

(11) Número de Publicação: **PT 1633748 E**

(51) Classificação Internacional:

**C07D 417/12** (2007.10) **C07D 215/54** (2007.10)  
**C07D 413/12** (2007.10) **C07D 403/12** (2007.10)  
**C07D 407/12** (2007.10) **C07D 401/12** (2007.10)  
**C07D 409/12** (2007.10) **C07D 403/14** (2007.10)  
**C07D 407/14** (2007.10) **A61K 31/4706**  
(2007.10)  
**A61K 31/4709** (2007.10) **A61P 11/00**  
(2007.10)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2004.05.19**

(30) Prioridade(s): **2003.05.21 GB 0311688**  
**2003.11.10 GB 0326187**

(43) Data de publicação do pedido: **2006.03.15**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.03.05**  
**098/2008**

(73) Titular(es):

**GLAXO GROUP LIMITED**  
**GLAXO WELLCOME HOUSE BERKELEY**  
**AVENUE GREENFORD MIDDLESEX UB6 ONN**  
**GB**

(72) Inventor(es):

**STEPHEN BARRY GUNTRIP** **GB**  
**IAN ROBERT BALDWIN** **GB**  
**MICHAEL DAVID BARKER** **GB**  
**ANTHONY WILLIAM DEAN** **GB**  
**COLIN DAVID ELDRED** **GB**

(74) Mandatário:

**PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA**  
**RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA** **PT**

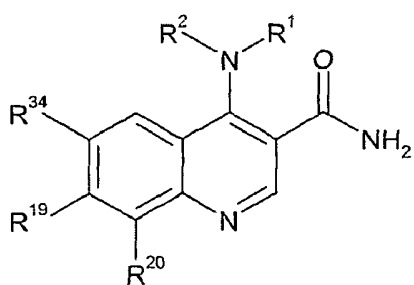
(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE QUINOLINA COMO INIBIDORES DE FOSFODIESTERASE**

(57) Resumo:

## RESUMO

### "DERIVADOS DE QUINOLINA COMO INIBIDORES DE FOSFODIESTERASE"

De acordo com a invenção são proporcionados novos compostos de fórmula (I) ou os seus sais farmacêuticamente aceitáveis, em que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  e  $R^{34}$  são como descritos na descrição, processos para os preparar, formulações que os contêm e a sua utilização em terapia para o tratamento de doenças inflamatórias.



(I)

## DESCRIÇÃO

### "DERIVADOS DE QUINOLINA COMO INIBIDORES DE FOSFODIESTERASE"

A presente invenção refere-se a compostos de quinolina, a processos para a sua preparação, a intermediários utilizáveis nestes processos e a composições farmacêuticas contendo os compostos. A invenção também se refere à utilização dos compostos de quinolina em terapia, por exemplo, como inibidores de fosfodiesterases e/ou para o tratamento e/ou profilaxia de doenças inflamatórias e/ou alérgicas, tais como doença pulmonar obstrutiva crónica (COPD), asma, artrite reumatóide ou rinite alérgica.

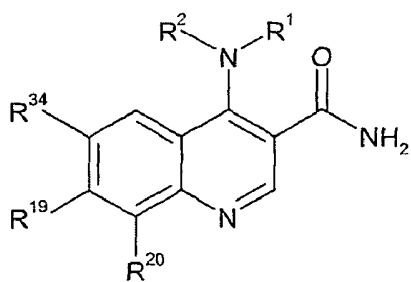
O documento WO 02/20489 A2 (Bristol-Myers-Squibb Company) divulga derivados de 4-aminoquinolina em que o grupo 4-amino  $\text{NR}^4\text{R}^5$  pode representar um grupo amino acíclico em que  $\text{R}^4$  e  $\text{R}^5$  podem, cada, representar independentemente hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo etc.;  $\text{NR}^4\text{R}^5$  pode representar, alternativamente, um grupo heterocíclico alifático. Os compostos são divulgados como inibidores de cGMP-fosfodiesterase especialmente de tipo 5 (PDE5).

O documento EP 0480052 (Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd.) divulga 4-aminoquinolina-3-carboxamidas em que o grupo 4-amino  $\text{NHR}^4$  pode representar um grupo amino em que  $\text{R}^4$  representa fenilo, tetra-hidronaftilo ou naftilo, opcionalmente, substituído com alquilo, halogéneo, alcoxilo etc.; e o grupo 3-carboxamida  $\text{CONR}^2\text{R}^3$  representa um grupo carboxamida primário, secundário ou terciário. Os compostos são divulgados como inibidores da

secreção de ácidos gástricos e como agentes citoprotectores; é também divulgada a inibição da ATPase activada por  $H^+$  e  $K^+$  nas células da parede gástrica.

É desejável encontrar novos compostos que se liguem e, de um modo preferido, inibam a fosfodiesterase de tipo IV (PDE4).

De acordo com a invenção é proporcionado um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável:



(I)

em que:

$R^1$  é

alquilo  $C_{1-6}$ ;

cicloalquilo $C_{3-7}$  ou cicloalquil $C_{3-7}$ (alquil $C_{1-4}$ )- em que o cicloalquilo $C_{3-7}$  está, opcionalmente, substituído com um ou mais substituintes seleccionados de =O e OH;

cicloalquilo $C_{4-7}$  fundido com um anel arilo;

Arilo ou aril(alquil $C_{1-6}$ )- em que o arilo está, opcionalmente, substituído com um ou mais substituintes

seleccionados de alquiloC<sub>1-6</sub>, alquilC<sub>1-6</sub>CONR<sup>6</sup>-, alquilC<sub>1-6</sub>CO-, halogéneo, -CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OH, -OCF<sub>3</sub>, alcoxiC<sub>1-6</sub>-, alcoxiC<sub>1-6</sub>(alquilC<sub>1-4</sub>)-, alcoxiC<sub>1-6</sub>alcoxiC<sub>2-6</sub>-, alcoxiC<sub>1-6</sub>carbonilo, -CN, R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>NCO, R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>N-, R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>NCONR<sup>11</sup>-, HO(CH<sub>2</sub>)<sub>2-6</sub>O-, R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>NSO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, (4-morfolinil)alcoxiloC<sub>2-6</sub>, -NR<sup>14</sup>SO<sub>2</sub>alquiloC<sub>1-6</sub>, ariloxilo, heteroarilo (opcionalmente substituído com alquilC<sub>1-6</sub>), CO<sub>2</sub>H, R<sup>21</sup>R<sup>22</sup>N(alquilC<sub>1-4</sub>)-, alcoxiC<sub>1-6</sub>CONR<sup>23</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, aril(opcionalmente substituído com alquiloC<sub>1-6</sub>);

Arilo fundido com um anel cicloalquiloC<sub>4-7</sub> em que o anel de cicloalquilo está, opcionalmente, substituído com um ou mais =O;

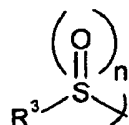
Arilo fundido com um anel heterociclilo em que o anel heterociclilo está, opcionalmente, substituído com um ou mais substituintes seleccionados de =O, -COalquiloC<sub>1-4</sub>, alquiloC<sub>1-4</sub>;

Heteroarilo ou heteroaril(alquilC<sub>1-6</sub>)- em que o heteroarilo está, opcionalmente, substituído com um ou mais substituintes seleccionados de: alquiloC<sub>1-6</sub>, aril(alquilC<sub>1-4</sub>), alcoxiloC<sub>1-6</sub>, halogéneo, alcoxiC<sub>1-6</sub>CO; ou

Heterociclilo opcionalmente fundido com um anel arilo ou heteroarilo;

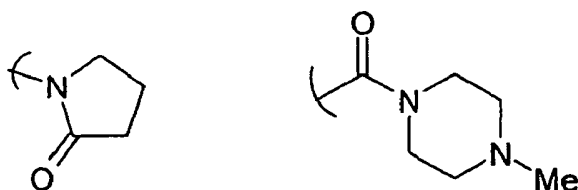
R<sup>2</sup> é hidrogénio ou alquiloC<sub>1-6</sub>;

R<sup>34</sup> é um grupo de fórmula:



em que  $\text{R}^3$  é

alquilo $\text{C}_{1-6}$ , opcionalmente, substituído com um ou mais substituintes seleccionados de  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NR}^{16}\text{COR}^{15}$ ,  $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{24}$ , alcoxio $\text{C}_{1-6}\text{CONR}^{25}-$ ,  $-\text{CONR}^{26}\text{R}^{27}$ , alcoxio $\text{C}_{1-6}-$ , alquilo $\text{C}_{1-6}\text{SO}_2\text{NR}^{33}-$  ou um grupo possuindo uma das seguintes fórmulas estruturais;



cicloalquilo $\text{C}_{3-7}$ ;

Arilo ou aril(alquilo $\text{C}_{1-6}$ )- em que o arilo está, opcionalmente, substituído com um ou mais substituintes seleccionados de alquilo $\text{C}_{1-6}-$ , halogéneo, alcoxio $\text{C}_{1-6}-$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{28}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{OH}$ , aril(opcionalmente substituído com um grupo alcoxilo $\text{C}_{1-6}$ ), heteroarilo,  $-\text{CONR}^{29}\text{R}^{30}$ , cicloalcoxilo $\text{C}_{3-7}$ , cicloalquilo $\text{C}_{3-7}(\text{alcoxio}\text{C}_{1-6})-$ ,  $-\text{CF}_3$ ;

Heteroarilo ou heteroaril(alquilo $\text{C}_{1-6}$ )- em que o heteroarilo está, opcionalmente, substituído com um ou mais grupos alquilo $\text{C}_{1-6}$  ou  $-\text{CONR}^{29}\text{R}^{30}$ ; ou

Heterociclilo, o qual está, opcionalmente, substituído com um ou mais substituintes seleccionados de alquilC<sub>1-6</sub>-, alquilC<sub>1-6</sub>CO-, cicloalquilC<sub>3-7</sub>CO-, heteroarilCO- (opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquilC<sub>1-4</sub>-), alcoxiC<sub>1-6</sub>CO-, arilCO-, R<sup>31</sup>R<sup>32</sup>NCO-, alquilC<sub>1-6</sub>SO<sub>2</sub>-, arilSO<sub>2</sub>-, -heteroarilSO<sub>2</sub> (opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquiloC<sub>1-4</sub> ou alquilC<sub>1-4</sub>CONH-). O heterociclilo está ligado à unidade S(=O)<sub>n</sub> através de um átomo de carbono.

m é 0-6

n é 0, 1 ou 2;

R<sup>19</sup> é hidrogénio ou alquiloC<sub>1-6</sub>:

R<sup>20</sup> é hidrogénio, alquiloC<sub>1-6</sub>, halogéneo ou alcóxiloC<sub>1-6</sub>;

R<sup>4-18</sup>, R<sup>21-25</sup>, R<sup>28</sup> e R<sup>31-33</sup> representam todos independentemente H, alquiloC<sub>1-6</sub>;

R<sup>26</sup> e R<sup>27</sup> representam, independentemente, H, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquiloC<sub>3-7</sub> ou heterociclilo;

R<sup>29</sup> e R<sup>30</sup> representam, independentemente, H, alquiloC<sub>1-6</sub>, opcionalmente, substituído com OH;

R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup>, em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, podem formar um anel heterociclilo;

R<sup>9</sup> e R<sup>10</sup>, em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, podem formar um anel heterociclilo;

$R^{17}$  e  $R^{18}$ , em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, podem formar um anel heterociclilo tal como morfolina;

$R^{21}$  e  $R^{22}$ , em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, podem formar um anel heterociclilo;

$R^{26}$  e  $R^{27}$ , em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, podem formar um anel heterociclilo;

$R^{29}$  e  $R^{30}$ , em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, podem formar um anel heterociclilo tal como morfolina;

$R^{31}$  e  $R^{32}$ , em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, podem formar um anel heterociclilo.

Como aqui utilizado, o termo “alquilo” refere-se a cadeias de hidrocarboneto lineares ou ramificadas contendo o número especificado de átomos de carbono. Por exemplo,  $\text{alquiloC}_{1-6}$  significa uma cadeia alquilo linear ou ramificada contendo, pelo menos, 1 e, no máximo, 6 átomos de carbono. Exemplos de “alquilo” como aqui utilizado incluem, mas não se limitam a metilo etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo e *n*-hexilo. É preferido um grupo  $\text{alquiloC}_{1-4}$ , por exemplo, metilo etilo ou isopropilo. Os referidos grupos alquilo podem estar, opcionalmente, substituídos com um ou mais átomos de flúor, por exemplo, trifluorometilo.

Como aqui utilizado, o termo “alcoxilo” refere-se a um grupo alcoxilo de cadeia linear ou ramificada, por exemplo,

metoxilo etoxilo, prop-1-oxilo, prop-2-oxilo, but-1-oxilo, but-2-oxilo, 2-metilprop-1-oxilo, 2-metilprop-2-oxilo, pentoxilo ou hexiloxilo. É preferido um grupo alcoxiloC<sub>1-4</sub>, por exemplo metoxilo ou etoxilo. Os referidos grupos alcoxilo podem estar, opcionalmente, substituídos com um ou mais átomos de flúor, por exemplo, trifluorometoxilo.

Como aqui utilizado, o termo "cicloalquilo" refere-se a um anel de hidrocarboneto não aromático contendo o número especificado de átomos de carbono. Por exemplo, cicloalquiloC<sub>3-7</sub> significa um anel não aromático contendo, pelo menos, três e, no máximo, sete átomos de carbono endocíclicos. Exemplos de "cicloalquilo" como aqui utilizado incluem, mas não se limitam a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo e ciclo-heptilo. É preferido um grupo cicloalquiloC<sub>3-6</sub>, por exemplo ciclopentilo ou ciclo-hexilo.

Quando aqui utilizado, o termo "arilo" refere-se excepto se definido de outro modo, a um sistema de anel carbocíclico aromático mono- ou bicíclico, contendo até 10 átomos de carbono no sistema de anel, por exemplo, fenilo ou naftilo, opcionalmente fundido com um anel cicloalquiloC<sub>4-7</sub> ou heterociclilo.

Como aqui utilizado, os termos "anel de heteroarilo" e "heteroarilo" referem-se excepto se definido de outro modo, a um anel heterocíclico aromático monocíclico de cinco a sete membros contendo um ou mais heteroátomos seleccionados de oxigénio, azoto e enxofre. Num aspecto particular, um tal anel contém 1-3 heteroátomos. De um modo preferido, o anel de heteroarilo tem cinco ou seis átomos endocíclicos. Exemplos de anéis heteroarilo incluem, mas não se limitam a furilo, tienilo, pirrolilo,

oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo e triazinilo. Os termos “anel heteroarilo” e “heteroarilo” referem-se, também, a sistemas de anéis heterocíclicos aromáticos bicíclicos fundidos contendo, pelo menos, um heteroátomo seleccionado de oxigénio, azoto e enxofre, de um modo preferido desde 1-4 heteroátomos, de um modo mais preferido desde 1 a 3 heteroátomos. De um modo preferido, os anéis fundidos têm, cada, independentemente cinco ou seis átomos endocíclicos. Exemplos de anéis aromáticos fundidos incluem, mas não se limitam a quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, naftiridinilo, indolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzoxadiazolilo e benzotiadiazolilo. O heteroarilo pode ligar-se ao resto da molécula através de qualquer átomo com uma valência livre.

Como aqui utilizado, o termo “heterociclilo” refere-se a um anel saturado ou insaturado não aromático monocíclico de três até sete membros, contendo, pelo menos, um heteroátomo seleccionado de oxigénio, azoto e enxofre. Num aspecto particular, um tal anel contém 1 ou 2 heteroátomos. De um modo preferido, o anel heterociclilo tem cinco ou seis átomos endocíclicos. Exemplos de grupos heterociclilo incluem, mas não se limitam a aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, diazepinilo, azepinilo, tetra-hidrofuranilo, tetra-hidropiranilo e 1,4-dioxanilo.

Como aqui utilizado, os termos “halogéneo” ou “halo” referem-se a flúor, cloro, bromo e iodo. Os halogéneos preferidos são flúor, cloro e bromo. Os halogéneos particularmente preferidos são flúor e cloro.

Como aqui utilizado, o termo “opcionalmente” significa que o(s) evento(s) descrito(s) a seguir pode(m) ou não ocorrer e inclui(em) evento(s) que ocorre(m) e evento(s) que não ocorre(m).

Como aqui utilizado, o termo “substituído” refere-se à substituição com o substituinte ou substituintes nomeados, sendo permitidos graus de substituição múltiplos excepto se indicado de outro modo. Quando são mencionados um ou mais substituintes, isto referir-se-á, por exemplo, a 1 até 4 substituintes e de um modo preferido, a 1 ou 2 substituintes.

Numa forma de realização,  $R^1$  é seleccionado de:

cicloalquilo  $C_{3-7}$  em particular ciclo-hexilo;

Arilo, opcionalmente, substituído com um ou mais substituintes seleccionados de: alquilo $C_{1-6}$ , halogéneo, alcoxilo $C_{1-6}$ , alcoxi $C_{1-6}$ (alquil $C_{1-4}$ )-, -CN,  $-(CH_2)_mOH$ ,  $-CF_3$ , alcoxi $C_{1-6}$ alcoxi $C_{2-6}$ -,  $R^4R^5NCO$ , alquil $C_{1-6}CONR^6$ -,  $R^7R^8N$ -, alcoxi $C_{1-6}$ carbonilo,  $HO(CH_2)_{2-6}O$ -, alquil $C_{1-6}CO$ -, heteroarilo (opcionalmente substituído com alquilo $C_{1-6}$ ) em particular oxazolilo, pirazolilo ou 1,2,4-oxadiazolilo;

Aril(alquilo $C_{1-2}$ ), em que o arilo está, opcionalmente, substituído com -OH;

Arilo fundido com um anel cicloalquilo C<sub>5-8</sub> em que o cicloalquilo está, opcionalmente, substituído com (=O);

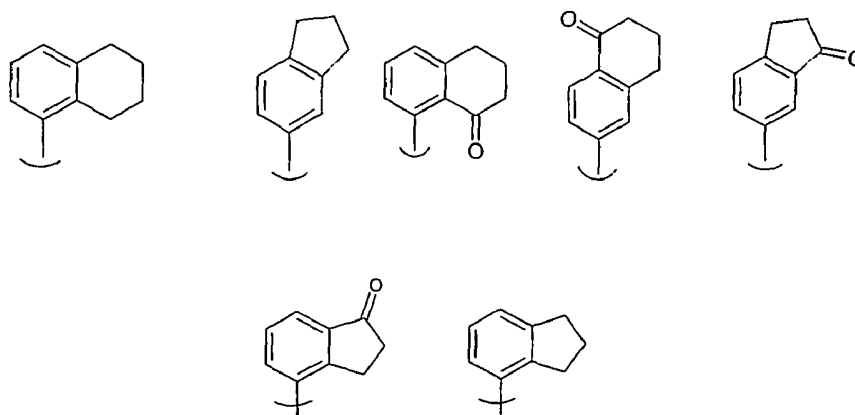
Arilo fundido com um anel heterociclilo em que o anel heterociclilo está, opcionalmente, substituído com um ou mais substituintes seleccionados de =O, alquiloC<sub>1-4</sub>;

Heteroarilo, opcionalmente, substituído com um ou mais grupos alquiloC<sub>1-6</sub>, halogéneo (em particular, cloro ou flúor) ou alcoxiloC<sub>1-6</sub>, em particular em que heteroarilo representa benzotiazolilo, benzisoxazolilo, benzimidazolilo, indazolilo, piridilo e pirazolilo;

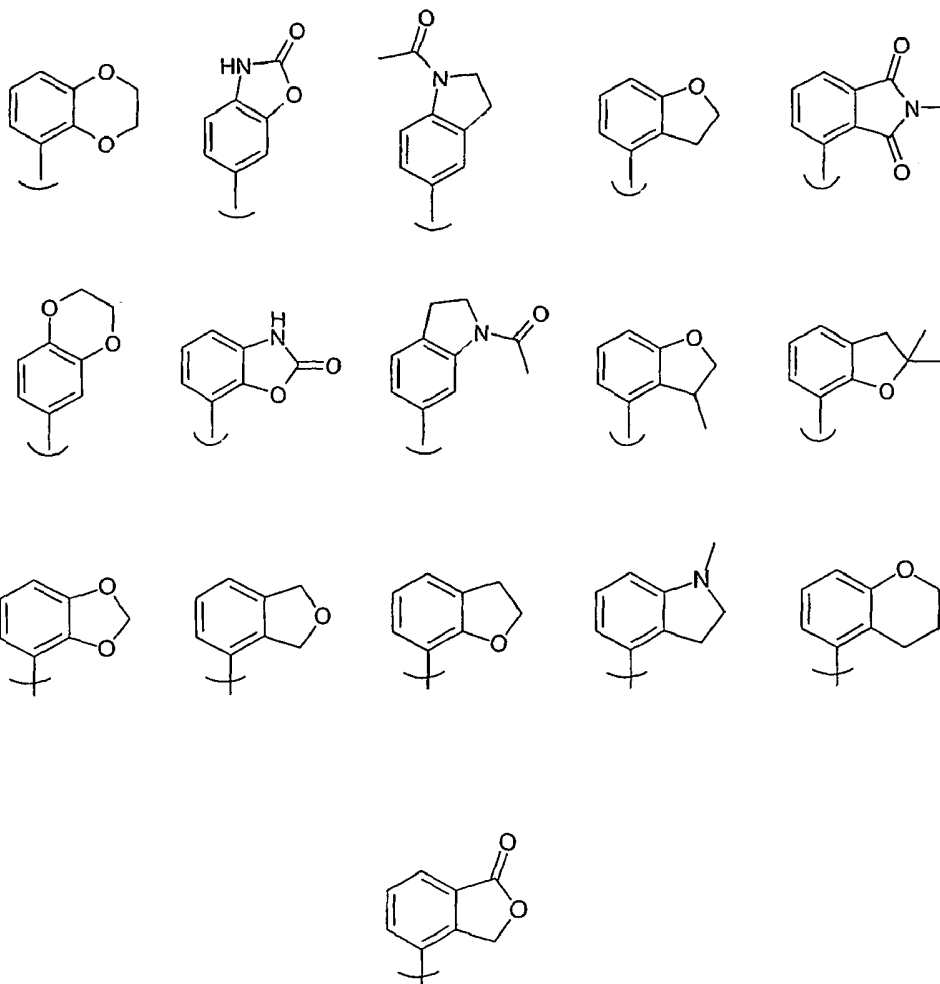
Heteroaril(alquiloC<sub>1-2</sub>), em que o heteroarilo está, opcionalmente, substituído com um ou mais grupos alquiloC<sub>1-6</sub>, em particular em que heteroarilo representa piridilo, pirazolilo; ou

Heterociclilo em particular tetra-hidropiraniilo.

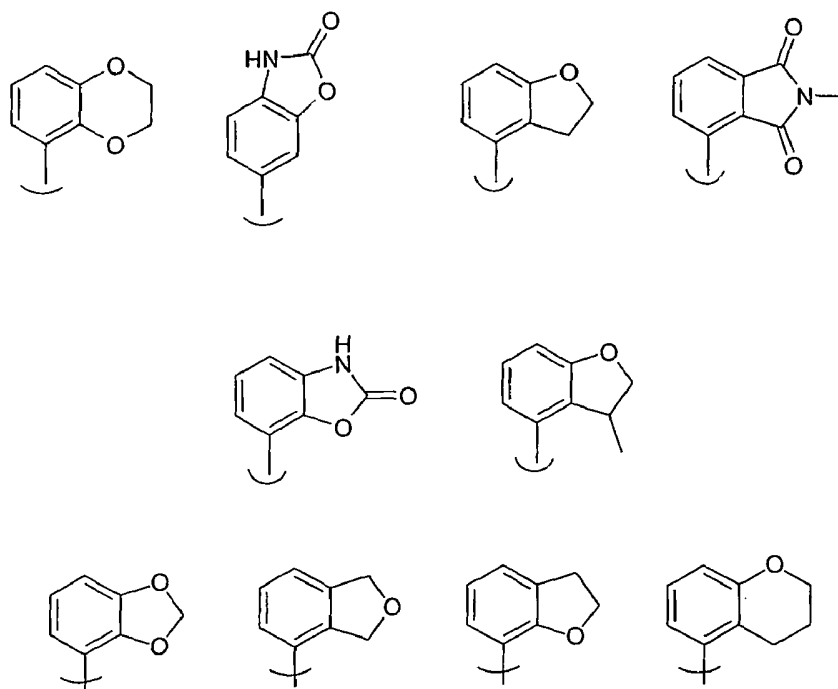
Exemplos de arilos fundidos com um anel de cicloalquiloC<sub>5-6</sub> adequados incluem:



Exemplos de arilos fundidos com anéis heterociclilo adequados incluem:



Os seguintes arilos fundidos com anéis heterociclilo são outras formas de realização:



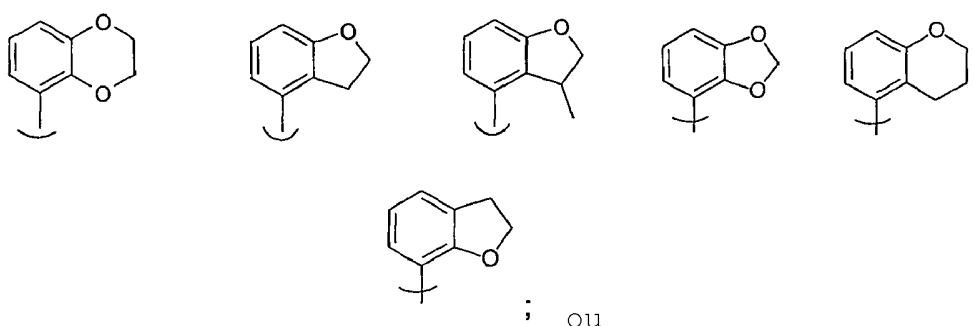
Noutra forma de realização,  $R^1$  é seleccionado de:

Arilo, opcionalmente, substituído com um ou mais substituintes seleccionados de: metilo etilo, flúor, cloro, -CN, -CH<sub>2</sub>OH, -OMe, -OH, -NMe<sub>2</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, -CF<sub>3</sub>, -COMe, 1,2,4-oxadiazolilo substituído com metilo; grupos arilo substituídos particulares incluem; 3-(metiloxi)fenilo, 3-metilfenilo, 3-cianofenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-fluoro-3-(metiloxi)fenilo, 3-acetilfenilo, 4-hidroxi-3-(metiloxi)fenilo, 2-fluoro-3-clorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo;

Arilo fundido com um anel de ciclo-hexano ou ciclopentano em que o anel de ciclopentano está, opcionalmente, substituído com (=O); em particular, os seguintes sistemas fundidos:



Arilo fundido com um anel heterociclilo, opcionalmente, substituído com metilo; em particular os seguintes sistemas de arilo fundido com um anel heterociclilo:

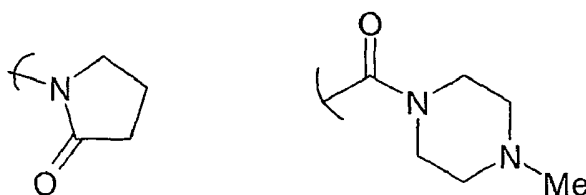


Heteroarilo, opcionalmente, substituído com um ou mais grupos metilo etilo, flúor, cloro ou metoxilo; em particular um grupopiridilo, benzimidazolilo, pirazolilo ou indazolilo, opcionalmente, substituído com um ou mais grupos metilo etilo, flúor, cloro ou metoxilo; de um modo preferido 1-metil-1H-benzimidazolil-6-ilo, 1-metil-1H-indazol-6-ilo, 5-(metiloxi)-3-piridinilo, 3-piridinilo, 1-etil-1H-pirazol-5-ilo, 5-metil-3-piridinilo, 1,3-benzotiazol-6-ilo, 5-fluoro-3-piridinilo ou 5-cloro-3-piridinilo.

Numa forma de realização,  $R^2$  é hidrogénio.

Numa forma de realização  $R^3$  é seleccionado de:

alquiloC<sub>1-6</sub> o qual está, opcionalmente, substituído com um ou mais substituintes seleccionados de -NR<sup>16</sup>COR<sup>15</sup>; OH-, alcoxiC<sub>1-6</sub>CONR<sup>25</sup>-, -CONR<sup>28</sup>R<sup>27</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>24</sup>, alcoxiC<sub>1-6</sub>; ou um grupo possuindo uma das seguintes fórmulas estruturais:



cicloalquiloC<sub>3-7</sub>;

Arilo, opcionalmente, substituído com um ou mais substituintes seleccionados de alquilC<sub>1-6</sub>-, halogéneo-, alcoxiC<sub>1-6</sub>-, -CO<sub>2</sub>R<sup>28</sup>, -OH, -CONR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>, cicloalcoxiC<sub>3-7</sub>, cicloalquilC<sub>3-7</sub>(alcoxiC<sub>1-6</sub>);

Aril(alquiloC<sub>1</sub>), em que o arilo está, opcionalmente, substituído com um ou mais grupos alcoxiC<sub>1-6</sub>;

Heteroarilo ou heteroaril(alquiloC<sub>1-6</sub>), os quais estão, opcionalmente, substituídos com um ou mais grupos alquiloC<sub>1-6</sub> ou -CONR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>; ou

Heterociclilo, o qual está, opcionalmente, substituído com um ou mais substituintes seleccionados de alquilC<sub>1-6</sub>-, alquilC<sub>1-6</sub>CO-, cicloalquilC<sub>3-7</sub>CO-, heteroarilCO- (opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquilC<sub>1-4</sub>-), alcoxiC<sub>1-6</sub>CO-, arilCO-, alquilC<sub>1-6</sub>SO<sub>2</sub>-.

Numa forma de realização alternativa R<sup>3</sup> é seleccionado de:

metilo etilo, n-propilo, *terc*-butilo, isopropilo,  
MeCONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Me<sub>2</sub>NCO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-;

Ciclopentilo;

Arilo, opcionalmente, substituído com um ou mais grupos metoxilo, metilo, -CONH<sub>2</sub> ou -CONMe<sub>2</sub>; em particular: 4-(metiloxi)fenilo, fenilo, 3-[(dimetilamino)carbonil]fenilo, 4-metilfenilo, 3-[(metiloxi)carbonil]fenilo, 3,4-bis(metiloxi)fenilo, 3,4,5-tris(metiloxi)fenilo, 3-(etiloxi)fenilo;

Heterociclilo o qual está, opcionalmente, substituído com um ou mais substituintes seleccionados de MeCO-, ciclopropilCO, 2-furilCO- ou MeSO<sub>2</sub>-; em particular em que o grupo heterociclilo é tetra-hidropiran-4-ilo; um tetra-hidrofuran-3-ilo; ou piperidinilo substituído com um ou mais substituintes seleccionados de MeCO-, ciclopropilCO, 2-furilCO- ou MeSO<sub>2</sub>- em especial 1-acetil-4-piperidinilo, 1-(2-furanilcarbonil)-4-piperidinilo, 1-(ciclopropilcarbonil)-4-piperidinilo;

Heteroarilo em que o heteroarilo representa 3-piridilo o qual está, opcionalmente, substituído com CONMe<sub>2</sub> em especial 5-[(dimetilamino)carbonil]-3-piridinilo.

Numa forma de realização R<sup>9</sup> e R<sup>10</sup> em conjunto com o azoto ao qual estão ligados representam 4-morfolinilo.

Numa forma de realização R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>11-16</sup> e R<sup>21-25</sup> e R<sup>28-33</sup> são independentemente seleccionados de hidrogénio e metilo.

Numa forma de realização  $R^{26}$  e  $R^{27}$  são independentemente seleccionados de hidrogénio, metilo, ciclopropilo ou 4-tetrahidropiraniilo; ou  $R^{26}$  e  $R^{27}$  em conjunto com o azoto ao qual estão ligados formam um anel heterociclilo em particular, pirrolidinilo ou morfolinilo.

Numa forma de realização  $R^{19}$  é hidrogénio, alquilo $C_{1-6}$  ou  $MeSO_2-$ . Noutra forma de realização  $R^{19}$  é hidrogénio ou metilo em especial hidrogénio.

Numa forma de realização,  $R^{20}$  é hidrogénio, halogéneo ou alquilo $C_{1-6}$ . Alternativamente,  $R^{20}$  é hidrogénio, cloro, flúor, metilo ou etilo. Numa outra forma de realização,  $R^{20}$  é metilo etilo ou cloro.

Numa forma de realização  $m$  é 0 ou 1.

Numa forma de realização  $n$  é 1 ou 2 em especial 2.

Deverá entender-se que a presente invenção abrange todas as combinações de grupos substituintes referidos acima.

Deverá entender-se que a presente invenção abrange todas as combinações de grupos particulares e preferidos descritos acima.

Compostos particulares, de acordo com a invenção, incluem os mencionados nos exemplos e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Os exemplos específicos os quais podem ser mencionados incluem:

Exemplo 7: 4-((3-metilfenil)amino)-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida,

Exemplo 8: 4-[(3-cianofenil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida,

Exemplo 20: 4-(2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-ilamino)-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida,

Exemplo 27: 4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida,

Exemplo 32: 4-{[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino}-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida,

Exemplo 35: 4-[(3-clorofenil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida,

Exemplo 43: 4-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-6-(fenilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida,

Exemplo 45: 4-[(1-metil-1H-benzimidazol-6-il)amino]-6-(fenilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida,

Exemplo 52: 4-[(3-cianofenil)amino]-6-(fenilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida,

Exemplo 66: 4-(2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-ilamino)-6-(fenilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida,

Exemplo 74: 4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-(fenilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida,

Exemplo 89: 6-(ciclopentilsulfonil)-4-[(3-fluorofenil)amino]-3-quinolinacarboxamida,

Exemplo 128: 4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-6-[[4-(metiloxi)fenil]sulfonil]-3-quinolinacarboxamida,

Exemplo 129: 6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-3-quinolinacarboxamida,

Exemplo 130: 6-[[2-(acetilamino)etil]sulfonil]-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-3-quinolinacarboxamida.

Exemplo 133: 6-[(1,1-dimetiletil)tio]-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-3-quinolinacarboxamida,

Exemplo 135: 6-[[2-(acetilamino)etil)tio]-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-3-quinolinacarboxamida,

Exemplo 163: 4-[(1-metil-1H-indazol-6-il)amino]-6-(fenilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida,

Exemplo 167: 4-[[4-hidroxi-3-(metiloxi)fenil]amino]-6-(fenilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida,

Exemplo 174: 4-[(3-acetilfenil)amino]-6-(fenilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida,

Exemplo 184: 8-metil-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-6-(fenilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida,

Exemplo 185: 4-[[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino]-8-metil-6-(fenilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida,

Exemplo 186: 7-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida,

Exemplo 265: 8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-quinolinacarboxamida,

Exemplo 266: 4-(2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-quinolinacarboxamida,

Exemplo 267: 4-[(3-acetilfenil)amino]-8-metil-6-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 268: 8-metil-4-[(1-metil-1H-indazol-6-il)amino]-6-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 269: 4-(2,3-di-hidro-1,4-benzodioxin-5-ilamino)-8-metil-6-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 270: 4-[(3-clorofenil)amino]-8-metil-6-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 271: 4-[(3-cianofenil)amino]-8-metil-6-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 272: 4-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-8-metil-6-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 273: 4-[(3-fluorofenil)amino]-8-metil-6-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 285: 4-(2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-[(4-metilfenil)sulfonil]-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 287: 8-metil-4-[(1-metil-1H-indazol-6-il)amino]-6-[(4-metilfenil)sulfonil]-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 292: 8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-[(4-metilfenil)sulfonil]-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 294: 4-{[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino}-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 303: 8-metil-4-[(1-metil-1H-indazol-6-il)amino]-6-(fenilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 307: 4-(2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 308: 8-metil-6-(metilsulfonil)-4-(3-piridinilamino)-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 309: 8-metil-4-[(1-metil-1H-indazol-6-il)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 311: 4-[(3-fluorofenil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 312: 4-[(3-cianofenil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 315: 4-[(1-etil-1H-pirazol-5-il)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 316: 8-metil-4-{[5-(metiloxi)-3-piridinil]amino}-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 317: 8-metil-4-[(5-metil-3-piridinil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 369: 8-cloro-4-[(3-metilfenil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 370: 8-cloro-4-{[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino}-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 371: 8-cloro-4-(2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-ilamino)-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 372: 8-cloro-4-[(3-cianofenil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 373: 8-cloro-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 374: 8-cloro-4-[(1-metil-1*H*-indazol-6-il)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 379: 3-[(3-(aminocarbonil)-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-quinolinil)sulfonil]benzoato de metilo

Exemplo 380: 6-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 381: cloridrato de 8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-{[3,4,5-tris(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 382: 6-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 383: 6-{[3-(etiloxi)fenil]sulfonil}-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 392: 6-{2-(acetilamino)etil]sulfonil}-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolinacarboxamida,

Exemplo 399: 6-({3-[(dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolinacarboxamida,

Exemplo 400: 6-({3-[(dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolinacarboxamida,

Exemplo 408: 4-[(3-cianofenil)amino]-6-({3-[(dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-8-metil-3-quinolinacarboxamida,

Exemplo 409: 6-({3-[(dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-8-metil-4-[(1-metil-1H-benzimidazol-6-il)amino]-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 414: 4-(2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-ilamino)-6-({3-[(dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-8-metil-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 426: 6-[(1-acetil-4-piperidinil)sulfonil]-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 442: 6-{[1-(2-furanilcarbonil)-4-piperidinil]sulfonil}-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 443: 4-[(3-cianofenil)amino]-6-{[1-(2-furanilcarbonil)-4-piperidinil]sulfonil}-8-metil-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 445: 6-{[1-(ciclopropilcarbonil)-4-piperidinil]sulfonil}-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 446: 4-(2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-ilamino)-6-{[1-(2-furanilcarbonil)-4-piperidinil]sulfonil}-8-metil-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 447: 6-{[1-(ciclopropilcarbonil)-4-piperidinil]sulfonil}-4-(2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 451: 6-[1-acetil-4-piperidinil)sulfonil]-4-{[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino}-8-metil-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 457: 4-(2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-({2-[(metilsulfonil)amino]etil}sulfonil)-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 459: 6-{[1-(2-furanilcarbonil)-4-piperidinil]sulfonil}-8-metil-4-[(1-metil-1*H*-benzimidazol-6-il)amino]-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 475: 6-{[3-(dimetilamino)-3-oxopropil]sulfonil}-4-{[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino}-8-metil-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 500: 4-[(2,3-difluorofenil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 501: 4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 502: 4-[(3,5-difluorofenil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 539: 4-[(5-fluoro-3-piridinil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 540: 4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 546: cloridrato de 6-({5-[(dimetilamino)carbonil]-3-piridinil}sulfonil)-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}3-quinolinacarboxamida

Exemplo 579: 8-metil-6-[(1-metiletil)sulfonil]-4-(3-piridinilamino)-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 580: 6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-8-metil-4-(3-piridinilamino)-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 584: 4-[(1-etil-1H-pirazol-5-il) amino]-8-metil-6-[(1-metiletil) sulfonil]-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 585: 6-[(1,1-dimetiletil) sulfonil]-4-[(1-etil-1H-pirazol-5-il) amino]-8-metil-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 588: 4-(2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-(metilsulfinil)-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 590: 4-[(5-cloro-3-piridinil) amino]-6-[(1,1-dimetiletil) sulfonil]-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 591: 8-etil-4-{[4-fluoro-3-(metiloxi) fenil] amino}-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 592: 8-etil-4-[(3-fluorofenil) amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 593: 4-[(3-cianofenil) amino]-8-etil-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 598: 8-etil-4-[(1-metil-1H-indazol-6-il) amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 599: 4-(2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-etil-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 600: 8-etil-6-(metilsulfonil)-4-(3-piridinilamino)-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 624: 4-(2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-fluoro-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 666: 8-cloro-4-[(5-cloro-3-piridinil) amino]-6-(etilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 667: 8-cloro-4-[(5-cloro-3-piridinil) amino]-6-(propilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 668: 8-cloro-4-[(5-cloro-3-piridinil) amino]-6-[(1-metiletil) sulfonil]-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 669: 8-cloro-4-[(5-cloro-3-piridinil) amino]-6-[(1,1-dimetiletil) sulfonil]-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 670: 4-[(5-cloro-3-piridinil) amino]-8-metil-6-[(1-metiletil) sulfonil]-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 671: 6-(etilsulfonil)-4-[(5-fluoro-3-piridinil) amino]-8-metil-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 674: 6-[(1,1-dimetiletil) sulfonil]-4-[(5-fluoro-3-piridinil) amino]-8-metil-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 676: 8-cloro-4-[(5-fluoro-3-piridinil) amino]-6-[(1-metiletil) sulfonil]-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 677: 8-cloro-6-[(1,1-dimetiletil) sulfonil]-4-[(5-fluoro-3-piridinil) amino]-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 678: 4-[(5-cloro-3-piridinil) amino]-6-(etilsulfonil)-8-metil-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 679: 4-[(5-cloro-3-piridinil) amino]-8-metil-6-(propilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida

Exemplo 680: 4-[(5-cloro-3-piridinil) amino]-6-[(1,1-dimetiletil) sulfonil]-8-metil-3-quinolinacarboxamida

e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Os compostos preferidos incluem:

8-metil-4-{[3-(metiloxi) fenil] amino}-6-{[4-(metiloxi) fenil] sulfonil}-3-quinolinacarboxamida,

4-(2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-il amino)-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida

8-metil-4-[(1-metil-1*H*-indazol-6-il) amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida,

4-[(3-cianofenil) amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida,

8-metil-4-[(5-metil-3-piridinil) amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida

cloridrato de 6-({3-[(dimetilamino) carbonil] fenil}-sulfonil)-8-metil-4-{[3-(metiloxi) fenil] amino}-3-quinolinacarboxamida

6-({3-[(dimetilamino) carbonil] fenil} sulfonil)-4-{[3-(metiloxi) fenil] amino}-3-quinolinacarboxamida,

4-[(3-cianofenil) amino]-6-({3-[(dimetilamino) carbonil] fenil} sulfonil)-8-metil-3-quinolinacarboxamida,

4-(2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-ilamino)-6-{[1-(2-furanilcarbonil)-4-piperidinil]sulfonil}-8-metil-3-quinolinacarboxamida

4-(2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-({2-[(metilsulfonil)amino]etil}sulfonil)-3-quinolinacarboxamida

4-[(3,5-difluorofenil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida

cloridrato de 6-({5-[(dimetilamino)carbonil]-3-piridinil}sulfonil)-8-metil-4-{{3-(metiloxi)fenil}amino}-3-quinolinacarboxamida

4-[(1-etil-1H-pirazol-5-il)amino]-8-metil-6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-quinolinacarboxamida

6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-4-[(5-fluoro-3-piridinil)amino]-8-metil-3-quinolinacarboxamida

8-cloro-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-4-[(5-fluoro-3-piridinil)amino]-3-quinolinacarboxamida

e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Os sais dos compostos da presente invenção também estão abrangidos no âmbito da invenção. Devido à sua utilização potencial em medicina, os sais dos compostos de fórmula (I) são de um modo preferido, sais farmaceuticamente aceitáveis. Os sais farmaceuticamente aceitáveis adequados, podem incluir os sais de adição de ácido ou base. Um sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável pode ser preparado pela reacção de

um composto de fórmula (I) com um ácido inorgânico ou orgânico adequado (tais como ácido bromídrico, clorídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, tartárico, benzóico, *p*-toluenossulfónico, metanossulfónico ou naftalenossulfónico), opcionalmente num solvente adequado, tal como um solvente orgânico, para dar o sal o qual é geralmente isolado, por exemplo, por cristalização e filtração. Um sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável de um composto de fórmula (I) pode ser, por exemplo, um sal de bromidrato, cloridrato, sulfato, nitrato, fosfato, succinato, maleato, acetato, fumarato, citrato, tartarato, benzoato, *p*-toluenossulfonato, metanossulfonato ou naftalenossulfonato. Um sal de adição de base farmacêuticamente aceitável pode ser preparado pela reacção de um composto de fórmula (I) com uma base inorgânica ou orgânica adequada, opcionalmente num solvente adequado, tal como um solvente orgânico, para dar o sal de adição de base, o qual é geralmente isolado, por exemplo, por cristalização e filtração. Pode utilizar-se outros sais não farmacêuticamente aceitáveis e. g. oxalatos ou trifluoroacetatos, por exemplo no isolamento de compostos da invenção e estão incluídos no âmbito desta invenção. A invenção inclui dentro do seu âmbito todas as formas estequiométricas e não estequiométricas dos sais dos compostos de fórmula (I).

Também estão incluídos no âmbito da invenção todos os solvatos, hidratos e complexos de compostos e sais da invenção.

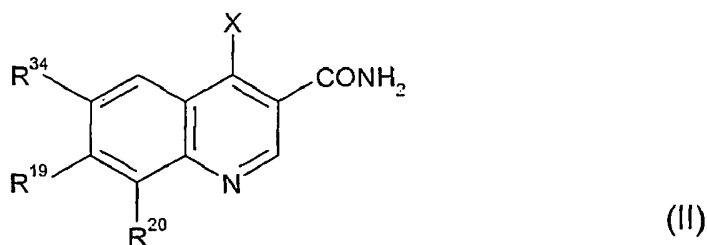
Determinados compostos de fórmula (I) podem existir em formas estereoisoméricas (e. g., podem conter um ou mais átomos de carbono assimétricos ou podem exhibir isomerismo *cis-trans*). Os estereoisómeros individuais (enantiómeros e diastereómeros) e as suas misturas estão incluídos no âmbito da presente invenção.

A presente invenção também abrange os isômeros individuais dos compostos representados pela fórmula (I) como misturas com os seus isômeros nos quais um ou mais centros quirais estão invertidos. Analogamente, compreende-se que os compostos de fórmula (I) podem existir em formas tautoméricas diferentes das representadas na fórmula e estas também estão incluídas no âmbito da presente invenção.

Os compostos desta invenção podem ser preparados por uma diversidade de métodos, incluindo química corrente. Qualquer variável anteriormente definida continuará a ter o significado anteriormente definido excepto se indicado de outro modo. Os métodos de síntese gerais ilustrativos são descritos abaixo e em seguida, são preparados compostos específicos da invenção nos Exemplos de trabalho.

#### Processo a

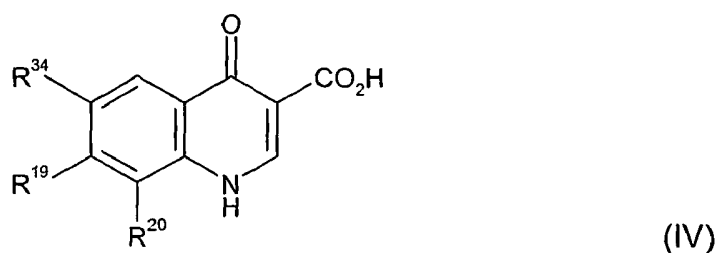
Os compostos de fórmula (I), em que  $R^{34}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^1$  e  $R^2$  são como definidos acima, podem ser preparados a partir de compostos de fórmula II;



em que  $R^{34}$ ,  $R^{19}$  e  $R^{20}$  são como definidos acima, e X representa um átomo de halogéneo, por tratamento com uma amina de fórmula  $R^1R^2NH$  em que  $R^1$  e  $R^2$  são como definidos acima.

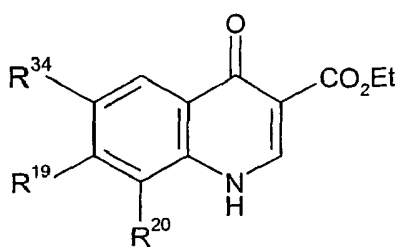
As condições adequadas para o processo a) incluem agitação num solvente adequado, tal como acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida ou etanol, a uma temperatura adequada, tal como entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do solvente, por exemplo, a 80 °C, opcionalmente na presença de uma base adequada, tal como *N,N*-diisopropiletilamina ou na presença de um catalisador ácido tal como o sal de uma base de tipo amina, tal como cloridrato de piridina. Alternativamente, o processo a) pode ser realizado sob radiação de microondas, a uma potência adequada, tal como 100-30 W, por exemplo, a 150 W, num solvente adequado, tais como *N*-metil-2-pirrolidinona ou *N,N*-dimetilformamida, a uma temperatura adequada, tal como 60-200 °C, por exemplo, a 150 °C.

Os compostos de fórmula (II), em que  $R^{34}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  e X são como definidos acima, podem ser preparados a partir de compostos de fórmula (IV);



em que  $R^{34}$ ,  $R^{19}$  e  $R^{20}$  são como definidos acima, por tratamento com um agente de cloração adequado, tal como cloreto de tionilo, na presença de um catalisador adequado, tal como *N,N*-dimetilformamida, seguido de tratamento com amónia em condições adequadas, tal como amónia 880, à temperatura ambiente.

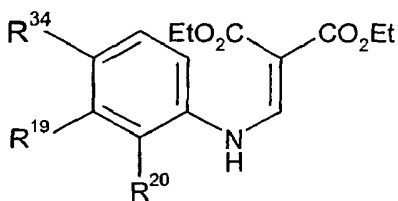
Os compostos de fórmula (IV), em que  $R^{34}$ ,  $R^{19}$  e  $R^{20}$  são como definidos acima, podem ser preparados a partir de compostos de fórmula (V);



(V)

em que  $R^{34}$ ,  $R^{19}$  e  $R^{20}$  são como definidos acima, por hidrólise com uma base adequada, tal como hidróxido de sódio aquoso, num solvente adequado, tal como etanol, a uma temperatura adequada, tal como a temperatura ambiente.

Os compostos de fórmula (V), em que  $R^{34}$ ,  $R^{19}$  e  $R^{20}$  são como definidos acima podem ser preparados a partir de compostos de fórmula (VI);

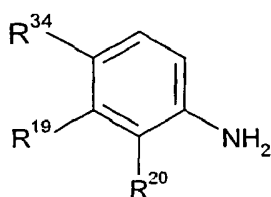


(VI)

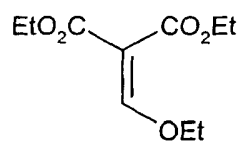
em que  $R^{34}$ ,  $R^{19}$  e  $R^{20}$  são como definidos acima, aquecendo num solvente adequado, tal como éter difenílico, a uma temperatura adequada, tal como 200-300 °C, por exemplo, a 250 °C. A preparação de compostos de fórmulas (IV), (V) e (VI), em que  $R^{34}$  representa  $\text{MeSO}_2-$ ,  $R^{19}$  representa H e  $R^{20}$  representa H foi

anteriormente descrita no pedido de patente WO 02/068394 A1 (Glaxo Group Limited).

Os compostos de fórmula (VI), em que  $R^{34}$ ,  $R^{19}$  e  $R^{20}$  são como definidos acima podem ser preparados a partir de compostos de fórmula (VII), em que  $R^{34}$ ,  $R^{19}$  e  $R^{20}$  são como definidos acima, e do composto de fórmula (VIII);



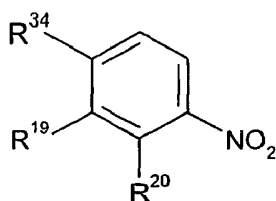
(VII)



(VIII)

As condições adequadas incluem aquecimento em conjunto de compostos de fórmulas (VII) e (VIII) num solvente adequado, tal como etanol ou na ausência de solvente, a uma temperatura adequada, tal como 60-100 °C, por exemplo, a 80 °C.

Os compostos de fórmula (VII), em que  $R^{34}$ ,  $R^{19}$  e  $R^{20}$  são como definidos acima podem ser preparados por redução de compostos de fórmula (XIV), em que  $R^{34}$ ,  $R^{19}$  e  $R^{20}$  são como definidos acima;

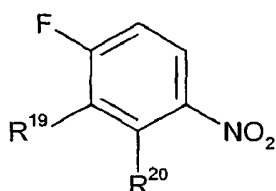


(XIV)

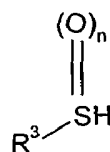
as condições adequadas, quando  $n = 1$  ou  $2$ , incluem hidrogenação catalítica com hidrogénio e um catalisador adequado, tal como paládio sobre carvão, num solvente adequado, tal como ácido

acético. As condições adequadas quando  $n = 0$  incluem redução com um agente redutor tal como ferro em ácido acético diluído, a uma temperatura adequada, tal como 85-90 °C.

Os compostos de fórmula (XIV), em que  $R^{34}$  representa  $R^3S(=O)_n-$ ,  $R^{19}$  representa hidrogénio ou alquilo $C_{1-6}$ ,  $n$  é 0 ou 2 e  $R^{20}$  é como definido acima, podem ser preparados a partir de compostos de fórmula (XV), em que  $R^{19}$  representa hidrogénio ou alquilo $C_{1-6}$ , e  $R^{20}$  é como definido acima, e compostos de fórmula (XVI), em que  $R^3$  é definido acima, e  $n = 0$  ou 2;



(XV)



(XVI)

As condições adequadas quando  $n = 0$ , incluem tratamento do composto de fórmula (XV) com um tiol de fórmula (XVI) ( $n=0$ ) na presença de uma base adequada, tal como carbonato de potássio, num solvente adequado, tal como acetonitrilo, a uma temperatura adequada, tal como a temperatura ambiente. Quando  $n = 2$ , as condições adequadas incluem tratamento do composto de fórmula (XV) com o sal de sódio de um ácido sulfínico de fórmula (XVI) ( $n=2$ ), num solvente adequado, tal como dimetilacetamida, a uma temperatura adequada, tal como 30-100 °C, por exemplo, a 50 °C.

Alternativamente, os compostos de fórmula (XIV), em que  $n$  representa 2 podem ser preparados a partir de compostos de fórmula (XIV), em que  $n$  representa 0 por oxidação com um agente oxidante adequado, tal como oxona, num solvente adequado, tal como uma mistura de metanol e água, a uma temperatura adequada,

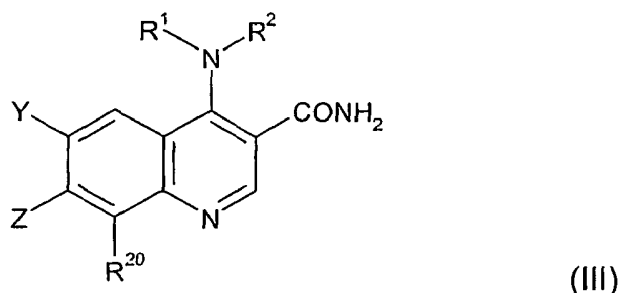
tal como a temperatura ambiente. Os compostos de fórmula (XIV), em que  $n$  representa 1 podem ser preparados a partir de compostos de fórmula (XIV), em que  $n$  representa 0 por oxidação com um agente oxidante adequado, tal como nitrato de amónio cérico, na presença de um suporte sólido adequado, tal como sílica gel hidratada, num solvente adequado, tal como cloreto de metileno, a uma temperatura adequada, tal como 20-40 °C, por exemplo, à temperatura ambiente.

Os compostos de fórmula  $R^1R^2NH$  podem conter grupos amina ou ácido, os quais estão, adequadamente protegidos. Exemplos de grupos de protecção adequados e os meios para a sua remoção são bem conhecidos na técnica, ver por exemplo T. W. Greene e P. G. M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis" (3<sup>a</sup> Ed., J. Wiley and Sons, 1999). A adição ou remoção de tais grupos de protecção pode ser conseguida em qualquer etapa adequada na síntese de compostos de fórmula (I).

Os compostos de fórmula (II), em que  $R^{34}$  representa  $R^3S(=O)_n-$ ,  $n$  representa 0,  $R^{19}$  representa hidrogénio ou alquilo $C_{1-6}$ ,  $X$  representa cloro e  $R^{20}$  é como definido acima podem ser, alternativamente, preparados a partir de compostos de fórmula (IX), em que  $X$  representa cloro,  $Y$  representa iodo,  $Z$  representa hidrogénio ou alquilo $C_{1-6}$ , e  $R^{20}$  é como definido acima, por tratamento com um trialquilestanano de fórmula  $R^3SSnW_3$  em que  $W$  representa um grupo alquilo $C_{1-6}$ , tal como um grupo  $n$ -butilo. As condições adequadas incluem aquecimento na presença de um catalisador adequado, tal como um catalisador de paládio, por exemplo tetraquistrifenilfosfina paládio(0), num solvente adequado, tal como tolueno, a uma temperatura adequada, tal como entre 80 °C e 150 °C, por exemplo, a 110 °C.

### Processo b

Os compostos de fórmula (I), em que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{34}$ ,  $R^{19}$  e  $R^{20}$  são como definidos acima, e  $n = 0$ , podem ser, alternativamente, preparados a partir de compostos de fórmula (III);



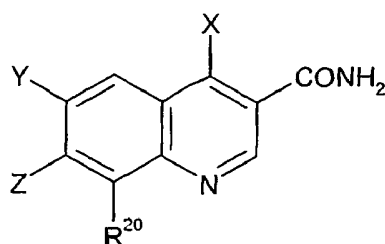
em que  $R^1$ ,  $R^2$  e  $R^{20}$  são como definidos acima, e Z representa hidrogénio, alquilo $C_{1-6}$  ou halogéneo por exemplo cloro e Y representa hidrogénio, cloro, bromo ou iodo, por tratamento com um tiol de fórmula  $R^3SH$  ou o seu sal de sódio,  $R^3SNa$  em que  $R^3$  é como definidos acima, na condição de que, pelo menos, um de Y e Z representa halogéneo.

As condições adequadas para o processo b) incluem aquecimento num solvente adequado, tais como tolueno ou *N,N*-dimetilformamida, a uma temperatura adequada, tal como 60-150 °C, por exemplo, a 110 °C, na presença de um catalisador adequado, tal como um catalisador de paládio, por exemplo tris(dibenzilidenoacetona) paládio(II) e um ligando adequado, tal como um ligando de fosfina, por exemplo, (oxidi-2,1-fenileno)bis(difenilfosfina) e na presença de uma base adequada, tal como *terc*-butóxido de potássio.

Alternativamente, as condições para o processo b) incluem aquecimento num solvente adequado, tais como 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidinona ou dimetoxietano, a uma

temperatura adequada, tal como 60-150 °C, por exemplo, a 85 °C, opcionalmente na presença de um catalisador adequado, tal como um catalisador de cobre, por exemplo, iodeto de cobre (I) e na presença de uma base adequada, tais como fosfato de potássio ou carbonato de potássio e opcionalmente na presença de a ligando adequado, por exemplo, *N,N*-dietilsalicilamida.

Os compostos de fórmula (III), em que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{20}$ , Y e Z são como definidos acima, podem ser preparados a partir de compostos de fórmula (IX), em que  $R^{20}$ , X, Y e Z são como definidos acima, por tratamento com uma amina de fórmula  $R^1R^2NH$  em que  $R^1$  e  $R^2$  são como definidos acima;

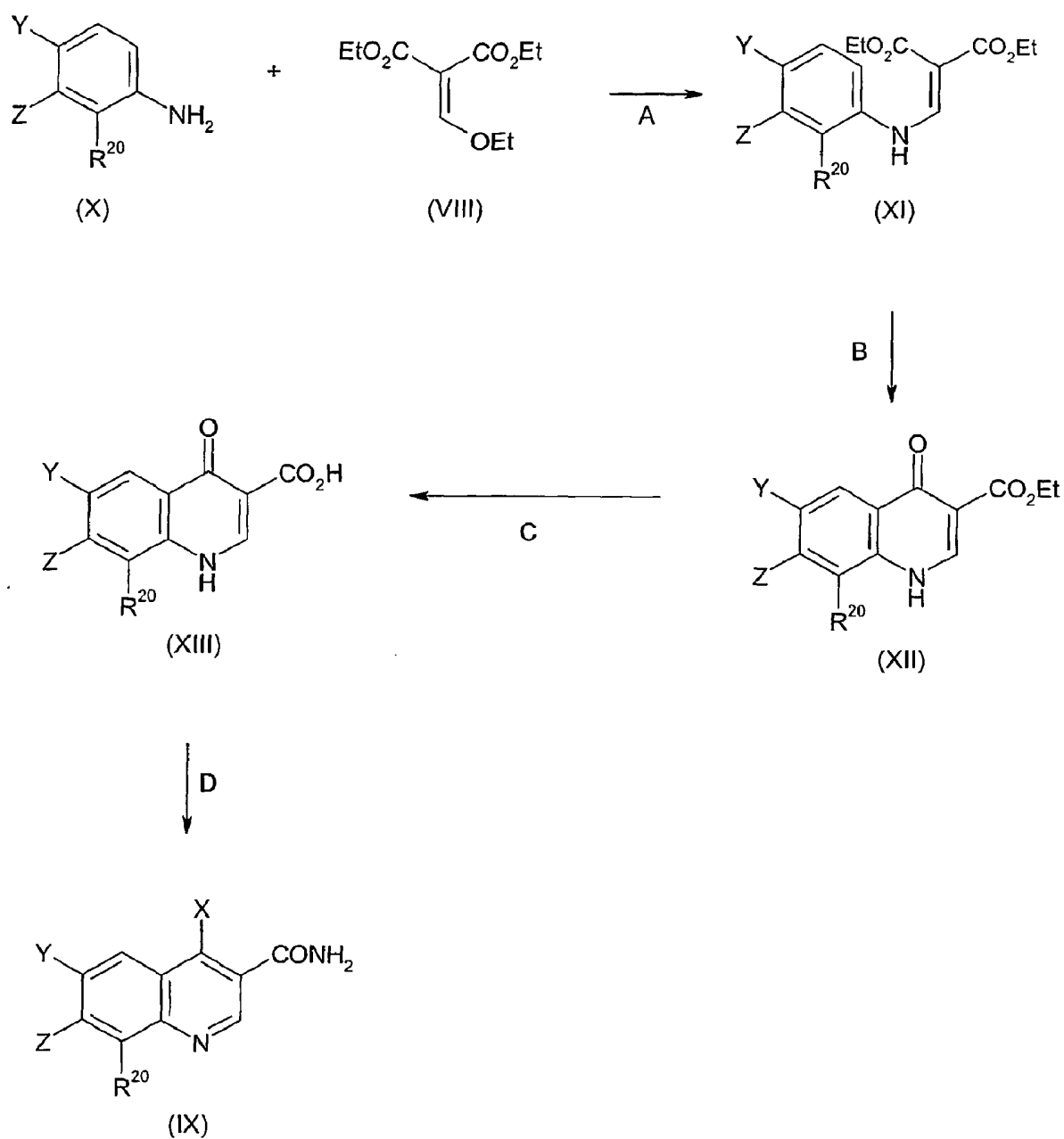


(IX)

as condições adequadas incluem agitação num solvente adequado, tal como acetonitrilo, a uma temperatura adequada, tal como entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do solvente, por exemplo, a 80 °C, opcionalmente na presença de uma base tal como *N,N*-diisopropiletilamina ou na presença de um catalisador ácido tal como cloridrato de piridina. Alternativamente, a preparação de compostos de fórmula (III) a partir de compostos de fórmula (IX) pode ser realizada sob radiação de microondas, a uma potência adequada, tal como 100-300 W, por exemplo, a 150 W, num solvente adequado, tal como *N*-metil-2-pirrolidinona, a uma temperatura adequada, tal como 60-200 °C, por exemplo, a 150 °C.

