
7-Nitro-3,4-diidro-2H-naftalen-1-ona (200 mg, 1,05 mmol) foi dissolvido em metanol (5 mL) e $NaBH_4$ (78 mg, 2,05 mmoles) foi adicionado em porções. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 20 minutos e em seguida concentrada e purificada por cromatografia de coluna (10-50% de acetato de etila - hexanos) para produzir 7-nitro-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-ol (163 mg, 80%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 8,30 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,76 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 2,96 - 2,80 (m, 2H), 2,10 - 1,99 (m, 2H), 1,86 - 1,77 (m, 2H); HPLC tempo de retenção 2,32 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos.

H-1; 7-Amino-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-ol

7-Nitro-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-ol (142 mg, 0,73 mmol) foi dissolvido em metanol (10 mL) e o frasco foi estimulado com N_2 (g). Pd-C a 10% (10 mg) foi adicionado e a reação foi agitada sob H_2 (1 atm) em temperatura ambiente durante à noite. A reação foi filtrada e o filtrado concentrado para produzir 7-amino-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-ol (H-1) (113 mg, 95%). HPLC tempo de retenção 0,58 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minu-

tos; ESI-MS 164,5 m/z (MH^+).

Exemplo 14:



Legenda: Piridina

Oxima de 7-nitro-3,4-diidro-2H-naftalen-1-ona

A uma solução de 7-nitro-3,4-diidro-2H-naftalen-1-ona (500 mg, 2,62 mmoles) em piridina (2 mL) foi adicionada solução de hidroxilamina (1 mL, solução a ~50% em água). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora, em seguida concentrada e purificada por cromatografia (10-50 de coluna (10-50% de acetato de etila - hexanos) para produzir uma oxima de 7-nitro-3,4-diidro-2H-naftalen-1-ona (471 mg, 88%). HPLC tempo de retenção 2,67 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 207,1 m/z (MH^+).

1,2,3,4-Tetraidro-naftalina-1,7-diamina

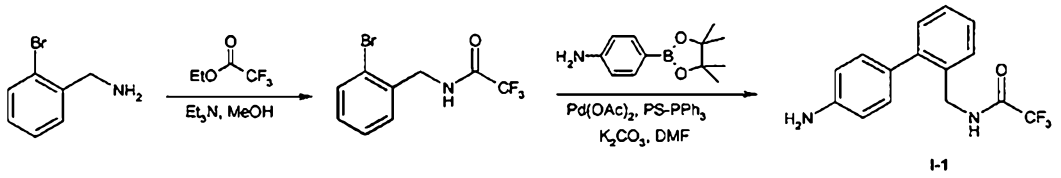
Oxima de 7-nitro-3,4-diidro-2H-naftalen-1-ona (274 mg, 1,33 mmol) foi dissolvido em metanol (10 mL) e o frasco foi estimulado com N_2 (g). Pd-C a 10% (50 mg) foi adicionado e a reação foi agitada sob H_2 (1 atm) em temperatura ambiente durante à noite. A reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado para produzir 1,2,3,4-tetraidro-naftalina-1,7-diamina (207 mg, 96%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 6,61 - 6,57 (m, 2H), 6,28 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,58 (m, 1H), 2,48 - 2,44 (m, 2H), 1,78 - 1,70 (m, 2H), 1,53 - 1,37 (m, 2H).

H-2; Éster *terc*-butílico de ácido (7-amino-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-ila)-carbâmico

Em uma solução de 1,2,3,4-tetraidro-naftalina-l,7-diamina (154

mg, 0,95 mmol) e trietilamina (139 L, 1,0 mmol) em metanol (2 mL) resfriada a 0°C foi adicionado dicarbonato de di-*terc*-butila (207 mg, 0,95 mmol). A reação foi agitada a 0°C e em seguida concentrada e purificada por cromatografia de coluna (5-50% de metanol-diclorometano) para produzir éster *terc*-butílico de ácido (7-amino-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-ila)-carbâmico (H-2) (327 mg, quant.). HPLC tempo de retenção 1,95 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 263,1 m/z (MH^+).

Exemplo 15:



I-1

N-(2-Bromo-benzila)-2,2,2-trifluoro-acetamida

Em uma solução de 2-bromobenzilamina (1,3 mL, 10,8 mmoles) em metanol (5 mL) foi adicionado trifluoroacetato de etila (1,54 mL, 21,6 mmoles) e trietilamina (1,4 mL, 10,8 mmoles) sob uma atmosfera de nitrogênio. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação foi em seguida concentrada sob vácuo para produzir N-(2-bromo-benzila)-2,2,2-trifluoro-acetamida (3,15 g, quant.). HPLC tempo de retenção 2,86 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 283,9 m/z (MH^+).

I-1; N-(4'-Amino-bifenila-2-ilmetila)-2,2,2-trifluoro-acetamida

Uma mistura de N-(2-bromo-benzila)-2,2,2-trifluoro-acetamida (282 mg, 1,0 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametila-1,3,2-dioxaborolan-2-ila)anilina (284 mg, 1,3 mmol), $Pd(OAc)_2$ (20 mg, 0,09 mmol) e PS-PPh_3 (40 mg, 3 mmol / g, 0,12 mmol) foi dissolvida em DMF (5 mL) e solução de K_2CO_3 de 4M (0,5 mL) foi adicionada. A reação foi aquecida durante à noite a 80°C. A mistura foi filtrada, concentrada e purificada por cromatografia de coluna (0-50% de acetato de etila - hexanos) para produzir N-(4'-amino-bifenila-2-ilmetila)-2,2,2-trifluoro-acetamida (I-1) (143 mg, 49%). HPLC tempo de retenção 1,90 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 295,5 m/z (MH^+).

Aminas comercialmente disponíveis

Amina	Nome
J-1	2-metóxi-5-metilbenzenamina
J-2	2,6-diisopropilbenzenamina
J-3	piridin-2-amina
J-4	4-pentilbenzenamina
J-5	isoquinolin-3-amina
J-6	anilina
J-7	4-fenoxibenzenamina
J-8	2-(2,3-dimetilfenóxi)piridin-3-amina
J-9	4-etinilbenzenamina
J-10	2-sec-butilbenzenamina
J-11	2-amino-4,5-dimetoxibenzonitrila
J-12	2-*terc*-butilbenzenamina
J-13	1-(7-amino-3,4-diidroisoquinolin-2(1H)-ila)etanona
J-14	4-(4-metila-4H-1,2,4-triazol-3-ila)benzenamina
J-15	2'-Aminometila-bifenila-4-ilamina
J-16	1H-Indazol-6-ilamina
J-17	2-(2-metoxifenóxi)-5-(trifluorometila)benzenamina
J-18	2-*terc*-butilbenzenamina
J-19	2,4,6-trimetilbenzenamina
J-20	5,6-dimetila-1H-benzo[d]imidazol-2-amina
J-21	2,3-diidro-1H-inden-4-amina
J-22	2-sec-butila-6-etilbenzenamina
J-23	quinolin-5-amina
J-24	4-(benzilóxi)benzenamina
J-25	2'-Metóxi-bifenila-2-ilamina
J-26	benzo[c][1,2,5]tiadiazol-4-amina
J-27	3-benzilbenzenamina
J-28	4-isopropilbenzenamina
J-29	2-(fenilsulfonila)benzenamina
J-30	2-metoxibenzenamina
J-31	4-amino-3-etilbenzonitrila
J-32	4-metilpiridin-2-amina
J-33	4-clorobenzenamina

Amina	Nome
J-34	2-(benzilóxi)benzenamina
J-35	2-amino-6-clorobenzonitrila
J-36	3-metilpiridin-2-amina
J-37	4-aminobenzonitrila
J-38	3-cloro-2,6-dietilbenzenamina
J-39	3-fenoxibenzenamina
J-40	2-benzilbenzenamina
J-41	2-(2-fluorofenóxi)piridin-3-amina
J-42	5-cloropiridin-2-amina
J-43	2-(trifluorometila)benzenamina
J-44	(4-(2-aminofenila)piperazin-1-ila)(fenila)metanona
J-45	1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-amina
J-46	2-(1H-indol-2-ila)benzenamina
J-47	4-Metila-bifenila-3-ilamina
J-48	piridin-3-amina
J-49	3,4-dimetoxibenzenamina
J-50	3H-benzo[d]imidazol-5-amina
J-51	3-aminobenzonitrila
J-52	6-cloropiridin-3-amina
J-53	o-toluidina
J-54	1H-indol-5-amina
J-55	[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-8-amina
J-56	2-metoxipiridin-3-amina
J-57	2-butoxibenzenamina
J-58	2,6-dimetilbenzenamina
J-59	2-(metiltio)benzenamina
J-60	2-(5-metilfuran-2-ila)benzenamina
J-61	3-(4-aminofenila)-3-etilpiperidina-2,6-diona
J-62	2,4-dimetilbenzenamina
J-63	5-fluoropiridin-2-amina
J-64	4-cicloexilbenzenamina
J-65	4-Amino-benzenossulfonamida
J-66	2-etilbenzenamina
J-67	4-fluoro-3-metilbenzenamina

Amina	Nome
J-68	2,6-dimetoxipiridin-3-amina
J-69	4-*terc*-butilbenzenamina
J-70	4-sec-butilbenzenamina
J-71	5,6,7,8-tetraidronaftalen-2-amina
J-72	3-(Pirrolidina-1-sulfonila)-fenilamina
J-73	4-Adamantan-1-ila-fenilamina
J-74	3-amino-5,6,7,8-tetraidronaftalen-2-ol
J-75	benzo[d][1,3]dioxol-5-amina
J-76	5-cloro-2-fenoxibenzenamina
J-77	N1-tosilbenzeno-1,2-diamina
J-78	3,4-dimetilbenzenamina
J-79	2-(trifluorometiltio)benzenamina
J-80	1H-indol-7-amina
J-81	3-metoxibenzenamina
J-82	quinolin-8-amina
J-83	2-(2,4-difluorofenóxi)piridin-3-amina
J-84	2-(4-aminofenila)acetonitrila
J-85	2,6-diclorobenzenamina
J-86	2,3-diidrobenzofuran-5-amina
J-87	p-toluidina
J-88	2-metilquinolin-8-amina
J-89	2-*terc*-butilbenzenamina
J-90	3-clorobenzenamina
J-91	4-*terc*-butila-2-clorobenzenamina
J-92	2-Amino-benzenossulfonamida
J-93	1-(2-aminofenila)etanona
J-94	m-toluidina
J-95	2-(3-cloro-5-(trifluorometila)piridin-2-ilóxi)benzenamina
J-96	2-amino-6-metilbenzonitrila
J-97	2-(prop-1-en-2-ila)benzenamina
J-98	4-Amino-N-piridin-2-ila-benzenossulfonamida
J-99	2-etoxibenzenamina
J-100	naftalen-1-amina
J-101	Bifenila-2-ilamina

Amina	Nome
J-102	2-(trifluorometila)-4-isopropilbenzenamina
J-103	2,6-dietilbenzenamina
J-104	5-(trifluorometila)piridin-2-amina
J-105	2-aminobenzamida
J-106	3-(trifluorometóxi)benzenamina
J-107	3,5-bis(trifluorometila)benzenamina
J-108	4-vinilbenzenamina
J-109	4-(trifluorometila)benzenamina
J-110	2-morfolinobenzenamina
J-111	5-amino-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona
J-112	quinolin-2-amina
J-113	3-metila-1H-indol-4-amina
J-114	pirazin-2-amina
J-115	1-(3-aminofenila)etanona
J-116	2-etila-6-isopropilbenzenamina
J-117	2-(3-(4-clorofenila)-1,2,4-oxadiazol-5-ila)benzenamina
J-118	N-(4-amino-2,5-dietoxifenila)benzamida
J-119	5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-amina
J-120	2-(1H-benzo[d]imidazol-2-ila)benzenamina
J-121	1,1-Dioxo-1H-1lambda*6*-benzo[b]tiofen-6-ilamina
J-122	2,5-dietoxibenzenamina
J-123	2-isopropila-6-metilbenzenamina
J-124	*terc*-butila 5-amino-3,4-diidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato
J-125	2-(2-aminofenila)etanol
J-126	(4-aminofenila)metanol
J-127	5-metilpiridin-2-amina
J-128	2-(pirrolidin-1-ila)benzenamina
J-129	4-propilbenzenamina
J-130	3,4-diclorobenzenamina
J-131	2-fenoxibenzenamina
J-132	Bifenila-2-ilamina
J-133	2-clorobenzenamina
J-134	2-amino-4-metilbenzonitrila
J-135	(2-aminofenila)(fenila)metanona

Amina	Nome
J-136	anilina
J-137	3-(trifluorometiltio)benzenamina
J-138	2-(2,5-dimetila-1H-pirrol-1-ila)benzenamina
J-139	4-(Morfolina-4-sulfonila)-fenilamina
J-140	2-metilbenzo[d]tiazol-5-amina
J-141	2-amino-3,5-diclorobenzonitrila
J-142	2-fluoro-4-metilbenzenamina
J-143	6-etilpiridin-2-amina
J-144	2-(1H-pirrol-1-ila)benzenamina
J-145	2-metila-1H-indol-5-amina
J-146	quinolin-6-amina
J-147	1H-benzo[d]imidazol-2-amina
J-148	2-o-tolilbenzo[d]oxazol-5-amina
J-149	5-fenilpiridin-2-amina
J-150	Bifenila-2-ilamina
J-151	4-(difluorometóxi)benzenamina
J-152	5-*terc*-butila-2-metoxibenzenamina
J-153	2-(2-*terc*-butilfenóxi)benzenamina
J-154	3-aminobenzamida
J-155	4-morfolinobenzenamina
J-156	6-aminobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona
J-157	2-fenila-3H-benzo[d]imidazol-5-amina
J-158	2,5-dicloropiridin-3-amina
J-159	2,5-dimetilbenzenamina
J-160	4-(feniltio)benzenamina
J-161	9H-fluoren-1-amina
J-162	2-(4-aminofenila)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol
J-163	4-bromo-2-etilbenzenamina
J-164	4-metoxibenzenamina
J-165	3-(Piperidina-1-sulfonila)-fenilamina
J-166	quinoxalin-6-amina
J-167	6-(trifluorometila)piridin-3-amina
J-168	3-(trifluorometila)-2-metilbenzenamina
J-169	(2-aminofenila)(fenila)metanol

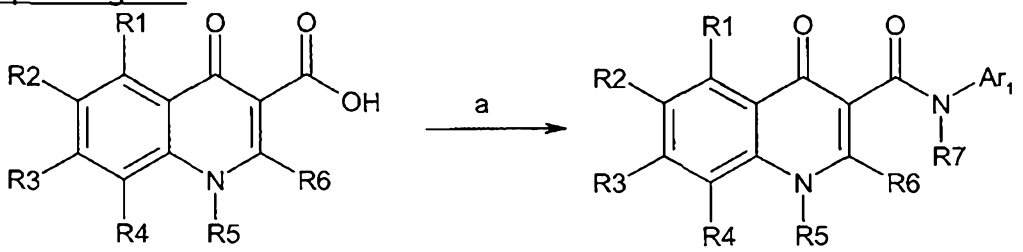
Amina	Nome
J-170	Anilina
J-171	6-metoxipiridin-3-amina
J-172	4-butilbenzenamina
J-173	3-(Morfolina-4-sulfonila)-fenilamina
J-174	2,3-dimetilbenzenamina
J-175	anilina
J-176	Bifenila-2-ilamina
J-177	2-(2,4-diclorofenóxi)benzenamina
J-178	piridin-4-amina
J-179	2-(4-metoxifenóxi)-5-(trifluorometila)benzenamina
J-180	6-metilpiridin-2-amina
J-181	5-cloro-2-fluorobenzenamina
J-182	1H-indol-4-amina
J-183	6-morfolinopiridin-3-amina
J-184	Anilina
J-185	1H-indazol-5-amina
J-186	2-[(Cicloexila-metila-amino)-metila]-fenilamina
J-187	2-fenilbenzo[d]oxazol-5-amina
J-188	naftalen-2-amina
J-189	2-aminobenzonitrila
J-190	N1,N1-dietila-3-metilbenzeno-1,4-diamina
J-191	anilina
J-192	2-butilbenzenamina
J-193	1-(4-aminofenila)etanol
J-194	2-amino-4-metilbenzamida
J-195	quinolin-3-amina
J-196	2-(piperidin-1-ila)benzenamina
J-197	3-Amino-benzenossulfonamida
J-198	2-etila-6-metilbenzenamina
J-199	Bifenila-4-ilamina
J-200	2-(o-tolilóxi)benzenamina
J-201	5-amino-3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona
J-202	4-etilbenzenamina
J-203	2-isopropilbenzenamina

Amina	Nome
J-204	3-(trifluorometila)benzenamina
J-205	2-amino-6-fluorobenzonitrila
J-206	2-(2-aminofenila)acetonitrila
J-207	2-(4-fluorofenóxi)piridin-3-amina
J-208	anilina
J-209	2-(4-metilpiperidin-1-ila)benzenamina
J-210	4-fluorobenzenamina
J-211	2-propilbenzenamina
J-212	4-(trifluorometóxi)benzenamina
J-213	3-aminofenol
J-214	2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-amina
J-215	2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-diidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-amina
J-216	N-(3-aminofenila)acetamida
J-217	1-(3-aminofenila)-3-metila-1H-pirazol-5(4H)-ona
J-218	5-(trifluorometila)benzeno-1,3-diamina
J-219	5-*terc*-butila-2-metoxibenzeno-1,3-diamina
J-220	N-(3-amino-4-etoxifenila)acetamida
J-221	N-(3-Amino-fenila)-metanossulfonamida
J-222	N-(3-aminofenila)propionamida
J-223	N1,N1-dimetilbenzeno-1,3-diamina
J-224	N-(3-amino-4-metoxifenila)acetamida
J-225	benzeno-1,3-diamina
J-226	4-metilbenzeno-1,3-diamina
J-227	1H-indol-6-amina
J-228	6,7,8,9-tetraidro-5H-carbazol-2-amina
J-229	1H-indol-6-amina
J-230	1H-indol-6-amina
J-231	1H-indol-6-amina
J-232	1H-indol-6-amina
J-233	1H-indol-6-amina
J-234	1H-indol-6-amina
J-235	1H-indol-6-amina
J-236	1H-indol-6-amina
J-237	1H-indol-6-amina

Amina	Nome
J-238	1H-indol-6-amina
J-239	1-(6-Amino-2,3-diidro-indol-1-ila)-etanona
J-240	5-Cloro-benzeno-1,3-diamina

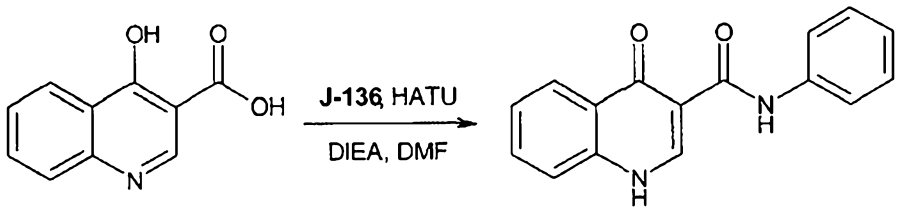
Amidas (Compostos da fórmula I)

Esquema geral:



a) Ar_1R7NH, reagente de acoplamento, base, solvente. Exemplos de condições empregadas: HATU, DIEA, DMF; BOP, DIEA, DMF; HBTU, Et_3N, CH_2Cl_2; PFP-TFA, piridina

Exemplo específico:



A-1 **215**

215; 4-Oxo-N-fenila-1H-quinolina-3-carboxamida

Em uma solução de ácido 4-hidróxi-quinolina-3-carboxílico (A-1) (19 mg, 0,1 mmol), HATU (38 mg, 0,1 mmol) e DIEA (34,9 µL, 0,2 mmol) em DMF (1 mL) foi adicionada anilina (18,2 µL, 0,2 mmol) e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A solução resultante foi filtrada e purificada por HPLC (10-99% de CH_3CN / H_2O) para produzir 4-oxo-N-fenila-1H-quinolina-3-carboxamida (215) (12 mg, 45%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12,97 (s, 1H), 12,50 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,34 (dd, J = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,75 (m, 3H), 230 > 7,55 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,10 (t, J = 6,8 Hz, 1H); HPLC tempo de retenção 3,02 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 265,1 m/z (MH^+).

