

(22) Data de pedido: **2005.06.24**

(30) Prioridade(s): **2004.06.24 US 582676 P**
2004.11.22 US 630127 P
2004.12.13 US 635674 P
2005.03.03 US 658219 P
2005.03.11 US 661311 P

(43) Data de publicação do pedido: **2007.04.18**

(45) Data e BPI da concessão: **2015.01.07**
083/2015

(73) Titular(es):

VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
50 NORTHERN AVENUE BOSTON,
MASSACHUSETTS 02210 **US**

(72) Inventor(es):

PETER D. J. GROOTENHUIS **US**
JINGLAN ZHOU **US**
SARAH S. HADIDA RUAH **US**
ANNA R. HAZLEWOOD **US**
FREDRICK F. VAN GOOR **US**

(74) Mandatário:

LUÍSA MARIA FERREIRA GUERREIRO
RUA RAUL PROENÇA, 3 2820-478 CHARNECA DA
CAPARICA **PT**

(54) Epígrafe: **MODULADORES DE TRANSPORTADORES DE CASSETE DE LIGAÇÃO DE ATP**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A MODULADORES DE TRANSPORTADORES DE CASSETE DE LIGAÇÃO DE ATP OU OS SEUS FRAGMENTOS, INCLUINDO CYSTIC FIBROSIS TRANSMEMBRANE CONDUCTANCE REGULATOR (ABC), SUAS COMPOSIÇÕES E MÉTODOS. A PRESENTE INVENÇÃO TAMBÉM SE REFERE A MÉTODOS DE TRATAMENTO DE DOENÇAS MEDIADAS POR TRANSPORTADORES ABC QUE UTILIZAM ESSES MODULADORES.

RESUMO

MODULADORES DE TRANSPORTADORES DE CASSETE DE LIGAÇÃO DE ATP

A presente invenção refere-se a moduladores de transportadores de cassete de ligação de ATP ou os seus fragmentos, incluindo Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator ("ABC"), suas composições e métodos. A presente invenção também se refere a métodos de tratamento de doenças mediadas por transportadores ABC que utilizam esses moduladores.

DESCRIÇÃO

MODULADORES DE TRANSPORTADORES DE CASSETE DE LIGAÇÃO DE ATP

CAMPO TÉCNICO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a moduladores de transportadores da cassete de ligação a ATP ("ABC") ou os seus fragmentos, incluindo Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator ("CFTR"), e suas composições. A presente invenção também se refere a métodos de tratamento de doenças mediadas por transportadores ABC que utilizam esses moduladores.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Os transportadores ABC são uma família de proteínas de membrana transportadoras que regulam o transporte de uma grande variedade de agentes farmacológicos, fármacos potencialmente tóxicos e xenobióticos, bem como aniões. Os transportadores ABC são proteínas da membrana homólogas que ligam e usam adenosina trifosfato celular (ATP) para as suas atividades específicas. Alguns desses transportadores foram descobertos como proteínas de resistência a multidrogas (como a glicoproteína MDR1-P, ou a proteína de resistência a múltiplos fármacos MRP1), defendendo as células cancerosas malignas contra agentes quimioterapêuticos. Até à data, foram identificados 48 transportadores ABC e agrupados em sete famílias com base na sua identidade de sequência e função.

Transportadores ABC regulam uma variedade de funções fisiológicas importantes dentro do corpo e fornecem defesa contra compostos ambientais nocivos. Devido a isto, representam alvos potenciais de fármacos importantes para o tratamento de doenças associadas com defeitos no

transportador, prevenção do transporte do fármaco para fora da célula alvo, e intervenção em outras doenças em que a modulação da atividade do transportador ABC pode ser benéfica.