Os compostos de fórmula (IX) podem ser preparados de acordo com o esquema de síntese seguinte esquema 1 em que  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ , Y e Z são como definidos acima:

# ESQUEMA 1



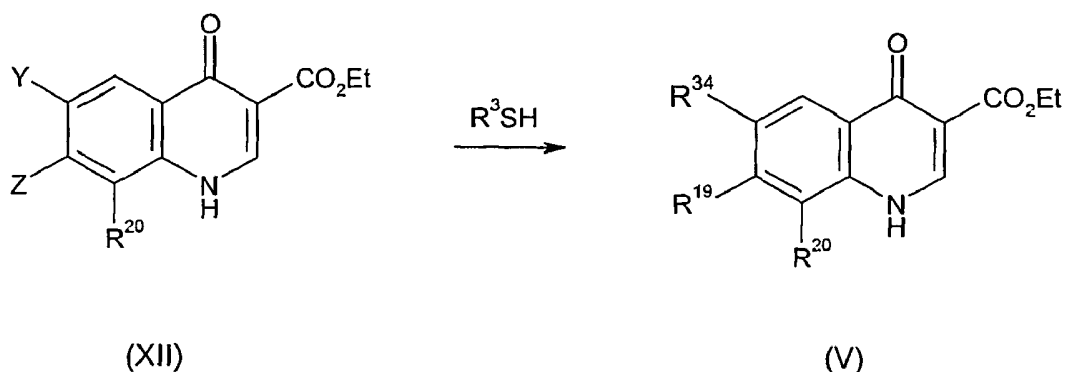
As condições adequadas para as reacções do Esquema 1 são: (A) aquecer em conjunto os compostos de fórmulas (X) e (VIII) na ausência de solvente, a uma temperatura adequada, tal como 60-100 °C, por exemplo, a 80 °C; (B) aquecer os compostos de fórmula (XI) num solvente adequado, tal como éter difenílico, a uma temperatura adequada, tal como 200-300 °C, por exemplo, a 250 °C; (C) hidrólise dos compostos de fórmula (XII) com uma base adequada, tal como hidróxido de sódio aquoso, num solvente adequado, tal como etanol, a uma temperatura adequada, tal como a temperatura ambiente; (D) tratamento dos compostos de fórmula (XIII) com um agente de halogenação adequado, tal como um agente de cloração, por exemplo cloreto de tionilo, na presença de um catalisador adequado, tal como *N,N*-dimetilformamida, seguido de tratamento com amónia em condições adequadas, tal como amónia 880, à temperatura ambiente.

A preparação dos compostos de fórmulas (XI) e (XII), em que Y representa iodo e Z e R<sup>20</sup> representam ambos hidrogénio foi anteriormente descrita em: *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*, 2002, **41B(3)**, 650-652. A preparação do composto de fórmula (XIII), em que Y representa iodo e Z e R<sup>20</sup> representam ambos hidrogénio, foi anteriormente descrita em: Pedido Internacional PCT (1999), WO9932450 A1.

Os compostos de fórmula (X) são compostos conhecidos (por exemplo, disponíveis de fornecedores comerciais tal como Aldrich) ou podem ser preparados por meios convencionais.

Os compostos de fórmula (V), em que R<sup>34</sup> representa R<sup>3</sup>S(=O)<sub>n</sub>-, R<sup>19</sup> representa hidrogénio ou alquiloC<sub>1-6</sub>, R<sup>20</sup> é como definido acima, e n = 0, podem ser preparados por tratamento de compostos

de fórmula (XII), em que Y e R<sup>20</sup> são como definidos acima, e Z representa hidrogénio ou alquiloC<sub>1-6</sub> com um tiol de fórmula R<sup>3</sup>SH em que R<sup>3</sup> é como definido acima, de acordo com o esquema seguinte:



As condições adequadas para a preparação de compostos de fórmula (V) a partir de compostos de fórmula (XII) e um tiol de fórmula R<sup>3</sup>SH incluem aquecimento num solvente adequado, tal como tolueno, a uma temperatura adequada, tal como 60-120 °C, por exemplo, a 110 °C, na presença de um catalisador adequado, tal como um catalisador de paládio, por exemplo tris(dibenzilidenoacetona) paládio(II) e um ligando adequado, tal como um ligando de fosfina, por exemplo (oxidi-2,1-fenileno)bis(difenilfosfina) e na presença de uma base adequada, tal como *terc*-butóxido de potássio.

Os compostos de fórmulas R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>NH e R<sup>3</sup>SH são compostos conhecidos (por exemplo, disponíveis de fornecedores comerciais tal como Aldrich) ou podem ser preparados por meios convencionais.

Determinados compostos de fórmula R<sup>3</sup>SH podem ser preparados a partir de compostos de fórmula R<sup>3</sup>SSR<sup>3</sup>. As condições adequadas

incluem tratamento com um agente de redução adequado, tal como uma fosfina, por exemplo, trifenilfosfina, na presença de um ácido, tal como ácido clorídrico concentrado, num solvente adequado, tal como uma mistura de água e 1,4-dioxano, a uma temperatura adequada, tal como entre 20 °C e 100 °C, por exemplo, a 40 °C. Alternativamente, determinados compostos de fórmula  $R^3SH$  podem ser preparados a partir de compostos de fórmula  $R^3SO_2Cl$ . As condições adequadas incluem tratamento com um agente redutor adequado, tal como uma fosfina, por exemplo trifenilfosfina, num solvente adequado, tal como 1,4-dioxano, a uma temperatura adequada, tal como entre 0 °C e 50 °C, por exemplo, a 20 °C.

Os compostos de fórmula  $R^1R^2NH$  podem ser utilizados na forma de base livre ou na forma de um sal adequado, tal como um sal de cloridrato. Nos casos em que a forma de base livre está comercialmente disponível, as formas de sal adequadas podem ser preparadas por meios convencionais. Analogamente, nos casos em que uma forma salina está comercialmente disponível, a forma de base livre pode ser preparada por meios convencionais.

Os compostos de fórmula  $R^3SH$  podem conter grupos amina ou ácido, os quais estão, adequadamente protegidos. Exemplos de grupos de protecção adequados e os meios para a sua eliminação são bem conhecidos na técnica, ver por exemplo T. W. Greene e P. G. M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis" (3ª Ed., J. Wiley and Sons, 1999). A adição ou remoção de tais grupos de protecção pode ser conseguida em qualquer fase adequada na síntese de compostos de fórmula (I).

### Processo c

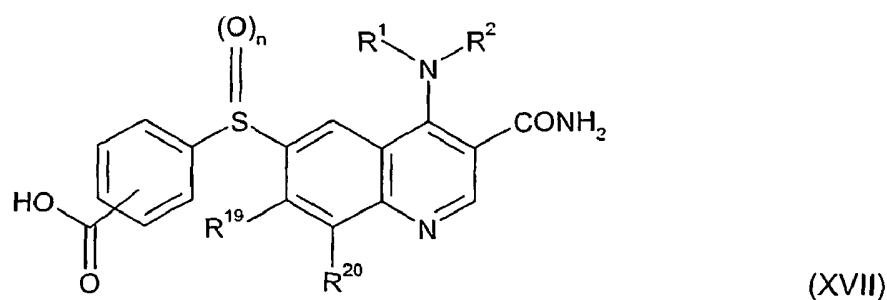
Os compostos de fórmula (I), também podem ser preparados por um processo de interconversão entre compostos de fórmula (I). Por exemplo, os compostos de fórmula (I), em que  $n = 2$  podem ser preparados a partir de compostos de fórmula (I), em que  $n = 0$  ou 1, por tratamento com um agente oxidante adequado, tal como oxona, num solvente adequado como *N,N*-dimetilformamida ou uma mistura de *N,N*-dimetilformamida e anisole, a uma temperatura adequada, tal como a temperatura ambiente. Os compostos de fórmula (I), em que  $n = 1$  podem ser preparados a partir de compostos de fórmula (I), em que  $n = 0$  por oxidação com um agente oxidante adequado, tal como oxona ou nitrato de amónio cérico, na presença de um suporte sólido adequado como sílica gel hidratada, num solvente adequado, tal como cloreto de metileno, a uma temperatura adequada, tal como 20-40 °C, por exemplo, à temperatura ambiente.

Os processos alternativos de interconversão entre compostos de fórmula (I) podem incluir, por exemplo oxidação, redução, hidrólise, alquilação, desalquilação, formação de ligação amida, protecção, desprotecção, formação de sulfonamida ou substituição, utilizando métodos de interconversão de grupo funcional bem conhecidos dos especialistas na técnica.

### Processo d

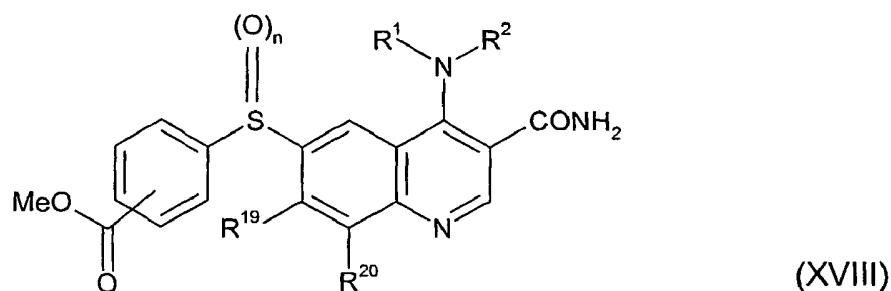
Como um exemplo particular de um processo de interconversão, os compostos de fórmula (I), em que  $R^{34}$  representa  $R^3S(=O)_n-$ ,  $R^3$  representa um grupo arilo substituído com  $-CONR^{29}R^{30}$ ,  $R^{19}$  representa hidrogénio ou alquilo $C_{1-6}$ , e em que

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{29}$ ,  $R^{30}$  e  $n$  são como definidos acima, podem ser, alternativamente, preparados a partir dos compostos de fórmula (I) correspondentes, nos quais  $R^3$  representa um grupo arilo substituído com  $-COOH$ , nomeadamente compostos de fórmula (XVII);



em que  $R^{19}$  representa hidrogénio ou alquilo $C_{1-6}$ , e  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{20}$  e  $n$  são como definidos acima, por condensação com uma amina primária ou secundária, num solvente adequado, tal como *N,N*-dimetilformamida, na presença de um reagente adequado de condensação de amida, tal como hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurónio, opcionalmente na presença de uma base adequada, tal como *N,N*-diisopropiletilamina, a uma temperatura adequada, tal como a temperatura ambiente. (Passo (I))

Os compostos de fórmula (XVII), em que  $R^{19}$  representa hidrogénio ou alquilo $C_{1-6}$ , e  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{20}$  e  $n$  são como definidos acima, podem ser preparados a partir de compostos de fórmula XVIII;



em que  $R^{19}$  representa hidrogénio ou alquilo $C_{1-6}$ , e  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{20}$  e  $n$  são como definidos acima, por hidrólise com uma base adequada, tal como hidróxido de sódio aquoso, num solvente adequado, tal como etanol, a uma temperatura adequada, tal como 75 °C. (Passo (II))

Os compostos de fórmula (XVIII), em que  $n = 2$  podem ser preparados a partir de compostos de fórmula (XVIII), em que  $n = 0$ , por tratamento com um agente oxidante adequado, tal como oxona, num solvente adequado, tal como *N,N*-dimetilformamida, a uma temperatura adequada, tal como a temperatura ambiente. (Passo (III))

Os compostos de fórmula (XVIII), em que  $R^{19}$  representa hidrogénio ou alquilo $C_{1-6}$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  e  $R^{20}$  são como definidos acima, e  $n=0$ , podem ser preparados a partir de compostos de fórmula (III), em que  $Z$  representa hidrogénio ou alquilo $C_{1-6}$  por tratamento com um tiol adequado, tais como 3-mercaptobenzoato de metilo ou 4-mercaptobenzoato de metilo (ambos comercialmente disponíveis de Toronto). As condições adequadas para este, incluem aquecimento num solvente adequado, tal como 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidinona, a uma temperatura adequada, tal como 60-150 °C, por exemplo, a 85 °C, na presença de um catalisador adequado, tal como um catalisador de cobre, por exemplo, iodeto de cobre (I), e na presença de uma base

adequada, tais como fosfato de potássio ou carbonato de potássio, opcionalmente na presença de um ligando adequado, por exemplo, *N,N*-dietilsalicilamida. (Passo (IV))

A ordem dos passos compreendidos neste processo pode ser arranjada num número de maneiras diferentes. Por exemplo, a ordem dos passos (II) e (III) pode ser invertida, pelo que os compostos de fórmula (I) podem ser preparados pelo passo (IV), seguido do passo (II), seguido do passo (III), seguido do passo (I).

Por um processo semelhante, os compostos de fórmula (I), em que  $R^{34}$  representa  $R^3S(=O)_n-$  e  $R^3$  representa um grupo alquilo  $C_{1-6}$  substituído com  $-CONR^{26}R^{27}$  e em que  $R^{19}$  representa hidrogénio ou alquilo  $C_{1-6}$ , e  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{27}$  e  $n$  são como definidos acima, podem ser, alternativamente, preparados de compostos de fórmula (III), em que  $Z$  representa hidrogénio ou alquilo  $C_{1-6}$ , e um tiol adequado, tal como 3-mercaptopropionato de etilo (comercialmente disponível de Aldrich) como se mostra no esquema abaixo:

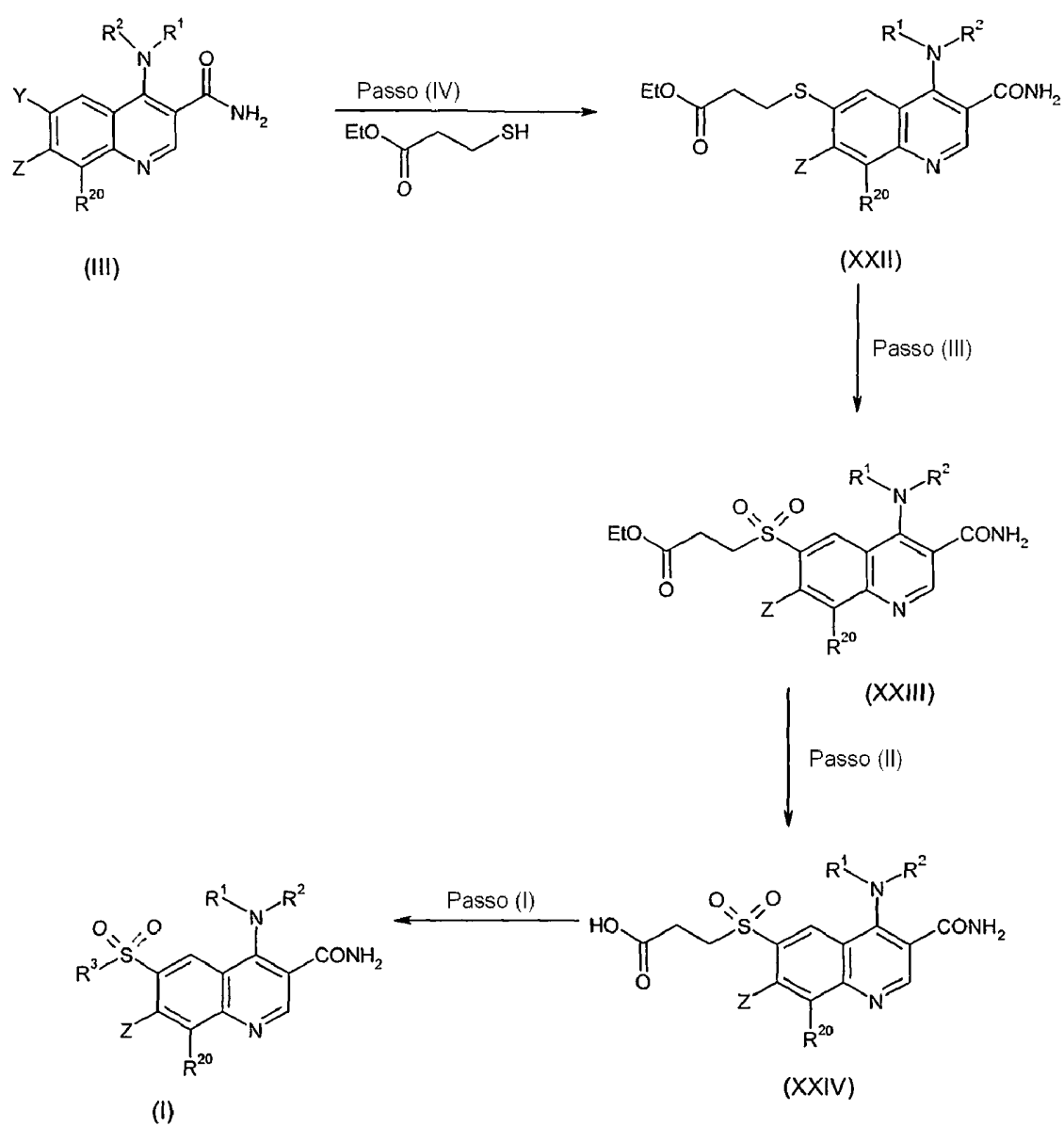
Os passos (I) até (IV) do Esquema 2 utilizam condições como descritas no processo d acima.

A ordem dos passos compreendidos neste processo pode ser arranjada num número de maneiras diferentes. Por exemplo, a ordem dos passos pode ser alterada, pelo que os compostos de fórmula (I) podem ser preparados a partir de compostos de fórmula (III) pelo passo (IV), seguido do passo (II), seguido do passo (III), seguido do passo (I).

Alternativamente, a ordem dos passos pode ser alterada, pelo que os compostos de fórmula (I) podem ser preparados pelo

passo (IV), seguido do passo (II), seguido do passo (I), seguido do passo (III).

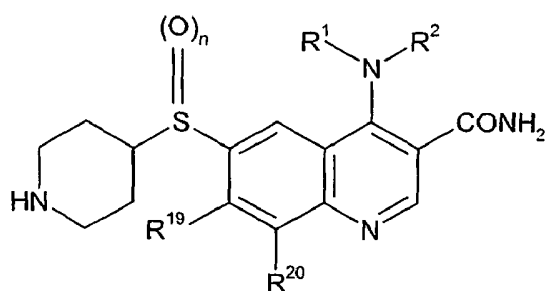
## Esquema 2



em que  $\text{R}^3$  é  $\text{R}^{28}\text{R}^{27}\text{NCO}(\text{CH}_2)_2-$ .

## Processo e

Como um exemplo particular de um processo de interconversão, os compostos de fórmula (I), em que  $R^{34}$  representa  $R^3S(=O)_n-$  e  $R^3$  representa um grupo piperidinilo o qual está substituído com um substituinte seleccionado de alquil $C_{1-6}-$ , alquil $C_{1-6}CO-$ , cicloalquil $C_{3-7}CO-$ , heteroaril $CO-$  (opcionalmente substituído com um ou mais grupo alquil $C_{1-4}-$ ), alcoxi $C_{1-6}CO-$ , aril $CO-$ ,  $R^{31}R^{32}NCO-$ , alquil $C_{1-6}SO_2-$ , aril $SO_2-$  ou heteroaril $SO_2-$  (opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquilo $C_{1-4}$  ou alquil $C_{1-4}CONH-$ ) e em que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{31}$ ,  $R^{32}$  e  $n$  são como definidos acima, e  $R^{19}$  representa hidrogénio ou alquilo $C_{1-6}$ , podem ser, alternativamente, preparados de compostos de fórmula (XIX);

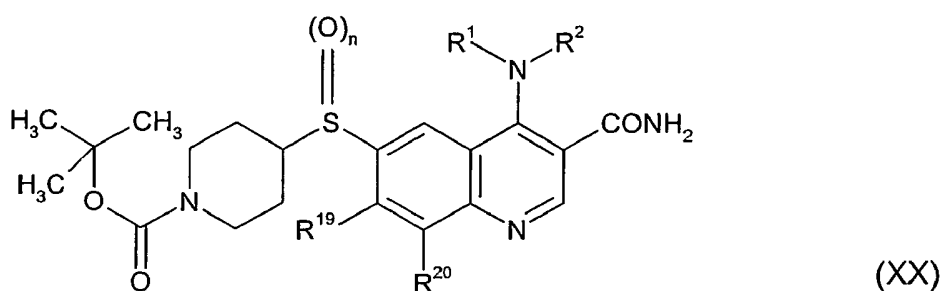


(XIX)

em que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{20}$  e  $n$  são como definidos acima, e  $R^{19}$  representa hidrogénio ou alquilo $C_{1-6}$ , por tratamento com um electrófilo, tal como um agente de acilação, tal como um cloreto ácido, num solvente adequado, tal como 1,4-dioxano, na presença de uma base adequada, tal como uma base de tipo amina, por exemplo, trietilamina, a uma temperatura adequada, tal como a temperatura ambiente. Os electrófilos alternativos que podem ser utilizados neste processo incluem cloretos de sulfonilo, cloroformatos de alquilo, halogenetos de alquilo e anidridos de ácido.

Alternativamente, os compostos de fórmula (I), em que  $R^{34}$  representa  $R^3S(=O)_n-$  e  $R^3$  representa um piperidinilo, o qual está substituído com um substituinte seleccionado de  $alkylC_{1-6}CO-$ ,  $cicloalkylC_{3-7}CO-$ ,  $heteroarilCO-$  (opcionalmente, substituído com um ou mais grupos  $alkylC_{1-4}-$ ) ou  $arylCO-$ , e em que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{20}$  e  $n$  são como definidos acima, e  $R^{19}$  representa hidrogénio ou  $alkylC_{1-6}$ , podem ser, alternativamente, preparados de compostos de fórmula (XIX), por condensação com um ácido carboxílico, num solvente adequado, tal como *N,N*-dimetilformamida, na presença de um reagente adequado de condensação de amida, tal como hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurónio, opcionalmente na presença de uma base adequada, tal como *N,N*-diisopropiletilamina, a uma temperatura adequada, tal como a temperatura ambiente. (Passo (I))

Os compostos de fórmula (XIX), em que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{20}$  e  $n$  são como definidos acima, e  $R^{19}$  representa hidrogénio ou  $alkylC_{1-6}$ , podem ser preparados a partir de compostos de fórmula (XX);



em que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{20}$  e  $n$  são como definidos acima, e  $R^{19}$  representa hidrogénio ou alquilo $C_{1-6}$ , por tratamento com um reagente adequado, tal como um ácido forte, por exemplo, ácido trifluoroacético, a uma temperatura adequada, tal como a temperatura ambiente (Passo (II)).

Os compostos de fórmula (XX), em que  $R^1$ ,  $R^2$  e  $R^{20}$  são como definidos acima,  $R^{19}$  representa hidrogénio ou alquilo $C_{1-6}$ , e  $n = 2$ , podem ser preparados a partir de compostos de fórmula (XX), em que  $n = 0$ , por tratamento com um agente oxidante adequado, tal como oxona, num solvente adequado, tal como *N,N*-dimetilformamida, a uma temperatura adequada, tal como temperatura ambiente (Passo (III)).

Os compostos de fórmula (XX), em que  $R^1$ ,  $R^2$  e  $R^{20}$  são como definidos acima,  $R^{19}$  representa hidrogénio ou alquilo $C_{1-6}$ , e  $n = 0$ , podem ser preparados a partir de compostos de fórmula (III), em que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $Y$  e  $R^{20}$  são como definidos acima, e  $Z$  representa hidrogénio ou alquilo $C_{1-6}$ , por tratamento com 4-mercapto-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (preparado como descrito no documento US5317025A) (Passo (IV)).

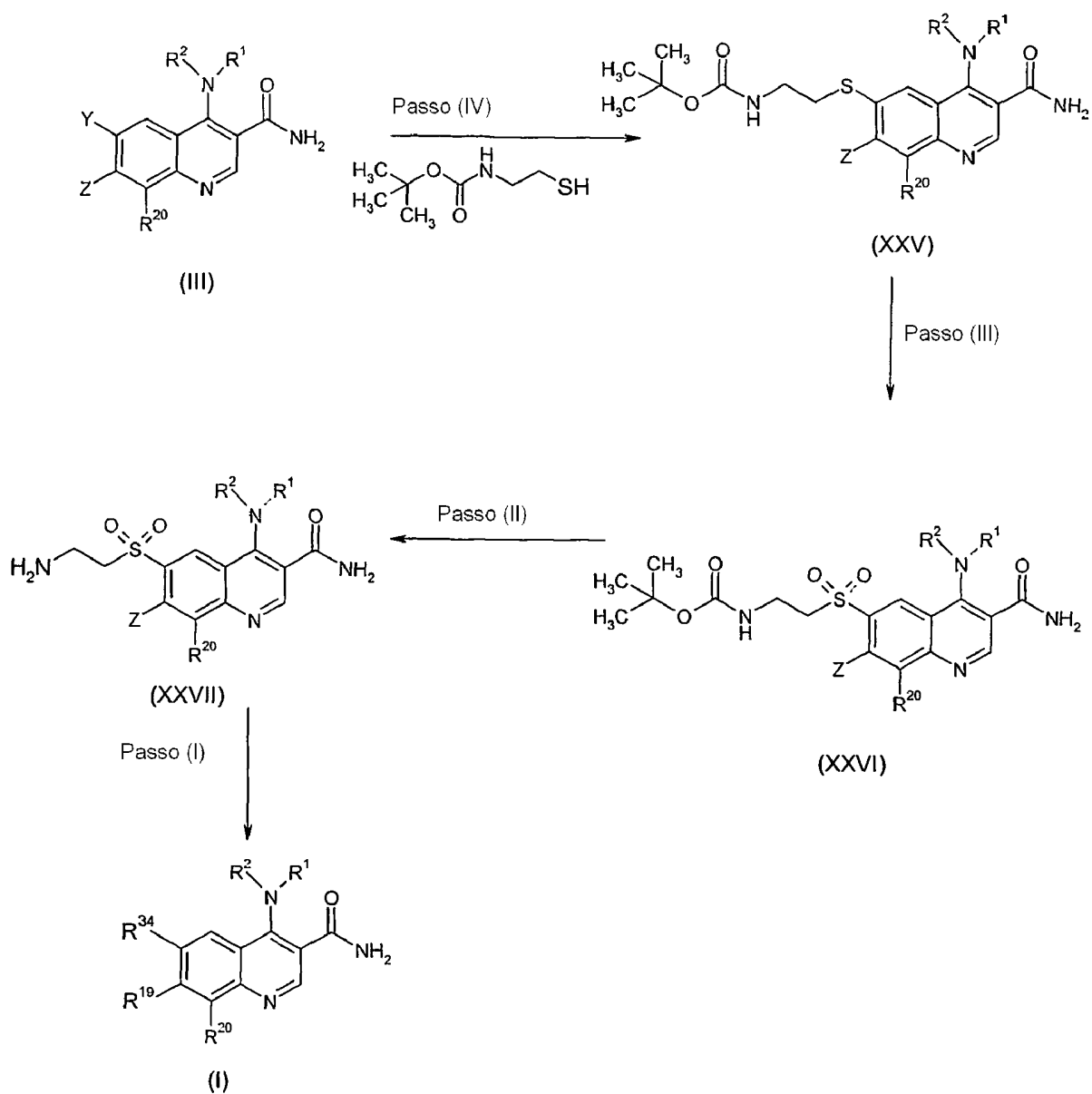
As condições adequadas para este processo incluem aquecimento num solvente adequado, tal como dimetilformamida, a uma temperatura adequada, tal como 60-150 °C, por exemplo, a 110 °C, na presença de um catalisador adequado, tal como um catalisador de paládio, por exemplo, tris(dibenzilidenoacetona) paládio(II) e um ligando adequado, tal como um ligando de fosfina, por exemplo, (oxidi-2,1-fenileno)bis(difenilfosfina) e na presença de uma base adequada, tal como *terc*-butóxido de potássio.

A ordem dos passos compreendidos neste processo pode ser arranjada num número de maneiras diferentes. Por exemplo, a ordem dos passos pode ser alterada, pelo que compostos de fórmula (I) podem ser preparados pelo passo (IV), seguido do passo (II), seguido do passo (I), seguido do passo (III).

De um modo semelhante, os compostos de fórmula (I), em que  $R^{34}$  representa  $R^3S(=O)_n-$  e  $R^3$  representa um alquilo $C_{1-6}$ , o qual está substituído com  $-NR^{17}R^{18}$ ,  $-NR^{16}COR^{15}$ , alcoksi $C_{1-6}CONR^{25}-$  ou alquil $C_{1-6}SO_2NR^{33}-$  e em que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  e  $n$  são como definidos acima,  $R^{19}$  representa hidrogénio ou alquilo $C_{1-6}$ , e  $R^{16}$ ,  $R^{25}$  e  $R^{33}$  representam hidrogénio podem ser, alternativamente, preparados a partir de compostos de fórmula (III), em que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $Y$  e  $R^{20}$  são como definidos acima, e  $Z$  representa hidrogénio ou alquilo $C_{1-6}$ , e um tiol tal como *N*-(2-mercaptoetil)carbamato de *terc*-butilo (Aldrich), como é ilustrado no Esquema seguinte (Esquema 3):

Os passos (I) até (IV) do Esquema 3 utilizam condições como descritas no processo e acima.

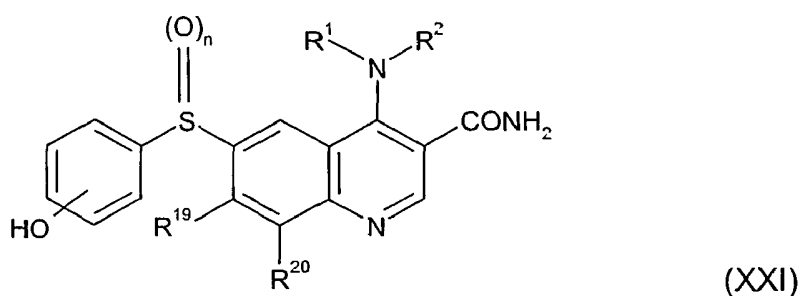
### ESQUEMA 3



em que  $R^{34}$  representa  $\text{alquilC}_{1-6}\text{SO}_2-$  em que o grupo  $\text{alquiloC}_{1-6}$ , está substituído com  $R^{15}\text{CONR}^{16}-$ ,  $\text{alcoxiC}_{1-6}\text{CONR}^{25}-$ ,  $\text{alquilC}_{1-6}\text{SO}_2\text{NR}^{33}-$  ou  $R^{17}R^{18}\text{N}-$ .

## Processo f

Como um exemplo particular de um processo de interconversão, os compostos de fórmula (I), em que  $R^{34}$  representa  $R^3S(=O)_n-$  e  $R^3$  representa um grupo arilo substituído com um grupo alcoxi $C_{1-6}-$ , cicloalcoxi $C_{3-7}-$  ou cicloalquil $C_{3-7}(\text{alcoxi}C_{1-6})-$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{20}$  e  $n$  são como definidos acima, e  $R^{19}$  representa hidrogénio ou alquilo $C_{1-6}$ , podem ser, alternativamente, preparados a partir de compostos de fórmula (XXI);



em que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{20}$  e  $n$  são como definidos acima, e  $R^{19}$  representa hidrogénio ou alquilo $C_{1-6}$ , por condensação com um agente de alquilação adequado, num solvente adequado, tal como acetonitrilo, na presença de uma base adequada, tal como carbonato de potássio, a uma temperatura adequada, tal como 0 a 100 °C, por exemplo, à temperatura de refluxo do solvente.

Alternativamente, os compostos de fórmula (I), em que  $R^{34}$  representa  $R^3S(=O)_n-$  e  $R^3$  representa um grupo arilo substituído com um grupo alcoxi $C_{1-6}-$ , cicloalcoxi $C_{3-7}-$  ou cicloalquil $C_{3-7}(\text{alcoxi}C_{1-6})-$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{20}$  e  $n$  são como definidos acima, e  $R^{19}$  representa hidrogénio ou alquilo $C_{1-6}$ , podem ser preparados a partir de compostos de fórmula (XXI) por condensação com um álcool adequado num solvente adequado, tal

como tetra-hidrofurano, a uma temperatura adequada, tal como temperatura ambiente, na presença de um agente de condensação adequado, tal como azodicarboxilato de di-*terc*-butilo.

Os compostos de fórmula (XXI), em que  $n = 2$  podem ser preparados a partir de compostos de fórmula (XXI), em que  $n = 0$ , por tratamento com um agente oxidante adequado, tal como oxona, num solvente adequado, tal como *N,N*-dimetilformamida, a uma temperatura adequada, tal como temperatura ambiente.

OS compostos de fórmula (XXI), em que  $R^1$ ,  $R^2$  e  $R^{20}$  são como definidos acima,  $R^{19}$  representa hidrogénio ou alquilo $C_{1-6}$ , e  $n = 0$ , podem ser preparados a partir de compostos de fórmula (III), em que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{20}$  e  $Y$  são como definidos acima, e em que  $Z$  representa hidrogénio ou alquilo $C_{1-6}$ , por tratamento com 4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}benzenotiol (preparado de acordo com o documento EP 465802 A1). As condições adequadas para este processo incluem aquecimento num solvente adequado, tal como dimetilformamida, a uma temperatura adequada, tal como 60-150 °C, por exemplo, a 110 °C, na presença de um catalisador adequado, tal como um catalisador de paládio, por exemplo tris(dibenzilidenoacetona) paládio(II) e um ligando adequado, tal como um ligando de fosfina, por exemplo, (oxidi-2,1-fenileno)bis(difenilfosfina) e na presença de uma base adequada, tal como *terc*-butóxido de potássio, seguido de desprotecção com uma fonte de fluoreto adequada, tal como fluoreto de tetrabutylamónio num solvente adequado, tal como tetra-hidrofurano a uma temperatura adequada, tal como temperatura ambiente.

A ordem dos passos compreendidos neste processo pode ser arranjada num número de maneiras diferentes.

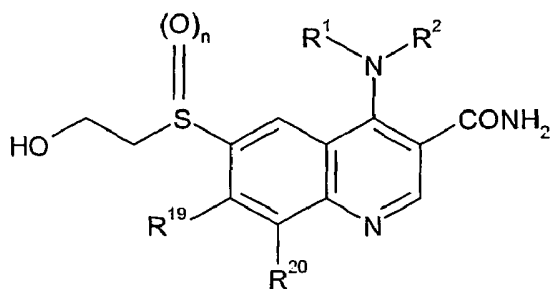
### Processo g

Os compostos de fórmula (I) também podem ser preparados por um processo de desprotecção de derivados protegidos de compostos de fórmula (I). Exemplos de grupos de protecção adequados e de meios para a sua remoção são bem conhecidos na técnica, ver por exemplo T. W. Greene e P. G. M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis" (3ª Ed., J. Wiley and Sons, 1999).

Como um exemplo deste, compostos de fórmula (I) contendo um grupo amina primário ou secundário podem ser preparados a partir de compostos de fórmula (I), em que o grupo amina está protegido, tal como um grupo carbamato, por exemplo, como um carbamato de *terc*-butilo, por desprotecção em condições apropriadas, tal como tratamento com um ácido forte, por exemplo, ácido trifluoroacético.

### Processo h

Como um exemplo particular de um processo de interconversão, os compostos de fórmula (I), em que  $R^{34}$  representa  $R^3S(=O)_n-$  e  $R^3$  representa alcoxiC<sub>1-6</sub>etil-,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{20}$  e  $n$  são como definidos acima, e  $R^{19}$  representa hidrogénio ou alquiloC<sub>1-6</sub> podem ser preparados a partir de compostos de fórmula (XXVIII);



(XXVIII)

em que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{20}$  e  $n$  são como definidos acima, e  $R^{19}$  representa hidrogénio ou alquilo $C_{1-6}$ , por alquilação com um agente de alquilação adequado, num solvente adequado, tal como *N,N*-dimetilformamida, na presença de uma base adequada, tal como hidreto de sódio, a uma temperatura adequada, tal como 0 a 30 °C, por exemplo, à temperatura ambiente.

Alternativamente, os compostos de fórmula (I), em que  $R^{34}$  representa  $R^3S(=O)_n-$  e  $R^3$  representa alcoxi $C_{1-6}$ etil-,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{20}$  e  $n$  são como definidos acima, e  $R^{19}$  representa hidrogénio ou alquilo $C_{1-6}$  podem ser preparados a partir de compostos de fórmula (XXVIII), em que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{20}$  e  $n$  são como definidos acima, e  $R^{19}$  representa hidrogénio ou alquilo $C_{1-6}$ , por condensação com um álcool adequado num solvente adequado, tal como tetra-hidrofurano, a uma temperatura adequada, tal como a temperatura ambiente na presença de um agente de condensação adequado, tal como azodicarboxilato de di-*terc*-butilo.

Os compostos de fórmula (XXVIII), em que  $R^1$ ,  $R^2$  e  $R^{20}$  são como definidos acima,  $R^{19}$  representa hidrogénio ou alquilo $C_{1-6}$ , e  $n = 2$  podem ser preparados a partir de compostos de fórmula (XXVIII), em que  $n = 0$ , por tratamento com um agente oxidante adequado, tal como oxona, num solvente adequado, tal como

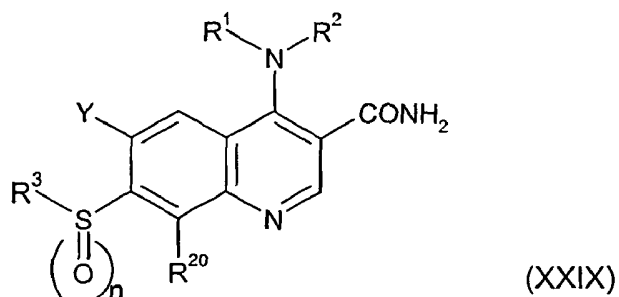
*N,N*-dimetilformamida, a uma temperatura adequada, tal como a temperatura ambiente.

Os compostos de fórmula (XXVIII), em que  $R^1$ ,  $R^2$  e  $R^{20}$  são como definidos acima,  $R^{19}$  representa hidrogénio ou alquilo $C_{1-6}$ , e  $n$  é 0, podem ser preparados a partir de compostos de fórmula (III), em que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{20}$  e  $Y$  são como definidos acima, e  $Z$  representa hidrogénio ou alquilo $C_{1-6}$ , por tratamento com 2-mercaptoetanol (disponível de Aldrich). As condições adequadas para este processo incluem aquecimento num solvente adequado, tal como *N,N*-dimetilformamida, a uma temperatura adequada, tal como 60-150 °C, por exemplo, a 110 °C, na presença de um catalisador adequado, tal como um catalisador de paládio, por exemplo tris(dibenzilidenoacetona) paládio(II) e um ligando adequado, tal como um ligando de fosfina, por exemplo, (oxidi-2,1-fenileno)bis(difenilfosfina) e na presença de uma base adequada, tal como *tert*-butóxido de potássio.

A ordem dos passos compreendidos neste processo pode ser arranjada num número de maneiras diferentes.

### **Processo i**

Os compostos de fórmula (I), em que  $R^{34}$  representa hidrogénio,  $R^{19}$  representa  $R^3S(=O)_n-$  e  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{20}$  e  $n$  são como definidos acima (não incluídos no âmbito das reivindicações) podem ser preparados a partir de compostos de fórmula (XXIX), em que  $Y$  representa cloro, bromo ou iodo em particular iodo,  $n = 1$  ou 2 e  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  e  $R^{20}$  são como definidos acima, por hidrogenação utilizando um processo de hidrogenação adequado, tal como paládio sobre carvão num solvente adequado, tal como etanol.

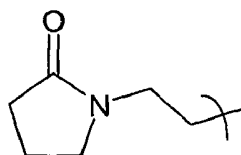


Os compostos de fórmula (XXIX), em que Y representa cloro, bromo ou iodo em particular iodo,  $n = 1$  ou  $2$  e  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  e  $R^{20}$  são como definidos acima, podem ser preparados a partir de compostos de fórmula (XXIX), em que  $n = 0$  por tratamento com um agente oxidante adequado, tal como oxona, num solvente adequado, tal como *N,N*-dimetilformamida de uma mistura de *N,N*-dimetilformamida e anisole a uma temperatura adequada, tal como a temperatura ambiente.

Os compostos de fórmula (XXIX), em que Y representa cloro, bromo ou iodo em particular iodo,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  e  $R^{20}$  são como definidos acima, e  $n = 0$  podem ser preparados a partir de compostos de fórmula (III), em que  $R^1$ ,  $R^2$  e  $R^{20}$  são como definidos acima, Y representa cloro, bromo ou iodo em especial iodo e Z representa cloro, bromo ou iodo em especial cloro e um tiol de fórmula  $R^3SH$  por aquecimento num solvente adequado, tal como 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidinona, a uma temperatura adequada, tal como 60-150 °C, por exemplo, a 100 °C na presença de uma base adequada, tal como carbonato de potássio.

### Processo j

Como um exemplo particular de um processo de interconversão, os compostos de fórmula (I), em que  $R^{34}$  representa  $R^3S(=O)_n-$  e em que  $R^3$  representa:



e em que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{20}$  e  $n$  são como definidos acima, e  $R^{19}$  representa hidrogénio ou alquilo $C_{1-6}$ , podem ser preparados a partir de compostos de fórmula (XXVII) no esquema 3 em que  $R^1$ ,  $R^2$  e  $R^{20}$  são como definidos acima, e  $Z$  representa hidrogénio ou alquilo $C_{1-6}$ , por tratamento com um agente de alquilação adequado, tal como 4-bromobutirato de etilo, num solvente adequado, tal como 1,4-dioxano a uma temperatura adequada, tal como 120 °C.

A presente invenção também proporciona um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável para utilização como uma substância terapêutica activa num mamífero tal como um humano. O composto ou sal pode ser para utilização no tratamento e/ou profilaxia de qualquer das condições aqui descritas e/ou para utilização como um inibidor de fosfodiesterase, por exemplo, para utilização como um inibidor de fosfodiesterase 4 (PDE4). "Terapia" pode incluir tratamento e/ou profilaxia.

Também é proporcionada a utilização de um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável no fabrico de um medicamento (e. g., composição farmacêutica) para o

tratamento e/ou profilaxia de uma doença inflamatória e/ou alérgica num mamífero, tal como um humano.

Julga-se que os inibidores de fosfodiesterase 4 sejam úteis no tratamento e/ou profilaxia de uma variedade de doenças em especial doenças inflamatórias e/ou alérgicas em mamíferos tal como humanos, por exemplo: asma, bronquite crónica enfisema, dermatite atópica, urticária, rinite alérgica (sazonal ou perene), rinite vasomotora, pólipos nasais, conjuntivite alérgica, conjuntivite vernal, conjuntivite ocupacional, conjuntivite infecciosa, síndromes eosinófilas, granuloma eosinófila, psoríase, artrite reumatóide, doença pulmonar obstrutiva crónica (COPD) incluindo bronquite crónica e enfisema, choque séptico, colite ulcerosa, doença de Crohn, lesão de reperfusão do miocárdio e cérebro, glomerulonefrite crónica, choque endotóxico, síndrome da insuficiência respiratória do adulto esclerose múltipla ou deterioração da memória (incluindo doença de Alzheimer).

No tratamento e/ou profilaxia, a doença inflamatória e/ou alérgica é, de um modo preferido, a doença pulmonar obstrutiva crónica (COPD) incluindo bronquite crónica e enfisema, asma, artrite reumatóide, psoríase ou rinite alérgica num mamífero (e. g. ser humano). De um modo mais preferido, o tratamento e/ou profilaxia é de COPD incluindo bronquite crónica e enfisema ou asma num mamífero (e. g., humano). Julga-se que os inibidores da PDE4 seja eficazes no tratamento de asma (e. g. ver M. A. Giembycz, *Drugs*, Fevereiro 2000, **59(2)**, 193-212; Z. Huang et al., *Current Opinion in Chemical Biology*, 2001, **5**, 432-438; e referências ali citadas) e COPD (e. g., ver S. L. Wolda *emerging Drugs*, 2000, **5(3)**, 309-319; Z. Huang et al., *Current Opinion in Chemical Biology*, 2001, **5**, 432-438; e referências ali citadas).

A COPD é frequentemente caracterizada pela presença de obstrução das vias respiratórias devido a bronquite crónica e/ou enfisema (S. L. Wolda *emerging Drugs*, 2000, **5(3)**, 309-319).

Para utilização em medicina, os compostos da presente invenção são geralmente administrados como uma composição farmacêutica.

Consequentemente, a presente invenção proporciona num outro aspecto uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e um ou mais veículos e/ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

A composição farmacêutica pode ser para utilização no tratamento e/ou profilaxia de qualquer das condições aqui descritas.

Os compostos de fórmula (I) e/ou a composição farmacêutica podem ser administrados, por exemplo, por administração oral, parentérica (e. g. intravenosa, subcutânea ou intramuscular), inalada, nasal, transdérmica ou rectal, ou como tratamentos tópicos (e. g. pomadas ou geles). Por conseguinte, a composição farmacêutica é, de um modo preferido, adequada para administração oral, parentérica (e. g. intravenosa, subcutânea ou intramuscular), inalada ou nasal. De um modo mais preferido, a composição farmacêutica é adequada para administração inalada ou oral e. g., a um mamífero, tal como um humano. A administração inalada envolve a administração tópica ao pulmão e. g., através de uma composição de aerossol pó seco.

Uma composição farmacêutica adequada para administração oral pode ser líquida ou sólida; por exemplo, pode ser uma

solução, xarope, suspensão ou emulsão, comprimido, uma cápsula ou pastilha.

Uma formulação líquida consistirá geralmente de uma suspensão ou solução do composto ou sal farmacêuticamente aceitável num/em veículo(s) líquido(s) farmacêuticamente aceitável(eis) adequado(s), por exemplo, um solvente aquoso tal como água etanol ou glicerina, ou um óleo ou um solvente não aquoso, tal como um tensioactivo, tal como polietilenoglicol. A formulação também pode conter um agente de suspensão, conservante, aromatizante e/ou corante.

Uma composição farmacêutica adequada para administração oral que seja um comprimido pode compreender um ou mais veículos e/ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis adequados para preparar formulações em comprimidos. Exemplos de tais veículos incluem lactose e celulose. O comprimido pode também, ou no seu lugar, conter um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis, por exemplo, agentes aglutinantes, lubrificantes, tais como estearato de magnésio e/ou desintegrantes de comprimido.

Uma composição farmacêutica adequada para administração oral que seja uma cápsula pode ser preparada utilizando processos de encapsulação. Por exemplo, pode preparar-se pastilhas contendo o ingrediente activo utilizando um veículo farmacêuticamente aceitável adequado e, depois, introduzi-las numa cápsula de gelatina dura. Alternativamente, pode preparar-se uma dispersão, suspensão ou solução utilizando qualquer veículo farmacêuticamente aceitável adequado, por exemplo, uma solução aquosa, goma aquosa ou um óleo e a dispersão, suspensão

ou solução, em seguida, introduzida numa cápsula de gelatina dura ou mole.

Os compostos de fórmula (I) e/ou a composição farmacêutica podem ser administrados através de uma formulação de libertação controlada ou prolongada como descrita no documento WO 00/50011.

Uma composição parentérica pode compreender uma solução ou suspensão do composto ou de um sal farmacêuticamente aceitável num veículo aquoso estéril ou óleo parentericamente aceitável. Alternativamente, a solução pode ser liofilizada; a composição farmacêutica parentérica liofilizada pode ser reconstituída com um solvente adequado, imediatamente antes da administração.

As composições para administração nasal ou inalada podem ser convenientemente formuladas como aerossóis, soluções, suspensões, gotas, geles ou pós secos.

Para composições adequadas e/ou adaptadas para administração inalada, é preferido que o composto ou sal de fórmula (I) esteja numa forma de tamanho de partícula reduzido e, de um modo mais preferido, a forma de tamanho reduzido é obtida ou obténível por micronização. O tamanho de partícula preferido, do composto ou sal de tamanho reduzido (e. g., micronizado) é definido por um valor de D50 de cerca desde 0,5 a cerca de 10 micrones (por exemplo, como medido utilizando difracção de laser).

As formulações de aerossol e. g. para administração inalada, podem compreender uma solução ou suspensão fina da substância activa num solvente aquoso ou não aquoso farmacêuticamente aceitável. As formulações de aerossol podem

ser apresentadas em quantidades de dose única ou dose múltipla na forma estéril num recipiente selado, o qual pode tomar a forma de um cartucho ou recarga para utilização com um dispositivo atomizador ou inalador. Alternativamente, o recipiente selado pode ser um dispositivo de distribuição unitária, tais como um inalador nasal de dose única ou um distribuidor de aerossol munido com uma válvula de medição (inalador de dose medida), o qual se destina a ser eliminado uma vez esgotado o conteúdo do recipiente.

Nos casos em que a forma de dosagem compreende um distribuidor de aerossol ele contém, de um modo preferido, um propulsor adequado sob pressão, tais como ar comprimido, dióxido de carbono ou um propulsor orgânico, tais como um clorofluorocarbonetos (CFC) ou hidrofluorocarbonetos (HFC). Os propulsores CFC adequados incluem diclorodifluorometano, triclorofluorometano e diclorotetrafluoroetano. Os propulsores HFC adequados incluem 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano e 1,1,1,2-tetrafluoroetano. As formas de dosagem de aerossol também podem tomar a forma de um atomizador de bomba.

Opcionalmente em particular para composições inaláveis de pó seco, a composição farmacêutica para administração inalada pode ser incorporada numa multiplicidade de recipientes de dose selados (e. g., contendo a composição de pó seco) montados longitudinalmente numa tira ou fita dentro de um dispositivo de inalação adequado. O recipiente é susceptível a ruptura ou pode abrir-se por separação de camadas, consoante necessário e a dose e. g., da composição de pó seco pode ser administrada por inalação através de um dispositivo, tal como o dispositivo DISKUS™, comercializado por GlaxoSmithKline. O dispositivo de inalação DISKUS™ é, por exemplo, descrito no documento GB

2242134 A e num tal dispositivo está definido, pelo menos, um recipiente para a composição farmacêutica na forma de pó (sendo o recipiente ou recipientes de um modo preferido uma multiplicidade de recipientes de dose selados montados longitudinalmente numa tira ou fita) entre dois membros separáveis presos um ao outro; o dispositivo compreende: um meio para definir um posto de abertura para o referido recipiente ou recipientes; um meio para separar os membros um do outro no posto de abertura; e uma saída, que comunica com o recipiente aberto, através do qual um utilizador pode inalar a composição farmacêutica na forma de pó a partir do recipiente aberto.

Na composição farmacêutica, cada unidade de dosagem para administração oral ou parentérica contém, de um modo preferido, desde 0,01 a 3000 mg, de um modo mais preferido 0,5 a 1000 mg, de um composto da fórmula (I) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, calculado como a base livre. Cada unidade de dosagem para administração nasal ou inalada contém, de um modo preferido, desde 0,001 a 50 mg, de um modo mais preferido 0,01 a 5 mg, de um composto da fórmula (I) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, calculado como a base livre.

Os compostos farmaceuticamente aceitáveis ou sais da invenção podem ser administrados numa dose diária (para um doente adulto), por exemplo, de uma dose oral ou parentérica de 0,01 mg a 3000 mg por dia ou 0,5 a 1000 mg por dia, ou uma dose nasal ou inalada de 0,001 a 50 mg por dia ou 0,01 a 5 mg por dia, do composto da fórmula (I) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, calculado como a base livre.

Os compostos, sais e/ou composições farmacêuticas de acordo com a invenção também podem ser utilizadas em combinação com um

ou mais de outros agentes terapêuticamente activos, por exemplo, um agonista do receptor adrenérgico  $\beta_2$ , um anti-histamínico, um agente antialérgico, agente anti-inflamatório (incluindo um esteróide), agente anticolinérgico ou agente anti-infeccioso (e. g., antibióticos ou antivirais).

Assim, a invenção proporciona, num outro aspecto, uma combinação compreendendo um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável com um ou mais de outros agentes terapêuticamente activos, por exemplo, agonista do receptor adrenérgico  $\beta_2$ , anti-histamínico, agente antialérgico, agente anti-inflamatório (incluindo um esteróide), agente anticolinérgico ou agente anti-infeccioso (e. g., antibióticos ou antivirais).

Exemplos de agonistas do receptor adrenérgico  $\beta_2$  incluem salmeterol (e. g. como racemato ou um único enantiómero tal como o enantiómero R), salbutamol, formoterol, salmefamol, fenoterol ou terbutalina e seus sais, por exemplo o sal de xinafoato de salmeterol, o sal de sulfato ou a base livre de salbutamol ou o sal de fumarato de formoterol. São preferidos os agonistas do receptor adrenérgico  $\beta_2$  de acção prolongada em especial aqueles que têm um efeito terapêutico ao longo de um período de 24 horas, tais como salmeterol ou formoterol.

Exemplos de anti-histaminas incluem metapirileno ou loratadina.

Exemplos de esteróides anti-inflamatórios incluem propionato de fluticasona e budesonida.

Exemplos de compostos anticolinérgicos que podem ser utilizados em combinação com um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável são descritos nos documentos WO 03/011274 A2 e WO 02/069945 A2/US 2002/0193393 A1 e US 2002/052312 A1. Por exemplo, os agentes anticolinérgicos incluem antagonistas de M3 muscarínico, tais como brometo de ipratrópio, brometo de oxitrópio ou brometo de tiotrópio.

Outras combinações adequadas incluem, por exemplo, combinações compreendendo um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável em conjunto com outros agentes anti-inflamatórios tal como um corticosteróide anti-inflamatório; ou um fármaco anti-inflamatório não esteróide (NSAID), tais como um antagonista de leucotrieno (e. g. montelukast), inibidor de iNOS, inibidor de triptase, inibidor de elastase, antagonista de integrina beta-2, agonista de adenosina a2a, antagonista de quimiocina, tais como um antagonista de CCR3 ou um inibidor de 5-lipoxigenase; ou um agente anti-infeccioso (e. g. um antibiótico ou um antiviral). Um inibidor de iNOS é de um modo preferido para administração oral. Os inibidores de iNOS adequados (inibidores da óxido nítrico-sintase indutível) incluem os divulgados nos documentos WO 93/13055, WO 98/30537, WO 02/50021, WO 95/34534 e WO 99/62875. Os inibidores de CCR3 adequados incluem os divulgados no documento WO 02/26722.

As combinações referidas acima podem ser convenientemente apresentadas para utilização na forma de um composição farmacêutica e, deste modo, uma composição farmacêutica compreendendo uma combinação como definida acima, em conjunto com um ou mais veículos e/ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis representa um outro aspecto da invenção.

Os compostos individuais de tais combinações podem ser administrados sequencialmente ou simultaneamente em composições farmacêuticas separadas ou combinadas.

Todas as publicações, incluindo mas não se limitando às patentes e pedidos de patente, citadas nesta descrição são aqui incorporadas por referência como se cada publicação individual fosse específica e individualmente indicada para ser aqui incorporada por referência como se fosse descrita na totalidade.

OS vários aspectos da serão agora descritos com referência aos seguintes Métodos de Ensaio Biológicos e Exemplos. Estes Exemplos são meramente ilustrativos e não são para ser interpretados como uma limitação do âmbito da presente invenção.

## **Métodos de Ensaio Biológicos**

### **Métodos de Ensaio Primários PDE3, PDE4B, PDE4D, PDE5 e PDE6**

A actividade dos compostos pode ser medida como descrito a seguir. Os compostos preferidos da invenção são inibidores selectivos da PDE4, *i. e.*, inibem a PDE4 (*e. g.*, PDE4B e/ou PDE4D) mais fortemente do que inibem outras PDE tais como PDE3 e/ou PDE5.

#### **1. Fontes da enzima PDE e referências da literatura.**

A PDE4B recombinante humana em particular a sua variante de excisão-união 2B (HSPDE4B2B), é divulgada no documento

wo 94/20079 e, também, em M.M. McLaughlin et al., "A low Km, rolipram-sensitive, cAMP-specific phosphodiesterase from human brain: cloning and expression of cDNA, biochemical characterisation of recombinant protein, and tissue distribution of mRNA", *J. Biol. Chem.*, 1993, **268**, 6470-6476. Por exemplo, no Exemplo 1 do documento wo 94/20079, a PDE4B recombinante humana é descrita como sendo expressa na estirpe GL62 da levedura *Saccharomyces cerevisiae* deficiente em PDE e. g. após indução pela adição de  $\text{CuSO}_4$  150  $\mu\text{M}$  e as frações de sobrenadante de 100 000  $\times g$  dos lisados de células de levedura são descritas para serem utilizadas na colheita da enzima PDE4B.

A PDE4D recombinante humana (HSPDE4D3A) é divulgada em P. A. Baecker et al., "Isolation of a cDNA encoding a human rolipram-sensitive cyclic AMP phosphodiesterase (PDE IVD)", *Gene*, 1994, **138**, 253-256.

A PDE5 recombinante humana é divulgada em K. Loughney et al., "Isolation and characterisation of cDNAs encoding PDE5A, a human cGMP-binding, cGMP-specific 3',5'-cyclic nucleotide phosphodiesterase", *Gene*, 1998, **216**, 139-147.

A PDE3 foi purificada da aorta de bovino. A sua presença no tecido foi descrita por H. Coste e P. Grondin em "Characterisation of a novel potent and specific inhibitor of type V phosphodiesterase", *Biochem. Pharmacol.*, 1995, **50**, 1577-1585.

A PDE6 foi purificada da retina de bovino. A sua presença neste tecido foi descrita por: P. Catty e P. Deterre em "Activation and solubilization of the retinal cGMP-specific phosphodiesterase by limited proteolysis" eur. *J. Biochem.*,

1991, **199**, 263-269; A. Tar et al. em "Purification of bovine retinal cGMP phosphodiesterase", *Methods in Enzymology*, 1994, **238**, 3-12; e/ou D. Srivastava et al. em "Effects of magnesium on cyclic GMP hydrolysis by the bovine retinal rod cyclic GMP phosphodiesterase", *Biochem. J.*, 1995, **308**, 653-658.

## **2. Inibição da Actividade da PDE3, PDE4B, PDE4D, PDE5 ou PDE6: Ensaio de Proximidade de Cintilação Radioactiva (SPA)**

A aptidão dos compostos para inibir a actividade catalítica na PDE4B ou 4D (recombinante humana), PDE3 (da aorta de bovino), PDE5 (recombinante humana) ou PDE 6 (da retina de bovino) foi determinada por Ensaio de Proximidade de Cintilação (SPA) num formato de 96 poços. Os compostos de ensaio (de um modo preferido como uma solução em DMSO e. g. volume de 2 microlitros ( $\mu\text{L}$ )) foram pré-incubados à temperatura ambiente em isoplaças Wallac (código 1450-514) com a enzima PDE em tampão de Tris-HCl 50 mM, pH 7,5,  $\text{MgCl}_2$  8,3 mM eGTA 1,7 mM, 0,05% (p/v) de albumina de soro bovino durante 10-30 minutos. A concentração de enzima foi ajustada de modo a que não ocorresse mais do que 20% de hidrólise do substrato em poços de controlo sem composto, durante a incubação. Nos ensaios de PDE3, PDE4B e PDE4D foi adicionado  $[5',8\text{-}^3\text{H}]$ adenosina-3',5'-fosfato cíclico (Amersham Pharmacia Biotech, código TRK,559 ou Amersham Biosciences UK Ltd, Pollards Wood, Chalfont St Giles, Buckinghamshire HP8 4SP, UK) para dar 0,05  $\mu\text{Ci}$  por poço e ~10 nM de concentração final. Nos ensaios de PDE5 e PDE6 foi adicionado  $[8\text{-}^3\text{H}]$ guanosina-3',5'-fosfato cíclico (Amersham Pharmacia Biotech, código TRK,392) para dar 0,05  $\mu\text{Ci}$  por poço e ~36 nM de concentração final. As placas e. g. contendo aprox. 100  $\mu\text{L}$  de volume de mistura de

ensaio, foram misturadas, num agitador orbital durante 5 minutos e incubadas, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Foram adicionadas pérolas SPA de fosfodiesterase (Amersham Pharmacia Biotech, código RPNQ 0150) suspensas em tampão (~1 mg por poço) para terminar o ensaio. As placas foram seladas e agitadas e deixadas em repouso, à temperatura ambiente, durante 35 minutos até 1 hora para deixar as pérolas depositar. O produto radioactivo ligado foi medido utilizando um contador de cintilação WALLAC TRILUX 1450 Microbeta. Para as curvas de inibição foram analisadas 10 concentrações (e. g. 1,5 nM–30  $\mu$ M) de cada composto; os compostos mais potentes foram analisados ao longo de gamas de concentração mais baixas (as concentrações de ensaio estavam geralmente entre 30  $\mu$ M e 50 fM). As curvas foram analisadas utilizando ActivityBase e XLfit (ID Business Solutions Limited, 2 Ocean Court, Surrey Research Park, Guildford, Surrey GU2 7QB, Reino Unido). Os resultados foram expressos como valores de pIC<sub>50</sub>.

Alternativamente, a actividade dos compostos pode ser medida no ensaio de Polarização de Fluorescência (FP) seguinte:

### **3. Inibição da Actividade da PDE4B ou PDE4D: Ensaio de Polarização de Fluorescência (FP)**

A aptidão dos compostos para inibir a actividade catalítica nas PDE4B (recombinante humana) e PDE4D (recombinante humana) foi determinada pelo ensaio de Polarização de Fluorescência IMAP (FP) (Molecular Devices, código: R8062) num formato de 384 poços. Os compostos de ensaio (volume pequeno e. g. 0,5  $\mu$ L, de solução em DMSO) foram pré-incubados à temperatura ambiente

em placas microtítulo pretas de 384 poços (fornecedor: NUNC, código 262260) com enzima PDE em tampão Tris-HCl 10 mM, pH 7,2, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, 0,1% (p/v) de albumina de soro bovino. 0,05% de NaN<sub>3</sub> durante 10-30 minutos. O nível de enzima foi ajustado de modo a que a reacção fosse linear ao longo da incubação.

Foi adicionada fluoresceína adenosina-3',5'-fosfato cíclico (Molecular Devices código: R7091) para dar ~40 nM de concentração final. As placas foram misturadas, num agitador orbital durante 10 segundos e incubadas, à temperatura ambiente, durante 40 minutos. Foi adicionado o reagente de ligação IMAP (Molecular Devices, código: R7207) (60 µL de uma diluição a 1 para 400 em tampão de ligação da suspensão-mãe do kit) para terminar o ensaio. As placas foram deixadas em repouso, à temperatura ambiente, durante 1 hora. A relação FP da luz paralela em relação à perpendicular foi medida utilizando um leitor de placas Analyst™ (de Molecular Devices Ltd). Para as curvas de inibição foram analisadas 11 concentrações (0,5 nM-30 µM) de cada composto; os compostos mais potentes foram analisados ao longo de gamas de concentração mais baixas (as concentrações de ensaio estavam geralmente entre 30 µM e 50 fM). As curvas foram analisadas utilizando ActivityBase e XLfit (ID Business Solutions Limited). Os resultados foram expressos como valores de pIC<sub>50</sub>.

Para um dado inibidor de PDE4, os valores de inibição de PDE4B (ou PDE4D) medidos utilizando os ensaios de SPA e FP podem diferir ligeiramente. No entanto, numa análise por regressão de 100 compostos de ensaio, determinou-se que, duma maneira geral, os valores de inibição pIC<sub>50</sub> medidos utilizando os ensaios SPA e FP concordavam dentro de 0,5 unidades logarítmicas para as PDE4B

e PDE4D (coeficiente de regressão linear de 0,966 para a PDE4B e de 0,971 para a PDE4D; David R. Mobbs *et al*, "Comparison of the IMAP Fluorescence Polarisation Assay with the Scintillation Proximity Assay for Phosphodiesterase Activity", painel apresentado na 2003 Molecular Devices UK & Europe User Meeting, 2 de Outubro de 2003, Down Hall, Harlow Essex, Reino Unido).

