

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

(21) **PI0610144-5 A2**

(22) Data de Depósito: 27/04/2006
(43) Data da Publicação: 01/06/2010
(RPI 2056)



(51) *Int.Cl.:*

C07C 251/50
C07D 209/48
C07D 213/30
C07D 215/54
C07D 401/12

(54) Título: **MÉTODO DE PREPARAR UM 3-CIANOQUINOLINA SUBSTITUÍDA; COMPOSTO REPRESENTADO PELA FÓRMULA I; E COMPOSTO, REPRESENTADO PELA FÓRMULA II**

(30) Prioridade Unionista: 25/05/2005 US 684,683

(73) Titular(es): WYETH

(72) Inventor(es): MARIA PAPAMICHELAKIS, WARREN CHEW

(74) Procurador(es): Trench, Rossi e Watanabe

(86) Pedido Internacional: PCT US2006016019 de 27/04/2006

(87) Publicação Internacional: WO WO 2006/127205de
30/11/2006

(57) Resumo: A presente invenção diz respeito a métodos para preparar 3-cianoquinolinas substituídas e intermediários obtidos pelos métodos da presente invenção. Os métodos da invenção compreendem reagir um N-aril-2-propanimida com cloreto de fosforila para produzir as 3-cianoquinolinas substituídas. Os métodos adicionalmente compreendem reagir arilaminas, ortoformatos e metilenos ativos para produzir o N-aril-2-propenamida.

"MÉTODO DE PREPARAR UM 3-CIANOQUINOLINA SUBSTITUÍDA; COMPOSTO REPRESENTADO PELA FÓRMULA I; E COMPOSTO, REPRESENTADO PELA FÓRMULA II".

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

5 O presente pedido de patente reivindica o benefício do pedido de patente provisório Nº U.S. 60/684.683, depositado em 25 de março de 2005.

CAMPO DA INVENÇÃO

A invenção diz respeito a um método para a
10 preparação de 3-cianoquinolinas substituídas. As 3-cianoquinolinas são feitas por dois caminhos separados que incluem a reação de arilaminas, ortoformatos e metilenos ativos. Ambos caminhos resultam na produção de derivados de N-aril-2-propeno.

15 Proteínas quinase são uma classe de enzimas que catalisam a transferência de um grupo fosfato de ATP para um resíduo de tirosina, serina, treonina, ou histidina localizado em um substrato de proteína, muitas das quais desempenham um papel no crescimento celular normal.
20 Correspondentemente, diversas funções das proteínas do receptor de fator de crescimento como proteína tirosina quinase (PTKs) afetam a sinalização e são conhecidas como receptores de tirosina quinase (RTKs).

Os RTKs compreendem uma das maiores famílias de
25 PTKs e têm atividade biológicas diversas. Atualmente, pelo menos dezenove subfamílias distintas de RTKs foram identificadas. Uma subfamília destas é a família "HER" de RTKs, que inclui EGFR (receptor do fator de crescimento

epitelial), HER2, HER3 e HER4. Foi mostrado que sob certas condições, como um resultado tanto de mutação quanto sobre expressão, estes RTKs podem tornar-se desregulados; o resultado de que é proliferação celular descontrolada que
5 pode levar ao crescimento do tumor e câncer [Wilks, A. F., Adv. Cancer Res., 60, 43 (1993) and Parsons, J. T.; Parsons, S. J., Important Advances in Oncology, DeVita, V. T. Ed., J. B. Lippincott Co., Phila., 3 (1993)]. Por exemplo, sobre expressão do produto receptor de quinase do oncogene erbB-2
10 foi associado com cânceres de mama e ovário humanos [Slamon, D. J. et al., Science, 244, 707 (1989) and Science, 235, 177 (1987)]. Além do mais, desregulação do EGF-R quinase foi associada com tumores epidermóides [Reiss, M., et al., Cancer Res., 51, 6254 (1991)], tumores de mama [Macias, A.
15 et al., Anticancer Res., 7, 459 (1987)], e tumores envolvendo outros órgãos maiores [Gullick, W. J., Brit. Med. Bull., 47, 87 (1991)]. Inibidores de RTK, portanto, têm valor terapêutico potencial para o tratamento de câncer e outras doenças caracterizadas pelo crescimento celular
20 descontrolado ou anormal. Conseqüentemente, muitos estudos recentes trataram do desenvolvimento de inibidores de RTK específicos como agentes terapêuticos anticancerígeno potenciais [algumas revisões recentes: Traxler, P., Exp. Opin. Ther. Patents, 8, 1599 (1998) and Bridges, A. J.,
25 Emerging Drugs, 3, 279 (1998)].

As Patente N^{os} U.S. 6.002.008; 6.288.082; e 6.297.258, todas de Wissner et al., descrevem PTK como esse e, particularmente, compostos inibidores de RTK. Os

compostos das patentes Wissner et al. são todas 3-cianoquinolinas substituídas. As patentes Wissner et al. são todas aqui incorporadas pela referência na sua íntegra .

Métodos conhecidos de fabricar quinolinas utilizam a reação de ciclização térmica. Ver, R.W. Sabnis and D.W. Rangnekar, J. Hetero. Chem. 29:65 (1992); N.C. Mehta and C.M. Desai, J. Ind. Chem. Soc. 55:193 (1978); H. Bredereck, F. Effenberger, H. Botsch and H. Rehn, Chem. Ber. 98:1081 (1965); J. Salon, V. Milita, N. Pronayova and J. Lesko, Monatsh. fur Chem. 131:293 (2000). Tais reações de ciclização térmicas requerem altas temperaturas ($>240^{\circ}\text{C}$) que limitam sua praticidade para produção em grande escala. Além do mais, tais processos também requerem condições de alta diluição resultando em menor rendimento e produção geral. Os rendimentos na reação de ciclização térmica são tipicamente 50% ou menos mas são variáveis e podem variar de 19-94%.

Uma metodologia assistida por microondas para a produção de quinolinas de aminas aromáticas foi também descrita. Ver C.G. Dave and H.M. Joshipura, Ind. J. Chem. 41B:650 (2002).

Funcionalidade subsequente de hidroxiquinolinas tipicamente requer cloração ou halogenação. Reações de cloração de hidroxiquinolinas têm o inconveniente da geração de alcatrões viscosos e produtos em decomposição que são difíceis de remover. Os rendimentos na reação de cloração são variáveis e variam de 24-60%.

Até o momento não existe nenhuma descrição na tecnologia para um método catalítico ou brando de preparar

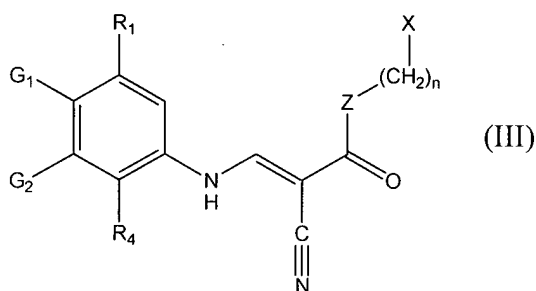
quinolinas que não requerem altas temperaturas. A presente invenção diz respeito a uma síntese inédita mais branda que supera os problemas de maior escala da tecnologia anterior.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

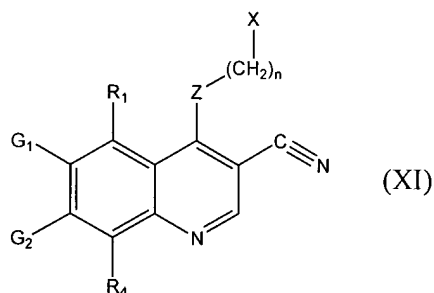
5 A presente invenção diz respeito a melhores métodos de fabricar tais 3-cianoquinolinas substituídas, intermediários obtidos pelos métodos da invenção, e as 3-ciano-quinolinas substituídas feitas pelos métodos da invenção.

10 Os métodos de fabricar as 3-cianoquinolinas utilizam dois caminhos separados. Ambos caminhos resultam na produção de derivados de N-aril-2-propeno que são então tratados com cloreto de fosforila para fornecer 3-cianoquinolinas.

15 Uma primeira modalidade desta invenção é direcionada a um método de preparar uma 3-cianoquinolina substituída que compreende a etapa de tratar um N-aril-2-propeno representado pela fórmula III:



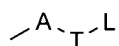
20 com POCl_3 para formar um 3-cianoquinolina substituída representado pela fórmula XI:



em que:

X é um sistema de anel arila bicíclico ou hetero-
 arila bicíclico de 8 a 12 átomos onde o anel heteroarila
 bicíclico contém 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e
 5 S com a condição que o anel heteroarila bicíclico não
 contenha ligações O-O, S-S, ou S-O e onde o arila bicíclico
 ou anel heteroarila bicíclico possa ser opcionalmente mono-
 di-, tri, ou tetra-substituído com um substituinte
 selecionado do grupo que consiste em halogênio, oxo, tio,
 10 alquila de 1-6 átomos de carbono, alquenila de 2-6 átomos de
 carbono, alquinila de 2-6 átomos de carbono, azido,
 hidroxialquila de 1-6 átomos de carbono, halometila,
 alcoximetila de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetila de
 2-7 átomos de carbono, alcóxi de 1-6 átomos de carbono,
 15 alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidróxi, trifluormetila,
 ciano, nitro, carbóxi, carboalcóxi de 2-7 átomos de carbono,
 carboalquila de 2-7 átomos de carbono, fenóxi, fenila,
 tiofenóxi, benzoíla, benzila, amino, alquila-mino de 1-6
 átomos de carbono, dialquil amino de 2 a 12 átomos de
 20 carbono, fenilamino, benzilamino, alcanoilamino de 1-6
 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono,
 alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, carboxialquila de
 2-7 átomos de carbono, carboalcoxialquila de 3-8 átomos de

carbono, aminoalquila de 1-5 átomos de carbono, N-alquila-
 minoalquila de 2-9 átomos de carbono, N,N- dialquilaminoal-
 quila de 3-10 átomos de carbono, N- alquilaminoalcóxi de 2-9
 5 átomos de carbono, N,N- dialquilaminoalcóxi de 3-10 átomos
 de carbono, mercapto, e benzoilamino; ou X seja cicloalquila
 de 3 a 7 átomos de carbono, que possa ser opcionalmente
 substituído com um ou mais grupos alquila de 1 a 6 átomo de
 carbono; ou seja um anel piridinila, pirimidinila, ou
 fenila; em que o anel piridinila, pirimidinila, ou fenila
 10 opcionalmente mono- di-, ou tri-substituído com um
 substituinte selecionado do grupo que consiste em halogênio,
 alquila de 1-6 átomos de carbono, alquenila de 2-6 átomos de
 carbono, alquinila de 2-6 átomos de carbono, azido,
 hidroxialquila de 1-6 átomos de carbono, halometila,
 15 alcoximetila de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetila de
 2-7 átomos de carbono, alcóxi de 1-6 átomos de carbono,
 alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidróxi, trifluormetila,
 ciano, nitro, carbóxi, carboalcóxi de 2-7 átomos de carbono,
 carboalquila de 2-7 átomos de carbono, fenóxi, fenila,
 20 tiofenóxi, benzoíla, benzila, amino, alqui-lamino de 1-6
 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de
 carbono, fenilamino, benzilamino, alcanoilamino de 1-6
 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono,
 alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, e benzoilamino; ou
 25 X seja um radical tendo a fórmula:



em que A é um anel piridinila, pirimidinila, ou

fenila; em que o anel piridinila, pirimidinila, ou fenila pode ser opcionalmente mono- ou di-substituído com um substituinte selecionado do grupo que consiste em halogênio, alquila de 1-6 átomos de carbono, alquenila de 2-6 átomos de carbono, alquinila de 2-6 átomos de carbono, azido, hidróxi-
 5 alquila de 1-6 átomos de carbono, halometila, alcoximetila de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetila de 2-7 átomos de carbono, alcóxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidróxi, trifluormetila, ciano, nitro, carbóxi, carboalcóxi de 2-7 átomos de carbono, carboalquila de 2-7 átomos de carbono, fenóxi, fenila, tiofenóxi, benzoíla, benzila, amino, alquila-amino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenila-amino, benzilamino, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, carboxialquila de 2-7 átomos de carbono, carboalcoxialquila de 3-8 átomos de carbono, aminoalquila de 1-5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquila de 2-9 átomos de carbono, N,N- dialquilaminoalquila de 3-10 átomos de carbono, N- alquilaminoalcóxi de 2-9 átomos de carbono, N,N- dialquilaminoalcóxi de 3-10 átomos de carbono, mercapto, e benzoilamino;

T é ligado a um carbono de A e é:

-NH(CH₂)_m-, -O(CH₂)_m-, -S(CH₂)_m-, -NR CH₂)_m-, -(CH₂)_m-,
 25 -(CH₂)_mNH-, -(CH₂)_mO-, -(CH₂)_mS-, ou -(CH₂)_mNR-;

L é um anel fenila insubstituído ou um anel fenila mono-, di-, ou tri-substituído com um substituinte selecionado do grupo que consiste em halogênio, alquila de 1-6

átomos de carbono, alquenila de 2-6 átomos de carbono, alquinila de 2-6 átomos de carbono, azido, hidroxialquila de 1-6 átomos de carbono, halometila, alcoximetila de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetila de 2-7 átomos de carbono, alcóxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidróxi, trifluormetila, ciano, nitro, carbóxi, carboalcóxi de 2-7 átomos de carbono, carboalquila de 2-7 átomos de carbono, fenóxi, fenila, tiofenóxi, benzoíla, benzila, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, benzilamino, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, carboxialquila de 2-7 átomos de carbono, carboalcoxialquila de 3-8 átomos de carbono, aminoalquila de 1-5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquila de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquila de 3-10 átomos de carbono, N-alquilaminoalcóxi de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalcóxi de 3-10 átomos de carbono, mercapto, e benzoilamino; desde que L possa ser um anel fenila insubstituído somente quando $m > 0$ e T não for $-\text{CH}_2 \text{NH}-$ ou $-\text{CH}_2\text{O}-$; ou

L seja um anel heteroarila de 5 ou 6 membros onde o anel heteroarila contém 1 a 3 heteroátomos selecionados de N, O, e S, com a condição que o anel heteroarila não contenha ligações O-O, S-S, ou S-O, e onde o anel heteroarila seja opcionalmente mono- ou di-substituído com um substituinte selecionado do grupo que consiste em halogênio, oxo, tio, alquila de 1-6 átomos de carbono, alquenila de 2-6 átomos de

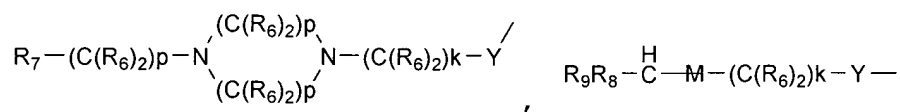
carbono, alquinila de 2-6 átomos de carbono, azido, hidróxi-
 alquila de 1-6 átomos de carbono, halometila, alcoximetila
 de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetila de 2-7 átomos de
 carbono, alcóxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6
 5 átomos de carbono, hidróxi, trifluormetila, ciano, nitro,
 carbóxi, carboalcóxi de 2-7 átomos de carbono, carboalquila
 de 2-7 átomos de carbono, fenóxi, fenila, tiofenóxi, benzoí-
 la, benzila, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono,
 dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino,
 10 benzilamino, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono,
 alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de
 3-8 átomos de carbono, carboxialquila de 2-7 átomos de
 carbono, carboalcoxialquila de 3-8 átomos de carbono,
 aminoalquila de 1-5 átomos de carbono, N- alquilaminoalquila
 15 de 2-9 átomos de carbono, N,N- dialquilaminoalquila de 3-10
 átomos de carbono, N- alquilaminoalcóxi de 2-9 átomos de
 carbono, N,N- dialquilaminoalcóxi de 3-10 átomos de carbono,
 mercapto, e benzoilamino;

Z seja -NH-, -O-, -S-, ou -NR-;

20 R seja alquila de 1-6 átomos de carbono, ou
 carboalquila de 2-7 átomos de carbono;

G₁, G₂, R₁, e R₄ sejam cada qual, independente-
 mente, hidrogênio, halogênio, alquila de 1-6 átomos de
 carbono, alquenila de 2-6 átomos de carbono, alquinila de 2-
 25 6 átomos de carbono, alquenilóxi de 2-6 átomos de carbono,
 alquinilóxi de 2-6 átomos de carbono, hidroximetila,
 halometila, alcanoilóxi de 1-6 átomos de carbono, alquenoil-
 óxi de 3-8 átomos de carbono, alquinoilóxi de 3-8 átomos de

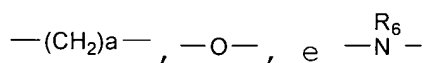
carbono, alcanoiloximetila de 2-7 átomos de carbono,
 alquenoiloximetila de 4-9 átomos de carbono, alquinoiloxi-
 metila de 4-9 átomos de carbono, alcoximetila de 2-7 átomos
 de carbono, alcóxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-
 5 6 átomos de carbono, alquilsulfinila de 1-6 átomos de
 carbono, alquilsulfonila de 1-6 átomos de carbono, alquil-
 sulfonamido de 1-6 átomos de carbono, alquenilsulfonamido de
 2-6 átomos de carbono, alquinilsulfonamido de 2-6 átomos de
 carbono, hidróxi, trifluormetila, trifluorme-tóxi, ciano,
 -10 nitro, carbóxi, carboalcóxi de 2-7 átomos de carbono,
 carboalquila de 2-7 átomos de carbono, fenóxi, ftalimida,
 fenila, tiofenóxi, benzila, amino, hidroxiamino, alcoxiamino
 de 1-4 átomos de carbono, alquilamino de 1-6 átomos de
 carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, N-
 15 alquilcarbamoíla, N,N- dialquilcarbamoíla, N-alquil-N-
 alquenilamino de 4 a 12 átomos de carbono, N,N-dialqueni-
 lamino de 6-12 átomos de carbono, fenilamino, benzilamino,



$\text{R}_7-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_g-\text{Y}-$, $\text{R}_7-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_p-\text{M}-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_k-\text{Y}-$, ou Het-
 $(\text{C}(\text{R}_6)_2)_q\text{W}-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_k-\text{Y}-$; ou opcionalmente G_1 e/ou G_2 são inde-
 20 pendentemente selecionados de um grupo amino protegido e R_2 -
 NH-;

ou se qualquer dos substituintes R_1 , G_1 , G_2 , ou R_4
 forem localizados nos átomos de carbono contínuos então eles
 podem ser tomados juntamente como o radical divalente -O-
 25 $\text{C}(\text{R}_6)_2$ -O-; Y é um radical divalente selecionados do grupo

que consiste em

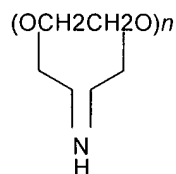


R_7 é $-NR_6R_7$, $-OR_6$, $-J$, $-N(R_6)_3$, ou $-NR_7(OR_6)$;

M é $>NR_6$, $--O--$, $>N--(C(R_6)_2)_p NR_6R_6$, ou $>N-(C(R_6)_2)_p-OR_6$;

5 W é $>NR_6$, $-O-$ ou é uma ligação;

Het é selecionado do grupo que consiste em morfolina, tiomorfolina, óxido S-tiomorfolina, tiomorfolina S, S-dióxido, piperidina, pirrolidina, aziridina, piridina, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tiazol, tiazolidina,
 10 tetrazol, piperazina, furano, tiofeno, tetraidrotiofeno, tetraidrofurano, dioxano, 1,3-dioxolano, tetraidropirano, e

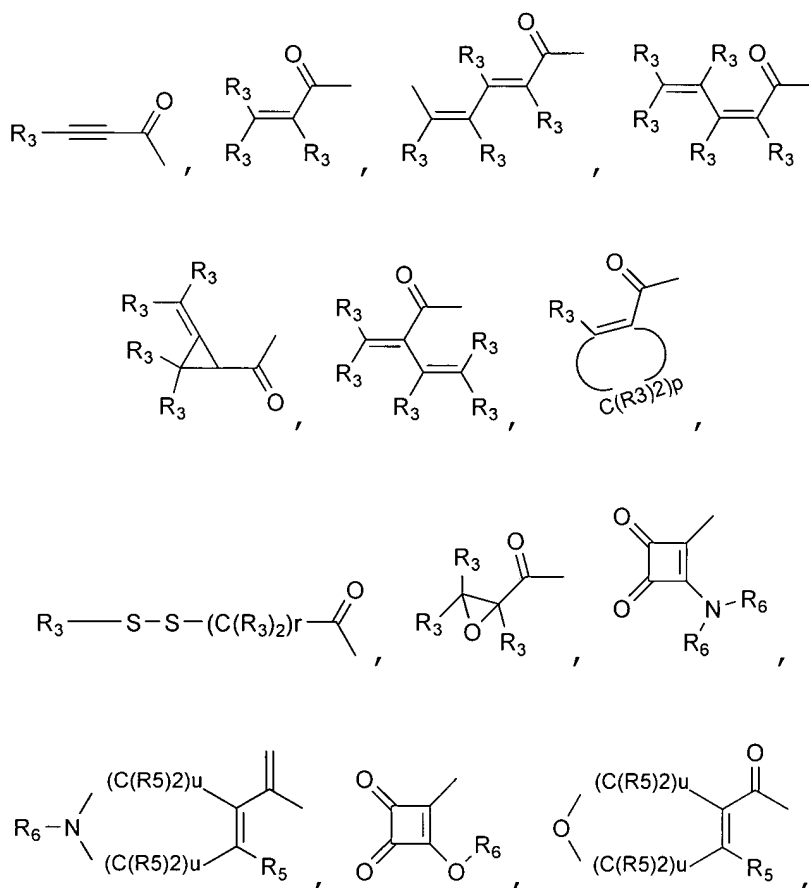


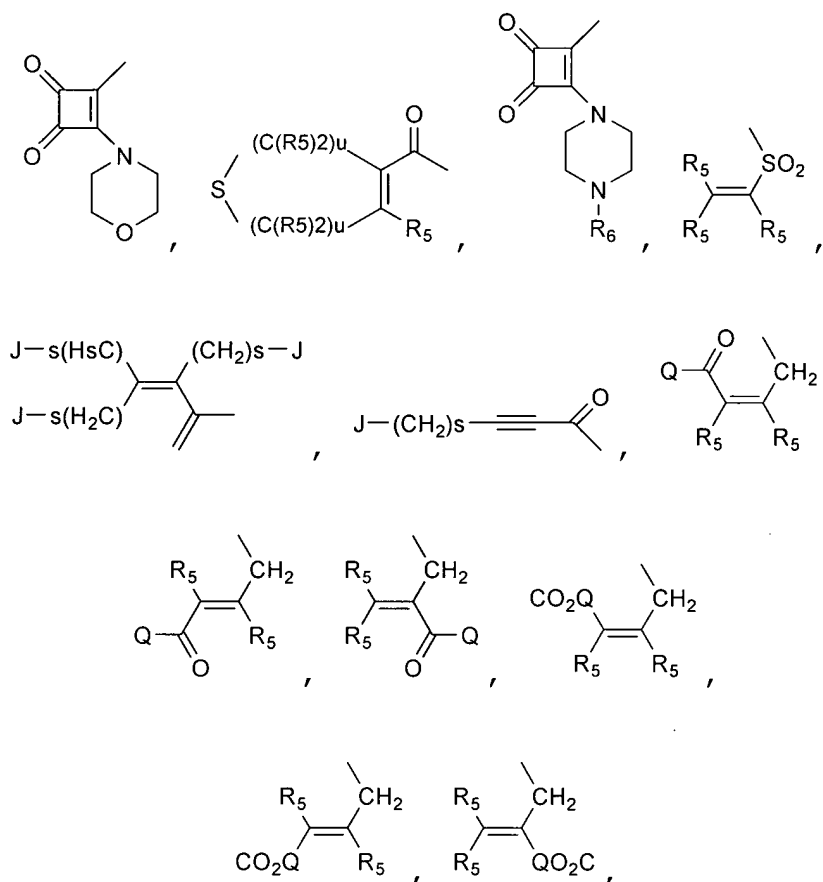
em que Het é opcionalmente mono- ou di-substituído no carbono ou nitrogênio com R_6 , opcionalmente mono- ou di-substituído no carbono com hidróxi, $-N(R_6)_2$, ou $-OR_6$,
 15 opcionalmente mono ou di-substituído no carbono com os radicais mono-valentes $-(C(R_6)_2)_s OR_6$ ou $-(C(R_6)_2)_s N(R_6)_2$, e opcionalmente mono ou di-substituído em um carbono saturado com radicais divalentes $-O-$ ou $-O(C(R_6)_2)_s O-$;

R_6 é hidrogênio, alquila de 1-6 átomos de carbono,
 20 alquenila de 2-6 átomos de carbono, alquinila de 2-6 átomos de carbono, cicloalquila de 1-6 átomos de carbono, carboalquila de 2-7 átomos de carbono, carboxialquila (2-7 átomos

de carbono), fenila, ou fenila opcionalmente substituído com um ou mais halogênio, alcóxi de 1-6 átomos de carbono, trifluor-metila, amino, alquilamino de 1-3 átomos de carbono, dial-quilamino de 2-6 átomos de carbono, nitro, ciano, azido, halometila, alcoximetila de 2-7 átomos de carbono, alcanoilo-ximetila de 2-7 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidróxi, carboxila, carboalcóxi de 2-7 átomos de carbono, fenóxi, fenila, tiofenóxi, benzoíla, benzila, fenila-mino, benzilamino, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono, ou alquila de 1-6 átomos de carbono; com a condição que a fração alquenila ou alquinila seja ligada a um átomo de nitrogênio ou oxigênio através de um átomo de carbono saturado;

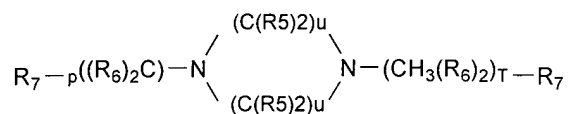
R_2 , é selecionado do grupo que consiste em





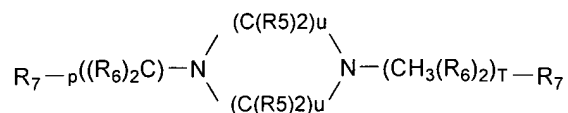
5

R₃ é independentemente hidrogênio, alquila de 1-6
 10 átomos de carbono, carbóxi, carboalcóxi de 1-6 átomos de
 carbono, fenila, carboalquila de 2-7 átomos de carbono,



R₇ - (C(R₆)₂)_s -, R₇ - (C(R₆)₂)_p - M - (C(R₇)₂)_r -, R₈R₉ - CH - M -
 (C(R₆)₂)_r -, ou Het - (C(R₆)₂)_q - W - (C(R₆)₂)_r -;

R₅ é independentemente hidrogênio, alquila de 1-6
 15 átomos de carbono, carbóxi, carboalcóxi de 1-6 átomos de
 carbono, fenila, carboalquila de 2-7 átomos de carbono,



$R_7-(C(R_6)_2)_s-$, $R_7-(C(R_6)_2)_p-M-(C(R_6)_2)_r-$, $R_8R_9-CH-M-(C(R_6)_2)_r-$, ou $Het-(C(R_6)_2)_q-W-(C(R_6)_2)_r-$; R_8 , e R_9 são cada qual, independentemente, $-(C(R_6)_2)_rNR_6R_6$, ou $-(C(R_6)_2)_rOR_6$; ou bromo;

5 J é independentemente hidrogênio, cloro, flúor, hidrogênio;

Q é alquila de 1-6 átomos de carbono ou

a=0 ou 1;

g=1-6;

10 k=0-4;

n é 0-1;

m é 0-3;

p=2-4;

q=0-4;

15 r=1-4;

s=1-6;

u=0-4 e v=0-4, em que a soma de u+v é 2-4;

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, desde que

20 quando R_6 for alquenila de 2-7 átomos de carbono

ou alquinila de 2-7 átomos de carbono, tal fração alquenila ou alquinila seja ligada a um átomo de nitrogênio ou oxigênio através de um átomo de carbono saturado; e desde que quando Y for $-NR_6-$ e R_7 for $-NR_6R_6$ $--N(R_6)_3^+$, ou $-NR_6(OR_6)$,

25 então g=2-6;

quando M for $-O-$ e R_7 for $-OR_6$ então p=1-4;

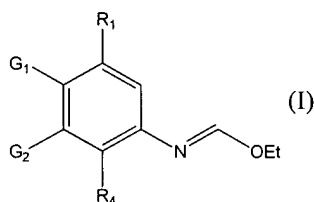
quando Y for $-NR_6-$ então k=2-4;

quando Y for $-O-$ e M ou W for $-O-$ então k=1-4

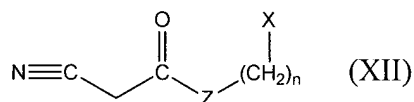
quando W não for uma ligação com Het ligado através de um átomo de nitrogênio então $q=2-4$ e quando W for uma ligação com Het ligado através de um átomo de nitrogênio e Y for $-O--$ ou $-NR_6-$ então $k=2-4$.

5 A menos que de outra forma aqui declarada, todas as variáveis apresentadas anteriormente, por exemplo G_1 , G_2 , R_1 , R_4 , Z , X e n , se aplicam às fórmulas e esquemas apresentados por todo este pedido.

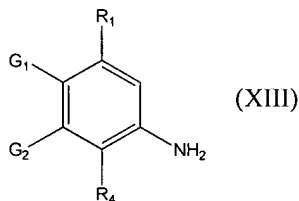
Em uma outra modalidade desta invenção o composto
10 N-aril-2-propeno da fórmula III pode ser formado condensando um N-arilformimidato da fórmula I



com um metileno ativo da fórmula XII



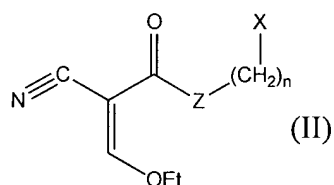
Ainda em uma outra modalidade, o N- arilfor-
mimidato da fórmula I pode ser formado reagindo um arilamina
15 da fórmula (XIII).