A tabela abaixo lista outros exemplos sintetizados pelo esquema

geral acima.

Composto da fórmula I	Ácido	Amina
2	A-1	C-2
3	A-1	J-17
4	A-1	J-110
5	A-1	G-2
6	A-1	E-8
7	A-1	J-118
8	A-1	D-7
9	A-1	J-197
11	A-1	F-7
12	A-1	F-6
13	A-1	E-2
15	A-1	J-56
16	A-1	J-211
18	A-1	J-161
19	A-1	J-112
20	A-1	J-200
21	A-1	J-98
23	A-1	C-15
24	A-1	J-72
25	A-1	F-57
26	A-1	J-196
29	A-21	J-208
31	A-1	J-87
32	A-1	B-21
33	A-1	J-227
34	A-1	C-19
36	A-1	J-203
37	A-1	J-80
38	A-1	J-46
39	A-17	D-10
40	A-1	J-125
42	A-1	J-95
43	A-1	C-16

Composto da fórmula I	Ácido	Amina
44	A-1	J-140
45	A-1	J-205
47	A-1	J-102
48	A-1	J-181
49	A-1	F-25
50	A-1	J-19
51	A-7	B-24
52	A-1	F-2
53	A-1	J-178
54	A-1	J-26
55	A-1	J-219
56	A-1	J-74
57	A-1	J-61
58	A-1	D-4
59	A-1	F-35
60	A-1	D-11
61	A-1	J-174
62	A-1	J-106
63	A-1	F-47
64	A-1	J-111
66	A-1	J-214
67	A-10	J-236
68	A-1	F-55
69	A-1	D-8
70	A-1	F-11
71	A-1	F-61
72	A-1	J-66
73	A-1	J-157
74	A-1	J-104
75	A-1	J-195
76	A-1	F-46
77	A-1	B-20
78	A-1	J-92
79	A-1	F-41

Composto da fórmula I	Ácido	Amina
80	A-1	J-30
81	A-1	J-222
82	A-1	J-190
83	A-1	F-40
84	A-1	J-32
85	A-1	F-53
86	A-1	J-15
87	A-1	J-39
88	A-1	G-3
89	A-1	J-134
90	A-1	J-18
91	A-1	J-38
92	A-1	C-13
93	A-1	F-68
95	A-1	J-189
96	A-1	B-9
97	A-1	F-34
99	A-1	J-4
100	A-1	J-182
102	A-1	J-117
103	A-2	C-9
104	A-1	B-4
106	A-1	J-11
107	A-1	DC-6
108	A-1	DC-3
109	A-1	DC-4
110	A-1	J-84
111	A-1	J-43
112	A-11	J-235
113	A-1	B-7
114	A-1	D-18
115	A-1	F-62
116	A-3	J-229
118	A-1	F-12

Composto da fórmula I	Ácido	Amina
120	A-1	J-1
121	A-1	J-130
122	A-1	J-49
123	A-1	F-66
124	A-2	B-24
125	A-1	J-143
126	A-1	C-25
128	A-22	J-176
130	A-14	J-233
131	A-1	J-240
132	A-1	J-220
134	A-1	F-58
135	A-1	F-19
136	A-1	C-8
137	A-6	C-9
138	A-1	F-44
139	A-1	F-59
140	A-1	J-64
142	A-1	J-10
143	A-1	C-7
144	A-1	J-213
145	A-1	B-18
146	A-1	J-55
147	A-1	J-207
150	A-1	J-162
151	A-1	F-67
152	A-1	J-156
153	A-1	C-23
154	A-1	J-107
155	A-1	J-3
156	A-1	F-36
160	A-1	D-6
161	A-1	C-3
162	A-1	J-171

Composto da fórmula I	Ácido	Amina
164	A-1	J-204
165	A-1	J-65
166	A-1	F-54
167	A-1	J-226
168	A-1	J-48
169	A-1	B-1
170	A-1	J-42
171	A-1	F-52
172	A-1	F-64
173	A-1	J-180
174	A-1	F-63
175	A-1	DC-2
176	A-1	J-212
177	A-1	J-57
178	A-1	J-153
179	A-1	J-154
180	A-1	J-198
181	A-1	F-1
182	A-1	F-37
183	A-1	DC-1
184	A-15	J-231
185	A-1	J-173
186	A-1	B-15
187	A-1	B-3
188	A-1	B-25
189	A-1	J-24
190	A-1	F-49
191	A-1	J-23
192	A-1	J-36
193	A-1	J-68
194	A-1	J-37
195	A-1	J-127
197	A-1	J-167
198	A-1	J-210

Composto da fórmula I	Ácido	Amina
199	A-1	F-3
200	A-1	H-1
201	A-1	J-96
202	A-1	F-28
203	A-1	B-2
204	A-1	C-5
205	A-1	J-179
206	A-1	J-8
207	A-1	B-17
208	A-1	C-12
209	A-1	J-126
210	A-17	J-101
211	A-1	J-152
212	A-1	J-217
213	A-1	F-51
214	A-1	J-221
215	A-1	J-136
216	A-1	J-147
217	A-1	J-185
218	A-2	C-13
219	A-1	J-114
220	A-1	C-26
222	A-1	J-35
223	A-1	F-23
224	A-1	I-1
226	A-1	J-129
227	A-1	J-120
228	A-1	J-169
229	A-1	J-59
230	A-1	J-145
231	A-1	C-17
233	A-1	J-239
234	A-1	B-22
235	A-1	E-9

Composto da fórmula I	Ácido	Amina
236	A-1	J-109
240	A-1	J-34
241	A-1	J-82
242	A-1	D-2
244	A-1	J-228
245	A-1	J-177
246	A-1	J-78
247	A-1	F-33
250	A-1	J-224
252	A-1	J-135
253	A-1	F-30
254	A-2	B-20
255	A-8	C-9
256	A-1	J-45
257	A-1	J-67
259	A-1	B-14
261	A-1	F-13
262	A-1	DC-7
263	A-1	J-163
264	A-1	J-122
265	A-1	J-40
266	A-1	C-14
267	A-1	J-7
268	A-1	E-7
270	A-1	B-5
271	A-1	D-9
273	A-1	H-2
274	A-8	B-24
276	A-1	J-139
277	A-1	F-38
278	A-1	F-10
279	A-1	F-56
280	A-1	J-146
281	A-1	J-62

Composto da fórmula I	Ácido	Amina
283	A-1	F-18
284	A-1	J-16
285	A-1	F-45
286	A-1	J-119
287	A-3	C-13
288	A-1	C-6
289	A-1	J-142
290	A-1	F-15
291	A-1	C-10
292	A-1	J-76
293	A-1	J-144
294	A-1	J-54
295	A-1	J-128
296	A-17	J-12
297	A-1	J-138
301	A-1	J-14
302	A-1	F-5
303	A-1	J-13
304	A-1	E-1
305	A-1	F-17
306	A-1	F-20
307	A-1	F-43
308	A-1	J-206
309	A-1	J-5
310	A-1	J-70
311	A-1	J-60
312	A-1	F-27
313	A-1	F-39
314	A-1	J-116
315	A-1	J-58
317	A-1	J-85
319	A-2	C-7
320	A-1	B-6
321	A-1	J-44

Composto da fórmula I	Ácido	Amina
322	A-1	J-22
324	A-1	J-172
325	A-1	J-103
326	A-1	F-60
328	A-1	J-115
329	A-1	J-148
330	A-1	J-133
331	A-1	J-105
332	A-1	J-9
333	A-1	F-8
334	A-1	DC-5
335	A-1	J-194
336	A-1	J-192
337	A-1	C-24
338	A-1	J-113
339	A-1	B-8
344	A-1	F-22
345	A-2	J-234
346	A-12	J-6
348	A-1	F-21
349	A-1	J-29
350	A-1	J-100
351	A-1	B-23
352	A-1	B-10
353	A-1	D-10
354	A-1	J-186
355	A-1	J-25
357	A-1	B-13
358	A-24	J-232
360	A-1	J-151
361	A-1	F-26
362	A-1	J-91
363	A-1	F-32
364	A-1	J-88

Composto da fórmula I	Ácido	Amina
365	A-1	J-93
366	A-1	F-16
367	A-1	F-50
368	A-1	D-5
369	A-1	J-141
370	A-1	J-90
371	A-1	J-79
372	A-1	J-209
373	A-1	J-21
374	A-16	J-238
375	A-1	J-71
376	A-1	J-187
377	A-5	J-237
378	A-1	D-3
380	A-1	J-99
381	A-1	B-24
383	A-1	B-12
384	A-1	F-48
385	A-1	J-83
387	A-1	J-168
388	A-1	F-29
389	A-1	J-27
391	A-1	F-9
392	A-1	J-52
394	A-22	J-170
395	A-1	C-20
397	A-1	J-199
398	A-1	J-77
400	A-1	J-183
401	A-1	F-4
402	A-1	J-149
403	A-1	C-22
405	A-1	J-33
406	A-6	B-24

Composto da fórmula I	Ácido	Amina
407	A-3	C-7
408	A-1	J-81
410	A-1	F-31
411	A-13	J-191
412	A-1	B-19
413	A-1	J-131
414	A-1	J-50
417	A-1	F-65
418	A-1	J-223
419	A-1	J-216
420	A-1	G-1
421	A-1	C-18
422	A-1	J-20
423	A-1	B-16
424	A-1	F-42
425	A-1	J-28
426	A-1	C-11
427	A-1	J-124
428	A-1	C-1
429	A-1	J-218
430	A-1	J-123
431	A-1	J-225
432	A-1	F-14
433	A-1	C-9
434	A-1	J-159
435	A-1	J-41
436	A-1	F-24
437	A-1	J-75
438	A-1	E-10
439	A-1	J-164
440	A-1	J-215
441	A-1	D-19
442	A-1	J-165
443	A-1	J-166

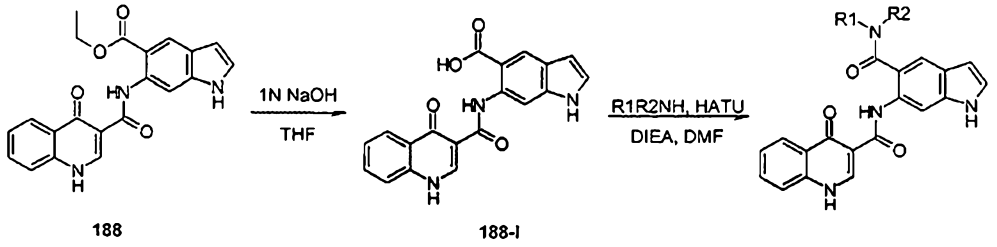
Composto da fórmula I	Ácido	Amina
444	A-1	E-6
445	A-1	J-97
446	A-1	J-121
447	A-1	J-51
448	A-1	J-69
449	A-1	J-94
450	A-1	J-193
451	A-1	J-31
452	A-1	J-108
453	A-1	D-1
454	A-1	J-47
455	A-1	J-73
456	A-1	J-137
457	A-1	J-155
458	A-1	C-4
459	A-1	J-53
461	A-1	J-150
463	A-1	J-202
464	A-3	C-9
465	A-1	E-4
466	A-1	J-2
467	A-1	J-86
468	A-20	J-184
469	A-12	J-132
470	A-1	J-160
473	A-21	J-89
474	A-1	J-201
475	A-1	J-158
477	A-1	J-63
478	A-1	B-11
479	A-4	J-230
480	A-23	J-175
481	A-1	J-188
483	A-1	C-21

Composto da fórmula I	Ácido	Amina
484	A-1	D-14
B-26-I	A-1	B-26
B-27-I	A-1	B-27
C-27-I	A-1	C-27
D-12-I	A-1	D-12
D-13-I	A-1	D-13
D-15-I	A-1	D-15
D-16-I	A-1	D-16
D-17-I	A-1	D-17
DC-10-I	A-1	DC-10
DC-8-I	A-1	DC-8
DC-9-I	A-1	DC-9

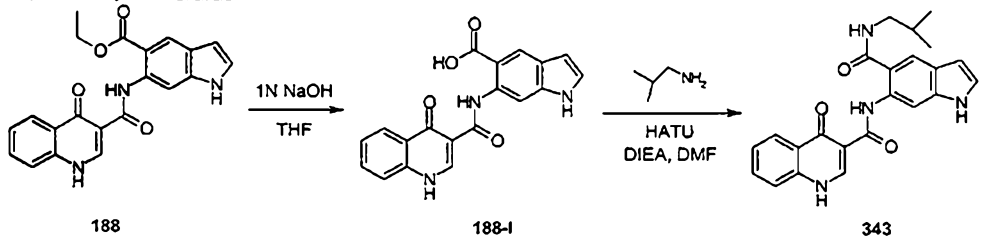
Indóis

Exemplo 1:

Esquema geral:



Exemplo específico:



188-1; Ácido 6-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]-1H-indol-5-carboxílico

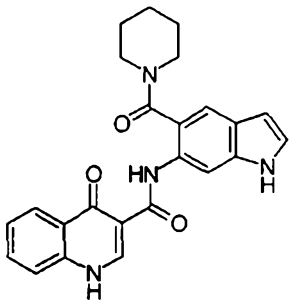
Uma mistura de éster etílico de ácido 6-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]-1H-indol-5-carboxílico (188) (450 mg, 1,2 mmol) e solução de 1N de NaOH (5 mL) em THF (10 mL) foi aquecida a 85°C durante à noite. A mistura de reação foi dividida entre EtOAc e água. A camada aquosa foi acidificada com solução de 1N de HCl em pH 5, e o precipitado foi filtrado, lavado com água e secado a ar para produzir ácido 6-[(4-oxo-1H-quinolin-3-

ila)carbonilamino]-1H-indol-5-carboxílico (188-I) (386 mg, 93%). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12,92 - 12,75 (m, 2H), 11,33 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,80 - 7,72 (m, 2H), 7,49 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 2,7 Hz, 1 H), 6,51 (m, 1H); HPLC tempo de retenção 2,95 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 376,2 m/z (MH^+).

343; N-[5-(Isobutilearbamoila)-1H-indol-6-ila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida

Em uma solução de ácido 6-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]-1H-indol-5-carboxílico (188-I) (26 mg, 0,08 mmol), HATU (38 mg, 0,1 mmol) e DIEA (35 μL, 0,2 mmol) em DMF (1 mL) foi adicionada isobutilamina (7 mg, 0,1 mmol) e a mistura de reação foi agitada a 65°C durante à noite. A solução resultante foi filtrada e purificada por HPLC (10-99% de CH_3CN / H_2O) para produzir o produto, N-[5-(isobutilcarbamoila)-1H-indol-6-ila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida (343) (20 mg, 66%). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12,66 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 12,42 (s, 1H), 11,21 (s, 1H), 8,81 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H),8,3 6 (t, J = 5,6 Hz, 1H),8,3 0 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,72 - 7,71 (m, 2H), 7,51 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,3 8 (em, 1H), 6,48 (m, 1H), 3,10 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,88 (m, 1H), 0,92 (d, J = 6,7 Hz, 6H); HPLC tempo de retenção 2,73 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 403,3 m/z (MH^+).

Outro exemplo:



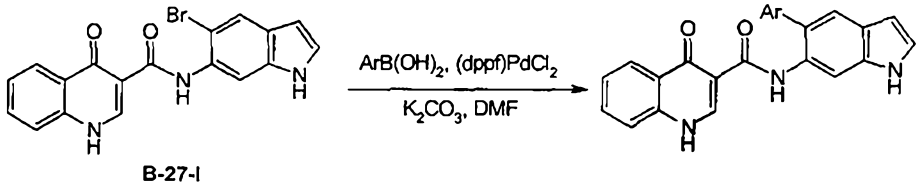
148; 4-Oxo-N-[5-(1-piperidilcarbonila)-1H-indol-6-ila]-1H-quinolina-3-carboxamida

4-Oxo-N-[5-(1-piperidilcarbonila)-1H-indol-6-ila]-1H-quinolina-3-carboxamida (148) foi sintetizado seguindo o esquema geral acima, aco-

plando o ácido (188-I) com piperidina. Rendimento total (12%). HPLC tempo de retenção 2,79 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 415,5 m/z (MH^+).

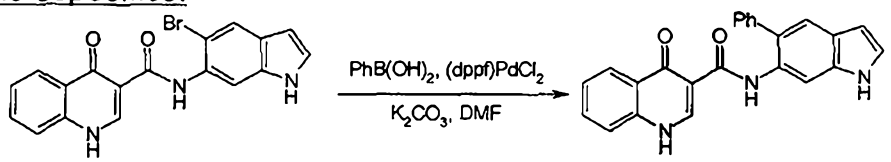
Exemplo 2:

Esquema geral:



B-27-I

Exemplo específico:



B-27-I 158

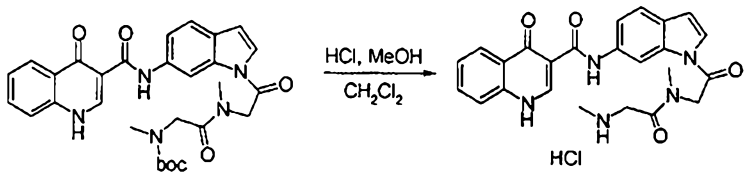
158; 4-Oxo-N-(5-fenila-1H-indol-6-ila)-1H-quinolina-3-carboxamida

Uma mistura de N-(5-bromo-1H-indol-6-ila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida (B-27-I) (38 mg, 0,1 mol), ácido fenilborônico (18 mg, 0,15 mmol), $(dppf)PdCl_2$ (cat.), e K_2CO_3 (100 μL, solução de 2M) em DMF (1 mL) foi aquecida em microondas a 180°C durante 10 minutos. A reação foi filtrada e purificada por HPLC (10-99% de CH_3CN / H_2O) para produzir o produto, 4-oxo-N-(5-fenila-1H-indol-6-ila)-1H-quinolina-3-carboxamida (158) (5 mg, 13%). HPLC tempo de retenção 3,05 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 380,2 m/z (MH^+).

A tabela abaixo lista outros exemplos sintetizados seguindo o esquema geral acima.

Composto da fórmula I	Ácido Borônico
237	ácido 2-metoxifenilborônico
327	ácido 2-etoxifenilborônico
404	ácido 2,6-dimetoxifenilborônico
1	ácido 5-cloro-2-metóxi-fenilborônico
342	ácido 4-isopropilfenilborônico
347	Ácido 4-(2-dimetilaminoetilcarbamoila)fenilborônico
65	ácido 3-piridinilborônico

Exemplo 3:



B-26-I 27

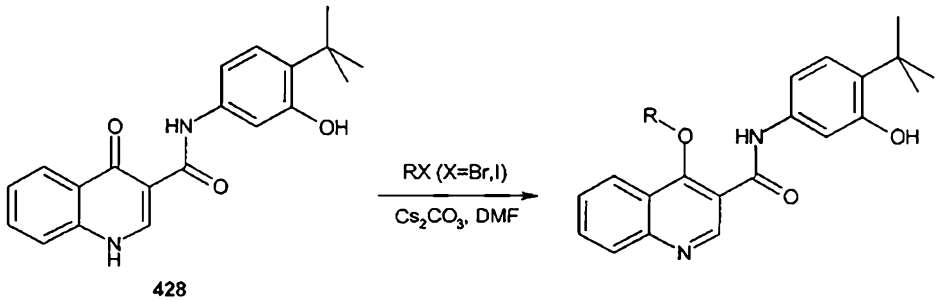
27; N-[1-[2-[Metila-(2-metilaminoacetila)-amino]acetila]-1H-indol-6-ila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida.