Os exemplos de compostos da invenção descritos acima inibem a actividade catalítica na enzima PDE4B (recombinante humana) com valores de pIC<sub>50</sub> na gama de 6,0-11,7. Os dados biológicos obtidos para alguns dos Exemplos (actividade inibidora da PDE4B e da PDE5) são como se segue:

| <b>Nº Exemplo</b> | <b>PDE4B pIC<sub>50</sub> médio</b> | <b>PDE5 pIC<sub>50</sub> médio</b> |
|-------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| 27                | 8,4                                 | 4,8                                |
| 70                | 7,3                                 | 5,0                                |
| 92                | 7,7                                 | <4,5                               |
| 125               | 6,6                                 | 5,5                                |
| 265               | 11,3                                | 5,2                                |
| 307               | 10,5                                | <4,6                               |
| 309               | 10,1                                | <4,9                               |
| 312               | 9,4                                 | <4,5                               |
| 369               | 9,5                                 | 5,1                                |
| 380               | 11,4                                | <7,0                               |
| 399               | >11,6                               | 5,6                                |
| 400               | 11,0                                | <5,0                               |
| 408               | 11,4                                | 4,9                                |
| 446               | 11,3                                | <4,5                               |
| 457               | 11,0                                | <5,5                               |
| 502               | 8,9                                 | <5                                 |
| 546               | 10,7                                | 4,7                                |

#### 4. Emese:

Muitos inibidores conhecidos da PDE4 provocam emese e/ou náusea em um grau maior ou menor (e. g. ver Z. Huang *et al.*, *Current Opinion in Chemical Biology*, 2001, **5**, 432-438, ver em especial as páginas 433-434 e referências ali citadas). Por conseguinte, seria preferido, mas não essencial, que um composto inibidor da PDE4 da invenção provocasse apenas efeitos secundários eméticos limitados ou tratáveis. Os efeitos secundários eméticos podem ser, por exemplo, medidos pelo potencial emetogénico do composto quando administrado a furões; por exemplo pode medir-se o tempo até ao aparecimento, o grau, a frequência e/ou a duração da emese e/ou contorções em furões após administração oral ou parentérica do composto. Ver, por exemplo, A. Robichaud *et al.*, "Emese induced by inhibitors of PDE IV in the ferret" *Neuropharmacology*, 1999, **38**, 289-297 errata *Neuropharmacology*, 2001, **40**, 465-465.

#### **EXEMPLOS**

Nesta secção, "intermediários" representa sínteses de compostos intermediários destinados a serem utilizados na síntese dos "Exemplos".

#### **Abreviaturas** aqui utilizadas:

|       |                                                                                               |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| HPLC  | cromatografia líquida de alta eficiência                                                      |
| RMN   | ressonância magnética nuclear                                                                 |
| LC/MS | cromatografia líquida/espectrometria de massa                                                 |
| TLC   | cromatografia em camada fina                                                                  |
| SPE   | coluna de extracção em fase sólida. Excepto se especificado de outro modo, a fase sólida será |

sílica gel. SPE C18 refere-se a coluna de SPE de fase inversa (e. g. colunas Bond Elut C18 da Varian). SPE aminopropilo refere-se a uma coluna de SPE com resíduos aminopropilo imobilizados na fase sólida (e. g., colunas Isolute™ da IST). Considera-se que os compostos isolados por SPE são bases livres.

SCX coluna de extracção em fase sólida (SPE) com resíduos de ácido benzenossulfónico imobilizados na fase sólida (e. g. colunas Isolute™ da IST). Quando se elui com amónia/metanol, considera-se que os compostos isolados por SCX são bases livres.

#### Pormenores Experimentais Gerais

#### LC/MS (Cromatografia Líquida/Espectrometria de Massa)

Espectrómetro de massa Waters ZQ a funcionar no modo de electropulverização de iões positivos, gama de massas 100-1000 u.m.a.

Comprimento de onda de UV: 215-330 nm

Coluna: 3,3 cm × 4,6 mm ID, 3 µm ABZ+PLUS

Caudal: 3 mL/min

Volume de Injecção: 5 µL

Solvente A: 95% de acetonitrilo + 0,05% de ácido fórmico

Solvente B: 0,1% de ácido fórmico + acetato de amónio 10 mM

Gradiente: São utilizadas misturas de Solvente A e Solvente B de acordo com os seguintes perfis de gradiente (expressos

como % de Solvente A na mistura): 0% de A/0,7 min, 0-100% de A/3,5 min, 100% de A/1,1 min, 100-0% de A/0,2 min

### HPLC em Coluna Preparativa Automatizada Orientada por Massa, condições e eluente

#### Método A

A coluna preparativa utilizada foi uma Supelcosil ABZplus (10 cm × 2,12 cm de diâmetro interno; tamanho de partícula 5 µm)

Comprimento de onda de detecção no UV: 200-320 nm

Caudal: 20 mL/min

Volume de Injecção: 0,5 mL

Solvente A: 0,1 % de ácido fórmico

Solvente B: 95% de acetonitrilo + 0,05% de ácido fórmico

Sistemas gradientes: são utilizadas misturas de Solvente A e Solvente B de acordo com uma selecção de 5 perfis de gradiente genéricos (expressos como % de Solvente B na mistura) que variam desde um início de 0 até 50% de Solvente B, finalizando todos a 100% de Solvente B para garantir eluição total. Pensa-se que os compostos isolados por este método sejam bases livres excepto se os grupos R<sup>1</sup> ou R<sup>3</sup> possuam unidades básicas em cujo caso se podem formar sais de formato.

HPLC em Coluna Preparativa Automatizada Orientada por  
Massa, condições e eluente

Método B

A coluna preparativa utilizada foi uma Supelcosil ABZplus (10 cm × 2,12 cm de diâmetro interno; tamanho de partícula 5 µm)

Comprimento de onda de detecção no UV: 200–320 nm

Caudal: 20 mL/min

Volume de Injecção: 0,5 mL

Solvente A: água + 0,1% de ácido trifluoroacético

Solvente B: acetonitrilo + 0,1% de ácido trifluoroacético

Sistemas gradientes: são utilizadas misturas de Solvente A e Solvente B de acordo com uma selecção de 5 perfis de gradiente genéricos (expressos como % de Solvente B na mistura) que variam desde um início de 0 até 50% de Solvente B, finalizando todos a 100% de Solvente B para garantir eluição total. Pensa-se que os compostos isolados por este método sejam sais de trifluoroacetato.

HPLC em Coluna Preparativa Automatizada Orientada por  
Massa, condições e eluente

Método C

Este é idêntico ao método A. Após purificação mas antes da remoção do solvente é adicionado um excesso (entre algumas gotas

e 0,5 mL) de ácido clorídrico diluído às fracções contendo o produto.

Pensa-se que os compostos isolados por este método sejam sais de cloridrato.

#### Isolamento do produto por filtração directamente da mistura reaccional

Pensa-se que os compostos isolados por este método de reacções que envolvem a substituição de um intermediário 4-cloroquinolina por uma amina de fórmula  $R^1R^2NH$  sejam sais de cloridrato.

#### “Filtro Sinterizado Hidrófobo”

Isto refere-se a um meio de filtração em PTFE (filtro sinterizado) Whatman, tamanho de poro 5,0  $\mu m$ , alojado num tubo em polipropileno.

#### Cartucho Oasis

Isto refere-se a um Cartucho de Extracção em Fase Líquida Oasis™ HLB da Waters.

### Evaporação das fracções de produto após purificação

A alusão a purificação por cromatografia em coluna, SPE e HPLC preparativa inclui evaporação das fracções contendo produto à secura por um método apropriado.

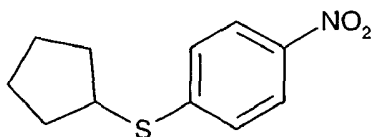
### Soluções de amónia aquosa

“Amónia 880” ou “amónia 0,880” refere-se a amónia aquosa concentrada (gravidade específica 0,880).

### **Intermediários e Exemplos**

Todos os reagentes não pormenorizados no texto abaixo são comercialmente disponíveis de fornecedores estabelecidos tal como Sigma-Aldrich.

#### **Intermediário 1. 1-(Ciclopentiltio)-4-nitrobenzeno**

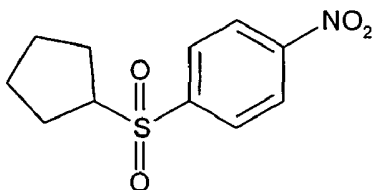


Foi dissolvido ciclopentanotiol (1,0 g) (disponível de Aldrich) em acetonitrilo (10 mL) e foi adicionado carbonato de potássio (1,35 g). Após 5 min foi adicionado 1-fluoro-4-nitrobenzeno (1,38 g) (disponível de Aldrich) e a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, dum dia para o outro. A mistura

foi diluída com água e extraída com éter. A camada orgânica foi lavada com hidróxido de sódio aquoso 1 M (20 mL), água (20 mL) e ácido clorídrico aquoso 1 M (20 mL). A camada orgânica foi separada e o solvente evaporado *in vacuo* para dar o composto em epígrafe como um líquido amarelo (0,7 g).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,12 (2H,m), 7,33 (2H,m), 3,75 (1H,m), 2,19 (2H,m), 1,87-1,62 (6H,m).

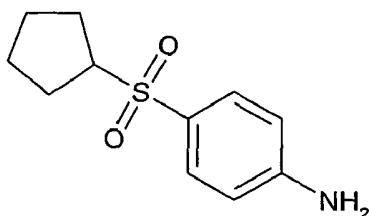
**Intermediário 2. 1-(Ciclopentilsulfonil)-4-nitrobenzeno**



O Intermediário 1 (0,7 g) foi dissolvido em metanol (20 mL) e a solução arrefecida até 0 °C. Foi adicionada uma solução de oxona (1,93 g) em água (20 mL) e a mistura foi agitada, sob azoto, durante 2 h, à temperatura ambiente. A mistura foi extraída com diclorometano, as camadas foram separadas (filtro sinterizado hidrófobo) e a camada orgânica evaporada para dar o composto em epígrafe como um óleo amarelo que cristalizou em repouso (0,79 g).

LC/MS  $T_r$  3,05 min,  $m/z$  273 [ $\text{MNH}_4^+$ ]

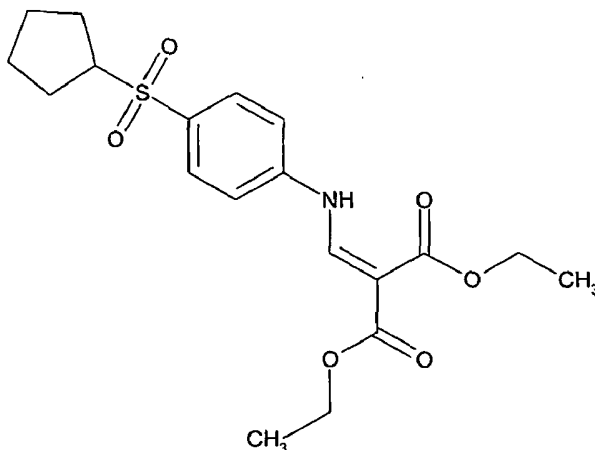
**Intermediário 3. 4-(Ciclopentilsulfonil)anilina**



O Intermediário 2 (13,1 g) foi dissolvido em ácido acético (150 mL) e hidrogenado sobre paládio sobre carvão activado (1,6 g), sob agitação, dum dia para o outro. A mistura foi filtrada através de auxiliar de filtração de Celite e o filtrado foi evaporado para dar um óleo amarelo/verde. O óleo foi refeito em metanol e um precipitado insolúvel eliminado por filtração; o filtrado foi evaporado *in vacuo* para dar um sólido amarelo. A trituração com éter e filtração deu o composto em epígrafe como um sólido amarelo pálido (8,1 g).

LC/MS T<sub>r</sub> 2,5 min, m/z 243 [MNH<sub>4</sub><sup>+</sup>]

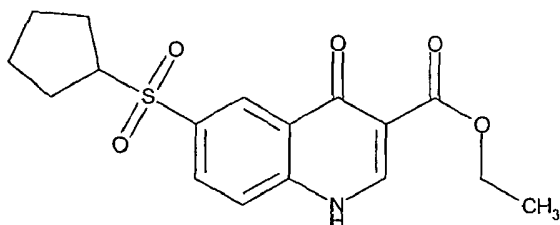
**Intermediário 4.**      ([4-Ciclopentilsulfonil)fenil]amino}-  
metilideno)propanodioato de dietilo



O Intermediário 3 (10,8 g) (*Helvetica Chimica Acta* 1983, **66(4)**, 1046-52) e (etoximetileno)malonato de dietilo (11,4 g) (disponível de Aldrich) foram aquecidos a 130 °C, durante 2 h. Depois de arrefecer, o óleo castanho foi raspado em torno do bordo do balão o que provocou a solidificação do óleo. A trituração com metanol deu um sólido bege, o qual foi filtrado para dar o composto em epígrafe (12,3 g). O filtrado foi evaporado *in vacuo* para dar um óleo castanho. A purificação por cromatografia sobre sílica gel eluindo com 5% de acetato de etilo/ciclo-hexano, seguido do 10% de acetato de etilo/ciclo-hexano, deu um sólido cor-de-laranja; a trituração com metanol e filtração deu o composto em epígrafe como um sólido amarelo (2,5 g; rendimento total 14,8 g).

LC/MS T<sub>r</sub> 3,27 min m/z 396 [MH<sup>+</sup>]

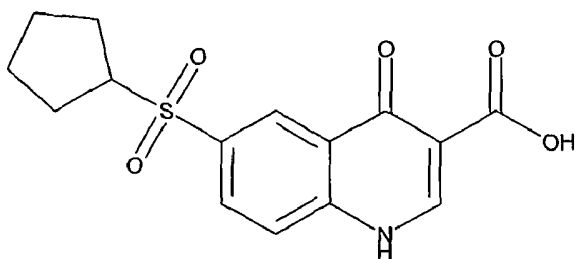
**Intermediário 5.** 6-(Ciclopentilsulfonil)-4-oxo-1,4-di-hidro-3-quinolinacarboxilato de etilo



O Intermediário 4 (14,7 g) foi dissolvido em éter difenílico (150 mL) e a solução aquecida a 250 °C, durante 30 min. Depois de arrefecer, a mistura foi diluída com ciclo-hexano e o precipitado resultante filtrado e lavado com mais ciclo-hexano para dar o composto em epígrafe como um sólido bege (10,9 g).

LC/MS T<sub>r</sub> 2,46 min *m/z* 350 [MH<sup>+</sup>]

**Intermediário 6.** Ácido 6-(ciclopentilsulfonil)-4-oxo-1,4-di-hidro-3-quinolinacarboxílico

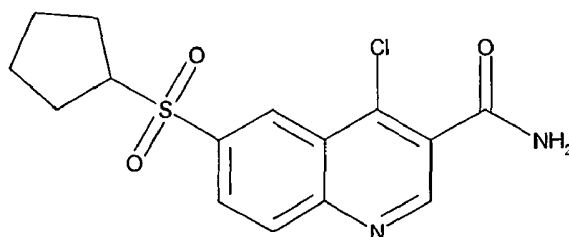


O Intermediário 5 (10,9 g) foi dissolvido em etanol (100 mL) e hidróxido de sódio 2 M (100 mL) e a mistura foi aquecida, sob refluxo, durante 3 h. Depois de arrefecer, o solvente foi

evaporado *in vacuo* e o resíduo foi dissolvido em água e lavado com acetato de etilo. A camada aquosa foi acidificada com ácido clorídrico 2 M até entre pH 5 e pH 6 o que originou a formação de um precipitado. O precipitado foi filtrado, lavado com água e seco *in vacuo*, dum dia para o outro, para dar o composto em epígrafe como um sólido bege (9,47 g).

LC/MS T<sub>r</sub> 2,65 min *m/z* 322 [MH<sup>+</sup>]

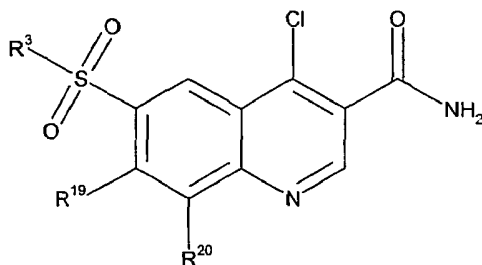
**Intermediário 7.** 4-Cloro-6-(ciclopentilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida



O Intermediário 6 (1,43 g) foi suspenso em cloreto de tionilo (20 mL) e foi adicionada *N,N*-dimetilformamida (5 gotas). A mistura foi aquecida, sob refluxo, durante 2 h. Depois de arrefecer, o cloreto de tionilo foi evaporado *in vacuo* e o resíduo resultante foi submetido a evaporação azeotrópica com tolueno. Foi adicionada amónia 0,880 (25 mL), gota a gota, ao sólido amarelo (cuidado: exotérmica) e a suspensão foi agitada, à temperatura ambiente, durante 16 h. O precipitado resultante foi filtrado, lavado com água e seco *in vacuo* para dar o composto em epígrafe (0,71 g).

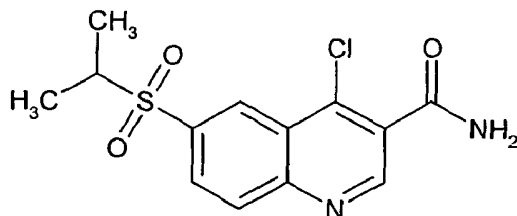
LC/MS T<sub>r</sub> 2,47 min *m/z* 339 [MH<sup>+</sup>]

Foram preparados de modo semelhante os seguintes:



| Nº Intermediário | R <sup>3</sup> - | R <sup>19</sup> - | R <sup>20</sup> - | Material de partida/fonte                                                          | LCMS MH <sup>+</sup> | LCMS T <sub>r</sub> (min) |
|------------------|------------------|-------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------|
| Intermediário 8  | Ph-              | H-                | H-                | 4-(fenilsulfonyl)-anilina/Maybridge                                                | 347                  | 2,58                      |
| Intermediário 9  | Me-              | H-                | H-                | 4-(metilsulfonyl)-anilina/Salor                                                    | 285                  | 2,00                      |
| Intermediário 16 | Ph-              | H-                | Me-               | Intermediário 15                                                                   | 361                  | 2,78                      |
| Intermediário 17 | Me-              | Me-               | H-                | 1-fluoro-2-metil-4-nitrobenzeno/Aldrich                                            | 299                  | 2,19                      |
| Intermediário 95 | <sup>t</sup> Bu- | H-                | H-                | 4-[(1,1-dimetiletil)sulfonyl]anilina/Helvetica Chimica Acta (1983), 66(4), 1046-52 | 327                  | 2,40                      |

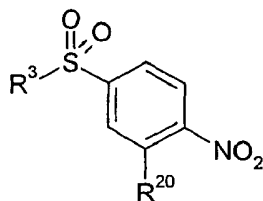
**Intermediário 30. 4-Cloro-6-[(1-metiletil)sulfonyl]-3-quinolinacarboxamida**



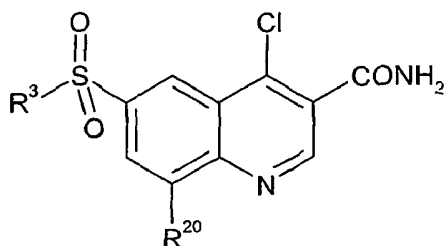
Este foi preparado do mesmo modo que o Intermediário 7 partindo de 4-[(1-metiletil)sulfonyl]anilina (*Helvetica Chimica Acta* (1983), **66(4)**, 1046-52).

LC/MS T<sub>r</sub> 2,27 min m/z 313 [MH<sup>+</sup>]

Os seguintes foram também preparados do mesmo modo que o Intermediário 7, na condição dos intermediários de fórmula



terem sido preparados a partir do 4-fluoronitrobenzeno apropriado de um modo semelhante ao Intermediário 15:

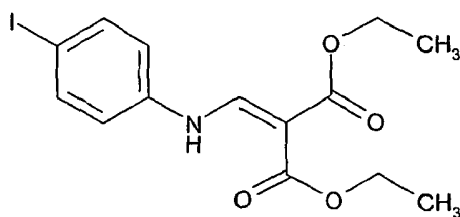


| Nº Intermediário | R <sup>3</sup> SO <sub>2</sub> - | R <sup>20</sup> - | Composto Nitroarilo de Partida/Fornecedor | Ácido Sulfinico de Partida/Fornecedor                 | LCMS MH <sup>+</sup> | LCMS T <sub>r</sub> (min) |
|------------------|----------------------------------|-------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------|
| Intermediário 31 |                                  | H-                | 4- fluoronitrobenzeno/Aldrich             | 4-(metiloxi)benzenossulfinato de sódio/WO 9830566 A1  | 379                  | 2,72                      |
| Intermediário 32 |                                  | Me-               | 5-fluoro-2-nitrotolueno/Aldrich           | 4-(metiloxi)benzenos-sulfinato de sódio/WO 9830566 A1 | 391                  | 2,91                      |
| Intermediário 34 |                                  | Me-               | 5-fluoro-2-nitrotolueno/Aldrich           | 4-metilbenzeno sulfinato de sódio/Aldrich             | 375                  | 2,93                      |
| Intermediário 33 | MeSO <sub>2</sub> -              | Me-               | 5-fluoro-2-nitrotolueno/Aldrich           | Sal de sódio do ácido metanossulfínico/L ancaster     | 299                  | 2,12                      |

(continuação)

|                  |                     |      |                                                |                                                  |     |      |
|------------------|---------------------|------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----|------|
| Intermediário 50 | MeSO <sub>2</sub> - | MeO- | 4-fluoro-2-(metiloxi)-1-nitrobenzeno/Maybridge | Sal de sódio do ácido metanossulfínico/Lancaster | 315 | 1,99 |
|------------------|---------------------|------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----|------|

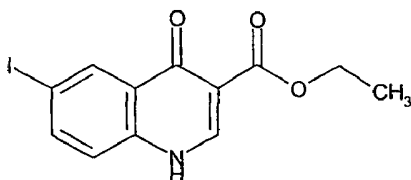
**Intermediário 10.**     { [(4-Iodofenil) amino] metilideno } -propa-  
nodioato de dietilo



Uma mistura de 4-iodoanilina (208 g) (disponível de Aldrich) e (etoximetileno)malonato de dietilo (210 mL) (disponível de Aldrich) foi aquecida a ca. 60 °C, após o que a mistura ficou sólida. O aquecimento continuou até 100 °C e a mistura foi, em seguida, retirada do aquecimento e desfeita. O aquecimento continuou a 100 °C, durante 1 h e o sólido foi recolhido, lavado com ciclo-hexano (1 L) e etanol (2x500 mL) e seco *in vacuo* a 40 °C, dum dia para o outro, , para dar o composto em epígrafe como um sólido branco (356 g).

LC/MS T<sub>r</sub> 3,57 min m/z 390 [MH<sup>+</sup>]

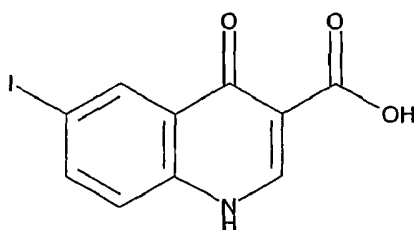
**Intermediário 11.** 6-Iodo-4-oxo-1,4-di-hidro-3-quinolinacarboxilato de etilo



Foi aquecido éter difenílico (175 mL) à temperatura de refluxo e o Intermediário 10 foi gradualmente adicionado através de um condensador de ar. Uma vez adicionado todo o reagente, a mistura foi aquecida, sob refluxo, durante mais 30 min. A mistura foi, depois, arrefecida e foi adicionado 2-metilpentano (200 mL). O sólido formado foi recolhido por filtração para dar o composto em epígrafe (24,6 g).

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO)  $\delta$  8,58 (1H,s), 8,42 (1H,d), 7,99 (1H,dd), 7,44 (1H,d), 4,21 (2H,q), 1,28 (3H,t)

**Intermediário 12.** Ácido 6-iodo-4-oxo-1,4-di-hidro-3-quinolinacarboxílico

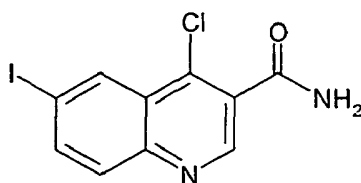


Foi dissolvido hidróxido de sódio (9,8 g) em água (61 mL) e foi adicionado etanol (30 mL). A solução resultante foi

adicionada ao Intermediário 11 e a mistura foi aquecida, sob refluxo, durante 60 min, com agitação sob azoto. Foi adicionado ácido clorídrico concentrado, dando um precipitado branco. Depois de agitar durante 16 h, o precipitado foi filtrado, lavado com água e seco *in vacuo* para dar o composto em epígrafe como um sólido branco (8,15 g).

LC/MS  $T_r$  3,01 min  $m/z$  316  $[MH^+]$

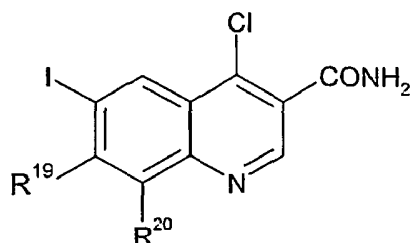
**Intermediário 13. 4-Cloro-6-iodo-3-quinolinacarboxamida**



O Intermediário 12 (8,1 g) foi adicionado em porções a cloreto de tionilo (60 mL) mantido sob agitação. Foi adicionada *N,N*-dimetilformamida (3 gotas) e a mistura foi aquecida sob refluxo, com agitação, sob azoto, durante 1,75 h. O cloreto de tionilo em excesso foi evaporado *in vacuo* e o resíduo foi submetido a evaporação azeotrópica com tolueno (2x50 mL). O sólido amarelo pálido resultante foi adicionado em porções a amónia 0,880 (250 mL), sob agitação, e a mistura agitada, à temperatura ambiente, durante 1,5 h. O sólido foi filtrado, lavado com água e seco *in vacuo* a 60 °C, durante 16 h para dar o composto em epígrafe como um sólido branco (7,94 g).

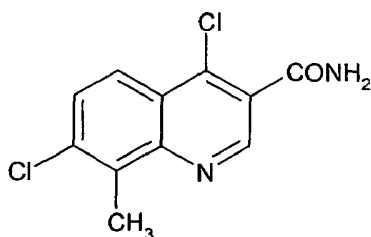
LC/MS  $T_r$  2,72 min  $m/z$  332  $[MH^+]$

Os seguintes foram preparados do mesmo modo que o Intermediário 13:



| Número Intermediário | R <sup>19</sup> - | R <sup>20</sup> - | Material de Partida              | LCMS MH <sup>+</sup> | LCMS T <sub>r</sub> (min) |
|----------------------|-------------------|-------------------|----------------------------------|----------------------|---------------------------|
| Intermediário 48     | H-                | Me-               | 4-iodo-2-metilanilina/Aldrich    | 347                  | 3,06                      |
| Intermediário 49     | H-                | Cl-               | 2-cloro-4-iodoanilina/Avocado    | 367                  | 2,99                      |
| Intermediário 72     | H-                | Et-               | Intermediário 73                 | 361                  | 3,22                      |
| Intermediário 87     | H-                | F-                | 2-Fluoro-4-iodoanilina/Aldrich   | 352                  | 2,65                      |
| Intermediário 67     | Cl-               | H-                | de 3-cloro-4-iodoanilina/Aldrich | 367                  | 3,07                      |

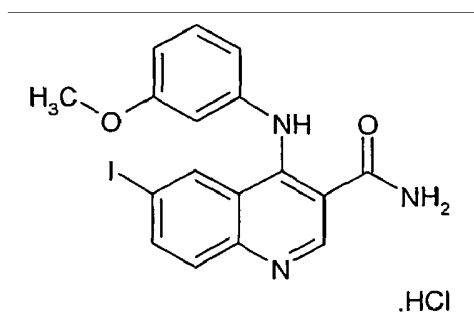
**Intermediário 68.** 4,7-Dicloro-8-metil-3-quinolinacarboxamida



O Intermediário 68 foi preparado a partir de 2-metil-3-cloroanilina (Aldrich) de um modo semelhante ao Intermediário 13.

LC/MS T<sub>r</sub> 3,00 min *m/z* 255 [MH<sup>+</sup>]

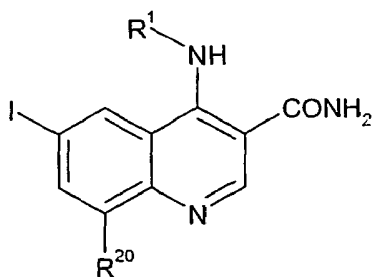
**Intermediário 14.** Cloridrato de 6-iodo-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolinacarboxamida

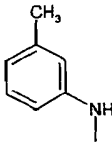
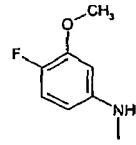
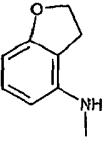
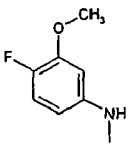
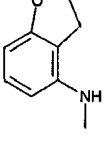
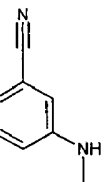
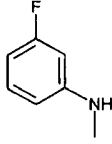
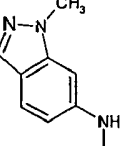


O Intermediário 13 (5,0 g) foi dissolvido em etanol (60 mL), foi adicionada 3-metoxianilina (3,37 mL) (disponível de Aldrich) e a mistura foi aquecida, sob refluxo, durante 2,5 h. O precipitado resultante foi filtrado e lavado com éter para dar o composto em epígrafe.

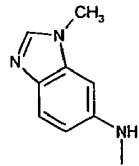
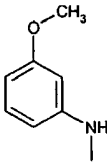
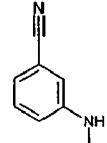
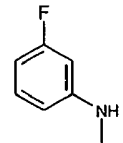
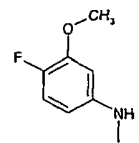
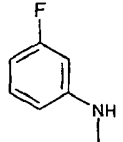
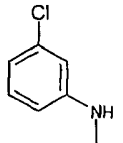
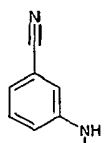
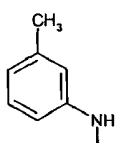
LC/MS T<sub>r</sub> 2,59 min *m/z* 420 [MH<sup>+</sup>]

Os seguintes foram preparados do mesmo modo que o Intermediário 14, utilizando acetonitrilo como solvente:

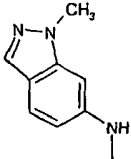
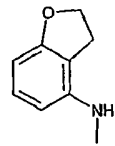
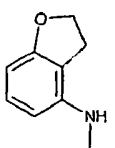
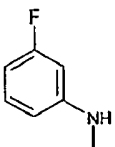
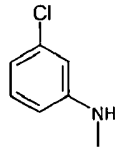
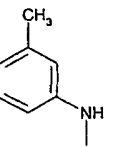
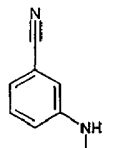
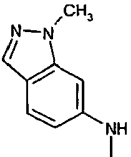
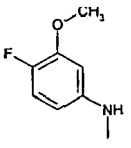


| Número Intermediário (a) | R <sup>1</sup> NH-                                                                  | R <sup>20</sup> - | Material de Partida | Amina/Fonte                                                                                                                 | LCMS MH <sup>+</sup> | LCMS T <sub>r</sub> (min) |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------|
| Intermediário 38<br>HCl  |    | Cl-               | Intermediário 49    | 3-metilanilina/Aldrich                                                                                                      | 438                  | 3,56                      |
| Intermediário 35<br>HCl  |    | Me-               | Intermediário 48    | 4-fluoro-3-metoxianilina/Apollo-Chem                                                                                        | 452                  | 2,78                      |
| Intermediário 36<br>HCl  |    | Me-               | Intermediário 48    | bromidrato de 2,3-di-hidro-1-benzofurano-4-amina/ <i>Journal of Heterocyclic Chemistry</i> , (1980), <b>17(6)</b> , 1333-5. | 446                  | 2,81                      |
| Intermediário 39<br>HCl  |  | Cl-               | Intermediário 49    | 4-fluoro-3-metoxianilina/Apollo-Chem                                                                                        | 472                  | 3,29                      |
| Intermediário 40<br>HCl  |  | Cl-               | Intermediário 49    | bromidrato de 2,3-di-hidro-1-benzofurano-4-amina/ <i>Journal of Heterocyclic Chemistry</i> (1980), <b>176</b> , 1333-5.     | 466                  | 3,35                      |
| Intermediário 41<br>HCl  |  | Cl-               | Intermediário 49    | 3-amino-benzonitrilo/Aldrich                                                                                                | 449                  | 3,19                      |
| Intermediário 42<br>HCl  |  | Cl-               | Intermediário 49    | 3-fluomanilina/Aldrich                                                                                                      | 442                  | 3,40                      |
| Intermediário 43<br>HCl  |  | Cl-               | Intermediário 49    | cloridrato de 1-metil-1H-indazol-6-amina/ <i>Synthetic Communications</i> (1996), <b>26(13)</b> , 2443-2447.                | 477                  | 3,05                      |

(continuação)

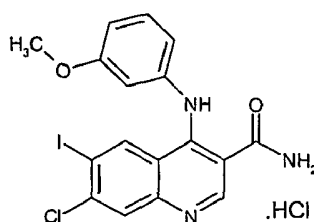
|                         |                                                                                     |     |                  |                                                                                              |     |      |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------|
| Intermediário 44<br>HCl |    | Me- | Intermediário 48 | 1-metil-1H-benzimidazol-6-<br>amina/ <i>Heterocycles</i> (1991),<br><b>32 (5)</b> , 1003-12. | 458 | 2,03 |
| Intermediário 45<br>HCl |    | Me- | Intermediário 48 | 3-metoxianilina/Aldrich                                                                      | 434 | 2,75 |
| Intermediário 46<br>HCl |    | Me- | Intermediário 48 | 3-amino-benzonitrilo/Aldrich                                                                 | 429 | 2,93 |
| Intermediário 61<br>HCl |   | Me- | Intermediário 48 | 3-fluoroanilina/Aldrich                                                                      | 422 | 3,02 |
| Intermediário 74<br>HCl |  | Et- | Intermediário 72 | 4-fluoro-3-metoxianilina/Apolla-Chem                                                         | 466 | 2,92 |
| Intermediário 75<br>HCl |  | Et- | Intermediário 72 | 3-fluoroanilina/Aldrich                                                                      | 436 | 3,24 |
| Intermediário 76<br>HCl |  | Et- | Intermediário 72 | 3-cloroanilina/Aldrich                                                                       | 452 | 3,44 |
| Intermediário 77<br>HCl |  | Et- | Intermediário 72 | 3-amino-benzonitrilo/Aldrich                                                                 | 443 | 3,12 |
| Intermediário 78<br>HCl |  | Et- | Intermediário 72 | 3-metil-anilina/Aldrich                                                                      | 432 | 3,15 |

(continuação)

|                         |                                                                                     |     |                  |                                                                                                                           |     |      |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------|
| Intermediário 79<br>HCl |    | Et- | Intermediário 72 | cloridrato de 1-metil-1H-indazol-6-amina/ <i>Synthetic Communications</i> (1996), <b>26(13)</b> -2443-2447                | 472 | 2,8  |
| Intermediário 80<br>HCl |    | Et- | Intermediário 72 | bromidrato de 2,3-di-hidro-1-benzofurano-4-amina/ <i>Journal of Heterocyclic Chemistry</i> (1980), <b>17(6)</b> , 1333-5. | 460 | 2,97 |
| Intermediário 88<br>HCl |    | F-  | Intermediário 87 | bromidrato de 2,3-di-hidro-1-benzofurano-4-amina/ <i>Journal of Heterocyclic Chemistry</i> (1980), <b>17(6)</b> , 1333-5. | 450 | 3,06 |
| Intermediário 89<br>HCl |   | F-  | Intermediário 87 | 3-fluoroanilina/Aldrich                                                                                                   | 426 | 3,11 |
| Intermediário 90<br>HCl |  | F-  | Intermediário 87 | 3-cloroanilina/Aldrich                                                                                                    | 442 | 3,19 |
| Intermediário 91<br>HCl |  | F-  | Intermediário 87 | 3-metilanilina/Aldrich                                                                                                    | 422 | 3,15 |
| Intermediário 92<br>HCl |  | F-  | Intermediário 87 | 3-amino-benzonitrilo/Aldrich                                                                                              | 433 | 2,88 |
| Intermediário 93<br>HCl |  | F-  | Intermediário 87 | cloridrato de 1-metil-1H-indazol-6-amina/ <i>Synthetic Communications</i> (1996), <b>26(13)</b> , 2443-2447               | 462 | 2,87 |
| Intermediário 94<br>HCl |  | F-  | Intermediário 87 | 4-fluoro-3-metoxianilina/Apollo-Chem                                                                                      | 456 | 3,11 |

(a) Forma de sal: HCl = cloridrato

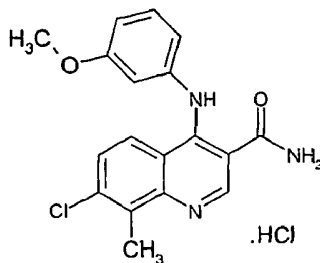
**Intermediário 63.** Cloridrato de 7-cloro-6-iodo-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolinacarboxamida



O Intermediário 63 foi preparado a partir do Intermediário 67 de um modo semelhante ao Intermediário 14, utilizando acetonitrilo como solvente.

LC/MS T<sub>r</sub> 3,15 min *m/z* 452 [MH<sup>+</sup>]

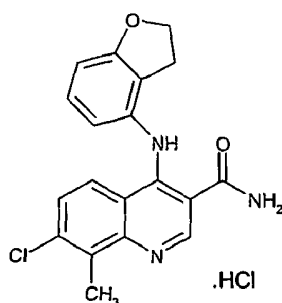
**Intermediário 66.** Cloridrato de 7-cloro-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolinacarboxamida



O Intermediário 66 foi preparado a partir do Intermediário 68 utilizando 3-metoxianilina de um modo semelhante ao Intermediário 14.

LC/MS T<sub>r</sub> 2,80 min *m/z* 342 [MH<sup>+</sup>]

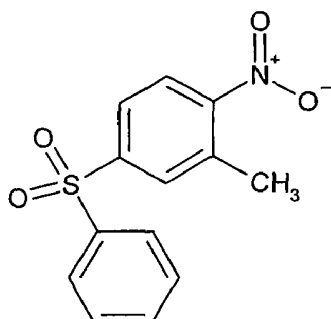
**Intermediário 104.** Cloridrato de 7-cloro-4-(2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-3-quinolinacarboxamida



O Intermediário 104 foi preparado a partir do Intermediário 68 utilizando 2,3-di-hidro-1-benzofurano-4-amina de um modo semelhante ao Intermediário 14, utilizando acetonitrilo como solvente.

LC/MS T<sub>r</sub> 2,80 min *m/z* 354 [MH<sup>+</sup>]

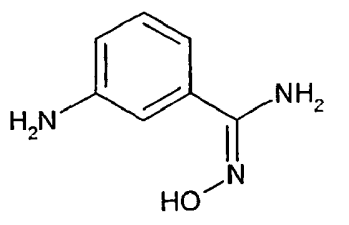
**Intermediário 15. 3-Metil-4-nitrofenilfenilsulfona**



Foram aquecidos 4-Fluoro-2-metil-1-nitrobenzeno (2,6 g) (disponível de Aldrich) e benzenossulfonato de sódio (3,0 g) (disponível de Aldrich) em *N,N*-dimetilacetamida (40 mL) a 50 °C, durante 16 h. Depois de arrefecer a mistura foi filtrada, o filtrado recolhido e o solvente eliminado *in vacuo*. O resíduo foi triturado com ciclo-hexano e o precipitado resultante recolhido por filtração para dar o composto em epígrafe como um sólido branco (3,5 g).

LC/MS  $T_r$  3,22 min  $m/z$  295  $[MNH_4^+]$

**Intermediário 18. 3-Amino-N-hidroxibenzenocarboximidamida**

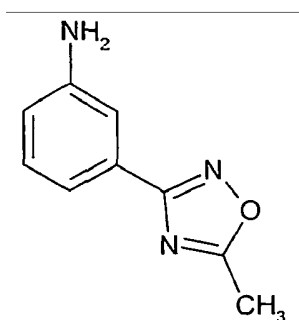


A uma solução, mantida sob agitação, de 3-aminobenzonitrilo (4,0 g) (disponível de Aldrich) em etanol (100 mL) foi

adicionado cloridrato de hidroxilamina (4,7 g) e carbonato de potássio (14,0 g) e a mistura aquecida, sob refluxo, durante 22 h. Depois de arrefecer até à temperatura ambiente a mistura foi filtrada através de auxiliar de filtração "hyflo", o resíduo lavado com etanol e os filtrados concentrados *in vacuo* para dar o composto em epígrafe como um óleo viscoso (5,3 g).

TLC SiO<sub>2</sub> (acetato de etilo) R<sub>F</sub> = 0,34

**Intermediário 19. 3-(5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)anilina**

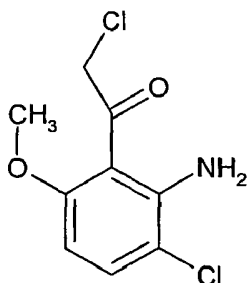


A uma solução, mantida sob agitação, de Intermediário 18 (5,3 g) em tetra-hidrofurano seco (50 mL) foi adicionado peneiros moleculares de 4 Å, seguido do hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo mineral; 1,5 g) e a mistura aquecida a 65 °C, durante 30 min. Depois de arrefecer até à temperatura ambiente foi adicionado acetato de metilo (2,8 mL) e a mistura aquecida, sob refluxo, durante 16 h. Depois de arrefecer até 20 °C, a mistura foi adicionada a água (100 mL) e extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas reunidas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica gel eluindo com

diclorometano para dar o composto em epígrafe como um sólido branco (4,0 g).

TLC SiO<sub>2</sub> (30% de acetato de etilo em ciclo-hexano) R<sub>f</sub> = 0,22

**Intermediário 20.**    1-[2-Amino-3-cloro-6-(metiloxi)fenil]-2-cloroetanona

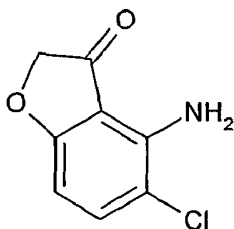


Foi adicionado tricloreto de boro (25 g) a diclorometano seco (250 mL) a 0 °C e a solução resultante agitada durante 10 min. Foi adicionada uma solução de 2-cloro-5-(metiloxi)anilina (30,6 g) (disponível de Pfaltz Bauer) em diclorometano (100 mL), gota a gota, ao longo de 15 min para dar uma mistura vermelha escura/preta, a qual foi agitada durante 20 min a 0 °C. Foi adicionado cloroacetonnitrilo (29,5 mL), seguido da adição em porções de cloreto de alumínio (28,4 g). A mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 h e, depois, aquecida, sob refluxo, durante 3 h. A mistura foi arrefecida num banho de gelo/água e adicionado ácido clorídrico 2 M, seguido de ácido clorídrico 5M (200 mL). A mistura bifásica resultante foi agitada, à temperatura ambiente, durante 15 h e, depois, aquecida a 80 °C, durante 30 min. Depois de arrefecer até à temperatura ambiente a camada orgânica foi recolhida e a

camada aquosa extraída com diclorometano. As camadas orgânicas reunidas foram lavadas com água, secas sobre sulfato de sódio e concentradas *in vacuo* para dar o composto em epígrafe como um sólido cor de caqui escuro (57,8 g).

TLC SiO<sub>2</sub> (30% de acetato de etilo em ciclo-hexano) R<sub>f</sub> = 0,52

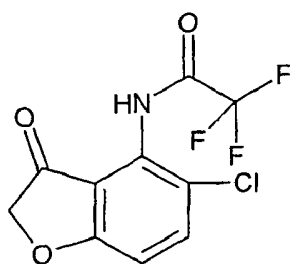
**Intermediário 21. 4-Amino-5-cloro-1-benzofuran-3(2H)-ona**



A uma suspensão, mantida sob agitação, de cloreto de alumínio (77,6 g) em diclorometano seco (300 mL), foi adicionado, gota a gota, uma solução do Intermediário 20 (45 g) em diclorometano (250 mL). A mistura foi aquecida sob refluxo, durante 6 h e, depois, arrefecida até à temperatura ambiente. A mistura foi decomposta pela adição, gota a gota, de ácido clorídrico 2 M, foram adicionados, em seguida, metanol e diclorometano e a camada orgânica recolhida. A camada aquosa foi extraída com diclorometano e as camadas orgânicas reunidas secas sobre sulfato de sódio e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em metanol em ebulição e foi adicionado um excesso de trietilamina. O solvente foi eliminado *in vacuo* e o resíduo absorvido sobre sílica gel. A purificação por cromatografia sobre sílica gel eluindo com um gradiente de 20% a 50% de acetato de etilo em ciclo-hexano deu o composto em epígrafe como um sólido cor-de-laranja/castanho (46,9 g).

TLC SiO<sub>2</sub> (30% de acetato de etilo em ciclo-hexano) R<sub>f</sub> = 0,66

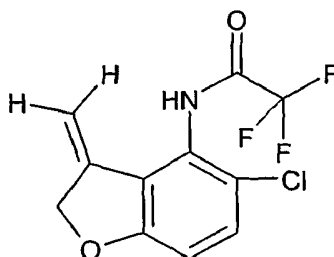
**Intermediário 22.** N-(5-Cloro-3-oxo-2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-il)-2,2,2-trifluoroacetamida



A uma solução, mantida sob agitação, de Intermediário 21 (2 g) em diclorometano (35 mL) a 0 °C foi adicionada trietilamina (2,1 mL) e anidrido trifluoroacético (2,1 mL) e a mistura agitada a 0 °C, durante 30 min, depois, à temperatura ambiente, durante 30 min. A mistura foi desactivada pela adição, gota a gota, de água, a camada orgânica lavada com água e as camadas aquosas reunidas re-extraídas com diclorometano. As camadas orgânicas reunidas foram secas sobre sulfato de sódio e concentradas *in vacuo*. A purificação por cromatografia sobre sílica gel eluindo com 10% de acetato de etilo em ciclo-hexano, deu o composto em epígrafe como um sólido amarelo/laranja brilhante (1,0 g).

TLC SiO<sub>2</sub> (30% de acetato de etilo em ciclo-hexano) R<sub>f</sub> = 0,69

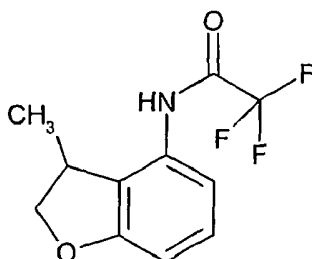
**Intermediário 23.** N-(5-Cloro-3-metilideno-2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-il)-2,2,2-trifluoroacetamida



A uma mistura de terc-butóxido de potássio (2,0) e iodeto de metiltrifenilfosfônio (7,1 g) foi adicionado tolueno seco (70 mL) e a mistura agitada, à temperatura ambiente, durante 30 min, em seguida, aquecida, sob refluxo, durante 30 min. A mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente, uma solução de Intermediário 22 (1,0 g) em tolueno (30 mL) adicionada, gota a gota, e a mistura aquecida, sob refluxo, durante 30 min. A mistura foi arrefecida e desactivada pela adição, gota a gota, de solução saturada de cloreto de amónio. A mistura foi particionada entre acetato de etilo e água e a fase orgânica lavada com água. As camadas aquosas reunidas foram re-extraídas com acetato de etilo e as camadas orgânicas reunidas secas sobre sulfato de sódio e concentradas *in vacuo* para dar um óleo castanho-escuro. A purificação por coluna cromatografia sobre sílica gel eluindo com 10% de acetato de etilo em ciclo-hexano, deu o composto em epígrafe como um sólido cor-de-rosa (0,5 g).

TLC SiO<sub>2</sub> (30% de acetato de etilo em ciclo-hexano) R<sub>f</sub> = 0,50

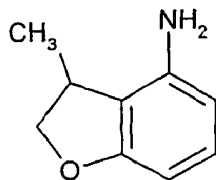
**Intermediário 24.** 2,2,2-Trifluoro-N-(3-metil-2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-il)acetamida



Uma solução de Intermediário 23 (0,10 g) em etanol (20 mL) foi adicionada a paládio a 10% sobre carvão (0,20 g) e a mistura foi agitada sob uma atmosfera de hidrogénio, durante 20 h. A mistura foi filtrada através de auxiliar de filtração "hyflo", lavada com etanol e o solvente eliminado *in vacuo*, para dar o composto em epígrafe como um sólido branco (0,092 g).

TLC SiO<sub>2</sub> (30% de acetato de etilo em ciclo-hexano) R<sub>f</sub> = 0,53

**Intermediário 25.** 3-Metil-2,3-di-hidro-1-benzofurano-4-amina

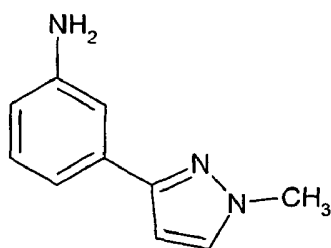


A uma solução, mantida, sob agitação, do Intermediário 24 (0,087 g) em tetra-hidrofurano:metanol:água 2:2:1 (5 mL) foi adicionado hidróxido de lítio (0,149 g) e a mistura agitada, à

temperatura ambiente, durante 47 h, depois a 60 °C, durante 2,5 h. O solvente foi eliminado *in vacuo* e o resíduo partilhado entre acetato de etilo e água. A camada aquosa foi re-extraída com diclorometano e as camadas orgânicas reunidas secas sobre sulfato de sódio e concentradas *in vacuo* para dar o composto em epígrafe como um óleo incolor (0,049 g).

TLC SiO<sub>2</sub> (30% de acetato de etilo em ciclo-hexano) R<sub>f</sub> = 0,69

**Intermediário 26. 3-(1-Metil-1H-pirazol-3-il)anilina**

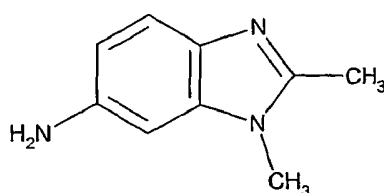


Uma solução de 3-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)anilina (1,0 g) (disponível de Maybridge) em etanol (20 mL) foi adicionada a uma suspensão pré-hidrogenada de paládio a 5% sobre carvão (0,5 g) em etanol (40 mL). A suspensão resultante foi agitada sob uma atmosfera de hidrogénio durante 3 h. A mistura foi filtrada através de auxiliar de filtração "hyflo" e o bolo de filtração lavado com etanol (50 mL). O filtrado reunido foi evaporado *in vacuo* para dar uma goma castanha. Esta goma foi tratada com solução de carbonato de sódio 2 M (100 mL) e extraída com acetato de etilo (2x100 mL); a camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e o solvente eliminado *in vacuo*. A purificação por cromatografia sobre sílica gel eluindo com

éter dietílico, deu o composto em epígrafe como um sólido cristalino branco (0,5 g).

TLC SiO<sub>2</sub> (éter dietílico) R<sub>f</sub> = 0,28

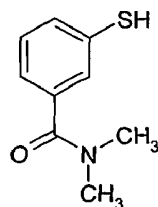
**Intermediário 27. 1,2-Dimetil-1H-benzimidazol-6-amina**



A uma solução, mantida sob agitação, de di-hidrato de cloreto de estanho (II) (4,7 g) em ácido clorídrico concentrado (15 mL) foi adicionado 1,2-dimetil-6-nitro-1H-benzimidazole (1 g) (*J. Chem. Soc.*, **1931**, 1143-1153) e a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 6 h. A mistura foi vertida sobre gelo e clorofórmio e basificada até pH 10 pela adição de solução de hidróxido de sódio 10 M. A mistura foi extraída várias vezes com clorofórmio e os extractos orgânicos reunidos secos e concentrados *in vacuo* para dar um sólido castanho. Este foi cristalizado de etanol para dar o composto em epígrafe.

TLC SiO<sub>2</sub> (diclorometano:metanol:amónia 880 90:10:1) R<sub>f</sub> 0,75.

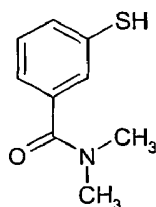
**Intermediário 28. 3-Mercapto-*N,N*-dimetilbenzamida**



Foi adicionado iodo (1 g) a uma solução, mantida sob agitação, de cloreto de 3-[(dimetilamino)carbonilbenzenosulfonilo (2 g) (Borthwick et al, *J. Med. Chem* **2002**, 45(1), 1-18) e trifenilfosfina (8,4 g) em 1,4-dioxano a 0 °C. A mistura foi agitada, durante 0,5 h, à temperatura ambiente. A mistura foi vertida para uma solução de sulfito de sódio (50 mL) extraída para acetato de etilo (2×30 mL) e lavada com solução de hidróxido de sódio 2 N (2×40 mL). Os extractos alcalinos foram acidificados e re-extraídos para diclorometano (3×50 mL). Os extractos foram lavados com água (100 mL), secos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e evaporados para dar o composto em epígrafe como um sólido incolor (1,1 g).

LC/MS T<sub>r</sub> 2,32 min, m/z 182 [MH<sup>+</sup>]

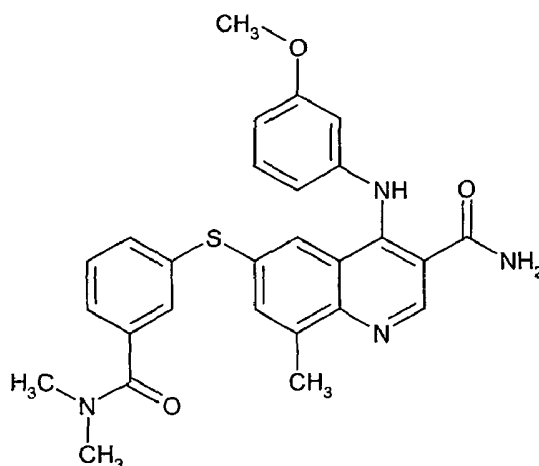
**Intermediário 28.** 3-Mercapto-*N,N*-dimetilbenzamida (síntese alternativa)



Uma solução de 3,3'-ditiobis(*N,N*-dimetilbenzamida) (Ger. Offen. (1978), documento DE 2821410) (54,2 g) em 1,4-dioxano (400 mL) e água (100 mL) foi aquecida a 35 °C e foi adicionado ácido clorídrico concentrado (3 mL). Foi adicionada trifenilfosfina (55 g) em porções ao longo de 25 min mantendo a temperatura inferior a 42 °C, em seguida, a mistura foi agitada a 40 °C, durante 2,5 h. Depois de arrefecer até à temperatura ambiente a mistura foi concentrada até ca. 200 mL e particionada entre solução aquosa de hidróxido de sódio 2 N (250 mL) e acetato de etilo (500 mL). A fase aquosa foi separada e lavada com acetato de etilo (2 × 300 mL). A fase aquosa foi acidificada com ácido clorídrico 5 N e extraída com acetato de etilo (3×400 mL). Os extractos orgânicos da fase aquosa ácida foram reunidos, secos sobre sulfato de sódio e o solvente evaporado para deixar um sólido. O sólido foi dissolvido em acetato de etilo quente (100 mL) e foi adicionado éter de petróleo 40-60 (160 mL) à solução quente. A solução foi deixada arrefecer e o sólido resultante filtrado, lavado e seco para dar o composto em epígrafe (28,4 g)

LC/MS T<sub>r</sub> 2,24 min *m/z* 182 [MH<sup>+</sup>].

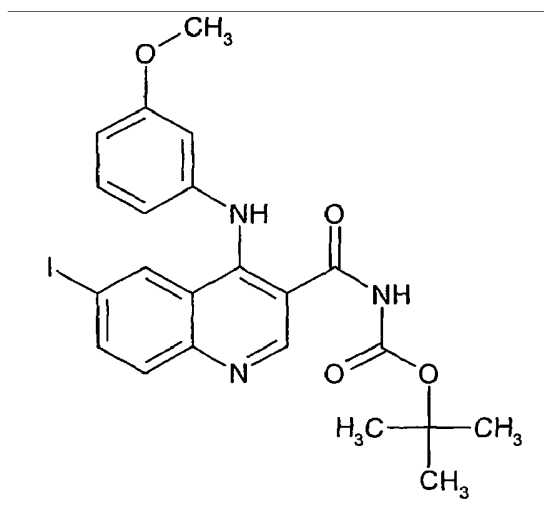
**Intermediário 29.** 6-({3-[(Dimetilamino)carbonil]fenil}tio)-4-[(3-metoxifenil)amino]-8-metilquinolina-3-carboxamida



Uma mistura, mantida sob agitação, do Intermediário 45 (0,5 g), Intermediário 28 (0,392 g), iodeto cuproso (0,03 g) e carbonato de potássio (0,38 g) em 1,3-dimetiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona (7 mL) foi aquecida a 100 °C, durante 16 h. A mistura foi arrefecida, vertida para água (100 mL) e extraída para acetato de etilo (3x40 mL). Os extractos foram lavados com água (100 mL), secos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e evaporados. O óleo residual foi triturado com acetato de etilo (10 mL) para dar o composto em epígrafe como um sólido de cor fulva (0,263 g).

LC/MS T<sub>r</sub> 2,67 min, m/z 487 [MH<sup>+</sup>]

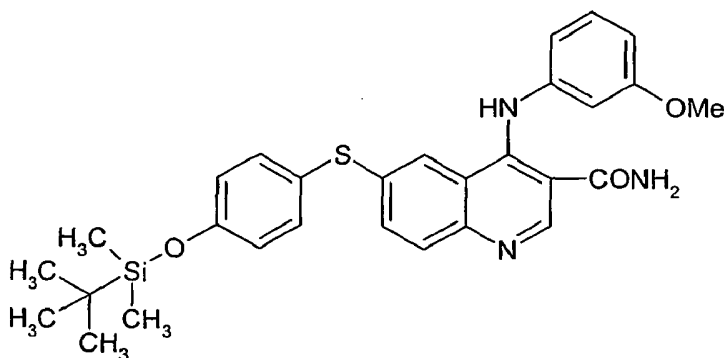
**Intermediário 37.** [(6-Iodo-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolinil)carbonil]carbamato de 1,1-dimetiletilo



A uma suspensão, mantida sob agitação, do Intermediário 14 (6,93 g) em diclorometano (170 mL) foi adicionada *N,N*-dimetil-4-aminopiridina (2,42 g), seguida de dicarbonato de di-*terc*-butilo (18 g) (Aldrich). A solução foi agitada, à temperatura ambiente, durante 25 min, depois desactivada pela adição de ácido cítrico aquoso (200 mL) e agitada vigorosamente, durante 30 min. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa lavada com diclorometano (50 mL). Os extractos orgânicos reunidos foram lavados com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (100 mL), secos sobre sulfato de magnésio e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi triturado em éter dietílico para dar um sólido amarelo, o qual foi recolhido por filtração, lavado com éter dietílico (3 × 15 mL) e seco *in vacuo* para dar o composto em epígrafe como um sólido amarelo (6,6 g).

LC/MS T<sub>r</sub> 3,59 min *m/z* 520 [MH<sup>+</sup>]

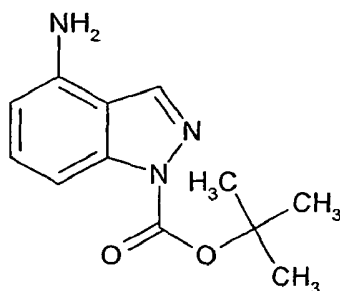
**Intermediário 47.** 6-[(4-{[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi}fenil)tio]-4-[(3-metoxifenil)amino]quinolina-3-carboxamida



Uma mistura, mantida sob agitação, do Intermediário 37 (0,8 g) e 4-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}benzenotiol (0,74 g eP465802A1), com (oxidi-2,1-fenileno)bis(difenilfosfina) (0,05 g), *tert*-butóxido de potássio (0,26 g) e tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio(0) (0,08 g) em tolueno (30 mL) foi aquecida a 106 °C, durante 18 h. A mistura foi arrefecida, diluída com acetato de etilo (25 mL) e lavada com uma solução de carbonato de sódio (30 mL). Os extractos orgânicos foram lavados com água (30 mL), secos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica gel utilizando acetato de etilo/éter dietílico (7:3) como eluente. As fracções apropriadas foram concentradas *in vacuo* para dar o composto em epígrafe como uma espuma amarela (0,38 g).

LC/MS T<sub>r</sub> 3,9 min, m/z 532 [MH<sup>+</sup>]

**Intermediário 51.** 4-Amino-1*H*-indazole-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



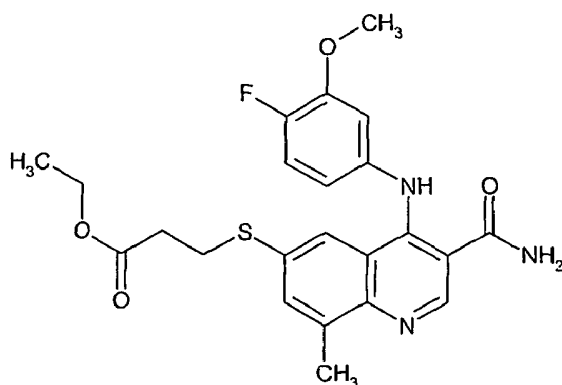
A uma solução de 4-nitro-1*H*-indazole (1,57 g, *Journal of Heterocyclic Chemistry* 1979, **16(8)**, 1599-603) e dicarbonato de di-terc-butilo (2,33 g) em acetonitrilo (30 mL) foi adicionada *N,N*-dimetil-4-aminopiridina (0,059 g). A mistura reaccional foi agitada, à temperatura ambiente, durante 30 min, depois concentrada *in vacuo* para deixar um sólido castanho, o qual foi purificado por sílica SPE eluindo sequencialmente com diclorometano e éter dietílico para dar 4-nitro-1*H*-indazole-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo como um sólido amarelo (1,9 g).

LC/MS  $T_r$  3,26 min,  $m/z$  263 [ $MH^+$ ]

O 4-nitro-1*H*-indazole-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,2 g) foi dissolvido em etanol (150 mL) e agitado com paládio a 10% sobre carvão (0,24 g) sob uma atmosfera de hidrogénio (pressão de 1 atmosfera), durante 18 h. A solução foi filtrada através de um tampão de celite e o filtrado concentrado *in vacuo* para dar o composto em epígrafe como um sólido amarelo-laranja (1,03 g).

LC/MS  $T_r$  2,36 min,  $m/z$  234 [ $MH^+$ ]

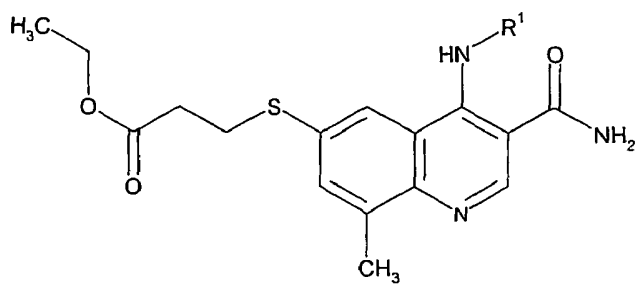
**Intermediário 52:** 3-[(3-(Aminocarbonil)-4-{[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino}-8-metil-6-quinolinil)tio]propanoato de etilo



Uma mistura contendo o Intermediário 35 (1,4 g), 3-mercaptopropionato de etilo (0,74 g, disponível de Aldrich), *terc*-butóxido de potássio (0,64 g), tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio(0) (0,26 g) e (oxidi-2,1-fenileno)bis(difenilfosfina) (0,15 g) foi dissolvida em *N,N*-dimetilformamida (20 mL) e agitada sob uma atmosfera de azoto a 100 °C, durante 18 h. Os solventes foram concentrados *in vacuo* e o resíduo dissolvido em metanol. Este foi purificado por cromatografia numa coluna de SPE eluindo com metanol e uma solução de amónia em metanol, para dar o composto em epígrafe como uma espuma castanha (1,06 g).