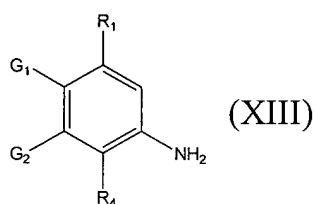
com $CH(OEt)_3$

Em uma outra modalidade da invenção o N-aril-2-

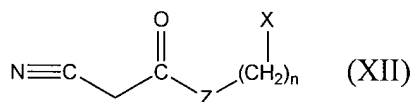
propeno da fórmula III pode ser formado reagindo um derivado de alcoximetileno da fórmula II.



com um arilamina da fórmula XIII.

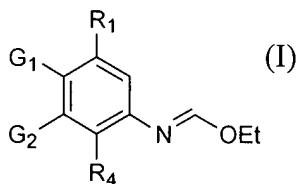


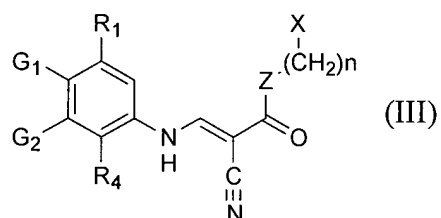
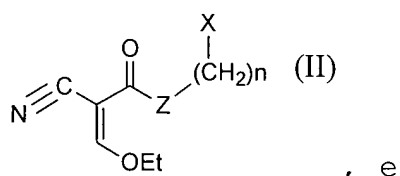
Em uma modalidade adicional da invenção, o alcoximetileno da fórmula II pode ser formado condensando um metileno ativo da fórmula XII



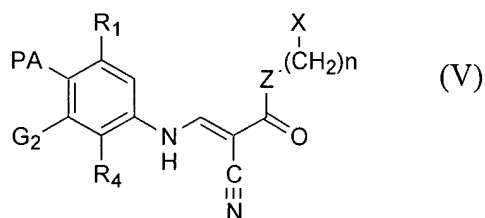
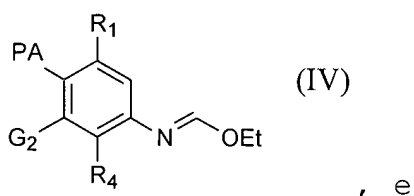
com $\text{CH}(\text{OEt})_3$.

A presente invenção também fornece intermediários produzidos pelos métodos da presente invenção. Em uma modalidade da invenção, os intermediários são das fórmulas I, II e III a seguir.



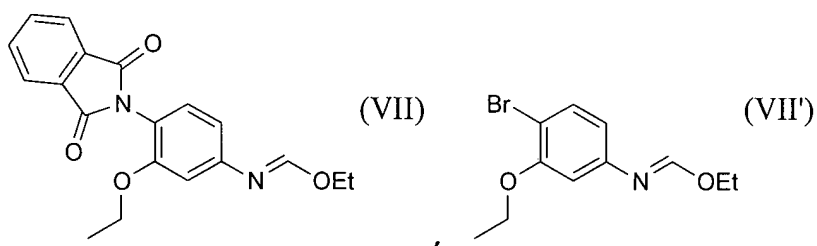


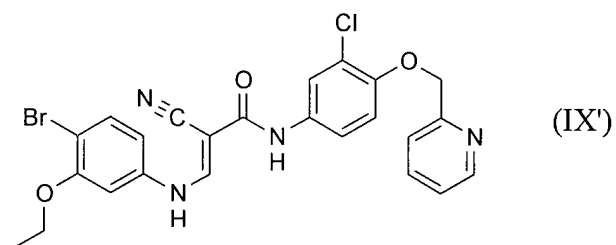
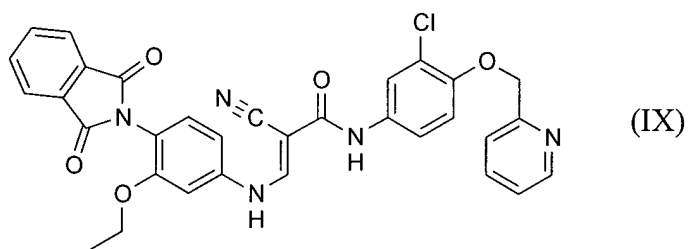
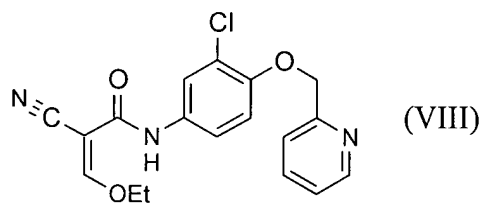
Em uma outra modalidade da invenção, os intermediários são das fórmulas IV e V a seguir:



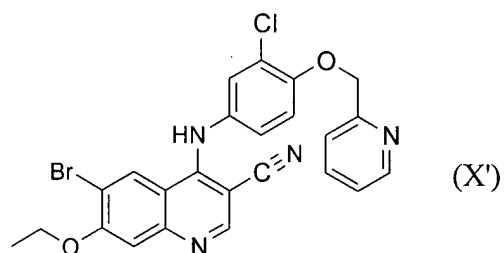
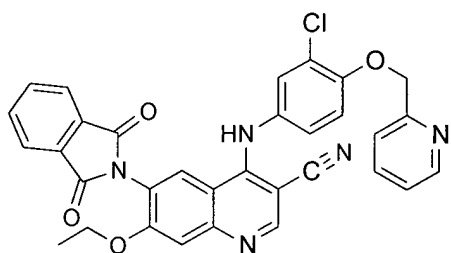
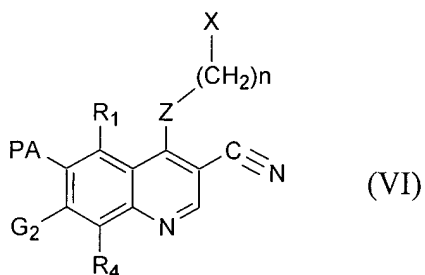
em que PA é um amino protegido grupo.

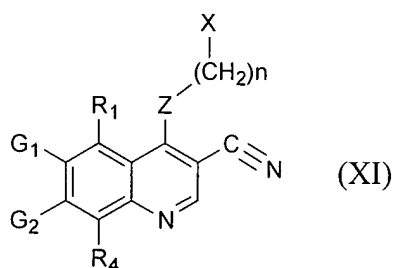
Em uma modalidade adicional da invenção, os
5 interme-diários são das fórmulas VII, VII', VIII, IX e IX' a
seguir:





A presente invenção também fornece derivados de 3-cianoquinolina produzidos pelos métodos da presente invenção. Conseqüentemente, a invenção fornece um 3-cianoquinolina das fórmulas VI, X, X' e XI produzidos pelos métodos da presente invenção:





DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção diz respeito a melhores métodos de fabricar 3-cianoquinolinas substituídas, intermediários obtidos pelos métodos da invenção, e 3-cianoquinolinas substituídas feitas pelos métodos da invenção.

Conforme notado anteriormente, os métodos de fabricar as 3-cianoquinolinas utilizam dois caminhos separados. Ambos caminhos incluem a reação de arilaminas, ortoformatos e metilenos ativos e ambos caminhos resultam na produção de derivados de N-aril-2-propeno. Os métodos da presente invenção evitam muitos dos obstáculos dos caminhos sintéticos principais, uma vez que eles não envolvem aquecimento em altas temperaturas ou usando irradiação de microondas. Assim, os métodos atuais podem ser facilmente adaptados para preparação em grande escala de 3-cianoquinolinas. Também, a etapa de cloração usada em métodos sintéticos principais é evitada. Em virtude de se saber que a cloração de quinolinas é submetida a formação de alcatrões viscosos e produtos de decomposição, que resultam em maiores rendimentos do produto desejado e impurezas que são difíceis de remover. Portanto, sínteses envolvendo cloração de quinolinas não são muito práticas para o uso em

síntese de grande escala de 3-cianoquinolinas. O método atual também é vantajoso em virtude de permitir facilmente a síntese de muitos derivados de 3-cianoquinolinas com frações variadas substituídas na posição 4 do sistema de anel de quinolina.

Em uma modalidade da invenção, o arilamina inclui um grupo amino protegido tais como ftalimida, imidas cíclicas, maleimida, 2,3-dicloromaleamida, succinimida, diidroftalimida, e 2,5-dimetilpirrol. Arilaminas que podem ser usadas nos métodos da presente invenção são descritas, por exemplo, em Patente dos Estados Unidos No. 4.873.338 de Wiesen et al., e Patente dos Estados Unidos No. 4.617.316 de Plummer et al., todas as quais estão aqui incorporadas pela referência na sua íntegra.

Em uma modalidade da invenção, um arilamina reage com um ortoformato para produzir um N-arilformimidato, que é então condensado com um metileno ativo para produzir um N-aril-2-propeno.

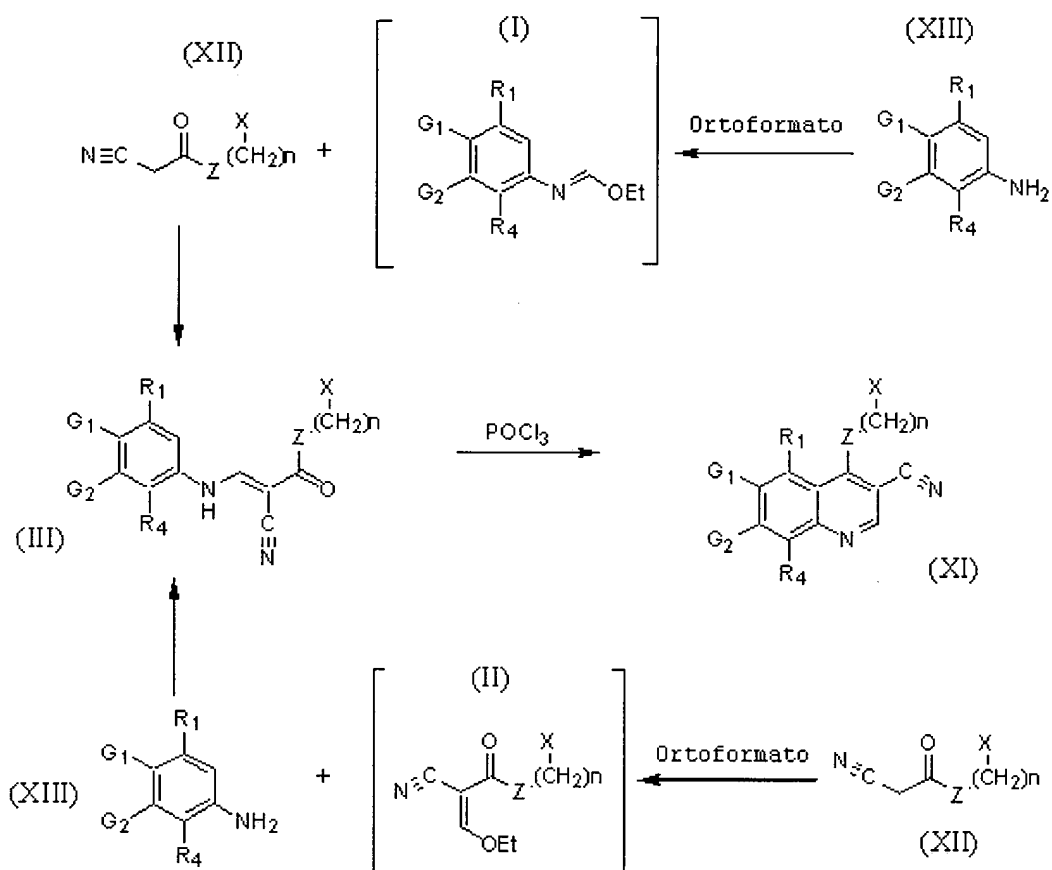
Em uma outra modalidade da invenção, um composto de metileno ativo é condensado com um ortoformato para produzir um derivado de alcoximetileno que reage então com um arilamina para dar um N-aril-2-propeno. Da maneira mencionada anterior-mente, em ambos esquemas, o N-aril-2-propeno é então tratado com cloreto de fosforila para produzir as 3-cianoquinolinas da presente invenção.

Ainda em uma outra modalidade, o arilamina inclui pelo menos um grupo amino protegido.

Uma modalidade da invenção é explicada no Esquema

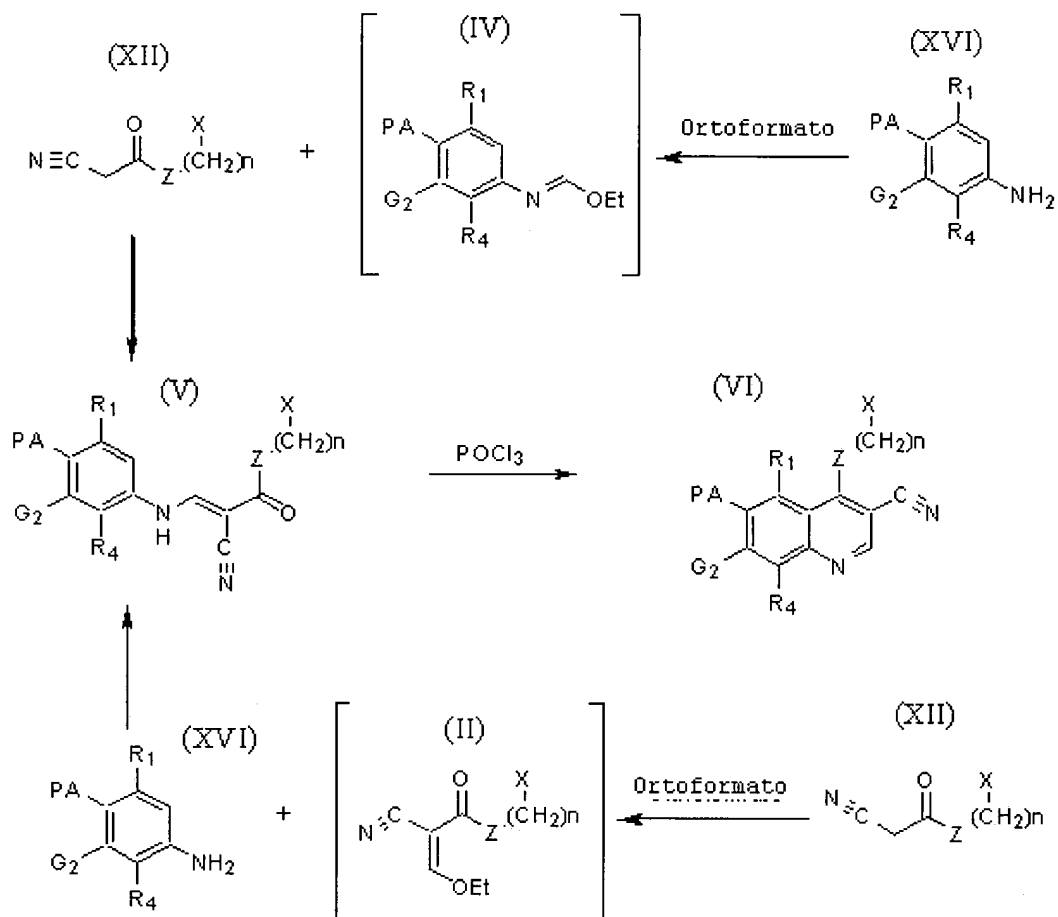
1 a seguir que mostra ambos caminhos dos métodos da invenção.

Esquema 1



Uma outra modalidade da invenção é explicada pelo Esquema 2 a seguir que mostra as modalidades dos dois caminhos dos métodos da presente invenção.

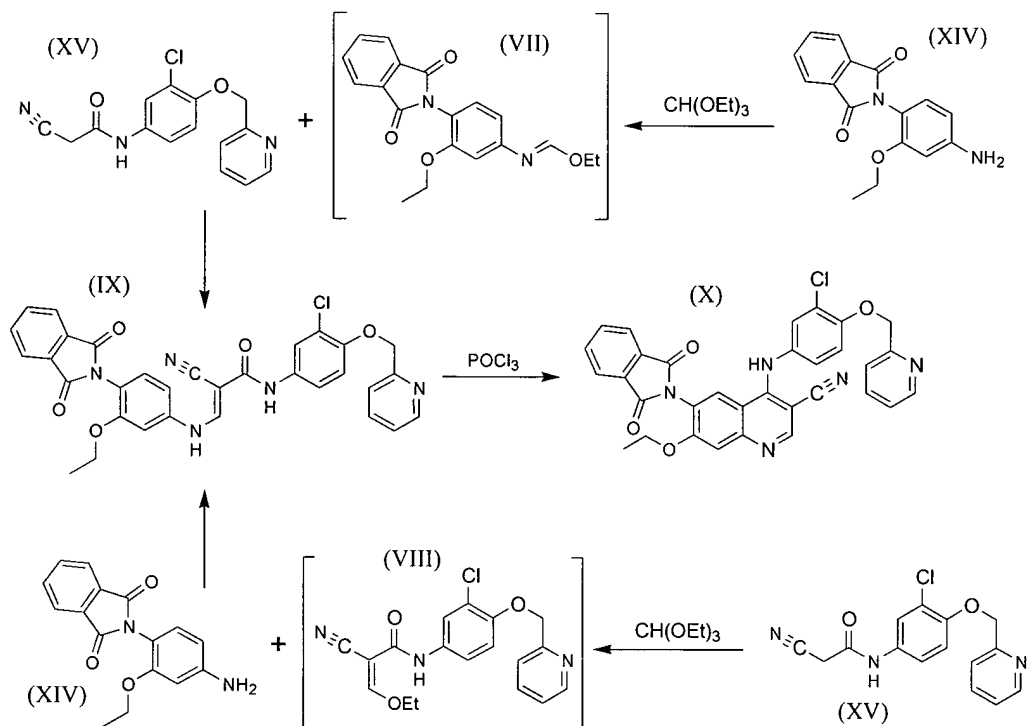
Esquema 2



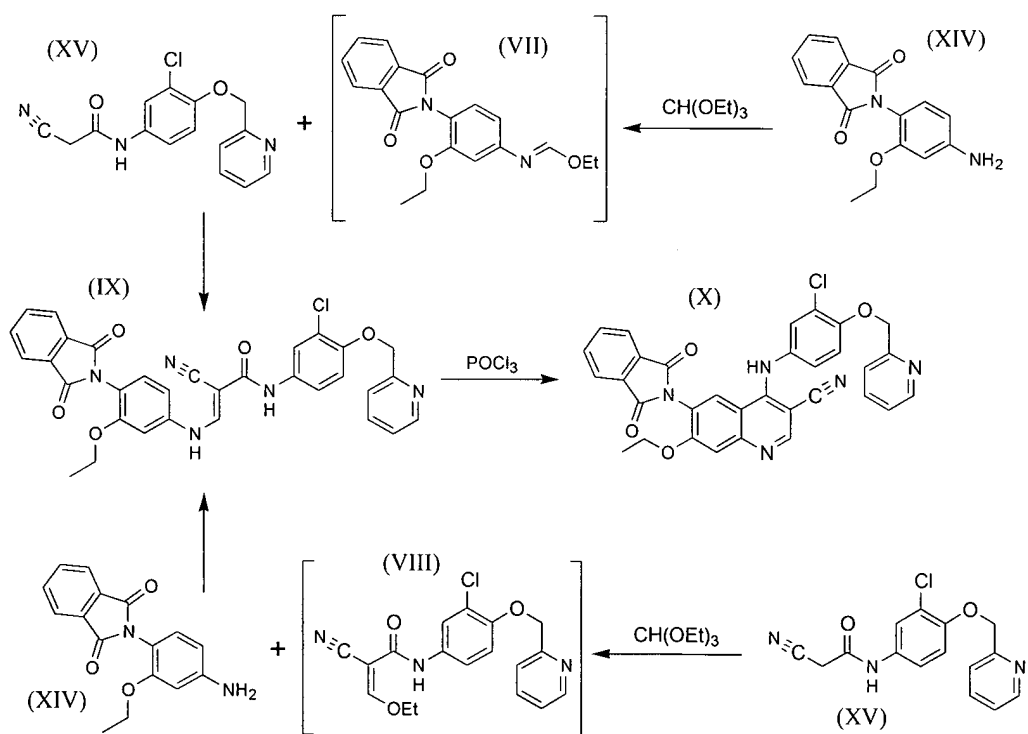
onde PA representa um grupo amino protegido. Modalidades específicas da presente invenção são explicadas nos Esquemas 3a e 3b a seguir que mostram modalidades dos dois caminhos dos métodos da presente invenção. No esquema

5 3a, G₁ é um amina protegido. Esquema 3b ilustra onde G₁ é bromo. Compostos com halogênios na posição 6 podem reagir facilmente com reagentes, tais como aminas e álcoois, para formar outros derivados englobados na presente invenção.

Esquema 3a

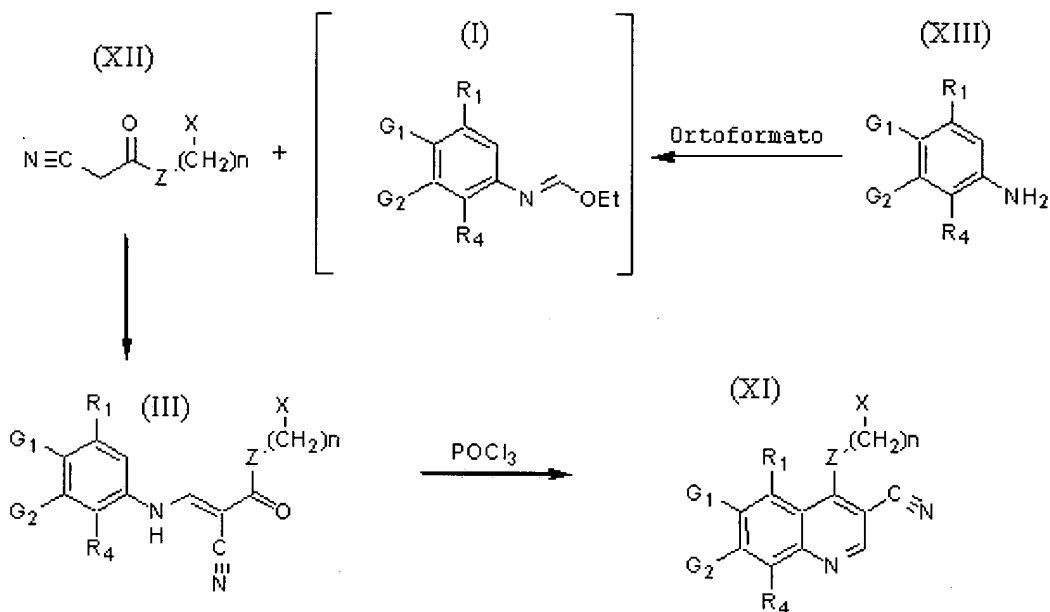


Esquema 3b



Esquema 1 inclui duas modalidades da invenção, que representam os dois caminhos separados, um primeiro que é explicado pelo Esquema 4 a seguir.

Esquema 4

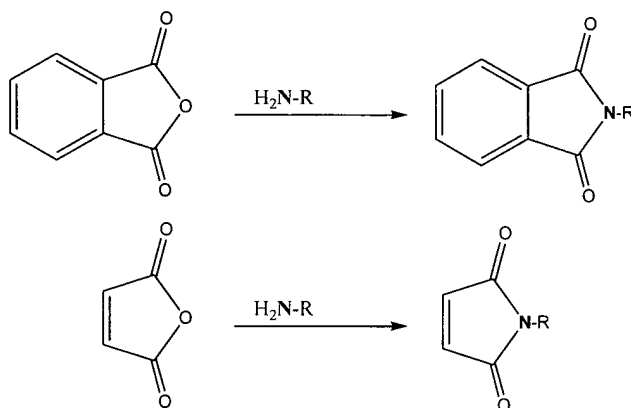


5 em que X, Z, G_1 , G_2 , R_1 e R_4 são descritos previamente.
 mente.

O termo grupo amino protegido (PA) refere-se a um amina ou grupo amino tendo ou formando um "grupo protetor" que refere-se a um grupo introduzido em uma molécula para
 10 proteger um grupo funcional sensível ou posição específica na molécula de reagir quando a molécula é exposta a reagentes ou condições para transformar ou reagir uma outra parte da molécula. Posteriormente o grupo protetor pode ser removido. Grupos protetores adequados são bem conhecidos na
 15 tecnologia e incluem ácido lábil, base-lábil, fotoremovível, ou removível sob condições neutras. Ver, por exemplo, Green, Group of protection in Organic Synthesis, Wiley 1991, 2nd

ed., pp. 309-405, que está aqui incorporado pela referência. Grupos amino protegido exemplares incluem acetamidas, benzamidas, imidas cíclicas (por exemplo, ftalimida, maleimida, 2,3-dicloro-maleimida, succinimida, diidrofta-
 5 limida), pirróis (por exemplo 2,5-dimetilpirrol), terc-butoxicarbonil amina protegido e benziloxicarbonil amida protegido.

Ciclicimidas são particularmente grupos protetores usados para disfarçar aminas primárias. Eles são formados reagindo amina primária para ser disfarçada com um reagente
 10 tais como anidrido ftálico ou anidrido maleâmico, incorporando dessa maneira o amina no ciclicimida, como mostrado a seguir.

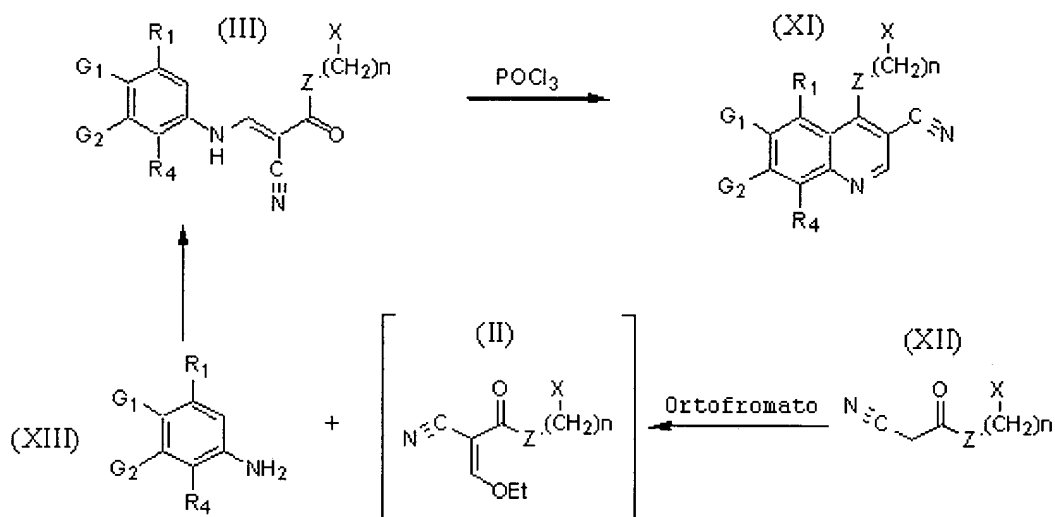


Em seguida, o ciclicimidas pode ser clivado sob
 15 uma variedade de condições, tais como NH_4OH , para dar o amina primária em bom rendimento. Ver Green at pp. 358-359. Em uma modalidade da presente invenção NH_4OH é usado para clivar o grupo ftalimida protetor. Isto é bem realizado usando múltiplos equivalentes de NH_4OH relativos ao composto
 20 protegido, em que 10 equivalentes são efetivos, com 25 equivalentes sendo ainda mais eficientes. 2,5-dimetilpirrol

opera similarmente.

A segunda modalidade do Esquema 1 é explicada no esquema 5 a seguir.

Esquema 5

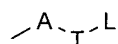


5 em que X, Z, G₁, G₂, R₁ e R₄ são descritos previa-
 mente.

Em uma outra modalidade dos Esquemas 4 e 5, X é
 cicloalquila de 3 a 7 átomos de carbono, que pode ser
 opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquila de 1
 10 a 6 átomo de carbono; ou é um anel piridinila, pirimidinila,
 ou fenila; em que o anel piridinila, pirimidinila, ou fenila
 opcionalmente mono- di-, ou tri-substituído com um substi-
 tuinte selecionado do grupo que consiste em halogênio,
 alquila de 1-6 átomos de carbono, alquenila de 2-6 átomos de
 15 carbono, alquinila de 2-6 átomos de carbono, azido,
 hidroxialquila de 1-6 átomos de carbono, halometila,
 alcóximetila de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetila de
 2-7 átomos de carbono, alcóxi de 1-6 átomos de carbono,
 alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidróxi, trifluormetila,

ciano, nitro, carbóxi, carboalcóxi de 2-7 átomos de carbono, carboalquila de 2-7 átomos de carbono, fenóxi, fenila, tiofenóxi, benzoíla, benzila, amino, alquila-mino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, benzilamino, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, e benzoilamino.