Em uma solução de éster *terc*-butílico de ácido metila-{[metila-(2-oxo-2-(6-[(4-oxo-1,4-diidro-quinolina-3-carbonila)-amino]-indol-1-ila}-etila)-carbamoila]-metila}-carbâmico (B-26-I) (2,0 g, 3,7 mmoles) dissolvida em uma mistura de CH_2Cl_2 (50 mL) e metanol (15 mL) foi adicionada solução de HCl (60 mL, 1,25 M em metanol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 64 horas. O produto precipitado foi coletado por meio de filtração, lavado com éter dietílico e secado sob alto vácuo para fornecer o sal de HCl do produto, N-[1-[2-[metila-(2-metilaminoacetila)-amino]acetila]-1H-indol-6-ila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida (27) como um sólido branco acinzentado (1,25 g, 70%). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 13,20 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 12,68 (s, 1H), 8,96 - 8,85 (m, 1H), 8,35 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,91 - 7,77 (m, 3H), 7,64 - 7,54 (m, 3H), 6,82 (m, 1H), 5,05 (s, 0,7H), 4,96 (s, 1,3H), 4,25 (t, J = 5,6 Hz, 1,3H), 4,00 (t, J = 5,7 Hz, 0,7H), 3,14 (s, 2H), 3,02 (s, 1H), 2,62 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,54 (t, J = 5,4 Hz, 1H); HPLC tempo de retenção 2,36 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 446,5 m/z (MH^+).

Fenóis

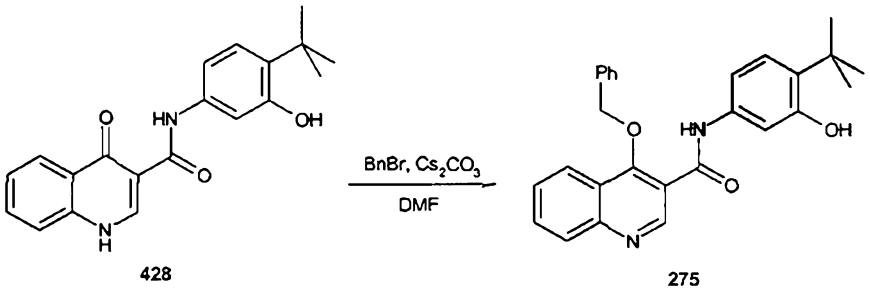
Exemplo 1:

Esquema geral:



428

Exemplo específico:

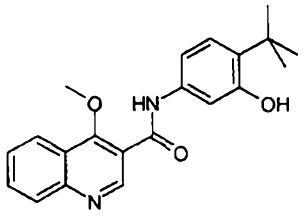


428 275

275; 4-Benzilóxi-N-(3-hidróxi-4-*terc*-butila-fenila)-quinolina-3-carboxamida

Em uma mistura de N-(3-hidróxi-4-*terc*-butila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida (428) (6,7 mg, 0,02 mmol) e Cs_2CO_3 (13 mg, 0,04 mmol) em DMF (0,2 mL) foi adicionado BnBr (10 uL, 0,08 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura de reação foi filtrada e purificada empregando-se HPLC para produzir 4-benzilóxi-N-(3-hidróxi-4-*terc*-butilfenila)-quinolina-3-carboxamida (275). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12,23 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,43 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 2,0 Hz, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,38 - 7,26 (m, 6H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 1,35 (s, 9H). HPLC tempo de retenção 3,93 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 427,1 m/z (MH^+).

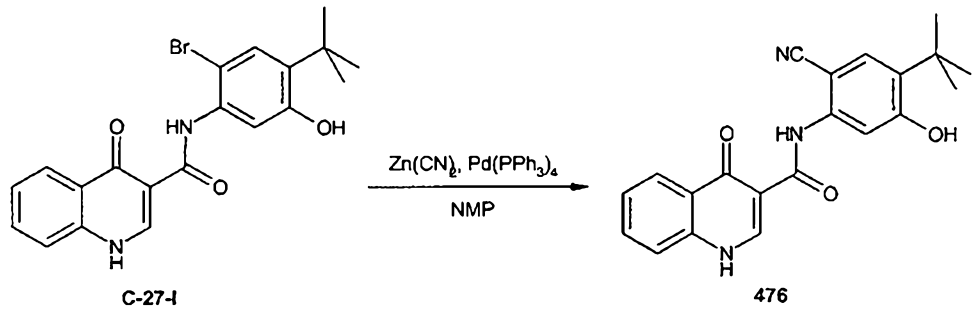
Outro exemplo:



415; N-(3-Hidróxi-4-*terc*-butila-fenila)-4-metóxi-quinolina-3-carboxamida

N-(3-Hidróxi-4-*terc*-butila-fenila)-4-metóxi-quinolina-3-carboxamida (415) foi sintetizado seguindo o esquema geral acima reagindo N-(3-hidróxi-4-*terc*-butila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida (428) com iodeto de metila. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12,26 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,42 (t, J = 4,2 Hz, 1H), 7,95 - 7,88 (m, 2H), 7,61 - 7,69 (m, 1H),7,38 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 4,08 (s, 3 H), 1,35 (s, 9H); HPLC tempo de retenção 3,46 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 351,5 m/z (MH^+).

Exemplo 2:



C-27-I 476

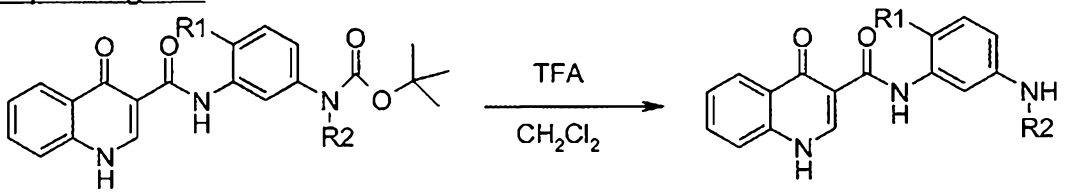
476; N-(4-*terc*-Butila-2-ciano-5-hidroxifenila)-1,4-diidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida

Em uma suspensão de N-(4-*terc*-butila-2-bromo-5-hidroxifenila)-1,4-diidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida (C-27-I) (84 mg, 0,2 mmol), $Zn(CN)_2$, (14 mg, 0,12 mmol) em NMP (1 mL) foi adicionado $Pd(PPh_3)_4$ (16 mg, 0,014 mmol) sob nitrogênio. A mistura foi aquecida em um forno de microondas a 200°C durante 1 hora, filtrada e purificada empregando-se HPLC preparativa para produzir N-(4-*terc*-butila-2-ciano-5-hidroxifenila)-1,4-diidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida de (476). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 13,00 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 12,91 (s, 1 H), 10,72 (s, 1 H), 8,89 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 8,34 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,85 - 7,75 (m, 2H), 7,56 - 7,54 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 1,35 (s, 9H); HPLC tempo de retenção 3,42 minutos, 10-100% de CH_3CN, gradiente de 5 minutos; ESI-MS 362,1 m/z (MH^+).

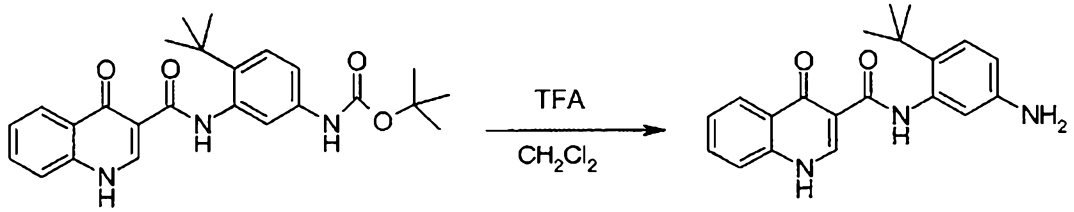
Anilinas

Exemplo 1:

Esquema geral:



Exemplo específico:



353 260

260; N-(5-Amino-2-*terc*-butila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida

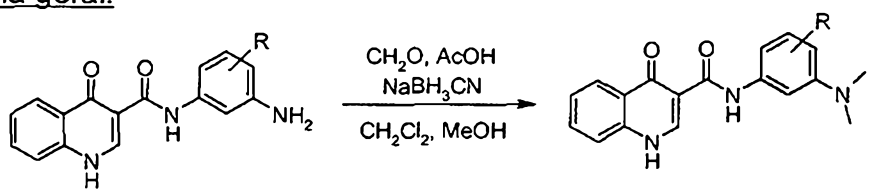
Uma mistura de éster *terc*-butílico de ácido [3-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]-4-*terc*-butila-fenila]aminofórmico (353) (33 mg, 0,08 mmol), TFA (1 mL) e CH_2Cl_2 (1 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante à noite. A solução foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em DMSO (1 mL) e purificado por HPLC (10-99% de CH_3CN / H_2O) para produzir o produto, N-(5-amino-2-*terc*-butila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida (260) (15 mg, 56%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 13,23 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 12,20 (s, 1H), 10,22 (br s, 2H), 8,88 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,86 - 7,80 (m, 3H), 7,56 - 7,52 (m, 2H), 7,15 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H); HPLC tempo de retenção 2,33 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 336,3 m/z (MH^+).

A tabela abaixo lista outros exemplos sintetizados seguindo o esquema geral acima.

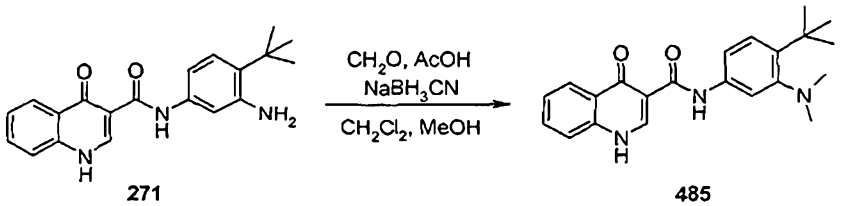
Intermediário de partida	Produto
60	101
D-12-I	282
D-13-I	41
114	393
D-16-I	157
D-15-I	356
D-17-I	399

Exemplo 2:

Esquema geral:



Exemplo Específico:



271 485

485; N-(3-Dimetilamino-4-*terc*-butila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida

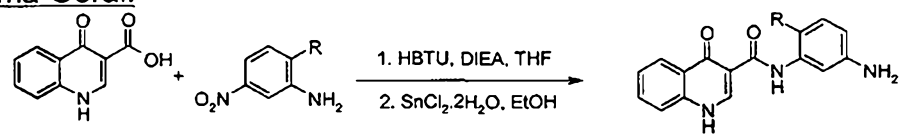
Em uma suspensão de N-(3-amino-4-*terc*-butila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida (271) (600 mg, 1,8 mmol) em CH_2Cl_2 (15 mL) e metanol (5 mL) foi adicionado ácido acético (250 μL) e formaldeído (268 μL, 3,6 mmoles, 37% em peso em água). Depois de 10 minutos, cianoboroidreto de sódio (407 mg, 6,5 mmoles) foi adicionado em uma porção. Formaldeído adicional (135 μL, 1,8 mmol, 37% em peso em água) foi adicionado a 1,5 e 4,2 horas. Depois de 4,7 horas, a mistura foi diluída com éter (40 mL), lavada com água (25 mL) e salmoura (25 mL), secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada. A espuma vermelho-amarronzada resultante foi purificada por H-PLC preparativa para proporcionar N-(3-dimetilamino-4-*terc*-butila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida (485) (108 mg, 17%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 13,13 (br s, 1H), 12,78 (s, 1H), 8,91 (br s, 1H), 8,42 (br s, 1H), 8,37 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,72 - 7,58 (m, 2H), 7,47 - 7,31 (m, 3H), 3,34 (s, 6H), 1,46 (s, 9H); HPLC tempo de retenção 2,15 minutos, 10-100% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 364,3 m/z (MH^+).

A tabela abaixo lista outros exemplos sintetizados seguindo o esquema geral acima.

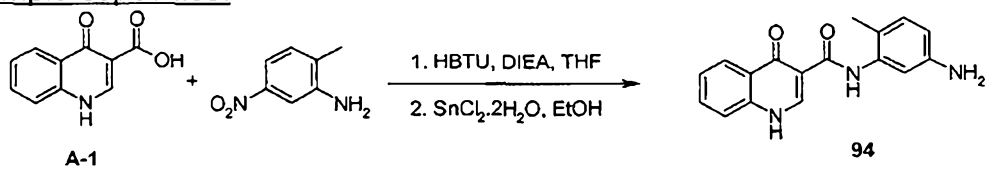
Intermediário de Partida	Produto
69	117
160	462
282	409
41	98

Exemplo 3:

Esquema Geral:



Exemplo específico:

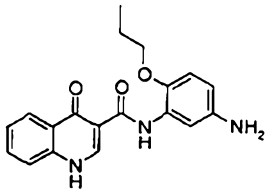


A-1 94

94; N-(5-amino-2-metila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida

Em uma solução de ácido 4-hidróxi-quinolina-3-carboxílico (A-1) (50 mg, 0,26 mmol), HBTU (99 mg, 0,26 mmol) e DIEA (138 μL, 0,79 mmol) em THF (2,6 mL) foi adicionado 2-metila-5-nitrofenilamina (40 mg, 0,26 mmol). A mistura foi aquecida a 150°C em microondas durante 20 minutos e a solução resultante foi concentrada. O resíduo foi dissolvido em EtOH (2 mL) e $SnCl_2 2H_2O$ (293 mg, 1,3 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante à noite. A mistura de reação foi basificada com solução de $NaHCO_3$ saturada em pH 7-8 e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em Na_2SO_4, filtradas e concentradas. O resíduo foi dissolvido em DMSO e purificado por HPLC (10-99% de CH_3CN / H_2O) para produzir o produto, N-(5-amino-2-metila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida (94) (6 mg, 8%). HPLC tempo de retenção 2,06 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 294,2 m/z (MH^+).

Outro exemplo:

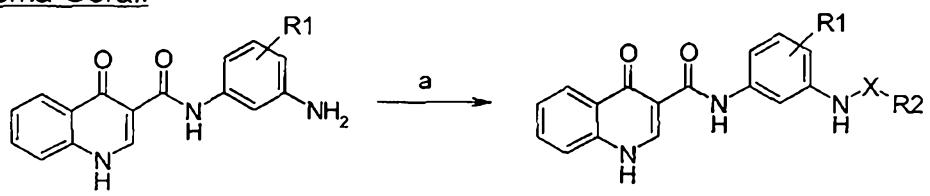


17; N-(5-Amino-2-propóxi-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida

N-(5-Amino-2-propóxi-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida (17) foi feito seguindo o esquema geral acima a partir de ácido 4-hidróxi-quinolina-3-carboxílico (A-1) e 5-nitro-2-propóxi-fenilamina. Rendimento (9%). HPLC tempo de retenção 3,74 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 338,3 m/z (MH^+).

Exemplo 4:

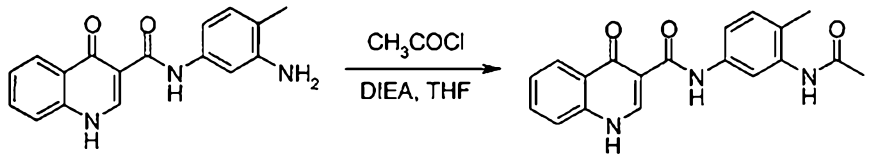
Esquema Geral:



X = CO, CO_2, SO_2: a) R2XCl, DIEA, THF ou R2XCl, NMM, 1,4-dioxano ou

R2XCl, Et_3N, CH_2Cl_2, DMF.

Exemplo específico:



167 248

248; N-(3-Acetilamino-4-metila-fenila)-4-oxo-1H-quinolirie-3-carboxamida

Em uma solução de N-(3-amino-4-metila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida (167) (33 mg, 0,11 mmol) e DIEA (49 μL, 0,28 mmol) em THF (1 mL) foi adicionado cloreto de acetila (16 μL, 0,22 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Análise de LCMS indicou que diacilação tinham ocorrido. Uma solução de piperidina (81 μL, 0,82 mmol) em CH_2Cl_2 (2 mL) foi adicionado e a reação agitada durante um adicional de 30 minutos no tempo em que apenas o produto desejado foi detectado por LCMS. A solução de reação foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em DMSO e purificado por HPLC (10-99% de CH_3CN / H_2O) para produzir o produto, N-(3-acetilamino-4-metila-fenila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida (248) (4 mg, 11%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12,95 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 12,42 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,86 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,85 - 7,81 (m, 2H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); HPLC tempo de retenção 2,46 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 336,3 m/z (MH^+).

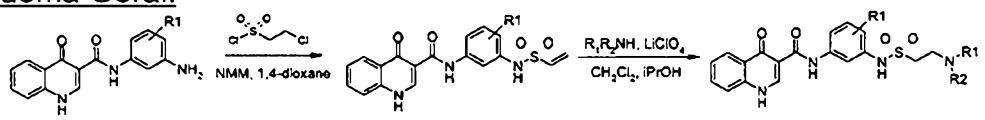
A tabela abaixo lista outros exemplos sintetizados seguindo o esquema geral acima.

Começando a partir de	X	R^2	Produto
260	CO	Me	316
260	CO	Neopentila	196
429	CO	Me	379
41	CO	Me	232
101	CO	Me	243
8	CO	Me	149
271	CO_2	Et	127

Começando a partir de	X	R^2	Produto
271	CO_2	Me	14
167	CO_2	Et	141
69	CO_2	Me	30
160	CO_2	Me	221
160	CO_2	Et	382
69	CO_2	Et	225
282	CO_2	Me	249
282	CO_2	Et	472
41	CO_2	Me	471
101	CO_2	Me	239
101	CO_2	Et	269
8	CO_2	Me	129
8	CO_2	Et	298
160	SO_2	Me	340

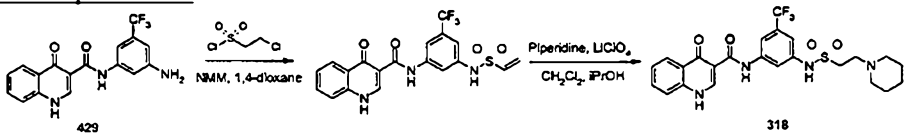
Exemplo 5:

Esquema Geral:



Legenda: 1,4-dioxano

Exemplo específico:



Legenda: 1,4-dioxano; Piperidina

4-Oxo-N-[3-(trifluorometila)-5-(vinilsulfonamido)fenila]-1,4-diidroquinolina-3-carboxamida

Em uma suspensão de N-[3-amino-5-(trifluorometila)fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida (429) (500 mg 1,4 mmol) em 1,4-dioxano (4 mL) foi adicionado NMM (0,4 mL, 3,6 mmoles). Cloreto de β-cloroetilsulfonila (0,16 mL, 1,51 mmol) foi adicionado sob uma atmosfera de argônio. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 6 ½ horas, depois que TLC (CH_2Cl_2-EtOAc, 8 : 2) mostrou um novo ponto com um Rf bem parecido com o material de partida. Outro 0,5 eq. de NMM foi adicionado, e a mistura foi

agitada em temperatura ambiente durante à noite. Análise de LCMS da mistura bruta mostrou >85% de conversão ao produto desejado. A mistura foi concentrada, tratada com 1M de HCl (5 mL), e extraída com EtOAc (3 x 10 mL) e CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secados em Na_2SO_4, filtrados e concentrados para produzir 4-oxo-N-[3-(trifluorometila)-5-(vinilsulfonamido)fenila]-1,4-diidroquinolina-3-carboxamida como uma espuma laranja (0,495 g, 79%) que foi empregado na próxima etapa sem outra purificação. ^{1}H-RMN (d_6-acetona, 300 MHz) δ 8,92 (s, 1H), 8,41 - 8,38 (m, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,78 (br s, 2H), 7,53 - 7,47 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,87 - 6,79 (dd, *J* = 9,9 Hz, 1H), 6,28 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 6,09 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H); ESI-MS 436,4 m/z (MH^-)

318; 4-Oxo-N-[3-[2-(1-piperidila)etilsulfonilamino]-5-(trifluorometila)fenila]-1H-quinolina-3-carboxamida

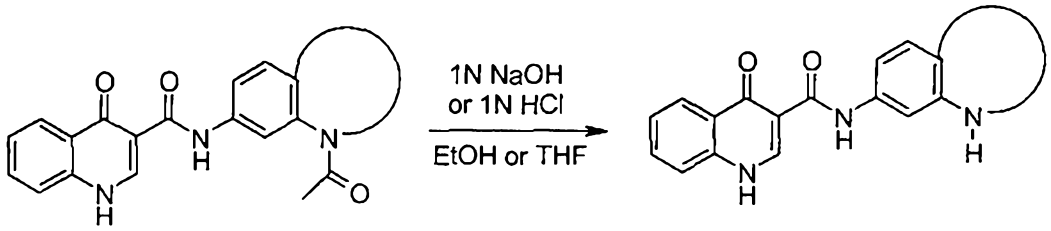
Uma mistura de 4-oxo-N [3-(trifluorometila)-5-(vinilsulfonamido)-fenila]-1,4-diidroquinolina-3-carboxamida (50 mg, 0,11 mmol), piperidina (18 μL, 1,6 eq.) e $LiClO_4$ (20 mg, 1,7 eq.) foi suspensa em uma solução de 1:1 de CH_2Cl_2 : isopropanol (1,5 mL). A mistura foi refluxada a 75°C durante 18 horas. Depois deste tempo, análise por LCMS mostrou >95% de conversão ao produto desejado. A mistura bruta foi purificada por HPLC de fase reversa para fornecer 4-oxo-N-[3-[2-(1-piperidila)etilsulfonilamino]-5-(trifluorometila)-fenila]-1H-quinolina-3-carboxamida (318) como um sólido amarelado (15 mg, 25%). ^{1}H-RMN (d_6-Acetona, 300 MHz) δ 8,92 (br s, 1H), 8,4 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,05 (br s, 1H), 7,94 (s,1 de br H), 7,78 (br s, 2H), 7,53 - 751 (m, 1H), 7,36 (br s, 1H), 3,97 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,66 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 3,31 - 3,24 (m, 6H), 1,36 - 1,31 (m, 4H); ESI-MS 489,1 m/z (MH^+).