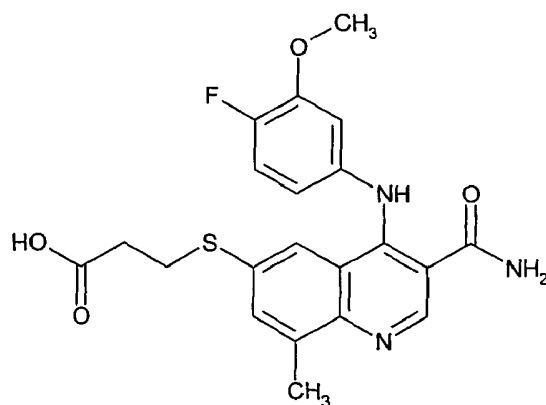
LC/MS T<sub>r</sub> 2,69 min, *m/z*458 [MH<sup>+</sup>]

Os seguintes foram preparados de um modo semelhante:



| Número Intermediário | R¹NH- | Material de Partida | LCMS MH⁺ | LCMS T <sub>r</sub> (min) |
|----------------------|-------|---------------------|----------|---------------------------|
| Intermediário 57     |       | Intermediário 36    | 452      | 2,67                      |
| Intermediário 58     |       | Intermediário 62    | 411      | 2,36                      |
| Intermediário 103    |       | Intermediário 61    | 428      | 2,86                      |

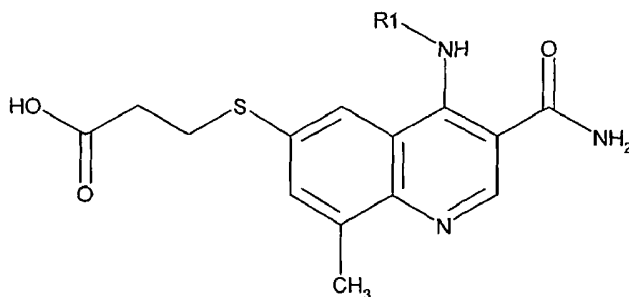
**Intermediário 53:** Ácido 3-[(3-(aminocarbonil)-4-{[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino}-8-metil-6-quinolinil)tio]propanóico

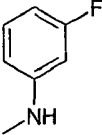


Uma solução do Intermediário 52 (0,95 g) em etanol (10 mL) foi tratada com hidróxido de sódio 2 M (10 mL) e a solução resultante foi deixada em repouso à temperatura ambiente, dum dia para o outro. O solvente foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em água e acidificado com ácido clorídrico 2 M até pH 4. O precipitado resultante foi filtrado, lavado com água e seco *in vacuo* para dar o composto em epígrafe como um sólido cor-de-laranja (0,8 g).

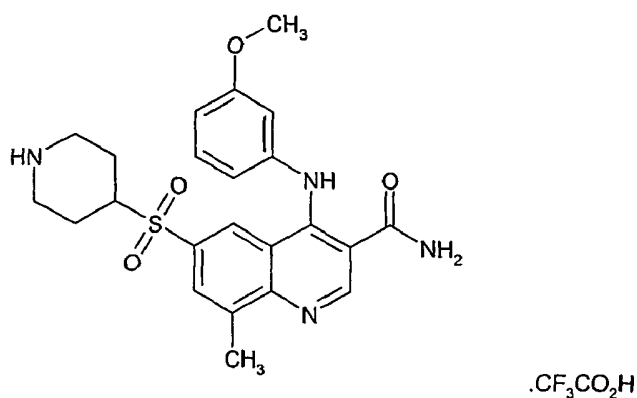
LC/MS  $T_r$  2,3 min,  $m/z$  430  $[MH^+]$

Os seguintes foram preparados de um modo semelhante:



| Número Intermediário | R <sup>1</sup> NH-                                                                | Material de Partida | LCMS MH <sup>+</sup> | LCMS T <sub>r</sub> (min) |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------|---------------------------|
| Intermediário 59     |  | Intermediário 103   | 400                  | 2,39                      |
| Intermediário 60     |  | Intermediário 58    | 383                  | 2,10                      |

**Intermediário 54.** Trifluoroacetato de 4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}6-(4-piperidinilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida



A uma mistura contendo Exemplo 377 (0,64 g) em anisole (9 mL) foi adicionada uma solução de ácido trifluoroacético a 95% em água (16 mL). A mistura foi agitada, durante 1,5 h à temperatura ambiente e foi, depois, concentrada *in vacuo*. O resíduo foi co-evaporado com tolueno (2 × 20 mL), triturado com acetato de etilo e filtrado para dar um sólido amarelo. Este resíduo foi novamente triturado com acetato de etilo e filtrado

para dar o composto em epígrafe como um sólido amarelo (0,570 g).

LC/MS T<sub>r</sub> 1,94 min, m/z 455 [MH<sup>+</sup>]

**Intermediário 55.** 4-[(3-(Aminocarbonil)-4-{[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino}-8-metil-6-quinolinil)sulfonil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo

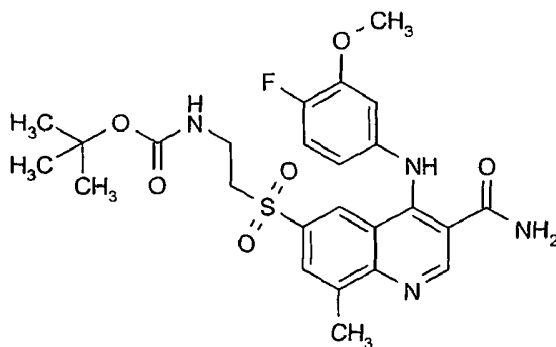
A uma solução do Intermediário 35 (1,0 g) em *N,N*-dimetilformamida (30 mL) sob uma atmosfera de azoto foi adicionado 4-mercapto-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,89 g, documento US5317025A), *terc*-butóxido de potássio (0,46 g), tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio(0) (0,19 g) e (oxidi-2,1-fenileno)bis(difenilfosfina) (0,11 g). A mistura foi aquecida a 100 °C, durante 3 h, arrefecida e o solvente eliminado sob pressão reduzida. O resíduo foi partilhado entre acetato de etilo (100 mL) e água (100 mL), depois seco sobre sulfato de magnésio, filtrado e concentrado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por SPE (eluindo com um gradiente de 0 a 5% de metanol em clorofórmio) para dar o intermediário 4-[(3-(aminocarbonil)-4-{[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino}-8-metil-6-quinolinil)tio]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo como um sólido amarelo (1,1 g). Este sulfureto foi dissolvido em *N,N*-dimetilformamida (50 mL) e foi adicionada oxona (5,15 g) em porções. A mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 3 h, depois, desactivada pela adição de solução de sulfito de sódio 1 M (500 mL). A mistura foi extraída com clorofórmio (2 × 200 mL) e

as camadas orgânicas foram lavadas com solução de cloreto de lítio a 10%, secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para dar o composto em epígrafe como um sólido amarelo pálido (0,71 g) após trituração com éter.

LC/MS T<sub>r</sub> 3,04 min, m/z 573 [MH<sup>+</sup>]

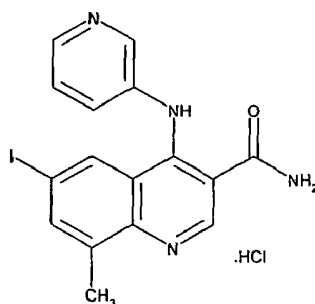
Foi preparado de um modo semelhante a partir do Intermediário 35 e (2-mercaptoetil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (disponível de Aldrich):

**Intermediário 56.**      {2-[(3-(Aminocarbonil)-4-{[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino}-8-metil-6-quinolinil)sulfonil]etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo



LC/MS T<sub>r</sub> 2,79 min, m/z 533 [MH<sup>+</sup>]

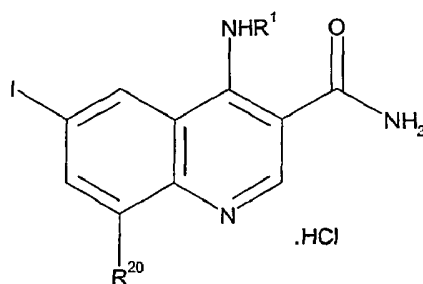
**Intermediário 62.**      Cloridrato de 6-iodo-8-metil-4-(3-piridinilamino)-3-quinolinacarboxamida

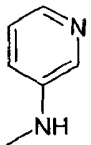
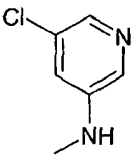
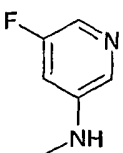
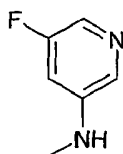
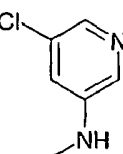
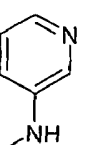
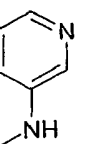
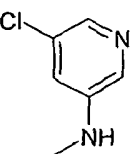


A uma solução do Intermediário 48 (1,1 g) em *N,N*-dimetilformamida (20 mL) foi adicionada 3-aminopiridina (0,8 g, disponível de Aldrich) e cloridrato de piridina (0,7 g, disponível de Aldrich). A mistura foi aquecida a 80 °C, sob azoto, durante 2 dias. O solvente foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi triturado com metanol e o precipitado filtrado para dar o composto em epígrafe como um sólido castanho (0,9 g).

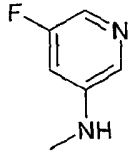
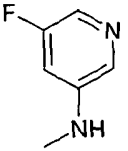
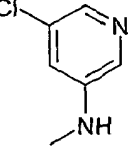
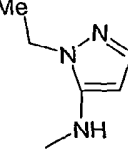
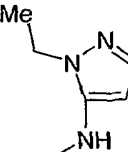
LC/MS  $T_r$  2,32 min  $m/z$  405  $[MH^+]$ .

Os seguintes foram preparados de um modo semelhante:



| Número Intermediário<br>(a) (b) | R <sup>1</sup> NH-                                                                  | R <sup>20</sup> - | Material de Partida | Amina/Forneced or                           | LCMS MH <sup>+</sup> | LCMS T <sub>r</sub> (min) |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------|---------------------------------------------|----------------------|---------------------------|
| Intermediário 81 HCl            |    | Et-               | Intermediário 72    | 3-piridina-<br>mina/Aldrich                 | 419                  | 2,52                      |
| Intermediário 82 HCl            |    | Et-               | Intermediário 72    | 5-cloro-3-<br>piridinamina/S<br>ynchem OHG  | 453                  | 3,19                      |
| Intermediário 83 HCl            |   | Et-               | Intermediário 72    | 5-fluoro-3-<br>piridinamina/S<br>ynchem OHG | 437                  | 2,93                      |
| Intermediário 84 HCl            |  | F-                | Intermediário 87    | 5-fluoro-3-<br>piridinamina/<br>Synchem OHG | 427                  | 2,6                       |
| Intermediário 85 HCl            |  | F-                | Intermediário 87    | 5-cloro-3-<br>piridinamina/<br>Synchem OHG  | 443                  | 2,88                      |
| Intermediário 86 HCl            |  | F-                | Intermediário 87    | 3-piridina-<br>mina/Aldrich                 | 409                  | 2,27                      |
| 96 HCl                          |  | Cl-               | Intermediário 49    | 3-piridina-<br>mina/Aldrich                 | 425                  | 2,52                      |
| 97 HCl                          |  | Me-               | Intermediário 48    | 5-cloro-3-<br>piridinamina/<br>Synchem OHG  | 439                  | 2,95                      |

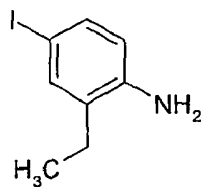
(continuação)

|         |                                                                                     |     |                  |                                      |     |      |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------------|--------------------------------------|-----|------|
| 98 HCl  |    | Me- | Intermediário 48 | 5-fluoro-3-piridinamina/S ynchem OHG | 423 | 2,65 |
| 99 HCl  |    | Cl- | Intermediário 49 | 5-fluoro-3-piridinamina/S ynchem OHG | 443 | 2,91 |
| 100 HCl |    | Cl- | Intermediário 49 | 5-cloro-3-piridinamina/S ynchem OHG  | 459 | 2,94 |
| 101 HCl |   | Me- | Intermediário 48 | 1-etil-1H-pirazol-5-amina/Aldrich    | 422 | 2,58 |
| 102 HCl |  | Cl- | Intermediário 49 | 1-etil-1H-pirazol-5-amina/Aldrich    | 442 | 2,86 |

(a) Forma de sal de HCl = cloridrato

(b) Todos os produtos isolados por trituração com acetonitrilo e filtração.

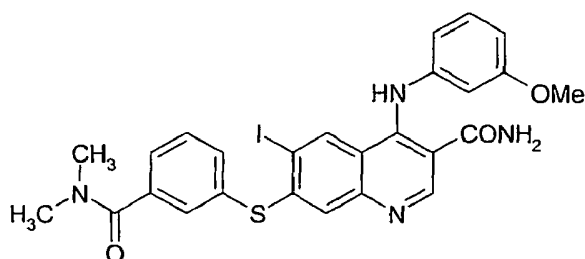
**Intermediário 73. 2-Etil-4-iodoanilina**



A uma solução, mantida sob agitação, de 2-etilanilina (1,88 g, disponível de Aldrich) e acetato de sódio (1,27 g) em ácido acético (20 mL) foi adicionado monocloreto de iodo (1 mL, disponível de Aldrich). A mistura foi agitada a 20 °C, durante 90 min e o solvente foi, em seguida, eliminado *in vacuo*. O resíduo foi partilhado entre acetato de etilo (25 mL) e solução aquosa saturada de carbonato de sódio (25 mL). A camada orgânica foi seca utilizando um filtro sinterizado hidrófobo e o solvente foi eliminado *in vacuo*. A purificação por SPE C18 eluindo com 20% de acetonitrilo em água deu o composto em epígrafe como um sólido púrpura (0,402 g).

LC/MS T<sub>r</sub> 3,23 min, m/z 248 [MH<sup>+</sup>]

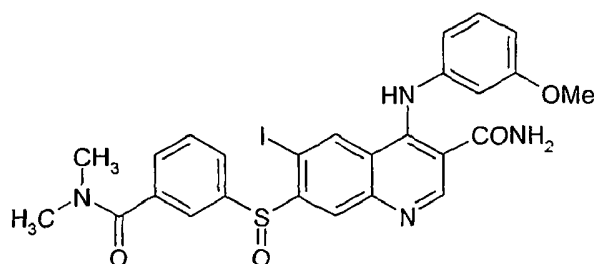
**Intermediário 64.** 7-({3-[(Dimetilamino)carbonil]fenil}tio)-6-iodo-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolinacarboxamida



Uma mistura, mantida sob agitação, do Intermediário 63 (0,4 g), Intermediário 28 (0,16 g) e carbonato de potássio (0,38 g) em 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidinona (10 mL) foi aquecida a 100 °C, sob azoto, durante 3 h. Foi adicionada uma outra porção de Intermediário 28 (0,07 g) e a mistura foi agitada a 60 °C, durante 23 h. A mistura arrefecida foi diluída com água (100 mL) e extraída com acetato de etilo (3 × 100 mL). Os extractos orgânicos reunidos foram lavados com água (2 × 70 mL) e solução aquosa saturada de cloreto de sódio (70 mL), seco sobre sulfato de magnésio e concentrado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica gel eluindo com metanol seguido do HPLC preparativa dirigida por massa (Método A) para dar o composto em epígrafe como uma espuma amarela (0,12 g).

LC/MS T<sub>r</sub> 2,94 min, m/z 599 [MH<sup>+</sup>]

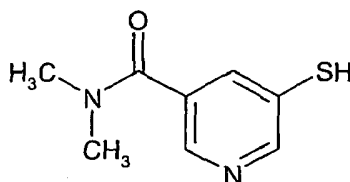
**Intermediário 65.** 7-({3-[(Dimetilamino)carbonil]fenil}sulfinil)-6-iodo-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolinacarboxamida



Foi adicionada oxona (0,5 g) em porções a uma solução, mantida sob agitação, do Intermediário 64 (0,12 g) em *N,N*-dimetilformamida (5 mL). A solução foi agitada, à temperatura ambiente, sob azoto, durante 21 h. Foi adicionada mais oxona (0,5 g) e a mistura foi agitada durante mais 3 h, desactivada com uma solução de sulfito de sódio (1,5 g) em água (15 mL), diluída com água (50 mL) e extraída com acetato de etilo (3 × 50 mL). Os extractos orgânicos reunidos foram secos sobre sulfato de magnésio e concentradas *in vacuo* para dar o composto em epígrafe como um sólido amarelo (0,15 g).

LC/MS  $T_r$  2,70 min,  $m/z$  615  $[MH^+]$

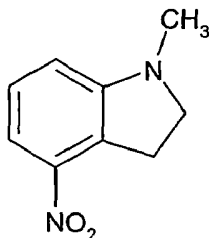
**Intermediário 69.**      5-Mercapto-*N,N*-dimetil-3-piridinacarboxamida



Foi adicionado tiometóxido de sódio (3 g) a uma solução, mantida sob agitação, de 5-bromo-*N,N*-dimetil-3-piridinacarboxamida (2,5 g, documento W02000055168) em *N,N*-dimetilformamida (40 mL) e a suspensão agitada, a 100 °C, durante 4 h. O solvente foi concentrado *in vacuo*, o resíduo dissolvido em hidróxido de sódio 2 M (35 mL) e água (50 mL) e a solução lavada com clorofórmio (4 × 75 mL). A camada aquosa foi acidificada com ácido clorídrico 2 M até pH 4, extraída com clorofórmio (5 × 80 mL) e as camadas orgânicas reunidas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (20 mL), secas sobre sulfato de magnésio e concentradas *in vacuo*, para dar o composto em epígrafe, como um óleo cor de laranja (1,8 g).

LC/MS  $T_r$  0,96 min,  $m/z$  183  $[MH^+]$

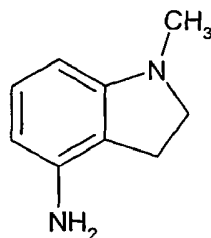
**Intermediário 70. 1-Metil-4-nitro-2,3-di-hidro-1H-indole**



A uma solução, mantida sob agitação, de 1-metil-4-nitro-1H-indole (3,8 g, Organic Process Research and Development 2001 5 (6) 604) e complexo de borano-tetra-hidrofurano (1 M em tetra-hidrofurano, 86,3 mL), a 0 °C, sob uma atmosfera de azoto, foi adicionado, gota a gota, ácido trifluoroacético (88 mL). A mistura resultante foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada, à temperatura ambiente, durante 90 min. A mistura foi cuidadosamente adicionada a solução de carbonato de sódio 2 M (750 mL) ao longo de 20 min e, depois, agitada durante 30 min. A mistura foi extraída com acetato de etilo (2x300 mL), os extractos orgânicos reunidos foram secos sobre sulfato de sódio e o solvente foi eliminado *in vacuo*. A purificação por cromatografia em coluna sobre sílica gel eluindo com hexano:acetato de etilo (9:1) deu o composto em epígrafe como um sólido vermelho (1,97 g).

TLC SiO<sub>2</sub> (hexano:acetato de etilo (4:1)) R<sub>f</sub> = 0,61

**Intermediário 71. 1-Metil-2,3-di-hidro-1H-indol-4-amina**



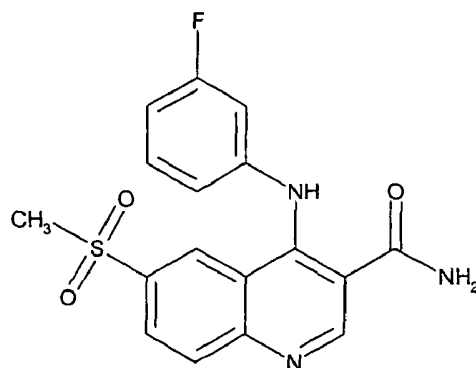
Uma solução do Intermediário 70 (0,50 g) em etanol (30 mL) foi adicionada a paládio a 10% sobre carvão (0,050 g) e a mistura foi agitada sob uma atmosfera de hidrogénio durante 20 min. A mistura foi filtrada através de auxiliar de filtração “hyflo” e o solvente eliminado *in vacuo* para dar o composto em epígrafe como um óleo castanho (0,405 g).

TLC SiO<sub>2</sub> (hexano:acetato de etilo (4:1)) R<sub>f</sub> = 0,25

**Exemplos**

Os pormenores experimentais para a preparação de Exemplos representativos são dados detalhadamente abaixo. Os pormenores resumidos para outros Exemplos preparados por métodos análogos são dados nos quadros incluídos.

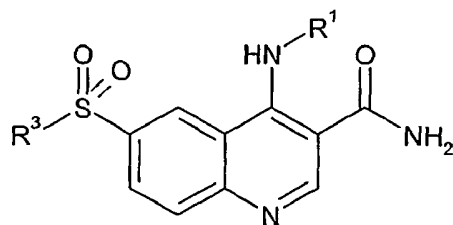
**Exemplo 10.** 4-[(3-Fluorofenil) amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida

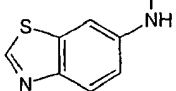
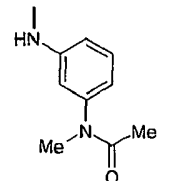
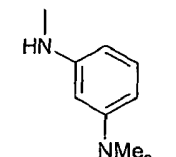
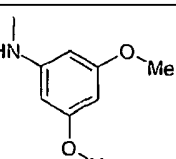
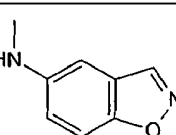
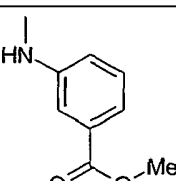
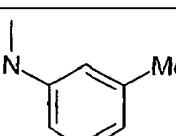
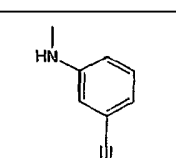


O Intermediário 9 (0,014 g) foi suspenso em acetonitrilo (3 mL), foi adicionada 3-fluoroanilina (0,0056 g, disponível de Aldrich) e a mistura foi aquecida, sob refluxo, durante 16 h. Depois de arrefecer até à temperatura ambiente, a mistura foi arrefecida, num frigorífico durante 2 h, filtrada e o resíduo purificado por HPLC preparativa dirigida por massa (Método A) para dar o composto em epígrafe (0,011 g).

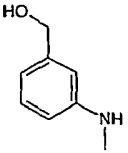
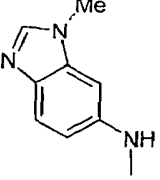
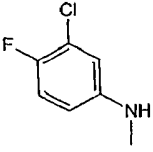
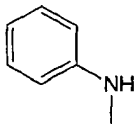
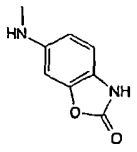
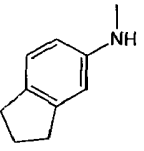
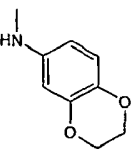
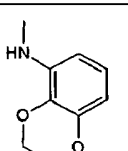
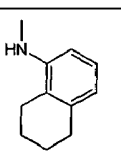
LC/MS  $T_r$  1,95 min  $m/z$  359  $[MH^+]$

Os seguintes foram preparados de um modo semelhante:

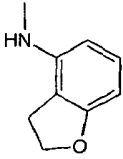
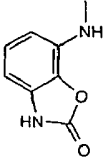
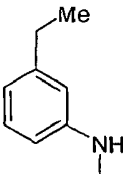
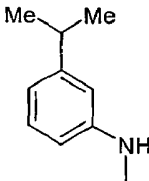
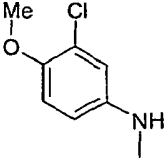
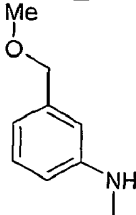
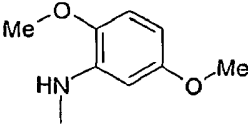
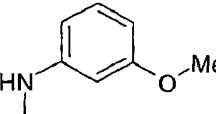


| Nº Ex. (a) | R <sup>1</sup> NH-                                                                  | R <sup>3</sup> SO <sub>2</sub> - | Material de Partida | Reagente Amina/Fonte                                  | Método isol. (b) | LCMS MH <sup>+</sup> | LCMS T <sub>r</sub> (min) |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------|------------------|----------------------|---------------------------|
| 1<br>HCl   |    | MeSO <sub>2</sub> -              | Intermediário 9     | 6-aminobenzotiazole/<br>Lancaster                     | (I)              | 399                  | 1,9                       |
| 2<br>HCl   |    | MeSO <sub>2</sub> -              | Intermediário 9     | 3-amino-N-metil acetanilida/<br>Sítese de Merlin      | (I)              | 413                  | 1,89                      |
| 3<br>HCl   |    | MeSO <sub>2</sub> -              | Intermediário 9     | cloridrato de N,N-dimetil benzeno-1,3-diamina/Aldrich | (I)              | 385                  | 1,83                      |
| 4<br>HCl   |  | MeSO <sub>2</sub> -              | Intermediário 9     | 3,5-dimetoxi-anilina/<br>Aldrich                      | (I)              | 402                  | 2,05                      |
| 5<br>HCl   |  | MeSO <sub>2</sub> -              | Intermediário 9     | 1,2-benzoisoxazol-5-amina/Key organics Ltd (8W-0024)  | (I)              | 383                  | 1,84                      |
| 6<br>HCl   |  | MeSO <sub>2</sub> -              | Intermediário 9     | cloridrato de 3-amino benzoato de metilo/Fluka        | (I)              | 400                  | 1,99                      |
| 7<br>HCl   |  | MeSO <sub>2</sub> -              | Intermediário 9     | cloridrato de 3-metilani-lina/TCl-JP                  | (I)              | 356                  | 2                         |
| 8<br>HCl   |  | MeSO <sub>2</sub> -              | Intermediário 9     | 3-aminobenzonitrilo/<br>Aldrich                       | (I)              | 367                  | 2,26                      |

(continuação)

|           |                                                                                     |                     |                    |                                                                                          |      |     |      |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----|------|
| 9<br>HCl  |    | MeSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>9 | álcool 3-<br>amino-benzí-<br>lico/Aldrich                                                | (II) | 372 | 1,82 |
| 11<br>HCl |    | MeSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>9 | 1-metil-1H-<br>benzimidazol<br><i>Heterocycles</i> ,<br>1991, <b>32</b> (5),<br>1003-12. | (II) | 396 | 1,65 |
| 12<br>HCl |    | MeSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>9 | 3-cloro-4-<br>fluoroa-<br>nilina/ABCR                                                    | (II) | 394 | 2,37 |
| 13<br>HCl |   | MeSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>9 | anilina/<br>Aldrich                                                                      | (I)  | 342 | 2,07 |
| 15<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>9 | 6-aminoben-<br>zoza-<br>zolinona/<br>WO 9845268 A1                                       | (I)  | 399 | 1,99 |
| 16<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>9 | cloridrato de<br>2,3-di-hidro-<br>1H-inden-5-<br>ilamina/<br>Aldrich                     | (I)  | 382 | 2,48 |
| 17<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>9 | cloridrato de<br>2,3-di-hidro-<br>benzodioxin-<br>6-ami-<br>na/Aldrich                   | (I)  | 400 | 2,18 |
| 18<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>9 | cloridrato de<br>2,3-di-hidro-<br>1,4-benzodi-<br>oxin-5-amina/<br>WO 9703067 A1         | (I)  | 400 | 2,2  |
| 19<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>9 | 1-amino-<br>5,6,7,8-<br>tetra-hidro<br>naftaleno/<br>Aldrich                             | (I)  | 396 | 2,57 |

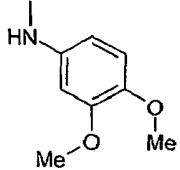
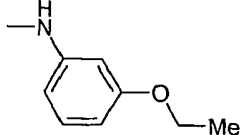
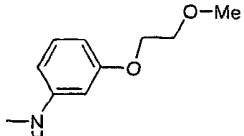
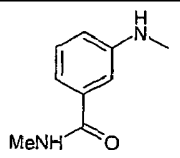
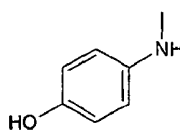
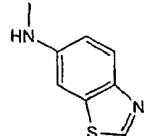
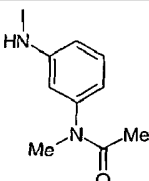
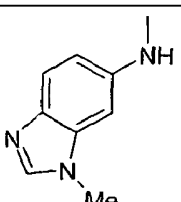
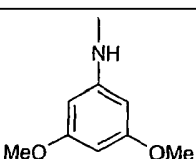
(continuação)

|           |                                                                                     |                     |                    |                                                                                                                                                                                                |      |             |      |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-------------|------|
| 20<br>HCl |    | MeSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>9 | bromidrato de<br>2,3-di-hidro-<br>1-benzofura-<br>no-4-amina/<br><i>Journal of<br/>Heterocyclic<br/>Chemistry</i> ,<br>1980, <b>17(6)</b> ,<br>1333-5.                                         | (I)  | 384         | 2,23 |
| 21<br>HCl |    | MeSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>9 | 7-amino-1,3-<br>benzoxazol-<br>2(3H)-ona/<br><i>Annales<br/>Universitatis<br/>Martaе Curie-<br/>Skłodowska,<br/>Sectio D-<br/>Medicine</i> ,<br>1980, Volume<br>Date 1979, <b>35</b><br>121-8. | (II) | 399         | 1,93 |
| 22<br>HCl |   | MeSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>9 | 3-etilani-<br>lina/Aldrich                                                                                                                                                                     | (I)  | 370         | 2,33 |
| 23<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>9 | 3-isopropil-<br>anilina/APIN                                                                                                                                                                   | (I)  | 384         | 2,5  |
| 24<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>9 | 3-cloro-4-me-<br>toxianilina/<br>Aldrich                                                                                                                                                       | (I)  | 406/<br>408 | 2,2  |
| 25        |  | MeSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>9 | 3- (metoxime-<br>til)anilina/<br>WO 0016721 A1                                                                                                                                                 | (II) | 386         | 2,01 |
| 26<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>9 | 2,5-dimetoxi-<br>anilina/<br>Aldrich                                                                                                                                                           | (I)  | 402         | 2,37 |
| 27<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>9 | 3- metoxiani-<br>lina/Aldrich                                                                                                                                                                  | (I)  | 372         | 2,33 |

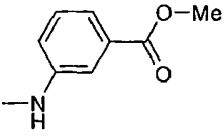
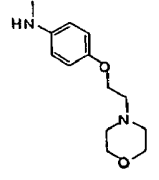
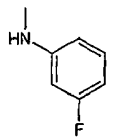
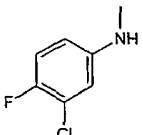
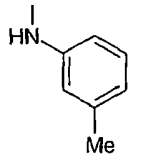
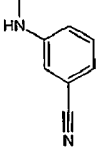
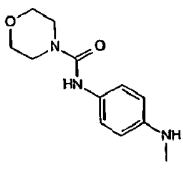
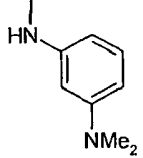
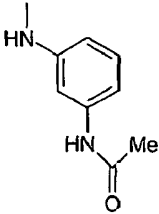
(continuação)

|           |  |                     |                    |                                                                                               |     |     |      |
|-----------|--|---------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|------|
| 28<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>9 | 3-hidroxi-4-metoxianilina/Aldrich                                                             | (I) | 388 | 2,0  |
| 29<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>9 | 3- fenoxiani-<br>lina/Aldrich                                                                 | (I) | 434 | 2,97 |
| 30<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>9 | 3-amino-2-metilfenol/<br>Aldrich                                                              | (I) | 372 | 2,2  |
| 31<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>9 | cloridrato de<br>3-aminofe-<br>nol/TCl-US                                                     | (I) | 358 | 2,04 |
| 32<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>9 | 4-fluoro-3-metoxianilina/Apollo-Chem                                                          | (I) | 390 | 1,92 |
| 33<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>9 | cloridrato de<br>2-(3-amino<br>fenoxi)etanol<br>/J. Amer.<br>Chem. Soc.;<br>1937, 59;<br>1716 | (I) | 402 | 1,8  |
| 34<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>9 | 3- etoxiani-<br>lina/Aldrich                                                                  | (I) | 386 | 2,04 |
| 35<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>9 | 3-cloroani-<br>lina/Aldrich                                                                   | (I) | 376 | 2,09 |
| 36<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>9 | cloridrato de<br>[3-(2-metoxi<br>etoxi)fenil]<br>amina/EP<br>388165 A2                        | (I) | 416 | 1,94 |
| 37<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>9 | 4-metoxiani-<br>lina/Aldrich                                                                  | (I) | 372 | 1,88 |

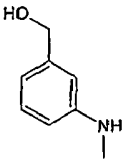
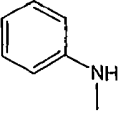
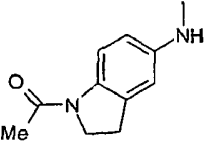
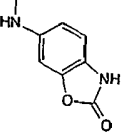
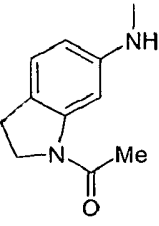
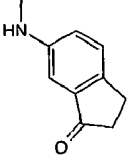
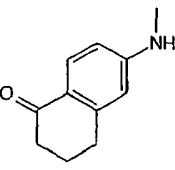
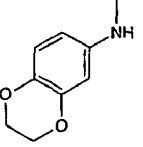
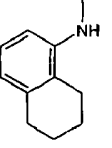
(continuação)

|           |                                                                                     |                     |                    |                                                                                                                     |      |     |      |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----|------|
| 38<br>HCl |    | MeSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>9 | 3,4-dimetoxi-<br>anilina/<br>Aldrich                                                                                | (I)  | 402 | 1,84 |
| 39        |    | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | 3-etoxi-<br>anilina/Aldrich                                                                                         | (II) | 448 | 2,55 |
| 40        |    | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | cloridrato de<br>[3-(2-metoxi-<br>etoxi)fenil]<br>amina/<br>EP 388165 A2                                            | (II) | 478 | 1,42 |
| 41        |   | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | 3-amino-N-<br>metil-<br>benzami-<br>da/TC1-US                                                                       | (II) | 461 | 2,37 |
| 42        |  | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | cloridrato de<br>4-aminofe-<br>nol/Aldrich                                                                          | (II) | 420 | 2,46 |
| 43<br>HCl |  | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | 6-amino-<br>benzotriazole/<br>Lancaster                                                                             | (I)  | 461 | 2,67 |
| 44<br>HCl |  | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | N-(3-aminofe-<br>nil) N-metil-<br>acetamida)<br>Síntese de<br>Merlin                                                | (I)  | 475 | 2,58 |
| 45<br>HCl |  | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | 1-metil-1H-<br>benzimidazol-<br>6-amina) Gwyn<br>Ellis<br><i>Heterocycles</i> ,<br>1991, <b>32</b> (5),<br>1003-12. | (I)  | 458 | 2,24 |
| 46<br>HCl |  | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | 3,5-dimetoxi-<br>anilina)/<br>Aldrich                                                                               | (I)  | 464 | 2,89 |

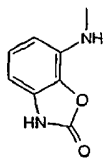
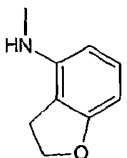
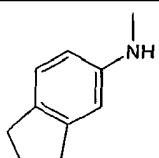
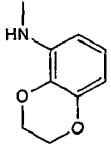
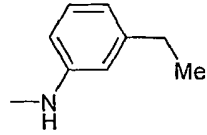
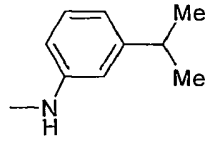
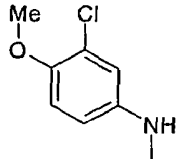
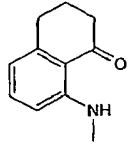
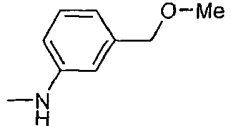
(continuação)

|           |                                                                                     |                     |                    |                                                                                 |      |     |      |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------|-----|------|
| 47<br>HCl |    | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | cloridrato de<br>3-amino<br>benzoato de<br>metilo/Fluka                         | (I)  | 462 | 2,86 |
| 48<br>HCl |    | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | 4-(2-morfo-<br>lin-4-ileto-<br>xi)anilina/<br>EP 410358 A1                      | (I)  | 533 | 2,1  |
| 49<br>HCl |    | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | 3-fluoroani-<br>lina/Aldrich                                                    | (I)  | 422 | 2,96 |
| 50<br>HCl |    | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | 3-cloro-4-<br>fluomanilina/<br>Aldrich                                          | (I)  | 456 | 3,12 |
| 51<br>HCl |  | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | cloridrato de<br>3-metilani-<br>lina/TC1-US                                     | (I)  | 418 | 2,87 |
| 52<br>HCl |  | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | 3-aminoben-<br>zonitrilo/<br>Aldrich                                            | (I)  | 429 | 2,91 |
| 53        |  | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | N-(4-aminofe-<br>nil)morfolina<br>-4-carboxa-<br>mida/Peakdale<br>Molecular Ltd | (II) | 532 | 2,34 |
| 54        |  | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | cloridrato de<br>N,N-dimetil-<br>benzeno-1,3-<br>diamina/<br>Aldrich            | (II) | 447 | 2,75 |
| 55        |  | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | N-(3-aminofe-<br>nil)acetamida<br>cloridrato/<br>Acros Chimica                  | (II) | 461 | 2,4  |

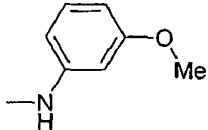
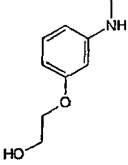
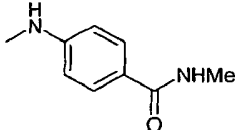
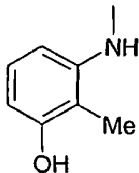
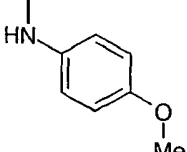
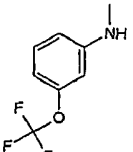
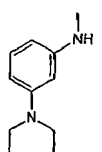
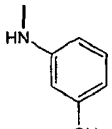
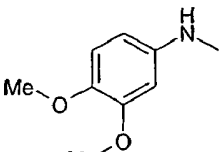
(continuação)

|           |                                                                                     |                     |                 |                                                                                 |      |     |      |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------|------|-----|------|
| 56        |    | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário 8 | álcool 3-amino-benzílico/Aldrich                                                | (II) | 434 | 2,34 |
| 57<br>HCl |    | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário 8 | anilina/Aldrich                                                                 | (I)  | 404 | 2,73 |
| 58<br>HCl |    | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário 8 | 1-acetilindolin-5-amina/Maybridge                                               | (I)  | 487 | 2,52 |
| 59<br>HCl |    | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário 8 | 6-amino-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona/WO 9845268 A1                                  | (I)  | 461 | 2,48 |
| 60<br>HCl |   | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário 8 | 1-acetil-6-aminoindolina/SIGMA                                                  | (I)  | 487 | 2,55 |
| 61<br>HCl |  | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário 8 | 6-amino-2,3-di-hidro-1H inden-1-ona/J. Med. Chem. 2003, <b>46(3)</b> , 399-408. | (I)  | 458 | 2,67 |
| 62<br>HCl |  | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário 8 | 6-amino-tetra-hidro naftalen-1-ona/Maybridge                                    | (I)  | 472 | 2,93 |
| 63<br>HCl |  | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário 8 | cloridrato de 2,3-di-hidro-1,4-benzodioxin-6-amina/Aldrich                      | (I)  | 462 | 2,69 |
| 64<br>HCl |  | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário 8 | 1-amino-5,6,7,8-tetra-hidro naftaleno/Aldrich                                   | (I)  | 458 | 3,07 |

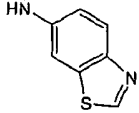
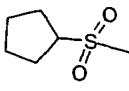
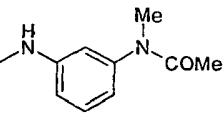
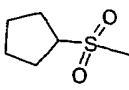
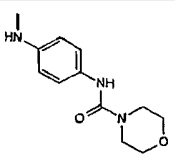
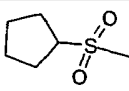
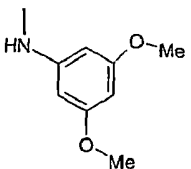
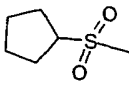
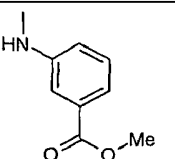
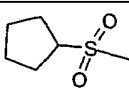
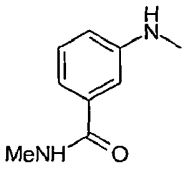
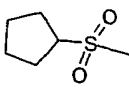
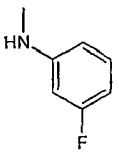
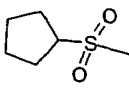
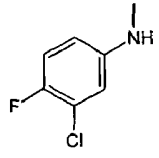
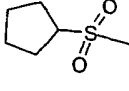
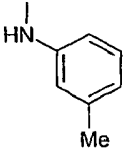
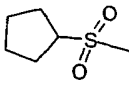
(continuação)

|           |                                                                                     |                     |                    |                                                                                                                                                                   |      |     |      |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----|------|
| 65<br>HCl |    | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | 7-amino-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona/<br><i>Medicine</i><br>1980, Volume<br>Date 1979,<br>35, 121-8.                                                                  | (I)  | 461 | 2,64 |
| 66<br>HCl |    | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | bromidrato de<br>2,3-di-hidro-<br>1- benzofu-<br>rano-4-amina/<br><i>Journal of</i><br><i>Heterocyclic</i><br><i>Chemistry</i><br>1980, <b>17(6)</b> ,<br>1333-5. | (I)  | 446 | 2,84 |
| 67        |    | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | cloridrato de<br>2,3-di-hidro-<br>1H-inden-5-<br>amina/Aldrich                                                                                                    | (II) | 444 | 2,95 |
| 68        |   | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | cloridrato de<br>2,3-di-hidro-<br>1,4- benzodi-<br>oxin-5-amina/<br>WO 9703067 A1                                                                                 | (II) | 462 | 2,69 |
| 69<br>HCl |  | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | 3-etilani-<br>lina/Aldrich                                                                                                                                        | (I)  | 432 | 2,92 |
| 70<br>HCl |  | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | 3-isopropil-<br>anilina/APIN                                                                                                                                      | (I)  | 446 | 3,04 |
| 71<br>HCl |  | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | 3-cloro-4-me-<br>toxianilina/<br>Aldrich                                                                                                                          | (I)  | 468 | 2,76 |
| 72<br>HCl |  | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | 8-amino-3,4-<br>di-hidro-<br>1(2H)-<br>naftalenona/<br>WO 0160826 A2                                                                                              | (I)  | 472 | 2,86 |
| 73        |  | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | 3-[(metiloxi)<br>metil]anilina<br>/WO 0018721<br>A1                                                                                                               | (II) | 448 | 2,60 |

(continuação)

|           |                                                                                     |                     |                    |                                                                                                                      |      |     |      |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----|------|
| 74<br>HCl |    | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | 3-(metiloxi)<br>anilina/<br>Aldrich                                                                                  | (I)  | 434 | 2,77 |
| 75<br>HCl |    | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | cloridrato de<br>2-[(3-<br>aminofenil)<br>oximetanol/ <i>J.<br/>Amer. Chem.<br/>Soc.</i> ; 1937,<br><b>59</b> , 1716 | (I)  | 464 | 2,21 |
| 76<br>HCl |    | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | 4-amino-N-<br>metilo<br>benzamida/<br>Buttpark                                                                       | (I)  | 461 | 2,2  |
| 77        |   | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | 3-amino-2-<br>metilfenol/<br>Aldrich                                                                                 | (II) | 434 | 2,57 |
| 78<br>HCl |  | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | cloridrato de<br>4- metoxiani-<br>lina/Acros                                                                         | (I)  | 434 | 2,32 |
| 79<br>HCl |  | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | 3-[(trifluoro<br>metil)oxi]<br>anilina/Aldri<br>ch                                                                   | (I)  | 487 | 2,8  |
| 80        |  | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | 3-(4- morfo-<br>linil)anilina<br>/ <i>Journal of<br/>Organic<br/>Chemistry</i><br>2002, <b>67</b> (9),<br>3029-3036. | (II) | 489 | 2,72 |
| 81        |  | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | cloridrato de<br>3-aminofe-<br>nol/TCI-US                                                                            | (II) | 420 | 2,6  |
| 82        |  | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | cloridrato de<br>[3,4-<br>bis(metiloxi)<br>fenil]amina/<br>Aldrich                                                   | (II) | 463 | 2,58 |

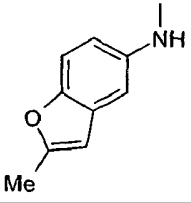
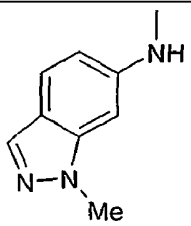
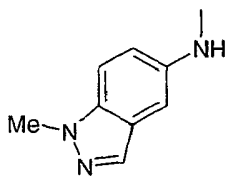
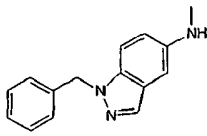
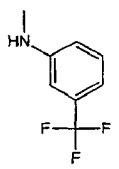
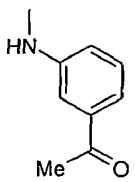
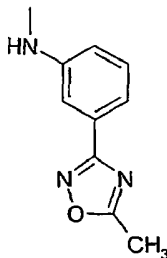
(continuação)

|           |                                                                                     |                                                                                     |                    |                                                                                     |     |     |      |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|------|
| 83<br>HCl |    |    | Intermediário<br>7 | 6-aminobenzo<br>tiazole/<br>Lancaster                                               | (I) | 453 | 2,3  |
| 84<br>HCl |    |    | Intermediário<br>7 | N-(3-aminofe-<br>nil)-N-metil-<br>acetamida/<br>Síntese de<br>Merlin                | (I) | 467 | 2,29 |
| 85<br>HCl |    |    | Intermediário<br>7 | N-(4- amino-<br>fenil)-4-<br>morfolina<br>carboxamida/<br>Peakdale<br>molecular Ltd | (I) | 524 | 2,21 |
| 86<br>HCl |    |    | Intermediário<br>7 | 3,5-dimetoxi-<br>anilina/<br>Aldrich                                                | (I) | 456 | 2,51 |
| 87<br>HCl |   |   | Intermediário<br>7 | cloridrato de<br>3-amino<br>benzoato de<br>metilo/Fluka                             | (I) | 454 | 2,48 |
| 88<br>HCl |  |  | Intermediário<br>7 | 3-amino-N-<br>metil-<br>benzami-<br>da/TCl-US                                       | (I) | 453 | 2,17 |
| 89<br>HCl |  |  | Intermediário<br>7 | 3-fluoroani-<br>lina/Aldrich                                                        | (I) | 414 | 2,53 |
| 90<br>HCl |  |  | Intermediário<br>7 | 3-cloro-4-<br>fluoroanilina<br>/Aldrich                                             | (I) | 448 | 2,72 |
| 91<br>HCl |  |  | Intermediário<br>7 | cloridrato de<br>(3- metilfe-<br>nil) amina/<br>TCl-US                              | (I) | 410 | 2,49 |

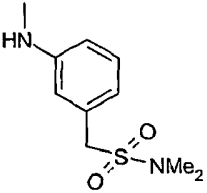
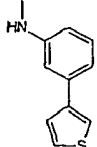
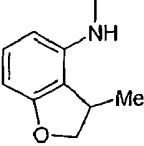
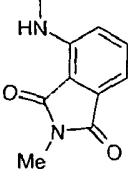
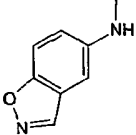
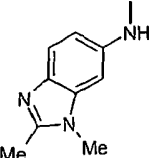
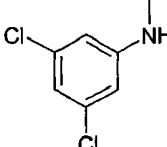
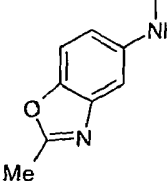
(continuação)

|            |  |                     |                    |                                                                                                                         |      |     |      |
|------------|--|---------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----|------|
| 92         |  |                     | Intermediário<br>7 | cloridrato de<br><i>N,N</i> -dimetil-<br>1,3-benzeno<br>diamina/<br>Aldrich                                             | (II) | 439 | 2,62 |
| 93         |  |                     | Intermediário<br>7 | cloridrato de<br><i>N</i> -(3-aminofe-<br>nil)<br>acetamida/<br>Acros                                                   | (II) | 453 | 2,25 |
| 94         |  |                     | Intermediário<br>7 | 2- cloroani-<br>lina/Aldrich                                                                                            | (II) | 430 | 2,69 |
| 95<br>HCl  |  |                     | Intermediário<br>7 | anilina/<br>Aldrich                                                                                                     | (I)  | 396 | 2,58 |
| 96<br>HCl  |  |                     | Intermediário<br>7 | 1-metil-1 <i>H</i> -<br>benzimidazol-<br>6-amina/ <i>He</i> -<br><i>terocycles</i><br>1991, <b>32 (5)</b> ,<br>1003-12. | (I)  | 450 | 2,04 |
| 97<br>HCl  |  |                     | Intermediário<br>7 | 3-etilani-<br>lina/Aldrich                                                                                              | (I)  | 424 | 2,81 |
| 98<br>HCl  |  |                     | Intermediário<br>7 | 3-isopropil-<br>anilina/<br>TC1-US                                                                                      | (I)  | 438 | 3,0  |
| 99<br>HCl  |  |                     | Intermediário<br>7 | 3-metoxi-ani-<br>lina/Aldrich                                                                                           | (I)  | 428 | 2,58 |
| 100        |  | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | 3-aminopiri-<br>dina/Aldrich                                                                                            | (II) | 405 | 2,41 |
| 145<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>9 | 4-fluoro-3-<br>metilanilina/<br>Aldrich                                                                                 | (I)  | 396 | 1,77 |

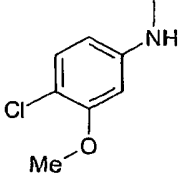
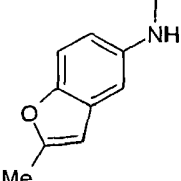
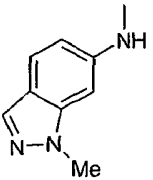
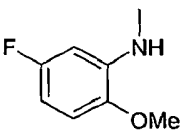
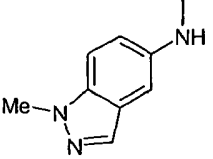
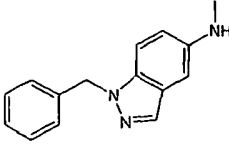
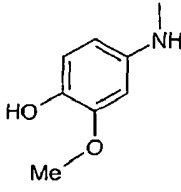
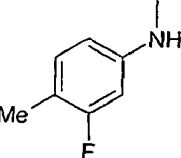
(continuação)

|            |                                                                                     |                     |                    |                                                                                                                                             |       |     |      |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----|------|
| 146<br>TFA |    | MeSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>9 | cloridrato de<br>5-amino-2-<br>metilo<br>benzofurano/<br>Aldrich                                                                            | (III) | 396 | 2,43 |
| 147<br>TFA |    | MeSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>9 | cloridrato de<br>1-metil-1H-<br>indazol-6-<br>amina/<br><i>Synthetic<br/>Communication<br/>s</i> , 1996,<br><b>26 (13)</b> , 2443-<br>2447. | (III) | 396 | 2,15 |
| 148<br>TFA |    | MeSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>9 | 1-metil-1H-<br>indazole-5-<br>amina/Bionet<br>Research Ltd                                                                                  | (III) | 396 | 2,06 |
| 149<br>TFA |   | MeSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>9 | 1-(fenilme-<br>til)-1H-<br>Indazol-5-<br>amina/<br>WO 0283654 A1                                                                            | (III) | 472 | 2,56 |
| 150<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>9 | 3-(trifluoro<br>metil)anilina<br>/Aldrich                                                                                                   | (I)   | 410 | 2,05 |
| 151<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>9 | 1-(3-amino-<br>nil)etanona/<br>Aldrich                                                                                                      | (I)   | 384 | 1,71 |
| 152<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>9 | 3-(5-metil-<br>1,2,4- oxadi-<br>azol-3-<br>il)anilina/<br>Intermediário<br>19                                                               | (I)   | 424 | 1,88 |

(continuação)

|            |                                                                                     |                     |                    |                                                                                                                                                             |       |     |      |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----|------|
| 153<br>HCl |    | MeSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>9 | 1-(3-amino<br>fenil)-<br><i>N,N</i> -dimetil<br>metano<br>sulfonamida/<br>Peakdale<br>molecular Ltd                                                         | (I)   | 463 | 1,78 |
| 154<br>HCl |    | MeSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>9 | 3-(3-tienil)<br>anilina/<br>US 6211220 B1                                                                                                                   | (I)   | 424 | 2,15 |
| 155<br>HCl |    | MeSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>9 | 3-metil-2,3-<br>di-hidro-1-<br>benzofurano-<br>4-amina/<br>Intermediário<br>25                                                                              | (I)   | 398 | 1,91 |
| 156        |   | MeSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>9 | 4-amino-2-<br>metil-1H-<br>isoindole-<br>1,3 (2H)-<br>diona/<br><i>Archiv der<br/>Pharmazie<br/>(Weinheim,<br/>Alemanha)<br/>1989, 322 (7),<br/>419-26.</i> | (II)  | 425 | 2,35 |
| 157<br>TFA |  | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | 1,2-benziso-<br>xazol-5-<br>amina/Key<br>organics Ltd                                                                                                       | (III) | 445 | 2,61 |
| 158<br>TFA |  | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | 1,2-dimetil-<br>1H- benzimi-<br>dazol- 6-<br>amina/<br>Intermediário<br>27                                                                                  | (III) | 472 | 2,15 |
| 159<br>TFA |  | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | 3,5-dicloro-<br>anilina/<br>Aldrich                                                                                                                         | (III) | 472 | 3,35 |
| 160<br>TFA |  | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | 2-metil-1,3-<br>benzoxazol-6-<br>amina/<br><i>Collection of<br/>Czechoslovak<br/>Chemical<br/>Communications<br/>1996,<br/>61 (3), 371-<br/>380.</i>        | (III) | 459 | 2,33 |

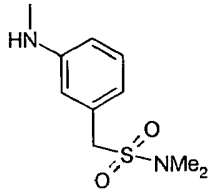
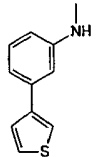
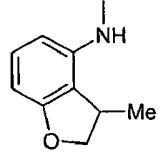
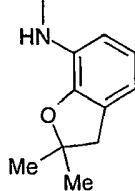
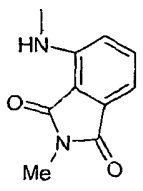
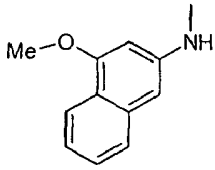
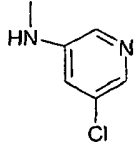
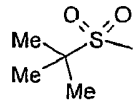
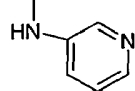
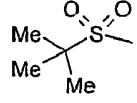
(continuação)

|            |                                                                                     |                     |                    |                                                                                                                                               |       |     |      |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----|------|
| 161<br>TFA |    | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | 4-cloro-3-me-<br>toxianilina/<br>Wychem                                                                                                       | (III) | 468 | 3,08 |
| 162<br>TFA |    | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | cloridrato de<br>5-amino-2-<br>metil-<br>benzofurano/S<br>igma Aldrich                                                                        | (III) | 458 | 2,92 |
| 163<br>TFA |    | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | cloridrato de<br>1-metil-1H-<br>indazol-6-<br>amina/ <i>Heteroc<br/>ycles</i> , 1995,<br><b>41 (3)</b> , 487-<br>96.                          | (III) | 458 | 2,67 |
| 164<br>TFA |   | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | 5-fluoro-2-<br>metoxianilina<br>/Wychem                                                                                                       | (III) | 452 | 2,92 |
| 165<br>TFA |  | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | 1-metil-1H-<br>indazol-5-<br>amina/Bionet<br>Research Ltd                                                                                     | (III) | 458 | 2,51 |
| 166<br>TFA |  | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | 1-(fenilme-<br>til)-1H-<br>indazol-5-<br>amina/<br>WO 0283654 A1                                                                              | (III) | 534 | 2,97 |
| 167<br>TFA |  | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | cloridrato de<br>4-amino-2-<br>(metiloxi)<br>fenol/ <i>Journal<br/>of Chemical<br/>Research,<br/>Synopsis</i><br>1988, <b>(9)</b> ,<br>284-5. | (III) | 450 | 2,42 |
| 168<br>TFA |  | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | 3-fluoro-4-<br>metilanilina/<br>Aldrich                                                                                                       | (III) | 436 | 3,04 |

(continuação)

|            |  |                     |                    |                                                                                                             |       |     |      |
|------------|--|---------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----|------|
| 169<br>TFA |  | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | 2-metil-1,3-<br>benzotiazol<br>6-amina/<br>AsInEx<br>Compound<br>Collection                                 | (III) | 475 | 2,73 |
| 170<br>TFA |  | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | 1H-indol-6-<br>amina/<br>Lancaster<br>Synthesis                                                             | (III) | 443 | 2,7  |
| 171<br>TFA |  | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | 3-cloro-5-<br>(metiloxi)<br>anilina/ <i>J.</i><br><i>Chem. Soc.</i><br><i>Perkin 2,</i><br><i>1977, 14.</i> | (III) | 468 | 3,17 |
| 172<br>HCl |  | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | 3-(2-metil-4-<br>pirimidinil)<br>anilina/<br>Fluorochem                                                     | (I)   | 496 | 2,23 |
| 173<br>HCl |  | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | 3-(trifluoro<br>metil)anilina<br>/Aldrich                                                                   | (I)   | 472 | 2,62 |
| 174<br>HCl |  | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | 1-(3-aminofe-<br>nil) etanona/<br>Aldrich                                                                   | (I)   | 446 | 2,2  |
| 175<br>HCl |  | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | 3-(1,3-<br>oxazol-5-<br>il)anilina/<br>Fluorochem                                                           | (I)   | 471 | 2,24 |
| 176<br>HCl |  | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | 3-(1-metil-<br>1H-pirazol-3-<br>il)anilina/<br>Intermediário<br>26                                          | (I)   | 484 | 2,27 |
| 177<br>HCl |  | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário<br>8 | 3-(5-metil-<br>1,2,4- axadi-<br>azol-3-<br>il)anilina/<br>Intermediário<br>19                               | (I)   | 486 | 2,34 |

(continuação)

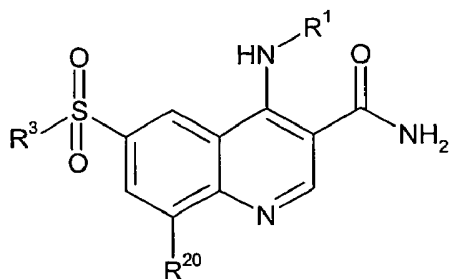
|            |                                                                                     |                                                                                     |                     |                                                                                                                                                                                |      |     |      |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----|------|
| 178<br>HCl |    | PhSO <sub>2</sub> -                                                                 | Intermediário<br>8  | 1-(3-aminofenil)-<br><i>N,N</i> -dime-<br>tilmetano<br>sulfonamida/<br>Peakdale<br>molecular Ltd                                                                               | (I)  | 525 | 2,23 |
| 179<br>HCl |    | PhSO <sub>2</sub> -                                                                 | Intermediário<br>8  | 3-(3-tienil)<br>anilina/<br>US 6211220 B1                                                                                                                                      | (I)  | 486 | 2,55 |
| 180<br>HCl |    | PhSO <sub>2</sub> -                                                                 | Intermediário<br>8  | 3-metil-2,3-<br>di-hidro-1-<br>benzofurano-<br>4-amina/<br>Intermediário<br>25                                                                                                 | (I)  | 460 | 2,36 |
| 181<br>HCl |   | PhSO <sub>2</sub> -                                                                 | Intermediário<br>8  | 2,2-dimetil-<br>2,3-di-hidro-<br>1- benzofu-<br>rano-7-amina/<br>DE 3526510 A1                                                                                                 | (I)  | 474 | 2,34 |
| 182        |  | PhSO <sub>2</sub> -                                                                 | Intermediário<br>8  | 4-amino-2-<br>metil-1 <i>H</i> -<br>isoindole<br>1,3(2 <i>H</i> )-<br>diona/<br><i>Archivder<br/>Pharmazie</i><br>(Weinheim,<br>Alemanha)<br>1989, <b>322 (7)</b> ,<br>419-26. | (II) | 487 | 2,85 |
| 183        |  | PhSO <sub>2</sub> -                                                                 | Intermediário<br>8  | (4-(metilo-<br>xi)- 2-<br>naftalenil]<br>amina-4-<br>metilbenzeno<br>sulfonato/<br>Sigma                                                                                       | (I)  | 484 | 3,19 |
| 590<br>HCl |  |  | Intermediário<br>95 | 5-cloro-3-<br>piridinamina/<br>Synchem OHG                                                                                                                                     | (I)  | 419 | 2,44 |
| 589<br>HCl |  |  | Intermediário<br>95 | 3-piridina-<br>mina/Aldrich                                                                                                                                                    | (I)  | 385 | 1,96 |

(a) Formas de sal: HCl = cloridrato  
TFA = trifluoroacetato

(b) Método de isolamento:

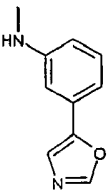
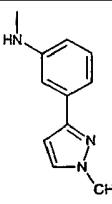
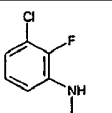
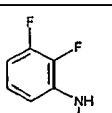
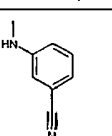
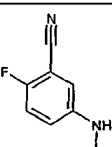
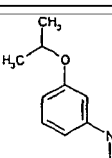
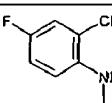
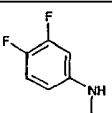
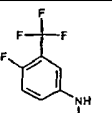
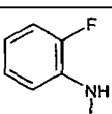
- (I) Filtrado directamente da mistura reaccional.
- (II) HPLC preparativa dirigida por massa Método A.
- (III) HPLC preparativa dirigida por massa Método B.