Em uma outra modalidade da invenção, X é um radical tendo a fórmula:



em que A é um anel piridinila, pirimidinila, ou fenila; em que o anel piridinila, pirimidinila, ou fenila pode ser opcionalmente mono- ou di-substituído com um substituinte selecionado do grupo que consiste em halogênio, alquila de 1-6 átomos de carbono, alquenila de 2-6 átomos de carbono, alquinila de 2-6 átomos de carbono, azido, hidroxialquila de 1-6 átomos de carbono, halometila, alcoximetila de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetila de 2-7 átomos de carbono, alcóxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidróxi, trifluormetila, ciano, nitro, carbóxi, carboalcóxi de 2-7 átomos de carbono, carboalquila de 2-7 átomos de carbono, fenóxi, fenila, tiofenóxi, benzoíla, benzila, amino, alqui-lamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, benzilamino, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, carboxialquila de

2-7 átomos de carbono, carboalcoxialquila de 3-8 átomos de carbono, aminoalquila de 1-5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquila de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquila de 3-10 átomos de carbono, N-alquilaminoalcóxi
 5 de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalcóxi de 3-10 átomos de carbono, mercapto, e benzoilamino;

T é ligado a um carbono de A e é :

$-\text{NH}(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{S}(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{NR}(\text{CH}_2)_m-$,
 $-(\text{CH}_2)_m-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{S}-$, ou $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}-$;

10 L é um anel fenila insubstituído ou um anel fenila mono-, di-, ou tri-substituído com um substituinte selecionado do grupo que consiste em halogênio, alquila de 1-6 átomos de carbono, alquenila de 2-6 átomos de carbono, alquinila de 2-6 átomos de carbono, azido, hidroxialquila de
 15 1-6 átomos de carbono, halometila, alcoximetila de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetila de 2-7 átomos de carbono, alcóxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidróxi, trifluormetila, ciano, nitro, carbóxi, carboalcóxi de 2-7 átomos de carbono, carboalquila
 20 de 2-7 átomos de carbono, fenóxi, fenila, tiofenóxi, benzoíla, benzila, amino, alquila-mino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, benzilamino, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono,
 25 alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, carboxialquila de 2-7 átomos de carbono, carboalcoxialquila de 3-8 átomos de carbono, aminoalquila de 1-5 átomos de carbono, N-alquilamino-alquila de 2-9 átomos de carbono, N,N-

dialquilaminoalquila de 3-10 átomos de carbono, N-
 alquilaminoalcóxi de 2-9 átomos de carbono, N,N-
 dialquilaminoalcóxi de 3-10 átomos de carbono, mercapto, e
 benzoilamino; desde que L possa ser um anel fenila
 5 insubstituído somente quando $m > 0$ e T não forem $-\text{CH}_2 \text{NH}-$ ou
 $-\text{CH}_2\text{O}-$; ou

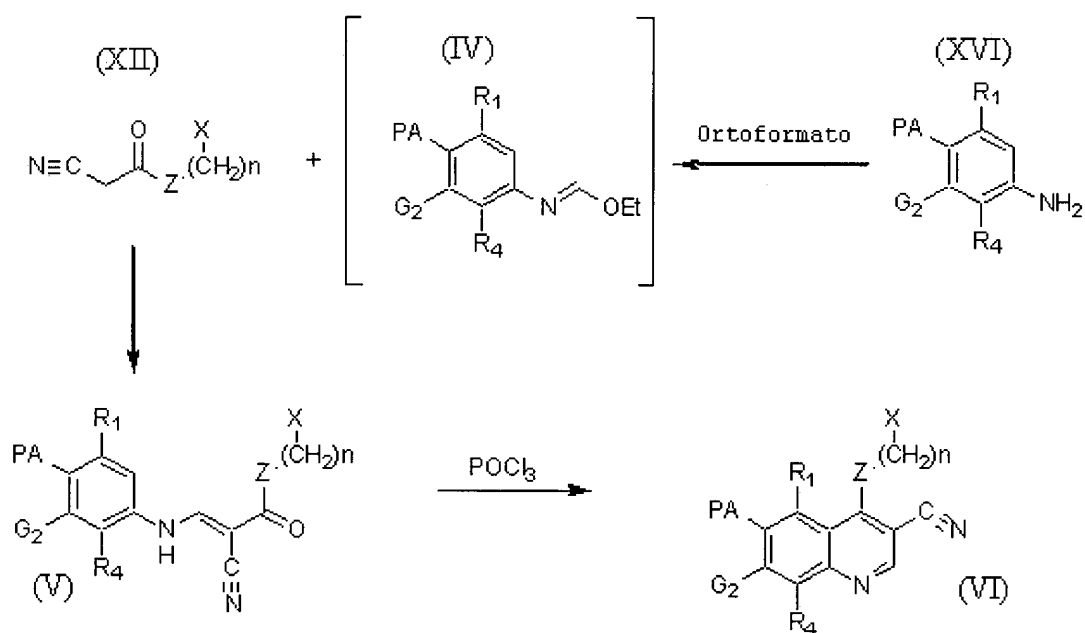
L for um anel heteroarila de 5 ou 6 membros onde o
 anel heteroarila contém 1 a 3 heteroátomos selecionados de
 N, O, e S, com a condição que o anel heteroarila não
 10 contenha ligações O-O, S-S, ou S-O, e onde o anel
 heteroarila seja opcionalmente mono- ou di-substituído com
 um substituinte selecionado do grupo que consiste em
 halogênio, oxo, tio, alquila de 1-6 átomos de carbono,
 alquenila de 2-6 átomos de carbono, alquinila de 2-6 átomos
 15 de carbono, azido, hidróxi-alquila de 1-6 átomos de carbono,
 halometila, alcoximetila de 2-7 átomos de carbono,
 alcanoiloximetila de 2-7 átomos de carbono, alcóxi de 1-6
 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono,
 hidróxi, trifluormetila, ciano, nitro, carbóxi, carboalcóxi
 20 de 2-7 átomos de carbono, carboalquila de 2-7 átomos de
 carbono, fenóxi, fenila, tiofenóxi, benzoíla, benzila,
 amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino
 de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, benzi-lamino,
 alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-
 25 8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de
 carbono, carboxialquila de 2-7 átomos de carbono, carbo-
 alcoxialquila de 3-8 átomos de carbono, aminoalquila de 1-5
 átomos de carbono, N- alquilaminoalquila de 2-9 átomos de

carbono, N,N- dialquilaminoalquila de 3-10 átomos de carbono, N- alquilaminoalcóxi de 2-9 átomos de carbono, N,N- dialquilaminoalcóxi de 3-10 átomos de carbono, mercapto, e benzoilamino.

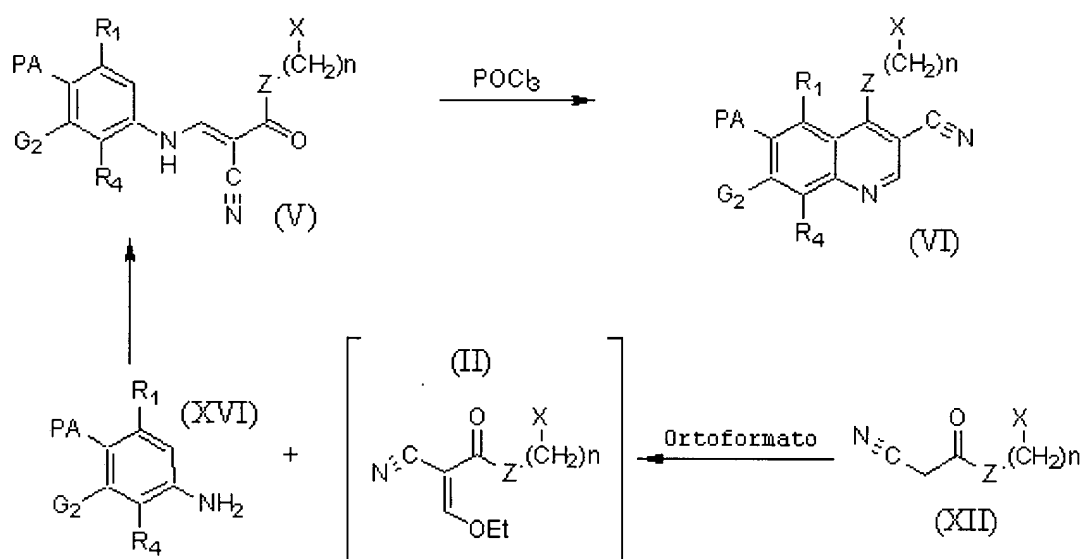
- 5 Em uma modalidade adicional dos métodos explicados pelos Esquemas 4 e 5, G1 é um grupo amino protegido (PA). Ainda em uma outra modalidade da invenção, o grupo amino protegido é ftalimida.

10 As duas modalidades dos caminhos mostrados no esquema 2 anterior, são explicadas no esquema 6 e 7 a seguir.

Esquema 6



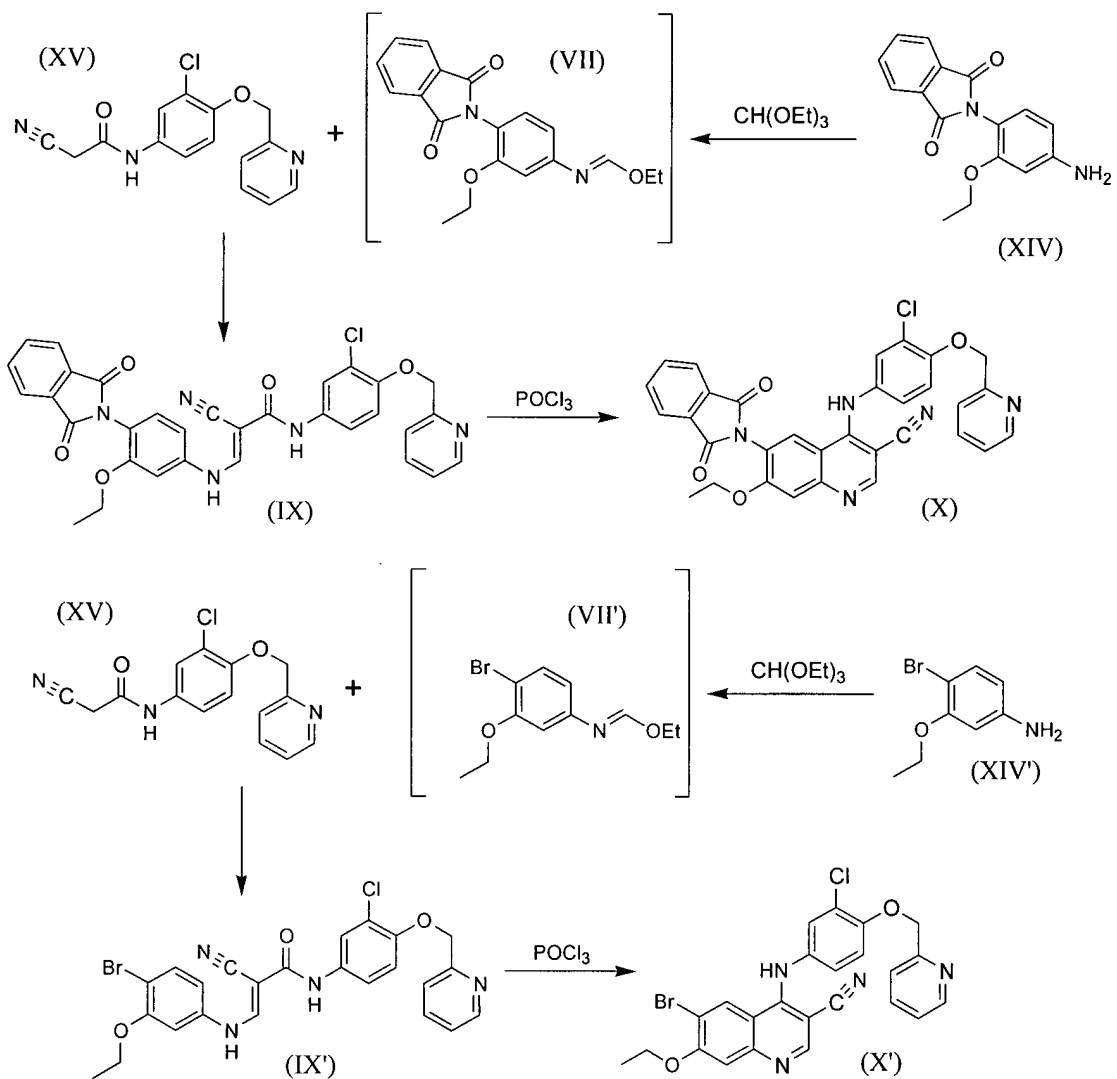
Esquema 7



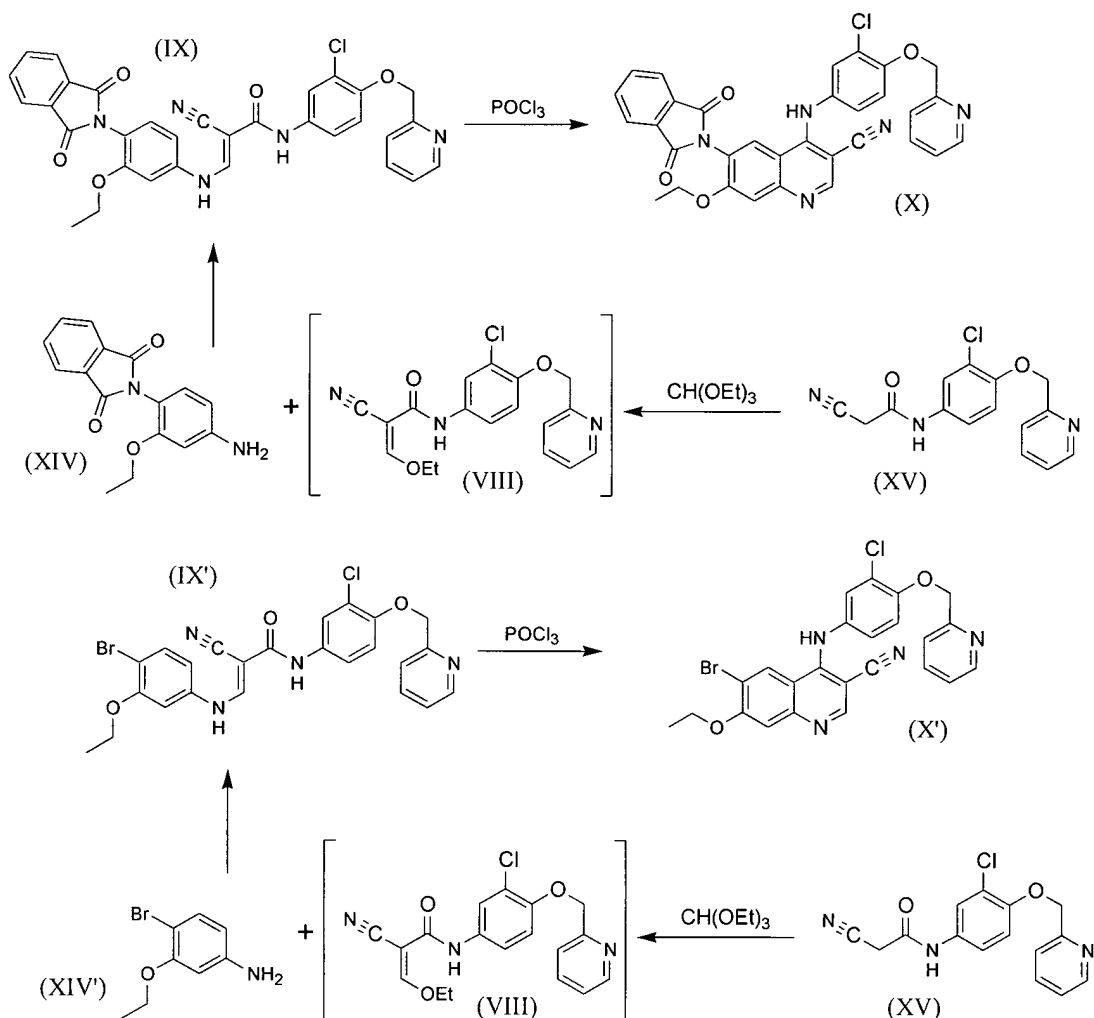
em que X, Z, G₂, R₁ e R₄ são descritos anteriormente para Esquemas 4 e 5, e em que PA é um grupo amino protegido. Em uma modalidade particularmente preferida dos Esquemas 6 e 7, PA é ftalimida.

As quatro modalidades explicadas nos Esquemas 3a e 3b anteriores são explicadas separadamente nos Esquemas 8 e 9 a seguir.

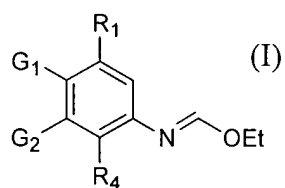
Esquema 8

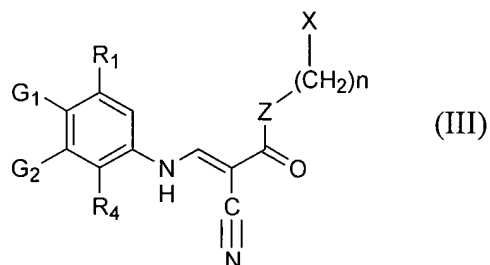
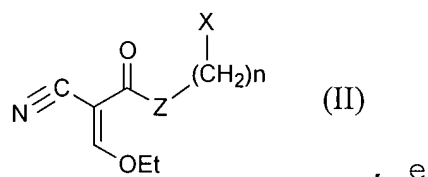


Esquema 9



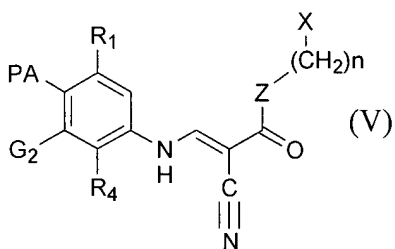
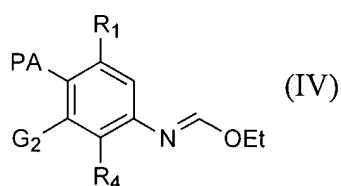
A presente invenção também fornece intermediários produzidos pelos métodos da presente invenção. Em uma modalidade da invenção, os intermediários são das fórmulas I, II e III a seguir.





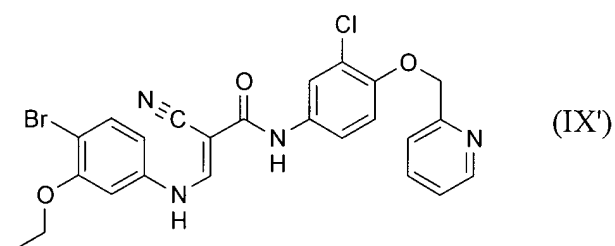
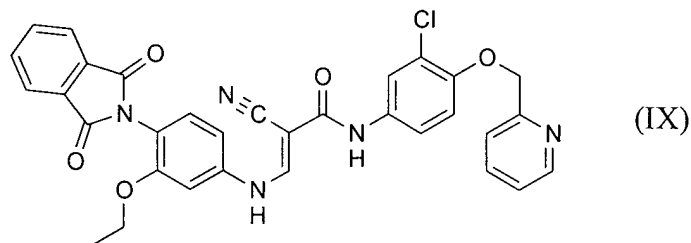
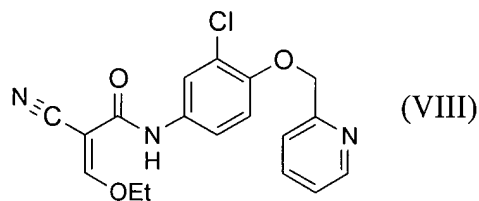
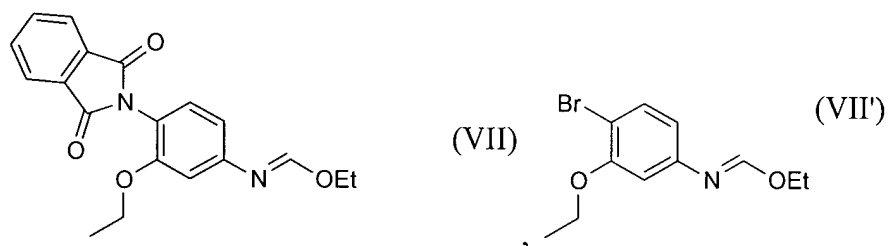
em que X, Z, G₁, G₂, R₁ e R₄ são previamente descritos.

Em uma outra modalidade da invenção, os intermediários são das fórmulas IV e V a seguir:

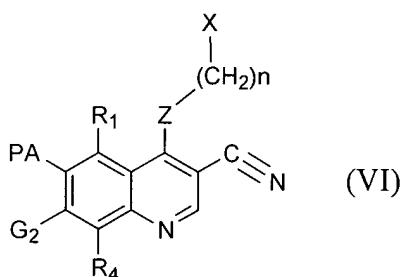


5 em que X, Z, PA, G₂, R₁ e R₄ são previamente definidos.

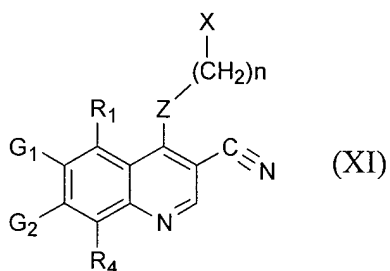
Em uma modalidade adicional da invenção, os intermediários são compostos representado pelas Fórmulas VII, VII', VIII, IX e IX' a seguir:



A presente invenção também fornece derivados de 3-cianoquinolina produzidos pelos métodos da presente invenção. Conseqüentemente, a invenção fornece um 3-cianoquinolina de Fórmula VI, produzido pelos métodos explicados nos Esquemas 6 e 7 anteriormente, e um 3-cianoquinolina de Fórmula XI produzido pelos métodos explicados nos Esquemas 4 e 5 anteriormente:

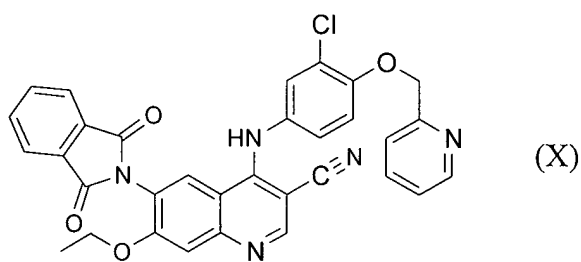


em que X, Z, PA, G₂, R₁ e R₄ são previamente descritos;

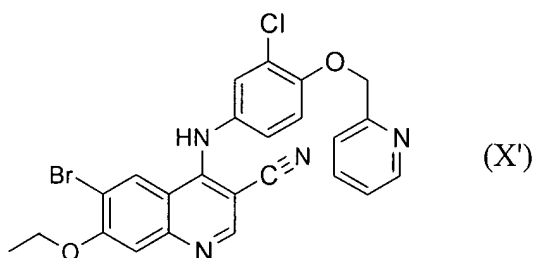


em que X, G₁, G₂, R₁ e R₄ são previamente descritos.

3-cianoquinolinas específicos da invenção são representados pelos compostos da fórmula X e X'.



, e

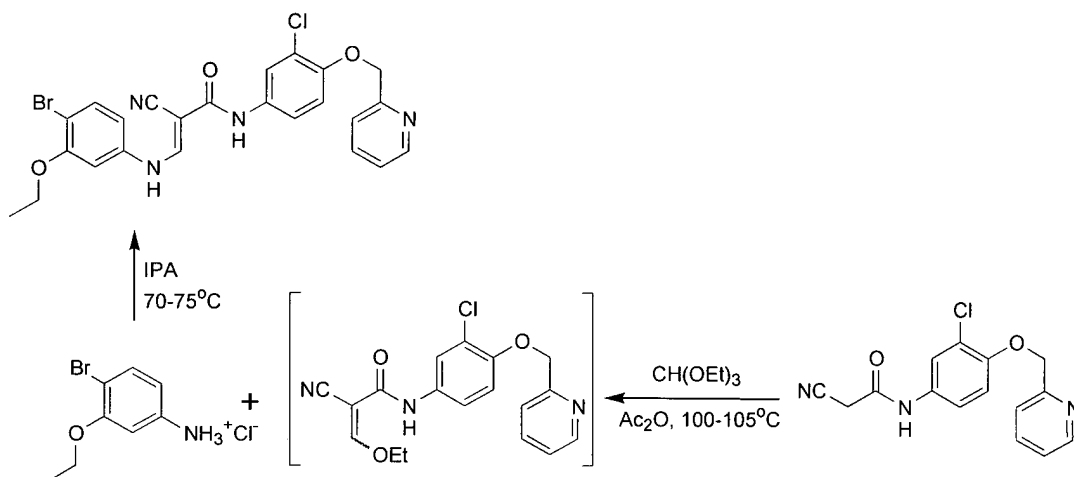


EXEMPLOS

Os exemplos seguintes são oferecidos para ilustrar, mas não para limitar a presente invenção.

Exemplo 1

Preparação de (E/Z)-3-(4-bromo-3-etoxianilino)-N-[3-cloro-4-(2-piridinila-metóxi)fenil]-2-ciano-2-propenamida.



A um frasco de 50 mL com 3 gargalhos foi carregado
 5 cianoacetamida (0,50 g, 1,7 mmol) em trietilortoformato
 (2,45 g, 2,75 mL, $d=0,89 \text{ g/mL}$). A mistura foi aquecida a 50-
 60°C e anidrido acético (0,42 g, 0,39 mL, 4,1 mmol, 2,5 eq,
 $d=1,08 \text{ g/mL}$) foi adicionado. O frasco foi aquecido a 100-
 105°C e mantido por um mínimo de 4 horas e então resfriado a
 10 70-75°C. Uma solução de cloridrato de 3-etóxi-4-bromoanilina
 (0,42 g, 1,67 mmol) em isopropanol (5 mL) foi adicionada. A
 mistura foi agitada por 3 horas e resfriada a temperatura
 ambiente. Água foi adicionada e a mistura extraída com
 acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura,
 15 seca sob sulfato sódio e removida até a secura. O resíduo
 foi dissolvido em acetonitrila (10 mL) e água (10 mL) foi
 adicionada gota a gota para precipitar o produto. O produto
 foi filtrado em um funil Buchner para dar 0,11 g do composto
 título.

Exemplo 2Preparação de 3-etóxi-4-(N-ftalimidil)nitrobenzeno.

A um frasco de 5 L de múltiplos gargalhos equipado com agitador mecânico, sonda de temperatura, condensador e proteção de nitrogênio foi carregado 2-amino-5-nitrofenol (116 g, 0,75 mol) e anidrido ftálico (223 g, 1,51 mol, 2,0 eq) seguido por ácido acético glacial (1,13 L). A mistura da reação foi aquecida a (115-120°C) e mantida por 2,5-3 horas até a reação ser completa por HPLC ou TLC. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente e água foi adicionada (0,5 L) durante 10 minutos. A mistura foi mantida por 1 hora e os sólidos foram filtrados em um funil Buchner com diâmetro de 15 cm e lavados com água (2 x 0,5 L). Os sólidos foram transferidos para o frasco de 5 L, água foi adicionada (2,32 L) e a mistura agitada a temperatura ambiente por um mínimo de 30 minutos. A mistura foi filtrada e lavada com água (2 x 0,5 L). O produto foi seco a 60°C por 23 horas em um forno a vácuo para dar 210 g (99%) na forma de um sólido castanho. ¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 10,98 (s, 1H, OH), 8,10-7,85 (m, 4H, ftalimida), 7,82 (d, 1H, Ar), 7,80 (d, 1H, Ar), 7,63 (dd, 1H, Ar).

A um frasco de múltiplos gargalhos de 5 L equipado com agitador mecânico, sonda de temperatura, condensador e proteção de nitrogênio foi carregado N-(2-hidróxi-4-nitrofenil)ftalimida (208 g, 0,73 mol) e DMF (1,04 L). A mistura foi agitada a temperatura ambiente até uma solução ser obtida. Carbonato de potássio (0,15 kg, 1,5 eq.) foi adicionado em porções até o pH da mistura ser 9. A suspensão foi

aquecida a 60-65°C e brometo de etila (88 g, 0,80 mol, 1,1 eq.) foi adicionado gota a gota durante 20 minutos. Após a adição completa, a mistura foi mantida por um mínimo de 30 minutos e então resfriada a temperatura ambiente. Água (2,08 L) foi adicionada durante 30 minutos mantendo ainda a temperatura do pote a 20-25°C e a mistura foi mantida por mais 1 hora. A mistura foi filtrada em um funil Buchner com diâmetro de 15 cm e lavada com água quente (45-50°C) (3 x 2,0 L). A torta úmida foi transferida de volta para o frasco de 5 L, água (2,08 L) foi adicionada e a mistura elameada por um mínimo de 30 minutos a 45-50°C. A mistura foi filtrada e lavada com água (2,0 L). O produto foi seco a 60°C por 20 horas em um forno a vácuo para dar o composto titulado (154 g, 67%). ¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 8,10-7,92 (m, 6H, Ar), 7,73 (d, 1H, Ar), 4,23 (q, 2H, CH₃CH₂O), 1,21 (t, 3H, CH₃CH₂O).

Exemplo 3

Preparação de N-[3-cloro-4-(2-piridinilmetóxi)]fenil-2-cianoacetamida

Em um frasco de múltiplos gargalhos de 12 L, 2-piridil carbinol (0,13 kg, 1,19 mol, 1,05 eq) foi dissolvido em acetonitrila (0,88 L) e a ele foi adicionado flocos de hidróxido de potássio (85%) (80 g, 1,25 eq). A suspensão de resultante foi aquecida ao morno até 35°C. Uma solução de 3-cloro-4-fluornitrobenzeno (2,00 kg, 1,14 mol) em acetonitrila (1,0 L) foi adicionada a 35-40°C. A mistura foi mantida por 18 horas até o término da reação. A mistura foi então resfriada de volta para 20-25°C, finalizada com água

(4 L) e o lama resultante foi filtrada e lavada com água (3 x 200 mL). O produto resultante foi isolado na forma de um sólido castanho (251 g, 84% rendimento).

Uma mistura de 3-cloro-4-(2-piridilmetóxi) nitro-
5 benzeno (0,149 kg, 0,56 mol) e 2% (p/p) de 5% Pt/C (6,0 g, 50% água) em tetraidrofurano (0,895 L) foi hidrogenada em um reator Parr de aço inoxidável de 2 L a 25 psi, 25°C por um mínimo de 8 horas. A mistura foi filtrada através de uma almofada de celite (50 g, 15 cm de diâmetro) e lavada com
10 tetraidrofurano (0,45 L). O filtrado foi destilado a um volume de ~0,30 L e o concentrado foi transferido a um frasco de múltiplos gargalhos de 2 L e usado como é na etapa seguinte.