A tabela abaixo lista outros exemplos sintetizados seguindo o esquema geral acima.

Intermediário de Partida	Amina	Produto
429	morfolina	272
429	dimetilamina	359
131	piperidina	133
131	morfolina	46

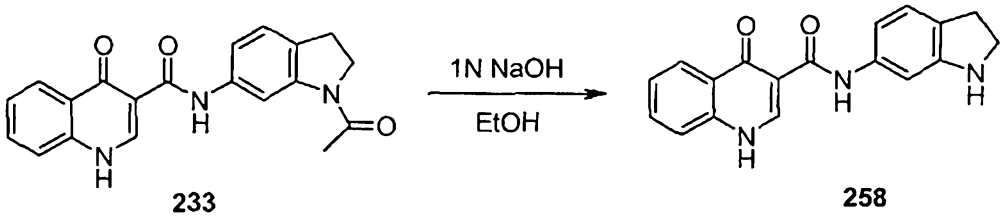
Exemplo 6:

Esquema Geral:



Legenda: 1N de NaOH ou 1N de HCl; EtOH ou THF

Exemplo Específico:



233 258

Legenda: 1N de NaOH

258; N-Indolin-6-ila-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida

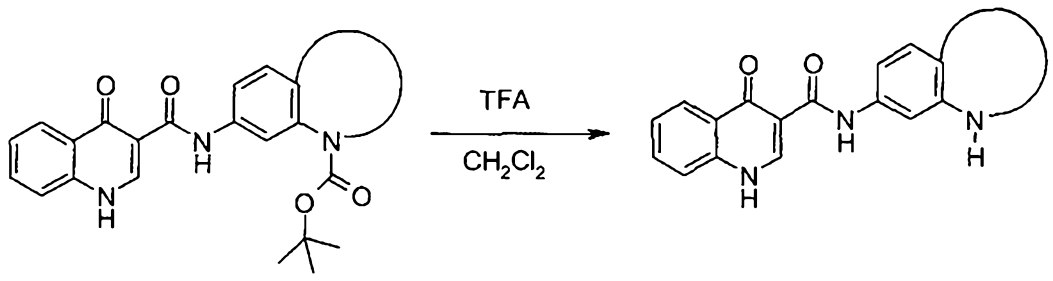
Uma mistura de N-(1-acetilindolin-6-ila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida (233) (43 mg, 0,12 mmol), solução de 1N de NaOH (0,5 mL) e etanol (0,5 mL) foi aquecida em refluxo durante 48 horas. A solução foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em DMSO (1 mL) e purificado por HPLC (10-99% de CH_3CN-H_2O) para produzir o produto, N-indolin-6-ila-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida (258) (10 mg, 20%). HPLC tempo de retenção 2,05 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 306,3 m/z (MH^+).

A tabela abaixo lista outros exemplos sintetizados seguindo o esquema geral acima.

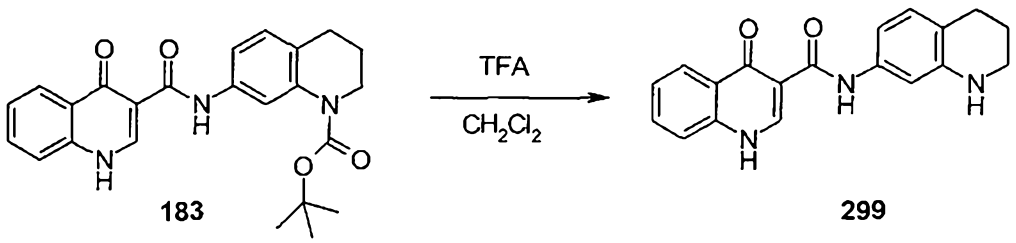
Começando a partir de	Produto	Condições	Solvente
DC-8-I	386	NaOH	EtOH
DC-9-I	10	HCl	EtOH
175	22	HCl	EtOH
109	35	HCl	EtOH
334	238	NaOH	EtOH
DC-10-I	105	NaOH	THF

Exemplo 2:

Esquema Geral:



Exemplo específico:

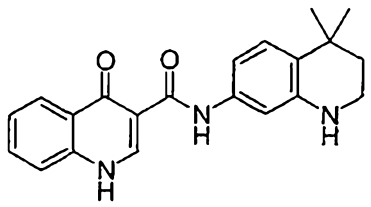


183 **299**

299; 4-Oxo-N-(1,2,3,4-tetraidroquinolin-7-ila)-1H-quinolina-3-carboxamida

Uma mistura de éster *terc*-butílico de ácido 7-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]-1,2,3,4-tetraidroquinolina-1-carboxílico (183) (23 mg, 0,05 mmol), TFA (1 mL) e CH_2Cl_2 (1 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante à noite. A solução foi concentrada e o resíduo foi dissolvida em DMSO (1 mL) e purificado por HPLC (10-99% de CH_3CN-H_2O) para produzir o produto, 4-oxo-N-(1,2,3,4-tetraidroquinolin-7-ila)-1H-quinolina-3-carboxamida (299) (7 mg; 32%). HPLC tempo de retenção 2,18 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 320,3 m/z (MH^+).

Outro exemplo:



300; N-(4,4-Dimetila-1,2,3,4-tetraidroquinolin-7-ila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida

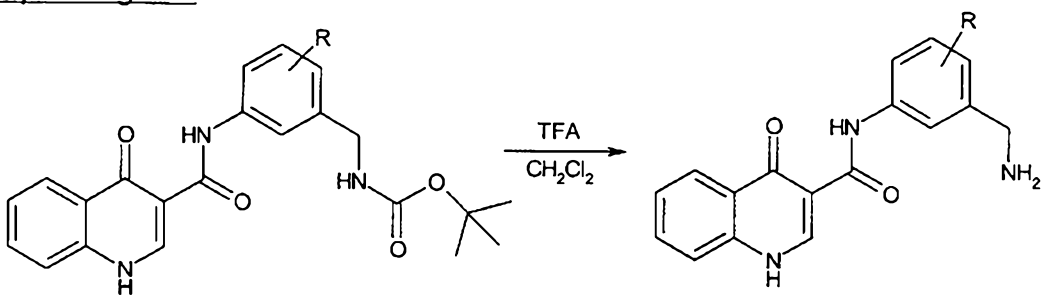
N-(4,4-Dimetila-1,2,3,4-tetraidroquinolin-7-ila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida (300) foi sintetizado seguindo o esquema geral acima a partir de éster *terc*-butílico de ácido 4,4-dimetila-7-[(4-oxo-1H-

quinolin-3-ila)carbonilamino]-1,2,3,4-tetraidroquinolina-1-carboxílico (108). Rendimento (33%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,23 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 12,59 (s, 1H), 8,87 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,86 - 7,79 (m, 3H), 7,58 - 7,42 (m, 3H), 3,38 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,30 (s, 6H); HPLC tempo de retenção 2,40 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 348,2 m/z (MH^+).

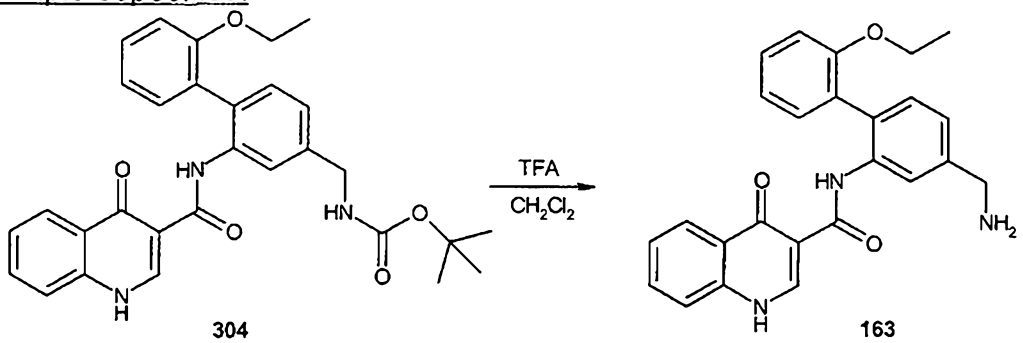
Outro

Exemplo 1:

Esquema geral:



Exemplo específico:



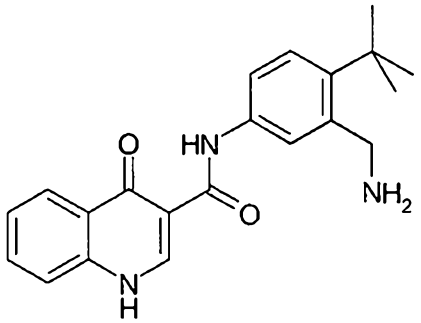
304 163

163; (4-Aminometila-2'-etóxi-bifenila-2-ila)-amida de ácido 4-oxo-1,4-diidro-quinolina-3-carboxílico

Éster *terc*-butílico de ácido {2'-etóxi-2-[(4-oxo-1,4-diidroquinolina-3-carbonila)-amino]-bifenila-4-ilmetila}-carbâmico (304) (40 mg, 0,078 mmol) foi agitado em uma mistura de CH_2Cl_2 / TFA (3 : 1, 20 mL) em temperatura ambiente durante 1 hora. Os voláteis foram removidos em um evaporador giratório. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa para proporcionar (4-aminometila-2'-etoxibifenila-2-ila)amina de ácido 4-oxo-1,4-diidroquinolina-3-carboxílico (163) como um sólido castanho (14 mg. 43%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,87 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 11,83 (s, 1H), 8,76 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,26 (br s, 2H), 8,01 (dd, J = 8,4 Hz, J = 1,5

Hz, 1H), 7,75 (dt, *J* = 8,1 Hz, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,47 - 7,37 (m, 2H), 7,24 (s, 2H), 7,15 (dd, *J* = 7,5 Hz, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,02 (dt, *J* = 7,5 Hz, *J* = 0,9 Hz, 1H), 4,09 (m, 2H), 4,04 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,09 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H); HPLC tempo de retenção 1,71 minutos, 10-100% de CH_3CN, gradiente de 5 minutos; ESI-MS 414,1 m/z (MH^+).

Outro exemplo:

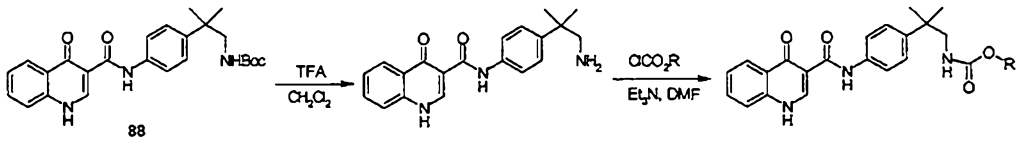


390; N-[3-(Aminometila)-4-*terc*-butila-fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida

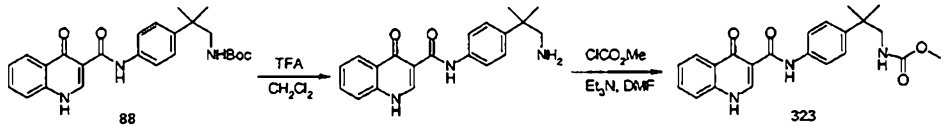
N-[3-(Aminometila)-4-*terc*-butila-fenila]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida (390) foi sintetizado seguindo o esquema geral acima a partir de éster *terc*-butílico de ácido [5-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]-2-*terc*-butila-fenila]metilaminofórmico (465). HPLC tempo de retenção 2,44 minutos, 10-99% de CH_3CN, gradiente de 5 minutos; ESI-MS m/z 350,3 (M + H)$^+$.

Exemplo 2:

Esquema geral:



Exemplo específico:



3-(2-(4-(1-Amino-2-metilpropan-2-ila)fenila)acetila)quinolin-4(1H)-ona

Éster *terc*-butílico de ácido (2-metila-2-{4-[2-oxo-2-(4-oxo-1,4-diidro-quinolin-3-ila)-etila]-fenila)-propila)-carbâmico (88) (0,50 g, 1,15 mmol), TFA (5 mL) e CH_2Cl_2 (5 mL) foram combinados e agitados em temperatura

ambiente durante à noite. A mistura de reação foi em seguida neutralizada com 1N de NaOH. O precipitado foi coletado por meio de filtração para produzir o produto 3-(2-(4-(1-amino-2-metilpropan-2-ila)fenila)acetila)quinolin-4(1H)-ona como um sólido marrom (651 mg, 91%). HPLC tempo de retenção 2,26 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 336,5 ml) (MH^+).

323; Éster metílico de ácido [2-metila-2-[4-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]fenila]-propila]aminofórmico

Cloroformato de metila (0,012 g, 0,150 mmol) foi adicionado a uma solução de 3-(2-(4-(1-amino-2-metilpropan-2-ila)fenila)acetila)quinolin-4(1H)-ona (0,025 g, 0,075 mmol), TEA (0,150 mmol, 0,021 mL) e DMF (1 mL) e agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Em seguida, piperidina (0,074 ml, 0,750 mmol) foi adicionada e a reação foi agitada durante outros 30 minutos. A mistura de reação foi filtrada e purificada por HPLC preparativa (10-99% de CH_3CN-H_2O) para produzir o produto éster metílico de ácido [2-metila-2-[4-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]fenila]-propila]aminofórmico (323). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,94 (br s, 1H), 12,44 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,33 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,54 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,02 (t, J = 6,3 Hz, 1 H), 3,50 (s, 3H), 3,17 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,23 (s, 6H); HPLC tempo de retenção 2,93 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 394,0 m/z (MH^+).

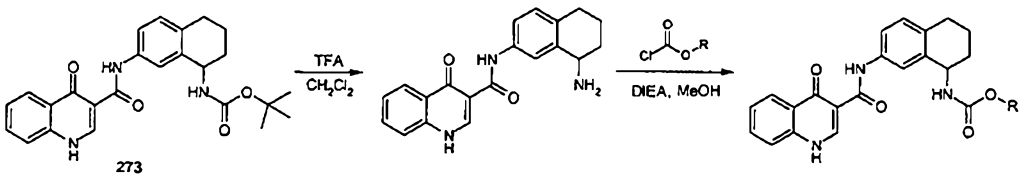
A tabela abaixo lista outros exemplos sintetizados seguindo o esquema geral acima.

Produto	Cloroformato
119	Cloroformato de etila
416	Cloroformato de propila
460	Cloroformato butila
251	Cloroformato de isobutila
341	Cloroformato de neopentila
28	Cloroformato de 2-metoxietila
396	Cloroformato de (tetraidrofuran-3-ila)metila

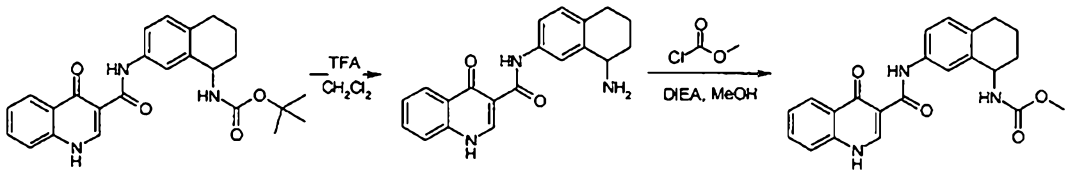
659

Exemplo 3:

Esquema Geral:



Exemplo específico:



273-I; N-(1-Aminotetralin-7-ila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida

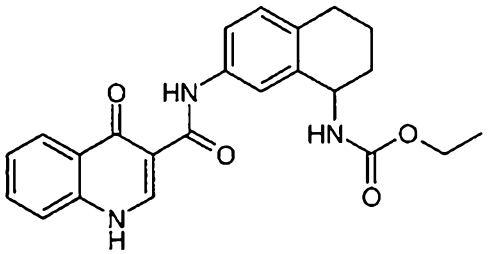
Em uma solução de éster *terc*-butílico de ácido [7-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]tetralin-1-ila]aminofórmico (273) (250 mg, 0,6 mmol) em diclorometano (2 mL) foi adicionado TFA (2 mL). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Mais diclorometano (10 mL) foi adicionado à mistura de reação e a solução foi lavada com solução de $NaHCO_3$ saturada (5 mL). Um precipitado começou a formar-se na camada orgânica desse modo as camadas orgânicas combinadas foram concentradas para produzir N-(1-aminotetralin-7-ila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida (273-I) (185 mg, 93%). HPLC tempo de retenção 1,94 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 334,5 m/z (MH^+).

159; Éster metílico de ácido [7-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]tetralin-1-ila]aminofórmico

Em uma solução de N-(1-aminotetralin-7-ila)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida (273-I) (65 mg, 0,20 mmol) e DIEA (52 μL, 0,29 mmol) em metanol (1 mL) foi adicionado cloroformato de metila (22 μL, 0,29 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Análise por LCMS da mistura de reação mostrou picos correspondentes a ambos os produtos de adição simples e bis. Piperidina (2 mL) foi adicionada e a reação foi agitada durante à noite depois que apenas o produto de adição simples foi observado. A solução resultante foi filtrada e purificada por HPLC (10-99% de CH_3CN - H_2O) para produzir o produto, éster metílico de ácido [7-[(4-

oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]tetralin-1-ila]aminofórmico (159) (27 mg, 35%). HPLC tempo de retenção 2,68 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 392,3 m/z (MH^+).

Outro exemplo:



482; Éster etílico de ácido [7-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]tetralin-1-ila]aminofórmico

Éster etílico de ácido [7-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ila)carbonilamino]tetralin-1-ila]aminofórmico (482) foi sintetizado seguindo o esquema geral acima, a partir de amina (273-I) e cloroformato de etila. Rendimento total (18%). HPLC tempo de retenção 2,84 minutos, 10-99% de CH_3CN, ciclo de 5 minutos; ESI-MS 406,5 m/z (MH^+).

Os dados caracterizantes apresentados abaixo quanto aos compostos da presente invenção preparados de acordo com os Exemplos abaixo.