Os compostos seguintes foram preparados por um método semelhante ao Exemplo 10:

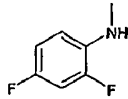
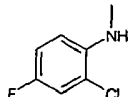
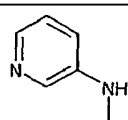
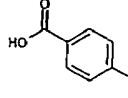
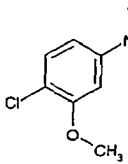
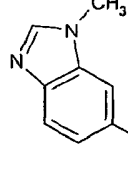
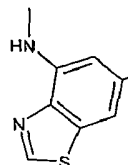
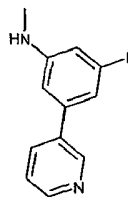
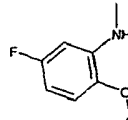
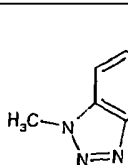


| Nº Ex. (a) | R¹NH- | R³SO₂- | R²⁰- | Material de Partida | Reagente Amina/Fonte                                                                                    | Método isol. (b) | LCMS MH⁺ | LCMS T <sub>r</sub> (min) |
|------------|-------|--------|------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------|---------------------------|
| 187<br>HCl |       | MeSO₂- | H-   | Intermediário 9     | (3-aminofenil) carbamato de 1,1-dimetiletilo/ <i>J. Med. Chem.</i> 2003, <b>46</b> (9) 1661-1669        | (I)              | 457      | 2,47                      |
| 188<br>HCl |       | MeSO₂- | H-   | Intermediário 9     | [(3-aminofenil) metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo/ <i>J. Med. Chem.</i> 2003, <b>46</b> (9) 1661-1669 | (I)              | 471      | 2,39                      |
| 189        |       | MeSO₂- | H-   | Intermediário 9     | 1,3-benzodioxol-5-amina/ Aldrich                                                                        | (II)             | 386      | 1,98                      |

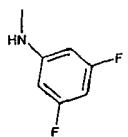
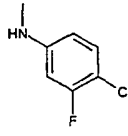
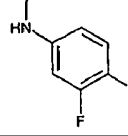
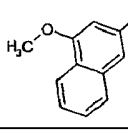
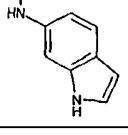
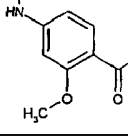
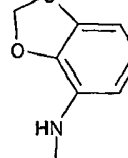
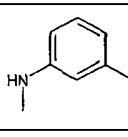
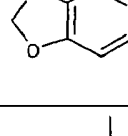
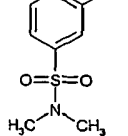
(continuação)

|            |                                                                                     |                     |    |                    |                                                   |     |     |      |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----|--------------------|---------------------------------------------------|-----|-----|------|
| 190<br>HCl |    | MeSO <sub>2</sub> - | H- | Intermediário<br>9 | 3-(1,3-oxazol-5-yl)anilina/<br>Maybridge          | (I) | 409 | 1,82 |
| 191<br>HCl |    | MeSO <sub>2</sub> - | H- | Intermediário<br>9 | 3-(3-aminofenil)-1-metil-1H-pirazole/<br>Buttpark | (I) | 422 | 1,88 |
| 192<br>HCl |    | MeSO <sub>2</sub> - | H- | Intermediário<br>9 | 3-cloro-2-fluoro anilina/<br>Aldrich              | (I) | 394 | 2,46 |
| 193<br>HCl |    | MeSO <sub>2</sub> - | H- | Intermediário<br>9 | 2,3-difluoro anilina/Aldrich                      | (I) | 378 | 2,3  |
| 194<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | H- | Intermediário<br>9 | 3-amino-benzonitrilo/<br>Aldrich                  | (I) | 367 | 2,07 |
| 195<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | H- | Intermediário<br>9 | 5-amino-2-fluoro-benzonitrilo/<br>Maybridge       | (I) | 385 | 2,15 |
| 196<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | H- | Intermediário<br>9 | 3-isopropoxi-anilina/<br>Maybridge                | (I) | 400 | 2,35 |
| 197<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | H- | Intermediário<br>9 | 2-amino-5-fluoro-tolueno/<br>Aldrich              | (I) | 374 | 2,2  |
| 198<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | H- | Intermediário<br>9 | 3,4-difluoro-anilina/Aldrich                      | (I) | 378 | 2,26 |
| 199<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | H- | Intermediário<br>9 | 4-fluoro-3-(trifluoro-metil) anilina/Avocado      | (I) | 428 | 2,61 |
| 200<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | H- | Intermediário<br>9 | 2-fluoro-anilina/Aldrich                          | (I) | 360 | 2,04 |

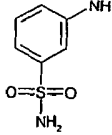
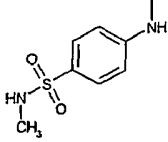
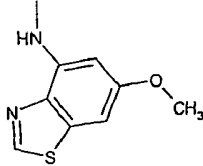
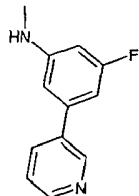
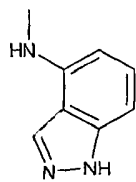
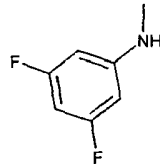
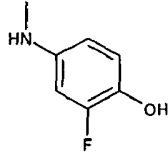
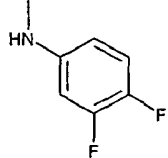
(continuação)

|            |                                                                                     |                     |    |                    |                                                                                                             |       |     |      |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----|------|
| 201<br>HCl |    | MeSO <sub>2</sub> - | H- | Intermediário<br>9 | 2,4-difluoro-<br>anilina/Aldrich                                                                            | (I)   | 378 | 2,22 |
| 202<br>HCl |    | MeSO <sub>2</sub> - | H- | Intermediário<br>9 | 2-cloro-4-<br>fluoroanilina/<br>Aldrich                                                                     | (I)   | 394 | 2,43 |
| 203<br>HCl |    | MeSO <sub>2</sub> - | H- | Intermediário<br>9 | 3-<br>aminopiridina/<br>Aldrich                                                                             | (IV)  | 343 | 1,69 |
| 204<br>HCl |    | MeSO <sub>2</sub> - | H- | Intermediário<br>9 | ácido 4-<br>aminobenzóico/<br>Aldrich                                                                       | (I)   | 386 | 2    |
| 205<br>TFA |   | MeSO <sub>2</sub> - | H- | Intermediário<br>9 | 4-cloro-3-<br>metoxianilina/<br>Wychem                                                                      | (III) | 406 | 2,49 |
| 206<br>TFA |  | MeSO <sub>2</sub> - | H- | Intermediário<br>9 | 1-metil-1H-<br>benzimidazol-6-<br>amina/ <i>Heterocycles</i> . 1991,<br><b>32 (5)</b> , 1003-12.            | (III) | 396 | 1,77 |
| 207<br>TFA |  | MeSO <sub>2</sub> - | H- | Intermediário<br>9 | 6-(metiloxi)-<br>1,3-benzotiazol-4-amina/ <i>J. Am. Chem. Soc.</i> ,<br>1939, <b>61 (8)</b> ,<br>2013-2017. | (III) | 429 | 2,35 |
| 208<br>TFA |  | MeSO <sub>2</sub> - | H- | Intermediário<br>9 | 3-fluoro-5-(3-<br>piridinil)<br>anilina/ <i>J. Med. Chem.</i> 2000,<br><b>43 (6)</b> , 1123-<br>1134.       | (III) | 437 | 2,34 |
| 209<br>TFA |  | MeSO <sub>2</sub> - | H- | Intermediário<br>9 | 5-fluoro-2-<br>metoxianilina/<br>Wychem                                                                     | (III) | 390 | 2,3  |
| 210<br>TFA |  | MeSO <sub>2</sub> - | H- | Intermediário<br>9 | 1-metil-1H-<br>1,2,3-<br>benzotriazol-5-<br>amina/<br>US 2003060453<br>A1                                   | (III) | 397 | 1,98 |

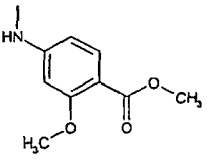
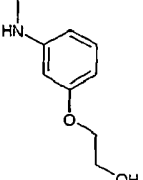
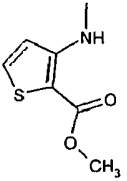
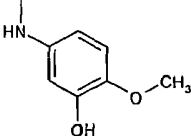
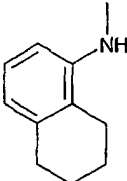
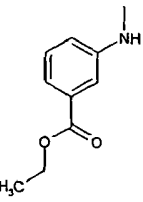
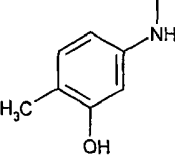
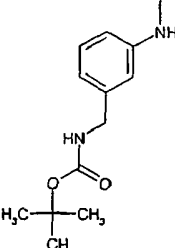
(continuação)

|            |                                                                                     |                     |    |                    |                                                                                             |       |     |      |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----|------|
| 211<br>TFA |    | MeSO <sub>2</sub> - | H- | Intermediário<br>9 | 3,5-difluoro-<br>anilina/Aldrich                                                            | (III) | 378 | 2,51 |
| 212<br>TFA |    | MeSO <sub>2</sub> - | H- | Intermediário<br>9 | 3-fluoro-4-<br>metilanilina/<br>Aldrich                                                     | (III) | 374 | 2,43 |
| 213<br>TFA |    | MeSO <sub>2</sub> - | H- | Intermediário<br>9 | 4-amino-2-<br>fluorofenol/<br>Apollo                                                        | (III) | 376 | 2,01 |
| 214<br>TFA |    | MeSO <sub>2</sub> - | H- | Intermediário<br>9 | 4-(metiloxi)-2-<br>naftalenamina/<br>Sigma                                                  | (III) | 422 | 2,73 |
| 215<br>TFA |   | MeSO <sub>2</sub> - | H- | Intermediário<br>9 | 6-aminoindole/<br>Lancaster                                                                 | (III) | 381 | 2,25 |
| 216<br>TFA |  | MeSO <sub>2</sub> - | H- | Intermediário<br>9 | 4-amino-2-<br>metoxi-benzoato<br>de metilo/<br>Avocado                                      | (III) | 430 | 2,36 |
| 217<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | H- | Intermediário<br>9 | 1,3-<br>benzodioxol-4-<br>amina/ <i>J. Med.<br/>Chem.</i> 1979,<br><b>22 (11)</b> , 1354-7. | (I)   | 386 | 2,06 |
| 218<br>HCl |  | PhSO <sub>2</sub> - | H- | Intermediário<br>8 | 3-amino-<br>benzonitrilo/<br>Aldrich                                                        | (I)   | 429 | 2,80 |
| 219        |  | PhSO <sub>2</sub> - | H- | Intermediário<br>8 | 3-benzodioxol-<br>5-amina/Aldrich                                                           | (II)  | 448 | 2,63 |
| 220        |  | PhSO <sub>2</sub> - | H- | Intermediário<br>8 | 3-amino- <i>N,N</i> -<br>dimetil-benzeno<br>sulfonamida/<br>WO 9737646 A1                   | (II)  | 511 | 2,94 |

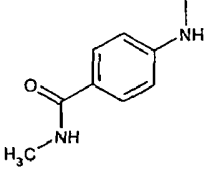
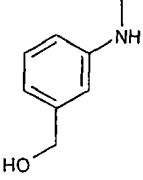
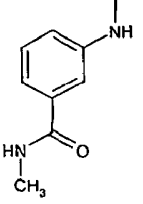
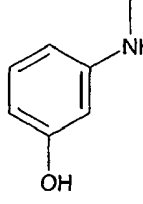
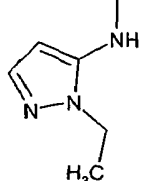
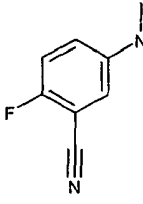
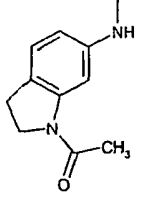
(continuação)

|            |                                                                                     |                     |    |                 |                                                                                                   |       |     |      |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----|------|
| 221        |    | PhSO <sub>2</sub> - | H- | Intermediário 8 | 3-aminobenzene sulfonamida/Fluka                                                                  | (II)  | 483 | 2,6  |
| 222        |    | PhSO <sub>2</sub> - | H- | Intermediário 8 | 4-amino-N-metilbenzeno-sulfonamida/Zelinsky BB                                                    | (II)  | 497 | 2,51 |
| 223<br>TFA |    | PhSO <sub>2</sub> - | H- | Intermediário 8 | 6-(metiloxi)-1,3-benzotiazol-4-amina/ <i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 1939, <b>61 (8)</b> , 2013-2017. | (III) | 491 | 2,92 |
| 224<br>TFA |   | PhSO <sub>2</sub> - | H- | Intermediário 8 | 3-fluoro-5-(3-piridinil)anilina/ <i>J. Med. Chem.</i> , 2000, <b>43 (6)</b> , 1123-1134.          | (III) | 499 | 2,89 |
| 225<br>TFA |  | PhSO <sub>2</sub> - | H- | Intermediário 8 | Intermediário 51                                                                                  | (III) | 444 | 3,21 |
| 226<br>TFA |  | PhSO <sub>2</sub> - | H- | Intermediário 8 | 3,5-difluoroanilina/Aldrich                                                                       | (III) | 440 | 3,12 |
| 227<br>TFA |  | PhSO <sub>2</sub> - | H- | Intermediário 8 | 4-amino-2-fluorofenol/Apollo                                                                      | (III) | 438 | 2,56 |
| 228<br>TFA |  | PhSO <sub>2</sub> - | H- | Intermediário 8 | 3,4-difluoroanilina/Aldrich                                                                       | (III) | 440 | 3,03 |

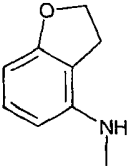
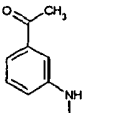
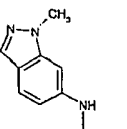
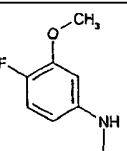
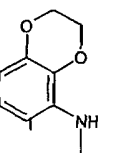
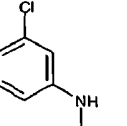
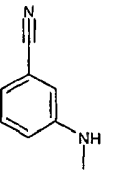
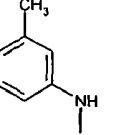
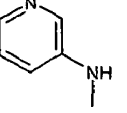
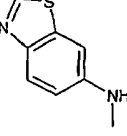
(continuação)

|            |                                                                                     |                     |     |                     |                                                                                                                                      |       |     |      |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----|------|
| 229<br>TFA |    | PhSO <sub>2</sub> - | H-  | Intermediário<br>8  | 4-amino-2-<br>metoxi-benzoato<br>de metilo/<br>Avocado                                                                               | (III) | 492 | 2,89 |
| 230<br>HCl |    | PhSO <sub>2</sub> - | Me- | Intermediário<br>16 | 2-(3-<br>aminofenoxi)<br>etanol/Key<br>Organics Ltd.                                                                                 | (I)   | 478 | 2,22 |
| 231<br>HCl |    | PhSO <sub>2</sub> - | Me- | Intermediário<br>16 | éster metílico<br>do ácido 3-<br>amino-tiofeno-<br>2-carboxílico/<br>Avocado                                                         | (I)   | 482 | 2,79 |
| 232<br>HCl |   | PhSO <sub>2</sub> - | Me- | Intermediário<br>16 | 5-amino-2-<br>metoxifenol/<br>Aldrich                                                                                                | (I)   | 464 | 2,1  |
| 233<br>HCl |  | PhSO <sub>2</sub> - | Me- | Intermediário<br>16 | 5-amino-<br>tetralina/<br>Aldrich                                                                                                    | (I)   | 472 | 2,64 |
| 234<br>HCl |  | PhSO <sub>2</sub> - | Me- | Intermediário<br>16 | 3-amino-<br>benzoato de<br>etilo/<br>Aldrich                                                                                         | (I)   | 490 | 2,66 |
| 235<br>HCl |  | PhSO <sub>2</sub> - | Me- | Intermediário<br>16 | 5-amino-2-<br>metilfenol/TCI<br>America                                                                                              | (I)   | 448 | 2,31 |
| 236<br>HCl |  | PhSO <sub>2</sub> - | Me- | Intermediário<br>16 | [(3-aminofenil)<br>metil]<br>carbamato de 1-<br>dimetiletilo/ <i>J.</i><br><i>Med. Chem.</i> ,<br>2003, <b>46</b> (9),<br>1661-1669. | (I)   | 547 | 2,64 |

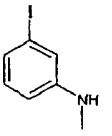
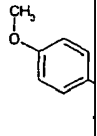
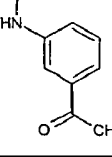
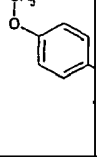
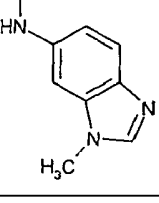
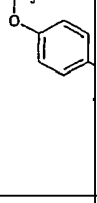
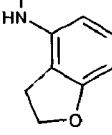
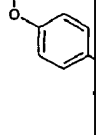
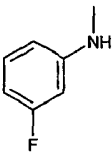
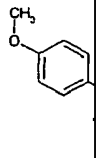
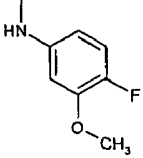
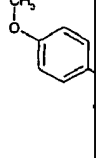
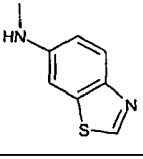
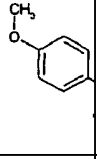
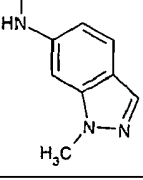
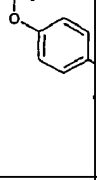
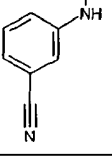
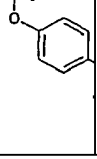
(continuação)

|            |                                                                                     |                     |     |                     |                                                              |       |     |      |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----|---------------------|--------------------------------------------------------------|-------|-----|------|
| 237<br>HCl |    | PhSO <sub>2</sub> - | Me- | Intermediário<br>16 | 4-amino-N-metil-<br>benzamida/<br>Buttpark                   | (I)   | 475 | 2,27 |
| 238<br>HCl |    | PhSO <sub>2</sub> - | Me- | Intermediário<br>16 | álcool 3-amino-<br>benzílico/<br>Aldrich                     | (I)   | 448 | 2,13 |
| 239<br>TFA |    | PhSO <sub>2</sub> - | Me- | Intermediário<br>16 | 3-aminobenzoilo<br>metilamida/<br>Buttpark                   | (III) | 475 | 2,55 |
| 240<br>TFA |   | PhSO <sub>2</sub> - | Me- | Intermediário<br>16 | 3-aminofenol/<br>Aldrich                                     | (III) | 434 | 2,64 |
| 241<br>TFA |  | PhSO <sub>2</sub> - | Me- | Intermediário<br>16 | 5-amino-1-<br>etilpirazole/<br>Aldrich                       | (III) | 436 | 2,75 |
| 242<br>TFA |  | PhSO <sub>2</sub> - | Me- | Intermediário<br>16 | cloridrato de<br>3-ciano-4-<br>fluoroanilina/<br>Combiblocks | (III) | 461 | 3,04 |
| 243<br>TFA |  | PhSO <sub>2</sub> - | Me- | Intermediário<br>16 | 1-acetil-6-<br>aminoindolina/<br>Sigma                       | (III) | 501 | 2,59 |

(continuação)

|            |                                                                                     |                         |    |                     |                                                                                                                                                  |     |     |      |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|------|
| 244<br>HCl |    | iPrSO <sub>2</sub><br>- | H- | Intermediário<br>30 | bromidrato de<br>2,3-di-hidro-1-<br>benzofurano-4-<br>amina/ <i>J.</i><br><i>Heterocyclic</i><br><i>Chem.</i> , 1980,<br><b>17 (6)</b> , 1333-5. | (I) | 412 | 2,36 |
| 245<br>HCl |    | iPrSO <sub>2</sub><br>- | H- | Intermediário<br>30 | 3-amino-<br>acetofenona/<br>Aldrich                                                                                                              | (I) | 412 | 2,33 |
| 246<br>HCl |    | iPrSO <sub>2</sub><br>- | H- | Intermediário<br>30 | cloridrato de<br>1-metil-1H-<br>indazol-6-<br>amina/ <i>Synth.</i><br><i>Comm.</i> , 1996,<br><b>28 (13)</b> , 2443-<br>2447.                    | (I) | 424 | 2,22 |
| 247<br>HCl |   | iPrSO <sub>2</sub><br>- | H- | Intermediário<br>30 | 4-fluoro-3-<br>metoxianilina/<br>Apollo-Chem                                                                                                     | (I) | 418 | 2,38 |
| 248<br>HCl |  | iPrSO <sub>2</sub><br>- | H- | Intermediário<br>30 | cloridrato de<br>2,3-di-hidro-<br>1,4- benzodio-<br>xin-5-amina/<br>WO 9703067 A1                                                                | (I) | 428 | 2,30 |
| 249<br>HCl |  | iPrSO <sub>2</sub><br>- | H- | Intermediário<br>30 | 3-cloroanilina/<br>Aldrich                                                                                                                       | (I) | 404 | 2,64 |
| 250<br>HCl |  | iPrSO <sub>2</sub><br>- | H- | Intermediário<br>30 | 3-amino-<br>benzonitrilo/<br>Aldrich                                                                                                             | (I) | 395 | 2,40 |
| 251<br>HCl |  | iPrSO <sub>2</sub><br>- | H- | Intermediário<br>30 | cloridrato de<br>3-metilanilina/<br>TCI-US                                                                                                       | (I) | 384 | 2,41 |
| 252<br>HCl |  | iPrSO <sub>2</sub><br>- | H- | Intermediário<br>30 | 3-aminopiridi-<br>na/Aldrich                                                                                                                     | (I) | 371 | 1,92 |
| 253<br>HCl |  | iPrSO <sub>2</sub><br>- | H- | Intermediário<br>30 | 6-aminobenzo<br>thiazole/<br>Lancaster                                                                                                           | (I) | 427 | 2,20 |

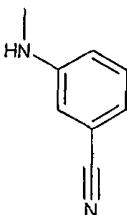
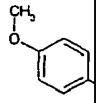
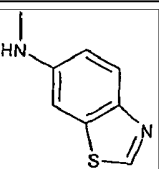
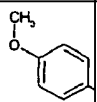
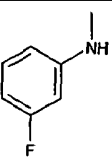
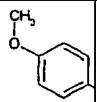
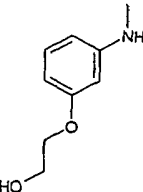
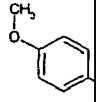
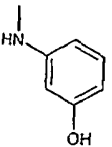
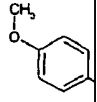
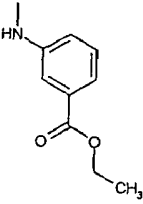
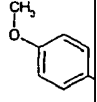
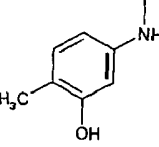
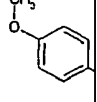
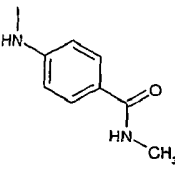
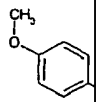
(continuação)

|            |                                                                                     |                                                                                     |    |                     |                                                                                                                                  |     |     |      |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|------|
| 254<br>HCl |    |    | H- | Intermediário<br>31 | 3-iodoanilina/<br>Aldrich                                                                                                        | (I) | 560 | 3,06 |
| 255<br>HCl |    |    | H- | Intermediário<br>31 | 3-amino-<br>acetofenona/<br>Aldrich                                                                                              | (I) | 476 | 2,68 |
| 256<br>HCl |    |    | H- | Intermediário<br>31 | 1-metil-1H-<br>benzimidazol-6-<br>amina/ <i>Heterocyc-<br/>les</i> , 1991,<br><b>32 (5)</b> , 1003-12.                           | (I) | 488 | 2,17 |
| 257<br>HCl |   |   | H- | Intermediário<br>31 | bromidrato de<br>2,3-di-hidro-1-<br>benzofurano-4-<br>amina/ <i>J. Heterocyclic<br/>Chem.</i> , 1980,<br><b>17 (6)</b> , 1333-5. | (I) | 476 | 2,76 |
| 258<br>HCl |  |  | H- | Intermediário<br>31 | 3-fluoroanili-<br>na/Aldrich                                                                                                     | (I) | 452 | 2,89 |
| 259<br>HCl |  |  | H- | Intermediário<br>31 | 4-fluoro-3-<br>metoxianilina/<br>Apollo-Chem                                                                                     | (I) | 482 | 2,78 |
| 260<br>HCl |  |  | H- | Intermediário<br>31 | 6-aminobenzo<br>thiazole/<br>Lancaster                                                                                           | (I) | 491 | 2,61 |
| 261<br>HCl |  |  | H- | Intermediário<br>31 | cloridrato de<br>1-metil-1H-<br>indazol-6-<br>amina/ <i>Synth.<br/>Comm.</i> , 1996,<br><b>26 (13)</b> , 2443-<br>2447.          | (I) | 488 | 2,62 |
| 262<br>HCl |  |  | H- | Intermediário<br>31 | 3-amino-<br>benzonitrilo/<br>Aldrich                                                                                             | (I) | 459 | 2,86 |

(continuação)

|            |  |  |     |                     |                                                                                                                                                  |       |     |      |
|------------|--|--|-----|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----|------|
| 263<br>HCl |  |  | H-  | Intermediário<br>31 | 3-cloroanilina/<br>Aldrich                                                                                                                       | (I)   | 468 | 3,02 |
| 264<br>HCl |  |  | H-  | Intermediário<br>31 | cloridrato de<br>3-metilanili-<br>na/TCI-US                                                                                                      | (I)   | 448 | 2,78 |
| 265        |  |  | Me- | Intermediário<br>32 | 3-metoxiani-<br>lina/Aldrich                                                                                                                     | (II)  | 478 | 3,04 |
| 266<br>TFA |  |  | Me- | Intermediário<br>32 | bromidrato de<br>2,3-di-hidro-1-<br>benzofurano-4-<br>amina/ <i>J.</i><br><i>Heterocyclic</i><br><i>Chem.</i> , 1980,<br><b>17 (6)</b> . 1333-5. | (III) | 490 | 2,45 |
| 267<br>TFA |  |  | Me- | Intermediário<br>32 | 3-amino-<br>acetofenona/<br>Aldrich                                                                                                              | (III) | 490 | 2,41 |
| 268<br>TFA |  |  | Me- | Intermediário<br>32 | 1-metil-1H-<br>indazol-6-amina<br>cloridrato/Synt<br>h. Comm., 1996,<br>26(13), 2443-<br>2447.                                                   | (III) | 502 | 2,36 |
| 269<br>TFA |  |  | Me- | Intermediário<br>32 | cloridrato de<br>2,3-di-hidro-<br>1,4- benzodio-<br>xin-5-amina/<br>WO 9703067 A1                                                                | (III) | 506 | 2,36 |
| 270<br>TFA |  |  | Me- | Intermediário<br>32 | 3-cloroanilina/<br>Aldrich                                                                                                                       | (III) | 482 | 2,72 |

(continuação)

|            |                                                                                     |                                                                                     |     |                     |                                                                                                                |       |     |      |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----|------|
| 271<br>TFA |    |    | Me- | Intermediário<br>32 | 3-amino-<br>benzonitrilo/<br>Aldrich                                                                           | (III) | 473 | 2,62 |
| 272<br>TFA |    |    | Me- | Intermediário<br>32 | 6-amino-benzo<br>tiazole/<br>Lancaster                                                                         | (III) | 505 | 2,36 |
| 273<br>TFA |    |    | Me- | Intermediário<br>32 | 3-fluoroanili-<br>na/Aldrich                                                                                   | (III) | 466 | 2,6  |
| 274<br>HCl |   |   | H-  | Intermediário<br>31 | cloridrato de<br>2-(3-aminofeno-<br>xi) etanol/ <i>J.</i><br><i>Am. Chem. Soc.</i> ,<br>1937, <b>59</b> ; 1716 | (I)   | 494 | 2,15 |
| 275<br>HCl |  |  | H-  | Intermediário<br>31 | 3-aminofenol/<br>Aldrich                                                                                       | (I)   | 450 | 2,15 |
| 276<br>HCl |  |  | H-  | Intermediário<br>31 | 3-aminobenzoato<br>de etilo/<br>Aldrich                                                                        | (I)   | 506 | 2,51 |
| 277<br>HCl |  |  | H-  | Intermediário<br>31 | 5-amino-2-<br>metilfenol/TCI<br>America                                                                        | (I)   | 464 | 2,27 |
| 278<br>HCl |  |  | H-  | Intermediário<br>31 | 4-amino-N-<br>metil-<br>benzamida/<br>Buttpark                                                                 | (I)   | 491 | 2,16 |

(continuação)

|            |  |  |     |                     |                                                                                                                                                 |       |     |      |
|------------|--|--|-----|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----|------|
| 279<br>HCl |  |  | H-  | Intermediário<br>31 | álcool 3-amino-<br>benzílico/<br>Aldrich                                                                                                        | (I)   | 464 | 2,07 |
| 280<br>TFA |  |  | H-  | Intermediário<br>31 | 3-aminotifeno-<br>2-carboxilato<br>de metilo/<br>Avocado                                                                                        | (III) | 498 | 2,95 |
| 281<br>TFA |  |  | H-  | Intermediário<br>31 | 5-amino-2-<br>metoxifenol/<br>Aldrich                                                                                                           | (III) | 480 | 2,37 |
| 282<br>TFA |  |  | H-  | Intermediário<br>31 | 3-amino-N-<br>metil-<br>benzamida/<br>Buttpark                                                                                                  | (III) | 491 | 2,43 |
| 283<br>TFA |  |  | H-  | Intermediário<br>31 | 1-amino-<br>5,6,7,8- tetra-<br>hidro<br>naftaleno/<br>Aldrich                                                                                   | (III) | 488 | 2,96 |
| 284<br>TFA |  |  | H-  | Intermediário<br>31 | 4-amino-2-<br>metoxifenol/WO<br>2003049702 A2                                                                                                   | (III) | 480 | 2,34 |
| 285<br>TFA |  |  | Me- | Intermediário<br>34 | bromidrato de<br>2,3-di-hidro-1-<br>benzofurano-4-<br>amina/ <i>J.</i><br><i>Heterocyclic</i><br><i>Chem.</i> , 1980,<br><b>17(6)</b> , 1333-5. | (III) | 474 | 2,53 |
| 286<br>TFA |  |  | Me- | Intermediário<br>34 | 3-amino-<br>acetofenona/<br>Aldrich                                                                                                             | (III) | 474 | 2,49 |

(continuação)

|            |  |                     |     |                     |                                                                                                      |       |     |      |
|------------|--|---------------------|-----|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----|------|
| 287<br>TFA |  |                     | Me- | Intermediário<br>34 | cloridrato de<br>1-metil-1H-<br>indazol-6-<br>amina/Synth.<br>Comm., 1996,<br>26(13), 2443-<br>2447. | (III) | 486 | 2,41 |
| 288<br>TFA |  |                     | Me- | Intermediário<br>34 | cloridrato de<br>2,3-di-hidro-<br>1,4- benzodio-<br>xin-5-amina/<br>WO 9703067 A1                    | (III) | 490 | 2,43 |
| 289<br>TFA |  |                     | Me- | Intermediário<br>34 | 3-cloroanilina/<br>Aldrich                                                                           | (III) | 466 | 2,82 |
| 290<br>TFA |  |                     | Me- | Intermediário<br>34 | 3-fluoroanili-<br>na/Aldrich                                                                         | (III) | 450 | 2,70 |
| 291<br>TFA |  |                     | Me- | Intermediário<br>34 | 3-amino-<br>benzonitrilo/<br>Aldrich                                                                 | (III) | 457 | 2,71 |
| 292<br>TFA |  |                     | Me- | Intermediário<br>34 | 3-metoxiani-<br>lina/Aldrich                                                                         | (III) | 462 | 2,51 |
| 293<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | Me- | Intermediário<br>33 | 3-metoxianili-<br>na/Aldrich                                                                         | (I)   | 386 | 2,20 |
| 294<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | Me- | Intermediário<br>33 | 4-fluoro-3-<br>metoxianilina/<br>Apollo-Chem                                                         | (I)   | 404 | 2,23 |

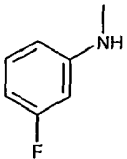
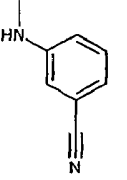
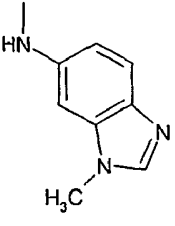
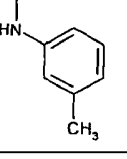
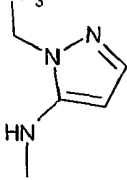
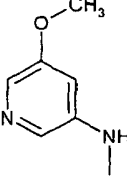
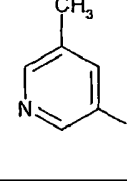
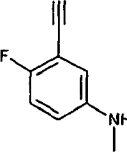
(continuação)

|            |  |                     |      |                     |                                                                                                                |       |     |      |
|------------|--|---------------------|------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----|------|
| 295<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | MeO- | Intermediário<br>50 | 3-metoxianilina/Aldrich                                                                                        | (I)   | 402 | 2,09 |
| 296<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | MeO- | Intermediário<br>50 | 4-fluoro-3-metoxianilina/Apollo-Chem                                                                           | (I)   | 420 | 2,12 |
| 297<br>HCl |  | PhSO <sub>2</sub> - | Me-  | Intermediário<br>16 | 3-amino-acetofenona/Aldrich                                                                                    | (I)   | 460 | 2,82 |
| 298<br>HCl |  | PhSO <sub>2</sub> - | Me-  | Intermediário<br>16 | 1-metil-1H-benzimidazol-6-amina/ <i>Heterocycles</i> , 1991, <b>32 (5)</b> , 1003-12.                          | (I)   | 472 | 2,24 |
| 299<br>HCl |  | PhSO <sub>2</sub> - | Me-  | Intermediário<br>16 | bromidrato de 2,3-di-hidro-1-benzofurano-4-amina/ <i>J. Heterocyclic Chem.</i> , 1980, <b>17 (6)</b> , 1333-5. | (I)   | 460 | 2,90 |
| 300<br>HCl |  | PhSO <sub>2</sub> - | Me-  | Intermediário<br>16 | 3-fluoroanilina/Aldrich                                                                                        | (I)   | 436 | 3,07 |
| 301<br>TFA |  | PhSO <sub>2</sub> - | Me-  | Intermediário<br>16 | cloridrato de 2,3-di-hidro-1,4-benzodioxin-5-amina/WO 9703067 A1                                               | (III) | 476 | 2,77 |
| 302<br>HCl |  | PhSO <sub>2</sub> - | Me-  | Intermediário<br>16 | 6-aminobenzotiazole/Lancaster                                                                                  | (I)   | 475 | 2,75 |

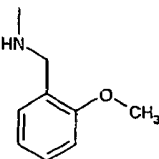
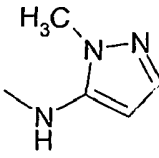
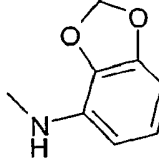
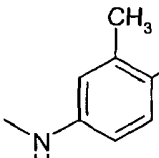
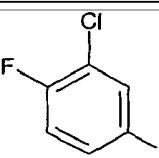
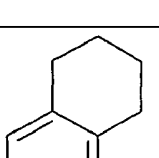
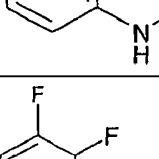
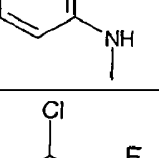
(continuação)

|            |  |                     |     |                     |                                                                                                               |       |     |      |
|------------|--|---------------------|-----|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----|------|
| 303<br>HCl |  | PhSO <sub>2</sub> - | Me- | Intermediário<br>16 | cloridrato de 1-metil-1H-indazol-6-amina/ <i>Synth. Comm.</i> , 1996, <b>26(13)</b> , 2443-2447.              | (I)   | 472 | 2,74 |
| 304<br>HCl |  | PhSO <sub>2</sub> - | Me- | Intermediário<br>16 | 3-amino-benzonitrilo/<br>Aldrich                                                                              | (I)   | 443 | 3,01 |
| 305<br>HCl |  | PhSO <sub>2</sub> - | Me- | Intermediário<br>16 | 3-cloroanilina/<br>Aldrich                                                                                    | (I)   | 452 | 3,21 |
| 306<br>HCl |  | PhSO <sub>2</sub> - | Me- | Intermediário<br>16 | 3-metilanilina/<br>Aldrich                                                                                    | (I)   | 432 | 2,93 |
| 307<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | Me- | Intermediário<br>33 | bromidrato de 2,3-di-hidro-1-benzofurano-4-amina/ <i>J. Heterocyclic Chem.</i> , 1980, <b>17(6)</b> , 1333-5. | (I)   | 398 | 2,38 |
| 308<br>TFA |  | MeSO <sub>2</sub> - | Me- | Intermediário<br>33 | 3-aminopiridina/Aldrich                                                                                       | (III) | 357 | 1,95 |
| 309<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | Me- | Intermediário<br>33 | cloridrato de 1-metil-1H-indazol-6-amina/ <i>Synth. Comm.</i> , 1996, <b>26(13)</b> , 2443-2447.              | (I)   | 410 | 2,28 |
| 310<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | Me- | Intermediário<br>33 | 3-cloroanilina/<br>Aldrich                                                                                    | (I)   | 390 | 2,68 |

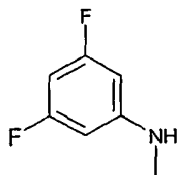
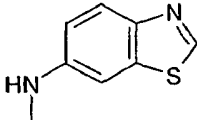
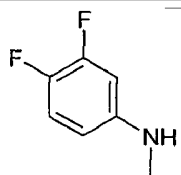
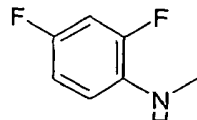
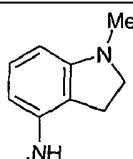
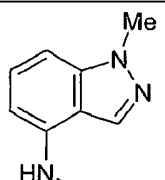
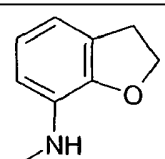
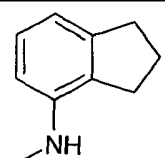
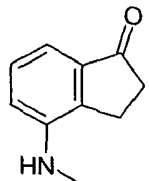
(continuação)

|            |                                                                                     |                     |     |                     |                                                                                                        |     |     |      |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|------|
| 311<br>HCl |    | MeSO <sub>2</sub> - | Me- | Intermediário<br>33 | 3-fluoroani-<br>lina/Aldrich                                                                           | (I) | 374 | 2,49 |
| 312<br>HCl |    | MeSO <sub>2</sub> - | Me- | Intermediário<br>33 | 3-amino-<br>benzonitrilo/<br>Aldrich                                                                   | (I) | 381 | 2,44 |
| 313<br>HCl |    | MeSO <sub>2</sub> - | Me- | Intermediário<br>33 | 1-metil-1H-<br>benzimidazol-6-<br>amina/ <i>Heterocyc<br/>les</i> , 1991,<br><b>32 (5)</b> , 1003-12.  | (I) | 410 | 1,87 |
| 314<br>HCl |   | MeSO <sub>2</sub> - | Me- | Intermediário<br>33 | 3-metilanilina/<br>Aldrich                                                                             | (I) | 370 | 2,40 |
| 315<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | Me- | Intermediário<br>33 | 1-etil-1H-<br>pirazol-5-<br>amina/Aldrich                                                              | (I) | 374 | 2,22 |
| 316<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | Me- | Intermediário<br>33 | 5-(metiloxi)-3-<br>piridinamina/ <i>Au<br/>stralian J.<br/>Chem.</i> , 1981,<br><b>34 (4)</b> , 927-32 | (I) | 387 | 2,08 |
| 317<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | Me- | Intermediário<br>33 | 5-metil-3-<br>piridinamina/<br>Synchem                                                                 | (I) | 371 | 1,90 |
| 318<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | Me- | Intermediário<br>33 | 5-amino-2-<br>fluoro-<br>benzonitrilo/<br>Matrix<br>Scientific                                         | (I) | 399 | 2,38 |

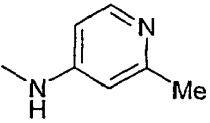
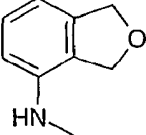
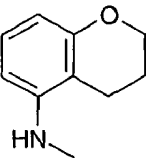
(continuação)

|            |                                                                                     |                     |     |                     |                                                                                                      |      |     |      |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----|------|
| 329<br>HCl |    | PhSO <sub>2</sub> - | Me- | Intermediário<br>16 | 2-metoxibenzil<br>amina/Aldrich                                                                      | (I)  | 462 | 2,26 |
| 479<br>HCl |    | MeSO <sub>2</sub> - | Me- | Intermediário<br>33 | 1-metil-1H-<br>pirazol-5-<br>amina/Apollo<br>Chem                                                    | (IV) | 360 | 2,09 |
| 496<br>HCl |    | MeSO <sub>2</sub> - | Me- | Intermediário<br>33 | 1,3-<br>benzodioxol- 4-<br>amina/ <i>J. Med.<br/>Chem.</i> , 2002,<br><b>45 (19)</b> , 4128-<br>4139 | (I)  | 400 | 2,22 |
| 497<br>HCl |   | MeSO <sub>2</sub> - | Me- | Intermediário<br>33 | 4-fluoro-3-<br>metilanilina/<br>Fluoro Chem                                                          | (I)  | 388 | 2,35 |
| 498<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | Me- | Intermediário<br>33 | 3-cloro-4-<br>fluoroanilina/<br>Aldrich                                                              | (IV) | 408 | 2,59 |
| 499<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | Me- | Intermediário<br>33 | 5,6,7,8- tetra-<br>hidro-1-<br>naftalenamina/<br>Fluka                                               | (I)  | 410 | 2,57 |
| 500<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | Me- | Intermediário<br>33 | 2,3-difluoro-<br>anilina/Aldrich                                                                     | (IV) | 392 | 2,52 |
| 501<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | Me- | Intermediário<br>33 | 3-cloro-2-<br>fluoroanilina/<br>Aldrich                                                              | (I)  | 408 | 2,67 |

(continuação)

|            |                                                                                     |                     |     |                     |                                                                                                 |      |     |      |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----|------|
| 502<br>HCl |    | MeSO <sub>2</sub> - | Me- | Intermediário<br>33 | 3,5-difluoro-<br>anilina/Aldrich                                                                | (I)  | 392 | 2,60 |
| 503<br>HCl |    | MeSO <sub>2</sub> - | Me- | Intermediário<br>33 | 1,3-benzotia-<br>zol-6-amina/<br>Maybridge                                                      | (I)  | 413 | 2,13 |
| 504<br>HCl |    | MeSO <sub>2</sub> - | Me- | Intermediário<br>33 | 3,4-difluoro-<br>anilina/Aldrich                                                                | (I)  | 392 | 2,43 |
| 505<br>HCl |    | MeSO <sub>2</sub> - | Me- | Intermediário<br>33 | 2,4-difluoro-<br>anilina/Aldrich                                                                | (I)  | 392 | 2,33 |
| 508<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | Me- | Intermediário<br>33 | 1-metil-2,3-<br>di-hidro-1H-<br>indol-4-amina/<br>Intermediário 7<br>1                          | (IV) | 411 | 2,2  |
| 509<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | Me- | Intermediário<br>33 | 1-metil-1H-<br>indazol-4-<br>amina/ <i>J. Med.<br/>Chem.</i> , 2002,<br><b>45 (3)</b> , 740-743 | (I)  | 410 | 2,21 |
| 510<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | Me- | Intermediário<br>33 | 2,3-di-hidro-1-<br>benzofurano-7-<br>amina/<br>WO 9517401 A1                                    | (I)  | 398 | 2,15 |
| 511<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | Me- | Intermediário<br>33 | 2,3-di-hidro-<br>1H-indeno-4-<br>amina/Aldrich                                                  | (I)  | 396 | 2,46 |
| 512<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | Me- | Intermediário<br>33 | 4-amino-2,3-<br>di-hidro-1H-<br>inden-1-ona/<br>Davos                                           | (IV) | 410 | 2,13 |

(continuação)

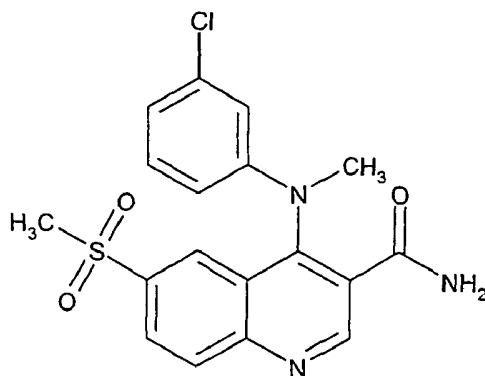
|            |                                                                                   |                     |     |                     |                                                                                                               |     |     |      |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|------|
| 520<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | Me- | Intermediário<br>33 | 2-metil-4-<br>piridinamina/<br>Asym Chem                                                                      | (I) | 371 | 1,7  |
| 542<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | Me- | Intermediário<br>33 | 1,3-di-hidro-2-<br>benzofurano-4-<br>amina/US<br>4521241                                                      | (I) | 398 | 2,16 |
| 587<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | Me- | Intermediário<br>33 | 3,4-di-hidro-<br>2H-cromen-5-<br>ilamina/J.<br><i>Heterocyclic<br/>Chem.</i> , 1973,<br><b>10 (4)</b> , 623-9 | (I) | 412 | 2,26 |

(a) Formas de sal: HCl = cloridrato  
TFA = trifluoroacetato

(b) Método de isolamento:

- (I) Filtrado directamente da mistura reaccional.
- (II) HPLC preparativa dirigida por massa Método A.
- (III) HPLC preparativa dirigida por massa Método B.
- (IV) HPLC preparativa dirigida por massa Método C.

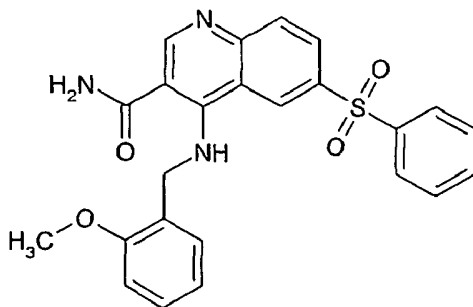
**Exemplo 14.** 4-[(3-Clorofenil) (metil) amino]-6-(metilsulfo-  
nil)-3-quinolinacarboxamida



O Intermediário 9 (0,023 g) foi dissolvido em 1-metil-2-pirrolidinona (1 mL) e foi adicionada 3-cloro-*N*-metilanilina (disponível de Avocado) (0,012 mL). A mistura foi agitada, sob radiação de microondas (potência 150 W), durante 10 min, a 180 °C e durante mais 10 min (potência 150 W), a 150 °C. A purificação por HPLC dirigida por massa (Método A) deu o composto em epígrafe (0,015 g).

LC/MS  $T_r$  2,58 min  $m/z$  390  $[MH^+]$

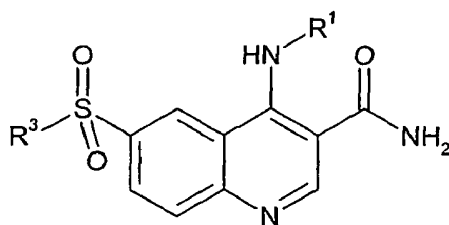
**Exemplo 112.** 4-([2-(Metiloxi)fenil]metil)amino)-6-(fenilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida

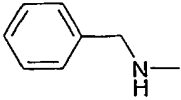
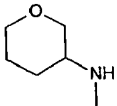
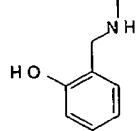
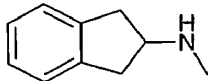
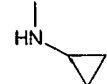
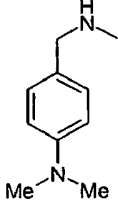
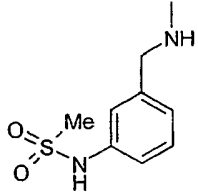
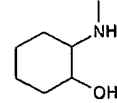


O Intermediário 8 (0,017 g) foi refeito em acetonitrilo (1,5 mL) para dar uma pasta. Foram adicionados 2-metoxibenzilamina (disponível de Aldrich) (0,021 g) e *N,N*-diisopropiletilamina (0,050 mL) e a mistura resultante foi aquecida, sob refluxo, durante 16 h. A mistura foi arrefecida, o solvente evaporado *in vacuo* e o resíduo purificado por HPLC dirigida por massa (Método A) para dar o composto em epígrafe (0,014 g).

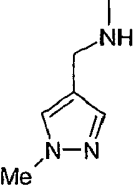
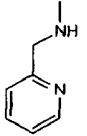
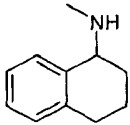
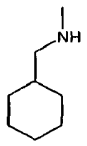
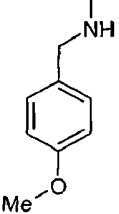
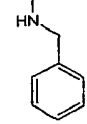
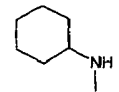
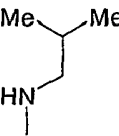
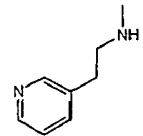
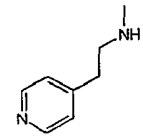
LC/MS  $T_r$  2,73 min  $m/z$  448  $[MH^+]$

Os seguintes foram preparados de um modo semelhante:

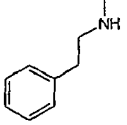
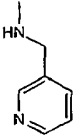
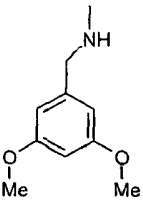
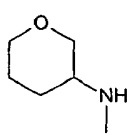
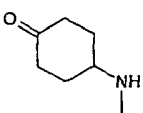
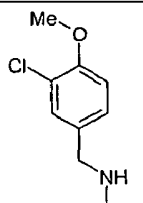
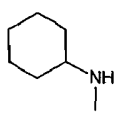
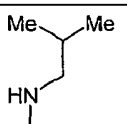


| Nº Ex. (a)  | R <sup>1</sup> NH                                                                   | R <sup>3</sup> SO <sub>2</sub> | Material de Partida | Reagente Amina/Fonte                                                                                                                 | Método isol. (b) | LCMS MH <sup>+</sup> | LCMS T <sub>r</sub> (min) |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------|---------------------------|
| 101 (c) HCl |    | MeSO <sub>2</sub> -            | Intermediário 9     | 1-fenil-metanamina/Aldrich                                                                                                           | (I)              | 356                  | 2,07                      |
| 102         |    | MeSO <sub>2</sub> -            | Intermediário 9     | cloridrato de tetra-hidro-2H-piran-3-amina/<br><i>Anales de Quimica, Serle C-Quimica Organica y Bioquimica, 1988, 64(2), 148-55.</i> | (II)             | 350                  | 1,78                      |
| 103         |   | PhSO <sub>2</sub> -            | Intermediário 8     | 2- (aminometil)-fenol/Buttpark                                                                                                       | (I)              | 434                  | 2,56                      |
| 104         |  | PhSO <sub>2</sub> -            | Intermediário 8     | cloridrato de 2,3-di-hidro-1H-inden-2-amina/Aldrich                                                                                  | (I)              | 444                  | 2,85                      |
| 105         |  | PhSO <sub>2</sub> -            | Intermediário 8     | ciclopropil-amina/Aldrich                                                                                                            | (I)              | 368                  | 2,37                      |
| 106         |  | PhSO <sub>2</sub> -            | Intermediário 8     | cloridrato de [4-(aminometil)fenil]dimetilamina/Aldrich                                                                              | (I)              | 461                  | 2,69                      |
| 107         |  | PhSO <sub>2</sub> -            | Intermediário 8     | trifluoroacetato de N-[3-(aminometil)-fenil]metanosulfonamida/ <i>J. Med. Chem., 1999, 42(14), 2504-2526.</i>                        | (I)              | 511                  | 2,52                      |
| 108         |  | PhSO <sub>2</sub> -            | Intermediário 8     | 2-aminociclohexanol/TCI-US                                                                                                           | (I)              | 426                  | 2,49                      |

(continuação)

|     |                                                                                     |                     |                 |                                                                   |      |     |      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------|------|-----|------|
| 109 |    | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário 8 | [(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]amina/Zelinsky-BB; CA 400877-05-6 | (I)  | 422 | 2,28 |
| 110 |    | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário 8 | cloridrato de (2-piridinilmetil)amina/Aldrich                     | (I)  | 419 | 2,35 |
| 111 |    | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário 8 | cloridrato de 1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftalena-mina/Aldrich        | (I)  | 458 | 2,92 |
| 113 |   | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário 8 | (ciclo-hexilmetil)amina/Aldrich                                   | (I)  | 424 | 2,87 |
| 114 |  | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário 8 | cloridrato de {[4-(metiloxi)fenil]metil}amina/Aldrich             | (I)  | 448 | 2,69 |
| 115 |  | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário 8 | cloridrato de (fenilmetil)amina/Aldrich                           | (I)  | 418 | 2,67 |
| 116 |  | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário 8 | cloridrato de ciclo-hexilamina/Acros                              | (II) | 410 | 2,59 |
| 117 |  | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário 8 | trifluoroacetato de 2-metil-1-propanamina/Aldrich                 | (II) | 384 | 2,43 |
| 118 |  | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário 8 | [2-(3-piridinil)etil]amina/Lancaster                              | (II) | 433 | 2,08 |
| 119 |  | PhSO <sub>2</sub> - | Intermediário 8 | [2-(4-piridinil)etil]amina/Maybridge                              | (II) | 433 | 2,01 |

(continuação)

|                   |                                                                                     |                                                                                     |                    |                                                                                                                                                                               |      |     |      |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----|------|
| 120               |    | PhSO <sub>2</sub> -                                                                 | Intermediário<br>8 | 2-feniletana-<br>mina/Aldrich                                                                                                                                                 | (II) | 432 | 2,68 |
| 121               |    | PhSO <sub>2</sub> -                                                                 | Intermediário<br>8 | (3-piridinil-<br>metil)amina/<br>Aldrich                                                                                                                                      | (II) | 419 | 2,12 |
| 122               |    | PhSO <sub>2</sub> -                                                                 | Intermediário<br>8 | cloridrato de<br>{[3,5-<br>bis(metiloxi)<br>fenil]metil}<br>amina/Aldrich                                                                                                     | (II) | 478 | 2,68 |
| 123               |   | PhSO <sub>2</sub> -                                                                 | Intermediário<br>8 | cloridrato de<br>tetra-hidro-<br>2H-piran- 3-<br>amina/<br><i>Anales de<br/>Quimica,<br/>Serie C-<br/>Quimica<br/>Organica y<br/>Bioquimica,<br/>1988, 84(2),<br/>148-55.</i> | (II) | 412 | 2,20 |
| 124               |  | PhSO <sub>2</sub> -                                                                 | Intermediário<br>8 | 4-amino<br>ciclo-<br>hexanona/<br><i>Nouveau<br/>Journal de<br/>Chimie, 1984,<br/>8(7), 459-67.</i>                                                                           | (II) | 424 | 2,15 |
| 125<br>(c)<br>HCl |  | PhSO <sub>2</sub> -                                                                 | Intermediário<br>8 | {[3-cloro-4-<br>(metiloxi)<br>fenil]metil}<br>amina/Apin<br>Chemicals                                                                                                         | (I)  | 482 | 2,56 |
| 126               |  |  | Intermediário<br>7 | ciclo-<br>hexilamina/<br>Aldrich                                                                                                                                              | (II) | 402 | 2,49 |
| 127               |  |  | Intermediário<br>7 | 2-metil-1-<br>propanamina/<br>Aldrich                                                                                                                                         | (II) | 376 | 2,34 |

(a) Formas de sal: HCl = cloridrato

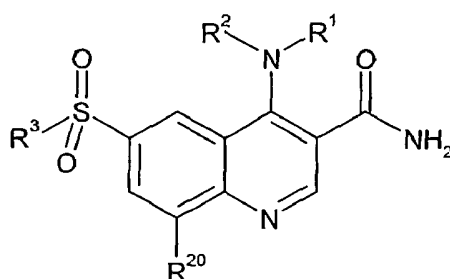
(b) Método de isolamento:

(I) Filtrado directamente da mistura reaccional; julga-se que os compostos isolados por este método sejam bases livres, à parte dos Exemplos 101 e 125, os quais se julga serem sais de cloridrato.

(II) HPLC preparativa dirigida por massa Método A.

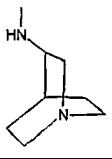
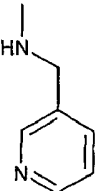
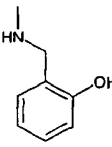
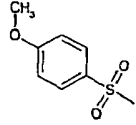
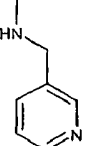
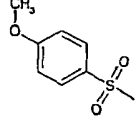
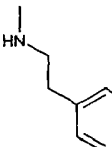
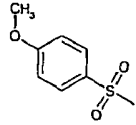
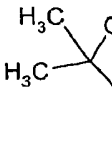
(c) Não se utilizou *N,N*-diisopropiletilamina na preparação dos Exemplos 101 e 125.

Os seguintes foram preparados de um modo semelhante ao Exemplo 112:



| Nº Ex. (a) | R <sup>1</sup> R <sup>2</sup> H- | R <sup>3</sup> SO <sub>2</sub> - | R <sup>20</sup> - | Material de Partida | Reagente Amina/Fonte                          | Método isol. (b) | LCMS MH <sup>+</sup> | LCMS T <sub>r</sub> (min) |
|------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------|---------------------|-----------------------------------------------|------------------|----------------------|---------------------------|
| 319        |                                  | PhSO <sub>2</sub> -              | H-                | Intermediário 8     | <i>N</i> ,3-dimetil-anilina/<br>Acros         | (II)             | 432                  | 2,97                      |
| 320        |                                  | PhSO <sub>2</sub> -              | H-                | Intermediário 8     | 3-cloro- <i>N</i> -metilanilina<br>/Maybridge | (II)             | 452                  | 3,00                      |

(continuação)

|            |                                                                                     |                                                                                     |     |                     |                                                                 |       |     |      |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------|-----------------------------------------------------------------|-------|-----|------|
| 321<br>TFA |    | PhSO <sub>2</sub> -                                                                 | H-  | Intermediário<br>8  | di-cloridra-<br>to de 3-<br>amino-quinu-<br>clidina/<br>Aldrich | (III) | 437 | 1,98 |
| 330<br>TFA |    | PhSO <sub>2</sub> -                                                                 | Me- | Intermediário<br>16 | (3-<br>piridinil-<br>metil)amina/<br>Aldrich                    | (III) | 433 | 2,08 |
| 331<br>HCl |    |    | H-  | Intermediário<br>31 | 2-(aminome-<br>til)fenol/<br>Buttpark                           | (I*)  | 464 | 2,14 |
| 332<br>TFA |   |   | H-  | Intermediário<br>31 | (3-<br>piridinil-<br>metil)amina/<br>Aldrich                    | (III) | 449 | 2,06 |
| 333<br>TFA |  |  | H-  | Intermediário<br>31 | [2-(4-<br>piridinil)-<br>etil]amina/<br>Maybridge               | (III) | 463 | 1,93 |
| 334<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> -                                                                 | Me- | Intermediário<br>33 | 2-metil-2-<br>propanamina/<br>Aldrich                           | (IV)  | 336 | 2,04 |

(a) Formas de sal: HCl = cloridrato  
TFA = trifluoroacetato

(b) Método de isolamento:

(I) Filtrado directamente da mistura reaccional; julga-se que os compostos isolados por este método sejam bases livres.

(I\*) Não é utilizada nenhuma base no processo reaccional. Filtrado directamente da mistura reaccional; julga-se que

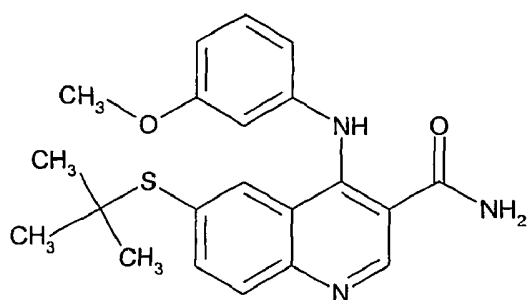
os compostos isolados por este método sejam sais de cloridrato.

(II) HPLC dirigida por massa Método A; julga-se que os compostos isolados por este método sejam bases livres excepto se os grupos  $R^1$  ou  $R^3$  possuam unidades básicas em cujo caso se podem formar sais de formato.

(III) HPLC dirigida por massa Método B; julga-se que os compostos isolados por este método sejam sais de trifluoroacetato.

(IV) HPLC dirigida por massa Método C; julga-se que os compostos isolados por este método sejam sais de cloridrato.

**Exemplo 133.** 6-[(1,1-Dimetiletil)tio]-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolinacarboxamida

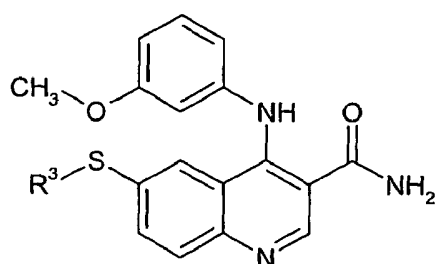


O Intermediário 14 (0,050 g), *terc*-butóxido de potássio (0,015 g) e *terc*-butilmercaptano (0,0135 mL) foram adicionados a uma solução, mantida sob agitação, de tris(dibenzilidinoacetona)dipaládio(0) (0,007 g) e (oxidi-2,1-fenileno)bis(difenilfosfina) (0,005 g) em tolueno (2 mL) e a mistura foi aquecida a 100 °C, durante 3,5 h e deixada arrefecer. O solvente foi evaporado *in vacuo* para deixar um sólido castanho (0,072 g), o qual foi purificado por HPLC

preparativa dirigida por massa (Método A) para dar o composto em epígrafe (0,008 g).

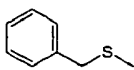
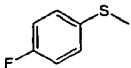
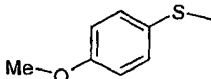
LC/MS T<sub>r</sub> 2,83 min *m/z* 382 [MH<sup>+</sup>].

Os seguintes foram preparados de um modo semelhante a partir do Intermediário 14:



| Nº Ex. | R <sup>3</sup> S- | Reagente tiol/Fonte                                                           | Método Isol. (b) | LCMS MH <sup>+</sup> | LCMS T <sub>r</sub> (min) |
|--------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------|---------------------------|
| 132    |                   | ciclo-hexanotiol/Aldrich                                                      | (II)             | 408                  | 2,99                      |
| 135    |                   | N-(2-mercaptoetil) acetamida/Aldrich                                          | (II)             | 411                  | 2,11                      |
| 136    |                   | 2,6-diclorobenzeno tiol/Aldrich                                               | (II)             | 471                  | 2,77                      |
| 137    |                   | 2-metil-1-propanotiol/Aldrich                                                 | (II)             | 382                  | 2,66                      |
| 138    |                   | 1,3-oxazole-2(3H)-tiona/ <i>Can. J. Chem.</i> , 1972, <b>50(18)</b> , 3062-3. | (II)             | 393                  | 2,29                      |
| 139    |                   | 5-metil-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-tiona/US 5670526 A                             | (II)             | 408                  | 2,22                      |

(continuação)

|     |                                                                                   |                                 |      |     |      |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------|-----|------|
| 140 |  | fenilmetanotiol/Aldrich         | (II) | 416 | 2,86 |
| 141 |  | 4-fluorobenzenotiol/Aldrich     | (IV) | 420 | 2,87 |
| 142 |  | 4-(metiloxi)benzenotiol/Aldrich | (II) | 432 | 2,90 |
| 143 |  | ciclopentanotiol/Aldrich        | (I)  | 394 | 2,98 |
| 144 |  | benzenotiol/Aldrich             | (I)  | 402 | 2,96 |

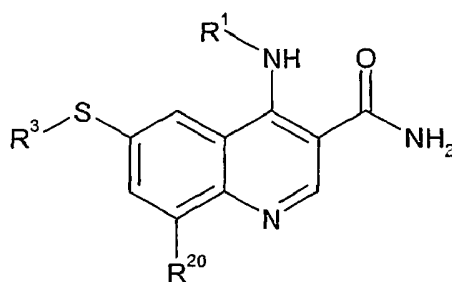
(b) Método de isolamento:

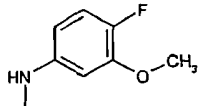
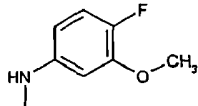
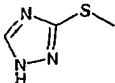
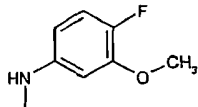
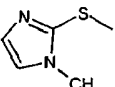
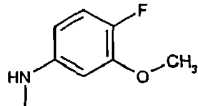
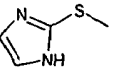
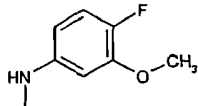
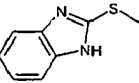
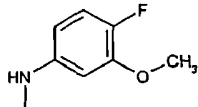
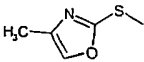
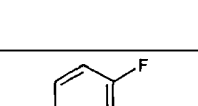
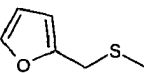
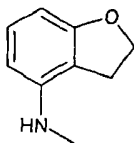
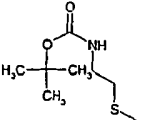
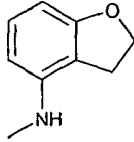
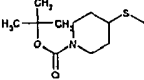
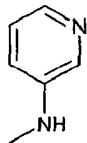
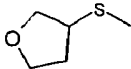
(I) Filtrado directamente da mistura reaccional; julga-se que os compostos isolados por este método sejam bases livres.

(II) HPLC preparativa dirigida por massa Método A.