Ao frasco de 2 L equipado com agitador mecânico,
15 sonda de temperatura, cabeça de Claisen e condensador foi adicionado cianoacetato de etila (0,421 kg, 3,72 mol, 6,6 eq.). A mistura da reação foi aquecida a (100-115°C) removendo ao mesmo tempo tetraidrofurano e etanol. A temperatura foi elevada até ~125°C e a mistura foi mantida por um mínimo
20 de 24 horas até o material de partida anilina fosse consumido e nenhum destilado fosse coletado. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente durante 1 hora a 50-60°C, sólidos separados por cristalização e acetato de etila (0,15 L) foram adicionados. A mistura foi adicionalmente resfriada
25 a 0-10°C e mantida por 1 hora. A mistura foi filtrada em um funil Buchner com diâmetro de 15 cm e lavada com 50 mL do filtrado seguido por acetato de etila pré-resfriado (0-10°C) (0,15 L). O produto foi seco a 60°C por um mínimo de 16

horas em um forno a vácuo para dar o composto titulado (0,12 kg, 71%) na forma de um sólido marrom. O produto foi purificado por elameamento em acetato de etila frio (1-1,3 volumes) por 1 hora. ^1H NMR: δ (DMSO- d_6) 10,31 (s, 1H, NH), 8,58 (dd, 1H, Ar), 7,86 (dt, 1H, Ar), 7,75 (d, 1H, Ar), 7,55 (d, 1H, Ar), 7,39-7,32 (m, 2H, Ar), 7,21 (d, 1H, Ar), 5,25 (s, 2H, OCH_2Pyr), 3,88 (s, 2H, NCCH_2CO).

Exemplo 4

Preparação de (E/Z) 3-[3-etóxi-4-(N-ftalimidil)]anilino-N-[3-cloro-4-(2-piridinilmetóxi)]fenil-2-ciano-2-propenamida.

Uma mistura de 3-etóxi-4-(N-ftalimidil)nitrobenzeno (0,135 kg, 0,43 mol) e 4% (p/p) de 10% Pd/C (5,42 g, 50% água) em tetraidrofurano (1,08 L) foi hidrogenada em um reator Parr de aço inoxidável de 2 L a 70 psi, 50°C por um mínimo de 10 horas. A mistura foi filtrada através de uma almofada de celite (100 g, 15 cm de diâmetro) em um frasco de 3 L de 1 gargalho e lavada com tetraidrofurano (3 x 0,14 L). O filtrado foi destilado a um volume de ~0,55 L e ao concentrado foi adicionado n-propanol (0,75 L). A mistura foi destilada a um volume de ~0,41 L e o concentrado foi usado como é na etapa seguinte. Tomando uma alíquota e concentrando até a secura obtida em amostra de referência analítica.

O concentrado foi transferido a um frasco de múltiplos gargalhos de 3 L equipado com um agitador, sonda de temperatura, condensador e nitrogênio proteção. O frasco foi carregado com n-propanol (0,91 L) seguido por N-[3-Cloro-4-(2-piridinilmetóxi)]fenil-2-cianoacetamida (119 g,

0,39 mol, 0,91 eq.). A mistura foi aquecida a 75-80°C. A primeira das três de trietilortoformato (64,3 g, 72 mL, 0,43 mol, $d=0,89$ g/mL) foi adicionado e a mistura aquecida a refluxo (95-100°C). Após 2,5 horas, a segunda porção de trietilortoformato foi adicionada (64,3 g, 72 mL, 0,43 mol). Após 19,5 horas, a terceira porção de trietilortoformato foi adicionada (64,3 g, 72 mL, 0,43 mol). A terceira porção pode ser adicionada 2,5 horas após a segunda porção. A mistura foi mantida por um mínimo de 6,5 horas a 95°C (total de 28,5 horas). A mistura foi resfriada a 0-10°C e mantida por 1 horas. A mistura foi filtrada em um funil Buchner de 18 cm de diâmetro e lavada com filtrado (150 mL) seguido por n-propanol resfriado (0-10°C) (4 x 0,15 L). O peso da torta úmida foi 252 g. (LOD estimado de ~12%).

A torta úmida foi purificada a partir de acetonitrila. A torta úmida (186 g) foi transferida a um frasco de múltiplos gargalhos de 5 L equipado com agitador mecânico, condensador, sonda de temperatura e nitrogênio proteção. O frasco foi carregado com acetonitrila (2,42 L), aquecido a 65-70°C e mantido por um mínimo de 30 minutos. A mistura foi resfriada a 60°C, filtrado em um funil Buchner com diâmetro de 15 cm e lavada com acetonitrila (3 x 0,18 L). O produto foi seco a 60°C, com vácuo total por 18 horas para dar 3-[3-etóxi-4-(N-ftalimidil)]anilino-N-[3-cloro-4-(2-piridinilmetóxi)]fenil-2-ciano-2-propenamida (122 g, 75% de recuperação baseada no peso seco) na forma de um sólido bege. Rendimento diverso durante 2 etapas: 53%. ^1H NMR (anilina): δ (DMSO- d_6) 7,96-7,86 (m, 4H, ftalimida), 6,90 (d, 1H, Ar), 6,34 (d, 1H,

Ar), 6,22 (dd, 1H, Ar), 5,37 (d, 2H, NH₂), 3,90 (q, 2H, CH₃CH₂O), 1,11 (t, 3H, CH₃CH₂O), 1H NMR (propenamida): δ (DMSO-d₆) 11,45 (d, 1H, NHCH=C), 9,58 (d, 1H, CONH), 8,59 (m, 1H, Ar), 8,54 (d, 1H, NHCH=C), 8,00-7,84 (m, 6H, Ar), 7,57 (d, 1H, Ar), 7,52 (dd, 1H, Ar), 7,39-7,34 (m, 3H, Ar), 7,21 (d, 1H, Ar), 7,11 (dd, 1H, Ar), 5,27 (s, 2H, OCH₂Pyr), 4,11 (q, 2H, OCH₂CH₃), 1,16 (t, 3H, OCH₂CH₃).

Exemplo 5

Preparação de 3-ciano-4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetóxi)]anilino-7-etóxi-N-ftalimidilquinolina.

A um frasco de múltiplos gargalhos de 5 L equipado com um agitador, sonda de temperatura, condensador e proteção de nitrogênio foi carregado 3-[3-etóxi-4-(N-ftalimidil)]anilino-N-[3-cloro-4-(2-piridinilmetóxi)]fenil-2-ciano-2-propenamida (0,12 kg, 2,00 mol) e suspenso em acetonitrila (1,20 L) e metanol (0,06 L). Um sistema de limpeza de hidróxido de sódio (40 g em água 1 L) foi configurado. A mistura foi aquecida a 60-65°C e oxicloreto de fósforo (0,31 kg, 0,19 L, 10,0 eq, d=1,645 g/mL) foi adicionado gota a gota mantendo a temperatura do pote a 60-70°C. A mistura eventualmente torna-se mais fina e vermelho intenso (após ~6 horas). A mistura foi mantida por um mínimo de 18 horas e então resfriada a 0-10°C. Água (0,60 L) foi adicionada mantendo a temperatura do pote < 20°C. O pH da mistura foi ajustado a 8-10 usando hidróxido de amônio 28% (~0,95 L). A mistura da fase 2 foi filtrada em um funil Buchner com diâmetro de 15 cm e lavada com 2:1 acetonitrila:água (2 x 0,12 L). A torta úmida foi transferida para o frasco de 3 L,

água (1,20 L) foi adicionada e a mistura elameada por um mínimo de 30 minutos a 45-50°C. A mistura foi filtrada a 45°C em um funil Buchner com diâmetro de 15 cm e lavada com água (3 x 2,00 L) até o pH do lavagem final ser 7-8. O

5 sólido foi seco a 60°C, em um forno a vácuo por 24 horas para dar o composto desejado (88 g, 76%) na forma de um sólido laranja. ¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 9,72 (s, 1H, Ar), 8,58 (m, 2H, Ar), 8,53 (s, 1H, Ar), 8,08-7,96 (m, 4H, ftalimida), 7,87 (m, 1H, Ar), 7,55 (m, 3H, Ar), 7,37 (m, 1H, Ar), 7,28

10 (s, 1H, Ar), 5,29 (s, 2H, OCH₂Pyr), 4,24 (q, 2H, OCH₂CH₃), 1,22 (t, 3H, OCH₂CH₃).

Exemplo 6

Preparação de 6-amino-4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetóxi)]anilino-3-ciano-7-etoxiquinolina.

15 A um frasco de múltiplos gargalhos de 3 L equipado com um agitador, sonda de temperatura, condensador e proteção de nitrogênio foi carregado 3-ciano-4-[3-cloro-4-(2- piridinilmetóxi)]anilino-7-etóxi-N-ftalimidilquinolina (0,085 kg, 0,147 mol) e suspenso em etanol (ASDQ #2, 0,68

20 L). Em seguida, hidróxido de amônio 28% (0,5 L de uma solução 7,4 M, 25 eq.) foi adicionado. A suspensão foi aquecida a 62-68°C e mantida por um mínimo de 2 horas. A reação foi resfriada a temperatura ambiente, filtrada em um Buchner funil de 15 cm de diâmetro, e lavada com etanol (2 x

25 85 mL). O sólido foi seco a 65°C, em um forno a vácuo por 20 horas para dar o composto titulado (61 g, 92% não corrigido pela intensidade) na forma de um sólido laranja. ¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 9,08 (s, 1H, NH), 8,59 (d, 1H, Ar), 8,31 (s, 1H,

Ar), 7,90-7,84 (m, 1H, Ar), 7,58 (s, 1H, Ar), 7,40-7,34 (m, 1H, Ar), 7,26-7,19 (m, 4H, Ar), 7,09-7,05 (m, 1H, Ar), 5,40 (d, 2H, NH₂), 5,25 (s, 2H, OCH₂Pyr), 4,23 (q, 2H, OCH₂CH₃), 1,45 (t, 3H, OCH₂CH₃).

5

Exemplo 7

Preparação de base livre de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetóxi)anilino]-3-ciano-7-etóxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida.

Uma solução de cloridrato do ácido 4-N,N-dimetilaminocrotônico (22,3 g, 0,135 mol, 2,0 eq.) em tetra-
 10 idrofurano (2,025 L) e uma quantidade catalítica de dimetilformamida (0,5 mL) foi resfriada a 0-5°C. Cloreto de oxalila (11,4 mL, 0,131 mol, 1,95 eq) foi adicionado gota a gota durante 15 minutos. A mistura foi então aquecida ao
 15 morno até 25-30°C e agitada por 2 horas então resfriada a 0-5°C. N-Metil-2-pirrolidinona (15 mL) foi adicionado. Uma solução filtrada de 6-amino-4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetóxi)] anilino-3-ciano-7-etóxi-quinolina aquecida a (30°C) (30
 20 g 0,067 mol, 1,0 eq.) em N-metil-2-pirrolidinona (2,07 L) foi adicionada gota a gota durante 30 minutos mantendo a temperatura 0-10°C. A mistura foi agitada por um mínimo de 20 horas. Mediante complementação, a reação foi finalizada com água (0,36 L), mantido por 30 minutos e então aquecida ao morno a 40-45°C. Hidróxido de sódio aquoso (19 g em 0,15
 25 L água) foi adicionado durante 30 minutos para elevar o pH a 9-10 seguido por adição de água (0,39 L). A mistura foi agitada por 1 horas, então resfriada a temperatura ambiente. Os precipitados resultantes foram filtrados e lavados com

água (3 x 60 mL) até o pH das lavagens ser 7-8. Os sólidos
 úmidos foram aquecidos a refluxo (70-75°C) em 1,5:1
 acetonitrila:tetraidrofurano (0,33 L) e a solução resfriada
 durante 2 horas a temperatura ambiente. O produto foi
 5 filtrado e lavado com 1,5:1 acetonitrila:tetraidrofurano
 frio (3 x 0,01 L). O produto foi seco (60°C, 10 mm Hg, 24
 horas) para dar o composto titulado (19,4 g, 52% não
 corrigido pela intensidade). ¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 9,59 (s,
 1H, NH), 9,47 (s, 1H, NH), 8,96 (s, 1H, Ar), 8,60 (dd, 1H,
 10 Ar), 8,47 (s, 1H, Ar), 7,87 (dd, 1H, Ar), 7,58 (d, 1H, Ar),
 7,39-7,34 (m, 3H, Ar), 7,27-7,20 (m, 2H, Ar), 6,81-6,73 (m,
 1H, CH₂-CH=CH-), 6,59 (d, 1H, CH₂-CH=CH-), 5,28 (s, 2H,
 OCH₂Pyr), 4,31 (q, 2H, OCH₂CH₃), 3,09 (d, 2H, NCH₂), 2,18 (s,
 6H, N(CH₃)₂), 1,47 (t, 3H, OCH₂CH₃).

15

Exemplo 8

Preparação de maleato (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-
piridinilmetóxi)anilino]-3-ciano-7-etóxi-6-quinolinil}-4-
(dimetilamino)-2-butenamida.

Base livre bruta de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2- piri-
 20 dinilmetóxi)anilino]-3-ciano-7-etóxi-6-quinolinil}-4-dimeti-
 lamino)-2-butenamida (17 g, 0,027 mol, intensidade 88%) e
 ácido maléico (3,60 g, 0,031 mol) foram dissolvidos a 50-
 60°C em uma mistura de água/n-propanol 5% (0,12 L) e agitada
 por 15 minutos. À solução quente foi adicionado carvão (1,7
 25 g) e a mistura agitada por 20 minutos. A solução quente foi
 clareada e resfriada a temperatura ambiente e mantida por
 12-15 horas. O produto foi filtrado e lavado com água/n-
 propanol 5% (3 x 0,017 L). O produto foi seco (60°C, 10 mm

Hg, 24 horas) para dar o composto titulado (9,83 g, 54%, não corrigido pela intensidade). O produto (7,0 g) foi recristalizado a partir de água/propanol 7,5% para dar 5,7 g. DSC: 196°C (forma cristal simples).

5 ^1H NMR: δ (DMSO- d_6) 9,74 (s, 1H, NH), 9,63 (s, 1H, NH), 8,94 (s, 1H, Ar), 8,60 (dd, 1H, Ar), 8,50 (s, 1H, Ar), 7,88 (dd, 1H, Ar), 7,59 (d, 1H, Ar), 7,42-7,35 (m, 3H, Ar), 7,28-7,19 (m, 2H, Ar), 6,76 (d, 2H, -CH=CH-), 6,05 (s, 2H, HOOC-CH=CH-COOH), 5,29 (s, 2H, OCH₂Pyr), 4,33 (q, 2H, OCH₂CH₃), 3,91 (d, 2H, NCH₂), 2,77 (s, 6H, N(CH₃)₂), 1,45 (t, 3H, OCH₂CH₃), ^{13}C NMR: δ (DMSO- d_6) 167,3, 162,4, 156,1, 153,4, 152,5, 151,2, 150,5, 149,1, 147,7, 137,0, 135,8, 134,0, 132,6, 131,6, 127,3, 125,9, 124,2, 123,0, 121,5, 121,4, 117,1, 115,6, 114,3, 113,2, 108,7, 87,3, 71,3, 64,6, 57,0, 42,3, 14,2.

Exemplo 9

Preparação de N-[3-Cloro-4-(3-fluorbenzilóxi)]fenil-2-cianoacetamida

Álcool 3-fluorbenzílico (0,30 kg, 2,39 mol, 1,05 eq) foi dissolvido em acetonitrila (6,0 L) e a ele foi adicionado flocos de hidróxido de potássio (85%) (0,16 kg, 1,25 eq). A suspensão resultante foi aquecida ao morno a 35°C. Uma solução do 3-cloro-4-fluornitrobenzeno (0,40 kg, 2,28 mol) em acetonitrila (2,0 L) foi adicionado a 35-40°C. 25 A mistura foi mantida por 18 horas. A mistura foi então resfriada a temperatura ambiente, finalizada com água (8 L) e a lama resultante foi filtrada e lavada com água (2 x 0,40 L). O produto resultante foi seco (45°C, 10 mm Hg, 25 horas)

para dar 0,59 kg (rendimento 92%).

Uma mistura de 3-cloro-4-(3-fluorbenzilóxi)nitrobenzeno (20 g, 0,071 mol) e etanol (195 mL) foi adicionado zinco (23,2 g, 5,0 eq.). A mistura foi aquecida a 55-60°C.

5 Uma solução de cloreto de amônio (7,6 g) em água (40 mL) foi adicionada durante 20 minutos mantendo a temperatura do pote a 55-65°C (exoterma pequena). A mistura foi agitada por 2 horas, filtrada sob uma almofada de celite e lavada com etanol (2 x 20 mL). O filtrado foi destilado essencialmente

10 até a secura e 2-metilte-traidrofurano (100 mL) foi adicionado para dissolver o produto. Água (40 mL) e salmoura (5,2 g em 15 mL água) foram adicionados, misturados e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com água (30 mL) e então transferida a um frasco de múltiplos

15 gargalhos de 500 mL.

Ao frasco de 500 mL equipado com agitador mecânico, sonda de temperatura, cabeça de Claisen e condensador foi adicionado cianoacetato de etila (53,2 g, 0,47 mol, 6,6 eq.). A mistura da reação foi aquecida a (120-125°C) removendo ao mesmo tempo 2-metiltetraidrofurano e etanol residual

20 atmosféricamente. A mistura foi mantida por um mínimo de 24 horas até que o material de partida anilina fosse consumido e nenhum destilado fosse coletado. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente e acetato de isopropila (75 mL) e

25 heptano (75 mL) foram adicionados. A mistura foi misturada por 2 horas. A mistura foi filtrada em um funil Buchner de 5,5 cm de diâmetro e lavada com heptano. O produto foi seco a 45°C por toda a noite em um forno a vácuo para dar o

composto titulado (6,45 g, 29%) na forma de um sólido acinzentado (WC26280-77). ^1H NMR: δ (DMSO- d_6) 10,31 (s, 1H, NH), 7,73 (d, 1H, Ar), 7,46-7,19 (m, 6H, Ar), 5,20 (s, 2H, OCH_2Ph), 3,87 (s, 2H, NCCH_2CO).

5

Exemplo 10

Preparação de (E/Z) 3-[3-etóxi-4-(N- ftalimidil)]anilino-N-[3-cloro-4-(3-fluorbenzilóxi)]fenil-2- ciano-2-propenamida.

Uma mistura de 3-etóxi-4-(N- ftalimidil)nitrobenzeno (9,99 g, 0,032 mol, 1,1 eq.) e 4% (p/p) de 10% Pd/C (0,40 g, 50% água) em tetraidrofurano (80 mL) foi hidrogenada em um 2,0 L reator Parr de aço inoxidável a 70 psi, 50°C por um mínimo de 10 horas. A mistura foi filtrada através de uma almofada de celite em um frasco de 1 gargalho de 0,5 L e lavada com tetraidrofurano (3 x 10 mL). O filtrado foi destilado a um volume de 40 mL e ao concentrado foi adicionado n-propanol (60 mL). A mistura foi destilada a um volume de 40 mL e o concentrado foi usado como é na etapa seguinte.

O concentrado foi transferido a um frasco de múltiplos gargalhos de 0,5 L equipado com um agitador, sonda de temperatura, condensador e nitrogênio proteção. O frasco foi carregado com n-propanol (60 mL) seguido por N-[3-Cloro-4-(3-fluorbenzilóxi)]fenil-2-cianoacetamida (9,0 g, 0,029 mol, 1,0 eq.). A mistura foi aquecida a 75-80°C. A primeira das três de trietilortoformato (4,4 g, 4,7 mL, 0,029 mol, $d=0,89$ g/mL) foi adicionada e a mistura aquecida a refluxo (95-100°C). Após 2 horas, a segunda porção de trietilortoformato foi adicionada (4,4 g, 4,7 mL, 0,029 mol). Após mais

2 horas, a terceira porção de trietilortoformato foi adicionada (4,4 g, 4,7 mL, 0,029 mol). A mistura foi mantida por um mínimo de 20 horas a 95°C. A mistura foi resfriada a 0-10°C e mantida por 1 horas. A mistura foi filtrada em um funil Buchner e lavada com filtrado (10 mL) seguido por resfriado (0-10°C) n- propanol (3 x 10 mL). O peso da torta úmida foi ~25,6 g. O produto foi seco a 60°C, com vácuo total por 20 horas para dar o composto titulado (15,7 g, 88% rendimento diverso durante 2 etapas). ¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 11,46 (d, 1H, NHCH=C), 9,58 (d, 1H, CONH), 8,54 (d, 1H, NHCH=C), 7,95-7,86 (m, 5H, Ar), 7,55-7,10 (m, 9H, Ar), 5,22 (s, 2H, OCH₂Ph), 4,10 (q, 2H, OCH₂CH₃), 1,16 (t, 3H, OCH₂CH₃).

Exemplo 11

15 Preparação de 3-ciano-4-[3-cloro-4-(3-fluorbenzilóxi)]anilino-7-etóxi-N-ftalimidilquinolina.

A um frasco de múltiplos gargalhos de 1-L equipado com um agitador, sonda de temperatura, condensador e proteção de nitrogênio foi carregado 3-[3-etóxi-4-(N-ftalimidil)]anilino-N-[3-cloro-4-(3-fluorbenzilóxi)]fenil-2-ciano-2-propenamida (15 g, 0,0245 mol) e suspenso em acetonitrila (150 mL) e metanol (3,0 mL). Um sistema de limpeza de hidróxido de sódio (40 g em 1 L de água) foi configurado. A mistura foi aquecida a 65-70°C e oxicloreto de fósforo (37,6 g, 22,8 mL, 10,0 eq, d=1,645 g/mL) foi adicionado gota a gota mantendo a temperatura do pote a 70-75°C. A mistura eventualmente torna-se mais fina. A mistura foi mantida por um mínimo de 20 horas e então resfriada a 0-

10°C. Água (75 mL) foi adicionada mantendo a temperatura do pote <20°C. O pH da mistura foi ajustado a 8-10 usando hidróxido de amônio 28% (~115 mL) mantendo a temperatura do pote 10-15°C. A mistura da fase 2 foi filtrada em um funil
 5 Buchner e lavada a quente água (120 mL). O sólido foi seco a 60°C, em um forno a vácuo por 25 horas para dar o composto titulado (11,29 g, 78% não corrigido pela intensidade) na forma de um sólido laranja. ¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 8,59 (s, 1H, Ar), 8,53 (s, 1H, Ar), 8,07-7,96 (m, 4H, ftalimida), 7,53-
 10 7,42 (m, 3H, Ar), 7,34-7,16 (m, 5H, Ar), 5,26 (s, 2H, OCH₂Ph), 4,24 (q, 2H, OCH₂CH₃), 1,22 (t, 3H, OCH₂CH₃).

Exemplo 12

Preparação de 6-amino-4-[3-cloro-4-(3-fluorbenzilóxi)]anilino-3-ciano-7-etoxiquinolina.

15 A um frasco de múltiplos gargalhos de 250 mL equipado com um agitador, sonda de temperatura, condensador e nitrogênio foi carregado 3-ciano-4-[3-cloro-4-(3-flúorbenzilóxi)]anilino-7-etóxi-N-ftalimidilquinolina (10 g, 0,0169 mol) e suspenso em etanol (80 mL). Em seguida, hidró-
 20 xido de amônio 28% (22,8 mL de uma solução 7,4 M, 25 eq.) foi adicionado. A suspensão foi aquecida a 65-70°C e mantida por um mínimo de 2 horas. A reação foi resfriada a temperatura ambiente, filtrada em um funil Buchner, e lavada com etanol (2 x 10 mL) e heptanos (2 x 10 mL). O sólido foi
 25 seco a 60°C, em um forno a vácuo por 24 horas para dar o composto titulado (5,78 g, 74%) na forma de um sólido laranja avermelhado. ¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 9,10 (s, 1H, NH), 8,31 (s, 1H, Ar), 7,51-7,05 (m, 9H, Ar), 5,36 (s, 2H, NH₂), 5,22 (s,

2H, OCH₂Ph), 4,23 (q, 2H, OCH₂CH₃), 1,45 (t, 3H, OCH₂CH₃).

Exemplo 13

Preparação de N-(3-Cloro-4-flúor)fenil-2- cianoacetamida.

3-cloro-4-fluoranilina (1,00 kg, 6,87 mol) e ácido
 5 cianoacético (0,602 kg, 7,08 mol) reagiram juntamente na
 presença de 1,3-diisopropilcarbodiimida (0,893 kg, 1,108 L,
 7,08 mol) em THF refluxante (2,67 kg, 3,0 L), similar ao
 reportado por R. Westwood et. al. [J. Med. Chem., 39, 4608,
 (1996)]. O sub-produto uréia precipitado da solução de THF e
 10 foi removido após resfriamento a 13 ± 2°C e filtração. Os
 precipitados foram lavados com THF (3 x 1,0 L). O filtrado
 foi então adicionado lentamente a um grande volume de água
 (17 L) para precipitar o produto. A lama resultante de
 cristais foi filtrada, lavada com água (2 x 0,50 L) e seca
 15 sob vácuo a 45°C por um mínimo de 24 horas para dar o
 composto desejado na forma de um sólido branco gelo (1,25
 kg, 86%). ¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 10,48 (s, 1H, NH), 7,83 (dd,
 1H, Ar), 7,45-7,32 (m, 2H, Ar), 3,90 (s, 2H, NCCH₂CO).

Exemplo 14

20 Preparação de (E/Z) 3-[3-etóxi-4-(N- ftalimidil)]anilino-N- (3-cloro-4-flúor)fenil-2-ciano-2- propenamida.

Uma mistura de 3-etóxi-4-(N- ftalimidil)nitroben-
 zeno (20,0 g, 0,064 mol, 1,1 eq.) e 4% (p/p) de 10% Pd/C
 (0,80 g, 50% água) em tetraidrofurano (160 mL) foi
 25 hidrogenada em um 2,0 L Parr reator de aço inoxidável a 70
 psi, 50°C por um mínimo de 10 horas. A mistura foi filtrada
 através de uma almofada de celite em um frasco de 1 gargalho
 de 0,5 L e lavada com tetraidrofurano (2 x 20 mL). O

filtrado foi destilado a um volume de ~80 mL e ao concentrado foi adicionado n-propanol (110 mL). A mistura foi destilada a um volume de 80 mL e o concentrado foi usado como é na etapa seguinte.

5 O concentrado foi transferido a um frasco de múltiplos gargalhos de 0,5 L equipado com um agitador, sonda de temperatura, condensador e nitrogênio proteção. O frasco foi carregado com n-propanol (120 mL) seguido por N-(3-Cloro-4-flúor)fenil-2-cianoacetamida (12,4 g, 0,058 mol, 1,0 eq.). A mistura foi aquecida a 75-80°C. A primeira das três
10 de trietilortoformato (8,6 g, 9,7 mL, 0,058 mol, d=0,89 g/mL) foi adicionada e a mistura aquecida a refluxo (95-100°C). Após 2 horas, a segunda porção de trietilortoformato foi adicionada (8,6 g, 9,7 mL, 0,058 mol). Após mais 2
15 horas, a terceira porção de trietilortoformato foi adicionada (8,6 g, 9,7 mL, 0,058 mol). A mistura foi mantida por um mínimo de 20 horas a 95°C. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente. A mistura foi filtrada em um funil Buchner e lavada com filtrado (20 mL) seguido por n-propanol
20 resfriado (0-10°C) (3 x 20 mL). O peso da torta úmida foi ~40 g.

A torta úmida pode ser purificada a partir de acetonitrila. A torta úmida foi transferida a um frasco de múltiplos gargalhos de 1 L equipado com agitador mecânico,
25 condensador, sonda de temperatura e nitrogênio proteção. O frasco foi carregado com acetonitrila (390 mL), aquecido a 65-70°C e mantido por um mínimo de 20 minutos. A mistura foi resfriada a 60°C, filtrado em um funil Buchner e lavada com

acetonitrila (2 x 15 mL). O produto foi seco a 60°C, com vácuo total por 20 horas para dar o composto titulado (19,65 g, rendimento 67% diverso durante 2 etapas). ¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 11,43, (d, 1H, NHCH=C), 9,74, (s, 1H, NH), 8,56
 5 (d, 1H, NHCH=C), 7,99-7,88 (m, 5H, Ar), 7,64-7,56 (m, 1H, Ar), 7,39-7,29 (m, 3H, Ar), 7,15-7,10 (m, 1H, Ar), 4,10 (q, 2H, OCH₂CH₃), 1,18 (t, 3H, OCH₂CH₃).

Exemplo 15

Preparação de 3-ciano-4-(3-cloro-4-fluoranilino)-7- etóxi-N-ftalimidil-quinolina.

10

A um frasco de múltiplos gargalhos de 1 L equipado com um agitador, sonda de temperatura, condensador e nitrogênio foi carregado 3-[3-etóxi-4-(N-ftalimidil)]anilino -N-(3-cloro-4-flúor)fenil-2-ciano-2-propenamida (18 g,
 15 0,0356 mol) e suspenso em acetonitrila (180 mL) e metanol (7,2 mL). Um sistema de limpeza de hidróxido de sódio (40 g em 1 L de água) foi configurado. A mistura foi aquecida a 65-70°C e oxicloreto de fósforo (54,6 g, 33,2 mL, 10,0 eq, d=1,645 g/mL) foi adicionado gota a gota mantendo a
 20 temperatura do pote a 65-70°C. A mistura eventualmente torna-se mais fina. A mistura foi mantida por um mínimo de 22 horas e então resfriada a 0-10°C. Água (90 mL) foi adicionada mantendo a temperatura do pote < 20°C. O pH da mistura foi ajustado a 8-10 usando hidróxido de amônio 28%
 25 (~140 mL) mantendo a temperatura do pote a 5-10°C. A mistura da fase 2 foi filtrada em um funil Buchner e lavada a quente água. O sólido foi seco a 60°C, em um forno a vácuo por 18 horas para dar o composto titulado (14,44 g, 83% não

corrigido pela intensidade) na forma de um sólido laranja.