Comp. n°	LC-MS M+1	LC-RT min
1	444,3	3,19
2	350,1	3,8
3	455,3	3,75
4	350,3	2,81
5	337,3	2,76
6	351,4	3
7	472,3	3,6
8	307,1	1,21
9	344,1	2,43
10	334,2	2,2
11	408,1	2,91
12	383,1	2,63

CG1

Comp. n°	LC-MS M+1	LC-RT min
13	346,3	3,48
14	394,3	3,07
15	296,3	2,68
16	307,3	3,38
17	338,3	3,74
18	352,9	3,62
19	316,3	2,71
20	371,3	3,53
21	421,1	2,66
22	332,2	2,21
23	457,5	3,56
24	398,3	3,13
25	397,1	2,38
26	348,1	2,51
27	446,2	2,33
28	438,4	2,9
29	307,1	3,32
30	379,1	2,62
31	278,9	3,03
32	338,2	3
33	303,9	2,83
34	397,1	4,19
35	362,2	2,53
36	307,3	3,25
37	303,9	2,98
38	380,3	3,33
39	480,5	3,82
40	309,1	2,46
41	321,1	1,88
42	460,0	3,71
43	457,5	3,6
44	336,1	2,95

Comp. n°	LC-MS M+1	LC-RT min
45	308,1	3,18
46	490,1	1,89
47	375,3	3,33
48	317,1	3,06
49	400,1	2,88
50	307,3	3,08
51	521,5	3,79
52	354,1	3,02
53	266,1	1,99
54	323,3	2,97
55	366,3	2,6
56	335,4	3,18
57	403,1	2,86
58	364,3	3,02
59	412,1	3,31
60	422,2	3,53
61	293,1	3,05
62	349,1	3,4
63	376,1	2,89
64	321,1	2,31
65	381,5	1,85
66	345,1	3,32
67	332,3	3,17
68	398,1	2,85
69	322,5	2,37
70	341,1	2,15
71	426,1	2,6
72	293,1	3,27
73	380,9	2,4
74	334,1	3,32
75	316,3	2,43
76	376,1	2,97

GG3

Comp. n°	LC-MS M+1	LC-RT min
77	322,5	2,93
78	344,1	2,38
79	372,1	3,07
80	295,3	2,78
81	336,3	2,73
82	350,3	2,11
83	365,1	2,76
84	280,3	2,11
85	408,0	3,25
86	370,3	2,08
87	357,1	3,5
88	436,3	3,37
89	303,9	3,1
90	321,1	3,43
91	355,2	3,47
92	295,2	3,84
93	371,0	2,75
94	294,2	2,06
95	290,1	2,78
96	343,0	2,75
97	402,1	2,59
98	349,1	1,96
99	334,1	3,13
100	303,9	2,63
101	322,5	2,35
102	443,1	3,97
103	411,2	3,85
104	318,0	2,94
105	322,2	2,4
106	350,3	2,86
107	420,2	3,37
108	448,2	3,77

Comp. n°	LC-MS M+1	LC-RT min
109	404,5	3,17
110	303,9	2,75
111	333,1	3
112	348,5	3,07
113	318,3	3,02
114	499,2	3,74
115	330,1	2,67
116	320,2	3,18
117	349,1	1,32
118	379,1	2,61
119	408,4	3,07
120	309,1	2,93
121	333,1	3,69
122	325,1	2,66
123	330,1	2,64
124	378,3	3,4
125	294,3	2,21
126	411,1	3,06
127	408,5	3,22
128	369,1	3,53
129	365,1	1,74
130	440,2	3,57
131	313,0	2,4
132	365,9	2,73
133	488,1	1,97
134	402,1	2,25
135	384,1	2,94
136	393,1	4,33
137	580,5	4,1
138	376,1	2,98
139	408,0	3,17
140	346,1	4

Comp. n°	LC-MS M+1	LC-RT min
141	366,3	2,89
142	321,3	3,58
143	355,2	3,45
144	281,3	2,49
145	376,2	2,98
146	306,3	2,51
147	376,3	3,27
148	415,5	2,79
149	349,1	1,45
150	430,0	3,29
151	360,0	3
152	322,3	2,31
153	425,1	4,52
154	401,3	3,77
155	266,1	2,11
156	424,1	3,12
157	321,0	2,13
158	380,2	3,05
159	392,3	2,68
160	321,1	1,34
161	409,2	3,82
162	296,3	2,61
163	413,1	1,71
164	333,1	3,33
165	344,1	2,41
166	398,1	2,83
167	294,3	2,12
168	265,9	1,96
169	318	2,98
170	300,3	3,08
171	408,0	3,08
172	396,0	3,14

666

Comp. n°	LC-MS M+1	LC-RT min
173	280,3	2,14
174	388,0	2,58
175	374,2	2,85
176	349,1	3,38
177	337,1	3,5
178	413,3	4
179	308,5	2,33
180	307,3	3,08
181	354,1	2,97
182	358,1	2,89
183	420,3	3,47
184	372,3	2,66
185	414,1	2,96
186	372,3	3,59
187	346,3	2,9
188	376,2	2,95
189	370,9	3,38
190	392,0	3,09
191	316,3	2,1
192	280,3	2,13
193	326,3	3,02
194	290,1	2,98
195	280,3	2,14
196	434,5	3,38
197	334,1	3,15
198	283,1	3
199	354,1	2,96
200	335,5	2,49
201	303,9	3,08
202	404,0	3,19
203	394,3	3,42
204	349,3	3,32

Comp. n°	LC-MS M+1	LC-RT min
205	455,5	3,74
206	386,1	3,5
207	390,3	2,71
208	429,7	3,89
209	294,1	2,39
210	385,2	3,72
211	351,3	3,53
212	360,9	2,45
213	408,0	3,3
214	358,1	2,7
215	265,3	3,07
216	305,3	2,27
217	305,3	2,41
218	413,2	3,98
219	266,9	2,48
220	409,0	3,35
221	379,1	2,68
222	324,3	3,27
223	386,1	3,14
224	466,3	3,08
225	393,1	2,75
226	306,1	3,6
227	381,1	2,24
228	371,1	2,84
229	311,1	2,93
230	318,1	2,81
231	471,3	3,41
232	363,1	2,57
233	348,5	2,75
234	372,3	3,2
235	308,4	2,12
236	333,1	3,35

Comp. n°	LC-MS M+1	LC-RT min
237	410,3	2,96
238	489,4	2,78
239	379,0	2,62
240	370,9	3,65
241	316,3	2,61
242	348,3	3,08
243	363,0	2,44
244	358,1	3,48
245	425,1	3,69
246	292,9	3,2
247	432,1	3,23
248	336,3	2,46
249	365,0	2,54
250	352,3	2,53
251	436,2	3,38
252	368,9	3,17
253	424,1	3,25
254	340,1	3,08
255	526,5	3,89
256	306,1	2,4
257	297,3	3,28
258	306,3	2,05
259	360,3	3,46
260	336,3	2,33
261	368,1	3,08
262	352,3	2,7
263	372,9	3,69
264	353,1	3,42
265	354,9	3,4
266	405,3	4,05
267	357,1	3,43
268	400,3	6,01

Comp. n°	LC-MS M+1	LC-RT min
269	393,0	2,75
270	329,3	3,02
271	336,5	2,75
272	524,1	1,87
273	434,5	3,17
274	493,5	3,46
275	427,1	3,93
276	414,3	2,81
277	358,1	2,89
278	408,1	3,09
279	386,1	2,88
280	316,3	2,06
281	293,1	3,22
282	307,1	1,22
283	370,1	3
284	305,3	2,57
285	376,1	2,88
286	319,1	3,35
287	411,2	4,15
288	413,3	3,8
289	297,3	3,25
290	382,1	3,19
291	371,0	3,57
292	391,1	3,69
293	330,3	3,05
294	303,9	2,67
295	334,3	2,26
296	365,3	3,6
297	358,3	3,26
298	379,1	1,91
299	320,3	2,18
300	348,2	2,4

Comp. n°	LC-MS M+1	LC-RT min
301	346,3	2,26
302	370,1	2,28
303	362,2	2,51
304	513,2	3,66
305	370,1	2,98
306	384,1	3,11
307	374,0	3,05
308	304,1	2,71
309	316,3	2,83
310	320,1	3,73
311	344,9	3,43
312	400,1	2,86
313	358,1	2,8
314	335,1	3,52
315	293,1	2,9
316	378,5	2,84
317	333,2	2,91
318	522,1	1,8
319	373,3	3,59
320	360,1	3,5
321	453,5	3,12
322	349,3	3,7
323	394,0	2,93
324	320,1	3,81
325	321,3	3,22
326	418,0	2,5
327	424,2	3,2
328	307,1	2,76
329	396,3	3,72
330	299,3	3,02
331	308,3	2,25
332	288,0	2,5

Comp. n°	LC-MS M+1	LC-RT min
333	379,1	2,61
334	531,3	3,26
335	322,3	2,41
336	321,5	3,52
337	407,5	3,37
338	318,3	2,73
339	329,0	2,75
340	399,1	2,6
341	450,4	3,56
342	422,3	3,41
343	403,3	2,73
344	384,1	3,07
345	322,2	2,96
346	333,1	3,38
347	494,5	1,97
348	384,1	3,12
349	405,3	2,85
350	315,1	3,23
351	332,3	3,18
352	447,5	3,17
353	436,3	3,53
354	390,3	2,36
355	370,9	3,37
356	335,0	1,81
357	346,3	3,08
358	338,2	3,15
359	482,1	1,74
360	331,3	3,07
361	400,1	2,91
362	355,5	3,46
363	388,1	2,92
364	330,3	2,68

672

Comp. n°	LC-MS M+1	LC-RT min
365	307,1	2,6
366	408,1	3,09
367	408,0	3,14
368	338,2	2,33
369	358,1	3,29
370	299,1	3,03
371	365,0	3,27
372	362,1	2,66
373	305,3	3,38
374	350,3	3,01
375	319,3	3,4
376	382,3	3,48
377	340,2	3,08
378	310,3	2,07
379	389,0	2,53
380	309,3	3,02
381	360,2	3,18
382	393,1	2,84
383	332,3	3,2
384	376,1	2,87
385	393,9	3,32
386	334,3	2,3
387	347,1	3,22
388	424,1	3,3
389	355,3	3,65
390	350,3	2,44
391	396,1	3,43
392	300,3	2,86
393	399,4	2,12
394	293,1	3,17
395	433,5	4,21
396	464,4	2,97

673

Comp. n°	LC-MS M+1	LC-RT min
397	341,3	3,45
398	434,3	3,1
399	335,0	1,75
400	351,3	2,11
401	368,1	3,09
402	342,1	2,96
403	423,1	4,45
404	440,3	2,87
405	299,3	3,16
406	547,3	3,74
407	371,3	3,8
408	295,3	2,9
409	335,1	1,82
410	432,1	3,41
411	299,1	3,17
412	376,2	2,93
413	357,1	3,37
414	305,3	2,11
415	351,5	3,44
416	422,4	3,23
417	396,0	2,67
418	308,3	2,23
419	322,3	2,48
420	379,1	3,2
421	419,2	3,82
422	333,1	2,48
423	376,3	3,02
424	374,0	3,06
425	306,1	3,53
426	371,3	2,95
427	420,3	3,3
428	337,2	3,32

Comp. n°	LC-MS M+1	LC-RT min
429	348,3	2,98
430	321,3	3,22
431	280,3	2,09
432	382,1	3,22
433	393,2	3,71
434	293,1	3,12
435	376,3	3,22
436	400,1	2,88
437	309,3	2,82
438	427,5	3,87
439	295,3	2,8
440	395,3	3,61
441	425,0	2,67
442	412,3	3,35
443	317,3	2,45
444	379,2	3,42
445	305,5	3,08
446	353,1	2,85
447	290,1	2,88
448	321,3	3,5
449	279,1	3,22
450	308,1	1,97
451	318,1	3,28
452	290,1	3,32
453	314,1	2,75
454	355,1	3,58
455	398,1	3,6
456	365,1	3,65
457	350,3	2,26
458	381,2	3,19
459	279,3	2,9
460	436,2	3,38

Comp. nº	LC-MS M+1	LC-RT min
461	341,3	3,23
462	349,1	1,9
463	292,1	3,35
464	409,4	4,03
465	450,5	3,65
466	349,3	3,5
467	307,3	2,98
468	279,1	2,98
469	409,1	3,69
470	373,3	3,64
471	379,0	2,73
472	379,0	2,67
473	363,3	3,64
474	336,3	2,8
475	334,3	3,23
476	362,1	3,42
477	283,9	2,8
478	360,3	3,44
479	334,3	2,59
480	323,5	3,22
481	315,3	3,25
482	406,5	2,84
483	409,5	4,35
484	349,1	2,16
485	363,1	2,15

Os dados de RMN quanto aos compostos selecionados são mostrados abaixo na Tabela 2-A:

Cmp Nº	Dados de RMN
2	1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 12,53 (s, 1H), 11,44 (br d, J = 6,0 Hz, 1H), 9,04 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,33 - 7,21 (m, 3H), 7,10 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 1,36 (s, 9H)

676

Cmp Nº	Dados de RMN
5	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,94 (bs, 1H), 12,41 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,34 (dd, *J* = 8, 1 Hz, 1H), 7,82 (ddd, *J* = 8, 8, 1 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 7, 2 HZ, 2H), 7,54 (ddd, *J* = 8, 8, 1 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 2H), 4,66 (t, *J* = 5 Hz, 1H), 3,41 (d, *J* = 5 Hz, 2H), 1,23 (s, 6H),
8	1H RMN (CD3OD, 300 MHz) δ 8,86 (s, 1H), 8,42 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,81 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 2H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 2,71 (q, J = 7,7 Hz, 2H), 1,30 (t, J= 7,4 Hz, 3H),
10	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,02 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 12,58 (s, 1H), 8,87 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,89 - 7,77 (m, 3H), 7,56 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,65 (m, 2H)
13	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,05 (bs, 1H), 12,68 (s, 1H), 8,89 (s, 1H) , 8,35 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,85 - 7,76 (m, 3H), 7,58 - 7,54 (m, 2H), 1,47 (s, 9H)
14	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,32 (s, 9H), 3,64 (s, 3H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,33 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,87 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 12,45 (s, 1H), 12,97 (s, 1H)
27	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,20 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 12,68 (s, 1H), 8,96-8,85 (m, 4H), 8,35 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,91 - 7,77 (m, 3H), 7,64 - 7,54 (m, 3H), 6,82 (m, 1H), 5,05 (s, 0,7H), 4,96 (s, 1,3H), 4,25 (t, J = 5,6 Hz, 1,3H), 4,00 (t, J = 5,7 Hz, 0,7H), 3,14 (s, 2H), 3,02 (s, 1H), 2,62 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,54 (t, J = 5,4 Hz, 1H)
29	H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,0 9 (s, 1H), 8,62 (dd, J = 8,1 and 1,5 Hz, 1H), 7,83 - 7,79 (m, 3H), 7,57 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,38 (t, J =7,6 Hz, 2H), 7,14 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 5,05 (m, 1H), 1,69 (d, J =6,6 Hz, 6H)
32	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,93 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 12,74 (s, 1H), 11,27 (s, 1H), 8,91 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,54 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38 (m, 1H), 6,40 (m, 1H)

Cmp Nº	Dados de RMN
33	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,92 (s, 1H), 12,47 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,35 (dd, J = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 8,20 (t, J = 0,8 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 6,39 (m, 1H)
35	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,01 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 12,37 (s, 1H), 8,86 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), , 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,29 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,73-1,53 (m, 3H), 1,21 (s, 3H), 0,76 (t, J = 7,4 Hz, 3H)
43	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,77 (s, 1H), 11,94 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,11 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 - 7,75 (m, 1H), 7,70 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49 - 7,45 (m, 1H), 7,31 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,93 - 6,87 (m, 3H), 4,07 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,28 (t, J = 7,0 Hz, 3H)
47	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,24 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 3,00 (m, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,26 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 12,65 (s, 1H), 12,95 (s, 1H)
56	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,81 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 12,27 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,82 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,80 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 2,62 (m, 4H), 1,71 (m, 4H)
58	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,95 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 12,39 (s, 1H), 8,86 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,7, 1,3 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 5,44 (br s, 2H)
64	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,92 (s, 1H), 12,41 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,33 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,54 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H)

Cmp Nº	Dados de RMN
69	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,06 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 12,51 (s, 1H), 8,88 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,85 - 7,74 (m, 3H), 7,55 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,03 (septeto, J = 6,8 Hz, 1H), 1,20 (d, J = 6,7 Hz, 6H)
76	1H-RMN (CDCl3, 300 MHz) δ 8,84 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,44 - 7,13 (m, 8H), 6,78 (d, J = 7,5 Hz, 1H),
77	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,40 (m, 1H), 7,36 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,80 (m, 2H), 8,36 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 11,19 (s, 1H), 12,72 (s, 1H), 12,95 (s, 1H)
88	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,96 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 12,42 (s, 1H), 8,89 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,54 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,67 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 3,12 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,22 (s, 6H)
90	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,98 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,34 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,84 - 7,75 (m, 2H), 7,59 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,55 - 7,51 (m, 1H), 7,42 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 7,19 - 7,14 (m, 1H), 1,43 (s, 9H)
96	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,58 (s, 1H), 11,11 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,35 (dd, J = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,83 - 7,74 (m, 2H), 7,56 - 7,51 (m, 2H), 7,30 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 0,5 Hz, 2H)
103	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,37 (s, 9H), 1,38 (s, 9H), 7,08 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,98 (dd, J = 9,2, 2,9 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 9,21 (s, 1H), 11,71 (s, 1H), 13,02 (d, J = 6,7 Hz, 1H)
104	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,93 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 12,41 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 8,88 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,36-8,34 (m, 1H), 8,05 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,84 - 7,75 (m, 2H), 7,56 - 7,52 (m, 1H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 6,07 - 6,07 (m, 1H), 2,37 (s, 3H)

679

Cmp Nº	Dados de RMN
107	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,52 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,33 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 3H), 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,56 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H)
109	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,97 (br s, 1H), 12,45 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,33 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,82 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,85 (m, 1H), 1,68-1,51 (m, 3H), 1,23 (s, 3H), 0,71 (t, J = 7,4 Hz, 3H)
113	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,92 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 12,46 (s, 1H), 10,72 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,89 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,84 - 7,75 (m, 2H), 7,56 - 7,52 (m, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,07 - 7,04 (m, 2H), 2,25 (d, J = 0,9 Hz, 3H)
114	1H RMN (300 MHz, DMSO-d6): δ 12,65 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 11,60 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,71 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,97 (m, 3H), 3,97 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,06 (t, J = 6,6 Hz, 3H),
126	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,94 (s, 1H), 12,33 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,35 (dd, J = 8,7, 0,5 Hz, 1H), 7,86 - 7,82 (m, 1H), 7,77 (d, J = 7,8 Hz, , 7,58 - 7,54 (m, 1H), 7,40 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,51-3,47 (m, 2H), 3,44-3,41 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 1,33 (s, 6H)
127	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,23 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 9H), 4,10 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,76 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,82 (m, 1H) 8,33 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 12,45 (s, 1H), 12,99 (s, 1H)
129	1H-RMN (CD3OD, 300 MHz) δ 8,83 (s, 1H), 8,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H, OMe), 2,62 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,5 Hz, 3H),

Cmp Nº	Dados de RMN
131	1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,37 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,52 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,47 (s, 2H),
135	1H-RMN (CDCl3, 300 MHz) δ 8,86 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,47 - 7,24 (m, 6H), 6,95 - 6,83 (m, 3H), 5,95 (s, 2H),
136	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,29 (s, 9H), 1,41 (s, 9H), 7,09 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,85 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,93 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 9,26 (s, 1H), 12,66 (s, 1H), 13,04 (d, J = 6,6 Hz, 1H)
141	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,96 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 12,42 (s, 1H), 8,87 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,85 - 7,75 (m, 3H), 7,55 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,14 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H)
143	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,96 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 12,56 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,87 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 1,34 (s, 9H)
150	1H-RMN (DMSO d6, 300 MHz) δ 8,86 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,82 - 7,71 (m, 2H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,52 (td, J = 1,2Hz, 1H),
157	1H-RMN (CD3OD, 300 MHz) δ 8,91 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,08 (s, 3H, NMe), 2,94 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 7,4 Hz, 3H),
161	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,96 (s, 1H), 12,41 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), , 8,33 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,84 - 7,80 (m, 1H), 7,75 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,1 Hz, 1H), , 7,44 (s, 1H), 7,19 (s, 2H), 4,13 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,79 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,54 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,15 (t, J = 7,0 Hz, 3H)