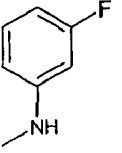
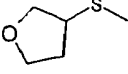
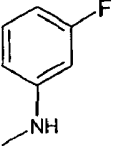
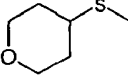
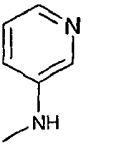
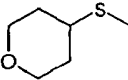
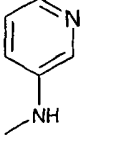
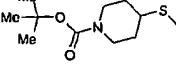
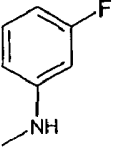
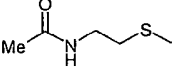
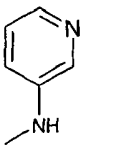
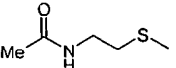
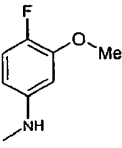
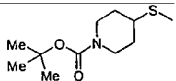
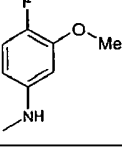
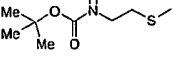
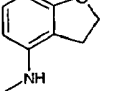
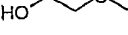
(IV) Purificado por cromatografia sobre sílica gel eluindo com diclorometano seguido do acetato de etilo. Julga-se que os compostos isolados por este método sejam bases livres.

Os seguintes foram preparados de um modo semelhante ao Exemplo 133, utilizando *N,N*-dimetilformamida como solvente da reacção:

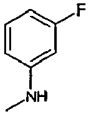
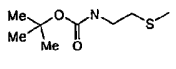
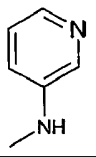
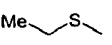
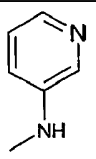
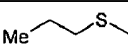
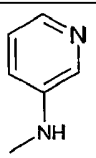
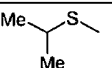
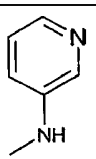
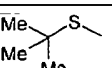
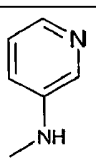
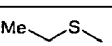
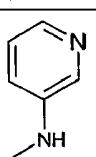
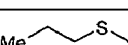
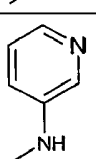
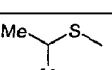
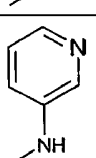
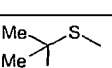
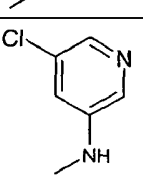
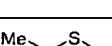


| Nº Ex. | R <sup>1</sup> NH-                                                                  | R <sup>3</sup> S-                                                                   | R <sup>20</sup> - | Material de Partida | Reagente Tiol/Fonte                                                       | Método isol. (b) | LCMS MH <sup>+</sup> | LCMS T <sub>r</sub> (min) |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------|---------------------------|
| 337    |    |    | Me-               | Intermediário 35    | 2- mercapto-etanol/Sigma                                                  | (I)              | 402                  | 2,19                      |
| 338    |    |    | Me-               | Intermediário 35    | 1,2,4-triazole-3-tiol/Aldrich                                             | (I)              | 425                  | 2,12                      |
| 339    |    |    | Me-               | Intermediário 35    | 1-metil-2-mercapto-imidazole/Aldrich                                      | (I)              | 438                  | 2,15                      |
| 340    |    |    | Me-               | Intermediário 35    | 2- mercapto-imidazole/Aldrich                                             | (I)              | 424                  | 1,96                      |
| 341    |   |   | Me-               | Intermediário 35    | 2- benzimi-dazoletiol/Aldrich                                             | (I)              | 474                  | 2,54                      |
| 342    |  |  | Me-               | Intermediário 35    | 4-metil-1,3-oxazole-2(3H)-tiona J. Org. Chem., 1967, 32(7), 2079-81.      | (I)              | 439                  | 2,67                      |
| 343    |  |  | Me-               | Intermediário 35    | 2-furanil metanotiol/Aldrich                                              | (I)              | 436                  | 2,79                      |
| 344    |  |  | Me-               | Intermediário 36    | (2-mercapto-etil)-carbamato de 1,1-dimetiletilo /Aldrich                  | (V)              | 495                  | 2,73                      |
| 345    |  |  | Me-               | Intermediário 36    | 4-mercapto-1- piperidi-na- carboxi-lato de 1,1-dimetiletilo /US 5317025 A | (V)              | 535                  | 3,22                      |
| 563    |  |  | Me-               | Intermediário 62    | tetra-hidro-3-furanotiol/ Advan. Carbohydrate Chem. (1963), 18 123-99     | (I)              | 381                  | 2,17                      |

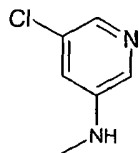
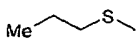
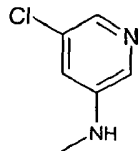
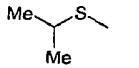
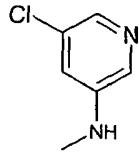
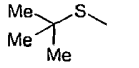
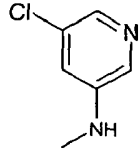
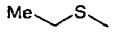
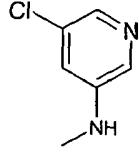
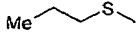
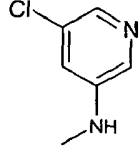
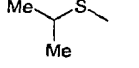
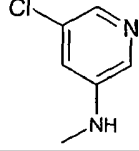
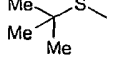
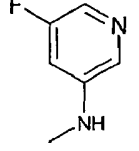
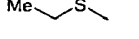
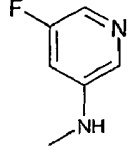
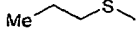
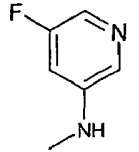
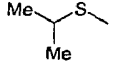
(continuação)

|     |                                                                                     |                                                                                     |     |                  |                                                                                 |     |     |      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|------|
| 564 |    |    | Me- | Intermediário 61 | tetra-hidro-3-furanotiol/<br><i>Advan. Carbohydrate Chem.</i> (1963), 18 123-99 | (I) | 398 | 2,65 |
| 565 |    |    | Me- | Intermediário 61 | tetra-hidro-2H-pirano-4-tiol/<br>W098/05635                                     | (I) | 412 | 2,70 |
| 566 |    |    | Me- | Intermediário 62 | tetra-hidro-2H-pirano-4-tiol/W098/05635                                         | (I) | 395 | 2,20 |
| 569 |   |    | Me- | Intermediário 62 | 4-mercapto-1- piperidina carboxilato de 1,1-dimetiletilo /US 5317025 A          | (I) | 494 | 2,80 |
| 570 |  |  | Me- | Intermediário 61 | N-(2-mercapto-etil) acetamida/Aldrich                                           | (I) | 413 | 2,20 |
| 572 |  |  | Me- | Intermediário 62 | N-(2-mercapto-etil)-acetamida/Aldrich                                           | (V) | 396 | 1,90 |
| 516 |  |  | Me- | Intermediário 35 | 4-mercapto-1- piperidina carboxilato de 1,1-dimetiletilo /US5317025A            | (V) | 541 | 3,10 |
| 517 |  |  | Me- | Intermediário 35 | (2-mercapto-etil) carbamato de 1,1-dimetiletilo/Aldrich                         | (V) | 501 | 3,68 |
| 528 |  |  | Me- | Intermediário 36 | 2-mercapto-etanol/Aldrich                                                       | (I) | 396 | 2,20 |

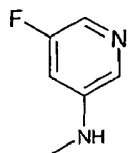
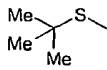
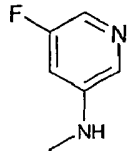
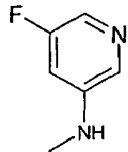
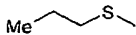
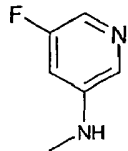
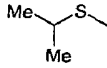
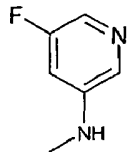
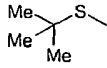
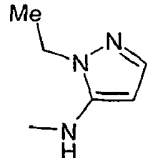
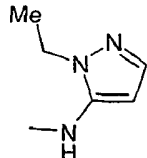
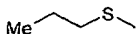
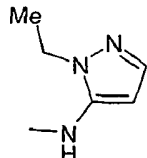
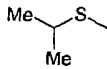
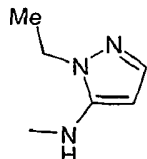
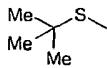
(continuação)

|     |                                                                                     |                                                                                     |     |                  |                                                |     |     |      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------------|------------------------------------------------|-----|-----|------|
| 603 |    |    | Me- | Intermediário 61 | (2-mercaptoetil) carbamato de 1,1-dimetiletilo | (I) | 471 | 2,80 |
| 634 |    |    | Me- | Intermediário 62 | etanotiol/Aldrich                              | (I) | 339 | 2,32 |
| 635 |    |    | Me- | Intermediário 62 | 1-propanotiol/Aldrich                          | (I) | 353 | 2,71 |
| 636 |    |    | Me- | Intermediário 62 | 2-propanotiol/Aldrich                          | (I) | 353 | 2,47 |
| 637 |   |   | Me- | Intermediário 62 | 2-metil-2-propanotiol/Aldrich                  | (I) | 367 | 2,58 |
| 638 |  |  | Cl- | Intermediário 96 | etanotiol/Aldrich                              | (I) | 359 | 2,59 |
| 639 |  |  | Cl- | Intermediário 96 | 1-propanotiol/Aldrich                          | (I) | 373 | 2,76 |
| 640 |  |  | Cl- | Intermediário 96 | 2-propanotiol/Aldrich                          | (I) | 373 | 2,71 |
| 641 |  |  | Cl- | Intermediário 96 | 2-metil-2-propanotiol/Aldrich                  | (I) | 387 | 2,93 |
| 642 |  |  | Me- | Intermediário 62 | etanotiol/Aldrich                              | (I) | 373 | 2,81 |

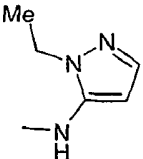
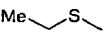
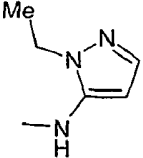
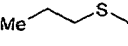
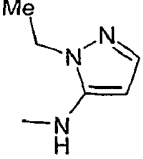
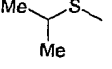
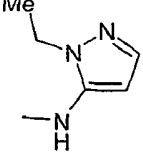
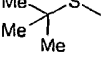
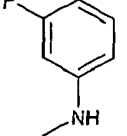
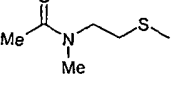
(continuação)

|     |                                                                                     |                                                                                     |     |                      |                                       |     |     |      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------------------|---------------------------------------|-----|-----|------|
| 643 |    |    | Me- | Intermediário<br>97  | 1-propano-<br>tiol/Aldrich            | (I) | 387 | 3,06 |
| 644 |    |    | Me- | Intermediário<br>97  | 2-propano-<br>tiol/Aldrich            | (I) | 387 | 2,95 |
| 645 |    |    | Me- | Intermediário<br>97  | 2-metil-2-<br>propanotiol/<br>Aldrich | (I) | 401 | 3,16 |
| 646 |    |    | Cl- | Intermediário<br>100 | etanotiol/<br>Aldrich                 | (I) | 393 | 3,1  |
| 647 |  |  | Cl- | Intermediário<br>100 | 1-propano-<br>tiol/Aldrich            | (I) | 407 | 3,3  |
| 648 |  |  | Cl- | Intermediário<br>100 | 2-propano-<br>tiol/Aldrich            | (I) | 407 | 3,25 |
| 649 |  |  | Cl- | Intermediário<br>100 | 2-metil-2-<br>propanotiol/<br>Aldrich | (I) | 421 | 3,33 |
| 650 |  |  | Me- | Intermediário<br>98  | etanotiol/<br>Aldrich                 | (I) | 357 | 2,59 |
| 651 |  |  | Me- | Intermediário<br>98  | 1-propano-<br>tiol/Aldrich            | (I) | 371 | 2,84 |
| 652 |  |  | Me- | Intermediário<br>98  | 2-propano-<br>tiol/Aldrich            | (I) | 371 | 2,84 |

(continuação)

|     |                                                                                     |                                                                                     |     |                      |                                       |     |     |      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------------------|---------------------------------------|-----|-----|------|
| 653 |    |    | Me- | Intermediário<br>98  | 2-metil-2-<br>propanotiol/<br>Aldrich | (I) | 385 | 2,94 |
| 654 |    |    | Cl- | Intermediário<br>99  | etanotiol/<br>Aldrich                 | (I) | 377 | 2,88 |
| 655 |    |    | Cl- | Intermediário<br>99  | 1-propano-<br>tiol/Aldrich            | (I) | 391 | 3,07 |
| 656 |   |    | Cl- | Intermediário<br>99  | 2-propano-<br>tiol/Aldrich            | (I) | 391 | 3,03 |
| 657 |  |  | Cl- | Intermediário<br>99  | 2-metil-2-<br>propanotiol/<br>Aldrich | (I) | 405 | 3,14 |
| 658 |  |  | Cl- | Intermediário<br>102 | etanotiol/<br>Aldrich                 | (I) | 376 | 2,94 |
| 659 |  |  | Cl- | Intermediário<br>102 | 1-propano-<br>tiol/Aldrich            | (I) | 390 | 3,08 |
| 660 |  |  | Cl- | Intermediário<br>102 | 2-propano-<br>tiol/Aldrich            | (I) | 390 | 3,02 |
| 661 |  |  | Cl- | Intermediário<br>102 | 2-metil-2-<br>propanotiol/<br>Aldrich | (I) | 404 | 3,21 |

(continuação)

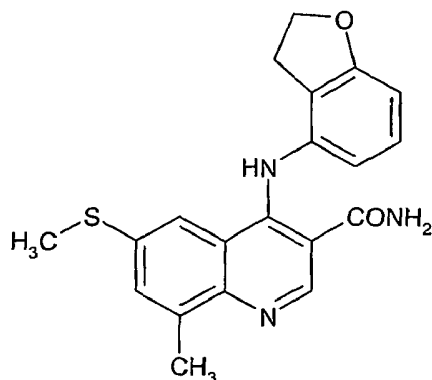
|     |                                                                                     |                                                                                     |     |                   |                                                                           |     |     |      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----|-----|------|
| 662 |    |    | Me- | Intermediário 101 | etanotiol/Aldrich                                                         | (I) | 356 | 2,5  |
| 663 |    |    | Me- | Intermediário 101 | 1-propanotiol/Aldrich                                                     | (I) | 370 | 2,65 |
| 664 |    |    | Me- | Intermediário 101 | 2-propanotiol/Aldrich                                                     | (I) | 370 | 2,61 |
| 665 |   |    | Me- | Intermediário 101 | 2-metil-2-propanotiol/Aldrich                                             | (I) | 384 | 2,89 |
| 681 |  |  | Me- | Intermediário 101 | N-(2-mercaptoetil)-N-metilacetamida/Tetrahedron 1986, <b>42</b> (5), 1449 | (I) | 427 | 2,30 |

(b) Método de isolamento:

(I) Estes foram purificados por coluna de SCX eluindo com amônia/metanol.

(V) Estes foram purificados por cromatografia sobre sílica gel (eluindo com acetato de etilo/ciclo-hexano) seguido de trituração com ciclo-hexano para dar o produto puro; julga-se que os compostos isolados por este método sejam bases livres.

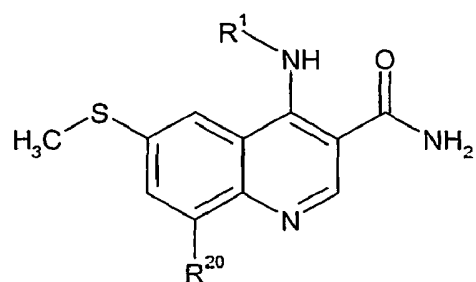
**Exemplo 577.** 4-(2,3-Di-hidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-(metiltio)-3-quinolinacarboxamida



Uma mistura, mantida sob agitação, do Intermediário 36 (0,2 g), tiometóxido de sódio (0,058 g), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (0,076 g), (oxidi-2,1-fenileno)-bis(difenilfosfina) (0,045 g) e *terc*-butóxido de potássio (0,047 g) em *N,N*-dimetilformamida (10 mL) foi aquecida a 100 °C sob azoto durante 18 h. A mistura reaccional arrefecida foi aplicada directamente a um cartucho de SCX (10 g) e eluída com metanol (150 mL) seguido do amónia 2 M em metanol (100 mL). A evaporação da fracção de metanol/amónia deu o composto em epígrafe como um sólido amarelo (0,13 g).

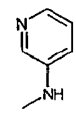
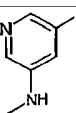
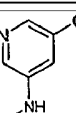
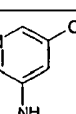
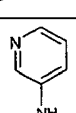
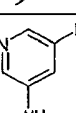
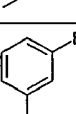
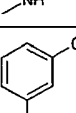
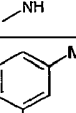
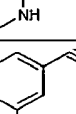
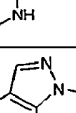
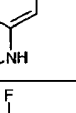
LC/MS T<sub>r</sub> 2,48 min, *m/z* 366 [MH<sup>+</sup>]

Os seguintes foram preparados de um modo semelhante ao Exemplo 577, mas sem a adição de *terc*-butóxido de potássio à mistura reaccional:

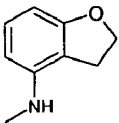
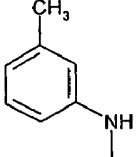
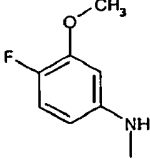
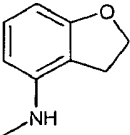
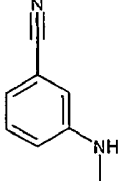
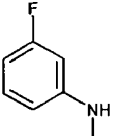
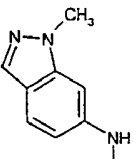


| Nº<br>Ex. | R¹NH- | R²⁰- | Material de Partida | LCMS<br>MH⁺ | LCMS<br>T <sub>r</sub> (min) |
|-----------|-------|------|---------------------|-------------|------------------------------|
| 577       |       | Me-  | Intermediário 36    | 382         | 2,00                         |
| 604       |       | Et-  | Intermediário 74    | 388         | 2,57                         |
| 605       |       | Et-  | Intermediário 75    | 356         | 2,76                         |
| 606       |       | Et-  | Intermediário 76    | 372         | 2,95                         |
| 607       |       | Et-  | Intermediário 77    | 363         | 2,71                         |
| 608       |       | Et-  | Intermediário 78    | 352         | 2,65                         |
| 609       |       | Et-  | Intermediário 79    | 392         | 2,44                         |
| 610       |       | Et-  | Intermediário 80    | 380         | 2,62                         |

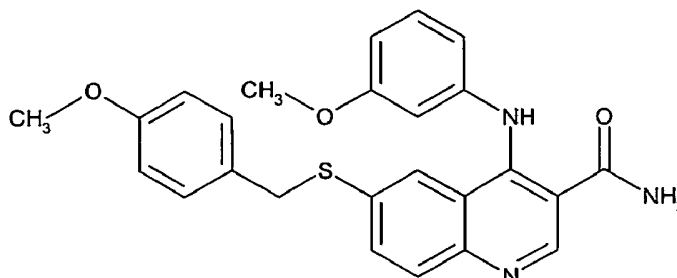
(continuação)

|     |                                                                                     |     |                  |     |      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------------|-----|------|
| 611 |    | Et- | Intermediário 81 | 339 | 2,2  |
| 612 |    | Et- | Intermediário 82 | 357 | 2,55 |
| 613 |    | Et- | Intermediário 83 | 373 | 2,73 |
| 614 |    | F-  | Intermediário 85 | 363 | 2,69 |
| 615 |    | F-  | Intermediário 86 | 329 | 2,16 |
| 616 |   | F-  | Intermediário 84 | 347 | 2,53 |
| 617 |  | F-  | Intermediário 89 | 346 | 2,87 |
| 618 |  | F-  | Intermediário 90 | 363 | 3,06 |
| 619 |  | F-  | Intermediário 91 | 342 | 2,91 |
| 620 |  | F-  | Intermediário 92 | 353 | 2,77 |
| 621 |  | F-  | Intermediário 93 | 382 | 2,56 |
| 622 |  | F-  | Intermediário 94 | 376 | 2,88 |

(continuação)

|     |                                                                                     |     |                  |     |      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------------|-----|------|
| 623 |    | F-  | Intermediário 88 | 370 | 2,81 |
| 682 |    | Cl- | Intermediário 38 | 358 | 3,27 |
| 683 |    | Cl- | Intermediário 39 | 392 | 3,06 |
| 684 |    | Cl- | Intermediário 40 | 386 | 3,10 |
| 685 |  | Cl- | Intermediário 41 | 369 | 3,01 |
| 686 |  | Cl- | Intermediário 42 | 362 | 3,20 |
| 687 |  | Cl- | Intermediário 43 | 398 | 2,82 |

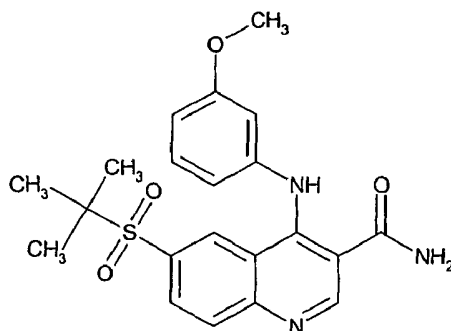
**Exemplo 134.** 4-{{[3-(Metiloxi)fenil]amino}-6-({[4-(metiloxi)fenil]metil}tio)}-3-quinolinacarboxamida



O Intermediário 14 (0,020 g), *terc*-butóxido de potássio (0,0061 g) e [4-(metiloxi)fenil]metanotiol (disponível de Aldrich) (0,007 mL) foram adicionados a uma solução, mantida sob agitação, de tris(dibenzilidinoacetona)dipaládio(0) (0,002 g) e (oxidi-2,1-fenileno)bis(difenilfosfina) (0,002 g) em *N,N*-dimetilformamida (1,5 mL) e a mistura foi aquecida sob radiação de microondas a 60 °C, durante 8 min. O solvente foi evaporado *in vacuo* e o resíduo purificado por HPLC preparativa dirigida por massa (Método A) para dar o composto em epígrafe (0,0048 g).

LC/MS T<sub>r</sub> 2,93 min *m/z* 446 [MH<sup>+</sup>]

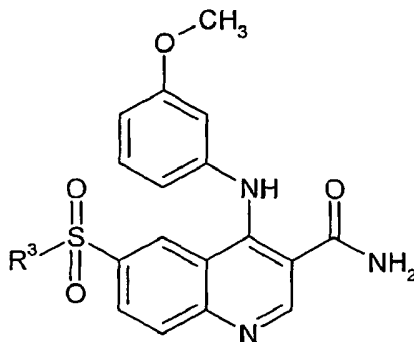
**Exemplo 129.** 6-[(1,1-Dimetiletil) sulfonil]-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolinacarboxamida



O Exemplo 133 (0,010 g) foi dissolvido em *N,N*-dimetilformamida (2 mL) e foi adicionado anisole (0,013 mL). Foi adicionada oxona (0,075 g) e a mistura agitada durante 16 h, à temperatura ambiente. Depois de desactivar com sulfito de sódio aquoso 1 M, a mistura foi extraída com diclorometano; a camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e evaporada *in vacuo* para dar um sólido amarelo. A purificação por HPLC dirigida por massa (Método A) deu o composto em epígrafe (0,005 g).

LC/MS  $T_r$  2,48 min  $m/z$  414  $[MH^+]$ .

Os seguintes foram preparados de um modo semelhante:



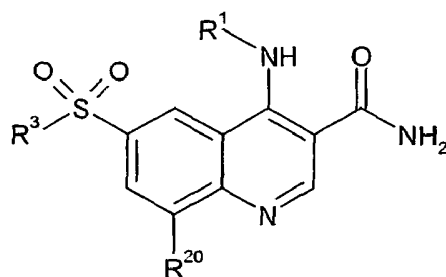
| Nº Ex.  | R <sup>3</sup> SO <sub>2</sub> - | Material de Partida | Método de Isolamento (b) | LCMS MH <sup>+</sup> | LCMS T <sub>r</sub> (min) |
|---------|----------------------------------|---------------------|--------------------------|----------------------|---------------------------|
| 128     |                                  | Exemplo 142         | (II)                     | 464,09               | 2,83                      |
| 130 (a) |                                  | Exemplo 135         | (II)                     | 443,1                | 2,11                      |

(a) Não foi utilizado nenhum anisole na mistura reaccional neste Exemplo.

(b) Método de isolamento:

(II) HPLC preparativa dirigida por massa (Método A).

Os seguintes foram preparados de um modo semelhante ao Exemplo 129, mas sem a adição de anisole à mistura reaccional:

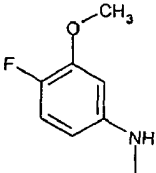
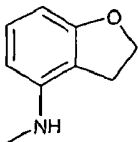
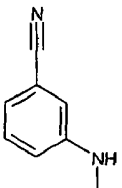
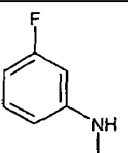
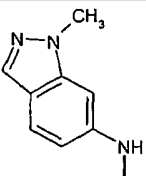
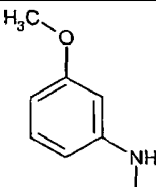
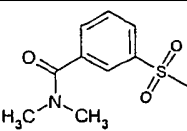
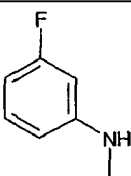
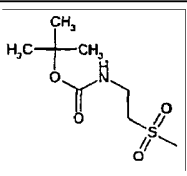
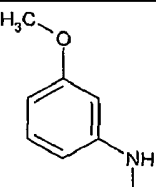
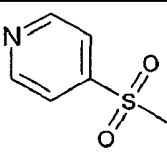


| Nº Ex. (a) | R <sup>1</sup> NH- | R <sup>3</sup> SO <sub>2</sub> - | R <sup>20</sup> - | Material de Partida | Método isol. (b) | LCMS MH <sup>+</sup> | LCMS T <sub>r</sub> (min) |
|------------|--------------------|----------------------------------|-------------------|---------------------|------------------|----------------------|---------------------------|
| 346 HCl    |                    |                                  | Me-               | Exemplo 337         | (IV)             | 434                  | 2,10                      |

(continuação)

|            |  |                     |     |             |      |       |      |
|------------|--|---------------------|-----|-------------|------|-------|------|
| 347<br>HCl |  |                     | Me- | Exemplo 338 | (IV) | 457   | 2,30 |
| 348<br>HCl |  |                     | Me- | Exemplo 339 | (IV) | 470   | 2,46 |
| 349<br>HCl |  |                     | Me- | Exemplo 340 | (IV) | 456   | 2,27 |
| 350<br>HCl |  |                     | Me- | Exemplo 341 | (IV) | 506   | 2,79 |
| 351<br>HCl |  |                     | Me- | Exemplo 343 | (IV) | 470   | 2,66 |
| 352        |  |                     | Me- | Exemplo 345 | (V)  | 567   | 3,08 |
| 353        |  |                     | Me- | Exemplo 344 | (VI) | 527,5 | 2,76 |
| 369<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> - | Cl- | Exemplo 682 | (IV) | 390   | 2,77 |

(continuação)

|            |                                                                                     |                                                                                     |     |                     |       |     |      |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------|-------|-----|------|
| 370<br>HCl |    | MeSO <sub>2</sub> -                                                                 | Cl- | Exemplo 683         | (IV)  | 424 | 2,63 |
| 371<br>HCl |    | MeSO <sub>2</sub> -                                                                 | Cl- | Exemplo 884         | (IV)  | 418 | 2,77 |
| 372<br>HCl |    | MeSO <sub>2</sub> -                                                                 | Cl- | Exemplo 685         | (IV)  | 401 | 2,57 |
| 373<br>HCl |   | MeSO <sub>2</sub> -                                                                 | Cl- | Exemplo 686         | (IV)  | 394 | 2,70 |
| 374<br>HCl |  | MeSO <sub>2</sub> -                                                                 | Cl- | Exemplo 687         | (IV)  | 430 | 2,51 |
| 478        |  |  | Me- | Intermediário<br>29 | (VI)  | 519 | 2,55 |
| 602        |  |  | Me- | Exemplo 603         | (VII) | 503 | 2,90 |
| 515        |  |  | Me- | Exemplo 562         | (VI)  | 449 | 2,60 |

(a) Formas de sal: HCl = cloridrato.

(b) Método de isolamento:

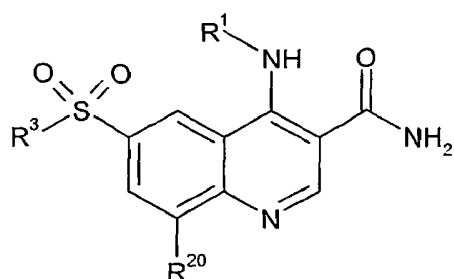
(IV) HPLC preparativa dirigida por massa (Método C).

(V) Cromatografia em coluna sobre sílica gel.

(VI) Processamento aquoso.

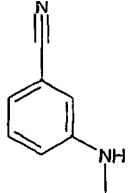
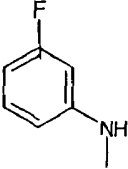
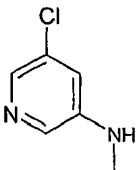
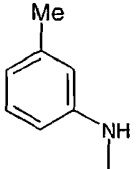
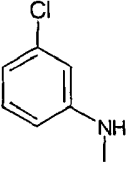
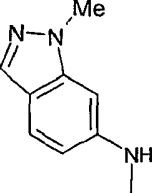
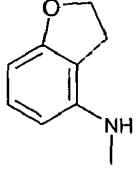
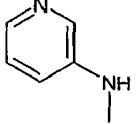
(VII) Trituração de acetonitrilo.

Os seguintes foram preparados de um modo semelhante ao Exemplo 129 sem a adição de anisole à mistura reaccional:

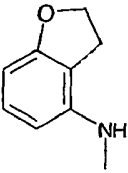
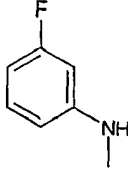
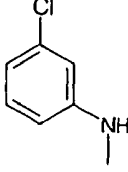
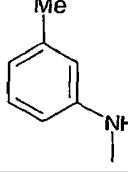
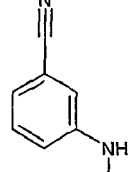
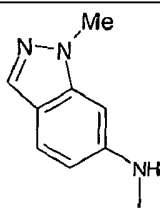
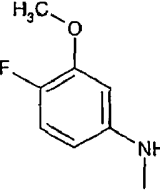
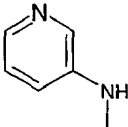


| Nº<br>Ex.<br>(a) | R <sup>1</sup> NH- | R <sup>20</sup> - | R <sup>3</sup> SO <sub>2</sub> - | Material de<br>Partida | Método<br>Isol.<br>(b) | LCMS<br>MH <sup>+</sup> | LCMS<br>T <sub>r</sub> (min) |
|------------------|--------------------|-------------------|----------------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------------|
| 522              |                    | Me-               |                                  | Exemplo 521            | (II)                   | 448                     | 2,33                         |
| 591<br>HCl       |                    | Et-               | MeSO <sub>2</sub> -              | Exemplo 604            | (IV)                   | 418                     | 2,39                         |
| 592<br>HCl       |                    | Et-               | MeSO <sub>2</sub> -              | Exemplo 605            | (IV)                   | 388                     | 2,51                         |

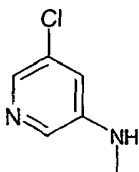
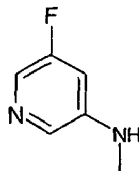
(continuação)

|            |                                                                                     |     |                     |             |      |     |      |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------|-------------|------|-----|------|
| 593<br>HCl |    | Et- | MeSO <sub>2</sub> - | Exemplo 607 | (IV) | 395 | 2,46 |
| 594<br>HCl |    | Et- | MeSO <sub>2</sub> - | Exemplo 612 | (IV) | 389 | 2,32 |
| 595<br>HCl |    | Et- | MeSO <sub>2</sub> - | Exemplo 613 | (IV) | 405 | 2,47 |
| 596<br>HCl |   | Et- | MeSO <sub>2</sub> - | Exemplo 608 | (IV) | 384 | 2,41 |
| 597<br>HCl |  | Et- | MeSO <sub>2</sub> - | Exemplo 606 | (IV) | 404 | 2,70 |
| 598<br>HCl |  | Et- | MeSO <sub>2</sub> - | Exemplo 609 | (IV) | 424 | 2,34 |
| 599<br>HCl |  | Et- | MeSO <sub>2</sub> - | Exemplo 610 | (IV) | 412 | 2,44 |
| 600<br>HCl |  | Et- | MeSO <sub>2</sub> - | Exemplo 611 | (IV) | 370 | 1,99 |

(continuação)

|     |                                                                                     |                |                                |             |      |     |      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------------|-------------|------|-----|------|
| 624 |    | F <sup>-</sup> | MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup> | Exemplo 623 | (II) | 402 | 2,52 |
| 625 |    | F <sup>-</sup> | MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup> | Exemplo 617 | (II) | 378 | 2,54 |
| 626 |    | F <sup>-</sup> | MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup> | Exemplo 618 | (II) | 395 | 2,70 |
| 627 |   | F <sup>-</sup> | MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup> | Exemplo 619 | (II) | 374 | 2,61 |
| 628 |  | F <sup>-</sup> | MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup> | Exemplo 620 | (II) | 385 | 2,42 |
| 629 |  | F <sup>-</sup> | MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup> | Exemplo 621 | (II) | 414 | 2,27 |
| 630 |  | F <sup>-</sup> | MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup> | Exemplo 622 | (II) | 408 | 2,45 |
| 631 |  | F <sup>-</sup> | MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup> | Exemplo 615 | (II) | 361 | 1,91 |

(continuação)

|     |                                                                                   |                |                                |             |      |     |      |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------------|-------------|------|-----|------|
| 632 |  | F <sup>-</sup> | MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup> | Exemplo 614 | (II) | 395 | 2,32 |
| 633 |  | F <sup>-</sup> | MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup> | Exemplo 616 | (II) | 379 | 2,09 |

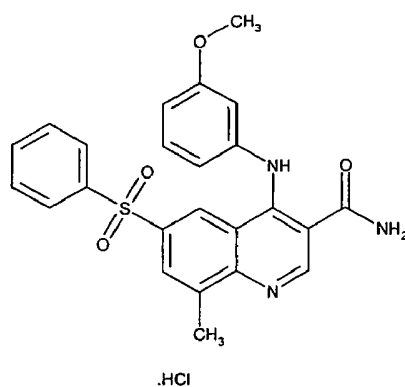
(a) Formas de sal: HCl = cloridrato.

(b) Método de isolamento:

(II) HPLC preparativa dirigida por massa (Método A).

(IV) HPLC preparativa dirigida por massa (Método C).

**Exemplo 184.** Cloridrato de 8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-(fenilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida

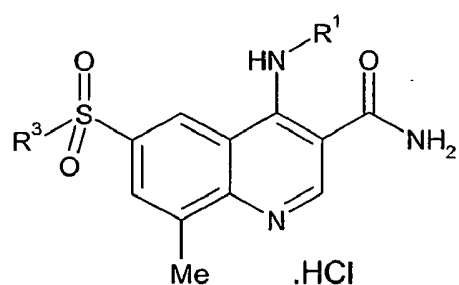


O Intermediário 16 (0,036 g) foi suspenso em acetonitrilo (2 mL), foi adicionada 3-metoxianilina (disponível de Aldrich) (0,012 g) e a mistura foi aquecida, sob refluxo, durante 16 h.

Depois de arrefecer até à temperatura ambiente a mistura foi filtrada e o resíduo seco para dar o composto em epígrafe como um sólido bege (0,020 g).

LC/MS T<sub>r</sub> 2,86 min m/z 448 [MH<sup>+</sup>]

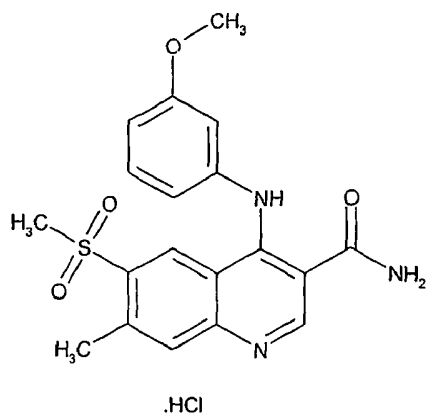
Foi preparado de um modo semelhante:



| Nº Ex. (a) | R <sup>1</sup> NH- | R <sup>3</sup> SO <sub>2</sub> - | Material de Partida | Reagente Amina/Fonte                  | Método Isol. (b) | LCMS MH <sup>+</sup> | LCMS T <sub>r</sub> (min) |
|------------|--------------------|----------------------------------|---------------------|---------------------------------------|------------------|----------------------|---------------------------|
| 185 HCl    |                    | PhSO <sub>2</sub> -              | Intermediário 16    | 4-fluoro-3-metoxianilina/A pollo-Chem | (I)              | 466                  | 2,89                      |

(b) Método de isolamento: (I) Filtrado da mistura reaccional.

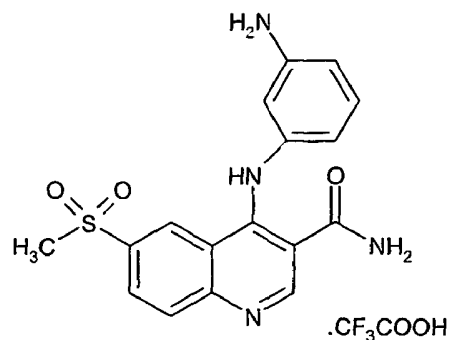
**Exemplo 186.** Cloridrato de 7-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida



Intermediário 17 (0,058 g) foi suspenso em acetonitrilo (2 mL), 3-metoxianilina (0,024 g) (disponível de Aldrich) foi adicionado e a mistura foi aquecida, sob refluxo, durante 4 h. Depois de arrefecer até à temperatura ambiente a mistura foi filtrada e o resíduo seco para dar o composto em epígrafe como um sólido bege (0,042 g).

LC/MS T<sub>r</sub> 2,21 min *m/z* 386 [MH<sup>+</sup>]

**Exemplo 335.** Trifluoroacetato de 4-[(3-aminofenil)amino]-6-(metilsulfonyl)-3-quinolinacarboxamida

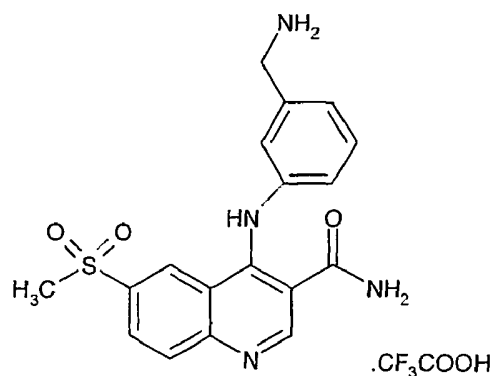


A uma mistura, mantida sob agitação, do Exemplo 187 (0,130 g) em diclorometano (5 mL) foi adicionado ácido trifluoroacético (1 mL). A mistura foi agitada, a 20 °C, durante 1 h e, em seguida, o solvente foi eliminado *in vacuo* para dar o composto em epígrafe como uma goma amarela (0,100 g).

LC/MS T<sub>r</sub> 1,87 min *m/z* 357 [MH<sup>+</sup>]

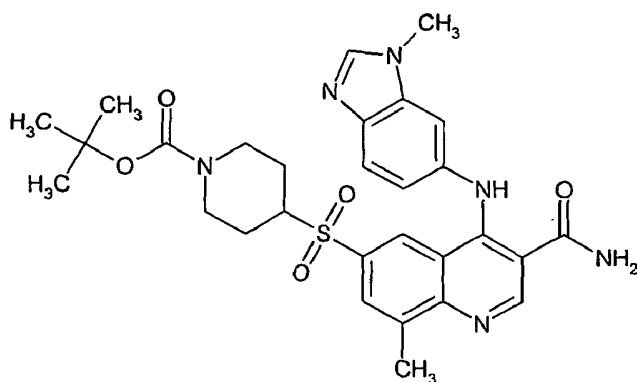
Foi preparado de um modo semelhante a partir do exemplo 188:

**Exemplo 336.** Trifluoroacetato de 4-{{3-(aminometil)fenil}a-  
mino}-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida



LC/MS T<sub>r</sub> 1,65 min *m/z* 371 [MH<sup>+</sup>]

**Exemplo 376.** 4-({3-(Aminocarbonil)-8-metil-4-[(1-metil-1*H*-  
benzimidazol-6-il)amino]-6-quinolinil}sulfonil)-1-  
piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



Uma mistura contendo o Intermediário 44 (0,500 g), 4-mercapto-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,442 g, sintetizado de acordo com o documento US5317025A), *terc*-butóxido de potássio (0,248 g), tris(dibenzilidenoacetona)dipa-

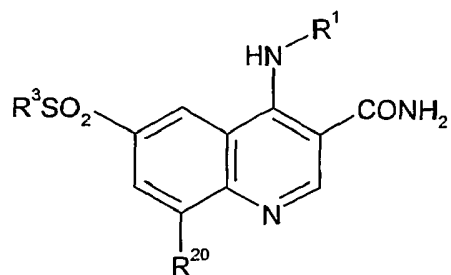
ládio(0,093 g) e (oxidi-2,1-fenileno)bis(difenilfosfina) (0,091 g) foi dissolvida em *N,N*-dimetilformamida (20 mL) e agitada sob uma atmosfera de azoto, a 100 °C, durante 2 h. Os solventes foram concentrados *in vacuo* e o resíduo partilhado entre acetato de etilo (100 mL) e água (100 mL). O extracto orgânico foi lavado com solução de bicarbonato de sódio, seguida de solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco sobre sulfato de magnésio e concentrado *in vacuo* até um sólido cor-de-laranja. Este foi purificado por cromatografia flash sobre sílica gel eluindo com um gradiente de etanol (0% a 10%) em acetato de etilo, para dar o intermediário sulfureto 4-({3-(aminocarbonil)-8-metil-4-[(1-metil-1*H*-benzimidazol-6-il)amino]-6-quinolinil}tio)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo como um sólido amarelo (0,375 g).

LC/MS  $T_r$  2,63 min,  $m/z$  547 [ $MH^+$ ]

Foi adicionada oxona (1,6 g) a uma solução do sulfureto (0,370 g) em *N,N*-dimetilformamida (10 mL). A mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 h e foi desactivada com uma solução de sulfito de sódio (4 g) em água (150 mL). A mistura foi extraída com acetato de etilo (2 × 100 mL) e a suspensão orgânica reunida lavada com água (2 × 100 mL) e extraída *in vacuo* até um sólido amarelo pálido. Este foi purificado por recristalização de metanol em ebulição para dar o composto em epígrafe como um pó amarelo pálido (0,265 g).

LC/MS  $T_r$  2,47 min,  $m/z$  579 [ $MH^+$ ]

Os seguintes foram preparados de um modo semelhante:

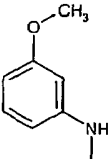
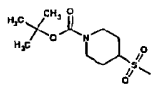
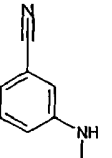
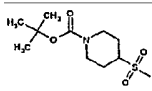
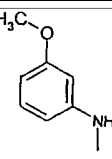
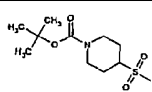


| Nº<br>Ex.  | R¹NH- | R³SO₂- | R²⁰<br>- | Material de<br>Partida | Reagente<br>Tiol/Fonte                                                 | Método<br>Isol.<br>(b) | Solvente | LCMS<br>MH⁺ | LCMS<br>T <sub>r</sub><br>(min) |
|------------|-------|--------|----------|------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------|-------------|---------------------------------|
| 354        |       |        | H-       | Intermediário<br>37    | 4-mercaptop-<br>benzoato de<br>metilo/Toronto<br>Research<br>Chemicals | (II)                   | Tolueno  | 492         | 2,76                            |
| 355        |       |        | H-       | Intermediário<br>37    | 3-Mercapto-<br>benzoato de<br>metilo/Toronto<br>Research<br>Chemicals  | (II)                   | Tolueno  | 492         | 2,76                            |
| 356        |       |        | H-       | Intermediário<br>37    | 3-metilbenzeno<br>tiol/Aldrich                                         | (VII)                  | Tolueno  | 448         | 2,90                            |
| 357<br>HCl |       |        | H-       | Intermediário<br>14    | 3,4-dimetiltio<br>fenol/Aldrich                                        | (IV)                   | Tolueno  | 462         | 3,02                            |
| 358        |       |        | H-       | Intermediário<br>14    | 3-fluorobenzeno<br>tiol/Avocado                                        | (V)                    | Tolueno  | 452         | 2,83                            |
| 359<br>HCl |       |        | H-       | Intermediário<br>14    | 4-<br>(trifluorometil)<br>tiofenol/<br>Fluorochem                      | (IV)                   | Tolueno  | 502         | 3,16                            |

(continuação)

|            |  |  |    |                  |                                                                      |        |                                       |     |      |
|------------|--|--|----|------------------|----------------------------------------------------------------------|--------|---------------------------------------|-----|------|
| 361        |  |  | H- | Intermediário 37 | 3-clorotiofenol/<br>Aldrich                                          | (II)   | Tolueno                               | 468 | 2,96 |
| 362        |  |  | H- | Intermediário 37 | 4- <i>tert</i> -butiltio<br>fenol/Lancaster                          | (II)   | Tolueno                               | 490 | 3,26 |
| 363        |  |  | H- | Intermediário 37 | 3,5-dimetil<br>benzenotiol/<br>Aldrich                               | (II)   | Tolueno                               | 462 | 3,05 |
| 364        |  |  | H- | Intermediário 37 | (2-mercaptoetil)<br>carbamato de<br>1,1-<br>dimetiletilo/<br>Aldrich | (V)    | Tolueno                               | 469 | 2,59 |
| 365<br>HCl |  |  | H- | Intermediário 37 | [4-(metiloxi)<br>fenil]metanotiol<br>/Aldrich                        | (IV)   | Tolueno                               | 478 | 2,83 |
| 366        |  |  | H- | Intermediário 37 | 4-bromotiofenol/<br>Aldrich                                          | (VI)   | Tolueno                               | 513 | 3,02 |
| 367<br>HCl |  |  | H- | Intermediário 37 | 2-mercaptoanil-<br>sole/Lancaster                                    | (IV)   | Tolueno                               | 484 | 2,52 |
| 368<br>HCl |  |  | H- | Intermediário 37 | (4-clorofenil)<br>metanotiol/<br>Aldrich                             | (IV)   | Tolueno                               | 482 | 2,91 |
| 375<br>HCl |  |  | H- | Intermediário 37 | 3-metoxibenzeno<br>tiol/Aldrich                                      | (VIII) | <i>N,N</i> -di<br>metil-<br>formamida | 464 | 2,76 |

(continuação)

|     |                                                                                   |                                                                                   |    |                  |                                                                       |     |                                |     |      |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----|------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------|-----|------|
| 377 |  |  | H- | Intermediário 45 | 4-mercapto-1-piperidina carboxilato de 1,1-dimetiletilo/ US 5317025 A | (V) | <i>N,N</i> -di metil-formamida | 555 | 2,97 |
| 378 |  |  | H- | Intermediário 46 | 4-mercapto-1-piperidina carboxilato de 1,1-dimetiletilo/US 5317025 A  | (V) | <i>N,N</i> -di metil-formamida | 550 | 3,01 |
| 472 |  |  | H- | Intermediário 14 | 4-mercapto-1-piperidina carboxilato de 1,1-dimetiletilo/ US 5317025 A | (V) | <i>N,N</i> -dim etil-formamida | 541 | 2,89 |

(a) Formas de sal: HCl = cloridrato

(b) Método de isolamento:

(II) HPLC preparativa dirigida por massa (Método A).

(IV) HPLC preparativa dirigida por massa (Método C).

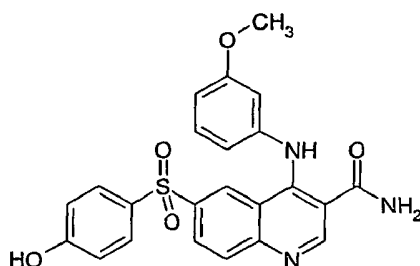
(V) Cromatografia em coluna sobre sílica gel. Os compostos isolados por este método são bases livres.

(VI) Apenas processamento aquoso sem cromatografia adicional. Os compostos isolados por este método são bases livres.

(VII) Recristalizado de metanol

(VIII) HPLC preparativa dirigida por massa (Método A), seguida de tratamento com HCl 2 M em etanol.

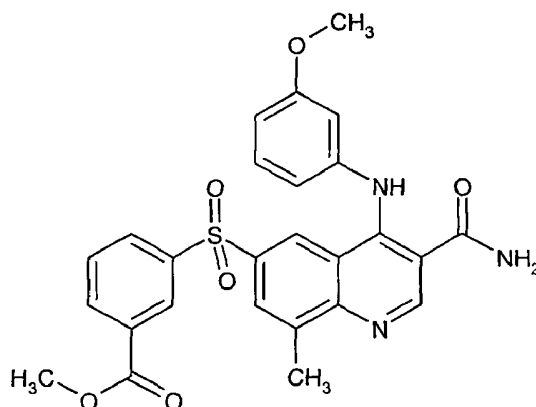
**Exemplo 360.** 6-[(4-Hidroxifenil)sulfonil]-4-[(3-metoxifenil)amino]quinolina-3-carboxamida



Foi adicionada oxona (3,9 g) a uma solução, mantida sob agitação, do Intermediário 47 (1,1 g) em *N,N*-dimetilformamida seca (30 mL), à temperatura ambiente, durante 18 h. A mistura foi vertida para solução aquosa de sulfito de sódio (200 mL) e extraída com acetato de etilo (3×100 mL). Os extractos orgânicos foram lavados com água (2×100 mL), secos ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentrados. Uma solução do óleo residual em tetra-hidrofurano (20 mL) foi agitada com uma solução 1 M de fluoreto de tetrabutylamônio em tetra-hidrofurano (4 mL) durante 1 h. O solvente foi eliminado *in vacuo* e o resíduo foi partilhado entre acetato de etilo (2×25 mL) e água (2×50 mL). Os extractos orgânicos foram secos ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentrados para dar o composto em epígrafe como um sólido amarelo (0,67 g).

LC/MS  $T_r$  2,58 min,  $m/z$  450 [ $\text{MH}^+$ ]

**Exemplo 379.** 3-[(3-(Aminocarbonil)-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-quinolinil)sulfonil]benzoato de metilo



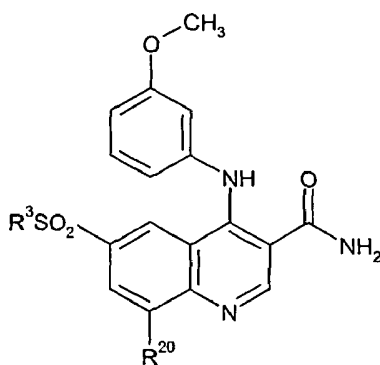
Ao Intermediário 45 (0,47 g) em dimetoxietano (10 mL) foi adicionado 3-mercaptobenzoato de metilo (0,34 mL), fosfato de potássio (0,42 g), iodeto de cobre (I) (0,028 g) e *N,N*-dietilsalicilamida (0,39 g). A mistura foi aquecida a 85 °C, durante 4 h, antes de adicionar mais 3-mercaptobenzoato de metilo (0,34 mL) e iodeto de cobre (I) (0,028 g). Depois de mais 16 h, a mistura reaccional foi concentrada *in vacuo* e particionada entre acetato de etilo (150 mL) e água (150 mL). As camadas orgânicas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (100 mL), secas sobre sulfato de sódio e concentradas *in vacuo* para produzir um produto em bruto, o qual foi triturado com éter dietílico (20 mL). O sólido obtido foi recolhido por filtração, lavado com éter dietílico (2 × 10 mL) para dar 3-[(3-(aminocarbonil)-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-quinolinil)tio]benzoato de metilo como um sólido bege (0,37 g).

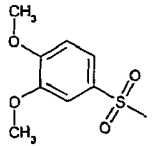
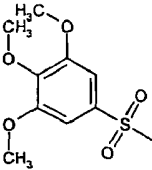
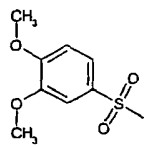
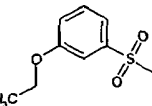
LC/MS  $T_r$  3,09 min  $m/z$  474  $[MH^+]$

A uma solução do 3-[(3-(aminocarbonil)-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-quinolinil)tio]benzoato de metilo (0,367 g) em *N,N*-dimetilformamida (10 mL) foi adicionada oxona (1,91 g). A mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 18 h, antes de ser desactivada com solução aquosa de sulfito de sódio e extrair com clorofórmio (3 × 200 mL). As camadas orgânicas foram reunidas, lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio e concentradas *in vacuo* e purificadas por cromatografia sobre sílica gel eluindo com acetato de etilo: ciclo-hexano 2:1, para dar o composto em epígrafe como um sólido amarelo (0,100 g).

LC/MS  $T_r$  3,03 min  $m/z$  506  $[MH^+]$

Os seguintes foram sintetizados do mesmo modo que o Exemplo 379, tendo-se contudo utilizado carbonato de potássio como base em vez de fosfato de potássio e não se tendo adicionado *N,N*-dietilsalicilamida.



| Nº<br>Ex.<br>(a) | R <sup>3</sup> SO <sub>2</sub> -                                                   | R <sup>20</sup> - | Material de<br>Partida | Reagente<br>Tiol/Fonte                                                                                               | Método<br>Purifi-<br>cação<br>(b) | LCMS<br>MH <sup>+</sup> | LCMS<br>T <sub>r</sub> (min) |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|------------------------------|
| 380              |   | Me-               | Intermediário 45       | 3,4- dimetoxitio-<br>fenol/Aldrich                                                                                   | (V)                               | 508                     | 2,81                         |
| 381<br>HCl       |   | Me-               | Intermediário 45       | 3,4,5-<br>tris(metiloxi)<br>benzenotiol/ <i>J.</i><br><i>Am. Chem. Soc.</i> ,<br>2002, <b>124</b> (17),<br>4642-4846 | (IV)                              | 538                     | 2,92                         |
| 382<br>HCl       |   | H-                | Intermediário 14       | 3,4- dimetoxi-<br>tiofenol/Avocado                                                                                   | (IV)                              | 494                     | 2,59                         |
| 383<br>HCl       |  | Me-               | Intermediário 45       | 3-etoxitiofe-<br>nol/Aldrich                                                                                         | (IV)                              | 492                     | 3,08                         |

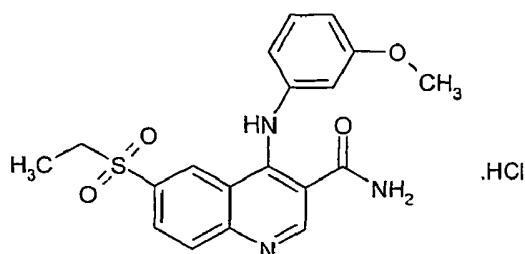
(a) Formas de sal: HCl = cloridrato

(b) Método de isolamento:

(IV) HPLC preparativa dirigida por massa (Método C).

(V) Cromatografia em coluna sobre sílica gel; julga-se que os compostos isolados por este método sejam bases livres.

**Exemplo 386.** Cloridrato de 6-(etilsulfonil)-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolinacarboxamida

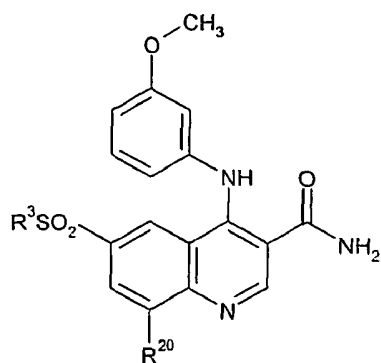


O Intermediário 37 (0,100 g) foi combinado com (oxidi-2,1-fenileno)bis(difenilfosfina) (0,011 g), *terc*-butóxido de potássio (0,025 g) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(o) (0,008 g) em 1,4-dioxano (1 mL). Foi adicionado etanotiol (disponível de Aldrich, 0,023 mL) e a mistura foi agitada sob radiação de microondas (potência 40 W) durante 8 min a 90 °C. A reacção foi desactivada pela adição de HCl 4 M em dioxano, depois particionada entre acetato de etilo e solução de bicarbonato de sódio. A camada orgânica foi concentrada *in vacuo* para dar 0,090 g de 6-(etiltio)-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolinacarboxamida em bruto.

O sulfureto em bruto foi dissolvido em *N,N*-dimetilformamida (5 mL) e tratado com um excesso de oxona (0,375 g) e agitado, à temperatura ambiente, durante 4 h. A reacção foi desactivada pela adição de solução aquosa de sulfito de sódio 1 M, em seguida, particionada entre diclorometano e solução de bicarbonato de sódio. O solvente foi eliminado *in vacuo* e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa dirigida por massa (Método C). Após evaporação do solvente foi obtido o composto em epígrafe como um sólido amarelo.

LC/MS T<sub>r</sub> 2,30 min, *m/z* 386 [MH<sup>+</sup>]

Os seguintes foram preparados do mesmo modo que o Exemplo 386:

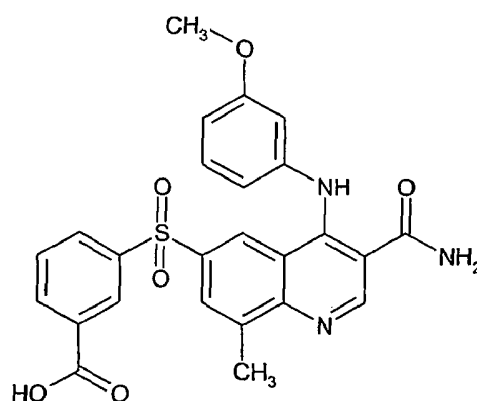


| Nº<br>Ex.<br>(a) | R <sup>3</sup> SO <sub>2</sub> - | R <sup>20</sup> - | Material de<br>Partida | Reagente<br>Tiol/Fonte                       | LCMS<br>MH <sup>+</sup> | LCMS<br>T <sub>r</sub> (min) |
|------------------|----------------------------------|-------------------|------------------------|----------------------------------------------|-------------------------|------------------------------|
| 384<br>(b)       |                                  | H-                | Intermediário 14       | Isobutil<br>mercaptano/<br>Aldrich           | 414                     | 2,56                         |
| 387<br>HCl       |                                  | H-                | Intermediário 37       | 1-butanotiol/<br>Aldrich                     | 414                     | 2,67                         |
| 388<br>HCl       |                                  | H-                | Intermediário 37       | 3-Mercapto-<br>propionato de<br>metilo/Fluka | 444                     | 2,39                         |
| 389<br>HCl       |                                  | H-                | Intermediário 37       | Fenetil<br>mercaptano/<br>Aldrich            | 462                     | 2,88                         |
| 390<br>HCl       |                                  | H-                | Intermediário 37       | 2-furanoil-<br>metanotiol/<br>Aldrich        | 438                     | 2,46                         |
| 391<br>HCl       |                                  | H-                | Intermediário 37       | 2,2,2-trifluoro-<br>etanotiol/Aldrich        | 440                     | 2,6                          |
| 392<br>HCl       |                                  | Me-               | Intermediário 45       | N-(2-<br>mercaptoetil)<br>acetamida/Aldrich  | 457                     | 2,25                         |

(a) Formas de sal: HCl = cloridrato

(b) Método de isolamento: HPLC preparativa dirigida por massa (Método A).

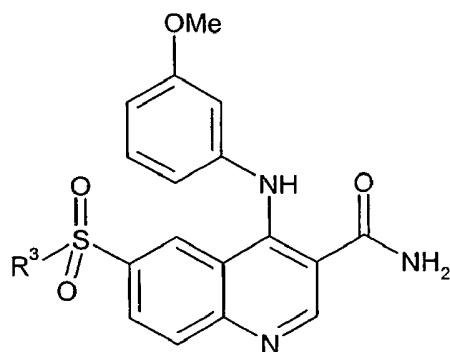
**Exemplo 393.** Ácido 3-[(3-(aminocarbonil)-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-quinolinil)sulfonil]benzóico



O Exemplo 379 (0,1 g) foi dissolvido em metanol (5 mL) e hidróxido de sódio aquoso 2 M (1 mL). A mistura foi aquecida a 75 °C, durante 4 h, antes de arrefecer e deixar em repouso, à temperatura ambiente, durante 18 h. O solvente foi eliminado *in vacuo* e o resíduo partilhado entre acetato de etilo (100 mL) e água (100 mL). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi lavada com éter dietílico (50 mL), acidificada até pH4 (ácido clorídrico 2 M) e extraída com acetato de etilo (2 × 150 mL). As camadas de acetato de etilo reunidas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (100 mL), secas sobre sulfato de magnésio e concentradas *in vacuo* para produzir o composto em epígrafe como um sólido bege (0,082 g).

LC/MS T<sub>r</sub> 2,82 min *m/z* 492 [MH<sup>+</sup>].

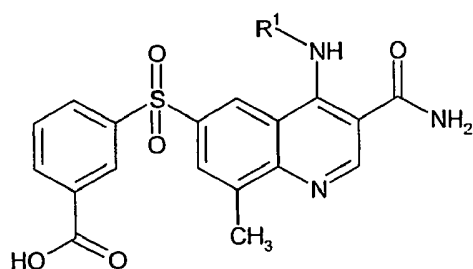
Os seguintes foram preparados de um modo semelhante:

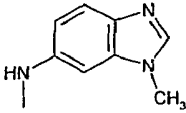
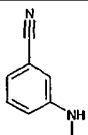
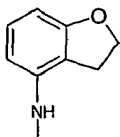


| Nº Ex. | R <sup>3</sup> SO <sub>2</sub> - | Material de Partida | Método de Isolamento (b) | LCMS MH <sup>+</sup> | LCMS T <sub>r</sub> (min) |
|--------|----------------------------------|---------------------|--------------------------|----------------------|---------------------------|
| 394    |                                  | Exemplo 354         | (II)                     | 478                  | 2,67                      |
| 395    |                                  | Exemplo 355         | (II)                     | 478                  | 2,65                      |

(b) Método de isolamento: (II) HPLC dirigida por massa Método A

Os seguintes foram preparados a partir dos intermediários mostrados no quadro, de um modo semelhante ao método pelo qual foi preparado o Exemplo 393, via Exemplo 379, a partir do Intermediário 45.



| Nº<br>Ex.  | R <sup>1</sup> N-                                                                 | Material de Partida | Método de<br>Isolamento (b) | LCMS<br>MH <sup>+</sup> | LCMS<br>T <sub>r</sub> (min) |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------|-------------------------|------------------------------|
| 396<br>HCl |  | Intermediário 44    | (IV)                        | 516                     | 2,25                         |
| 397<br>HCl |  | Intermediário 46    | (IV)                        | 487                     | 2,9                          |
| 398        |  | Intermediário 36    | (I)                         | 504                     | 2,83                         |

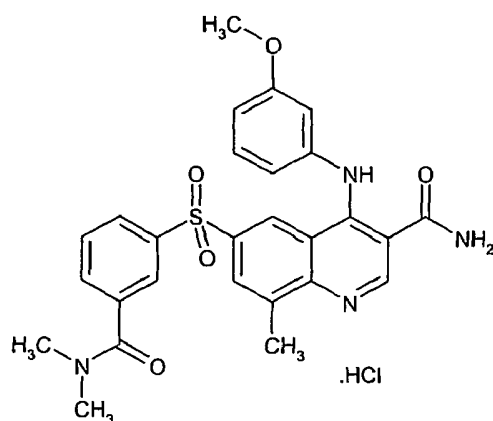
(a) Formas de sal: HCl = cloridrato

(b) Método de isolamento:

(I) filtrado e utilizado em bruto.

(IV) HPLC dirigida por massa Método C; julga-se que os compostos isolados por este método sejam sais de cloridrato.