^1H NMR: δ (DMSO- d_6) 8,64 (s, 1H, Ar), 8,52 (m, 2H, Ar), 8,06-7,95 (m, 4H, ftalimida), 7,59-7,55 (m, 2H, Ar), 7,43 (m, 1H, Ar), 7,33 (m, 1H, Ar), 4,24 (q, 2H, OCH_2CH_3), 1,22 (t, 3H, OCH_2CH_3).

Exemplo 16

Preparação de 6-amino-4-(3-cloro-4-fluoranilino)-3- ciano-7-etoxiquinolina.

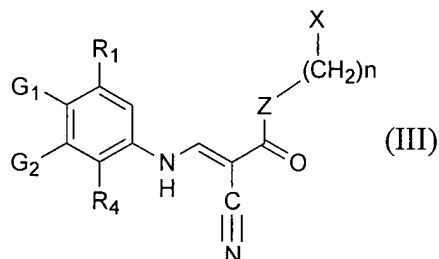
A um frasco de múltiplos gargalhos de 500 mL equipado com um agitador, sonda de temperatura, condensador e nitrogênio foi carregado 3-ciano-4-(3-cloro-4-fluoranilino)-7- etóxi-N-ftalimidil-quinolina (12 g, 0,0246 mol) e suspenso em etanol. Em seguida, hidróxido de amônio 28% (83 mL de uma solução 7,4 M, 25 eq.) foi adicionado. A suspensão foi aquecida a 65-70°C e mantida por um mínimo de 2 horas. A reação foi resfriada a temperatura ambiente, filtrada em um funil Buchner, e lavada com água (3 x 15 mL) até as lavagens tornarem-se incolores. O sólido foi seco a 60°C, em um forno a vácuo por 25 horas para dar o composto desejado (4,13 g). Uma segunda coleta (2,05 g) foi obtida a partir de recristalização de acetonitrila. (Rendimento diverso 6,18 g, 70% não corrigido pela intensidade). ^1H NMR: δ (DMSO- d_6) 9,22 (s, 1H, NH), 8,39 (s, 1H, Ar), 7,37-7,03 (m, 5H, Ar), 5,51 (s, 2H, NH_2), 4,24 (q, 2H, OCH_2CH_3), 1,45 (t, 3H, OCH_2CH_3).

Métodos analíticos

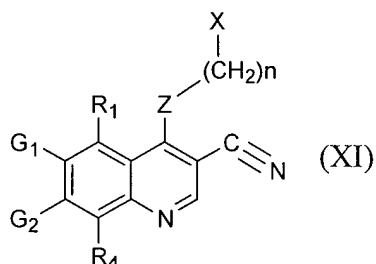
Espectros NMR foram registrados em um Varian Inova 300 a 300 MHz (^1H e ^{13}C) e deslocamentos químicos foram identificados em ppm em relação ao padrão interno de TMS.

REIVINDICAÇÕES

1. Método de preparar um 3-cianoquinolina substituída, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende a etapa de tratar um N-aril-2-propeno representado pela fórmula III:



5 com POCl_3 para formar um 3-cianoquinolina substituída representado pela fórmula XI:



em que:

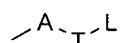
X é um sistema de anel arila bicíclico ou heteroarila bicíclico de 8 a 12 átomos onde o anel heteroarila bicíclico contém 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e S com a condição que o anel heteroarila bicíclico não contenha ligações O-O, S-S, ou S-O e onde o arila bicíclico ou anel heteroarila bicíclico possa ser opcionalmente mono-, di-, tri, ou tetra-substituído com um substituinte selecionado do grupo que consiste em halogênio, oxo, tio, alquila de 1-6 átomos de carbono, alquenila de 2-6 átomos de carbono, alquinila de 2-6 átomos de carbono, azido, hidróxi-alquila de 1-6 átomos de carbono, halometila, alcoximetila

de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetila de 2-7 átomos de carbono, alcóxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidróxi, trifluormetila, ciano, nitro, carbóxi, carboalcóxi de 2-7 átomos de carbono, carboalquila
 5 de 2-7 átomos de carbono, fenóxi, fenila, tiofenóxi, benzoíla, benzila, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquil amino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, benzilamino, alcanoi lamino de 1-6 átomos de carbono, alque-
 noilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8
 10 átomos de carbono, carboxialquila de 2-7 átomos de carbono, carboalcoxialquila de 3-8 átomos de carbono, aminoalquila de 1-5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquila de 2-9 átomos de carbono, N,N- dialquilaminoalquila de 3-10 átomos de carbono, N- alquilaminoalcóxi de 2-9 átomos de carbono, N,N-
 15 dialquilaminoalcóxi de 3-10 átomos de carbono, mercapto, e benzoilamino; ou

X é cicloalquila de 3 a 7 átomos de carbono, que pode ser opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquila de 1 a 6 átomo de carbono; ou é um anel piridinila,
 20 pirimidinila, ou fenila; em que o anel piri-dinila, pirimidinila, ou fenila opcionalmente mono- di-, ou tri- substituído com um substituinte selecionado do grupo que consiste em halogênio, alquila de 1-6 átomos de carbono, alquenila de 2-6 átomos de carbono, alquinila de 2-6 átomos
 25 de carbono, azido, hidroxialquila de 1-6 átomos de carbono, halometila, alc oximetila de 2-7 átomos de carbono, alcanoi loximetila de 2-7 átomos de carbono, alcóxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidróxi,

trifluormetila, ciano, nitro, carbóxi, carboalcóxi de 2-7 átomos de carbono, carboalquila de 2-7 átomos de carbono, fenóxi, fenila, tiofenóxi, benzoíla, benzila, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, benzilamino, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, e benzoilamino; ou

X é um radical tendo a fórmula:



10 A é um anel piridinila, pirimidinila, ou fenila ;
em que o anel piridinila, pirimidinila, ou fenila pode ser
opcionalmente mono- ou di-substituído com um substituinte
selecionado do grupo que consiste em halogênio, alquila de
1-6 átomos de carbono, alquenila de 2-6 átomos de carbono,
15 alquinila de 2-6 átomos de carbono, azido, hidroxialquila de
1-6 átomos de carbono, halometila, alcoximetila de 2-7
átomos de carbono, alcanoiloximetila de 2-7 átomos de
carbono, alcóxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6
átomos de carbono, hidróxi, trifluormetila, ciano, nitro,
20 carbóxi, carboalcóxi de 2-7 átomos de carbono, carboalquila
de 2-7 átomos de carbono, fenóxi, fenila, tiofenóxi, ben-
zoíla, benzila, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono,
dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino,
benzilamino, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono, alque-
25 noilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8
átomos de carbono, carboxialquila de 2-7 átomos de carbono,

carboalcoxialquila de 3-8 átomos de carbono, aminoalquila de 1-5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquila de 2-9 átomos de carbono, N,N- dialquilaminoalquila de 3-10 átomos de carbono, N- alquilaminoalcóxi de 2-9 átomos de carbono, N,N-
 5 dialquilaminoalcóxi de 3-10 átomos de carbono, mercapto, e benzoilamino;

T é ligado a um carbono de A e é:

$-\text{NH}(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{S}(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{NR}(\text{CH}_2)_m-$, $-(\text{CH}_2)_m-$,
 $-(\text{CH}_2)_m\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{S}-$, ou $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}-$;

10 L é um anel fenila insubstituído ou um anel fenila mono-, di-, ou tri-substituído com um substituinte selecionado do grupo que consiste em halogênio, alquila de 1-6 átomos de carbono, alquenila de 2-6 átomos de carbono, alquinila de 2-6 átomos de carbono, azido, hidroxialquila de
 15 1-6 átomos de carbono, halometila, alcoximetila de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetila de 2-7 átomos de carbono, alcóxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidróxi, trifluormetila, ciano, nitro, carbóxi, carboalcóxi de 2-7 átomos de carbono, carboalquila
 20 de 2-7 átomos de carbono, fenóxi, fenila, tiofenóxi, benzoíla, benzila, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, benzilamino, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono, alque-
 25 noilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, carboxialquila de 2-7 átomos de carbono, carboalcoxialquila de 3-8 átomos de carbono, aminoalquila de 1-5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquila de 2-9 átomos de carbono, N,N- dialquilaminoalquila de 3-10 átomos de

carbono, N- alquilaminoalcóxi de 2-9 átomos de carbono, N,N-
dialquilaminoalcóxi de 3-10 átomos de carbono, mercapto, e
benzoilamino; desde que L possa ser um anel fenila insubs-
tituído somente quando $m > 0$ e T não forem $-\text{CH}_2 \text{NH}-$ ou $-\text{CH}_2\text{O}-$;

5 ou

L é um anel heteroarila de 5 ou 6 membros onde o
anel heteroarila contém 1 a 3 heteroátomos selecionados de
N, O, e S, com a condição que o anel heteroarila não
contenha ligações O-O, S-S, ou S-O, e onde o anel hetero-
10 arila seja opcionalmente mono- ou di-substituído com um
substituente selecionado do grupo que consiste em halogênio,
oxo, tio, alquila de 1-6 átomos de carbono, alquenila de 2-6
átomos de carbono, alquinila de 2-6 átomos de carbono,
azido, hidroxialquila de 1-6 átomos de carbono, halometila,
15 alcoximetila de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetila de
2-7 átomos de carbono, alcóxi de 1-6 átomos de carbono,
alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidróxi, trifluormetila,
ciano, nitro, carbóxi, carboalcóxi de 2-7 átomos de carbono,
carboalquila de 2-7 átomos de carbono, fenóxi, fenila, tio-
20 fenóxi, benzoíla, benzila, amino, alquilamino de 1-6 átomos
de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono,
fenilamino, benzilamino, alcanoilamino de 1-6 átomos de
carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alquino-
ilamino de 3-8 átomos de carbono, carboxialquila de 2-7
25 átomos de carbono, carboalcoxialquila de 3-8 átomos de
carbono, aminoalquila de 1-5 átomos de carbono, N-
alquilaminoalquila de 2-9 átomos de carbono, N,N- dialquila-
minoalquila de 3-10 átomos de carbono, N- alquilaminoalcóxi

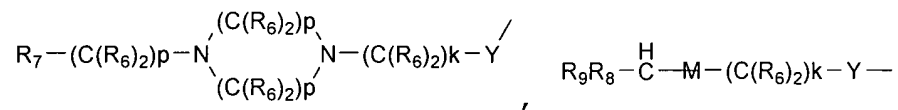
de 2-9 átomos de carbono, N,N- dialquilaminoalcóxi de 3-10 átomos de carbono, mercapto, e benzoilamino;

Z é -NH-, -O-, -S-, ou -NR-;

R é alquila de 1-6 átomos de carbono, ou
5 carboalquila de 2-7 átomos de carbono;

G₁, G₂, R₁, e R₄ são cada qual, independentemente, hidrogênio, halogênio, alquila de 1-6 átomos de carbono, alquenila de 2-6 átomos de carbono, alquinila de 2-6 átomos de carbono, alquenilóxi de 2-6 átomos de carbono,
10 alquinilóxi de 2-6 átomos de carbono, hidroximetila, halometila, alcanoilóxi de 1-6 átomos de carbono, alquenoilóxi de 3-8 átomos de carbono, alquinoilóxi de 3-8 átomos de carbono, alcanoiloximetila de 2-7 átomos de carbono, alquenoiloximetila de 4-9 átomos de carbono, alquinoiloximetila de 4-9
15 átomos de carbono, alcoximetila de 2-7 átomos de carbono, alcóxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfinila de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonila de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 1-6 átomos de carbono, alquenilsulfonamido de 2-6 átomos de carbono,
20 carbono, alquinilsulfonamido de 2-6 átomos de carbono, hidróxi, trifluormetila, trifluormetóxi, ciano, nitro, carbóxi, carboalcóxi de 2-7 átomos de carbono, carboalquila de 2-7 átomos de carbono, fenóxi, ftalimida, fenila, tiofenóxi, benzila, amino, hidroxiamino, alcoxiamino de 1-4
25 átomos de carbono, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, N-alquilcarbamoíla, N,N-dialquilcarbamoíla, N-alquil-N-alquenilamino de 4 a 12 átomos de carbono, N,N-dialquenilamino de 6-12

átomos de carbono, fenilamino, benzilamino,



$R_7-(C(R_6)_2)_g-Y-$, $R_7-(C(R_6)_2)_p-M-(C(R_6)_2)_k-Y-$, ou $Het-(C(R_6)_2)_qW-(C(R_6)_2)_k-Y-$; ou opcionalmente G_1 e/ou G_2 são independentemente selecionados de um grupo amino protegido e R_2-NH- ;

ou se qualquer dos substituintes R_1 , G_1 , G_2 , ou R_4 são localizado em átomos de carbono contínuos então eles podem ser tomados juntamente como o divalente radical $-O-C(R_6)_2-O-$;

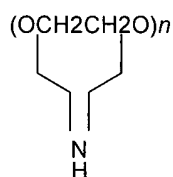
Y é um divalente radical selecionados do grupo $-(CH_2)_a-$, $-O-$, and $-\overset{R_6}{N}-$

R_7 is $-NR_6R_7$, $-OR_6$, $-J$, $-N(R_6)_3^+$, or $-NR_7(OR_6)$;

M é $>NR_6$, $--O--$, $>N--(C(R_6)_2)_pNR_6R_6$, ou $>N-(C(R_6)_2)_p-OR_6$;

W é $>NR_6$, $-O-$ ou é uma ligação;

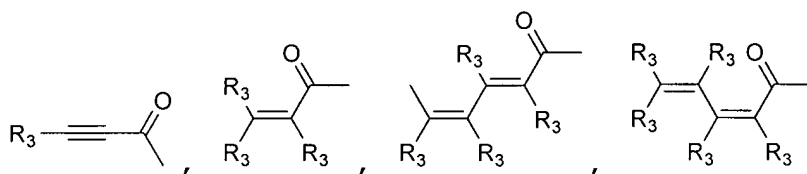
Het é selecionado do grupo que consiste em morfonila, tiomorfonila, óxido S-tiomorfonila, tiomorfonila S,S-dióxido, piperidina, pirrolidina, aziridina, piridina, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tiazol, tiazolidina, tetrazol, piperazina, furano, tiofeno, tetraidrotiofeno, tetraidrofurano, dioxano, 1,3-dioxolano, tetraidropirano, e

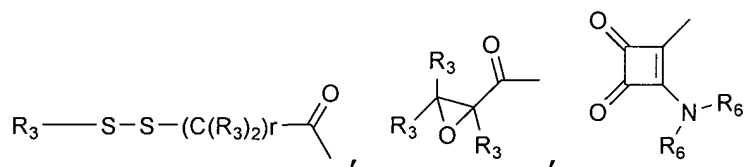
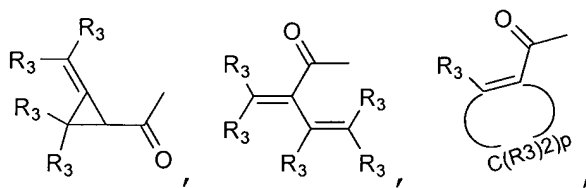


em que Het é opcionalmente mono- ou di- substituído no carbono ou nitrogênio com R_6 , opcionalmente mono- ou di-substituído no carbono com hidróxi, $-N(R_6)_2$, ou $-OR_6$, opcionalmente mono ou di-substituído no carbono com os monovalentes radicais $-(C(R_6)_2)_sOR_6$ ou $-(C(R_6)_2)_sN(R_6)_2$, e opcionalmente mono ou di-substituído em um carbono saturado com divalentes radicais $-O-$ ou $-O(C(R_6)_2)_sO-$;

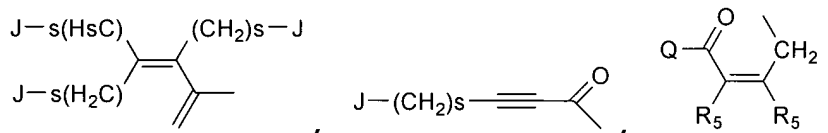
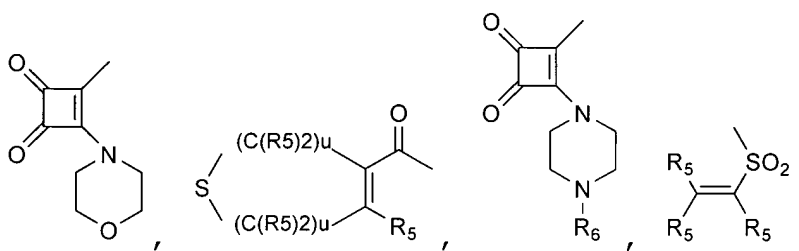
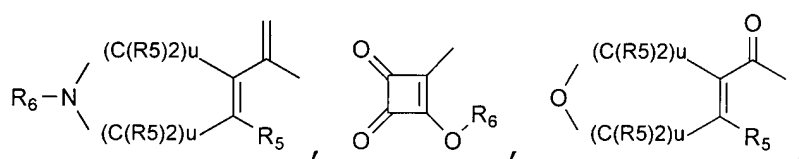
R_6 é hidrogênio, alquila de 1-6 átomos de carbono, alquenila de 2-6 átomos de carbono, alquinila de 2-6 átomos de carbono, cicloalquila de 1-6 átomos de carbono, carboalquila de 2-7 átomos de carbono, carboxialquila (2-7 átomos de carbono), fenila, ou fenila opcionalmente substituído com um ou mais halogênio, alcóxi de 1-6 átomos de carbono, trifluormetila, amino, alquilamino de 1-3 átomos de carbono, dialquilamino de 2-6 átomos de carbono, nitro, ciano, azido, halometila, alcóximetila de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetila de 2-7 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidróxi, carboxila, carboalcóxi de 2-7 átomos de carbono, fenóxi, fenila, tiofenóxi, benzoíla, benzila, fenilamino, benzilamino, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono, ou alquila de 1-6 átomos de carbono; com a condição que a fração alquenila ou alquinila seja ligada a um átomo de nitrogênio ou oxigênio através de um átomo de carbono saturado;

R_2 , é selecionado do grupo que consiste em

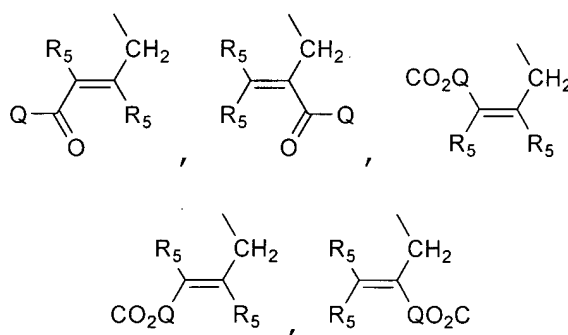




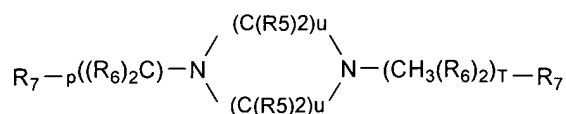
5



10

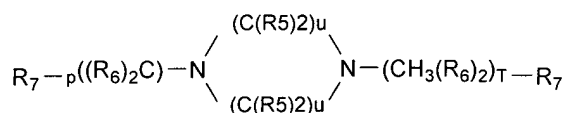


R_3 é independentemente hidrogênio, alquila de 1-6 átomos de carbono, carbóxi, carboalcóxi de 1-6 átomos de carbono, fenila, carboalquila de 2-7 átomos de carbono,



$R_7 - (C(R_6)_2)_s -$, $R_7 - (C(R_6)_2)_p - M - (C(R_7)_2)_r -$, $R_8R_9 - CH - M -$
 $(C(R_6)_2)_r -$, $Het - (C(R_6)_2)_q - W - (C(R_6)_2)_r -$; aminoalquila de 1-6
 átomos de carbono, N-alquilaminoalquila de 2-9 átomos de carbono,
 N,N-dialquilaminoalquila de 3-12 átomos de carbono,
 5 N-cicloalquilaminoalquila de 4-12 átomos de carbono, N-
 cicloalquil-N-alquilaminoalquila de 5-18 átomos de carbono,
 N,N-dicicloalquilaminoalquila de 7-18 átomos de carbono,
 morfolino-N-alquila em que o grupo alquila tem 1-6 átomos de
 carbono, piperidino-N-alquila em que o grupo alquila tem 1-6
 10 átomos de carbono, N-alquil-piperidino-N-alquila em que
 qualquer grupo alquila tem 1-6 átomos de carbono;

R_5 é independentemente hidrogênio, alquila de 1-6
 átomos de carbono, carbóxi, carboalcóxi de 1-6 átomos de
 carbono, fenila, carboalquila de 2-7 átomos de carbono,



15 $R_7 - (C(R_6)_2)_s -$, $R_7 - (C(R_6)_2)_p - M - (C(R_6)_2)_r -$, $R_8R_9 - CH - M -$
 $(C(R_6)_2)_r -$, ou $Het - (C(R_6)_2)_q - W - (C(R_6)_2)_r -$;

R_8 , e R_9 são cada qual, independentemente,
 $-(C(R_6)_2)_r NR_6 R_6$, ou $-(C(R_6)_2)_r OR_6$;

20 J é independentemente hidrogênio, cloro, flúor, ou
 bromo; hidrogênio;

Q é alquila de 1-6 átomos de carbono ou

$a=0$ ou 1 ;

$g=1-6$;

k=0-4;

n é 0-1;

m é 0-3;

p=2-4;

5 q=0-4;

r=1-4;

s=1-6;

u=0-4 e v=0-4, em que a soma deu+v é 2-4;

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes,

10 quando R₆ for alquenila de 2-7 átomos de carbono
ou alquinila de 2-7 átomos de carbono, tal fração alquenila
ou alquinila seja ligada a um átomo de nitrogênio ou oxigênio
através de um átomo de carbono saturado;

e adicionalmente desde que

15 quando Y for -NR₆- e R₇ for -NR₆R₆ --N(R₆)₃ , ou
- NR₆(OR₆), então g=2-6;

quando M for -O- e R₇ for -OR₆ então p=1-4;

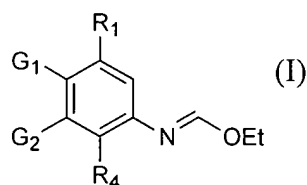
quando Y for -NR₆- então k=2-4;

quando Y for -O- e M ou W for -O- então k=1-4

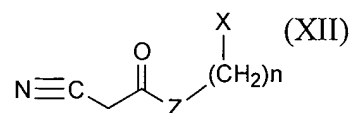
20 quando W não for uma ligação com Het ligado
através de um átomo de nitrogênio então q=2-4, quando W é
uma ligação com Het ligado através de um átomo de nitrogênio
e Y é --O-- ou -NR₆- então k=2-4.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1,

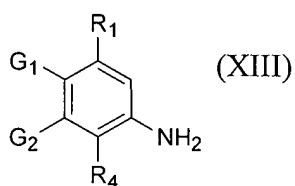
25 **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende adicionalmente a
etapa de formar o composto N-aril-2-propeno da fórmula III
condensando um N-arilformimidato da fórmula I:



com um metileno ativo da fórmula XII:

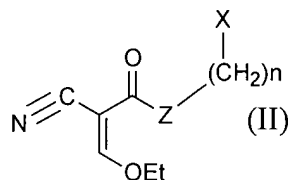


3. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende adicionalmente a etapa de formar o N-arilformimidato da fórmula I reagindo um
5 arilamina da fórmula XIII:

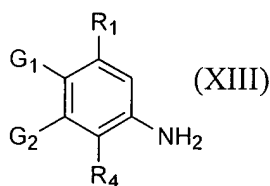


com $\text{CH}(\text{OEt})_3$.

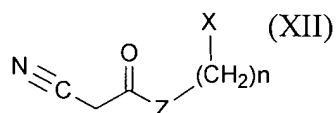
4. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende adicionalmente a etapa de formar o N-aril-2-propeno da fórmula III reagindo
10 um derivado de alcoximetileno da fórmula II:



com um arilamina da fórmula XIII:



5. Método, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende adicionalmente a etapa de formar um alcoximetileno da fórmula II condensando um metileno ativo da fórmula XII:



5 com CH(OEt)₃.

6. Método, de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4, e 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que Z é selecionado do grupo que consiste em NH, O e S.

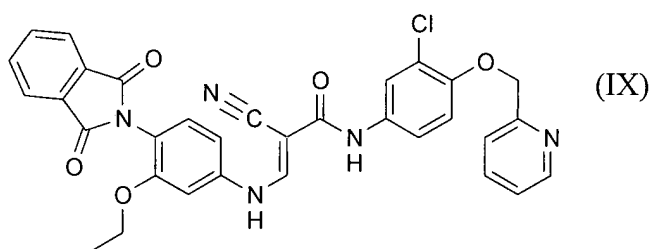
7. Método, de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4, e 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que G1 é um grupo amino protegido selecionado do grupo que consiste em acetamidas, benzamidas, imidas cíclicas, pirróis, terc-butoxicarbonil amina e benziloxicarbonil amida.

8. Método, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que G1 é ftalimida.

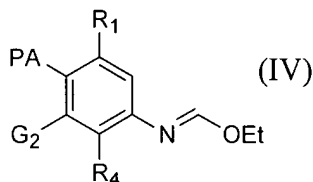
9. Método, de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4, e 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X é cicloalquila de 3 a 7 átomos de carbono, que pode ser opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquila de 1 a 6 átomo de carbono; ou é um anel piridinila, pirimidinila, ou fenila ; em que o anel piridinila, pirimidinila, ou fenila opcionalmente mono- di-, ou tri-substituído com um substituinte

selecionado do grupo que consiste em halogênio, alquila de 1-6 átomos de carbono, alquenila de 2-6 átomos de carbono, alquinila de 2-6 átomos de carbono, azido, hidroxialquila de 1-6 átomos de carbono, halometila, alcoximetila de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetila de 2-7 átomos de carbono, alcóxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidróxi, trifluormetila, ciano, nitro, carbóxi, carboalcóxi de 2-7 átomos de carbono, carboalquila de 2-7 átomos de carbono, fenóxi, fenila, tiofenóxi, benzoíla, benzila, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, benzilamino, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, e benzoilamino.

10. Método, de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4, e 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o N-aril-2-propeno da fórmula III é o composto representado pela fórmula IX:

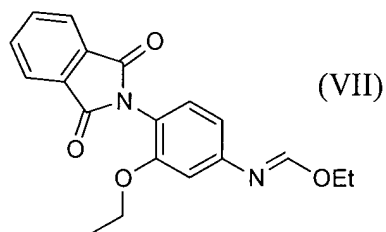


11. Método, de acordo com as reivindicações 2 e 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o N-arilformimidato da fórmula I é um composto representado pela fórmula IV:

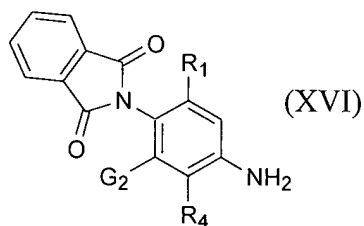


em que PA é um grupo amino protegido.