Cmp Nº	Dados de RMN
163	1H-RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,87 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 11,83 (s, 1H), 8,76 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,26 (br s, 2H), 8,08 (dd, J = 8,4 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,75(m, 1H), 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 - 7,37 (m, 2H), 7,24 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 7,5 Hz, J = 1,8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,02 (dt, J = 7,5 Hz, J = 0,9 Hz, 1H), 4,07 (m, 4H), 1,094 (t, J = 6,9 Hz, 3H),
167	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 2,03 (s, 3H), 4,91 (s, 2H), 6,95 (m, 3H), 7,53 (m, 1H), 7,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,81 (m, 1H), 8,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 12,20 (s, 1H), 12,90 (s, 1H)
169	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,94 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 12,51 (s, 1H), 8,89 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 8,06 (t, J = 0,7 Hz, 1H), 7,85 - 7,75 (m, 2H), 7,57 - 7,51 (m, 2H), 7,28 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 6,39 (dd, J = 3,1, 0,8 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H)
178	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,86 (s, 1H), 8,89 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,65 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 7,80 - 7,71 (m, 2H), 7,48 - 7,44 (m, 2H), 7,24 - 7,20 (m, 1H), 7,16 - 7,09 (m, 2H), 7,04 - 7,00 (m, 1H), 6,80 (dd, J = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 1,45 (s, 9H)
183	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,42 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,33 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,84 - 7,75 (m, 2H), 7,56 - 7,52 (m, 1H), 7,38 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,66-3,63 (m, 2H), 2,70 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,86-1,80 (m, 2H), 1,51 (s, 9H)
186	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,93 (s, 1H), 12,47 (s, 1H), 10,72 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,35 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 8,2 Hz, 1H) , 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,05 - 7,02 (m, 2H), 3,19 (quinteto, J = 8,2 Hz, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,82-1,60 (m, 6H)
187	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,63 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,87-8,87 (m, 1H), 8,36 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,85 - 7,75 (m, 3H), 7,64 - 7,53 (m, 3H), 6,71 (dd, J = 3,7, 0,5 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H)

Cmp Nº	Dados de RMN
188	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,84 (s, 1H), 12,73 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 11,39 (s, 1H), 8,85 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,33 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,80 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 4,38 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H)
204	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,97 (s, 1H), 12,37 (s, 1H), 8,87 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,2, 7,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 2H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,16 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 1,78 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 1,29 (s, 6H),
207	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,92 (br s, 1H), 12,50 (s, 1H), 10,95 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,35 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 4,09 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 1,20 (t, J = 7,1 Hz, 3H)
215	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,97 (s, 1H), 12,50 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,34 (dd, J = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,55 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,10 (t, J = 6,8 Hz, 1H)
220	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,99 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 12,07 (s, 1H), 8,93 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,85 - 7,77 (m, 2H), 7,54 (td, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 1,37 (d, J = 3,9 Hz, 9H), 1,32 (d, J = 17,1 Hz, 9H)
225	1H RMN (CD3OD, 300 MHz) δ 8,79 (s, 1H), 8,37 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,21 (q, J = 7,2, 2H), 3,17 (m, 1H), 1,32 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,24 (d, J = 6,9 Hz, 6H),
232	1H-RMN (CD3OD, 300 MHz) δ 8,87 (s, 1H), 8,45 (d, J= 8,25, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,83 (t, J= 6,88, 1H), 7,67 (d, J= 8,25, 1H), 7,54 (t, J= 7,15, 1H), 7,39 (d, J= 6,05, 1H), 7,18 (d, J= 8,5, 1H), 2,77 (t, J= 6,87, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,7 (q, 2H), 1,04 (t, J= 7,42, 3H)

Cmp Nº	Dados de RMN
233	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,75 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,32-8,28 (m, 2H), 7,76 - 7,70 (m, 2H), 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49 - 7,45 (m, 1H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,11 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H)
234	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,49 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,36-8,34 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,85 - 7,81 (m, 1H), 7,77 - 7,75 (m, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 6,59 - 6,58 (m, 1H)
235	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,09 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 12,75 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,92 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,85 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 1,29 (d, J = 6,9 Hz, 6H)
238	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,93 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 12,29 (s, 1H), 8,85 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,21-2,96 (m, 4H), 1,91-1,76 (m, 4H), 1,52 (m, 2H), 1,43 (s, 9H)
242	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,95 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 12,65 (s, 1H), 8,87 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,83 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 5,60 (s, 2H)
243	1H-RMN (CD3OD, 300 MHz) δ 8,87 (s, 1H), 8,45 (d, J= 8,25, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,83 (t, J= 6,88, 1H), 7,67 (d, J= 8,25, 1H), 7,54 (t, J= 7,15, 1H), 7,39 (d, J= 6,05, 1H), 7,18 (d, J= 8,5, 1H), 2,77 (t, J= 6,87, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,7 (q, 2H), 1,04 (t, J= 7,42, 3H) RMN mostra regioisômero
244	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,89 (s, 1H), 12,42 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 8,88 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 2,69 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 1,82 (m, 4H)

Cmp Nº	Dados de RMN
248	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,95 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 12,42 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,86 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,85 - 7,81 (m, 2H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,08 (s, 3H)
259	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 0,86 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,29 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,67 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,80 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 12,45 (s, 1H), 12,84 (s, 1H)
260	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,23 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 12,20 (s, 1H), 10,22 (br s, 2H), 8,88 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,86 - 7,80 (m, 3H), 7,56 - 7,52 (m, 2H), 7,15 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H)
261	1H-RMN (d6-DMSO, 300 MHz) δ 11,99 (s, 1H, NH), 8,76 (s, J = 6,6 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,72 - 7,63 (m, 2H), 7,44 - 7,09 (m, 7H), 2,46 (s, 3H), 2,25 (s, 3H),
262	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,00 (s, 1H), 12,53 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,33 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,85 - 7,75 (m, 2H), 7,57 - 7,50 (m, 2H), 7,34 - 7,28 (m, 2H), 3,46 (s, 2H)
266	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,94 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 12,57 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 8,88 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,34-8,32 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,85 - 7,81 (m, 1H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 - 7,52 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 1,37 (s, 9H)
268	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,02 (s, 1H), 12,62 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,34 (dd, J = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,84 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,65 - 7,54 (m, 4H), 1,52 (s, 9H)
271	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,38 (s, 9H), 4,01 (s, 2H), 7,35 (s, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,33 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 12,49 (s, 1H), 13,13 (s, 1H)
272	1H-RMN (d6-Acetona, 300 MHz) δ 8,92 (d, J= 6,6 Hz, 1H), 8,39 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 3,94-3,88 (m, 5H), 3,64-3,59 (m, 3H), 3,30 (m, 4H),

Cmp Nº	Dados de RMN
274	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,21 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 11,66 (s, 1H), 10,95 (s, 1H), 9,00 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,31 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 6,40 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 3,19 (m, 4H), 1,67 (m, 4H), 1,46 (s, 9H)
275	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,23 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,43 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 2,0 Hz, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,38 - 7,26 (m, 6H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 1,35 (s, 9H)
282	1H RMN (CD3OD, 300 MHz) δ 8,90 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,44 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 2,93 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 7,5 Hz, 3H),
283	1H-RMN (CDCl3, 300 MHz) δ 8,82 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,43 - 7,24 (m, 6H), 7,02 (m, 2H), 6,87 - 6,81 (dd, 2H), 3,76 (s, 3H),
287	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,51 (s, 1H), 13,28 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 11,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,87 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 8,1, 0,8 Hz, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,63-1,34 (m, 8H), 1,26 (s, 3H)
288	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,16 (s, 1H), 12,85 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,43 (dd, J = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 10,3, 3,1 Hz, 1H), 7,93 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 10,7, 3,2 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 1,42 (s, 9H)
295	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,98 (m, 4H), 3,15 (m, 4H), 7,04 (m, 2H), 7,17 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,81 (m, 1H), 8,19 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 12,19 (s, 1H), 12,87 (s, 1H)
299	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,93-12,88 (m, 1H), 12,18 (s, 1H), 8,83 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,38 - 8,31 (m, 1H), 7,85 - 7,67 (m, 2H), 7,57 - 7,51 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,81 - 6,74 (m, 2H), 3,19-3,16 (m, 2H), 2,68-2,61 (m, 2H), 1,80-1,79 (m, 2H)

Cmp Nº	Dados de RMN
300	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,23 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 12,59 (s, 1H), 8,87 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,86 - 7,79 (m, 3H), 7,58 - 7,42 (m, 3H), 3,38 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,30 (s, 6H)
303	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,96 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 12,47 (s, 0,4H), 12,43 (s, 0, 6H), 8,87 (dd, J = 6,7, 2,3 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,62 - 7,52 (m, 3H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,66 (s, 0,8H), 4,60 (s, 1,2H), 3,66 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 5,8 Hz, 1,2H), 2,72 (t, J = 5,9 Hz, 0,8H), 2,09 (m, 3H)
304	1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 11,70 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45 - 7,31 (m, 3H), 7,15 - 6,95 (m, 5H), 4,17 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,02 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,09 (t, J = 6,9 Hz, 3H),
307	1H-RMN (CDCl3, 300 MHz) δ 8,81 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,44 - 7,26 (m, 9H), 6,79 (d, J = 7,5 Hz, 1H),
318	1H-RMN (d6-Acetona, 300 MHz) δ 8,92 (bs, 1H), 8,40 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 8,05 (bs, 1H), 7,94 (bs, 1H), 7,78 (bs, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,36 (bs, 1H), 3,97 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,66 (t, J= 8 Hz, 2H), 3,31-3,24 (m, 6H), 1,36-1,31 (m, 4H),
320	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,90 (s, 1H), 12,44 (s, 1H), 10,86 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,35 (dd, J = 8,2, 1,0 Hz, 1H), 8,12 (t, J = 0,8 Hz, 1H), 7,84 - 7,75 (m, 2H), 7,56 - 7,52 (m, 1H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 6,08 - 6,07 (m, 1H), 1,35 (s, 9H)
321	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 2,93 (m, 4H), 3,72 (m, 4H), 7,10 (m, 2H), 7,27 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 (m, 6H), 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,81 (m, 1H), 8,40 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 12,69 (s, 1H), 12,86 (s, 1H)
323	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,94 (br s, 1H), 12,44 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,33 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,54 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,02 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,17 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,23 (s, 6H)

Cmp Nº	Dados de RMN
334	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,02 (br s, 1H), 12,46 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,33 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,82 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,37 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,72 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,18-3,14 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,93 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 1,43 (s, 9H)
337	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,19 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,74 - 7,70 (m, 1H), 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 - 7,40 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,36 (s, 9H)
351	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,92 (s, 1H), 12,34 (s, 1H), 10,96 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,84 - 7,76 (m, 2H), 7,53 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,26 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 2,89-2,84 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,4 Hz, 3H)
353	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,90 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,34 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,84 - 7,71 (m, 3H), 7,55 - 7,50 (m, 1H), 7,28 - 7,26 (m, 1H), 7,20 - 7,17 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,38 (s, 9H)
356	1H-RMN (CD3OD, 300 MHz) δ 8,89 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,09 (s, 3H, NMe), 2,91 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,09 (t, J = 7,4 Hz, 3H),
357	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,91 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 12,45 (s, 1H), 10,73 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,89 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 2H), 7,06 - 7,02 (m, 2H), 3,12 (septeto, J = 6,6 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 6,9 Hz, 6H)
363	1H-RMN (CDCl3, 300 MHz) δ 8,86 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,43 - 7,16 (m, 5H), 7,02 - 6,92 (m, 2H), 6,83 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H),

Cmp Nº	Dados de RMN
368	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,97 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 12,36 (s, 1H), 8,86 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,55 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,98 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,78 (sexteto, J = 6,9 Hz, 2H), 1,02 (t, J = 7,4 Hz, 3H)
375	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,93 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 12,35 (s, 1H), 8,86 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,47 - 7,43 (m, 2H), 7,04 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,71 (m, 4H), 1,75 (m, 4H)
378	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,98 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 12,39 (s, 1H), 8,86 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,55 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H)
379	1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,79 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,32 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,81 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,53 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 2,09 (s, 3H),
381	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,78 (br s, 1H), 11,82 (s, 1H), 10,86 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 7,7 Hz, 1H),, 7,49 - 7,43 (m, 3H), 7,23 (m, 1H), 6,32 (m, 1H), 1,39 (s, 9H)
382	1H RMN (CD3OD, 300 MHz) δ 8,83 (s, 1H), 8,40 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,81 - 7,25 (m, 2H), 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,2, 1H), 7,24 (d, J = 8,3, 1H), 2,58 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,60 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3H),
383	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,27 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,70 (q, J = 7,7 Hz, 2H), 7,05 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,35 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,89 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 10,73 (s, 1H), 12,46 (s, 1H), 12,91 (s, 1H)
386	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,18 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 12,72 (s, 1H), 8,88 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,86 - 7,79 (m, 2H), 7,58 - 7,50 (m, 2H), 7,43 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,51 (s, 2H), 1,36 (s, 6H)

Cmp Nº	Dados de RMN
393	1H RMN (300 MHz, MeOH) δ 8,78 (s, 1H), 8,45 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 6,9, Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,18 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 1,13 (t, J = 6,9, Hz, 3H);
399	1H-RMN (CD3OD, 300 MHz) δ 8,91 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,42 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,84 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,09 (s, 3H, NMe), 1,39 (d, J = 6,8 Hz, 6H),
412	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,81-12,79 (m, 2H), 10,96 (s, 1H), 8,87 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,83 - 7,73 (m, 3H), 7,53 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,36 (m, 1H), 6,52 (m, 1H), 4,51 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H)
415	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,26 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,43 - 8,41 (m, 1H), 7,94 - 7,88 (m, 2H), , 7,65 - 7,61 (m, 1H), 7,38 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (dd, 1H), 4,08 (s, 3H), 1,35 (s, 9H)
420	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,91 (bs, 1H), 12,51 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,33 (dd, *J* = 8, 1Hz, 2H), 7,82 (ddd, *J* = 8, 8, 1 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 8, 1Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,54 (ddd, *J* = 8, 8, 1 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 1,51 (s, 6H), 1,13 (t, *J* = 7 Hz, 3H),
423	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,91 (br s, 1H), 12,48 (s, 1H), 10,81 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,35 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 2H), 7,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 3,62 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,48 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,91 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,14 (t, J = 7,0 Hz, 3H)
425	1H-RMN (DMSO d6, 300 MHz) δ 8,84 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,78 - 7,70 (m, 2H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,50 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 2,85 (h, J = 6,9 Hz, 1H), 1,19 (d, J = 6,9 Hz, 6H),

Cmp Nº	Dados de RMN
427	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,45 (s, 9H), 2,84 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,69 (m, 2H), 4,54 (s, 1H), 6,94 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,77 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 12,36 (s, 1H), 12,99 (s, 1H)
428	1H RMN (300 MHz, CD3OD) δ 12,30 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,38 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,78 (app dt, J = 1,1, 7,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,,3 Hz, 1H), 7,53 (app t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,21 (br d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 2,1, 8,4 Hz, 1H), 1,38 (s, 9H)
429	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,13 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 12,63 (s, 1H), 8,86 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,84 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,77 (s, 1H)
433	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,87 (br s, 1H), 11,82 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,33 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,36 (s, 9H)
438	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,97 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 12,08 (s, 1H), 8,90 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,35 - 8,34 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,85 - 7,81 (m, 1H), 7,77 - 7,71 (m, 1H), 7,58 - 7,44 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,42 (s, 9H)
441	1H-RMN (d6-Acetona, 300 MHz) δ 11,90 (br s, 1H), 8,93 (br s, 1H), 8,42 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 3,13 (s, 3H),
444	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,56 (s, 1H), 12,17 (br d, *J* = 6 Hz, 1H), 8,89 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 8,42 (dd, *J* = 9, 2 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 9, 2 Hz, 1H), 7,60 (ddd, J = 9, 9, 2 Hz, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 3H), 3,47 (s, 3H), 1,35 (s, 9H),
448	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,96 (br s, 1H), 12,42 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,33 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,54 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 1,29 (s, 9H)

Cmp Nº	Dados de RMN
453	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,95 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 12,38 (s, 1H), 8,86 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H)
458	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,97 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 12,39 (s, 1H), 8,88 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,17 (s, 2H), 4,04 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,82 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 1,36 (s, 9H)
461	1H-RMN (d6-DMSO, 300 MHz) δ 11,97 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 8,30 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,726 - 7,699 (m, 2H), 7,446 - 7,357 (m, 6H), 7,236 - 7,178 (m, 2H), 13C-RMN (d6-DMSO, 75 MHz) d 176,3, 163,7, 144,6, 139,6, 138,9, 136,3, 134,0, 133,4, 131,0, 129,8, 129,2, 128,4, 128,1, 126,4, 126,0, 125,6, 124,7, 123,6, 119,6, 111,2,
463	1H-RMN (DMSO d6, 300 MHz) δ 8,83 (s, 1H), 8,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,78 - 7,70 (m, 2H), 7,61 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,51 (t, 1H), 7,17 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 2,57 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,17 (t, J = 7,5 Hz,1H), 0,92 (t, J = 7,8 Hz, 3H),
464	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,37 (s, 9H), 1,38 (s, 9H), 6,80 (dd, J = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,66 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 9,24 (s, 1H), 11,07 (s, 1H), 13,23 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 13,65 (s, 1H)
465	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,94 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 12,40 (s, 1H), 8,87 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,84 - 7,75 (m, 3H), 7,57 - 7,43 (m, 2H), 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,38 (s, 9H)
471	1H-RMN (CD3OD, 300 MHz) δ 8,87 (s, 1H), 8,44 (d, J= 8,25, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,79 (t, J= 6,88, 1H), 7,67 (d, J= 8,25, 1H), 7,54 (t, J= 7,15, 1H), 7,23 (d, J= 6,05, 1H), 7,16 (d, J= 8,5, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,75 (t, J= 6,87, 2H), 1,7 (q, 2H), 1,03 (t, J= 7,42, 3H)
476	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,00 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 12,91 (s, 1H), 10,72 (s, 1H), 8,89 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,85 - 7,75 (m, 2H), 7,56 - 7,54 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 1,35 (s, 9H)

Cmp Nº	Dados de RMN
478	H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,40 (s, 9H), 6,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,89 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 10,74 (s, 1H), 12,44 (s, 1H), 12,91 (s, 1H)
484	1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,90 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 12,21 (s, 1H), 8,85 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (app dt, J = 12, 8,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 6,9, 8,1 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,94 (s com filamento fino, 1H), 1H), 6,90 (d com filamento fino, J = 8,4 Hz, 1H), 2,81 (s, 3H), 1,34 (s, 9H)
485	1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 13,13 (br s, 1H), 12,78 (s, 1H), 8,91 (br s, 1H), 8,42 (br s, 1H), 8,37 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,72 - 7,58 (m, 2H), 7,47 - 7,31 (m, 3H), 3,34 (s, 6H), 1,46 (s, 9H)

B) Ensaios para Detectar e Medir Propriedades de Correção de ΔF508-CFTR de Compostos

I) Métodos óticos potenciais de membrana para analisar propriedades de modulação de AF508-CFTR de compostos

O ensaio potencial de membrana ótico utilizou sensores FRET sensíveis à voltagem por Gonzalez e Tsien (Veja, Gonzalez, J. E. e R. Y. Tsien (1995) "Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells" Biophys J 69 (4): 1272-80 e Gonzalez, J. E. e R. Y. Tsien (1997) "Improved indicators of cell membrane potencial that use fluorescence resonance energy transfer" Chem Biol 4(4): 269-77) em combinação com instrumentação para medir mudanças de fluorescência tal como Leitora de Sonda de Voltagem/Íon (VIPR) (Veja, Gonzalez, J. E., K. Oades, e outros (1999) "Ensaios com base em célula e instrumentação para avaliar alvos de canal de íon" Drug Discov Today 4(9): 431-439).

Estes ensaios sensíveis à voltagem são baseados na mudança na transferência de energia ressonante de fluorescência (FRET) entre a tintura solúvel à membrana, sensível à voltagem, $DiSBAC_2$ (3), e um fosfolipídeo fluorescente, CC2-DMPE que é ligado ao folheto exterior da membrana de plasma e atos como um doador de FRET. Mudanças no potencial de

membrana (V_m) faz com que $DiSBAC_2(3)$ negativamente carregado redistribua pela membrana de plasma e a quantidade de transferência de energia de CC2-DMPE muda adequadamente. As mudanças na emissão de fluorescência foram monitoradas empregando-se VIPR® II que é um manipulador de líquido integrado e detector fluorescente projetado para administrar as avaliações com base em célula em placas de microtítulo de 96 ou 384 cavidades.