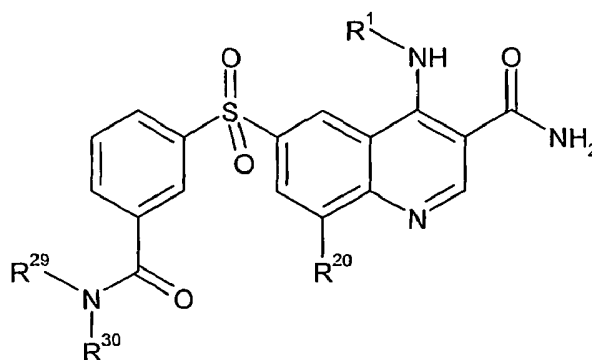
**Exemplo 399.** Cloridrato de 6-({3-  
 [(dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-8-metil-4-{{3-  
 (metiloxi)fenil}amino}-3-quinolinacarboxamida



A uma solução de Exemplo 393 (0,082 g) em *N,N*-dimetilformamida (3 mL) foi adicionada *N,N*-diisopropiletilamina (0,12 mL) e hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio (0,071 g). A mistura foi agitada durante 20 min, antes de adicionar uma solução de dimetilamina em tetra-hidrofurano (2 M, 0,8 mL, Aldrich). Depois de mais 1 h foi adicionada mais dimetilamina em tetra-hidrofurano (2 M, 0,8 mL). Depois de 1 h, a mistura reaccional foi concentrada *in vacuo* e particionada entre acetato de etilo (200 mL) e bicarbonato de sódio aquoso (100 mL). As camadas orgânicas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (100 mL), secas sobre sulfato de magnésio e concentradas *in vacuo*. A purificação por HPLC dirigida por massa (Método C) deu o composto em epígrafe como um sólido amarelo (0,022 g).

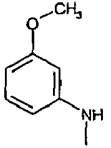
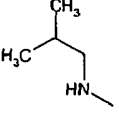
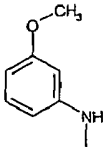
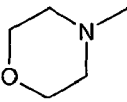
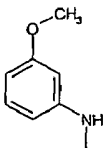
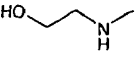
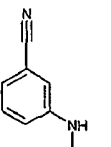
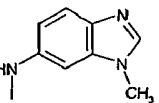
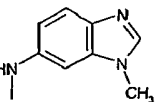
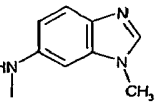
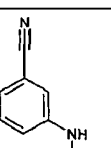
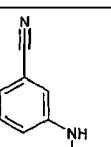
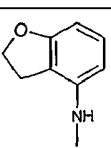
LC/MS T<sub>r</sub> 2,61 min *m/z* 519 [MH<sup>+</sup>].

Os seguintes foram preparados de um modo semelhante:



| Nº<br>Ex.<br>(a) | R¹NH- | R²⁰- | R²⁹R³⁰N- | Material de<br>Partida | Reagente<br>Amina/Fonte                                              | LCMS<br>MH⁺ | LCMS<br>T <sub>r</sub> (min) |
|------------------|-------|------|----------|------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------|------------------------------|
| 400<br>HCl       |       | H-   | Me₂N-    | Exemplo 395            | solução de<br>dimetilamina 2 M<br>tetra-hidrofurano/Aldrich          | 505         | 2,52                         |
| 401<br>HCl       |       | H-   | H₂N-     | Exemplo 395            | solução de<br>Amônia 880/Merck                                       | 477         | 2,42                         |
| 402<br>HCl       |       | H-   | Me₂NH-   | Exemplo 395            | solução de<br>metilamina 2 M<br>em tetra-<br>hidrofurano/<br>Aldrich | 491         | 2,47                         |
| 403<br>HCl       |       | H-   |          | Exemplo 395            | Pirrolidina/<br>Lancaster                                            | 531         | 2,64                         |
| 404<br>HCl       |       | H-   |          | Exemplo 395            | propilamina/<br>Aldrich                                              | 519         | 2,74                         |

(continuação)

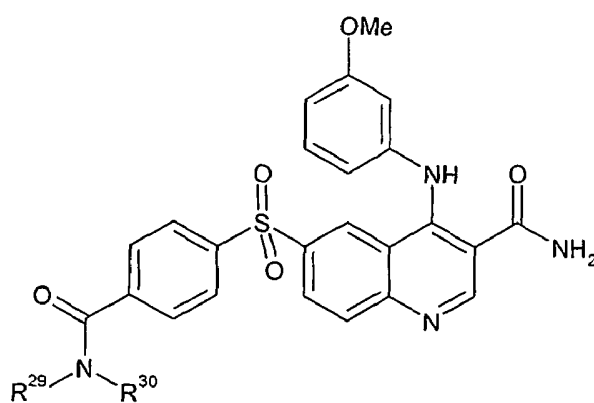
|            |                                                                                     |  |     |                                                                                   |             |                                                                      |     |      |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------|-----|------|
| 405<br>(b) |    |  | H-  |  | Exemplo 395 | Isobutilamina/<br>Aldrich                                            | 533 | 2,76 |
| 406<br>HCl |    |  | H-  |  | Exemplo 395 | Morfolina/<br>Lancaster                                              | 547 | 2,51 |
| 407<br>HCl |    |  | H-  |  | Exemplo 395 | Etanolamina/<br>Aldrich                                              | 521 | 2,38 |
| 408<br>HCl |   |  | Me- | Me <sub>2</sub> N-                                                                | Exemplo 397 | solução de<br>dimetilamina 2 M<br>tetra-<br>hidrofurano/<br>Aldrich  | 514 | 2,71 |
| 409<br>HCl |  |  | Me- | Me <sub>2</sub> N-                                                                | Exemplo 396 | solução de<br>dimetilamina 2 M<br>tetra-<br>hidrofurano/<br>Aldrich  | 543 | 2,19 |
| 410<br>HCl |  |  | Me- | H <sub>2</sub> N-                                                                 | Exemplo 396 | solução de<br>Amônia 880/Merck                                       | 515 | 2,13 |
| 411<br>HCl |  |  | Me- | MeNH-                                                                             | Exemplo 396 | solução de<br>metilamina 2 M<br>em tetra-<br>hidrofurano/<br>Aldrich | 529 | 2,17 |
| 412<br>HCl |  |  | Me- | H <sub>2</sub> N-                                                                 | Exemplo 397 | solução de<br>dimetilamina 2 M<br>tetra-<br>hidrofurano/<br>Aldrich  | 486 | 2,61 |
| 413<br>HCl |  |  | Me- | MeNH-                                                                             | Exemplo 397 | solução de<br>metilamina 2 M<br>em tetra-<br>hidrofurano/<br>Aldrich | 500 | 2,69 |
| 414<br>(c) |  |  | Me- | Me <sub>2</sub> N-                                                                | Exemplo 398 | solução de<br>dimetilamina 2 M<br>tetra-<br>hidrofurano/<br>Aldrich  | 531 | 2,65 |

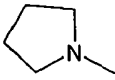
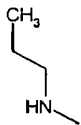
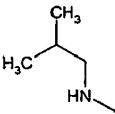
(a) Forma de sal: HCl = cloridrato

(b) O Exemplo 405 foi isolado por HPLC preparativa dirigida por massa (Método A).

(c) O Exemplo 414 foi isolado por processamento aquoso.

Os seguintes foram preparados de um modo semelhante a partir do Exemplo 394:



| Número Exemplo (a) | R <sup>29</sup> R <sup>30</sup> N-                                                  | Reagente Amina/Fonte                                     | Método isolamento (b) | LCMS MH <sup>+</sup> | LCMS T <sub>r</sub> (min) |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------|---------------------------|
| 415 HCl            | H <sub>2</sub> N-                                                                   | solução de Amônia 880/Merck                              | (I)                   | 477                  | 2,45                      |
| 416 HCl            | MeHN-                                                                               | solução de metilamina 2 M em tetra-hidrofurano/Aldrich   | (I)                   | 491                  | 2,51                      |
| 417 HCl            |  | Pirrolidina/Lancaster                                    | (I)                   | 531                  | 2,66                      |
| 418 HCl            |  | propilamina/Aldrich                                      | (I)                   | 519                  | 2,75                      |
| 419 HCl            | Me <sub>2</sub> N-                                                                  | solução de dimetilamina 2 M em tetra-hidrofurano/Aldrich | (I)                   | 505                  | 2,53                      |
| 420                |  | Isobutilamina/Aldrich                                    | (II)                  | 533                  | 2,8                       |

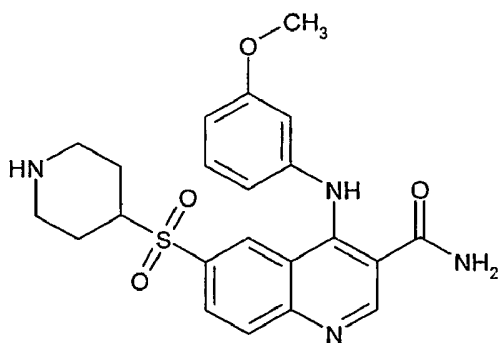
(a) Forma de sal: HCl = cloridrato

(b) Método de isolamento:

(I) HPLC preparativa dirigida por massa (Método C).

(II) HPLC preparativa dirigida por massa (Método A).

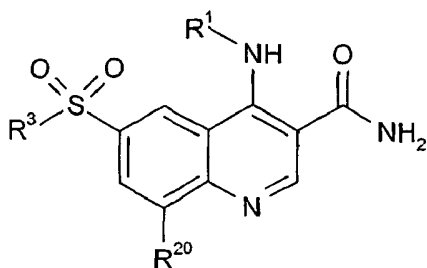
**Exemplo 421.** 4-{[3-(Metiloxi)fenil]amino}-6-(4-piperidinilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida



A uma mistura contendo o Exemplo 472 (1,3 g) em anisole (9 mL) foi adicionada uma solução de ácido trifluoroacético a 95% em água (45 mL). A mistura foi agitada durante 2 h à temperatura ambiente e foi, depois, concentrada *in vacuo*. O resíduo foi co-evaporado com tolueno (2 × 20 mL) e triturado com éter dietílico para dar um sólido amarelo. O sólido foi partilhado entre carbonato de potássio aquoso (300 mL) e clorofórmio (300 mL) e a fase aquosa extraída com clorofórmio (3 × 200 mL). Os extractos orgânicos reunidos foram lavados com água (100 mL), secos e concentrados *in vacuo* para dar o composto em epígrafe como um sólido amarelo (1,1 g).

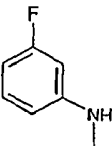
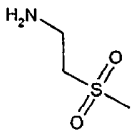
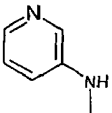
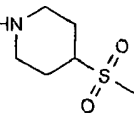
LC/MS  $T_r$  1,94 min,  $m/z$  441 [ $MH^+$ ]

Os seguintes foram preparados de um modo semelhante:



| Nº<br>Ex.<br>(a) | R <sup>1</sup> NH- | R <sup>20</sup> - | R <sup>3</sup> SO <sub>2</sub> - | Material de<br>Partida | Método<br>Isolamento<br>(b) | LCMS<br>MH <sup>+</sup> | LCMS<br>T <sub>r</sub> (min) |
|------------------|--------------------|-------------------|----------------------------------|------------------------|-----------------------------|-------------------------|------------------------------|
| 422<br>TFA       |                    | Me-               |                                  | Exemplo 353            | (I)                         | 1,98                    | 427                          |
| 423              |                    | Me-               |                                  | Exemplo 352            | (II)                        | 467                     | 1,97                         |
| 470<br>TFA       |                    | Me-               |                                  | Exemplo 378            | (III)                       | 450                     | 2,03                         |
| 474<br>TFA       |                    | Me-               |                                  | Exemplo 376            | (I)                         | 479                     | 1,77                         |
| 476              |                    | Me-               |                                  | Intermediário 55       | (II)                        | 473                     | 2,10                         |
| 477              |                    | Me-               |                                  | Intermediário 56       | (II)                        | 433                     | 2,03                         |

(continuação)

|            |                                                                                   |     |                                                                                   |             |      |     |      |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------|------|-----|------|
| 561        |  | Me- |  | Exemplo 602 | (IV) | 403 | 1,93 |
| 567<br>HCl |  | Me- |  | Exemplo 568 | (V)  | 426 | 1,80 |

(a) Formas de sal: TFA = trifluoroacetato

(b) Método de isolamento:

(I) Filtrado directamente da mistura reaccional; julga-se que os compostos isolados por este método sejam sais de trifluoroacetato.

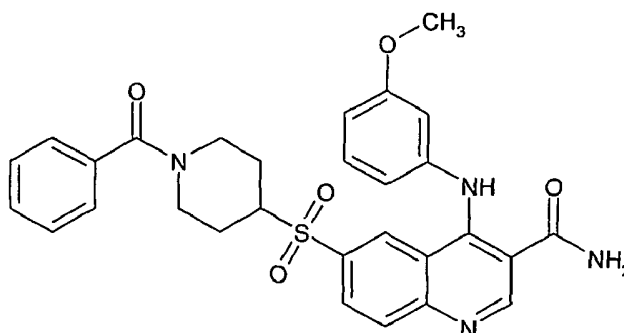
(II) Processamento aquoso da mistura reaccional em bruto sem purificação adicional; julga-se que os compostos isolados por este método sejam bases livres.

(III) O produto em bruto foi triturado para dar o produto desejado e não se realizou qualquer purificação adicional; julga-se que os compostos isolados por este método sejam sais de trifluoroacetato.

(IV) Produto isolado por troca iónica em SCX para dar a base livre

(V) Mistura reaccional evaporada à secura; assume-se que este método deu o sal de cloridrato.

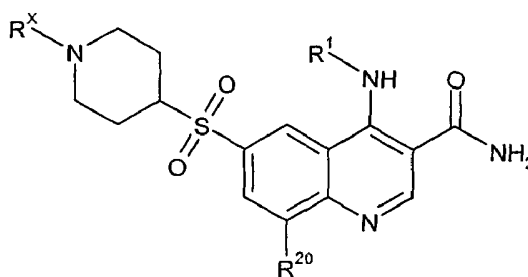
**Exemplo 424.** 4-{{[3-(Metiloxi)fenil]amino}-6-{{[1-(fenilcarbonil)-4-piperidinil]sulfonil}}-3-quinolinacarboxamida

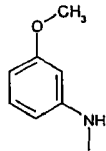
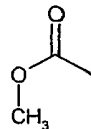
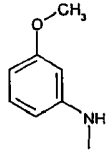
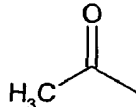
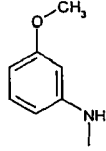
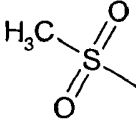
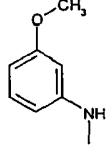
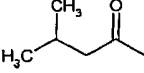
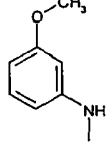
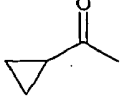
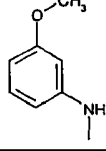
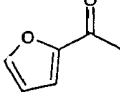
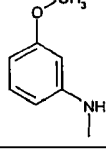
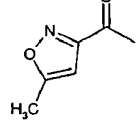
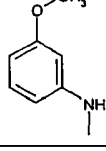
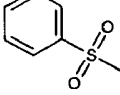
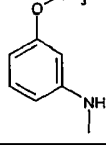
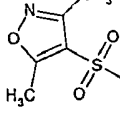


A uma mistura contendo o Exemplo 421 (0,050 g) e trietilamina (0,025 mL) em dioxano (2 mL) foi adicionado cloreto de benzoílo (0,020 mL). A mistura foi agitada, sob azoto, durante 18 h à temperatura ambiente e foi, depois, diluída com metanol (5 mL). A solução foi aplicada num cartucho de aminopropilo e eluída com metanol. O eluente foi evaporado e a goma residual purificada por cromatografia em SPE eluindo com um gradiente de metanol em clorofórmio (0% a 10%) para dar o composto em epígrafe como um sólido amarelo (0,043 g).

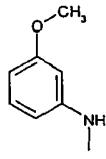
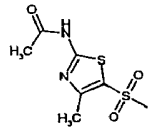
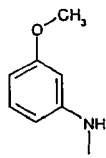
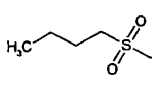
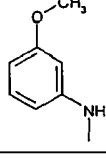
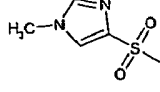
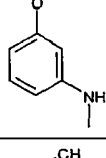
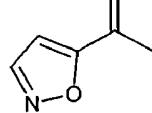
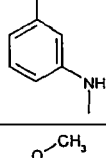
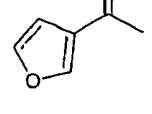
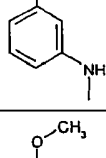
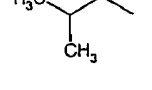
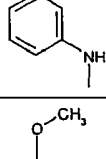
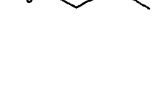
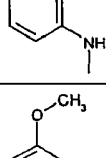
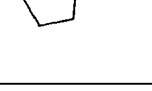
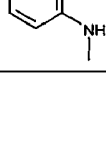
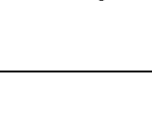
LC/MS  $T_r$  2,63 min,  $m/z$  545  $[MH^+]$

Os seguintes foram preparados de um modo semelhante:

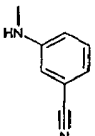
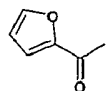
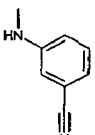
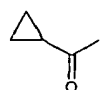
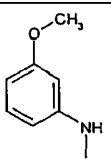
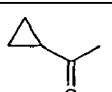
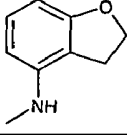
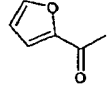
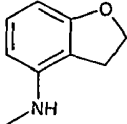
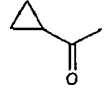
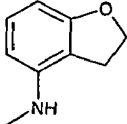
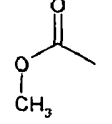


| Nº Ex. (a) | R <sup>1</sup> NH-                                                                  | R <sup>20</sup> - | R <sup>*</sup> -                                                                    | Material de Partida | Electrófilo/ Fonte                                                    | Método isol. (b) | LCMS MH <sup>+</sup> | LCMS T <sub>r</sub> (min) |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------|---------------------------|
| 425        |    | H-                |    | Exemplo 421         | Cloroformato de metilo/<br>Aldrich                                    | (II)             | 499                  | 2,48                      |
| 426        |    | H-                |    | Exemplo 421         | Cloreto de acetilo/<br>Aldrich                                        | (II)             | 483                  | 2,27                      |
| 427        |    | H-                |    | Exemplo 421         | Cloreto de metanos-<br>sulfonilo/<br>Aldrich                          | (V)              | 519                  | 2,43                      |
| 428        |   | H-                |   | Exemplo 421         | Cloreto de 3-metil-<br>butanoílo/<br>Aldrich                          | (III)            | 525                  | 2,61                      |
| 429        |  | H-                |  | Exemplo 421         | Cloreto de ciclopropano<br>carbonilo/<br>Aldrich                      | (III)            | 509                  | 2,42                      |
| 430        |  | H-                |  | Exemplo 421         | Cloreto de 2-furano-<br>carbonilo/<br>Aldrich                         | (III)            | 535                  | 2,5                       |
| 431        |  | H-                |  | Exemplo 421         | Cloreto de 5-metil-3-<br>isoxazole-<br>carbonilo/<br>Maybridge        | (III)            | 550                  | 2,55                      |
| 432        |  | H-                |  | Exemplo 421         | Cloreto de benzenos-<br>sulfonilo/<br>Aldrich                         | (IV)             | 581                  | 2,9                       |
| 433        |  | H-                |  | Exemplo 421         | 3,5-dimetil-<br>4- Cloreto<br>de isoxazoles-<br>sulfonilo/<br>Avocado | (IV)             | 600                  | 2,88                      |

(continuação)

|     |                                                                                     |     |                                                                                     |                  |                                                                        |       |     |      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------|-------|-----|------|
| 434 |    | H-  |    | Exemplo 421      | Cloreto de 2-(acetilamino)-4-metil-1,3-tiazole-5-sulfonilo/<br>Aldrich | (IV)  | 659 | 2,69 |
| 435 |    | H-  |    | Exemplo 421      | Cloreto de 1-butanosulfonilo/<br>Aldrich                               | (IV)  | 561 | 2,75 |
| 436 |    | H-  |    | Exemplo 421      | Cloreto de 1-metilimidazole-4-sulfonilo/<br>Maybridge                  | (IV)  | 585 | 2,35 |
| 437 |   | H-  |    | Exemplo 421      | Cloreto de isoxazole-5-carbonilo/<br>Lancaster                         | (III) | 536 | 2,37 |
| 438 |  | H-  |  | Exemplo 421      | Cloreto de 2-furano-carbonilo/<br>Maybridge                            | (III) | 535 | 2,42 |
| 439 |  | H-  |  | Exemplo 421      | Cloreto de isobutirilo/<br>Aldrich                                     | (III) | 511 | 2,42 |
| 440 |  | H-  |  | Exemplo 421      | Cloreto de propionilo/<br>Aldrich                                      | (III) | 497 | 2,31 |
| 441 |  | H-  |  | Exemplo 421      | Cloreto de 1-pirrolidina-carbonilo/<br>Lancaster                       | (III) | 538 | 2,44 |
| 442 |  | Me- |  | Intermediário 54 | Cloreto de 2-furano-carbonilo/<br>Aldrich                              | (I)   | 549 | 2,65 |

(continuação)

|            |                                                                                     |     |                                                                                     |                  |                                               |      |     |      |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------|------|-----|------|
| 443        |    | Me- |    | Exemplo 470      | Cloreto de 2-furano-carbonilo/<br>Aldrich     | (I)  | 544 | 2,69 |
| 444        |    | Me- |    | Exemplo 470      | Cloreto de ciclopropano carbonilo/<br>Aldrich | (I)  | 518 | 2,63 |
| 445        |    | Me- |    | Intermediário 54 | Cloreto de ciclopropano carbonilo/<br>Aldrich | (I)  | 523 | 2,57 |
| 446        |    | Me- |    | Exemplo 423      | Cloreto de 2-furano-carbonilo/<br>Aldrich     | (I)  | 561 | 2,66 |
| 447        |   | Me- |   | Exemplo 423      | Cloreto de ciclopropano carbonilo/<br>Aldrich | (I)  | 535 | 2,58 |
| 448<br>HCl |  | Me- |  | Exemplo 423      | Cloroformato de metilo/<br>Aldrich            | (VI) | 525 | 2,57 |

(a) Formas de sal: HCl = cloridrato

(b) Método de isolamento:

(I) Purificado por cromatografia numa coluna de SPE.

(II) Processamento aquoso da mistura reaccional em bruto sem purificação adicional.

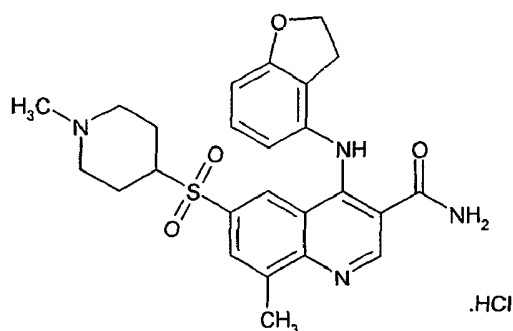
(III) Purificado utilizando um cartucho de SPE (fase sólida de aminopropilo) seguido de cromatografia utilizando uma coluna de SPE em sílica.

(IV) Purificado utilizando um cartucho de SPE (fase sólida de aminopropilo) seguido de trituração.

(V) Processamento aquoso da reacção em bruto seguido de trituração do produto em bruto.

(VI) Processamento aquoso da reacção em bruto seguido da adição de HCl diluído em dioxano e evaporação; julga-se que os compostos isolados por este método sejam os sais de cloridrato.

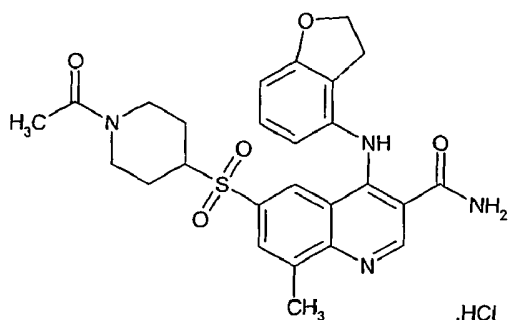
**Exemplo 449.** Cloridrato de 4-(2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-[(1-metil-4-piperidinil)sulfonil]-3-quinolinacarboxamida



A uma mistura contendo o Exemplo 423 (0,050 g) e trietilamina (0,025 mL) em *N,N*-dimetilformamida (2 mL) foi adicionado iodeto de metilo (0,0075 mL). A mistura foi agitada, sob azoto, durante 18 h à temperatura ambiente e foi concentrada por evaporação sob azoto. A purificação por cromatografia sobre sílica gel eluindo com diclorometano/metanol (95:5), deu um sólido branco, o qual foi dissolvido em dioxano (10 mL) e tratado com cloreto de hidrogénio 4 M em 1,4-dioxano (0,100 mL). Após evaporação sob corrente de azoto foi obtido o composto em epígrafe, como um sólido amarelo (0,028 g).

LC/MS T<sub>r</sub> 1,99 min, m/z 481 [MH<sup>+</sup>]

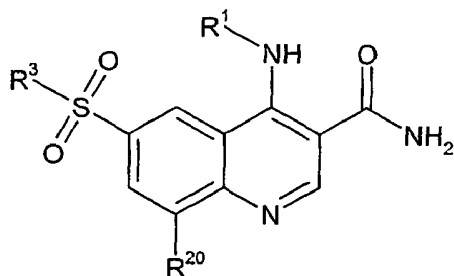
**Exemplo 450.** Cloridrato de 6-[(1-acetil-4-piperidinil)sulfonil]-4-(2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-3-quinolinacarboxamida



A uma mistura contendo o Exemplo 423 (0,050 g) em piridina (2 mL) foi adicionado anidrido acético (0,011 mL). A mistura foi agitada, sob azoto, durante 18 h à temperatura ambiente, particionada entre clorofórmio (100 mL) e solução de carbonato de sódio a 10% (100 mL), as camadas separadas por filtro sinterizado hidrófobo e a camada orgânica tratada com cloreto de hidrogénio 4 M em 1,4-dioxano (0,100 mL). Após evaporação sob corrente de azoto foi obtido o composto em epígrafe como um sólido amarelo pálido (0,021 g).

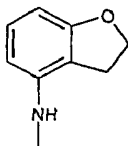
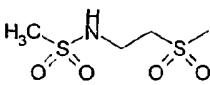
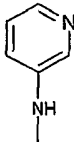
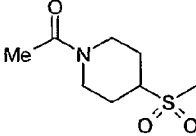
LC/MS T<sub>r</sub> 2,32 min, m/z 509 [MH<sup>+</sup>]

Os seguintes foram preparados de um modo semelhante:



| Nº<br>Ex.<br>(a) | R¹NH- | R²⁰- | R³SO₂- | Material de<br>Partida | Electrófilo/<br>Fonte                          | Método<br>Isol.<br>(b) | LCMS<br>MH⁺ | LCMS<br>T <sub>r</sub><br>(min) |
|------------------|-------|------|--------|------------------------|------------------------------------------------|------------------------|-------------|---------------------------------|
| 451              |       | Me-  |        | Exemplo 476            | Anidrido<br>acético/<br>Aldrich                | (II)                   | 515         | 2,31                            |
| 452<br>HCl       |       | Me-  |        | Exemplo 422            | Cloreto de<br>acetilo/<br>Aldrich              | (V)                    | 469         | 2,14                            |
| 453<br>HCl       |       | Me-  |        | Exemplo 477            | Anidrido<br>acético/<br>Aldrich                | (I)                    | 475         | 2,15                            |
| 454<br>HCl       |       | Me-  |        | Exemplo 477            | Cloreto de<br>metano-<br>sulfonilo/<br>Aldrich | (IV)                   | 511         | 2,23                            |
| 455<br>HCl       |       | Me-  |        | Exemplo 477            | Cloroformato<br>de metilo/<br>Aldrich          | (IV)                   | 491         | 2,29                            |
| 456              |       | Me-  |        | Exemplo 422            | Cloroformato<br>de metilo/<br>Aldrich          | (VI)                   | 485         | 2,36                            |

(continuação)

|     |                                                                                   |     |                                                                                   |             |                                         |       |     |      |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------|-------|-----|------|
| 457 |  | Me- |  | Exemplo 422 | Cloreto de metano-sulfonilo/<br>Aldrich | (VI)  | 505 | 2,31 |
| 531 |  | Me- |  | Exemplo 567 | Anidrido acético/<br>Aldrich            | (III) | 468 | 2,00 |

(a) Formas de sal: HCl = cloridrato.

(c) Método de isolamento:

(I) Como para o Exemplo 450

(II) HPLC dirigida por massa (Método A)

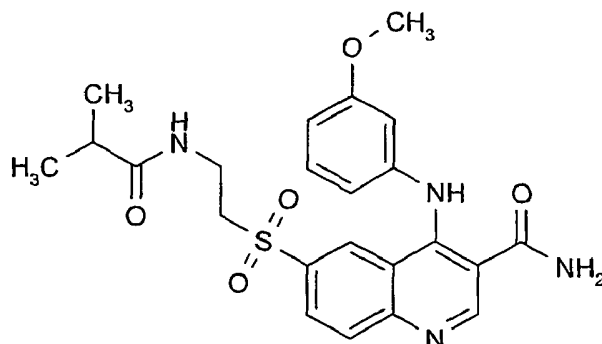
(III) Purificado por SPE de sílica eluindo com acetato de etilo/metanol

(IV) HPLC preparativa dirigida por massa (Método C)

(V) Processamento aquoso, seguido de adição de HCl 4 M em 1,4-dioxano a uma solução da base livre em clorofórmio para dar o sal de cloridrato.

(VI) Coluna SPE de aminopropilo.

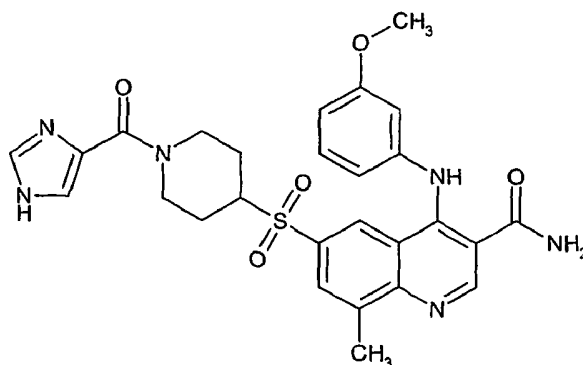
**Exemplo 473.** 4-{{[3-(Metiloxi)fenil]amino}-6-({2-[(2-metilpropanoil)amino]etil}sulfonil)-3-quinolinacarboxamida



Uma solução do Exemplo 364 (0,052 g) em anisole (1 mL) foi tratada com uma solução de ácido trifluoroacético a 95% em água (5 mL). A mistura foi agitada durante 3 h à temperatura ambiente e foi, depois, concentrada *in vacuo*. O resíduo foi triturado com acetato de etilo e o sólido resultante foi recolhido por filtração, lavado com acetato de etilo e éter e seco para dar um sólido amarelo (0,031 g). O sólido foi tratado com dioxano (2 mL) e a suspensão tratada com *N,N*-diisopropiletilamina (0,04 mL) seguido de cloreto de isobutirilo (0,015 mL, Aldrich) e a solução resultante agitada, à temperatura ambiente, sob azoto, durante 2 h. A solução foi diluída com metanol (5 mL) e aplicada a um cartucho de SPE de aminopropilo. A eluição com metanol deu uma goma após evaporação do solvente. A goma foi purificada por cromatografia sobre sílica gel eluindo com um gradiente de 0% a 6% de metanol em clorofórmio para dar o composto em epígrafe como um sólido amarelo (0,017 g).

LC/MS  $T_r$  2,22 min,  $m/z$  471 [ $MH^+$ ]

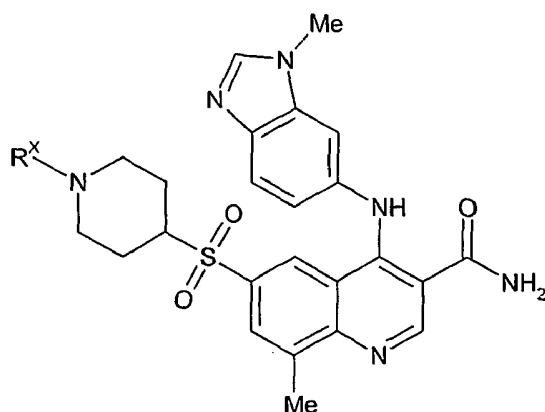
**Exemplo 458.** 6-{[1-(1*H*-Imidazol-4-ilcarbonil)-4-piperidinil]sulfonil}-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolinacarboxamida



A uma solução contendo o Intermediário 54 (0,041 g) em *N,N*-dimetilformamida (3 mL) foram adicionados ácido imidazole-4-carboxílico (0,012 g, Aldrich), hexafluorofosfato de (1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)(tri-1-pirrolidinil)fosfônio (PyBop) (0,053 g) e *N,N*-diisopropiletilamina (0,03 mL). A solução foi agitada, sob azoto, à temperatura ambiente, durante 18 h e foi, depois, concentrada *in vacuo*. A goma residual foi purificada utilizando um cartucho de SPE de aminopropilo eluindo com metanol, seguido de cromatografia sobre sílica gel (cartucho de SPE) eluindo com um gradiente de 0% até 8% de metanol em clorofórmio, para dar o composto em epígrafe como um sólido amarelo (0,031 g).

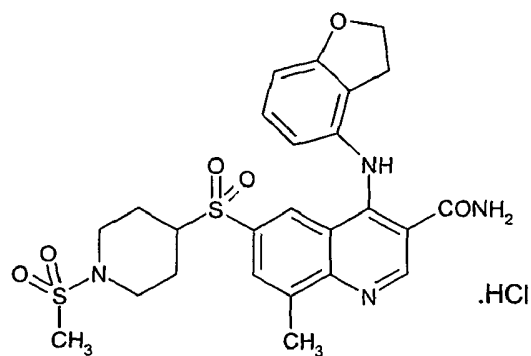
LC/MS  $T_r$  2,32 min,  $m/z$  549 [ $MH^+$ ]

Os seguintes foram preparados de um modo semelhante:



| Número Exemplo (a) | R <sup>x</sup> - | Material de Partida | Reagente Amina/Fonte               | LCMS MH <sup>+</sup> | LCMS T <sub>r</sub> (min) |
|--------------------|------------------|---------------------|------------------------------------|----------------------|---------------------------|
| 459                |                  | Exemplo 474         | Ácido 2-furóico/Aldrich            | 573                  | 2,15                      |
| 460                |                  | Exemplo 474         | Ácido ciclopropilmetanóico/Aldrich | 547                  | 2,12                      |

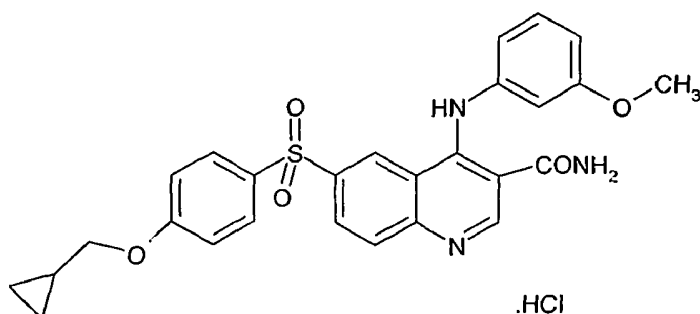
**Exemplo 461.** Cloridrato de 4-(2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-{[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]sulfonil}-3-quinolinacarboxamida



A uma mistura contendo o Exemplo 423 (0,050 g) em 1,4-dioxano (2 mL) foi adicionado cloreto de metanossulfonilo (0,009 mL). A mistura foi agitada, sob azoto, durante 18 h à temperatura ambiente, particionada entre acetato de etilo (100 mL) e solução de bicarbonato de sódio a 10% (100 mL), separada e seca. O sólido obtido foi dissolvido em 1,4-dioxano e tratado com cloreto de hidrogénio 4 M em 1,4-dioxano (0,100 mL). Após evaporação foi obtido o composto em epígrafe como um sólido amarelo pálido (0,021 g).

LC/MS  $T_r$  2,5 min,  $m/z$  545  $[MH^+]$

**Exemplo 462.** Cloridrato de 6-{{[4-(ciclopropilmetoxi)-fenil]sulfonil}-4-[(3-metoxifenil)amino]quinolina-3-carboxamida

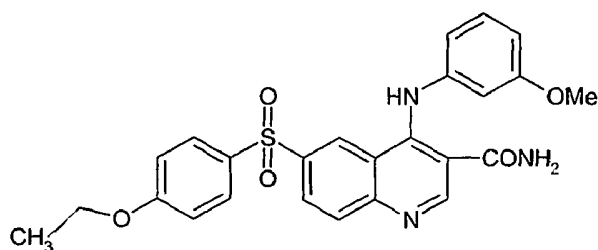


Foi adicionada tributilfosfina (0,05 mL) a uma mistura, mantida sob agitação, do Exemplo 360 (0,052 g), ciclopropilmetanol (0,028 g) e azodicarboxilato de di-terc-butilo (0,06 g) em tetra-hidrofurano (1,5 mL) a 20°, sob azoto, e a agitação foi prosseguida a 20°, durante 3 h. O solvente foi concentrado e o resíduo purificado por HPLC preparativa dirigida

por massa (Método C) para dar o composto em epígrafe como um sólido amarelo (0,09 g).

LC/MS  $T_r$  3,4 min,  $m/z$  504  $[MH^+]$

**Exemplo 463.** Cloridrato de 6-[(4-etoxifenil)sulfonil]-4-[(3-metoxifenil)amino]quinolina-3-carboxamida

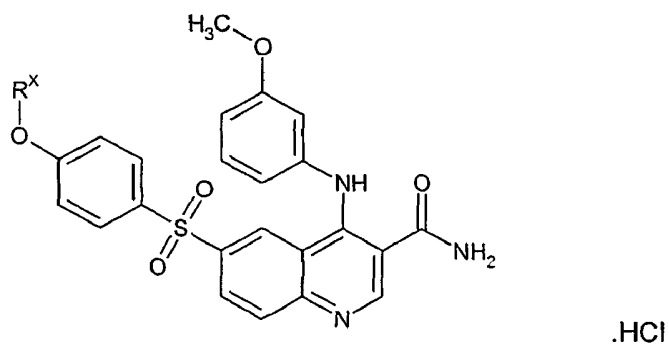


.HCl

Uma mistura, mantida sob agitação, do Exemplo 360 (0,05 g), iodoetano (0,35 mL) e carbonato de potássio (0,02 g) em acetonitrilo (1,5 mL) foi aquecida sob temperatura de refluxo durante 1 h. O solvente foi evaporado até à secura. O sólido resultante foi partilhado entre diclorometano (2×15 mL) e água (30 mL). Os extractos foram secos ( $Na_2SO_4$ ) e concentrados. O sólido residual foi purificado por HPLC dirigida por massa (Método C) para dar o composto em epígrafe como um sólido amarelo pálido (0,033 g).

LC/MS  $T_r$  2,87 min,  $m/z$  478  $[MH^+]$

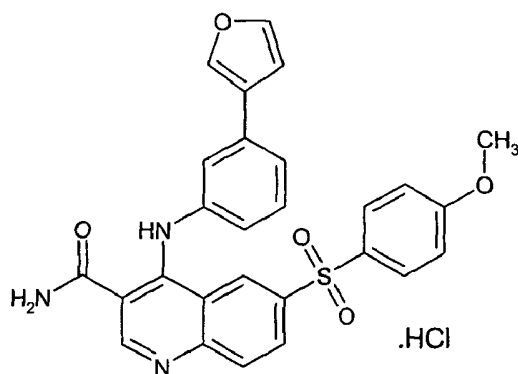
Os exemplos seguintes foram preparados de um modo semelhante:



| Número Exemplo (a) | R <sup>x</sup> O- | Material de Partida | Agente Alquilante/Fonte  | LCMS MH <sup>+</sup> | LCMS T <sub>r</sub> (min) |
|--------------------|-------------------|---------------------|--------------------------|----------------------|---------------------------|
| 464 HCl            |                   | Exemplo 360         | 1:iodopropano/Aldrich    | 492                  | 3,07                      |
| 465 HCl            |                   | Exemplo 360         | 2:iodopropano/Aldrich    | 492                  | 3,00                      |
| 466 HCl            |                   | Exemplo 360         | Iodociclopentano/Aldrich | 518                  | 3,24                      |

(a) Forma de sal: HCl = cloridrato.

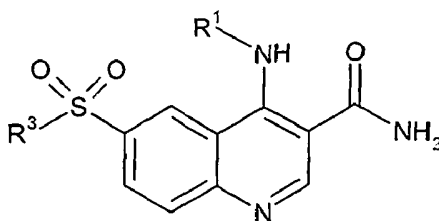
**Exemplo 467.** Cloridrato de 4-{[3-(3-furil)fenil]amino}-6-[(4-metoxifenil)sulfonil]quinolina-3-carboxamida



Uma mistura, mantida sob agitação, do Exemplo 254 (0,051 g), ácido 3-furanoborónico (0,017 g, Aldrich), tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (0,059) e solução de carbonato de sódio 2 M (1 mL) em dimetoxietano (2 mL) foi aquecida a 100 °C, durante 1 h. A mistura foi arrefecida e vertida para solução de carbonato de sódio 2 M e extraída para diclorometano (2x15 mL). Os extractos foram secos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrados. O resíduo foi purificado por HPLC dirigida por massa (Método C) para dar o composto em epígrafe como um sólido amarelo (0,026 g).

LC/MS T<sub>r</sub> 2,93min, m/z 500 [MH<sup>+</sup>]

Os seguintes foram preparados de um modo semelhante:

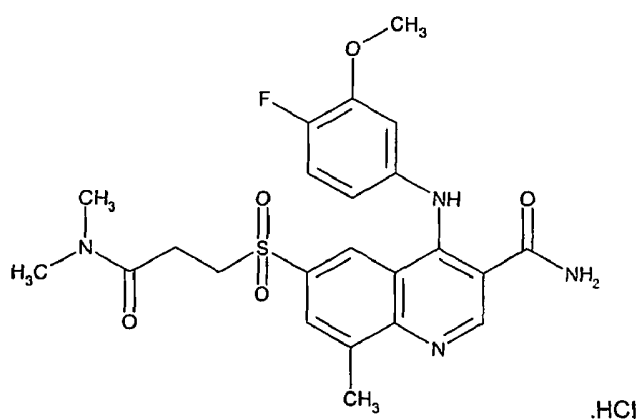


| Nº Ex.  | R <sup>1</sup> NH- | R <sup>3</sup> SO <sub>2</sub> - | Material de Partida | Ácido Borónico/Fonte                      | LCMS MH <sup>+</sup> | LCMS T <sub>r</sub> (min) |
|---------|--------------------|----------------------------------|---------------------|-------------------------------------------|----------------------|---------------------------|
| 468 (a) |                    |                                  | Exemplo 366         | ácido [4-(metiloxi)fenil]borónico/Aldrich | 540                  | 3,18                      |
| 469 (b) |                    |                                  | Exemplo 366         | ácido 3-furanoborónico/Aldrich            | 500                  | 3,02                      |

(a) O Exemplo 468 foi isolado como a base livre por trituração com éter.

(b) O Exemplo 469 foi isolado como a base livre por cromatografia sobre sílica gel eluindo com acetato de etilo.

**Exemplo 475.** Cloridrato de 6-{[3-(dimetilamino)-3-oxipropil]sulfonil}-4-{[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino}-8-metil-3-quinolinacarboxamida

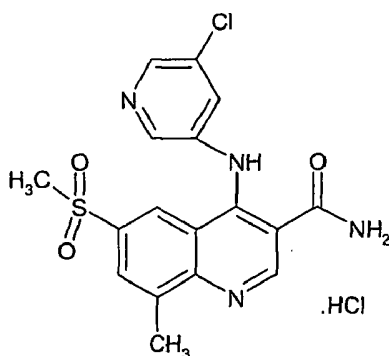


Uma solução do Intermediário 53 (0,04 g) em *N,N*-dimetilformamida (3 mL) foi tratada com oxona (0,22 g) e a

solução resultante foi agitada, à temperatura ambiente, dum dia para o outro. A reacção foi desactivada pela adição de solução de sulfito de sódio 1 M (1 mL) e extraída para diclorometano. As camadas orgânicas reunidas foram secas, utilizando um filtro sinterizado hidrófobo, evaporadas *in vacuo* e o produto foi dissolvido em *N,N*-dimetilformamida (2 mL) e tratado com hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazole-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurónio (0,016 g). Depois de 5 min, foram adicionados cloridrato de dimetilamina (0,065 g) e *N,N*-diisopropiletilamina (0,015 mL) em *N,N*-dimetilformamida (2 mL). A solução resultante foi deixada em repouso, à temperatura ambiente, dum dia para o outro. A purificação cromatográfica por SCX (IST Isolute™, 10 g) eluindo com metanol e amónia 2 M/metanol deu um óleo amarelo. A purificação adicional por HPLC dirigida por massa (Método C) deu o composto em epígrafe, como um sólido amarelo (0,009 g).

LC/MS  $T_r$  2,34 min,  $m/z$  489  $[MH^+]$

**Exemplo 540.** Cloridrato de 4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida

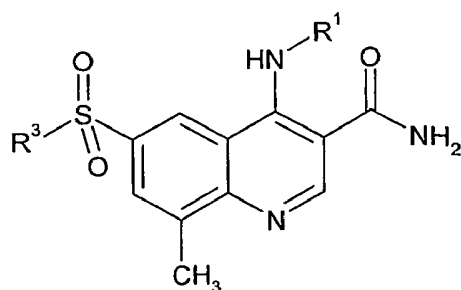


A uma solução do Intermediário 33 (0,050 g) em *N,N*-dimetilformamida foi adicionada 5-cloro-3-piridinamina

(0,032 g; Specs) e cloridrato depiridina (0,029 g) e a mistura aquecida a 90 °C, durante 16 h. O solvente foi evaporado sob uma corrente de azoto a 45 °C. O resíduo foi triturado com acetonitrilo e o precipitado resultante recolhido por filtração para dar o composto em epígrafe como um sólido castanho.

LC/MS T<sub>r</sub> 2,25 min *m/z* 391 [MH<sup>+</sup>]

Os seguintes foram preparados de um modo semelhante:



| Nº Ex. (a) | R <sup>1</sup> NH- | R <sup>3</sup> SO <sub>2</sub> - | Material de Partida | Reagente Tiol/Fonte                            | Método Isol. (b) | LCMS MH <sup>+</sup> | LCMS T <sub>r</sub> (min) |
|------------|--------------------|----------------------------------|---------------------|------------------------------------------------|------------------|----------------------|---------------------------|
| 539        |                    | MeSO <sub>2</sub> -              | Intermediário 33    | 5-Fluoro-3-piridinamina/<br>Synchem OHG        | (I)              | 375                  | 2,2                       |
| 541<br>HCl |                    | MeSO <sub>2</sub> -              | Intermediário 33    | 6-Metil-3-piridinamina/<br>Asymchem            | (IV)             | 371                  | 1,79                      |
| 543<br>HCl |                    | MeSO <sub>2</sub> -              | Intermediário 33    | 4-Amino-2-benzofuran-1(3H)-ona/<br>EP0529636A1 | (II)             | 412                  | 2,25                      |
| 601        |                    | MeSO <sub>2</sub> -              | Intermediário 33    | 2,6-dimetil-3-piridilamina/<br>Lancaster       | (III)            | 385                  | 1,76                      |

(a) Forma de sal: HCl = cloridrato

(b) Método de isolamento:

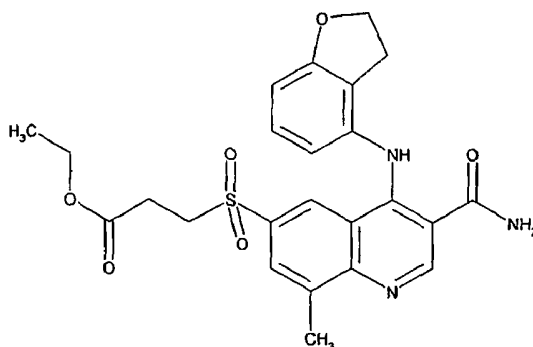
(I) Trituração com acetonitrilo seguida de eluição através de um cartucho de SPE de aminopropilo com metanol.

(II) A reacção foi realizada a 80 °C em acetonitrilo e o produto isolado por filtração da mistura reaccional.

(III) HPLC preparativa dirigida por massa (Método A) seguida de cromatografia sobre sílica gel eluindo com 3% de metanol em diclorometano.

(IV) Trituração com acetonitrilo seguida de isolamento do produto por filtração.

**Exemplo 480.** 3-{[3-(Aminocarbonil)-4-(2,3-di-hidro-1-benzofurano-4-ilamino)-8-metil-6-quinolinil]sulfonil}propanoato de etilo

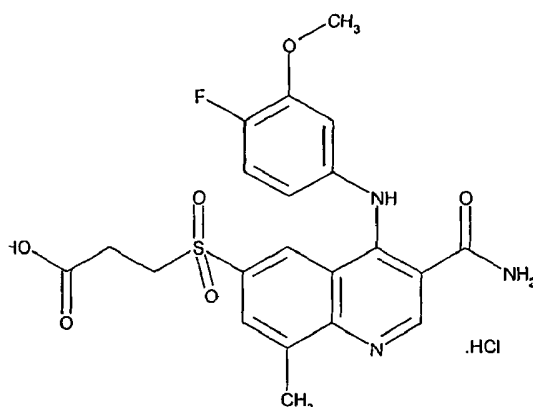


A uma solução do Intermediário 57 (0,82 g) em *N,N*-dimetilformamida (25 mL) foi adicionada oxona (4,5 g). A mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 2 h, antes de ser desactivada com solução aquosa de sulfito de sódio e extraída com diclorometano (2 × 25 mL). As camadas orgânicas foram reunidas, lavadas com água, secas utilizando um filtro

sinterizado hidrófobo, concentradas *in vacuo* e purificadas por cromatografia sobre sílica gel eluindo com um gradiente de acetato de etilo: ciclo-hexano, para dar o composto em epígrafe como um sólido amarelo (0,12 g).

LC/MS  $T_r$  2,61 min  $m/z$  484  $[MH^+]$ .

**Exemplo 481.** Cloridrato do ácido 3-[(3-(aminocarbonil)-4-  
{[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino}-8-metil-6-  
quinolinil)sulfonil]propanóico

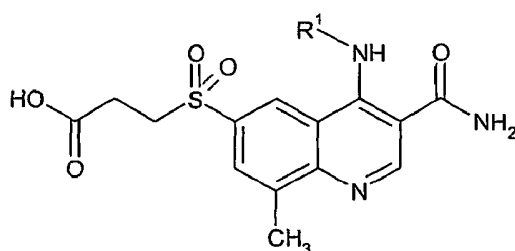


A uma solução do Intermediário 53 (0,8 g) em *N,N*-dimetilformamida (10 mL) foi adicionada oxona (4,6 g). A mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 48 h antes de ser desactivada com solução aquosa de sulfito de sódio e extraída com diclorometano (3 × 25 mL). As camadas aquosas foram reunidas e aplicadas num cartucho Oasis eluindo com água e metanol. As fracções de metanol foram reunidas e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi aplicado num cartucho de SPE (Isolute, fase sólida de aminopropilo) eluindo com metanol e amónia 2 M/metanol; a evaporação da fracção de metanol/amónia deu um

óleo cor de laranja. A purificação adicional por HPLC preparativa dirigida por massa (Método C) deu o composto em epígrafe como um óleo amarelo (0,003 g).

LC/MS T<sub>r</sub> 2,23 min m/z 462 [MH<sup>+</sup>].

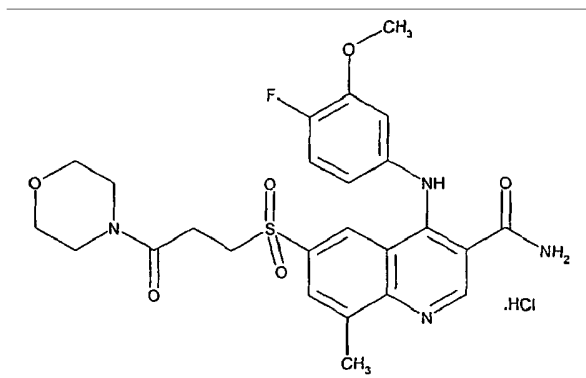
Os seguintes foram preparados de um modo semelhante:



| Número do Exemplo (a) | R <sup>1</sup> NH- | Material de Partida | LCMS MH <sup>+</sup> | LCMS T <sub>r</sub> (min) |
|-----------------------|--------------------|---------------------|----------------------|---------------------------|
| 549 HCl               |                    | Intermediário 59    | 432                  | 2,38                      |
| 550 HCl               |                    | Intermediário 60    | 415                  | 1,92                      |

(a) Formas de sal: HCl = cloridrato

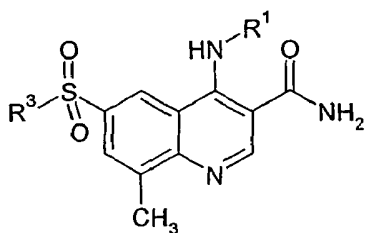
**Exemplo 482.** Cloridrato de 4-{[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino}-8-metil-6-{[3-(4-morfolinil)-3-oxopropil]sulfonil}-3-quinolinacarboxamida



A uma solução de Exemplo 481 (0,035 g) em *N,N*-dimetilformamida (2 mL) foi adicionado hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazole-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio (0,029 g). Depois de 5 min, foram adicionadas morfolina (0,007 mL, disponível de Aldrich) e *N,N*-diisopropiletilamina (0,026 mL). A solução resultante foi agitada, à temperatura ambiente, dum dia para o outro, e aplicada directamente a um cartucho de SCX (IST Isolute™, 5 g). A eluição com metanol e amónia 2 M/metanol deu um resíduo cor de laranja, o qual foi ainda purificado por HPLC preparativa dirigida por massa (Método C) para dar o composto em epígrafe como um sólido amarelo (0,006 g).

LC/MS  $T_r$  2,37 min  $m/z$  531 [ $MH^+$ ].

Os seguintes foram preparados de um modo semelhante:

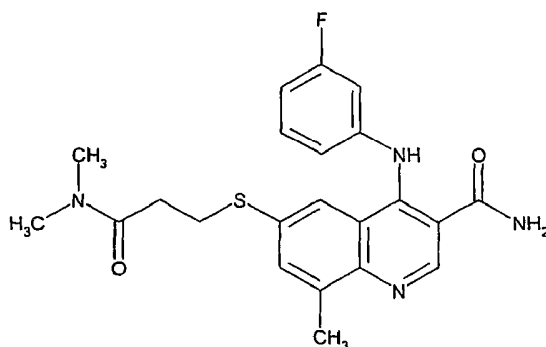


| Nº<br>Ex.<br>(a) | R <sup>3</sup> SO <sub>2</sub> - | R <sup>1</sup> NH- | Material de<br>Partida | Reagente<br>amina/Fonte                       | Método<br>Isol.<br>(b) | LCMS<br>MH <sup>+</sup> | LCMS<br>T <sub>r</sub> (min) |
|------------------|----------------------------------|--------------------|------------------------|-----------------------------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------------|
| 483<br>HCl       |                                  |                    | Exemplo 481            | tetra-hidro-2H-<br>pirano-4-amina/<br>Aldrich | (II)                   | 545                     | 2,22                         |
| 484<br>HCl       |                                  |                    | Exemplo 481            | 1-metilpipera-<br>zina/Aldrich                | (II)                   | 544                     | 1,84                         |
| 506<br>HCl       |                                  |                    | Exemplo 550            | 1-metilpipera-<br>zina/Aldrich                | (II)                   | 497                     | 1,75                         |
| 507<br>HCl       |                                  |                    | Exemplo 549            | 1-metilpipera-<br>zina/Aldrich                | (II)                   | 514                     | 1,98                         |

(a) Forma de sal HCl = cloridrato

(b) Método de isolamento: (II) HPLC preparativa dirigida por massa (Método C).

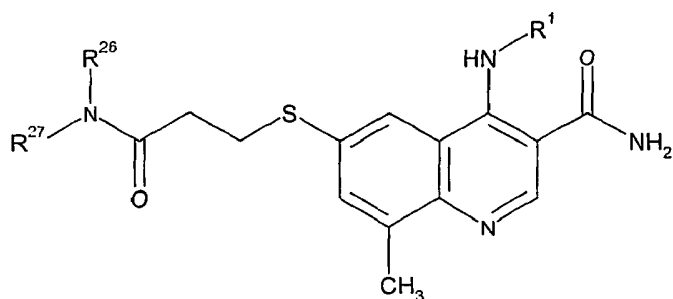
**Exemplo 551.** 6-{[3-(Dimetilamino)-3-oxopropil]tio}-4-[(3-fluorofenil)amino]-8-metil-3-quinolinacarboxamida



A uma solução do Intermediário 59 (0,04 g) em *N,N*-dimetilformamida (1 mL) foi adicionado hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazole-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurónio (0,038 g). Depois de 5 min, foram adicionados cloridrato de dimetilamina (0,026 g) e *N,N*-diisopropiletilamina (0,07 mL). A solução resultante foi agitada, à temperatura ambiente, dum dia para o outro e aplicada directamente a um cartucho SCX (IST Isolute™, 5 g) eluindo com metanol seguido de amónia 2 M em metanol para dar o composto em epígrafe como um óleo cor de laranja (0,038 g).

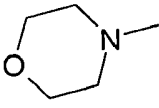
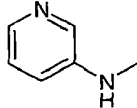
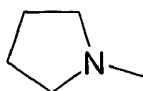
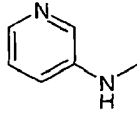
LC/MS  $T_r$  2,39 min  $m/z$  427  $[MH^+]$ .

Os seguintes foram preparados de um modo semelhante:

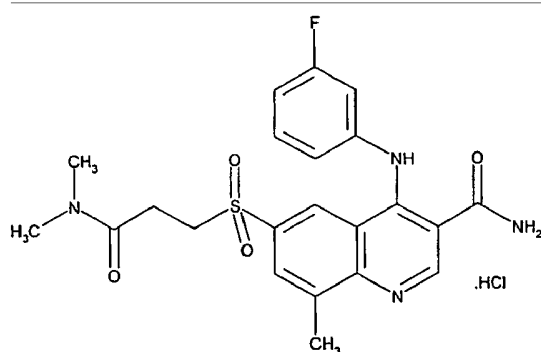


| Nº<br>Ex. | R <sup>26</sup> R <sup>27</sup> N- | R <sup>20</sup> - | Material de<br>Partida | Reagente<br>Tiol/Fonte                            | LCMS<br>MH <sup>+</sup> | LCMS<br>T <sub>r</sub> (min) |
|-----------|------------------------------------|-------------------|------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------|
| 552       |                                    |                   | Intermediário<br>59    | tetra-hidro-2H-<br>pirano-4-<br>amina/Aldrich     | 483                     | 2,34                         |
| 553       |                                    |                   | Intermediário<br>59    | ciclopropil (metil<br>) amina/Karl<br>industries  | 453                     | 2,56                         |
| 554       |                                    |                   | Intermediário<br>59    | Morfolina/Aldrich                                 | 469                     | 2,36                         |
| 555       |                                    |                   | Intermediário<br>59    | Pirrolidina/Aldri<br>ch                           | 453                     | 2,49                         |
| 556       |                                    |                   | Intermediário<br>60    | Dimetilamina/<br>Aldrich                          | 410                     | 2,03                         |
| 557       |                                    |                   | Intermediário<br>60    | tetra-hidro-2H-<br>pirano-4-amina/<br>Aldrich     | 466                     | 2,01                         |
| 558       |                                    |                   | Intermediário<br>60    | ciclopropil (me-<br>til) amina/Karl<br>Industries | 436                     | 2,20                         |

(continuação)

|     |                                                                                   |                                                                                   |                     |                         |     |      |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------|-----|------|
| 559 |  |  | Intermediário<br>60 | Morfolina/Aldrich       | 452 | 2,03 |
| 560 |  |  | Intermediário<br>60 | Pirrolidina/<br>Aldrich | 436 | 2,13 |

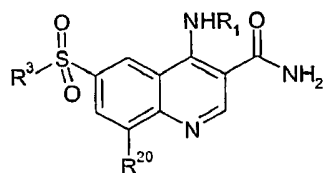
**Exemplo 485.** Cloridrato de 6-{[3-(dimetilamino)-3-oxopropil]sulfonil}-4-[(3-fluorofenil) amino]-8-metil-3-quinolinacarboxamida



A uma solução do Exemplo 551 (0,038 g) em *N,N*-dimetilformamida (2 mL) foi adicionada oxona (0,22 g). A mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 2 h antes de ser desactivada com solução aquosa de sulfito de sódio e extraída com diclorometano. As camadas orgânicas foram reunidas, secas por filtração através de um filtro sinterizado hidrófobo e concentradas *in vacuo*. A purificação por HPLC preparativa dirigida por massa (Método C) deu o composto em epígrafe como um sólido amarelo (0,015 g).

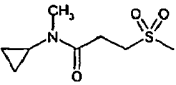
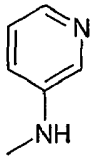
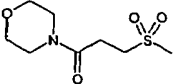
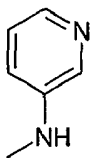
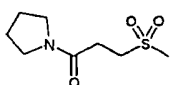
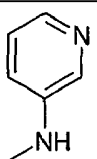
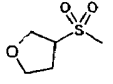
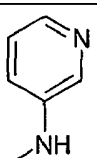
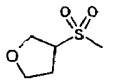
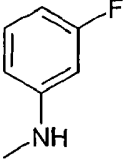
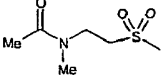
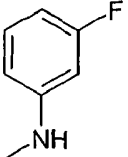
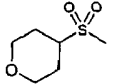
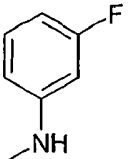
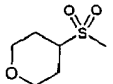
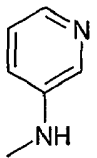
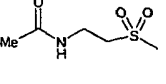
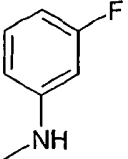
LC/MS  $T_r$  2,31 min  $m/z$  459  $[MH^+]$ .