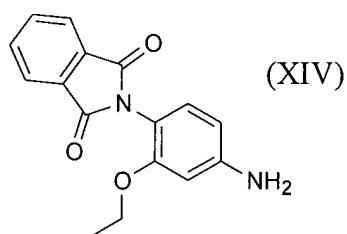
12. Método, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o N-arilformimidato da fórmula IV é um composto representado pela fórmula VII:



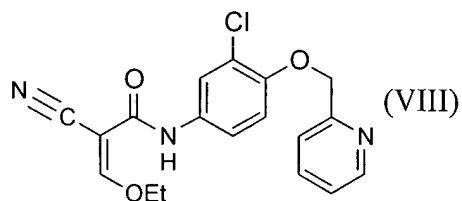
5 13. Método, de acordo com as reivindicações 3, 4 e 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o arilamina da fórmula XIII é um composto representado pela fórmula XVI:



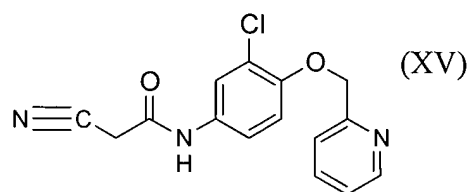
14. Método, de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o arilamina da fórmula XVI é
10 um composto representado pela fórmula XIV:



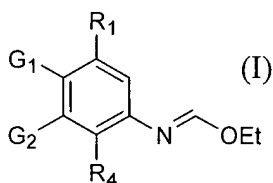
15. Método, de acordo com as reivindicações 4 e 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o alcoximetileno da fórmula II é um composto representado pela fórmula VIII:



16. Método, de acordo com as reivindicações 2, 3 e 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o metileno ativo da fórmula XII é o composto representado pela fórmula XV:



17. Composto, representado pela fórmula I:

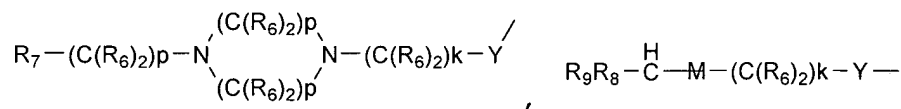


5 **CARACTERIZADO** pelo fato de que G_1 , G_2 , R_1 , e R_4 são cada qual, independentemente, hidrogênio, halogênio, alquila de 1-6 átomos de carbono, alquenila de 2-6 átomos de carbono, alquinila de 2-6 átomos de carbono, alquenilóxi de 2-6 átomos de carbono, alquinilóxi de 2-6 átomos de carbono,

10 hidroximetila, halometila, alcanoilóxi de 1-6 átomos de carbono, alquenoilóxi de 3-8 átomos de carbono, alquinoilóxi de 3-8 átomos de carbono, alcanoiloximetila de 2-7 átomos de carbono, alquenoiloximetila de 4-9 átomos de carbono, alquinoiloximetila de 4-9 átomos de carbono, alcóximetila de

15 2-7 átomos de carbono, alcóxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfinila de 1-6

átomos de carbono, alquilsulfonila de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 1-6 átomos de carbono, alquenilsulfonamido de 2-6 átomos de carbono, alquinilsulfonamido de 2-6 átomos de carbono, hidróxi, trifluormetila, trifluormetóxi, ciano, nitro, carbóxi, carboalcóxi de 2-7 átomos de carbono, carboalquila de 2-7 átomos de carbono, fenóxi, ftalimida, fenila, tiofenóxi, benzila, amino, hidroxiamino, alcoxiamino de 1-4 átomos de carbono, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, N-alquilcarbamoíla, N,N-dialquilcarbamoíla, N-alquil-N-alquenilamino de 4 a 12 átomos de carbono, N,N-dialquenilamino de 6-12 átomos de carbono, fenilamino, benzilamino,



15 $R_7-(C(R_6)_2)_g-Y-$, $R_7-(C(R_6)_2)_p-M-(C(R_6)_2)_k-Y-$, ou $Het-(C(R_6)_2)_qW-(C(R_6)_2)_2-Y-$; ou opcionalmente G_1 e/ou G_2 são independentemente selecionados de um grupo amino protegido e R_2-NH- ;

20 ou se qualquer dos substituintes R_1 , G_1 , G_2 , ou R_4 são localizados nos átomos de carbono contínuos então eles pode ser tomados juntamente como o divalente radical $-O-C(R_6)_2-O-$;

Y é um divalente radical selecionados do grupo que consiste em $-(CH_2)_a-$, $-O-$, e $-\overset{R_6}{N}-$;

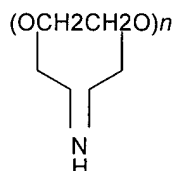
25 R_7 é $-NR_6R_7$, $-OR_6$, $-J$, $-N(R_6)_3^+$, ou $-NR_7O(R_6)$;

M é $>NR_6$, $--O--$, $>N--(C(R_6)_2)_pNR_6R_6$, ou $>N-(C(R_6)_2)_p$

-OR₆

W é >NR₆, -O- ou é uma ligação;

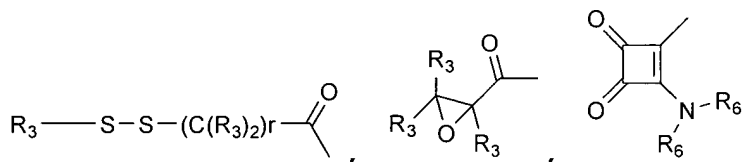
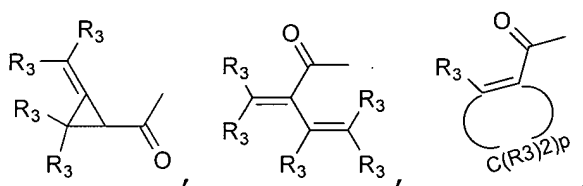
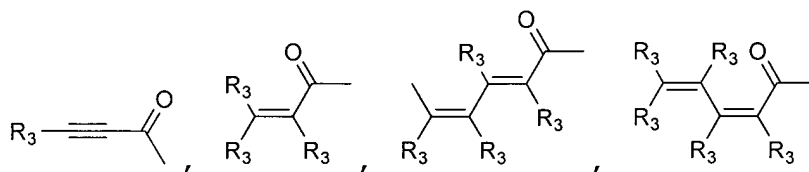
Het é selecionado do grupo que consiste em morfonila, tiomorfonila, óxido S-tiomorfonila, tiomorfonila
 5 S,S-dióxido, piperidina, pirrolidina, aziridina, piridina, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tiazol, tiazolidina, tetrazol, piperazina, furano, tiofeno, tetraidrotiofeno, tetraidrofurano, dioxano, 1,3-dioxolano, tetraidropirano, e



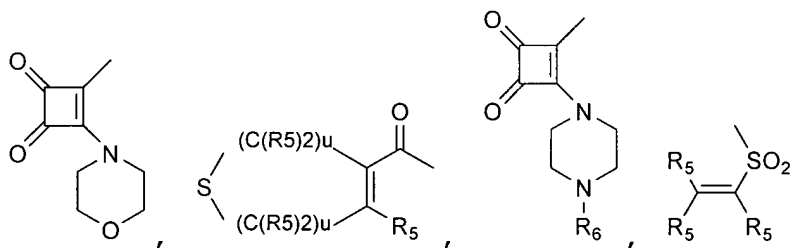
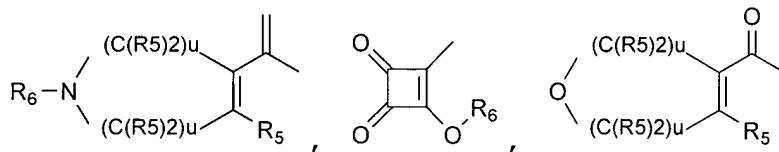
em que Het é opcionalmente mono- ou di- substi-
 10 tuído no carbono ou nitrogênio com R₆, opcionalmente mono- ou di-substituído no carbono com hidróxi, -N(R₆)₂, ou -OR₆, opcionalmente mono ou di-substituído no carbono com os mono- valentes radicais -(C(R₆)₂)_sOR₆ ou -(C(R₆)₂)_sN(R₆)₂, e opcio-
 15 nalmente mono ou di-substituído em um carbono saturado com divalentes radicais -O- ou -O(C(R₆)₂)_sO-;

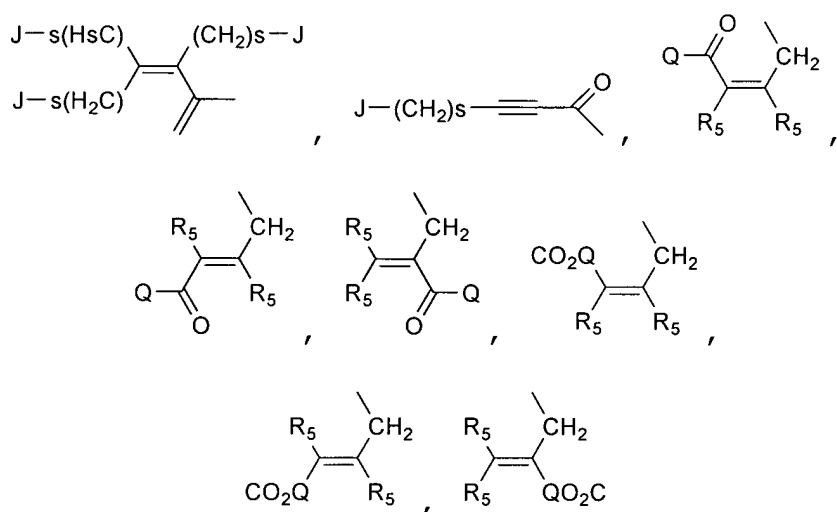
R₆ é hidrogênio, alquila de 1-6 átomos de carbono, alquenila de 2-6 átomos de carbono, alquinila de 2-6 átomos de carbono, cicloalquila de 1-6 átomos de carbono, carbo-
 alquila de 2-7 átomos de carbono, carboxialquila (2-7 átomos
 20 de carbono), fenila, ou fenila opcionalmente substituído com um ou mais halogênio, alcóxi de 1-6 átomos de carbono, trifluormetila, amino, alquilamino de 1-3 átomos de carbono, dialquilamino de 2-6 átomos de carbono, nitro, ciano, azido, halometila, alcoximetila de 2-7 átomos de carbono, alcan-

10

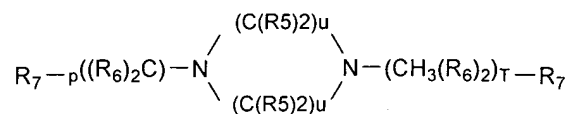


15




$$R_7-p((R_6)_2C)-N \begin{array}{c} (C(R_5)_2)_u \\ (C(R_5)_2)_u \end{array} N-(CH_3(R_6)_2)_T-R_7$$

R₅ é independentemente hidrogênio, alquila de 1-6 átomos de carbono, carbóxi, carboalcóxi de 1-6 átomos de carbono, fenila, carboalquila de 2-7 átomos de carbono,



$R_7 - \text{(C(R}_6)_2)_s -$, $R_7 - \text{(C(R}_6)_2)_p - M - \text{(C(R}_6)_2)_r -$, $R_8 R_9 - \text{CH} - M - \text{(C(R}_6)_2)_r -$, ou $\text{Het} - \text{(C(R}_6)_2)_q - W - \text{(C(R}_6)_2)_r -$;

R_8 , e R_9 são cada qual, independentemente, $-\text{(C(R}_6)_2)_r \text{NR}_6 \text{R}_6$, ou $-\text{(C(R}_6)_2)_r \text{OR}_6$;

5 J é independentemente hidrogênio, cloro, flúor, ou bromo;

Q é alquila de 1-6 átomos de carbono ou hidrogênio;

$a=0$ ou 1 ;

10 $g=1-6$;

$k=0-4$;

n é $0-1$;

m é $0-3$;

$p=2-4$;

15 $q=0-4$;

$r=1-4$;

$s=1-6$;

$u=0-4$ e $v=0-4$, em que a soma de $u+v$ é $2-4$;

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes ,

20 quando R_6 seja alquenila de 2-7 átomos de carbono ou alquinila de 2-7 átomos de carbono, tal fração alquenila ou alquinila seja ligada a um átomo de nitrogênio ou oxigênio através de um átomo de carbono saturado;

e adicionalmente desde que

25 quando Y for $-\text{NR}_6-$ e R_7 for $-\text{NR}_6 \text{R}_6$ $--\text{N(R}_6)_3^+$, ou $-\text{NR}_6(\text{OR}_6)$, então $g=2-6$;

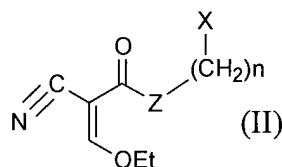
quando M for -O- e R₇ for -OR₆ então p=1-4;

quando Y for -NR₆- então k=2-4;

quando Y for -O- e M ou W for -O- então k=1-4

quando W não for uma ligação com Het ligado
5 através de um átomo de nitrogênio então q=2-4, e quando W
for uma ligação com Het ligado através de um átomo de
nitrogênio e Y for --O-- ou -NR₆- então k=2-4.

18. Composto, representado pela fórmula II:



CARACTERIZADO pelo fato de que:

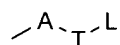
10 X é um sistema de anel arila bicíclico ou
heteroarila bicíclico de 8 a 12 átomos onde o anel
heteroarila bicíclico contém 1 a 4 heteroátomos selecionados
de N, O, e S com a condição que o anel heteroarila bicíclico
não contenha ligações O-O, S-S, ou S-O e onde o arila
15 bicíclico ou anel heteroarila bicíclico possa ser
opcionalmente mono-, di-, tri-, ou tetra-substituído com um
substituente selecionado do grupo que consiste em halogênio,
oxo, tio, alquila de 1-6 átomos de carbono, alquenila de 2-6
átomos de carbono, alquinila de 2-6 átomos de carbono,
20 azido, hidroxialquila de 1-6 átomos de carbono, halometila,
alcoximetila de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetila de
2-7 átomos de carbono, alcóxi de 1-6 átomos de carbono,
alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidróxi, trifluormetila,
ciano, nitro, carbóxi, carboalcóxi de 2-7 átomos de carbono,

carboalquila de 2-7 átomos de carbono, fenóxi, fenila, tiofenóxi, benzoíla, benzila, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquil amino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, benzilamino, alcanoilamino de 1-6
 5 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, carboxialquila de 2-7 átomos de carbono, carboalcoxialquila de 3-8 átomos de carbono, aminoalquila de 1-5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquila de 2-9 átomos de carbono, N,N- dialquilamino-
 10 alquila de 3-10 átomos de carbono, N- alquilaminoalcóxi de 2-9 átomos de carbono, N,N- dialquilaminoalcóxi de 3-10 átomos de carbono, mercapto, e benzoilamino; ou

X é cicloalquila de 3 a 7 átomos de carbono, que pode ser opcionalmente substituído com um ou mais grupos
 15 alquila de 1 a 6 átomo de carbono; ou é um anel piridinila, pirimidinila, ou fenila; em que o anel piridinila, pirimidinila, ou fenila opcionalmente mono- di-, ou tri- substituído com um substituinte selecionado do grupo que consiste em halogênio, alquila de 1-6 átomos de carbono, alquenila de 2-
 20 6 átomos de carbono, alquinila de 2-6 átomos de carbono, azido, hidroxialquila de 1-6 átomos de carbono, halometila, alcoximetila de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetila de 2-7 átomos de carbono, alcóxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidróxi, trifluormetila,
 25 ciano, nitro, carbóxi, carboalcóxi de 2-7 átomos de carbono, carboalquila de 2-7 átomos de carbono, fenóxi, fenila, tiofenóxi, benzoíla, benzila, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de

carbono, fenilamino, benzilamino, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, e benzoilamino; ou

X é um radical tendo a fórmula:



5 em que

A é um anel piridinila, pirimidinila, ou fenila; em que o anel piridinila, pirimidinila, ou fenila pode ser opcionalmente mono- ou di-substituído com um substituinte selecionado do grupo que consiste em halogênio, alquila de 1-6 átomos de carbono, alquenila de 2-6 átomos de carbono, alquinila de 2-6 átomos de carbono, azido, hidroxialquila de 1-6 átomos de carbono, halometila, alcóximetila de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetila de 2-7 átomos de carbono, alcóxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidróxi, trifluormetila, ciano, nitro, carbóxi, carboalcóxi de 2-7 átomos de carbono, carboalquila de 2-7 átomos de carbono, fenóxi, fenila, tiofenóxi, benzoíla, benzila, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, benzilamino, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, carboxialquila de 2-7 átomos de carbono, carboalcoxialquila de 3-8 átomos de carbono, aminoalquila de 1-5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquila de 2-9 átomos de carbono, N,N- dialquilaminoalquila de 3-10 átomos de carbono, N- alquilaminoalcóxi de 2-9 átomos de carbono, N,N-

dialquilaminoalcóxi de 3-10 átomos de carbono, mercapto, e benzoilamino;

T é ligado a um carbono de A e é:

-NH(CH₂)_m-, -O(CH₂)_m-, -S(CH₂)_m-, -NR CH₂)_m-, -(CH₂)_m-,
 5 -(CH₂)_mNH-, -(CH₂)_mO-, -(CH₂)_mS-, ou -(CH₂)_mNR-;

L é um anel fenila insubstituído ou um anel fenila mono-, di-, ou tri-substituído com um substituinte selecionado do grupo que consiste em halogênio, alquila de 1-6 átomos de carbono, alquenila de 2-6 átomos de carbono,
 10 alquinila de 2-6 átomos de carbono, azido, hidroxialquila de 1-6 átomos de carbono, halometila, alcoximetila de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetila de 2-7 átomos de carbono, alcóxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidróxi, trifluormetila, ciano, nitro,
 15 carbóxi, carboalcóxi de 2-7 átomos de carbono, carboalquila de 2-7 átomos de carbono, fenóxi, fenila, tiofenóxi, benzoíla, benzila, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, benzilamino, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono,
 20 alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, carboxialquila de 2-7 átomos de carbono, carboalcoxialquila de 3-8 átomos de carbono, aminoalquila de 1-5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquila de 2-9 átomos de carbono, N,N- dialquilaminoalquila de 3-10
 25 átomos de carbono, N- alquilaminoalcóxi de 2-9 átomos de carbono, N,N- dialquilaminoalcóxi de 3-10 átomos de carbono, mercapto, e benzoilamino; desde que L possa ser um anel fenila insubstituído somente quando m>0 e T não forem -CH₂

NH- ou - CH₂O-; ou

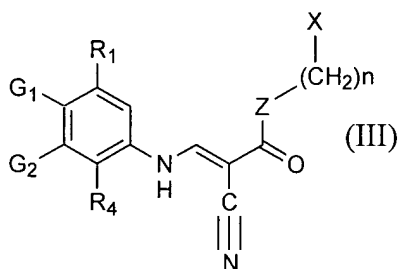
L é um anel heteroarila de 5 ou 6 membros onde o anel heteroarila contém 1 a 3 heteroátomos selecionados de N, O, e S, com a condição que o anel heteroarila não
 5 contenha ligações O-O, S-S, ou S-O, e onde o anel heteroarila seja opcionalmente mono- ou di-substituído com um substituinte selecionado do grupo que consiste em halogênio, oxo, tio, alquila de 1-6 átomos de carbono, alquenila de 2-6 átomos de carbono, alquinila de 2-6 átomos de carbono,
 10 azido, hidroxialquila de 1-6 átomos de carbono, halometila, alcóximetila de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetila de 2-7 átomos de carbono, alcóxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidróxi, trifluormetila, ciano, nitro, carbóxi, carboalcóxi de 2-7 átomos de carbono,
 15 carboalquila de 2-7 átomos de carbono, fenóxi, fenila, tiofenóxi, benzoíla, benzila, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, benzilamino, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono,
 20 alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, carboxialquila de 2-7 átomos de carbono, carboalcoxialquila de 3-8 átomos de carbono, aminoalquila de 1-5 átomos de carbono, N- alquilaminoalquila de 2-9 átomos de carbono, N,N- dialquilaminoalquila de 3-10 átomos de carbono, N- alquilaminoalcóxi de
 25 2-9 átomos de carbono, N,N- dialquilaminoalcóxi de 3-10 átomos de carbono, mercapto, e benzoilamino;

Z é -NH-, -O-, -S-, ou -NR-; e

R é alquila de 1-6 átomos de carbono, ou carbo-

alquila de 2-7 átomos de carbono.

19. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é representado pela fórmula III:



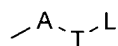
em que:

- 5 X é um sistema de anel arila bicíclico ou hetero-
arila bicíclico de 8 a 12 átomos onde o anel heteroarila
bicíclico contém 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e
S com a condição que o anel heteroarila bicíclico não
contenha ligações O-O, S-S, ou S-O e onde o arila bicíclico
10 ou anel heteroarila bicíclico possa ser opcionalmente mono-
di-, tri, ou tetra-substituído com um substituinte selecio-
nado do grupo que consiste em halogênio, oxo, tio, alquila
de 1-6 átomos de carbono, alquenila de 2-6 átomos de
carbono, alquinila de 2-6 átomos de carbono, azido, hidróxi-
15 alquila de 1-6 átomos de carbono, halometila, alcoximetila
de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetila de 2-7 átomos de
carbono, alcóxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6
átomos de carbono, hidróxi, trifluormetila, ciano, nitro,
carbóxi, carboalcóxi de 2-7 átomos de carbono, carboalquila
20 de 2-7 átomos de carbono, fenóxi, fenila, tiofenóxi, benzoí-
la, benzila, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono,
dialquil amino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino,
benzilamino, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono,

alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, carboxialquila de 2-7 átomos de carbono, carboalcoxialquila de 3-8 átomos de carbono, aminoalquila de 1-5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquila de 2-9 átomos de carbono, N,N- dialquilaminoalquila de 3-10 átomos de carbono, N- alquilaminoalcóxi de 2-9 átomos de carbono, N,N- dialquilaminoalcóxi de 3-10 átomos de carbono, mercapto, e benzoilamino; ou

X é cicloalquila de 3 a 7 átomos de carbono, que pode ser opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquila de 1 a 6 átomo de carbono ; ou é um anel piridinila, pirimidinila, ou fenila; em que o anel piridinila, pirimidinila, ou fenila opcionalmente mono- di-, ou tri- substituído com um substituinte selecionado do grupo que consiste em halogênio, alquila de 1-6 átomos de carbono, alquenila de 2-6 átomos de carbono, alquinila de 2-6 átomos de carbono, azido, hidroxialquila de 1-6 átomos de carbono, halometila, alcoximetila de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetila de 2-7 átomos de carbono, alcóxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidróxi, trifluormetila, ciano, nitro, carbóxi, carboalcóxi de 2-7 átomos de carbono, carboalquila de 2-7 átomos de carbono, fenóxi, fenila, tiofenóxi, benzoíla, benzila, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, benzilamino, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, e benzoilamino; ou

X é um radical tendo a fórmula:



em que

A é um anel piridinila, pirimidinila, ou fenila; em que o anel piridinila, pirimidinila, ou fenila pode ser opcionalmente mono- ou di-substituído com um substituinte
 5 selecionado do grupo que consiste em halogênio, alquila de 1-6 átomos de carbono, alquenila de 2-6 átomos de carbono, alquinila de 2-6 átomos de carbono, azido, hidroxialquila de 1-6 átomos de carbono, halometila, alcoximetila de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetila de 2-7 átomos de
 10 carbono, alcóxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidróxi, trifluormetila, ciano, nitro, carbóxi, carboalcóxi de 2-7 átomos de carbono, carboalquila de 2-7 átomos de carbono, fenóxi, fenila, tiofenóxi, benzoíla, benzila, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono,
 15 dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, benzilamino, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono, alque-
 noilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, carboxialquila de 2-7 átomos de carbono, carboalcoxialquila de 3-8 átomos de carbono, aminoalquila de
 20 1-5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquila de 2-9 átomos de carbono, N,N- dialquilaminoalquila de 3-10 átomos de carbono, N- alquilaminoalcóxi de 2-9 átomos de carbono, N,N-
 dialquilaminoalcóxi de 3-10 átomos de carbono, mercapto, e benzoilamino;

25 T é ligado a um carbono de A e é:

$\text{---NH(CH}_2\text{)}_m\text{---}$, $\text{---O(CH}_2\text{)}_m\text{---}$, $\text{---S(CH}_2\text{)}_m\text{---}$, $\text{---NR(CH}_2\text{)}_m\text{---}$, $\text{---(CH}_2\text{)}_m\text{---}$,
 $\text{---(CH}_2\text{)}_m\text{NH---}$, $\text{---(CH}_2\text{)}_m\text{O---}$, $\text{---(CH}_2\text{)}_m\text{S---}$, ou $\text{---(CH}_2\text{)}_m\text{NR---}$;

L é um anel fenila insubstituído ou um anel fenila mono-, di-, ou tri-substituído com um substituinte selecionado do grupo que consiste em halogênio, alquila de 1-6 átomos de carbono, alquenila de 2-6 átomos de carbono, alquinila de 2-6 átomos de carbono, azido, hidroxialquila de 1-6 átomos de carbono, halometila, alcoximetila de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetila de 2-7 átomos de carbono, alcóxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidróxi, trifluormetila, ciano, nitro, carbóxi, carboalcóxi de 2-7 átomos de carbono, carboalquila de 2-7 átomos de carbono, fenóxi, fenila, tiofenóxi, benzoíla, benzila, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, benzilamino, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, carboxialquila de 2-7 átomos de carbono, carboalcoxialquila de 3-8 átomos de carbono, aminoalquila de 1-5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquila de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquila de 3-10 átomos de carbono, N-alquilaminoalcóxi de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalcóxi de 3-10 átomos de carbono, mercapto, e benzoilamino; desde que L possa ser um anel fenila insubstituído somente quando $m > 0$ e T não forem $-\text{CH}_2 \text{NH}-$ ou $-\text{CH}_2\text{O}-$; ou

25 L é um anel heteroarila de 5 ou 6 membros onde o anel heteroarila contém 1 a 3 heteroátomos selecionados de N, O, e S, com a condição que o anel heteroarila não contenha ligações O-O, S-S, ou S-O, e onde o anel heteroarila seja

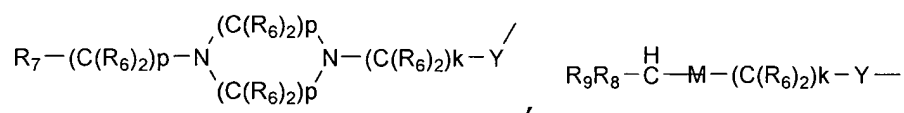
opcionalmente mono- ou di-substituído com um substituinte
 selecionado do grupo que consiste em halogênio, oxo, tio,
 alquila de 1-6 átomos de carbono, alquenila de 2-6 átomos de
 carbono, alquinila de 2-6 átomos de carbono, azido, hidróxi-
 5 alquila de 1-6 átomos de carbono, halometila, alcoximetila
 de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetila de 2-7 átomos de
 carbono, alcóxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6
 átomos de carbono, hidróxi, trifluormetila, ciano, nitro,
 carbóxi, carboalcóxi de 2-7 átomos de carbono, carboalquila
 10 de 2-7 átomos de carbono, fenóxi, fenila, tiofenóxi, benzoí-
 la, benzila, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono,
 dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino,
 benzilamino, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono,
 alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de
 15 3-8 átomos de carbono, carboxialquila de 2-7 átomos de
 carbono, carboalcoxialquila de 3-8 átomos de carbono, amino-
 alquila de 1-5 átomos de carbono, N- alquilaminoalquila de
 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquila de 3-10
 átomos de carbono, N- alquilaminoalcóxi de 2-9 átomos de
 20 carbono, N,N- dialquilaminoalcóxi de 3-10 átomos de carbono,
 mercapto, e benzoilamino;

Z é -NH-, -O-, -S-, ou -NR-;

R é alquila de 1-6 átomos de carbono, ou
 carboalquila de 2-7 átomos de carbono;

25 G_1 , G_2 , R_1 , e R_4 são cada qual, independentemente,
 hidrogênio, halogênio, alquila de 1-6 átomos de carbono,
 alquenila de 2-6 átomos de carbono, alquinila de 2-6 átomos
 de carbono, alquenilóxi de 2-6 átomos de carbono, alquini-

lói de 2-6 átomos de carbono, hidroximetila, halometila, alcanoiói de 1-6 átomos de carbono, alquenoí de 3-8 átomos de carbono, alquinoí de 3-8 átomos de carbono, alcanoiioximetila de 2-7 átomos de carbono, alquenoíloximetila de 4-9 átomos de carbono, alquinoíloximetila de 4-9 átomos de carbono, alcóxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfinila de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonila de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 1-6 átomos de carbono, alquensulfonamido de 2-6 átomos de carbono, alquinsulfonamido de 2-6 átomos de carbono, hidróxi, trifluormetila, trifluormetói, ciano, nitro, carbói, carboalcói de 2-7 átomos de carbono, carboalquila de 2-7 átomos de carbono, fenói, ftalimida, fenila, tiofenói, benzila, amino, hidroxiamino, alcóxi-amino de 1-4 átomos de carbono, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, N-alquilcarbamoíla, N,N-dialquilcarbamoíla, N-alquil-N-alquensilamino de 4 a 12 átomos de carbono, N,N-dialquensilamino de 6-12 átomos de carbono, fenilamino, benzilamino,



$R_7-(C(R_6)_2)_g-Y-$, $R_7-(C(R_6)_2)_p-M-(C(R_6)_2)_k-Y-$, ou $Het-(C(R_6)_2)_q\bar{W}-(C(R_6)_2)_2-Y-$; ou opcionalmente G_1 e/ou G_2 são independentemente selecionados de um grupo amino protegido e R_2-NH- ;

ou se qualquer dos substituintes R_1 , G_1 , G_2 , ou R_4

são localizado nos átomos de carbono contínuos então eles pode ser tomados juntamente como o divalente radical $-O-C(R_6)_2-O-$;

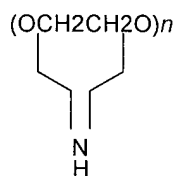
Y é um divalente radical selecionados do grupo que
5 consiste em $-(CH_2)_a-$, $-O-$, e $-\overset{R_6}{N}-$;

R_7 é $-NR_6R_7$, $-OR_6$, $-J$, $-N(R_6)_3^+$, ou $-NR_7(OR_6)$;

M é $>NR_6$, $--O--$, $>N--(C(R_6)_2)_p NR_6R_6$, ou $>N-(C(R_6)_2)_p -OR_6$;

W é $>NR_6$, $-O-$ ou é uma ligação;

10 Het é selecionado do grupo que consiste em morfonila, tiomorfonila, óxido S-tiomorfonila, tiomorfonila S,S-dióxido, piperidina, pirrolidina, aziridina, piridina, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tiazol, tiazolidina, tetrazol, piperazina, furano, tiofeno, tetraidrotiofeno,
15 tetraidrofurano, dioxano, 1,3-dioxolano, tetraidropirano, e