Identificação de Compostos de Correção

Para identificar moléculas pequenas que corrigem o defeito de tráfego associado com ΔF508-CFTR; um formato de ensaio de HTS de adição única foi desenvolvido. As células foram incubadas em meio livre de soro por 16 h a 37°C na presença ou ausência (controle negativo) do composto teste. Como um controle positivo, células semeadas em placas de 384 cavidades foram incubadas por 16 h a 27°C em ΔF508-CFTR em "temperatura correta". As células foram subseqüentemente enxagüadas 3X com solução de Krebs Ringers e carregadas com as tinturas sensíveis à voltagem. Para ativar ΔF508-CFTR, 10 μM de forscolina e o potenciador de CFTR, genisteína (20 μM), foram adicionados junto com meio livre de Cl^- a cada cavidade. A adição de meio livre de Cl promoveu o efluxo de Cl^- em resposta à ativação de ΔF508-CFTR e a despolarização de membrana resultante foi oticamente monitorada empregando-se as tinturas de sensor de voltagem com base em FRET.

Identificação de Compostos Potencializadores

Para identificar os potencializadores de ΔF508-CFTR, um formato de ensaio de HTS de adição dupla foi desenvolvido. Durante a primeira adição, um meio livre de Cl^- com ou sem composto teste foi adicionado a cada cavidade. Depois de 22 segundos, uma segunda adição de meio livre de Cl^- contendo 2 – 10 μM de forscolina foi adicionado para ativar ΔF508-CFTR. A concentração de Cl^- extracelular seguindo ambas adições foi 28 mM, que promoveu efluxo de Cl^- em resposta à ativação de ΔF508-CFTR e a despolarização de membrana resultante foi oticamente monitorada empregando-se as tinturas de sensor de voltagem com base em FRET.

Soluções

Solução de Banho #1: (em mM) NaCl 160, KCl 4,5, $CaCl_2$ 2, $MgCl_2$ 1, HEPES 10, pH 7,4 com NaOH.

Solução de banho livre de cloreto: Sais de cloreto em Solução de Banho #1 são substituídos com os sais de gliconato.

CC2-DMPE: Preparado como um solução de matéria-prima de 10 mM em DMSO e armazenado a -20°C.

$DiSBAC_2$ (3): Preparado como uma matéria-prima de 10 mM em DMSO e armazenada a-20°C.

Cultura de Célula

Fibroblastos de camundongo NIH3T3 estavelmente expressando ΔF508-CFTR são empregados para medidas óticas do potencial de membrana. As células são mantidas a 37°C em 5% de CO_2 e 90% de umidade em meio de Eagle modificado de Dulbecco suplementado com 2 mM de glutamina, 10% de soro bovino fetal, 1 X de NEAA, 1 X de pen/estrep., e 25 mM de HEPES em 175 cm^2 de frascos de cultura. Para todos os ensaios óticos, as células foram semeadas em 30.000/cavidade em placas revestidas com matrigel de 384 cavidades e cultivadas por 2 h em 37°C antes de cultivar a 27°C por 24 h para o ensaio potencializador. Para os ensaios de correção, as células são cultivadas a 27°C ou 37°C com e sem compostos por 16 - 24 horasB). Ensaios Eletrofisiológicos para analisar propriedades de modulação de ΔF508-CFTR de compostos

1. Ensaio de Câmara Ussing

Experiências em câmara Ussing foram realizadas em células epiteliais polarizadas expressando AF508-CFTR para também caracterizar os moduladores de ΔF508-CFTR identificados nos ensaios óticos. Células epiteliais de FRT $^{\Delta F508\text{-}CFTR}$ crescidas em inserções de cultura de célula Costar Snapwell foram montadas em uma câmara Ussing (Physiologics Instruments, Inc., San Diego, CA), e as monocamadas foram continuamente de circuito curto empregando um sistema de clampe de Voltagem (Departament of Bioengineering, University of Iowa, IA, e, Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA). Resistência transepitelial foi medida aplicando-se um pulso

de 2-mV. Sob estas condições, os epitélios de FRT demonstraram resistências de 4KΩ/ cm^2 ou mais. As soluções foram mantidas a 27°C e borbulhadas com ar. O potencial de eletrodo de ramal de eletrodo e resistência ao fluído foram corrigidos empregando uma inserção livre de célula. Sob estas condições, a corrente reflete o fluxo de Cl^- através de ΔF508-CFTR expresso na membrana apical. O I_{SC} foi digitalmente adquirido empregando-se uma interface de MP100A-CE e *software* de AcqKnowledge (v3.2.6; BIOPAC Systems, Santa Barbara, CA).

Identificação de Compostos de Correção

Protocolo típico utilizou um basolateral para gradiente de concentração de Cl^{-1} de membrana apical. Para estabelecer este gradiente, ringer normal foi empregado na membrana basolateral, considerando que NaCl apical foi substituído por gliconato de sódio equimolar (titulado em pH 7,4 com NaOH) para produzir um gradiente de concentração de Cl^- grande pelo epitélio. Todas as experiências foram realizadas com monocamadas intactas. Para totalmente ativar ΔF508-CFTR', forscolina (10 μM) e o inibidor de PDE, IBMX (100 μM), foram aplicados seguido pela adição do potencializador de CFTR, genisteína (50 μM).

Como observado em outros tipos de célula, a incubação em temperaturas baixas de células de FRT estavelmente expressando ΔF508-CFTR aumenta a densidade funcional de CFTR na membrana de plasma. Para determinar a atividade de compostos de correção, as células foram incubadas com 10 μM do composto de teste por 24 horas a 37°C e foram subseqüentemente lavadas 3X antes do registro. O I_{SC} mediado por genisteína e cAMPem células tratadas com composto foi normalizado aos controles de 27°C e 37°C e expressos como atividade de porcentagem. A pré-incubação das células com o composto de correção aumentou significantemente o I_{SC} mediado por genisteína e cAMP comparado aos controles de 37°C.

Identificação de Compostos Potencializadores

Protocolo típico utilizou um basolateral para gradiente de concentração de Cl^{-1} de membrana apical. Para estabelecer este gradiente, ringers normal foi empregado na membrana basolateral e foi permeabilizado

com nistatina (360 μg/ml), considerando que NaCl apical foi substituído por gliconato de sódio equimolar (titulado em pH 7,4 com NaOH) para produzir um gradiente de concentração de Cl^- grande pelo epitélio. Todas as experiências foram realizadas 30 minutos depois da permeabilização de nistatina. Forscolina (10 μM) e todos os compostos teste foram adicionados a ambos lados das inserções de cultura de célula. A eficácia dos potencializadores de ΔF508-CFTR putativos foi comparada àquela dos potencializador conhecido, genisteína.

Soluções

Solução basolateral (em mM): NaCl (135), $CaCl_2$ (1,2), $MgCl_2$ (1,2), K_2HPO_4 (2,4), $KHPO_4$ (0,6), ácido N-2-hidroxietilpiperazina-N'-2-etanossulfônico (HEPES) (10) e dextrose (10). A solução foi titulada em pH 7,4 com NaOH.

Solução Apical (em mM): Mesmo como a solução basolateral com NaCl substituído com Gliconato de Na (135).

Cultura de Célula

Células epiteliais de rato Fisher (FRT) expressando ΔF508-CFTR de células ($FRT^{\Delta F5089\text{-}CFTR}$) foram empregadas para experiências em câmara Ussing para os moduladores de ΔF508-CFTR putativos identificados de nossos ensaios óticos. As células foram cultivadas em inserções de cultura de célula Costar Snapwell e cultivadas por cinco dias a 37°C e 5% de CO_2 no meio F-12 de Ham modificado de Coon suplementado com 5% de soro de bezerro fetal, 100 U/ml de penicilina, e 100 μg/ml de estreptomicina. Antes do uso para caracterização da atividade de potencializador dos compostos, as células foram incubadas a 27°C durante 16 - 48 h para corrigir o AF508-CFTR. Para determinar a atividade de compostos de correções, as células foram incubadas a 27°C ou 37°C com e sem os compostos durante 24 horas.

2. Registros de célula inteira

Corrente de ΔF508-CFTR macroscópica ($I_{\Delta F508}$) em células NIH3T3 corrigidas por composto teste e temperatura expressando ΔF508-CFTR foi monitorada empregando o registro de célula inteiro, de emplastro

perfurado. Brevemente, registros de clampe de voltagem de $I_{\Delta F508}$ foram realizados em temperatura ambiente empregando-se um amplificador de clampe de emplastro Axopatch 200B (Axon Instruments Inc., Foster City, CA). Todos os registros foram adquiridos em uma freqüência de amostragem de 10 kHz e passa baixo filtrado em 1 kHz. As pipetas tiveram uma resistência de 5 – 6 MΩ quando enchidas com a solução intracelular. Sob estas condições de registro, o potencial de reversão calculado para $Cl^-(E_{Cl})$ em temperatura ambiente foi -28 mV. Todos os registros tiveram uma resistência de selo > 20 GΩ e uma resistência de séries < 15 MΩ. Geração de pulso, aquisição de dados e análise foram realizados empregando-se um PC equipado com uma interface Digidata 1320 A/D junto com Clampex 8 (Axon Instruments Inc.). O banho continha < 250 µl de salina e foi continuamente perifundida em uma taxa de 2 ml/min empregando um sistema de perfusão direcionado por gravidade.

Identificação de Compostos de Correção

Para determinar a atividade de compostos de correção para aumentar a densidade de ΔF508-CFTR funcional na membrana de plasma, foram empregadas as técnicas de registro de emplastro perfurado para medir a densidade de corrente seguindo tratamento de 24 horas com os compostos de correção. Para completamente ativar ΔF508-CFTR, 10 µM de forscolina e 20 µM de genisteína foram adicionados às células. Sob nossas condições de registro, a densidade de corrente que segue incubação de 24 horas a 27°C foi mais alta do que aquela observada seguindo a incubação de 24 horas a 37°C. Estes resultados são consistentes com os efeitos conhecidos de incubação de baixa temperatura na densidade de ΔF508-CFTR na membrana de plasma. Para determinar os efeitos de compostos de correção na densidade de corrente de CFTR, as células foram incubadas com 10 µM do composto teste por 24 horas a 37°C e a densidade de corrente foi comparada aos controles de 27°C e 37°C (% de atividade). Antes do registro, as células foram lavadas 3X com meio de registro extracelular para remover qualquer composto de teste restante. A pré-incubação com 10 µM de compostos de correção significativamente aumentou a corrente dependente

de genisteína e cAMP comparada aos controles de 37°C.

Identificação de Compostos de Potencializador

A capacidade de potencializadores de ΔF508-CFTR para aumentar a corrente de Cl^- de ΔF508-CFTR macroscópica ($I_{\Delta F508}$) em células NIH3T3 estavelmente expressando ΔF508-CFTR foi da mesma forma investigada empregando-se técnicas de registro de emplastro perfurado. O potencializadores identificados dos ensaios ópticos evocaram um aumento dependente de dose em $I_{\Delta F508}$ com potência similar e eficácia observadas nos ensaios óticos. Em todas as células examinadas, o potencial de reversão antes e durante a aplicação de potencializador foi em torno de -30 mV, que é o E_{Cl} calculado (-28 mV).

Soluções

Solução intracelular (em mM): Cs-aspartato (90), CsCl (50), $MgCl_2$ (1), HEPES (10), e 240 μg/mL de anfotericina-B (pH ajustado a 7,35 com CsOH).

Solução extracelular (em mM): *N*-metila-D-glucamina (NMDG)-Cl (150), $MgCl_2$ (2),$CaCl_2$ (2), HEPES (10) (pH ajustado em 7,35 com HCl).

Cultura de Célula

Fibroblastos de camundongo NIH3T3 estavelmente expressando ΔF508-CFTR são empregados para registros de célula inteira. As células são mantidas a 37°C em 5% de CO_2 e 90% de umidade em meio de Eagle modificado de Dulbecco suplementado com 2 mM de glutamina, 10% de soro bovino fetal, 1 X de NEAA, β-ME, 1 X de pen/estrep., e 25 mM de HEPES em 175 cm^2 de frascos de cultura. Para registros de célula inteira, 2.500 – 5.000 células foram semeadas em lamínulas de vidro revestidas com poli-L-lisina e cultivadas durante 24 - 48 h a 27°C antes do uso para testar a atividade de potencializadores; e incubadas com ou sem o composto de correção a 37°C para medir a atividade de corretores.

3. Registros de canal único

As atividades de canal único de ΔF508-CFTR corrigido por temperatura estavelmente expressas em células NIH3T3 e atividades de compostos de potencializador foram observadas empregando-se emplastro de

membrana interno-externo cortado. Brevemente, os registros de clampe de voltagem de atividade de canal único foram realizados em temperatura ambiente com um amplificador de clampe de emplastro Axopatch 200B (Axon Instruments Inc.). Todos os registros foram adquiridos em uma freqüência de amostragem de 10 kHz e passa baixo filtrado em 400 Hz. As pipetas de emplastro foram fabricadas de vidro de Corning Kovar Sealing #7052 (World Precision Instruments, Inc., Sarasota, FL) e tiveram uma resistência de 5 – 8 MΩ quando enchidas com a solução extracelular. O ΔF508-CFTR foi ativado depois da excisão, adicionando-se 1 mM de Mg-ATP e 75 nM de proteína cinase dependente de cAMP, subunidade catalítica (PKA; Promega Corp. Madison, WI). Depois que a atividade de canal estabilizou-se, o emplastro foi perifundido empregando um sistema de microperfusão direcionado à gravidade. O influxo foi colocado adjacente ao emplastro, resultando na troca de solução completa dentro de 1 - 2 segundos. Para manter a atividade de ΔF508-CFTR durante a perifusão rápida, o inibidor de fosfatase não específico F^- (10 mM de NaF) foi adicionado à solução de banho. Sob estas condições de registro, a atividade de canal permaneceu constante ao longo da duração do registro de emplastro (até 60 minutos). As correntes produzidas por carga positiva movendo-se das soluções intra a extracelulares (ânions que se movem na direção oposta) são mostradas como correntes positivas. O potencial de pipeta (V_p) foi mantido a 80 mV.

Atividade de canal foi analisada a partir dos emplastros de membrana contendo $\leq$ 2 canais ativos. O número máximo de aberturas simultâneas determinou o número de canais ativos durante o curso de uma experiência. Para determinar a amplitude da corrente do canal único, os dados registrados de 120 segundos da atividade de ΔF508-CFTR foram filtrados "*off-line*" em 100 Hz e em seguida empregados para construir os histogramas de amplidão de todos os pontos que foram ajustados com funções de *multigaussian* empregando o *software* Bio-Patch Analysis (Bio-Logic Comp. France). A corrente microscópica total e probabilidade aberta (P_o) foram determinadas de 120 segundos de atividade de canal. O P_o foi determinado empregando-se o software Bio-Patch ou da relação $P_o = I/i$ (N), onde

I = corrente média, i = amplitude de corrente de canal único, e N = número de canais ativos em emplastro.

Soluções

Solução extracelular (em mM): NMDG (150), ácido aspártico (150), $CaCl_2$ (5),$MgCl_2$ (2), e HEPES (10) (pH ajustado em 7,35 com base Tris).

Solução intracelular (em mM): NMDG-Cl (150), $MgCl_2$ (2), EGTA (5), TES (10), e base de Tris (14) (pH ajustou em 7,35 com HCl).

Cultura de Célula

Fibroblastos de camundongo NIH3T3 estavelmente expressando ΔF508-CFTR são empregados para registros de clampe de emplastro de membrana excisada. As células são mantidas a 37°C em 5% de CO_2 e 90% de umidade em meio de Eagle modificado de Dulbecco suplementado com 2 mM de glutamina, 10% de soro bovino fetal, 1 X de NEAA, β-ME, 1 X de pen/estrep., e 25 mM de HEPES em 175 cm^2 de frascos de cultura. Para registros de canal único, 2.500 – 5.000 células foram semeadas em lamínulas de vidro revestidas com poli-L-lisina e cultivadas durante 24 - 48 hrs a 27°C antes do uso.

Compostos da invenção são úteis como moduladores de transportadores de cassete de ligação de ATP. Tabela 3 abaixo ilustra a EC50 e eficácia relativa de certas modalidades na Tabela 1.

Na Tabela 3 abaixo, os seguintes significados aplicam:

EC50: "+++" significa < 10 uM; "++" significa entre 10uM a 25 uM; "+" significa entre 25 uM a 60uM.

% de Eficácia: "+" significa < 25%; "++" significa entre 25% a 100%; "+++" significa >100%.

Tabela 3

Comp.#	EC50 (uM)	% de Ativitidade
1	+++	++
2	+++	++
3	+++	++
4	+++	++

Comp.#	EC50 (uM)	% de Ativitidade
5	++	++
6	+++	+++
7	+	+
8	+++	++
9	+	+
10	+++	++
11	+++	++
12	+++	++
13	+++	++
14	+++	++
15	++	++
16	+++	++
17	+++	++
18	+++	++
19	++	+
20	+++	++
21	+	+
22	++	++
23	+++	++
24	+	+
25	++	++
26	+++	++
28	++	++
29	++	++
30	+++	++
31	+++	++
32	+++	++
33	+++	++
34	+++	++
35	+++	++
36	+++	++
37	+++	++
38	+++	++

Comp.#	EC50 (uM)	% de Atividade
39	++	++
40	+	+
41	+++	++
42	+++	++
43	+++	++
44	++	++
46	++	++
47	+++	++
48	+++	++
49	+++	++
50	+++	++
51	+++	++
52	+++	++
53	+	+
54	+	+
55	+	+
56	+++	++
57	++	+++
58	+++	++
59	+++	+++
60	+++	++
61	+++	++
62	+++	++
63	+++	++
64	+	+
65	+++	++
66	++	++
67	+++	++
68	+++	++
69	+++	++
70	++	++
71	+++	++
72	+++	++

Comp.#	EC50 (uM)	% de Atividade
73	+	+
74	+	+
75	+	+
76	+++	++
77	+++	++
78	+	+
79	+++	++
80	+++	++
81	+	+
82	+++	++
83	+++	++
84	+	+
85	+++	++
86	++	++
87	+++	++
88	+++	++
89	+	+
90	+++	++
91	+++	++
92	+++	++
93	+++	++
94	+++	++
95	++	++
96	+++	++
97	+++	++
98	+++	++
99	+++	++
100	+	+
101	+++	++
102	++	++
103	+++	+++
104	+++	++
105	++	++

Comp.#	EC50 (uM)	% de Atividade
106	+	+
107	++	++
108	+++	++
109	++	++
110	+	+
111	+++	++
112	+++	++
113	+++	++
114	+++	++
115	+++	++
116	+++	++
117	+++	++
118	+++	++
119	+++	++
120	++	++
122	+	+
123	+++	++
124	+++	+++
125	++	++
126	+++	++
127	+++	++
128	+	+
129	++	++
130	+++	++
131	+++	++
132	+	+
133	++	++
134	+++	++
135	+++	+++
136	+++	++
137	+++	++
138	+++	++
139	+++	++

Comp.#	EC50 (uM)	% de Atividade
140	+++	++
141	++	++
142	+++	++
143	+++	++
144	+++	++
145	+++	++
146	+	+
147	+++	++
148	+++	++
149	++	++
150	+++	++
151	+++	++
152	+	+
153	+++	++
154	+	+
155	+	+
156	+++	++
157	+++	++
158	+++	++
159	++	++
160	+++	++
161	+++	++
162	+	+
163	++	++
164	+++	++
165	+	+
166	+++	++
167	++	++
168	+	+
169	++	++
170	+	+
171	+++	++
172	+++	++