Os seguintes foram preparados de um modo semelhante:



| Nº<br>Ex.<br>(a) | R <sup>3</sup> SO <sub>2</sub> - | Material de<br>Partida | R <sup>20</sup> - | R <sup>1</sup> NH- | Método<br>Isol.<br>(b) | LCMS<br>MH <sup>+</sup> | LCMS<br>T <sub>r</sub> (min) |
|------------------|----------------------------------|------------------------|-------------------|--------------------|------------------------|-------------------------|------------------------------|
| 486<br>HCl       |                                  | Exemplo 552            | Me-               |                    | (II)                   | 515                     | 2,39                         |
| 487<br>HCl       |                                  | Exemplo 553            | Me-               |                    | (II)                   | 485                     | 2,62                         |
| 488<br>HCl       |                                  | Exemplo 554            | Me-               |                    | (II)                   | 501                     | 2,35                         |
| 489<br>HCl       |                                  | Exemplo 555            | Me-               |                    | (II)                   | 485                     | 2,49                         |
| 490<br>HCl       |                                  | Exemplo 556            | Me-               |                    | (II)                   | 442                     | 1,98                         |
| 491<br>HCl       |                                  | Exemplo 557            | Me-               |                    | (II)                   | 498                     | 1,95                         |

(continuação)

|              |                                                                                     |             |     |                                                                                      |       |     |      |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----|------|
| 492<br>HCl   |    | Exemplo 558 | Me- |    | (II)  | 468 | 2,1  |
| 493<br>HCl   |    | Exemplo 559 | Me- |    | (II)  | 484 | 1,96 |
| 494<br>HCl   |    | Exemplo 560 | Me- |    | (II)  | 468 | 2,04 |
| 525<br>HCOOH |    | Exemplo 563 | Me- |   | (I)   | 413 | 2,00 |
| 526          |  | Exemplo 564 | Me- |  | (I)   | 430 | 2,50 |
| 527          |  | Exemplo 681 | Me- |  | (III) | 459 | 2,30 |
| 529          |  | Exemplo 565 | Me- |  | (IV)  | 444 | 2,5  |
| 530<br>HCl   |  | Exemplo 566 | Me- |  | (II)  | 427 | 2,00 |
| 532          |  | Exemplo 570 | Me- |  | (V)   | 445 | 2,20 |

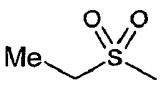
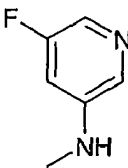
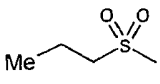
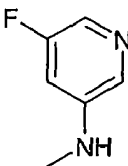
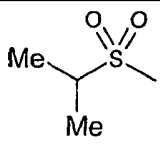
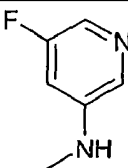
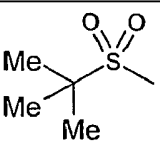
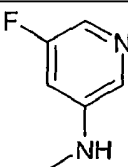
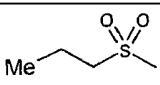
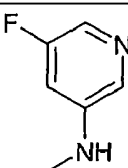
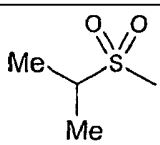
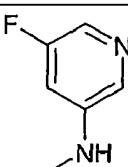
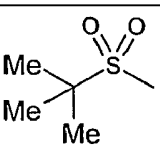
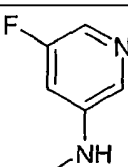
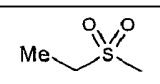
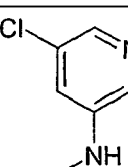
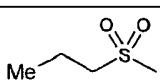
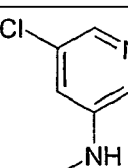
(continuação)

|              |  |             |     |  |      |     |      |
|--------------|--|-------------|-----|--|------|-----|------|
| 533<br>HCl   |  | Exemplo 571 | Me- |  | (II) | 442 |      |
| 534<br>HCOOH |  | Exemplo 572 | Me- |  | (I)  | 428 | 1,8  |
| 535<br>HCOOH |  | Exemplo 573 | Me- |  | (I)  | 467 | 2,6  |
| 538<br>HCl   |  | Exemplo 574 | Me- |  | (II) | 520 | 2,83 |
| 568          |  | Exemplo 569 | Me- |  | (VI) | 526 | 2,60 |
| 578<br>HCl   |  | Exemplo 635 | Me- |  | (II) | 385 | 2,13 |
| 579<br>HCl   |  | Exemplo 636 | Me- |  | (II) | 385 | 2,06 |
| 580<br>HCl   |  | Exemplo 637 | Me- |  | (II) | 399 | 2,22 |
| 581<br>HCl   |  | Exemplo 634 | Me- |  | (II) | 371 | 1,95 |

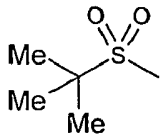
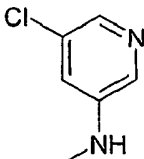
(continuação)

|            |  |             |     |  |      |     |      |
|------------|--|-------------|-----|--|------|-----|------|
| 582<br>HCl |  | Exemplo 638 | Cl- |  | (II) | 391 | 2,07 |
| 583<br>HCl |  | Exemplo 662 | Me- |  | (II) | 388 | 2,33 |
| 584<br>HCl |  | Exemplo 664 | Me- |  | (II) | 402 | 2,4  |
| 585<br>HCl |  | Exemplo 665 | Me- |  | (II) | 416 | 2,54 |
| 666<br>HCl |  | Exemplo 638 | Cl- |  | (II) | 425 | 2,52 |
| 667<br>HCl |  | Exemplo 647 | Cl- |  | (II) | 439 | 2,73 |
| 668<br>HCl |  | Exemplo 648 | Cl- |  | (II) | 439 | 2,56 |
| 669<br>HCl |  | Exemplo 649 | Cl- |  | (II) | 453 | 2,66 |
| 670<br>HCl |  | Exemplo 644 | Cl- |  | (II) | 419 | 2,47 |

(continuação)

|            |                                                                                     |             |     |                                                                                      |      |     |      |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|------|-----|------|
| 671<br>HCl |    | Exemplo 650 | Me- |    | (II) | 389 | 2,28 |
| 672<br>HCl |    | Exemplo 651 | Me- |    | (II) | 403 | 2,49 |
| 673<br>HCl |    | Exemplo 652 | Me- |    | (II) | 403 | 2,35 |
| 674<br>HCl |   | Exemplo 653 | Me- |   | (II) | 417 | 2,47 |
| 675<br>HCl |  | Exemplo 655 | Cl- |  | (II) | 423 | 2,49 |
| 676<br>HCl |  | Exemplo 656 | Cl- |  | (II) | 423 | 2,43 |
| 677<br>HCl |  | Exemplo 657 | Cl- |  | (II) | 437 | 2,54 |
| 678<br>HCl |  | Exemplo 642 | Me- |  | (II) | 405 | 2,38 |
| 679<br>HCl |  | Exemplo 643 | Me- |  | (II) | 419 | 2,53 |

(continuação)

|            |                                                                                   |             |     |                                                                                    |      |     |      |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----|------------------------------------------------------------------------------------|------|-----|------|
| 680<br>HCl |  | Exemplo 645 | Me- |  | (II) | 433 | 2,67 |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----|------------------------------------------------------------------------------------|------|-----|------|

(a) Forma de sal HCl = cloridrato

HCOOH = formato

(b) Método de isolamento:

(I) HPLC preparativa dirigida por massa (Método A)

(II) HPLC preparativa dirigida por massa (Método C)

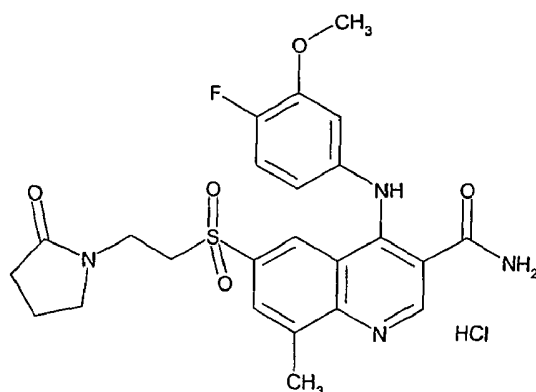
(III) Processamento aquoso

(IV) Troca iónica em SCX eluindo com amónia 2 M em metanol

(V) Trituração com metanol e recolha do produto por filtração

(VI) Cromatografia sobre sílica gel eluindo com misturas de metanol/acetato de etilo

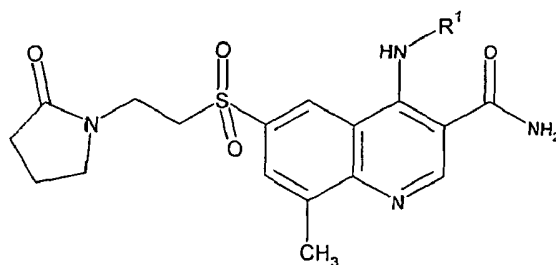
**Exemplo 495.** Cloridrato de 4-{[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino}-8-metil-6-{[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)etil]sulfonil}-3-quinolinacarboxamida



A uma solução de Exemplo 477 (0,03 g) em 1,4-dioxano (5 mL) foi adicionado 4-bromobutirato de etilo (0,01 mL, disponível de Aldrich). A mistura foi aquecida a 120 °C, durante 48 h. O solvente foi evaporado *in vacuo*. A purificação por HPLC preparativa dirigida por massa (Método C) deu o composto em epígrafe como um sólido amarelo (0,007 g).

LC/MS T<sub>r</sub> 2,3 min *m/z* 501 [MH<sup>+</sup>].

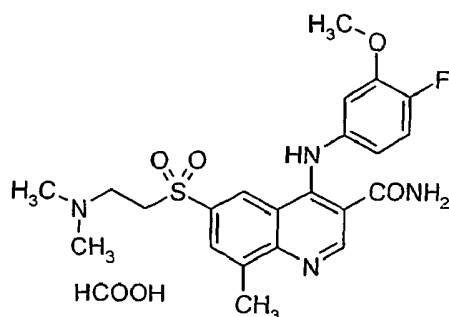
Os seguintes foram preparados de um modo semelhante:



| Número do Exemplo (a) | R <sup>1</sup> NH- | Material de Partida | LCMS MH <sup>+</sup> | LCMS T <sub>r</sub> (min) |
|-----------------------|--------------------|---------------------|----------------------|---------------------------|
| 514 HCl               |                    | Exemplo 561         | 471                  | 2,29                      |

(a) Forma de sal HCl = cloridrato

**Exemplo 518.** Sal de formato de 6-{[2-(dimetilamino)etil]sulfonil}-4-{[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino}8-metil-3-quinolinacarboxamida

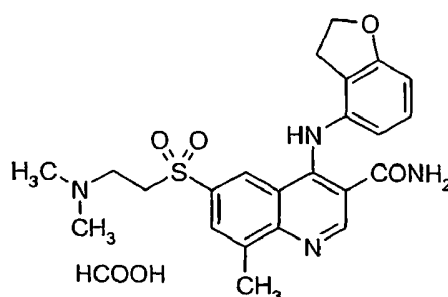


A uma mistura, mantida sob agitação, do Exemplo 477 (0,05 g) em *N,N*-dimetilformamida seca (1 mL) foi adicionado iodeto de metilo (0,033 g) e trietilamina (0,032 mL) e a mistura foi agitada, sob azoto, durante 18 h. A mistura foi aplicada directamente a um cartucho de SPE (1 g) e eluída com 4% de metanol em clorofórmio; o eluente foi evaporado *in vacuo* e o resíduo purificado utilizando HPLC preparativa dirigida por massa (Método A) para dar o composto em epígrafe como um sólido amarelo (0,003 g).

LC/MS T<sub>r</sub> 2,01 min, *m/z* 461 [MH<sup>+</sup>]

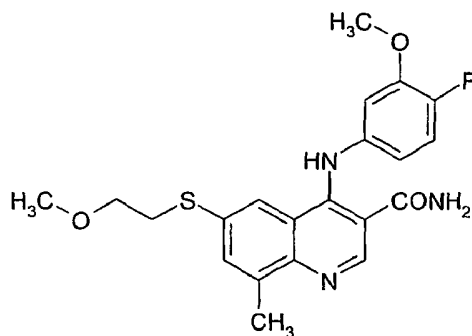
**Exemplo 519.** Sal de formato de 4-(2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-ilamino)-6-[[2-(dimetilamino)etil]sulfonil]-8-metil-3-quinolinacarboxamida

O Exemplo 519 foi preparado por um método semelhante ao Exemplo 518 a partir do Exemplo 422 para dar o composto em epígrafe como um sólido amarelo (0,005 g)



LC/MS T<sub>r</sub> 1,94 min, m/z 455 [MH<sup>+</sup>]

**Exemplo 521.** 4-[[4-Fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino]-8-metil-6-[[2-(metiloxi)etil]tio]-3-quinolinacarboxamida.



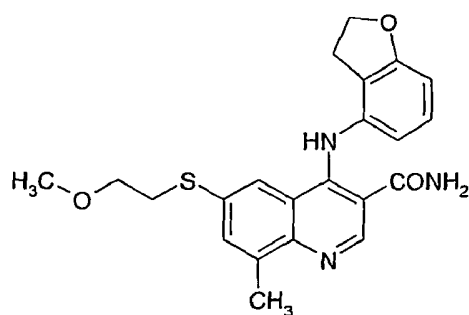
A uma solução de Exemplo 337 (0,05 g) em N,N-dimetilformamida seca (2 mL), sob azoto, foi adicionado

hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo mineral, 0,015 g). A mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 10 min, momento em que foi adicionado iodeto de metilo (0,0078 mL); a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 18 h e o solvente evaporado *in vacuo*. O resíduo foi partilhado entre clorofórmio e água, as camadas separadas por filtro sinterizado hidrófobo e a camada orgânica evaporada. O produto em bruto foi purificado utilizando HPLC preparativa dirigida por massa (Método A) para dar o composto em epígrafe como um sólido amarelo (0,025 g).

LC/MS T<sub>r</sub> 2,46 min, m/z 416 [MH<sup>+</sup>]

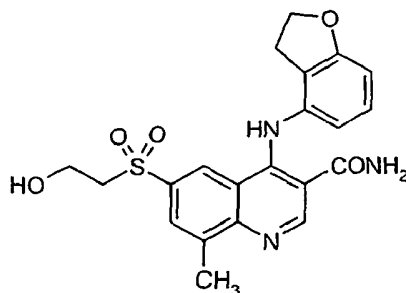
O seguinte foi preparado de um modo semelhante a partir do Exemplo 528:

**Exemplo 571.** 4-(2,3-Di-hidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-{[2-(metiloxi)etil]tio}-3-quinolinacarboxamida



LC/MS T<sub>r</sub> 2,40 min, m/z 410 [MH<sup>+</sup>]

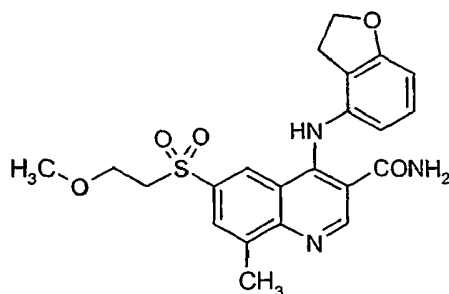
**Exemplo 523.** 4-(2,3-Di-hidro-1-benzofuran-4-ilamino)-6-[(2-hidroxietil)sulfonil]-8-metil-3-quinolinacarboxamida



A uma solução de Exemplo 528 (0,05 g) em *N,N*-dimetilformamida (2 mL) foi adicionada oxona (0,311 g). A mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 3 h antes de ser desactivada com solução aquosa de sulfito de sódio e extraída com acetato de etilo (50 mL). A camada orgânica foi seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), concentrada *in vacuo* e a mistura foi purificada por HPLC preparativa dirigida por massa (Método A) para dar o composto em epígrafe, como um sólido branco (0,035 g).

LC/MS  $T_r$  2,1 min  $m/z$  428  $[\text{MH}^+]$ .

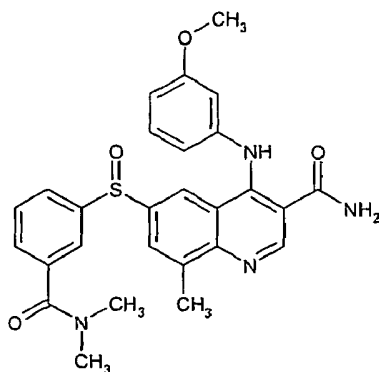
**Exemplo 524.** 4-(2,3-Di-hidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-{[2-(metiloxi)etil]sulfonil}-3-quinolinacarboxamida



A uma solução do Exemplo 523 (0,018 g) em *N,N*-dimetilformamida seca (1 mL) sob azoto foi adicionado hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo mineral, 0,0017 g). A mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 10 min, altura em que foi adicionado iodeto de metilo (0,0026 mL), a agitação continuou, durante 18 h, à temperatura ambiente e o solvente evaporado *in vacuo*. O resíduo foi partilhado entre acetato de etilo e água e a camada orgânica foi seca (MgSO<sub>4</sub>) e evaporada. O produto em bruto foi purificado utilizando HPLC preparativa dirigida por massa (Método A), para dar o composto em epígrafe como um sólido amarelo (0,0024 g).

LC/MS T<sub>r</sub> 2,3 min, *m/z* 442 [MH<sup>+</sup>]

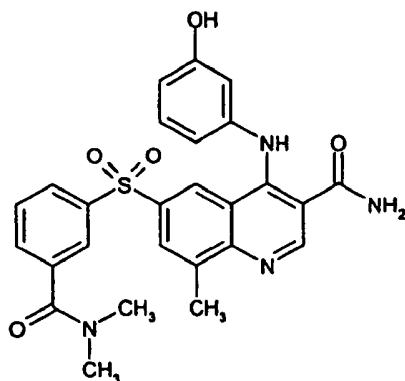
**Exemplo 536.** 6-({3-[(Dimetilamino)carbonil]fenil}sulfinil)-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolinacarboxamida



A uma mistura contendo Exemplo 544 (0,10 g) em *N,N*-dimetilformamida (10 mL) foi adicionada oxona (0,253 g). A mistura foi agitada, sob azoto, durante 3 h, à temperatura ambiente e foi, em seguida, desactivada com uma solução de sulfito de sódio (0,25 g) em água (10 mL), diluída com água (30 mL) e extraída com acetato de etilo (2 × 30 mL). Os extractos orgânicos reunidos foram evaporados até à secura e o resíduo purificado por HPLC preparativa dirigida por massa (Método A) para dar o composto em epígrafe como um sólido amarelo (0,028 g).

LC/MS  $T_r$  2,24 min,  $m/z$  503 [ $MH^+$ ]

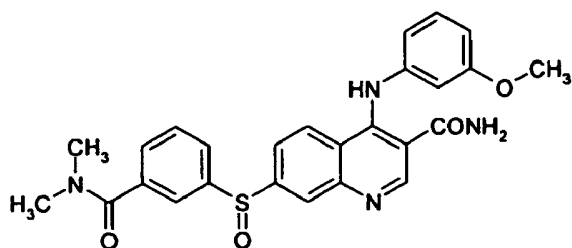
**Exemplo 537.** 6-({3-[(Dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-4-[(3-hidroxifenil)amino]-8-metil-3-quinolinacarboxamida



Uma solução de tribrometo de boro em diclorometano (1,0 M, 2,2 mL) foi adicionada, gota a gota, a uma mistura gelada contendo o Exemplo 478 (0,35 g) em diclorometano (25 mL) sob azoto. A mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 20 h e foi, em seguida, tratada com uma outra porção de tribrometo de boro em diclorometano (1,0 M, 2,2 mL) e agitada durante mais 5 h. A mistura foi desactivada com metanol (10 mL) e evaporada até à secura *in vacuo*. O resíduo foi partilhado entre acetato de etilo (30 mL) e bicarbonato de sódio aquoso saturado (30 mL), o extracto orgânico evaporado até à secura *in vacuo* e o resíduo purificado por HPLC preparativa dirigida por massa (Método A) para dar o composto em epígrafe como um sólido amarelo (0,075 g).

LC/MS  $T_r$  2,46 min,  $m/z$  505 [ $MH^+$ ]

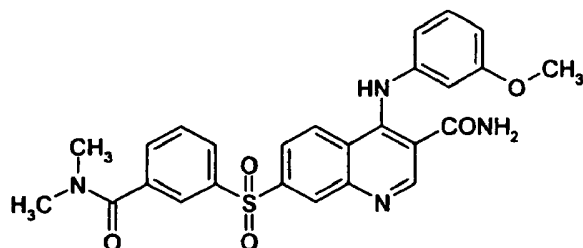
**Exemplo de Referência 575.** 7-({3-[(Dimetilamino)carbonil]-fenil}sulfinil)-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolinacarboxamida



Uma mistura contendo o Intermediário 65 (0,15 g), paládio a 10% sobre carvão activado (0,04 g) e trietilamina (5 mL) em etanol (25 mL) e *N,N*-dimetilformamida (10 mL) foi hidrogenada, à temperatura ambiente, durante 4 h. A suspensão foi filtrada através de celite, o resíduo lavado com etanol/*N,N*-dimetilformamida (3:1, 50 mL) e o filtrado concentrado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa dirigida por massa (Método A) para dar o composto em epígrafe como um sólido amarelo (0,035 g).

LC/MS T<sub>r</sub> 2,32 min, *m/z* 489 [MH<sup>+</sup>]

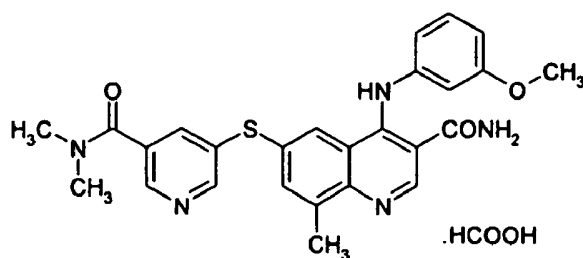
**Exemplo de Referência 545.** 7-({3-[(Dimetilamino)carbonil]-fenil}sulfonil)-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolinacarboxamida



Foi adicionada oxona (0,22 g), em porções, a uma solução, mantida sob agitação, do Exemplo 575 (0,035 g) em *N,N*-dimetilformamida (4 mL). A mistura foi agitada, à temperatura ambiente, sob azoto, durante 24 h, foi adicionada uma outra porção de oxona (0,17 g) e a mistura agitada durante mais 5 h. A reacção foi desactivada com uma solução de sulfito de sódio (1,2 g) em água (15 mL), diluída com água (10 mL) e extraída com acetato de etilo (3 × 30 mL). Os extractos orgânicos reunidos foram secos sobre sulfato de magnésio e concentradas *in vacuo* para dar o composto em epígrafe como um sólido cor de camurça (0,035 g).

LC/MS  $T_r$  2,66 min,  $m/z$  505  $[MH^+]$

**Exemplo 576.** sal de formato de 6-({5-[(dimetila-  
mino)carbonil]-3-piridinil}tio)-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fe-  
nil]amino}-3-quinolinacarboxamida

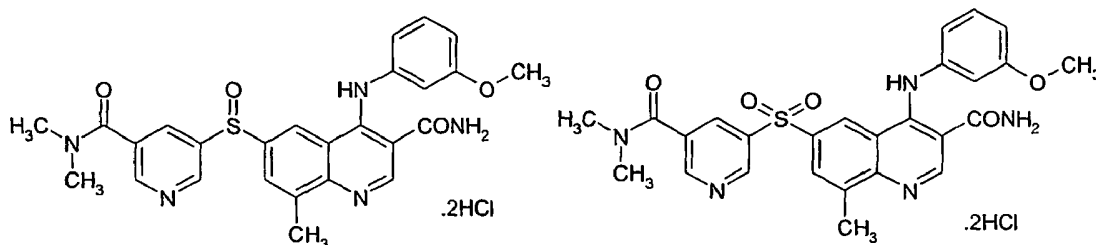


Uma mistura, mantida sob agitação, do Intermediário 45 (0,47 g), Intermediário 69 (0,37 g), iodeto de cobre (0,06 g) e carbonato de potássio (0,47 g) em 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1*H*)-pirimidinona (10 m) foi aquecida a 100 °C, sob azoto, durante 4 h. A mistura foi diluída com água (150 mL) e extraída com acetato de etilo (3 × 200 mL). Os extractos orgânicos reunidos foram lavados com água (2 × 200 mL) e solução aquosa saturada de cloreto de sódio (200 mL) e as camadas orgânicas secas sobre sulfato de magnésio e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa dirigida por massa (Método A) para dar o composto em epígrafe como um sólido amarelo (0,1 g).

LC/MS T<sub>r</sub> 2,35 min, *m/z* 488 [MH<sup>+</sup>]

**Exemplo 547.** Cloridrato de 6-({5-[(dimetilamino)carbonil]-3-piridinil}sulfinil)-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolinacarboxamida e

**Exemplo 546.** Cloridrato de 6-({5-[(dimetilamino)carbonil]-3-piridinil}sulfonil)-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolinacarboxamida



Exemplo 547

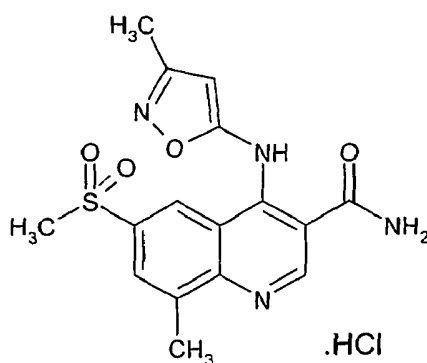
Exemplo 546

Foi adicionada oxona (1,2 g), em porções, a uma solução, mantida sob agitação, do Exemplo 576 (0,1 g) em *N,N*-dimetilformamida (6 mL). A solução foi agitada, à temperatura ambiente, sob azoto, durante 2 h e, depois, desactivada com uma solução de sulfito de sódio (3 g) em água (30 mL). A mistura foi diluída com água (25 mL) e extraída com acetato de etilo (4 × 50 mL) e as camadas orgânicas reunidas foram lavadas com água (2 × 50 mL) e solução aquosa saturada de cloreto de sódio (50 mL), secas sobre sulfato de magnésio e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado utilizando HPLC preparativa dirigida por massa (Método C) para dar Exemplo 546 como um sólido amarelo (0,010 g) e Exemplo 547 como um sólido amarelo (0,041 g).

Exemplo 546: LC/MS  $T_r$  2,57 min,  $m/z$  520  $[MH^+]$

Exemplo 547: LC/MS  $T_r$  2,12 min,  $m/z$  504  $[MH^+]$

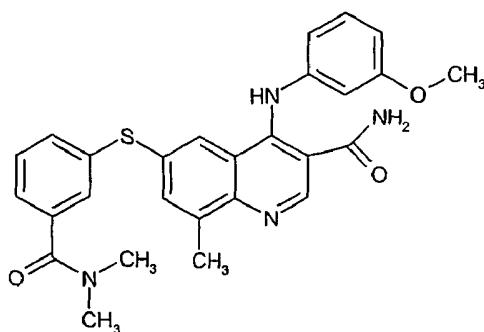
**Exemplo 586.** Cloridrato de 8-metil-4-[(3-metil-5-isoxazolil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida



A uma suspensão, mantida sob agitação, de hidreto de sódio (0,008 g; dispersão a 60% em óleo mineral) em *N,N*-dimetilformamida seca (1 mL) foi adicionada [(3-metil-5-isoxazolil)metil]amina (disponível de Aldrich) (0,020 g) e a mistura foi aquecida a 80 °C, durante 30 min. Foi adicionada uma suspensão do Intermediário 33 (0,020 g) em *N,N*-dimetilformamida seca (0,5 mL) e a mistura foi aquecida a 80 °C, durante 3 h. A mistura foi desactivada pela adição, gota a gota, de etanol (0,1 mL). A mistura foi carregada num cartucho de 2 g de SCX, lavada com metanol e o produto eluído com amónia "880" a 10% em metanol. O solvente foi eliminado *in vacuo* e o resíduo purificado por HPLC preparativa dirigida por massa (Método C) para dar o composto em epígrafe como um sólido amarelo pálido (0,009 g)

LC/MS  $T_r$  2,23 min,  $m/z$  361  $[MH^+]$

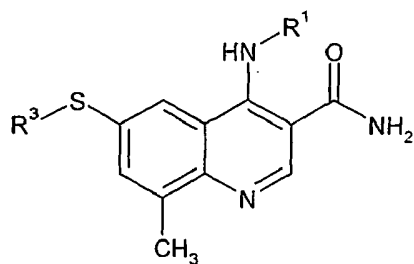
**Exemplo 544.** 6-({3-[(Dimetilamino)carbonil]fenil}tio)-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolinacarboxamida



Uma mistura, mantida sob agitação, do Intermediário 45 (50 g), Intermediário 28 (40 g) e carbonato de potássio (40 g) em 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidinona (500 mL) foi purgada de ar (por evacuação do recipiente e reenchimento com azoto, três vezes) e deixada, sob azoto. Foi adicionado iodeto de cobre (I) (5 g) e a mistura foi aquecida, a 90 °C, durante 23 h. A mistura foi arrefecida até 20 °C e vertida para água (2,5 L). O sólido precipitado foi filtrado, lavado com água e seco parcialmente por sucção. O sólido húmido foi dissolvido em clorofórmio (4 L) e lavado com solução de hidróxido de sódio 1 N (1 L), seguida de água (2 × 1 L) e solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1 L). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e o solvente evaporado para deixar um sólido pegajoso. O sólido foi cristalizado de etanol quente (650 mL) para dar o composto em epígrafe como um sólido (45,1 g).

LC/MS T<sub>r</sub> 2,60 min m/z 487 [MH<sup>+</sup>].

Os seguintes foram preparados de um modo semelhante:



| Nº<br>Ex.<br>(a) | R <sup>1</sup> NH- | R <sup>3</sup> S- | Material de<br>Partida | Método de<br>isolamento<br>(b) | LCMS<br>MH <sup>+</sup> | LCMS<br>T <sub>r</sub> (min) |
|------------------|--------------------|-------------------|------------------------|--------------------------------|-------------------------|------------------------------|
| 562              |                    |                   | Intermediário<br>45    | (I)                            | 417                     | 2,27                         |
| 573<br>HCl       |                    |                   | Intermediário<br>35    | (II)                           | 435                     | 2,56                         |
| 574              |                    |                   | Intermediário<br>36    | (III)                          | 487                     | 2,86                         |

(a) Forma de sal: HCl = cloridrato

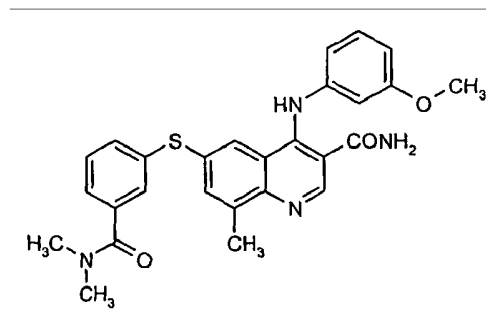
(b) Método de isolamento:

(I) Processamento aquoso seguido de trituração com éter e filtração.

(II) HPLC preparativa dirigida por massa (Método C).

(III) Trituração com éter e filtração.

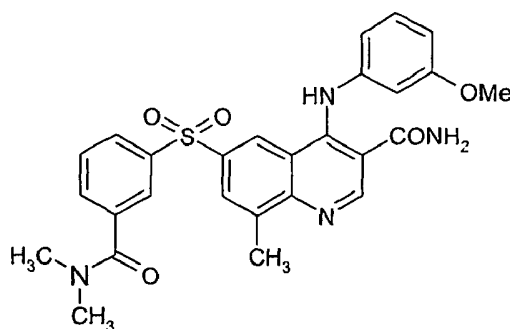
**Exemplo 544.** 6-({3-[(Dimetilamino)carbonil]fenil}tio)-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolinacarboxamida (síntese alternativa)



O Intermediário 45 (5,0 g), Intermediário 28 (2,89 g), iodeto de cobre (0,506 g) e carbonato de potássio (2,94 g) foram adicionados a 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU, 25 mL) e a pasta resultante, mantida sob agitação, foi aquecida a 100 °C, sob azoto. A mistura foi agitada a 100 °C, durante 7 h, deixada arrefecer até à temperatura ambiente e agitada, dum dia para o outro. Foram adicionadas DMPU (20 mL) e água (80 mL) contendo piridina (0,43 mL) e a pasta foi aquecida a 100 °C. À solução resultante foram adicionados núcleos de cristalização do Exemplo 544 e esta é agitada durante 1 h, a 100 °C. A suspensão foi arrefecida gradualmente ao longo de 6 h, deixando o produto cristalizar. O produto foi isolado por filtração, lavado com água (2 x 50 mL) e seco a 40 °C *in vacuo* para dar o composto em epígrafe como um sólido amarelo pálido (3,9 g).

LC/MS T<sub>r</sub> 2,58 min *m/z* 487 [MH<sup>+</sup>].

**Exemplo 478.** 6-({3-[(Dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolinacarboxamida (síntese alternativa)



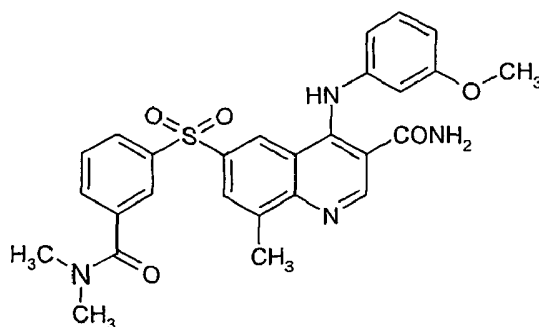
A uma solução de Exemplo 544 (29 g) em *N,N*-dimetilformamida (290 mL), arrefecida num banho de água, foi adicionada oxona (87 g), em porções, ao longo de 10 min. A mistura foi agitada durante 2 h, vertida, em seguida, para uma solução fria (5 °C) de metabissulfito de sódio (45 g) em água (2 L). Depois de agitar durante 35 min, a mistura foi extraída com clorofórmio (2 L + 3 × 800 mL). Os extractos de clorofórmio reunidos foram lavados com água (3 × 600 mL) e as lavagens aquosas foram extraídas com clorofórmio (600 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas sobre sulfato de sódio e o solvente evaporado, para deixar um sólido que foi seco *in vacuo*, a 40 °C, durante 3 dias proporcionando o composto em epígrafe (27,8 g).

LC/MS  $T_r$  2,62 min  $m/z$  519  $[MH^+]$ .

O sólido foi cristalizado de etanol quente contendo 20% de água (5 L), para dar o composto em epígrafe (20,2 g).

LC/MS  $T_r$  2,62 min  $m/z$  519  $[MH^+]$ .

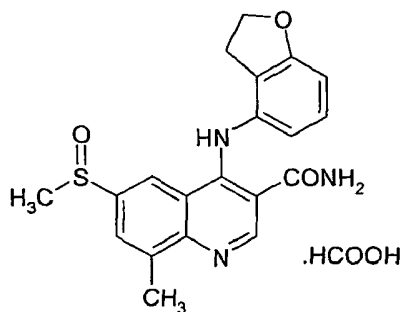
**Exemplo 478.** 6-({3-[(Dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolinacarboxamida (processo alternativo)



A uma solução do Exemplo 544 (3,5 g) em ácido acético glacial (18 mL) e água (3,5 mL) foi adicionada oxona (5,76 g) em porções ao longo de 15 min. A mistura foi agitada durante 1,5 h a 20 °C e o excesso de oxona desactivado com uma solução de sulfito de sódio (0,545 g) em água (3,5 mL). A mistura foi diluída com ácido acético glacial (11 mL) e água (21 mL), aquecida a 90°, tratada, gota a gota, ao longo de 30 min com hidróxido de sódio aquoso 2 M (20 mL) e arrefecida até 25 °C ao longo de 30 min. O precipitado resultante foi recolhido por filtração, lavado com água (25 mL × 3) e seco *in vacuo* para dar o composto em epígrafe como um sólido amarelo pálido (3,0 g).

LC/MS T<sub>r</sub> 2,54 min *m/z* 519 [MH<sup>+</sup>].

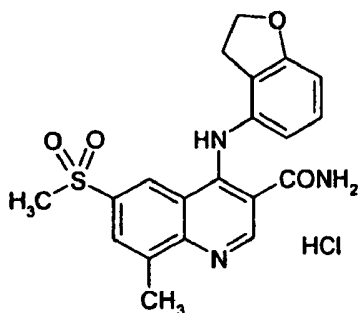
**Exemplo 588.** Sal de formato de 4-(2,3-di-hidro-1-benzofurano-4-ilamino)-8-metil-6-(metilsulfinil)-3-quinolinacarboxamida



A uma suspensão do Exemplo 577 (0,04 g) em metanol (10 mL) foi adicionado periodato de sódio (0,023 g) em água (0,2 mL). A mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 4 dias e os solventes evaporada *in vacuo*. O resíduo foi purificado utilizando HPLC preparativa dirigida por massa (Método A) para dar o composto em epígrafe como um sólido amarelo (0,017 g).

LC/MS  $T_r$  2,0 min,  $m/z$  382  $[MH^+]$

**Exemplo 307.** Cloridrato de 4-(2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida (síntese alternativa)

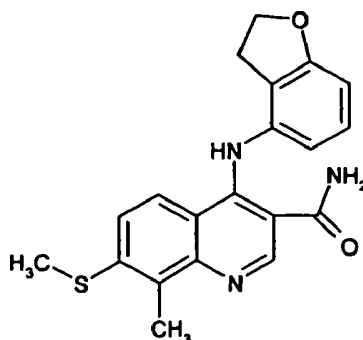


A uma solução do Exemplo 577 (0,04 g) em *N,N*-dimetilformamida (1 mL) foi adicionada oxona (0,337 g). A

mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 18 h e desactivada pela adição de solução de sulfito de sódio a 10% (15 mL). A mistura foi extraída com acetato de etilo (50 mL) e a camada orgânica seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e evaporada *in vacuo*. O resíduo foi purificado utilizando HPLC preparativa dirigida por massa (Método C) para dar o composto em epígrafe como um sólido amarelo (0,018 g).

LC/MS  $T_r$  2,2 min,  $m/z$  398  $[\text{MH}^+]$

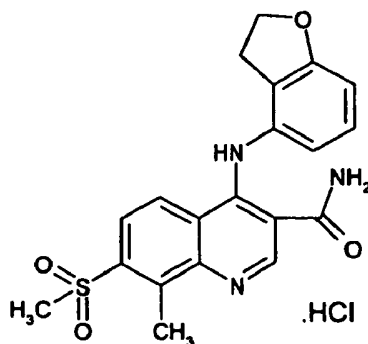
**Exemplo de Referência 688.** 4-(2,3-Di-hidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-7-(metiltio)-3-quinolinacarboxamida



Uma mistura, mantida sob agitação, do Intermediário 104 (0,50 g), metanotiolato de sódio (0,35 g), carbonato de potássio (0,43 g) e iodeto de cobre (I) (0,025 g) em *N,N*-dimetilformamida seca (3 mL) foi aquecida a 100°, sob azoto, durante 18 h. A mistura foi arrefecida, vertida para água (50 mL) e agitada durante 15 min. O material sólido foi filtrado, seco *in vacuo* a 80°, durante 2 h e fervido em etanol:água 15:1 (50 mL) durante 30 min. O material insolúvel foi eliminado por filtração e o filtrado evaporado até à secura para dar o composto em epígrafe como um sólido amarelo pálido (0,163 g).

LC/MS T<sub>r</sub> 2,40 min *m/z* 366 [MH<sup>+</sup>]

**Exemplo de Referência 548.** Cloridrato de 4-(2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-7-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida



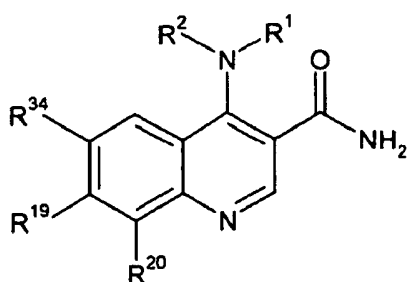
O Exemplo 548 foi preparado a partir do Exemplo 688, por um método semelhante ao Exemplo 129, mas sem a adição de anisole à mistura reaccional, utilizando *N,N*-dimetilformamida: água 10:1 como solvente e purificando por HPLC preparativa dirigida por massa (método C).

LC/MS T<sub>r</sub> 2,50 min *m/z* 398 [MH<sup>+</sup>]

Lisboa, 8 de Maio de 2008

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável:



(I)

em que:

R<sup>1</sup> é

alquilo C<sub>1-6</sub>;

cicloalquiloC<sub>3-7</sub> ou cicloalquilC<sub>3-7</sub>(alquilC<sub>1-4</sub>)-, em que o cicloalquiloC<sub>3-7</sub> está, opcionalmente, substituído com um ou mais substituintes seleccionados de =O e OH;

cicloalquiloC<sub>4-7</sub> fundido com um anel arilo;

Arilo ou aril(alquilC<sub>1-6</sub>)-, em que o arilo está, opcionalmente, substituído com um ou mais substituintes seleccionados de alquiloC<sub>1-6</sub>, alquilC<sub>1-6</sub>CONR<sup>6</sup>-, alquilC<sub>1-6</sub>CO-, halogéneo, -CF<sub>3</sub>,

$-(\text{CH}_2)_m\text{OH}$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $\text{alcoxiC}_{1-6}-$ ,  $\text{alcoxiC}_{1-6}(\text{alquilC}_{1-4})-$ ,  
 $\text{alcoxiC}_{1-6}\text{alcoxiC}_{2-6}-$ ,  $\text{alcoxiC}_{1-6}\text{carbonilo}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $\text{R}^4\text{R}^5\text{NCO}$ ,  
 $\text{R}^7\text{R}^8\text{N}-$ ,  $\text{R}^9\text{R}^{10}\text{NCONR}^{11}-$ ,  $\text{HO}(\text{CH}_2)_{2-6}\text{O}-$ ,  $\text{R}^{12}\text{R}^{13}\text{NSO}_2(\text{CH}_2)_m-$ ,  
 $(4\text{-morfolinil})\text{alcoxiloC}_{2-6}$ ,  $-\text{NR}^{14}\text{SO}_2\text{alquiloC}_{1-6}$ ,  
 $\text{ariloxilo}$ ,  $\text{heteroarilo}$  (opcionalmente substituído com  
 $\text{alquiloC}_{1-6}$ ),  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{R}^{21}\text{R}^{22}\text{N}(\text{alquilC}_{1-4})-$ ,  
 $\text{alcoxiC}_{1-6}\text{CONR}^{23}(\text{CH}_2)_m-$ ,  $\text{arilo}$  (opcionalmente substituído  
 com  $\text{alquiloC}_{1-6}$ );

Arilo fundido com um anel cicloalquiloC<sub>4-7</sub> em que o  
 anel cicloalquilo está, opcionalmente, substituído com  
 um ou mais =O;

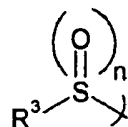
Arilo fundido com um anel heterociclilo em que o anel  
 heterociclilo está, opcionalmente, substituído com um  
 ou mais substituintes seleccionados de =O,  
 $-\text{COalquiloC}_{1-4}$ ,  $\text{alquiloC}_{1-4}$ ;

Heteroarilo ou heteroaril( $\text{alquilC}_{1-6}$ )-, em que o  
 heteroarilo está, opcionalmente, substituído com um ou  
 mais substituintes seleccionados de:  $\text{alquiloC}_{1-6}$ ,  
 $\text{aril}(\text{alquiloC}_{1-4})$ ,  $\text{alcoxiloC}_{1-6}$ , halogéneo,  $\text{alcoxiC}_{1-6}\text{CO}$ ;  
 ou

Heterociclilo opcionalmente fundido com um anel arilo  
 ou heteroarilo.

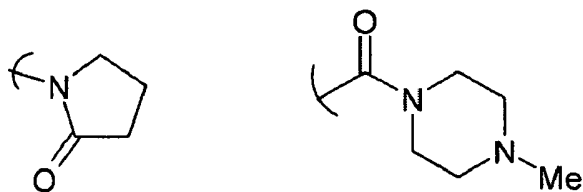
$\text{R}^2$  é hidrogénio ou  $\text{alquiloC}_{1-6}$ ;

$\text{R}^{34}$  é um grupo de fórmula:



em que  $R^3$  é

alquilo $C_{1-6}$ , opcionalmente, substituído com um ou mais substituintes seleccionados de  $-OH$ ,  $-NR^{16}COR^{15}$ ,  $-NR^{17}R^{18}$ ,  $-CO_2R^{24}$ , alcoxio $C_{1-6}CONR^{25}-$ ,  $-CONR^{26}R^{27}$ , alcoxio $C_{1-6}-$ , alquilo $C_{1-6}SO_2NR^{33}-$  ou um grupo possuindo uma das seguintes fórmulas estruturais;



cicloalquilo $C_{3-7}$ ;

Arilo ou aril(alquilo $C_{1-6}$ )-, em que o arilo está, opcionalmente, substituído com um ou mais substituintes seleccionados de alquilo $C_{1-6}-$ , halogéneo-, alcoxio $C_{1-6}-$ ,  $-CO_2R^{28}$ ,  $-CH_2CO_2H$ ,  $-OH$ , arilo (opcionalmente substituído com um grupo alcoxilo $C_{1-6}$ ), heteroarilo,  $-CONR^{29}R^{30}$ , cicloalcoxilo $C_{3-7}$ , cicloalquilo $C_{3-7}$ (alcoxio $C_{1-6}$ )-,  $-CF_3$ ;

Heteroarilo ou heteroaril(alquilo $C_{1-6}$ )-, em que o heteroarilo está, opcionalmente, substituído com um ou mais grupos alquilo $C_{1-6}$  ou  $-CONR^{29}R^{30}$ ; ou

Heterociclilo, o qual está, opcionalmente, substituído com um ou mais substituintes seleccionados de

alquilC<sub>1-6</sub>-, alquilC<sub>1-6</sub>CO-, cicloalquilC<sub>3-7</sub>CO-, heteroarilCO- (opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquilC<sub>1-4</sub>)-, alcoxiC<sub>1-6</sub>CO-, arilCO-, R<sup>31</sup>R<sup>32</sup>NCO-, alquilC<sub>1-6</sub>SO<sub>2</sub>-, arilSO<sub>2</sub>-, -heteroarilSO<sub>2</sub> (opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquiloC<sub>1-4</sub> ou alquilC<sub>1-4</sub>CONH-)

o heterociclilo é ligado à unidade S(=O)<sub>n</sub> através de um átomo de carbono.

m é 0-6

n é 0, 1 ou 2;

R<sup>19</sup> é hidrogénio ou alquiloC<sub>1-6</sub>:

R<sup>20</sup> é hidrogénio, alquiloC<sub>1-6</sub>, halogéneo ou alcoxiC<sub>1-6</sub>;

R<sup>4-18</sup>, R<sup>21-25</sup>, R<sup>28</sup> e R<sup>31-33</sup> representam todos independentemente H, alquiloC<sub>1-6</sub>;

R<sup>26</sup> e R<sup>27</sup> representam independentemente H, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquiloC<sub>3-7</sub> ou heterociclilo;

R<sup>29</sup> e R<sup>30</sup> representam independentemente H, alquiloC<sub>1-6</sub>, opcionalmente, substituído com OH;

R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, podem formar um anel heterociclilo;

R<sup>9</sup> e R<sup>10</sup> em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, podem formar um anel heterociclilo;

R<sup>17</sup> e R<sup>18</sup> em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, podem formar um anel heterociclilo tal como morfolina;

R<sup>21</sup> e R<sup>22</sup>, em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, podem formar um anel heterociclilo;

R<sup>26</sup> e R<sup>27</sup>, em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, podem formar um anel heterociclilo;

R<sup>29</sup> e R<sup>30</sup>, em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, podem formar um anel heterociclilo tal como morfolina;

R<sup>31</sup> e R<sup>32</sup>, em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, podem formar um anel heterociclilo.

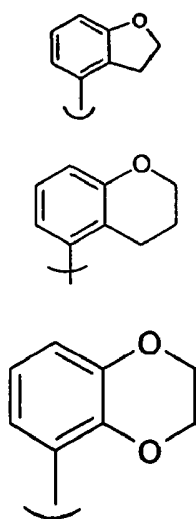
2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R<sup>1</sup> é seleccionado de

Arilo, opcionalmente, substituído com um ou mais substituintes seleccionados de alquiloC<sub>1-6</sub>, halogéneo, alcoxiC<sub>1-6</sub>-, -CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(OH), alquilC<sub>1-6</sub>CO-;

Arilo fundido com um anel heterociclilo,

Heteroarilo, opcionalmente, substituído com um ou mais substituintes seleccionados de: alquiloC<sub>1-6</sub>, halogéneo ou grupos alcoxiC<sub>1-6</sub>.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, em que  $R^1$  é seleccionado de benzotiazolilo, benzimidazolilo, indazolilo, piridilo e pirazolilo.
4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que  $R^1$  é seleccionado de



5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que  $R^1$  é seleccionado de

Arilo, opcionalmente, substituído com um ou mais substituintes seleccionados de: metilo, flúor, cloro, -CN, -OMe, -OH, COMe

Heteroarilo, opcionalmente, substituído com um ou mais grupos metilo etilo, flúor, cloro ou metoxilo.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que  $R^1$  é seleccionado de 3-(metiloxi)fenilo, 3-metilfenilo, 3-cianofenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-fluoro-3-(metiloxi)fenilo, 3-acetilfenilo,

4-hidroxi-3-(metiloxi)fenilo, 2-fluoro-3-clorofenilo,  
 2,3-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 1-metil-1H-  
 benzimidazolil-6-ilo, 1-metil-1H-indazol-8-ilo,  
 5-(metiloxi)-3-piridinilo, 3-piridinilo, 1-etil-1H-pirazol-  
 5-ilo, 5-metil-3-piridinilo, 1,3-benzotiazol-6-ilo,  
 5-fluoro-3-piridinilo, 5-cloro-3-piridinilo.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que  $R^2$  é hidrogénio.
8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que  $R^3$  é seleccionado de:

alquilo  $C_{1-6}$  o qual está, opcionalmente, substituído com um ou mais substituintes seleccionados de

$-NR^{16}COR^{15}$ ;  $-CONR^{26}R^{27}$ ,

cicloalquilo $C_{3-7}$ ;

Arilo, opcionalmente, substituído com um ou mais substituintes seleccionados de alquil $C_{1-6}-$ , alcoxi $C_{1-6}-$ ,  $CONR^{29}R^{30}$ ;

Heterociclilo, o qual está, opcionalmente, substituído com um ou mais substituintes seleccionados de alquil $C_{1-6}CO-$ , cicloalquil $C_{3-7}CO-$ , heteroaril $CO-$ .

9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que  $R^3$  é seleccionado de metilo etilo, n-propilo, *terc*-butilo, isopropilo,  $MeCONH(CH_2)_2-$ ,  $Me_2NCO(CH_2)_2-$  ;

Ciclopentilo;

Arilo, opcionalmente, substituído com um ou mais grupos metoxilo, metilo,  $-\text{CONMe}_2$ ;

Heterociclilo, o qual está, opcionalmente, substituído com um ou mais substituintes seleccionados de  $\text{MeCO}-$ ,  $\text{ciclopropilCO}$ ,  $2\text{-fúrilCO}-$ .

10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que  $\text{R}^3$  é 4-(metiloxi)fenilo, fenilo, 3-[(dimetilamino)carbonil]fenilo, 4-metilfenilo, 3,4-bis(metiloxi)fenilo, 3,4,5-tris(metiloxi)fenilo, 3-(etiloxi)fenilo.
11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que  $\text{R}^3$  é um grupo piperidinilo substituído com um ou mais substituintes seleccionados de  $\text{MeCO}-$ ,  $\text{ciclopropilCO}$ ,  $2\text{-fúrilCO}-$ .
12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que  $\text{R}^3$  é 1-acetil-4-piperidinilo, 1-(2-furanilcarbonil)-4-piperidinilo ou 1-(ciclopropilcarbonil)-4-piperidinilo.
13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que  $\text{R}^{20}$  é hidrogénio, metilo etilo, flúor ou cloro.
14. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que  $n$  é 2.

15. Composto de acordo com a reivindicação 1, o qual é

4-[(3-metilfenil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida,  
4-[(3-cianofenil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida,  
4-(2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-ilamino)-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida,  
4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida,  
4-{[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino}-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida,  
4-[(3-clorofenil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida,  
4-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-6-(fenilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida,  
4-[(1-metil-1H-benzimidazol-6-il)amino]-6-(fenilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida,  
4-[(3-cianofenil)amino]-6-(fenilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida,  
4-(2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-ilamino)-6-(fenilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida,  
4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-(fenilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida,  
6-(ciclopentilsulfonil)-4-[(3-fluorofenil)amino]-3-quinolinacarboxamida,  
4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-quinolinacarboxamida,  
6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolinacarboxamida,  
6-{[2-(acetilamino)etil]sulfonil}-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolinacarboxamida.

6-[(1,1-dimetiletil)tio]-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolinacarboxamida,  
 6-{[2-(acetilamino)etil]tio}-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolinacarboxamida,  
 4-[(1-metil-1H-indazol-6-il)amino]-6-(fenilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida,  
 4-{[4-hidroxi-3-(metiloxi)fenil]amino}-6-(fenilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida,  
 4-[(3-acetilfenil)amino]-6-(fenilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida,  
 8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-(fenilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida,  
 4-{[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino}-8-metil-6-(fenilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida,  
 7-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida,  
 8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-quinolinacarboxamida,  
 4-(2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-quinolinacarboxamida,  
 4-[(3-acetilfenil)amino]-8-metil-6-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-quinolinacarboxamida  
 8-metil-4-[(1-metil-1H-indazol-6-il)amino]-6-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-quinolinacarboxamida  
 4-(2,3-di-hidro-1,4-benzodioxin-5-ilamino)-8-metil-8-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-quinolinacarboxamida  
 4-[(3-clorofenil)amino]-8-metil-6-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-quinolinacarboxamida  
 4-[(3-cianofenil)amino]-8-metil-6-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-quinolinacarboxamida  
 4-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-8-metil-6-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-quinolinacarboxamida

4-[(3-fluorofenil) amino]-8-metil-6-{[4-(metiloxi) fenil] sulfonil}-3-quinolinacarboxamida  
 4-(2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-[(4-metilfenil) sulfonil]-3-quinolinacarboxamida  
 8-metil-4-[(1-metil-1H-indazol-6-il) amino]-6-[(4-metilfenil) sulfonil]-3-quinolinacarboxamida  
 8-metil-4-{[3-(metiloxi) fenil] amino}-6-[(4-metilfenil) sulfonil]-3-quinolinacarboxamida  
 4-{[4-fluoro-3-(metiloxi) fenil] amino}-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida  
 8-metil-4-[(1-metil-1H-indazol-6-il) amino]-6-(fenilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida  
 4-(2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida  
 8-metil-6-(metilsulfonil)-4-(3-piridinilamino)-3-quinolinacarboxamida  
 8-metil-4-[(1-metil-1H-indazol-6-il) amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida  
 4-[(3-fluorofenil) amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida  
 4-[(3-cianofenil) amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida  
 4-[(1-etil-1H-pirazol-5-il) amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida  
 8-metil-4-{[5-(metiloxi)-3-piridinil] amino}-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida  
 8-metil-4-[(5-metil-3-piridinil) amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida  
 8-cloro-4-[(3-metilfenil) amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida  
 8-cloro-4-{[4-fluoro-3-(metiloxi) fenil] amino}-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida

B-cloro-4-(2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-ilamino)-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida  
 8-cloro-4-[(3-cianofenil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida  
 8-cloro-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida  
 8-cloro-4-[(1-metil-1*H*-indazol-6-il)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida  
 3-[(3-(aminocarbonil)-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-quinolinil)sulfonil]benzoato de metilo  
 6-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolinacarboxamida  
 cloridrato de 8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-{[3,4,5-tris(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-quinolinacarboxamida  
 6-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolinacarboxamida  
 6-{[3-(etiloxi)fenil]sulfonil}-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolinacarboxamida  
 6-{[2-(acetilamino)etil]sulfonil}-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolinacarboxamida,  
 6-({3-[(dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolinacarboxamida,  
 6-({3-[(dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolinacarboxamida,  
 4-[(3-cianofenil)amino]-6-({3-[(dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-8-metil-3-quinolinacarboxamida,  
 6-({3-[(dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-8-metil-4-[(1-metil-1*H*-benzimidazol-6-il)amino]-3-quinolinacarboxamida

4-(2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-ilamino)-6-({3-  
 [(dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-8-metil-3-  
 quinolinacarboxamida  
 6-[(1-acetil-4-piperidinil)sulfonil]-4-{{3-  
 (metiloxi)fenil}amino}-3-quinolinacarboxamida  
 6-{{1-(2-furanilcarbonil)-4-piperidinil}sulfonil}-8-metil-  
 4-{{3-(metiloxi)fenil}amino}-3-quinolinacarboxamida  
 4-[(3-cianofenil)amino]-6-{{1-(2-furanilcarbonil)-4-  
 piperidinil}sulfonil}-8-metil-3-quinolinacarboxamida  
 6-{{1-(ciclopropilcarbonil)-4-piperidinil}sulfonil}-8-  
 metil-4-{{3-(metiloxi)fenil}amino}-3-quinolinacarboxamida  
 4-(2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-ilamino)-6-{{1-(2-  
 furanilcarbonil)-4-piperidinil}sulfonil}-8-metil-3-  
 quinolinacarboxamida  
 6-{{1-(ciclopropilcarbonil)-4-piperidinil}sulfonil}-4-(2,3-  
 di-hidro-1-benzofurano-4-ilamino)-8-metil-3-  
 quinolinacarboxamida  
 6-[(1-acetil-4-piperidinil)sulfonil]-4-{{4-fluoro-3-  
 (metiloxi)fenil}amino}-8-metil-3-quinolinacarboxamida  
 4-(2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-{{2-  
 [(metilsulfonil)amino]etil}sulfonil}-3-quinolinacarboxamida  
 6-{{1-(2-furanilcarbonil)-4-piperidinil}sulfonil}-8-metil-  
 4-[(1-metil-1*H*-benzimidazol-6-il)amino]-3-  
 quinolinacarboxamida  
 6-{{3-(dimetilamino)-3-oxopropil}sulfonil}-4-{{4-fluoro-3-  
 (metiloxi)fenil}amino}-8-metil-3-quinolinacarboxamida  
 4-[(2,3-difluorofenil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-  
 quinolinacarboxamida  
 4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-  
 3-quinolinacarboxamida  
 4-[(3,5-difluorofenil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-  
 quinolinacarboxamida

4-[(5-fluoro-3-piridinil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-  
 3-quinolinacarboxamida  
 4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-  
 quinolinacarboxamida  
 cloridrato de 6-({5-[(dimetilamino)carbonil]-3-  
 piridinil}sulfonil)-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-  
 quinolinacarboxamida  
 8-metil-6-[(1-metiletil)sulfonil]-4-(3-piridinilamino)-3-  
 quinolinacarboxamida  
 6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-8-metil-4-(3-piridinilamino)-  
 3-quinolinacarboxamida  
 4-[(1-etil-1H-pirazol-5-il)amino]-8-metil-6-[(1-  
 metiletil)sulfonil]-3-quinolinacarboxamida  
 6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-4-[(1-etil-1H-pirazol-5-  
 il)amino]-8-metil-3-quinolinacarboxamida  
 4-(3,4-di-hidro-2H-cromen-5-ilamino)-8-metil-6-  
 (metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida  
 4-(2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-  
 (metilsulfinil)-3-quinolinacarboxamida  
 4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-6-[(1,1-  
 dimetiletil)sulfonil]-3-quinolinacarboxamida  
 8-etil-4-{[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino}-6-  
 (metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida  
 8-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-  
 quinolinacarboxamida  
 4-[(3-cianofenil)amino]-8-etil-6-(metilsulfonil)-3-  
 quinolinacarboxamida  
 8-etil-4-[(1-metil-1H-indazol-6-il)amino]-6-  
 (metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida  
 4-(2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-etil-6-  
 (metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida

8-etil-6-(metilsulfonil)-4-(3-piridinilamino)-3-quinolinacarboxamida  
 4-(2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-fluoro-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida  
 8-cloro-4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-6-(etilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida  
 8-cloro-4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-6-(propilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida  
 8-cloro-4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-quinolinacarboxamida  
 8-cloro-4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-3-quinolinacarboxamida  
 4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-8-metil-6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-quinolinacarboxamida  
 6-(etilsulfonil)-4-[(5-fluoro-3-piridinil)amino]-8-metil-3-quinolinacarboxamida  
 6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-4-[(5-fluoro-3-piridinil)amino]-8-metil-3-quinolinacarboxamida  
 8-cloro-4-[(5-fluoro-3-piridinil)amino]-6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-quinolinacarboxamida  
 8-cloro-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-4-[(5-fluoro-3-piridinil)amino]-3-quinolinacarboxamida  
 4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-6-(etilsulfonil)-8-metil-3-quinolinacarboxamida  
 4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-8-metil-6-(propilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida  
 4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-8-metil-3-quinolinacarboxamida

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

16. Composto de acordo com a Reivindicação 1, o qual é

4-(2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida

8-metil-4-[(1-metil-1*H*-indazol-6-il) amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida,

4-[(3-cianofenil) amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida,

8-metil-4-[(5-metil-3-piridinil) amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida

4-[(3,5-difluorofenil) amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida

4-[(1-etil-1*H*-pirazol-5-il) amino]-8-metil-6-[(1-metiletil) sulfonil]-3-quinolinacarboxamida

6-[(1,1-dimetiletil) sulfonil]-4-[(5-fluoro-3-piridinil) amino]-8-metil-3-quinolinacarboxamida

8-cloro-6-[(1,1-dimetiletil) sulfonil]4-[(5-fluoro-3-piridinil) amino]-3-quinolinacarboxamida

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

17. Composto de acordo com a Reivindicação 1, o qual é

6-({3-[(dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-8-metil-4-  
{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolinacarboxamida

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

18. Composto de fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17 ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para utilização em terapia médica.

19. Composto de acordo com a reivindicação 17 para utilização no tratamento de doenças inflamatórias e/ou alérgicas.

20. Formulação farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I) de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 17 ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável e, opcionalmente, um ou mais de outros ingredientes terapêuticos.

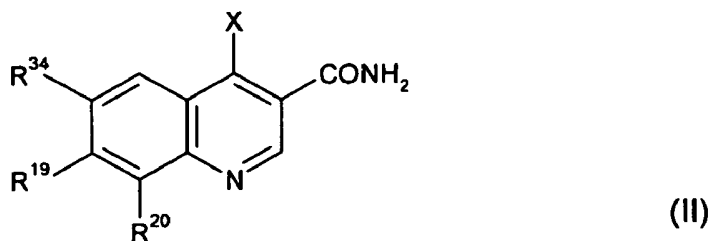
21. Associação compreendendo um composto de fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17 ou um sal farmaceuticamente aceitável e um ou mais de outros ingredientes terapêuticos.

22. Utilização de um composto de fórmula (I) de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 17 ou um seu sal farmaceuticamente aceitável no fabrico de um medicamento para a profilaxia ou tratamento de asma, bronquite crónica enfisema, dermatite atópica, urticária, rinite alérgica (sazonal ou perene), rinite vasomotora, polipos nasais, conjuntivite alérgica, conjuntivite vernal, conjuntivite

ocupacional, conjuntivite infecciosa, síndromes eosinófilas, granuloma eosinófilo, psoríase, artrite reumatóide, doença pulmonar obstrutiva crónica (COPD) incluindo bronquite crónica e enfisema, choque séptico, colite ulcerosa, doença de Crohn, lesão de reperfusão do miocárdio e cérebro, glomerulonefrite crónica, choque endotóxico, síndrome da insuficiência respiratória do adulto esclerose múltipla ou deterioração da memória (incluindo doença de Alzheimer).

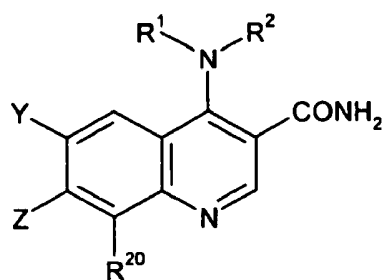
23. Processo de preparação de um composto de fórmula (I) como reivindicado na reivindicação 1, processo esse que compreende:

(i) tratar um composto de fórmula II:



em que  $R^{34}$ ,  $R^{19}$  e  $R^{20}$  são como definidos na reivindicação 1 e X representa um átomo de halogéneo, com uma amina de fórmula  $R^1R^2NH$  em que  $R^1$  e  $R^2$  são como definidos na reivindicação 1 ou estão adequadamente protegidos;

(ii) quando  $n = 0$ , tratar um composto de fórmula (III):



(III)

em que  $R^1$ ,  $R^2$  e  $R^{20}$  são como definidos na reivindicação 1 e Z representa hidrogénio, alquilo $C_{1-6}$  ou halogéneo, por exemplo, cloro, e Y representa hidrogénio, cloro, bromo ou iodo, com um tiol de fórmula  $R^3SH$  ou o seu sal de sódio,  $R^3SNa$  em que  $R^3$  é como definido na reivindicação 1, com a condição de que, pelo menos, um de Y e Z represente halogéneo;

(iii) desprotecção de derivados protegidos de compostos de fórmula (I).

Lisboa, 8 de Maio de 2008