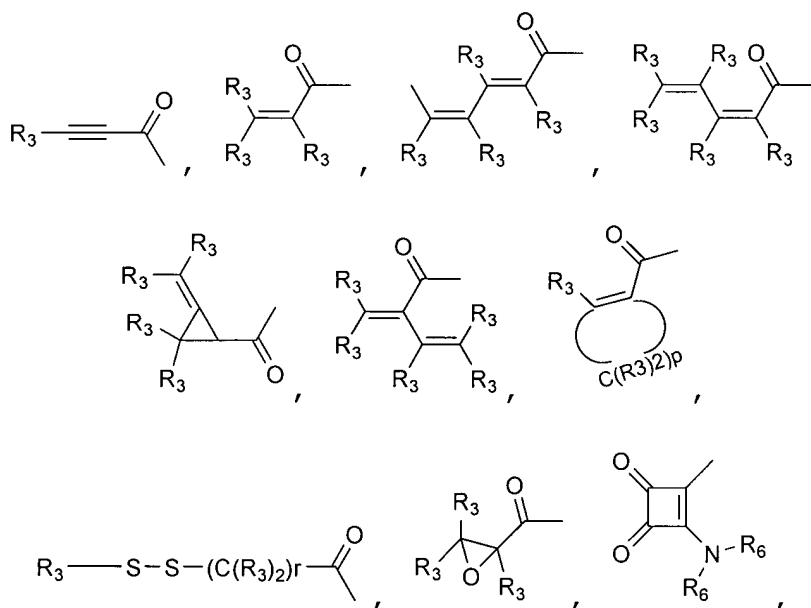


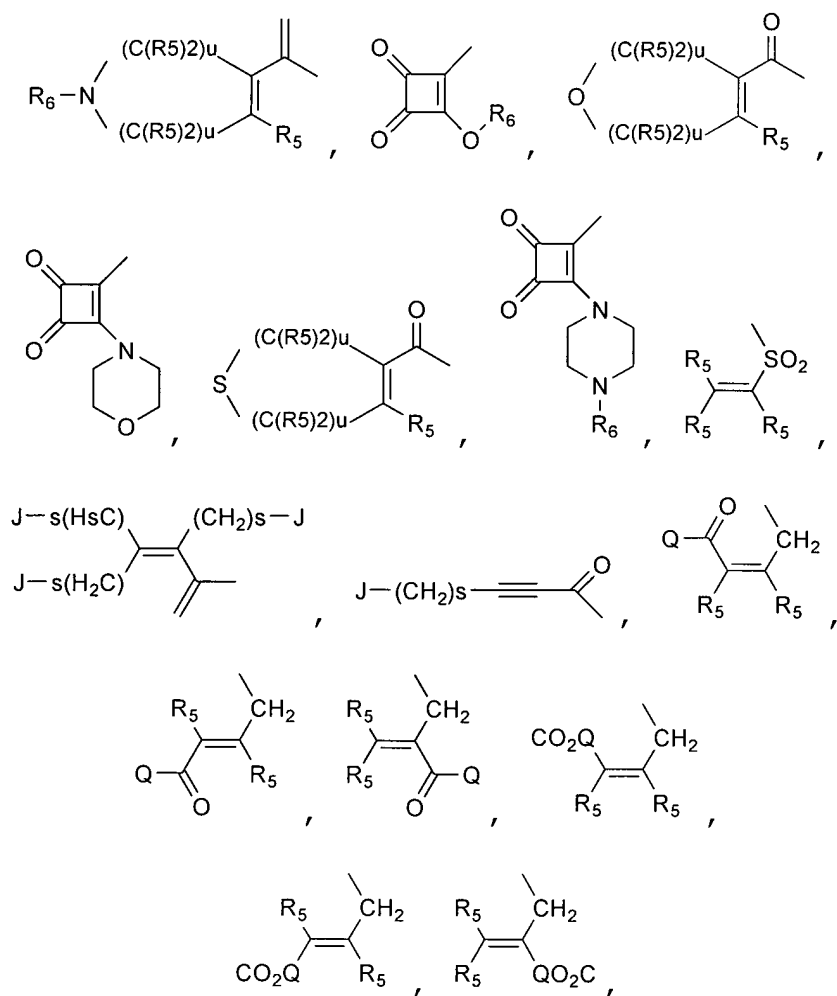
em que Het é opcionalmente mono- ou di- substituído no carbono ou nitrogênio com R_6 , opcionalmente mono- ou di-substituído no carbono com hidróxi, $-N(R_6)_2$, ou $-OR_6$, opcionalmente mono ou di-substituído no carbono com os mono-
20 valentes radicais $-(C(R_6)_2)_s OR_6$ ou $-(C(R_6)_2)_s N(R_6)_2$, e opcionalmente mono ou di-substituído em um carbono saturado com divalentes radicais $-O-$ ou $-O(C(R_6)_2)_s O-$;

R_6 é hidrogênio, alquila de 1-6 átomos de carbono, alquenila de 2-6 átomos de carbono, alquinila de 2-6 átomos

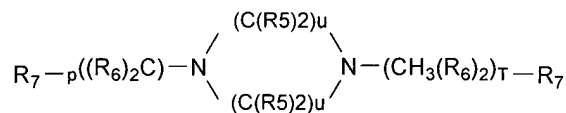
de carbono, cicloalquila de 1-6 átomos de carbono, carbo-
 alquila de 2-7 átomos de carbono, carboxialquila (2-7 átomos
 de carbono), fenila, ou fenila opcionalmente substituído com
 um ou mais halogênio, alcóxi de 1-6 átomos de carbono,
 5 trifluormetila, amino, alquilamino de 1-3 átomos de carbono,
 dialquilamino de 2-6 átomos de carbono, nitro, ciano, azido,
 halometila, alcoximetila de 2-7 átomos de carbono, alcano-
 iloximetila de 2-7 átomos de carbono, alquiltio de 1-6
 átomos de carbono, hidróxi, carboxila, carboalcóxi de 2-7
 10 átomos de carbono, fenóxi, fenila, tiofenóxi, benzoíla,
 benzila, fenilamino, benzilamino, alcanoilamino de 1-6 átomos
 de carbono, ou alquila de 1-6 átomos de carbono; com a
 condição que a fração alquenila ou alquinila seja ligada a
 um átomo de nitrogênio ou oxigênio através de um átomo de
 15 carbono saturado;

R_2 , é selecionado do grupo que consiste em





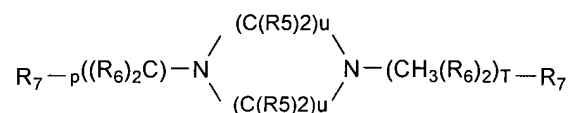
R_3 é independentemente hidrogênio, alquila de 1-6 átomos de carbono, carbóxi, carboalcóxi de 1-6 átomos de carbono, fenila, carboalquila de 2-7 átomos de carbono,



$R_7-(C(R_6)_2)_s-$, $R_7-(C(R_6)_2)_p-M-(C(R_7)_2)_r-$, $R_8R_9-CH-M-$
 5 $(C(R_6)_2)_r-$, $Het-(C(R_6)_2)_q-W-(C(R_6)_2)_r-$; aminoalquila de 1-6 átomos de carbono, N-alquilaminoalquila de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquila de 3-12 átomos de carbono, N-cicloalquilaminoalquila de 4-12 átomos de carbono, N-cicloalquil-N-alquilaminoalquila de 5-18 átomos de carbono,

N,N-dicicloalquilaminoalquila de 7-18 átomos de carbono, morfolino-N-alquila em que o grupo alquila tem 1-6 átomos de carbono, piperidino-N-alquila em que o grupo alquila tem 1-6 átomos de carbono, N-alquil-piperidino-N-alquila em que
 5 qualquer grupo alquila tem 1-6 átomos de carbono;

R_5 é independentemente hidrogênio, alquila de 1-6 átomos de carbono, carbóxi, carboalcóxi de 1-6 átomos de carbono, fenila, carboalquila de 2-7 átomos de carbono,



$R_7 - (C(R_6)_2)_s -$, $R_7 - (C(R_6)_2)_p - M - (C(R_6)_2)_r -$, $R_8R_9 - CH - M -$
 10 $(C(R_6)_2)_r -$, ou $Het - (C(R_6)_2)_q - W - (C(R_6)_2)_r -$;

R_8 , e R_9 são cada qual, independentemente, $-(C(R_6)_2)_r NR_6 R_6$, ou $-(C(R_6)_2)_r OR_6$;

J é independentemente hidrogênio, cloro, flúor, ou bromo; hidrogênio;

15 Q é alquila de 1-6 átomos de carbono ou

a=0 ou 1;

g=1-6;

k=0-4;

n é 0-1;

20 m é 0-3;

p=2-4;

q=0-4;

r=1-4;

s=1-6;

25 u=0-4 e v=0-4, em que a soma de u+v é 2-4;

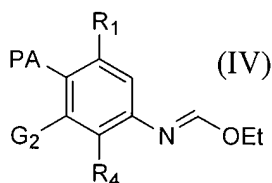
ou um sal farmaceuticamente aceitável destes ,
 quando R_6 for alquenila de 2-7 átomos de carbono
 ou alquinila de 2-7 átomos de carbono, tal fração alquenila
 ou alquinila seja ligada a um átomo de nitrogênio ou
 5 oxigênio através de um átomo de carbono saturado;

e adicionalmente desde que quando Y for $-NR_6-$ e
 R_7 for $-NR_6R_6$ $--N(R_6)_3^+$, ou $-NR_6(OR_6)$, então $g=2-6$;
 quando M for $-O-$ e R_7 for $-OR_6$ então $p=1-4$;
 quando Y for $-NR_6-$ então $k=2-4$;

10 quando Y for $-O-$ e M ou W for $-O-$ então $k=1-4$

quando W não for uma ligação com Het ligado
 através de um átomo de nitrogênio então $q=2-4$ e quando W for
 uma ligação com Het ligado através de um átomo de nitrogênio
 e Y for $--O--$ ou $-NR_6-$ então $k=2-4$.

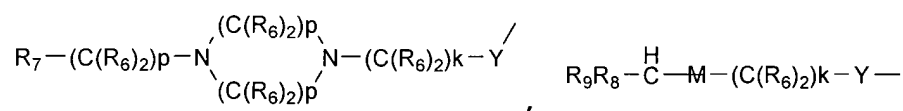
15 20. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é
 representado pela fórmula IV:



em que PA é um grupo amino protegido;

em que G_2 , R_1 , e R_4 são cada qual, independente-
 mente, hidrogênio, halogênio, alquila de 1-6 átomos de
 20 carbono, alquenila de 2-6 átomos de carbono, alquinila de 2-
 6 átomos de carbono, alquenilóxi de 2-6 átomos de carbono,
 alquinilóxi de 2-6 átomos de carbono, hidroximetila,
 halometila, alcanoilóxi de 1-6 átomos de carbono, alqueno-
 ilóxi de 3-8 átomos de carbono, alquinoilóxi de 3-8 átomos

de carbono, alcanoiloximetila de 2-7 átomos de carbono, alquenoiloximetila de 4-9 átomos de carbono, alquinoiloximetila de 4-9 átomos de carbono, alcoximetila de 2-7 átomos de carbono, alcóxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfinila de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonila de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 1-6 átomos de carbono, alquenilsulfonamido de 2-6 átomos de carbono, alquinilsulfonamido de 2-6 átomos de carbono, hidróxi, trifluormetila, trifluormetóxi, ciano, nitro, carbóxi, carboalcóxi de 2-7 átomos de carbono, carboalquila de 2-7 átomos de carbono, fenóxi, ftalimida, fenila, tiofenóxi, benzila, amino, hidroxiamino, alcoxiamino de 1-4 átomos de carbono, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, N-alquilcarbamoíla, N,N-dialquilcarbamoíla, N-alquil-N-alquenilamino de 4 a 12 átomos de carbono, N,N-dialquenilamino de 6-12 átomos de carbono, fenilamino, benzilamino,



$R_7-(C(R_6)_2)_g-Y-$, $R_7-(C(R_6)_2)_p-M-(C(R_6)_2)_k-Y-$, ou
 20 $Het-(C(R_6)_2)_qW-(C(R_6)_2)_k-Y-$; ou opcionalmente G_2 é selecionado de um grupo amino protegido e R_2-NH- ;

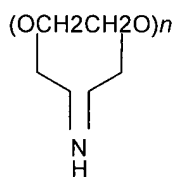
Y é um divalente radical selecionados do grupo que consiste em $-(CH_2)_a-$, $-O-$, e $-\overset{R_6}{N}-$;

R_7 é $-NR_6R_7$, $-OR_6$, $-J$, $-N(R_6)_3^+$, ou $-NR_6(OR_6)$;

25 M é $>NR_6$, $--O--$, $>N--(C(R_6)_2)_pNR_6R_6$, ou $>N-(C(R_6)_2)_pNR_6R_6$;

W é $>NR_6$, $-O-$ ou é uma ligação;

Het é selecionado do grupo que consiste em morfonila, tiomorfonila, óxido S-tiomorfonila, tiomorfonila S,S-dióxido, piperidina, pirrolidina, aziridina, piridina, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tiazol, tiazolidina, 5 tetrazol, piperazina, furano, tiofeno, tetraidrotiofeno, tetraidrofurano, dioxano, 1,3-dioxolano, tetraidropirano, e

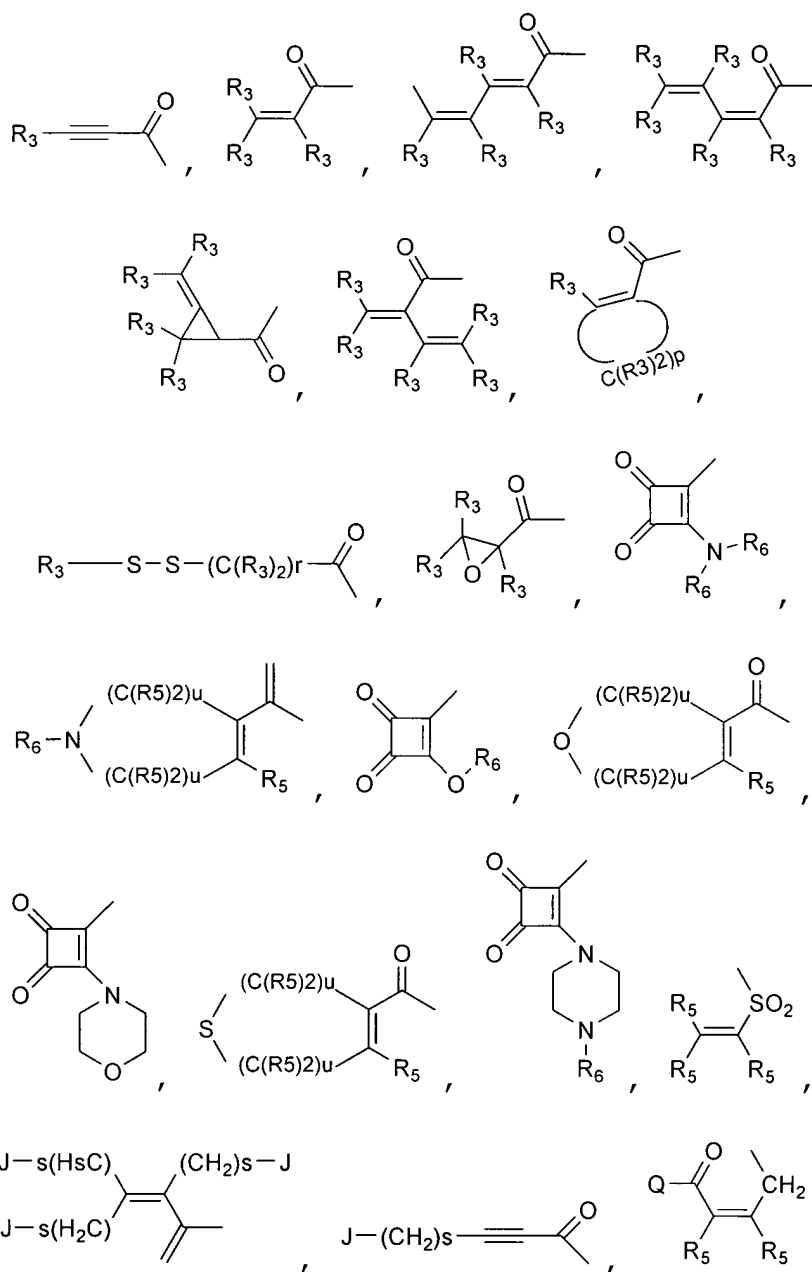


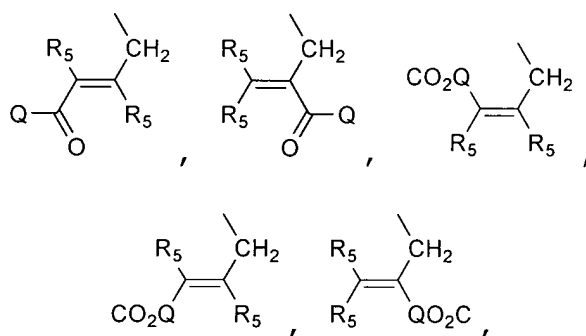
em que Het é opcionalmente mono- ou di- substituído no carbono ou nitrogênio com R_6 , opcionalmente mono- ou di-substituído no carbono com hidróxi, $-\text{N}(\text{R}_6)_2$, ou $-\text{OR}_6$, 10 opcionalmente mono ou di-substituído no carbono com os monovalentes radicais $-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_s\text{OR}_6$ ou $-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_s\text{N}(\text{R}_6)_2$, e opcionalmente mono ou di-substituído em um carbono saturado com divalentes radicais $-\text{O}-$ ou $-\text{O}(\text{C}(\text{R}_6)_2)_s\text{O}-$;

R_6 é hidrogênio, alquila de 1-6 átomos de carbono, 15 alquenila de 2-6 átomos de carbono, alquinila de 2-6 átomos de carbono, cicloalquila de 1-6 átomos de carbono, carboalquila de 2-7 átomos de carbono, carboxialquila (2-7 átomos de carbono), fenila, ou fenila opcionalmente substituído com um ou mais halogênio, alcóxi de 1-6 átomos de 20 carbono, trifluormetila, amino, alquilamino de 1-3 átomos de carbono, dialquilamino de 2-6 átomos de carbono, nitro, ciano, azido, halometila, alcoximetila de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetila de 2-7 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidróxi, carboxila, carbo-

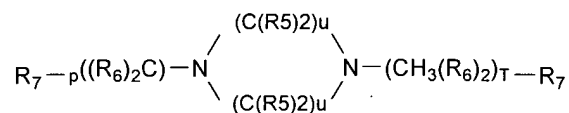
5 ligada a um átomo de nitrogênio ou oxigênio através de um
átomo de carbono saturado;

R_2 , é selecionado do grupo que consiste em



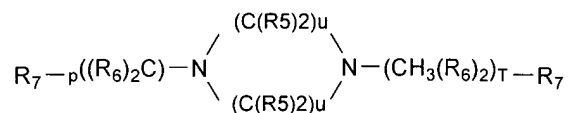


R_3 é independentemente hidrogênio, alquila de 1-6 átomos de carbono, carbóxi, carboalcóxi de 1-6 átomos de carbono, fenila, carboalquila de 2-7 átomos de carbono,



$R_7-(C(R_6)_2)_s-$, $R_7-(C(R_6)_2)_p-M-(C(R_7)_2)_r-$, $R_8R_9-CH-M-$
 5 $(C(R_6)_2)_r-$, $Het-(C(R_6)_2)_q-W-(C(R_6)_2)_r-$; aminoalquila de 1-6 átomos de carbono, N-alquilaminoalquila de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquila de 3-12 átomos de carbono, N-cicloalquilaminoalquila de 4-12 átomos de carbono, N-cicloalquil-N-alquilaminoalquila de 5-18 átomos de carbono,
 10 N,N-dicicloalquilaminoalquila de 7-18 átomos de carbono, morfolino-N-alquila em que o grupo alquila tem 1-6 átomos de carbono, piperidino-N-alquila em que o grupo alquila tem 1-6 átomos de carbono, N-alquil-piperidino-N-alquila em que qualquer grupo alquila tem 1-6 átomos de carbono;

15 R_5 é independentemente hidrogênio, alquila de 1-6 átomos de carbono, carbóxi, carboalcóxi de 1-6 átomos de carbono, fenila, carboalquila de 2-7 átomos de carbono,



$R_7-(C(R_6)_2)_s-$, $R_7-(C(R_6)_2)_p-M-(C(R_6)_2)_r-$, $R_8R_9-CH-M-$
 $(C(R_6)_2)_r-$, ou $Het-(C(R_6)_2)_q-W-(C(R_6)_2)_r-$;

R_8 , e R_9 são cada qual, independentemente,
 $-(C(R_6)_2)_r-NR_6R_6$, ou $-(C(R_6)_2)_rOR_6$;

5 J é independentemente hidrogênio, cloro, flúor, ou
 bromo; hidrogênio;

Q é alquila de 1-6 átomos de carbono ou
 $a=0$ ou 1;

$g=1-6$;

10 $k=0-4$; n é 0-1;

m é 0-3; $p=2-4$;

$q=0-4$;

$r=1-4$;

$s=1-6$; $u=0-4$ e $v=0-4$, em que a soma de $u+v$ é 2-4;

15 ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, desde
 que

quando R_6 for alquenila de 2-7 átomos de carbono
 ou alquinila de 2-7 átomos de carbono, tal fração alquenila
 ou alquinila seja ligada a um átomo de nitrogênio ou
 20 oxigênio através de um átomo de carbono saturado;

e adicionalmente desde que

quando Y for $-NR_6-$ e R_7 for $-NR_6R_6$ $--N(R_6)_3^+$, ou
 $-NR_6(OR_6)$, então $g=2-6$;

quando M for $-O-$ e R_7 for $-OR_6$ então $p=1-4$;

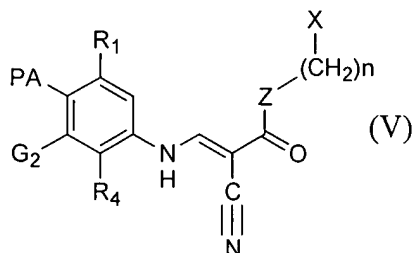
25 quando Y for $-NR_6-$ então $k=2-4$;

quando Y for $-O-$ e M ou W for $-O-$ então $k=1-4$

quando W não for uma ligação com Het ligado através
 de um átomo de nitrogênio então $q=2-4$, e quando W for uma

ligação com Het ligado através de um átomo de nitrogênio e Y for --O-- ou -NR₆- então k=2-4.

21. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é representado pela fórmula V:



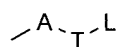
5 em que PA é um grupo amino protegido;

em que X é um sistema de anel arila bicíclico ou heteroarila bicíclico de 8 a 12 átomos onde o anel heteroarila bicíclico contém 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, e S com a condição que o anel heteroarila bicíclico não
 10 contenha ligações O-O, S-S, ou S-O e onde o arila bicíclico ou anel heteroarila bicíclico possa ser opcionalmente mono-di-, tri, ou tetra-substituído com um substituinte selecionado do grupo que consiste em halogênio, oxo, tio, alquila de 1-6 átomos de carbono, alquenila de 2-6 átomos de carbono, alquinila de 2-6 átomos de carbono, azido, hidróxi-
 15 alquila de 1-6 átomos de carbono, halometila, alcóximetila de 2-7 átomos de carbono, alcanóiloximetila de 2-7 átomos de carbono, alcóxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidróxi, trifluormetila, ciano, nitro,
 20 carbóxi, carboalcóxi de 2-7 átomos de carbono, carboalquila de 2-7 átomos de carbono, fenóxi, fenila, tiofenóxi, benzoí-la, benzila, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquil amino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino,

benzilamino, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, carboxialquila de 2-7 átomos de carbono, carboalcoxialquila de 3-8 átomos de carbono, aminoalquila de 1-5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquila de 2-9 átomos de carbono, N,N- dialquilaminoalquila de 3-10 átomos de carbono, N- alquilaminoalcóxi de 2-9 átomos de carbono, N,N- dialquilaminoalcóxi de 3-10 átomos de carbono, mercapto, e benzoilamino; ou

10 X é cicloalquila de 3 a 7 átomos de carbono, que pode ser opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquila de 1 a 6 átomo de carbono; ou é um anel piridinila, pirimidinila, ou fenila; em que o anel piridinila, pirimidinila, ou fenila opcionalmente mono- di-, ou tri- substituído
 15 com um substituinte selecionado do grupo que consiste em halogênio, alquila de 1-6 átomos de carbono, alquenila de 2-6 átomos de carbono, alquinila de 2-6 átomos de carbono, azido, hidroxialquila de 1-6 átomos de carbono, halometila, alcoximetila de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetila de
 20 2-7 átomos de carbono, alcóxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidróxi, trifluormetila, ciano, nitro, carbóxi, carboalcóxi de 2-7 átomos de carbono, carboalquila de 2-7 átomos de carbono, fenóxi, fenila, tiofenóxi, benzoíla, benzila, amino, alquilamino de 1-6
 25 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, benzilamino, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, e benzoilamino; ou

X é um radical tendo a fórmula:



em que

A é um anel piridinila, pirimidinila, ou fenila; em que o anel piridinila, pirimidinila, ou fenila pode ser
 5 opcionalmente mono- ou di-substituído com um substituinte selecionado do grupo que consiste em halogênio, alquila de 1-6 átomos de carbono, alquenila de 2-6 átomos de carbono, alquinila de 2-6 átomos de carbono, azido, hidroxialquila de 1-6 átomos de carbono, halometila, alcóximetila de 2-7
 10 átomos de carbono, alcanoiloximetila de 2-7 átomos de carbono, alcóxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidróxi, trifluormetila, ciano, nitro, carbóxi, carboalcóxi de 2-7 átomos de carbono, carboalquila de 2-7 átomos de carbono, fenóxi, fenila, tiofenóxi, benzoí-
 15 la, benzila, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, benzilamino, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono, alque-
 noilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, carboxialquila de 2-7 átomos de carbono,
 20 carboalcoxialquila de 3-8 átomos de carbono, aminoalquila de 1-5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquila de 2-9 átomos de carbono, N,N- dialquilaminoalquila de 3-10 átomos de carbono, N-alquilaminoalcóxi de 2-9 átomos de carbono, N,N-
 dialquilaminoalcóxi de 3-10 átomos de carbono, mercapto, e
 25 benzoilamino;

T é ligado a um carbono de A e é:

$-\text{NH}(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{S}(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{NR}(\text{CH}_2)_m-$, $-(\text{CH}_2)_m-$,
 $-(\text{CH}_2)_m\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{S}-$, ou $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}-$;

L é um anel fenila insubstituído ou um anel fenila mono-, di-, ou tri-substituído com um substituinte selecionado do grupo que consiste em halogênio, alquila de 1-6 átomos de carbono, alquenila de 2-6 átomos de carbono, alquinila de 2-6 átomos de carbono, azido, hidroxialquila de 1-6 átomos de carbono, halometila, alcóximetila de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetila de 2-7 átomos de carbono, alcóxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidróxi, trifluormetila, ciano, nitro, carbóxi, carboalcóxi de 2-7 átomos de carbono, carboalquila de 2-7 átomos de carbono, fenóxi, fenila, tiofenóxi, benzoíla, benzila, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, benzilamino, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono, alcenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, carboxialquila de 2-7 átomos de carbono, carboalcoxialquila de 3-8 átomos de carbono, aminoalquila de 1-5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquila de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquila de 3-10 átomos de carbono, N-alquilaminoalcóxi de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalcóxi de 3-10 átomos de carbono, mercapto, e benzoilamino; desde que L possa ser um anel fenila insubstituído somente quando $m > 0$ e T não for e $m - \text{CH}_2 \text{NH}-$ ou $-\text{CH}_2\text{O}-$; ou

L é um anel heteroarila de 5 ou 6 membros onde o anel heteroarila contém 1 a 3 heteroátomos selecionados de

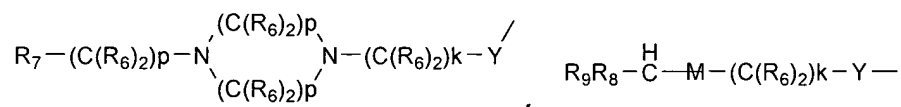
N, O, e S, com a condição que o anel heteroarila não contenha ligações O-O, S-S, ou S-O, e onde o anel heteroarila seja opcionalmente mono- ou di-substituído com um substituinte selecionado do grupo que consiste em halogênio, oxo, tio, 5 alquila de 1-6 átomos de carbono, alquenila de 2-6 átomos de carbono, alquinila de 2-6 átomos de carbono, azido, hidróxi-alquila de 1-6 átomos de carbono, halometila, alcoximetila de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetila de 2-7 átomos de carbono, alcóxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 10 átomos de carbono, hidróxi, trifluormetila, ciano, nitro, carbóxi, carboalcóxi de 2-7 átomos de carbono, carboalquila de 2-7 átomos de carbono, fenóxi, fenila, tiofenóxi, benzoí-la, benzila, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, 15 benzilamino, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono, alque-noilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, carboxialquila de 2-7 átomos de carbono, carboalcoxialquila de 3-8 átomos de carbono, aminoalquila de 1-5 átomos de carbono, N- alquilaminoalquila de 2-9 átomos 20 de carbono, N,N- dialquilaminoalquila de 3-10 átomos de carbono, N- alquilaminoalcóxi de 2-9 átomos de carbono, N,N- dialquilaminoalcóxi de 3-10 átomos de carbono, mercapto, e benzoilamino;

Z é -NH-, -O-, -S-, ou -NR-;

25 R é alquila de 1-6 átomos de carbono, ou carboalquila de 2-7 átomos de carbono;

G₂, R₁, e R₄ são cada qual, independentemente, hidrogênio, halogênio, alquila de 1-6 átomos de carbono,

alquenila de 2-6 átomos de carbono, alquinila de 2-6 átomos de carbono, alquenilóxi de 2-6 átomos de carbono, alquinilóxi de 2-6 átomos de carbono, hidroximetila, halo- metila, alcanoilóxi de 1-6 átomos de carbono, alquenoilóxi
 5 de 3-8 átomos de carbono, alquinoilóxi de 3-8 átomos de carbono, alcanoiloximetila de 2-7 átomos de carbono, alquenoiloximetila de 4-9 átomos de carbono, alquinoiloxi- metila de 4-9 átomos de carbono, alcoximetila de 2-7 átomos de carbono, alcóxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-
 10 6 átomos de carbono, alquilsulfinila de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonila de 1-6 átomos de carbono, alquil- sulfonamido de 1-6 átomos de carbono, alquenilsulfonamido de 2-6 átomos de carbono, alquinilsulfonamido de 2-6 átomos de carbono, hidróxi, trifluormetila, trifluormetóxi, ciano,
 15 nitro, carbóxi, carboalcóxi de 2-7 átomos de carbono, carboalquila de 2-7 átomos de carbono, fenóxi, ftalimida, fenila, tiofenóxi, benzila, amino, hidroxiamino, alcoxiamino de 1-4 átomos de carbono, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, N-
 20 alquilcarbamoíla, N,N-dialquilcarbamoíla, N-alquil-N-alque- nilamino de 4 a 12 átomos de carbono, N,N-dialquenilamino de 6-12 átomos de carbono, fenilamino, benzilamino,