Comp.#	EC50 (uM)	% de Ativitidade
173	+	+
174	+++	++
175	++	++
176	+++	++
177	+++	+++
178	+++	++
179	+	+
180	+++	++
181	+++	++
182	+++	++
183	+++	++
184	+	+
185	+	+
186	+++	++
187	+++	++
188	+++	++
189	+++	++
190	+++	++
191	+	+
192	+	+
193	++	++
194	+	+
195	+	+
196	+++	++
197	+	+
198	+++	++
199	+++	++
200	++	++
201	++	+
202	+++	++
203	+++	++
204	+++	++
205	+++	++

Comp.#	EC50 (uM)	% de Atividade
206	+++	++
207	+++	++
208	+++	++
209	++	++
210	++	++
211	+++	++
212	+	+
213	+++	++
214	++	++
215	+++	++
216	+	+
217	++	++
218	+++	++
219	+	+
220	+++	++
221	+++	++
222	++	++
223	+++	++
224	+++	++
225	+++	++
226	+++	++
227	+	+
228	+++	++
229	+++	++
230	++	++
231	+++	++
232	++	++
233	++	+
234	+++	++
235	+++	++
236	+++	++
237	+++	++
238	+++	++

Comp.#	EC50 (uM)	% de Atividade
239	+++	++
240	+++	++
241	++	++
242	+++	++
243	++	++
244	+++	++
245	+++	++
246	+++	++
247	+++	++
248	++	++
249	++	++
250	+	+
251	+++	++
252	++	++
253	+++	++
254	+++	++
255	+++	++
256	+	+
257	+++	++
258	+++	++
259	+++	++
260	+++	++
261	+++	++
262	+++	++
263	+++	++
264	++	++
265	+++	++
266	+++	++
267	+++	++
268	++	++
269	+++	++
270	+++	++
271	+++	++

Comp.#	EC50 (uM)	% de Atividade
272	++	++
273	+++	+++
274	+++	++
275	++	++
276	++	++
277	+++	+++
278	+++	++
279	+++	++
280	+	+
281	+++	++
282	+++	++
283	+++	+++
284	++	++
285	+++	++
286	+++	+++
287	+++	++
288	+++	++
289	+++	++
290	+++	++
291	+++	++
292	+++	++
293	++	+++
294	++	++
295	+++	++
296	++	++
297	+++	++
298	+++	++
299	+++	++
300	+++	++
301	+	+
302	++	++
303	++	++
304	+++	++

Comp.#	EC50 (uM)	% de Atividade
305	+++	+++
306	+++	+++
307	+++	++
308	++	++
309	+	+
310	+++	++
311	+++	++
312	+++	++
313	+++	++
314	+++	++
315	+++	++
316	++	++
317	+++	++
318	++	++
319	+++	++
320	+++	++
321	+++	++
322	+++	++
323	+++	++
324	+++	++
325	+++	++
326	++	++
327	+++	++
328	+	+
329	++	++
330	+++	++
331	+	+
332	+++	++
333	+++	++
334	++	++
335	+	+
336	+++	++
337	+++	++

Comp.#	EC50 (uM)	% de Ativitidade
338	++	++
339	+++	++
340	+++	++
341	+++	++
342	+++	++
343	++	++
344	+++	++
345	+++	++
346	+++	++
347	++	++
348	+++	++
350	+++	++
351	+++	++
352	+++	++
353	+++	++
354	+++	++
355	+++	++
356	+++	++
357	+++	++
358	+++	++
359	++	++
360	+++	++
361	+++	+++
362	+++	++
363	+++	+++
364	+++	++
365	++	++
366	+++	++
367	+++	++
368	+++	++
369	++	+
370	+++	++
371	+++	++

Comp.#	EC50 (uM)	% de Atividade
372	+++	++
373	+++	++
374	+	+
375	+++	++
376	+	+
377	++	++
378	++	++
379	++	++
380	+++	++
381	+++	++
382	+++	++
383	+++	++
384	+++	++
385	+++	++
386	+++	++
387	+++	++
388	+++	++
389	+++	++
390	+	+
391	+++	++
392	+	+
393	+++	++
394	+	+
395	+++	++
396	++	++
397	+++	++
398	++	++
399	+++	++
400	+	+
401	+++	++
402	+++	+
403	+++	++
404	+++	++

Comp.#	EC50 (uM)	% de Atividade
405	+++	++
406	+++	++
407	+++	++
408	+++	++
409	+++	++
410	+++	+++
411	+++	++
412	+++	++
413	+++	++
414	+	+
415	+++	++
416	+++	++
417	+++	++
418	++	++
419	+	+
420	+++	++
421	+++	++
423	+++	++
424	+++	++
425	+++	++
426	+++	++
427	+++	++
428	+++	++
429	+++	++
430	+++	++
431	++	++
432	+++	++
433	+++	++
434	+++	++
435	+++	++
436	+++	++
437	+	+
438	+++	++

Comp.#	EC50 (uM)	% de Ativitidade
439	+++	++
440	+++	++
441	+++	++
442	+	+
443	+	+
444	+++	++
445	+++	+++
446	+	+
447	++	++
448	+++	++
449	+++	++
450	++	++
451	+++	++
452	+++	++
453	+++	++
454	+	+
455	+++	++
456	+++	++
457	+	+
458	+++	++
459	+++	++
460	+++	++
461	+++	++
462	+++	++
463	+++	++
464	+++	++
465	+++	++
466	+++	++
467	+	+
468	+	+
469	+++	++
470	+++	++
471	+++	++

Comp.#	EC50 (uM)	% de Atividade
472	+++	++
473	++	++
474	+	+
476	+++	++
477	+	+
478	+++	++
479	+++	++
480	+	+
481	+++	++
482	++	++
483	+++	++
484	+++	++
485	+++	++

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que é N-(5-hidróxi-2,4-di*terc*-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

2. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, como definido na reivindicação 1, e um veículo farmaceuticamente aceitável ou adjuvante.

3. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende o composto N-(5-hidróxi-2,4-di*terc*-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que a dita composição compreende ainda

a) um veículo ou adjuvante farmaceuticamente aceitável; e

b) um agente adicional selecionado a partir de um agente mucolítico, broncodilatador, um antibiótico, um agente antiinfeccioso, agente antiinflamatório, modulador de receptor de transmembrana de fibrose cística (CFTR) e um agente nutricional.

4. Composição de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que o agente adicional é um modulador de receptor de transmembrana de fibrose cística (CFTR).

5. Composição de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que o agente adicional é um agente mucolítico.

6. Composição de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que o agente adicional é um broncodilatador.

7. Composição de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que o agente adicional é um antibiótico.

8. Composição de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que o agente adicional é um agente antiinfeccioso.

9. Composição de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que o agente adicional é um agente anti-inflamatório.

10. Composição de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que o agente adicional é um agente nutricional.

11. Uso de um composto N-(5-hidróxi-2,4-di*terc*-butil-fenil)-4-

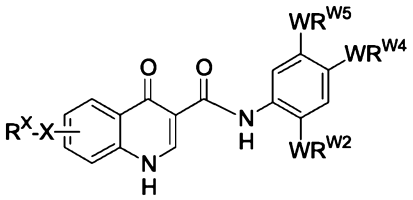
oxo-1H-quinolina-3-carboxamida ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; ou de uma composição farmacêutica compreendendo N-(5-hidróxi-2,4-di*terc*-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e um veículo ou adjuvante farmaceuticamente aceitável, caracterizado pelo fato de ser para preparação de um medicamento para tratamento ou redução da severidade de fibrose cística em um paciente.

12. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende o composto N-(5-hidróxi-2,4-di*terc*-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que a dita composição compreende ainda

a) um veículo ou adjuvante farmaceuticamente aceitável; e

b) um agente adicional selecionado a partir de um modulador de receptor de transmembrana de fibrose cística (CFTR).

13. Composto, caracterizado pelo fato de que o referido composto apresenta a fórmula VA-1:



VA-1

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste,

em que cada um dentre WR^{W2} e WR^{W4} é independentemente selecionado a partir de hidrogênio, CN, CF_3, halo, C1-C6 alquila linear ou ramificada, de 3 - 12 membros cicloalifática, fenila, C5-C10 heteroarila ou C3-C7 heterocíclico, em que a referida heteroarila ou heterocíclico tem até 3 heteroátomos selecionados a partir de O, S ou N, em que os referidos WR^{W2} e WR^{W4} são independentemente e opcionalmente substituídos com até três substituintes selecionados a partir de -OR', $-CF_3$, $-OCF_3$, SR', S(O)R', SO_2R', $-SCF_3$, halo, CN, -COOR', -COR', $-O(CH_2)_2N(R')(R')$, $-O(CH_2)N(R')(R')$, -CON(R')(R'), $-(CH_2)_2OR'$, $-(CH_2)OR'$, CH_2CN, fenóxi ou fenila opcionalmente substituída, -N(R')(R'), -NR'C(O)OR', -NR'C(O)R', $-(CH_2)_2N(R')(R')$ ou $-(CH_2)N(R')(R')$; e

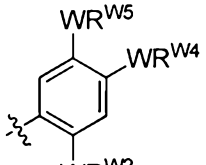
WR^{W5} é selecionado a partir de hidrogênio, -OH, NH_2, CN, CHF_2, NHR', $N(R')_2$, -NHC(O)R', -NHC(O)OR', $NHSO_2R'$, -OR', CH2OH, $CH_2N(R')_2$, C(O)OR', SO_2NHR', $SO_2N(R')_2$, CH_2O(C1-C6 alquila), $-CH_2C(O)O$(C1-C6 alquila), ou $CH_2NHC(O)OR'$; e

X é uma ligação;

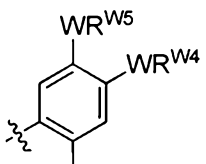
R^X é hidrogênio;

R' é independentemente selecionado a partir de hidrogênio e um grupo opcionalmente substituído selecionado a partir de um grupo de C_1-C_6 alifático, um anel de 3 a 8 membros saturado, parcialmente insaturado ou totalmente insaturado monocíclico tendo 0 - 3 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, e um sistema de anel de 8 a 12 membros saturado, parcialmente insaturado ou totalmente insaturado bicíclico tendo 0-5 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre; ou duas ocorrências de R' são tomadas juntas com o(s) átomo(s) ao(s) qual(is) eles são ligados para formar um anel de 3 a 12 membros opcionalmente substituído saturado, parcialmente insaturado ou totalmente insaturado monocíclico ou bicíclico tendo 0-4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre;

com a condição de que:



i) de fórmula VA-1 não seja fenila, 2-metilfenila, 2,4-diclorofenila, 2-bromofenila, 4-bromofenila, 2,4-dimetilfenila, 2-etilfenila, fenila de ácido 3-carboxílico, 2-fluorofenila, 3-etoxifenila, 4-clorofenila ou 3-metoxifenila;



ii) de fórmula VA-1 não seja fenila substituída com OCH_2CH_2Ph, $-OCH_2CH_2$(2-trifluorometul-fenil), $-OCH_2CH_2$-(6,7-dimetóxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il),

ou 1*H*-pirazol-3-yl substituída.

14. Composto de acordo com a reivindicação 13, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, caracterizado pelo fato de que:

cada um dentre WR^{W2} e WR^{W4} é independentemente selecionado a partir de hidrogênio, CN, CF_3, halo, C1-C6 alquila linear ou ramificada, de 3 a 12 membros cicloalifática ou fenila, em que os referidos WR^{W2} e WR^{W4} são independentemente e opcionalmente substituídos com até três substituintes selecionados de -OR', $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SCF_3$, halo, -COOR', -COR', $-O(CH_2)_2N(R')(R')$, $-O(CH_2)N(R')(R')$, -CON(R')(R'), $-(CH_2)_2OR'$, $-(CH_2)OR'$, fenila opcionalmente substituída, -N(R')(R'), -NC(O)OR', -NC(O)R', $-(CH_2)_2N(R')(R')$, ou $-(CH_2)N(R')(R')$; e

WR^{W5} é selecionado a partir de hidrogênio, -OH, NH_2, CN, NHR', $N(R')_2$, -NHC(O)R', -NHC(O)OR', $NHSO_2R'$, -OR', CH_2OH, C(O)OR', SO_2NHR ou $CH_2NHC(O)O$-(R').

15. Composto de acordo com a reivindicação 13, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, caracterizado pelo fato de que: WR^{W2} é um anel de fenila opcionalmente substituído com até três substituintes selecionados a partir de -OR', $-CF_3$, $-OCF_3$, SR', S(O)R',SO_2R', $-SCF_3$, halo, CN, -COOR', -COR', $-O(CH_2)_2N(R')(R')$, $-O(CH_2)N(R')(R')$, -CON(R')(R'), $-(CH_2)_2OR'$, $-(CH_2)OR'$, CH_2CN, fenóxi ou fenila opcionalmente substituída, -N(R')(R'), -NR'C(O)OR', -NR'C(O)R', $-(CH_2)_2N(R')(R')$, ou $-(CH_2)N(R')(R')$;

WR^{W4} é C1-C6 alquila linear ou ramificada; e

WR^{W5} é OH.

16. Composto de acordo com a reivindicação 14, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, caracterizado pelo fato de que cada um dentre WR^{W2} e WR^{W4} é independentemente selecionado a partir de CF_3, halo, CN, ou C_1-C_6 alquila linear ou ramificada.

17. Composto de acordo com a reivindicação 13, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, caracterizado pelo fato de que cada um dentre WR^{W2} e WR^{W4} é independentemente selecionado a partir de n-propila, isopropila, n-butila, sec-butila, t-butila, 1,1-dimetila-2-hidroxietila, 1,1-dimetila-2-(etoxicarbonila)-etila, 1,1-dimetila-3-(t-butoxicarbonila-

amino)propila ou n-pentila opcionalmente substituída.

18. Composto de acordo com a reivindicação 16, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, caracterizado pelo fato de que cada um dentre WR^{W2} e WR^{W4} é C1-C6 alquila linear ou ramificada.

19. Composto de acordo com a reivindicação 13, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, caracterizado pelo fato de que WR^{W5} é selecionado a partir de hidrogênio, CHF_2, NH_2, CN, NHR', $N(R')_2$, $CH_2N(R')_2$, -NHC(O)R', -NHC(O)OR', -OR', C(O)OR', ou SO_2NHR'.

20. Composto de acordo com a reivindicação 13, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, caracterizado pelo fato de que WR^{W5} é selecionado a partir de hidrogênio, NH_2, CN, CHF_2, NH(C1-C6 alquila), N(C1-C6 alquila)$_2$, -NHC(O)(C1-C6 alquila), $-CH_2NHC(O)O$(C1-C6 alquila), -NHC(O)O(C1-C6 alquila), -OH, -O(C1-C6 alquila), C(O)O(C1-C6 alquila),CH_2O(C1-C6 alquila) ou SO_2NH_2.

21. Composto de acordo com a reivindicação 13, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, caracterizado pelo fato de que WR^{W5} é selecionado a partir de -OH, OMe, NH_2, -NHMe, $-N(Me)_2$, $-CH_2NH_2$, CH_2OH, NHC(O)OMe, NHC(O)OEt, CN, CHF_2, $-CH_2NHC(O)O$(t-butila), -O-(etoxietila), -O-(hidroxietila), -C(O)OMe, ou $-SO_2NH_2$.

22. Composto de acordo com a reivindicação 13, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, caracterizado pelo fato de que o referido composto tem um ou mais das seguintes características:

a. WR^{W2} é hidrogênio;

b.WR^{W4} é C1-C6 alquila linear ou ramificada ou monocíclica ou bicíclica ou alifática; e

c. WR^{W5} é selecionado a partir de hidrogênio, CN, CHF_2, NH_2, NH(C1-C6 alquila), N(C1-C6 alquila)$_2$ -NHC(O)(C1-C6 -alquila), -NHC(O)O(C1-C6 alquila), $-CH_2C(O)O(C_1$-C_6 alquila), -OH, -O(C1-C6 alquila), C(O)O(C1-C6 alquila) ou SO_2NH_2.

23. Composto de acordo com a reivindicação 13, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, caracterizado pelo fato de que o referido composto tem um ou mais das seguintes características:

a. WR^{W2} é halo, C1-C6 alquila, CF_3, CN ou fenila opcionalmente substituída com até 3 substituintes selecionados a partir de C1-C4 alquila, -O(C1-C4 alquila) ou halo;

b. WR^{W4} é CF_3, halo, C1-C6 alquila ou C6-C10 cicloalifática; e

c. WR^{W5} é OH, NH_2, NH(C1-C6 alquila) ou N(C1-C6 alquila).

24. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 e 13 a 23, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e um veículo farmaceuticamente aceitável ou adjuvante.

25. Composição de acordo com a reivindicação 24, caracterizada pelo fato de que a referida composição compreende um agente adicional selecionado a partir de um agente mucolítico, broncodilatador, um antibiótico, um agente antiinfeccioso, agente antiinflamatório, modulador de CFTR ou um agente nutricional.

26. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 e 13 a 23, ou de uma composição como definida em qualquer uma das reivindicações 2 a 10, 12, 24 e 25, caracterizado pelo fato de ser para preparação de um medicamento para tratamento ou redução da severidade de uma doença em um paciente, em que a referida doença é selecionada a partir de fibrose cística, enfisema hereditário, hemocromatose hereditário, deficiências de coagulação-fibrinólise, tal como deficiência de proteína C, angioedema hereditário Tipo 1, deficiências de processamento de lipídio, tal como hipercolesterolemia familiar, Tipo 1 quilomicronemia, abetalipoproteinemia, doenças de armazenamento lisossômico, tal como doença de célula I/pseudo-Hurler, mucopolissacaridoses, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar tipo II, poliendocrinopatia/hiperinsulemia, Diabetes melito, nanismo do tipo Laron, deficiência de mileoperoxidase, hipoparatiroidismo primário, melanoma, glicanose CDG tipo 1, hipertireoidismo congênito, osteogênese imperfeita, hipofibrinogenemia hereditária, deficiência de ACT, Diabetes iinsípido (DI), DI neurofisário, DI neprogênico, síndrome de Charcot-Marie Tooth, doença de Perlizaeus-Merzbacher, doença neurodegenerativa, tal como a doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose lateral

amiotrófica, paralisia supranuclear progressiva, doença de Pick, vários distúrbios neurológicos de poliglutamina tais como Huntington, ataxia espinocerebelar tipo I, atrofia muscular facial e bulbar, *dentatorubal pallidoluisian*, e distrofia miotônica, bem como encefalopatias espongiforme, tal como doença hereditária de Creutzfeldt-Jakob (devido ao defeito no processamento de proteína), doença de Fabry, síndrome de Straussler-Scheinker, COPD, doença do olho seco ou doença de Sjogren.

27. Uso de N-(5-hidróxi-2,4-di*terc*-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, caracterizado pelo fato de ser para preparação de um medicamento para tratamento ou redução da severidade de uma doença em um paciente, em que a referida doença é selecionada a partir de fibrose cística, enfisema hereditário, hemocromatose hereditário, deficiências de coagulação-fibrinólise, tal como deficiência de proteína C, angioedema hereditário Tipo 1, deficiências de processamento de lipídio, tal como hipercolesterolemia familiar, Tipo 1 quilomicronemia, abetalipoproteinemia, doenças de armazenamento lisossômico, tal como doença de célula I/pseudo-Hurler, mucopolissacaridoses, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar tipo II, poliendocrinopatia/hiperinsulemia, Diabetes melito, nanismo do tipo Laron, deficiência de mileoperoxidase, hipoparatiroidismo primário, melanoma, glicanose CDG tipo 1, hipertireoidismo congênito, osteogênese imperfeita, hipofibrinogenemia hereditária, deficiência de ACT, Diabetes iinsípido (DI), DI neurofisário, DI neprogênico, síndrome de Charcot-Marie Tooth, doença de Perlizaeus-Merzbacher, doença neurodegenerativa, tal como a doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, paralisia supranuclear progressiva, doença de Pick, vários distúrbios neurológicos de poliglutamina tais como Huntington, ataxia espinocerebelar tipo I, atrofia muscular facial e bulbar, *dentatorubal pallidoluisian*, e distrofia miotônica, bem como encefalopatias espongiforme, tal como doença hereditária de Creutzfeldt-Jakob (devido ao defeito no processamento de proteína), doença de Fabry, síndrome de Straussler-Scheinker, COPD, doença do olho seco ou doença de Sjogren.