$R_7-(C(R_6)_2)_g-Y-$, $R_7-(C(R_6)_2)_p-M-(C(R_6)_2)_k-Y-$, ou

25 $Het-(C(R_6)_2)_qW-(C(R_6)_2)_k-Y-$; ou opcionalmente G_2 é selecionado de um grupo amino protegido e R_2-NH- ;

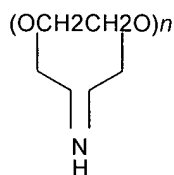
Y é um divalente radical selecionados do grupo que consiste em $-(CH_2)_a-$, $-O-$, e $-\overset{R_6}{N}-$;

R_7 é $-NR_6R_7$, $-OR_6$, $-J$, $-N(R_6)_3^+$, ou $-NR_7R_6(OR_6)$;

M é $>NR_6$, $--O--$, $>N--(C(R_6)_2)_p NR_6R_6$, ou $>N-(C(R_6)_2)_p$
5 $-OR_6$;

W é $>NR_6$, $-O-$ ou é uma ligação;

Het é selecionado do grupo que consiste em morfonila, tiomorfonila, óxido S-tiomorfonila, tiomorfonila S,S-dióxido, piperidina, pirrolidina, aziridina, piridina,
10 imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tiazol, tiazolidina, tetrazol, piperazina, furano, tiofeno, tetraidrotiofeno, tetraidrofurano, dioxano, 1,3-dioxolano, tetraidropirano, e

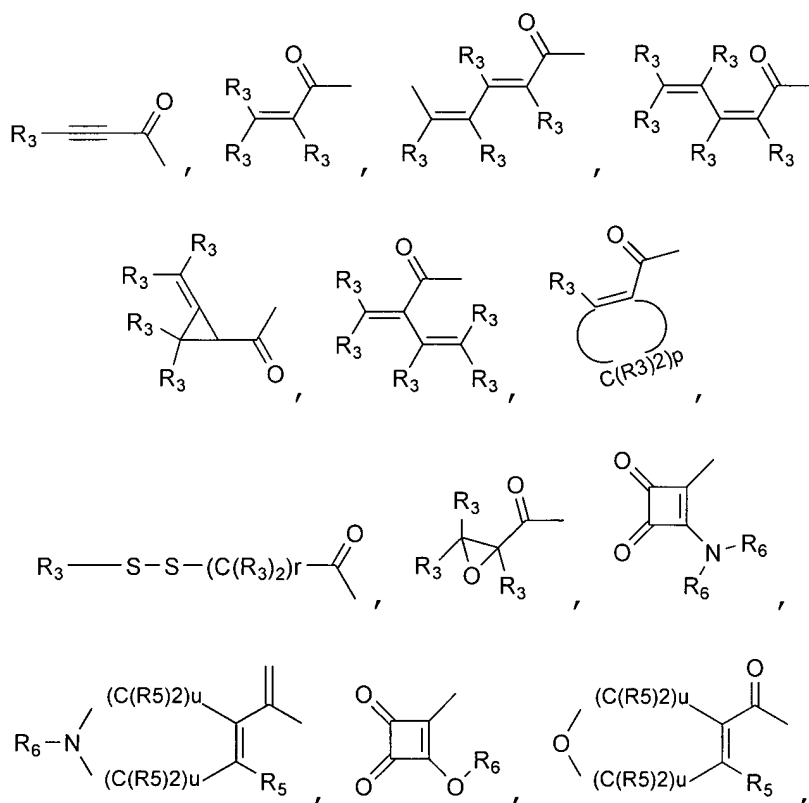


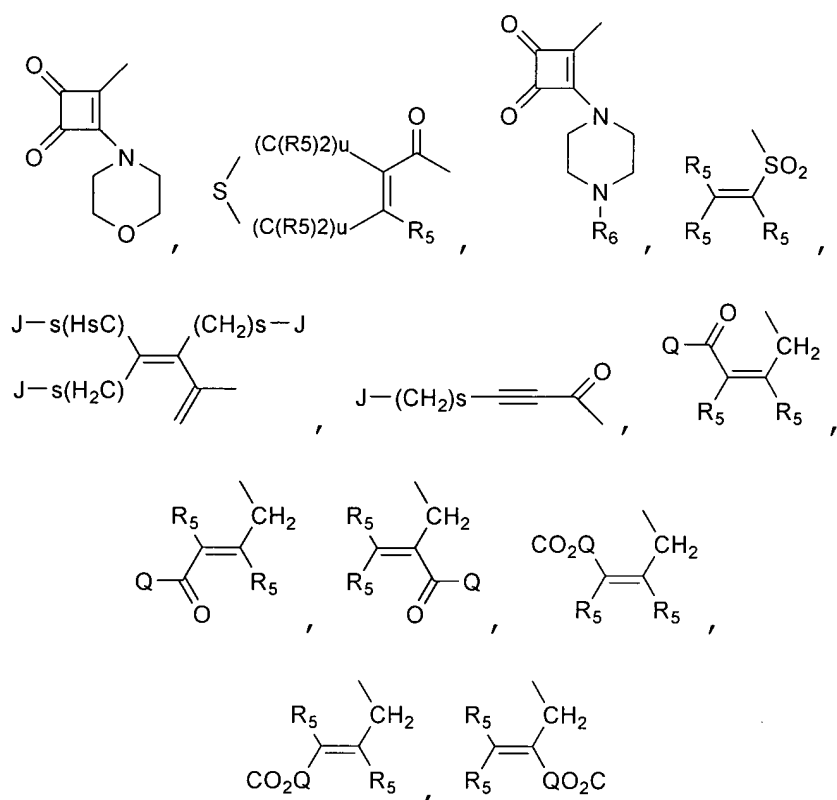
em que Het é opcionalmente mono- ou di- substituído no carbono ou nitrogênio com R_6 , opcionalmente mono-
15 ou di-substituído no carbono com hidróxi, $-N(R_6)_2$, ou $-OR_6$, opcionalmente mono ou di-substituído no carbono com os monovalentes radicais $-(C(R_6)_2)_sOR_6$ ou $-(C(R_6)_2)_s N(R_6)_2$, e opcionalmente mono ou di-substituído em um carbono saturado com divalentes radicais $-O-$ ou $-O(C(R_6)_2)_sO-$;

20 R_6 é hidrogênio, alquila de 1-6 átomos de carbono, alquenila de 2-6 átomos de carbono, alquinila de 2-6 átomos de carbono, cicloalquila de 1-6 átomos de carbono, carboalquila de 2-7 átomos de carbono, carboxialquila (2-7 átomos de carbono), fenila, ou fenila opcionalmente substituído com

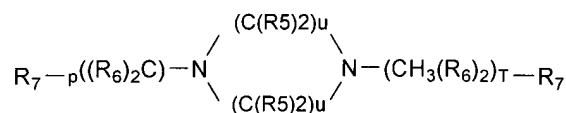
um ou mais halogênio, alcóxi de 1-6 átomos de carbono, trifluormetila, amino, alquilamino de 1-3 átomos de carbono, dialquilamino de 2-6 átomos de carbono, nitro, ciano, azido, halometila, alcoximetila de 2-7 átomos de carbono, alcanoi-
 5 loximetila de 2-7 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidróxi, carboxila, carboalcóxi de 2-7 átomos de carbono, fenóxi, fenila, tiofenóxi, benzoíla, benzila, fenilamino, benzilamino, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono, ou alquila de 1-6 átomos de carbono; com a condição
 10 que a fração alquenila ou alquinila seja ligada a um átomo de nitrogênio ou oxigênio através de um átomo de carbono saturado;

R_2 , é selecionado do grupo que consiste em





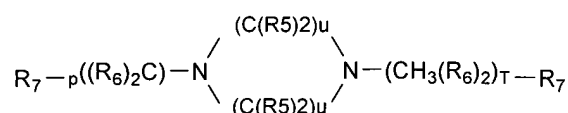
R_3 é independentemente hidrogênio, alquila de 1-6 átomos de carbono, carbóxi, carboalcóxi de 1-6 átomos de carbono, fenila, carboalquila de 2-7 átomos de carbono,



$\text{R}_7 - (\text{C}(\text{R}_6)_2)_s -$, $\text{R}_7 - (\text{C}(\text{R}_6)_2)_p - \text{M} - (\text{C}(\text{R}_7)_2)_r -$, $\text{R}_8\text{R}_9 - \text{CH} - \text{M} -$
 5 $(\text{C}(\text{R}_6)_2)_r -$, $\text{Het} - (\text{C}(\text{R}_6)_2)_q - \text{W} - (\text{C}(\text{R}_6)_2)_r -$; aminoalquila de 1-6 átomos de carbono, N-alquilaminoalquila de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquila de 3-12 átomos de carbono, N-cicloalquilaminoalquila de 4-12 átomos de carbono, N-cicloalquil-N-alquilaminoalquila de 5-18 átomos de carbono,
 10 N,N-dicicloalquilaminoalquila de 7-18 átomos de carbono, morfolino-N-alquila em que o grupo alquila tem 1-6 átomos de carbono, piperidino-N-alquila em que o grupo alquila tem 1-6

átomos de carbono, N-alquil-piperidino-N-alquila em que qualquer grupo alquila tem 1-6 átomos de carbono;

R₅ é independentemente hidrogênio, alquila de 1-6 átomos de carbono, carbóxi, carboalcóxi de 1-6 átomos de carbono, fenila, carboalquila de 2-7 átomos de carbono,



R₇ - (C(R₆)₂)_s -, R₇ - (C(R₆)₂)_p - M - (C(R₆)₂)_r -, R₈R₉ - CH - M - (C(R₆)₂)_r -, ou Het - (C(R₆)₂)_q - W - (C(R₆)₂)_r -;

R₈, e R₉ são cada qual, independentemente, - (C(R₆)₂)_r NR₆ R₆, ou - (C(R₆)₂)_r OR₆;

J é independentemente hidrogênio, cloro, flúor, ou bromo;

Q é alquila de 1-6 átomos de carbono ou hidrogênio;

a=0 ou 1;

g=1-6;

k=0-4; n é 0-1;

m é 0-3;

p=2-4;

q=0-4;

r=1-4;

s=1-6;

u=0-4 e v=0-4, em que a soma de u+v é 2-4;

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, desde que

quando R₆ for alquenila de 2-7 átomos de carbono

ou alquinila de 2-7 átomos de carbono, tal fração alquenila ou alquinila seja ligada a um átomo de nitrogênio ou oxigênio através de um átomo de carbono saturado;

e adicionalmente desde que

5 quando Y for $-NR_6-$ e R_7 for $-NR_6R_6$ $--N(R_6)_3^+$, ou }
 $-NR_6(OR_6)$, então $g=2-6$;

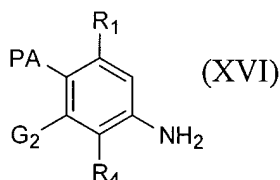
quando M for $-O-$ e R_7 for $-OR_6$ então $p=1-4$;

quando Y for $-NR_6-$ então $k=2-4$;

quando Y for $-O-$ e M ou W for $-O-$ então $k=1-4$

10 quando W não for uma ligação com Het ligado através de um átomo de nitrogênio então $q=2-4$, e quando W for uma ligação com Het ligado através de um átomo de nitrogênio e Y for $-O-$ ou $-NR_6-$ então $k=2-4$

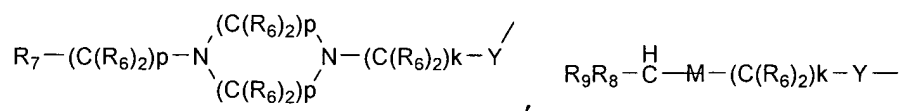
15 22. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é representado pela fórmula XVI:



em que PA é um grupo amino protegido;

G_2 , R_1 , e R_4 são cada qual, independentemente, hidrogênio, halogênio, alquila de 1-6 átomos de carbono, alquenila de 2-6 átomos de carbono, alquinila de 2-6 átomos de carbono, alquenilóxi de 2-6 átomos de carbono, alquinilóxi de 2-6 átomos de carbono, hidroximetila, halometila, alcanoilóxi de 1-6 átomos de carbono, alquenoilóxi de 3-8 átomos de carbono, alquinoilóxi de 3-8 átomos de carbono, alcanoiloximetila de 2-7 átomos de carbono, alquenoiloxime-

tila de 4-9 átomos de carbono, alquinoiloximetila de 4-9 átomos de carbono, alcoximetila de 2-7 átomos de carbono, alcóxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfinila de 1-6 átomos de carbono, alquil-
 5 sulfonila de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 1-6 átomos de carbono, alquenilsulfonamido de 2-6 átomos de carbono, alquinilsulfonamido de 2-6 átomos de carbono, hidróxi, trifluormetila, trifluormetóxi, ciano, nitro, carbóxi, carboalcóxi de 2-7 átomos de carbono, carboalquila
 10 de 2-7 átomos de carbono, fenóxi, ftalimida, fenila, tiofenóxi, benzila, amino, hidroxiamino, alcoxiamino de 1-4 átomos de carbono, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, N-alquilcarbamoíla, N,N-dialquilcarbamoíla, N-alquil-N-alquenilamino de 4 a 12 átomos de carbono, N,N-dialquenilamino de 6-
 15 12 átomos de carbono, fenilamino, benzilamino,



$R_7-(C(R_6)_2)_g-Y-$, $R_7-(C(R_6)_2)_p-M-(C(R_6)_2)_k-Y-$, ou $Het-(C(R_6)_2)_qW-(C(R_6)_2)_k-Y-$; ou opcionalmente G_2 é selecionado de um
 20 grupo amino protegido e R_2-NH- ;

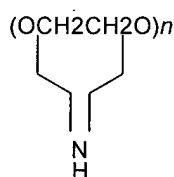
Y é um divalente radical selecionados do grupo que consiste em $-(CH_2)_a-$, $-O-$, e $-\overset{R_6}{N}-$;

R_7 é $-NR_6R_7$, $-OR_6$, $-J$, $-N(R_6)_3^+$, ou $-NR_7(OR_6)$;

M é $>NR_6$, $--O--$, $>N--(C(R_6)_2)_p$, NR_6R_6 , ou $>N-$
 25 $(C(R_6)_2)_p-OR_6$;

W é $>NR_6$, $-O-$ ou é uma ligação;

Het é selecionado do grupo que consiste em morfonila, tiomorfonila, óxido S-tiomorfonila, tiomorfonila S,S-dióxido, piperidina, pirrolidina, aziridina, piridina, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tiazol, tiazolidina, 5 tetrazol, piperazina, furano, tiofeno, tetraidrotiofeno, tetraidrofurano, dioxano, 1,3-dioxolano, tetraidropirano, e

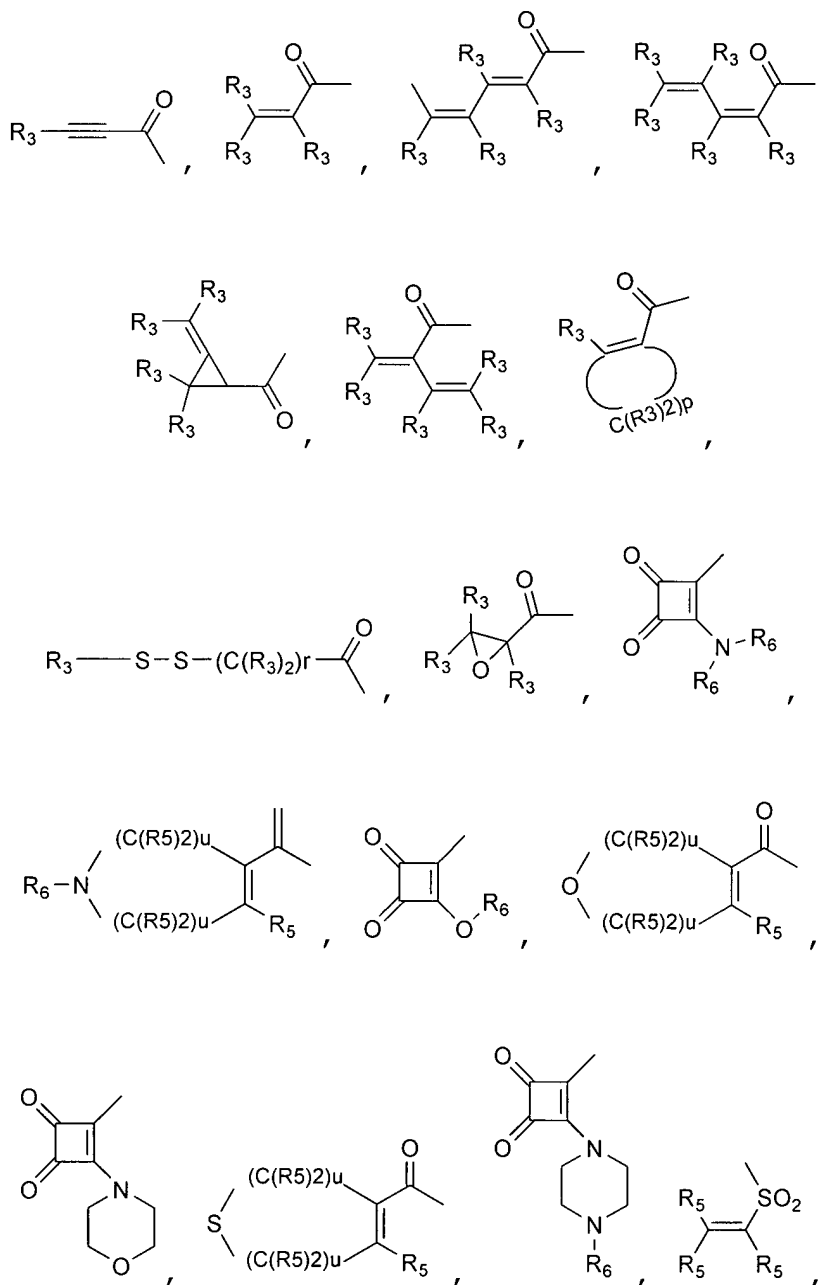


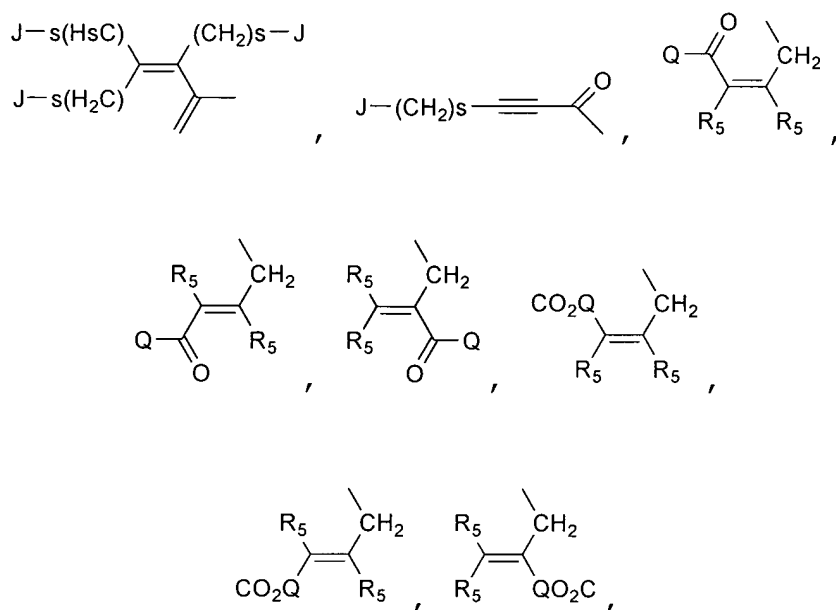
em que Het é opcionalmente mono- ou di- substituído no carbono ou nitrogênio com R_6 , opcionalmente mono- ou di-substituído no carbono com hidróxi, $-N(R_6)_2$, ou $-OR_6$, 10 opcionalmente mono ou di-substituído no carbono com os monovalentes radicais $-(C(R_6)_2)_sOR_6$ ou $-(C(R_6)_2)_sN(R_6)_2$, e opcionalmente mono ou di-substituído em um carbono saturado com divalentes radicais $-O-$ ou $-O(C(R_6)_2)_sO-$;

R_6 é hidrogênio, alquila de 1-6 átomos de carbono, 15 alquenila de 2-6 átomos de carbono, alquinila de 2-6 átomos de carbono, cicloalquila de 1-6 átomos de carbono, carboalquila de 2-7 átomos de carbono, carboxialquila (2-7 átomos de carbono), fenila, ou fenila opcionalmente substituído com um ou mais halogênio, alcóxi de 1-6 átomos de 20 carbono, trifluormetila, amino, alquilamino de 1-3 átomos de carbono, dialquilamino de 2-6 átomos de carbono, nitro, ciano, azido, halometila, alcoximetila de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetila de 2-7 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidróxi, carboxila,

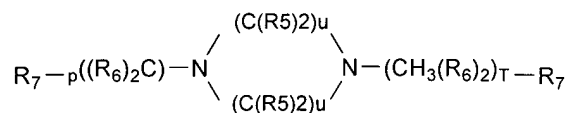
carboalcóxi de 2-7 átomos de carbono, fenóxi, fenila, tiofenóxi, benzoíla, benzila, fenilamino, benzilamino, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono, ou alquila de 1-6 átomos de carbono; com a condição que a fração alquenila ou alquinila seja ligada a um átomo de nitrogênio ou oxigênio através de um átomo de carbono saturado;

R_2 , é selecionado do grupo que consiste em





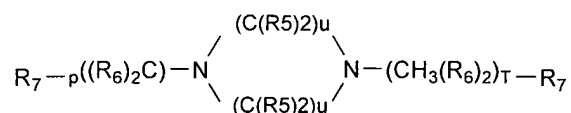
R_3 é independentemente hidrogênio, alquila de 1-6 átomos de carbono, carbóxi, carboalcóxi de 1-6 átomos de carbono, fenila, carboalquila de 2-7 átomos de carbono,



$\text{R}_7-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_\text{s}-$, $\text{R}_7-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_\text{p}-\text{M}-(\text{C}(\text{R}_7)_2)_\text{r}-$, $\text{R}_8\text{R}_9-\text{CH}-\text{M}-$
 5 $(\text{C}(\text{R}_6)_2)_\text{r}-$, $\text{Het}-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_\text{q}-\text{W}-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_\text{r}-$; aminoalquila de 1-6 átomos de carbono, N-alquilaminoalquila de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquila de 3-12 átomos de carbono, N-cicloalquilaminoalquila de 4-12 átomos de carbono, N-cicloalquil-N-alquilaminoalquila de 5-18 átomos de carbono,
 10 N,N-dicicloalquilaminoalquila de 7-18 átomos de carbono, morfolino-N-alquila em que o grupo alquila tem 1-6 átomos de carbono, piperidino-N-alquila em que o grupo alquila tem 1-6 átomos de carbono, N-alquil-piperidino-N-alquila em que qualquer grupo alquila tem 1-6 átomos de carbono;

15 R_5 é independentemente hidrogênio, alquila de 1-6

átomos de carbono, carbóxi, carboalcóxi de 1-6 átomos de carbono, fenila, carboalquila de 2-7 átomos de carbono,



$R_7 - (C(R_6)_2)_s -$, $R_7 - (C(R_6)_2)_p - M - (C(R_6)_2)_r -$, $R_8R_9 - CH - M - (C(R_6)_2)_r -$, ou $Het - (C(R_6)_2)_q - W - (C(R_6)_2)_r -$;

5 R_8 , e R_9 são cada qual, independentemente, $-(C(R_6)_2)_r - NR_6R_6$, ou $-(C(R_6)_2)_r - OR_6$;

J é independentemente hidrogênio, cloro, flúor, ou bromo;

10 Q é alquila de 1-6 átomos de carbono ou hidrogênio;

a=0 ou 1;

g=1-6;

k=0-4;

n é 0-1;

15 m é 0-3;

p=2-4;

q=0-4;

r=1-4;

s=1-6;

20 u=0-4 e v=0-4, em que a soma de u+v é 2-4;

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, desde que quando R_6 for alquenila de 2-7 átomos de carbono ou alquinila de 2-7 átomos de carbono, tal fração alquenila ou alquinila seja ligada a um átomo de nitrogênio ou oxigênio
25 através de um átomo de carbono saturado;

e adicionalmente desde que

quando Y for $-\text{NR}_6-$ e R_7 for $-\text{NR}_6\text{R}_6$ $-\text{N}(\text{R}_6)_3^+$, ou $-\text{NR}_6(\text{OR}_6)$, então $g=2-6$;

quando M for $-\text{O}-$ e R_7 for $-\text{OR}_6$ então $p=1-4$;

5 quando Y for $-\text{NR}_6-$ então $k=2-4$;

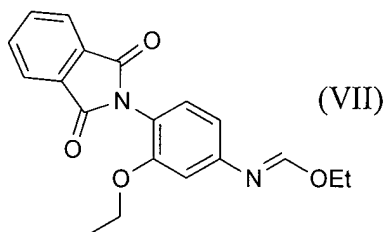
quando Y for $-\text{O}-$ e M ou W for $-\text{O}-$ então $k=1-4$

quando W não for uma ligação com Het ligado através de um átomo de nitrogênio então $q=2-4$, e quando W for uma ligação com Het ligado através de um átomo de
10 nitrogênio e Y for $-\text{O}-$ ou $-\text{NR}_6-$ então $k=2-4$.

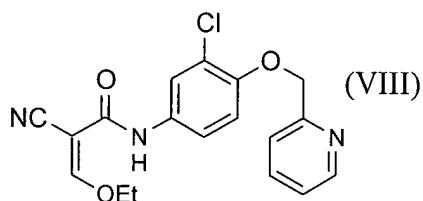
23. Composto, de acordo com as reivindicações 20, 21 e 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o grupo amino protegido é selecionado do grupo que consiste em acetamidas, benzamidas, imidas cíclicas, pirróis, terc-butoxicarbonil
15 amina e benziloxicarbonil amida.

24. Composto, de acordo com a reivindicação 23, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o grupo amino protegido é ftalimida.

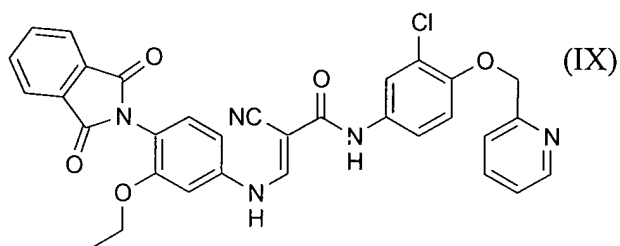
25. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é
20 representado pela fórmula VII:



26. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é representado pela fórmula VIII:

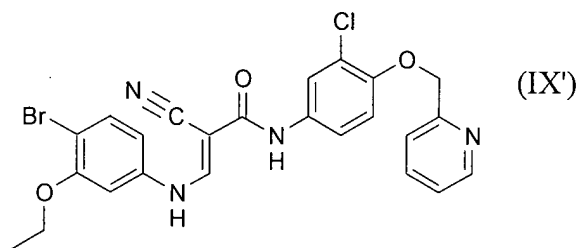


27. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é representado pela fórmula IX:

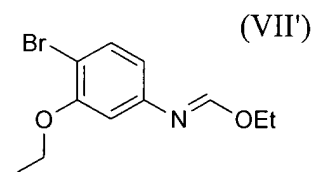


28. Método, de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4, e 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que G1 é um halogênio selecionado do grupo que consiste em F, Cl, Br, ou I.

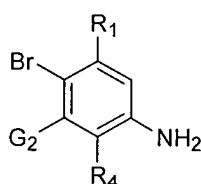
29. Método, de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4, e 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o N-aril-2-propeno da fórmula III é o composto representado pela fórmula IX':



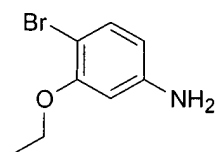
30. Método, de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4 e 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o N- arilformimidato da fórmula I é um composto representado pela fórmula VII':



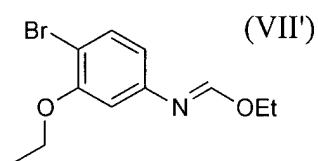
31. Método, de acordo com as reivindicações 3, 4 e 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o arilamina da fórmula XIII é um composto representado pela estrutura:



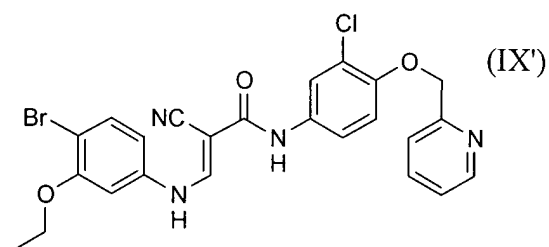
32. Método, de acordo com a reivindicação 31, **5** **CARACTERIZADO** pelo fato de que o arilamina é:



33. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é da fórmula VII':



34. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é da fórmula IX':



PI 0610184-5

RESUMO

"MÉTODO DE PREPARAR UM 3-CIANOQUINOLINA SUBSTITUÍDA;
COMPOSTO REPRESENTADO PELA FÓRMULA I; E COMPOSTO,
REPRESENTADO PELA FÓRMULA II".

5 A presente invenção diz respeito a métodos para
preparar 3-cianoquinolinas substituídas e intermediários
obtidos pelos métodos da presente invenção. Os métodos da
invenção compreendem reagir um N-aril-2-propanimida com
cloreto de fosforila para produzir as 3-cianoquinolinas
10 substituídas. Os métodos adicionalmente compreendem reagir
arilaminas, ortoformatos e metilenos ativos para produzir o
N-aril-2-propenamida.