Um membro da família do transportador ABC comumente associada à doença é o canal de aniões mediado por cAMP/ATP, CFTR. CFTR é expresso numa variedade de tipos de células, incluindo células epiteliais de absorção e secreção, onde regula o fluxo do anião através da membrana, bem como a atividade de outros canais de iões e proteínas. Em células epiteliais, o funcionamento normal de CFTR é crítico para a manutenção do transporte de eletrólito ao longo do corpo, incluindo tecido respiratório e digestivo. CFTR é composto por cerca de 1480 aminoácidos que codificam para uma proteína constituída por uma repetição em série de domínios transmembranares, cada uma contendo seis hélices transmembrana e um domínio de ligação de nucleótido. Os dois domínios transmembranares estão ligados por um grande domínio (R), polar, regulador com múltiplos locais de fosforilação que regula a atividade do canal e o tráfico celular.

O gene que codifica CFTR foi identificado e sequenciado (Ver Gregory, RJ et al. (1990) Nature 347:382-386; Rich, DP et al. (1990) Nature 347:358-362), (Riordan, JR et al. (1989) Science 245:1066-1073). Um defeito nesse gene provoca mutações no CFTR resultando em fibrose cística ("FC"), a doença genética mortal mais comum nos seres humanos. A fibrose cística afeta aproximadamente um em cada 2500 recém-nascidos nos Estados Unidos. Dentro da população geral dos Estados Unidos, até 10 milhões de pessoas carregam uma única cópia do gene defeituoso, sem efeitos nocivos aparentes. Em contraste, os indivíduos com duas

cópias do gene associado FC sofrem os efeitos debilitantes e fatais da FC, incluindo a doença pulmonar crônica.

Em pacientes com fibrose cística, as mutações no CFTR expressas endogenamente no epitélio respiratório leva a reduzida secreção do anião apical provocando um desequilíbrio iônico e de transporte de fluido. A diminuição resultando no transporte do anião contribui para a acumulação reforçada de muco no pulmão e as infecções microbianas de acompanhamento que, finalmente, causam a morte em pacientes com FC. Além das doenças respiratórias, os pacientes com FC normalmente sofrem de problemas gastrointestinais e insuficiência pancreática que, se não tratada, resulta em morte. Além disso, a maioria dos homens com fibrose cística são inférteis e a fertilidade é diminuída entre as mulheres com fibrose cística. Em contraste com os efeitos severos de duas cópias do gene FC associado, indivíduos com uma única cópia do gene FC exibem aumento da resistência à cólera e à desidratação resultante da diarreia - explicando talvez a frequência relativamente elevada do gene FC dentro da população.

A análise da sequência do gene CFTR de cromossomas FC revelou uma variedade de doenças causadas por mutações (Cutting, GR et al.(1990) Nature 346:366-369; Dean, M. et al. (1990) Cell 61:863:870; e Kerem, BS. et al. (1989) Science 245:1073-1080; Kerem, BS et al.(1990) Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 87:8447-8451). Até à data,> 1000 doenças causando mutações no gene da FC foram identificados (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>). A mutação mais predominante é uma deleção de fenilalanina na posição 508 da sequência de aminoácido CFTR, e é vulgarmente referido como F508-CFTR. Esta mutação ocorre em aproximadamente 70% dos casos de fibrose cística e está associada com uma doença grave.

A supressão do resíduo 508 em $\Delta F508$ -CFTR impede a proteína nascente de dobrar corretamente. Isto resulta na incapacidade da proteína mutante sair do ER, e o tráfego para a membrana plasmática. Como resultado, o número de canais presentes na membrana é muito menor do que o observado em células que expressam o tipo selvagem de CFTR. Além do tráfego prejudicado, a mutação resulta numa abertura de canal defeituosa. Juntos, o número reduzido de canais na membrana e a abertura defeituosa levam à redução do transporte aniônico através dos epitélios levando a iões com defeito e transporte de fluidos. (Quinton, PM (1990), FASEB J. 4:2709-2727). Os estudos mostraram, no entanto, que os números reduzidos de $\Delta F508$ -CFTR na membrana são funcionais, ainda que menos do que o CFTR de tipo selvagem. (Dalemans et al. (1991), Nature Lond. 354:526-528; Denning et al., Supra; Pasyk e Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270:12347-50). Além de $\Delta F508$ -CFTR, outra doença que provoca mutações no CFTR que resultam do tráfego de defeito, a síntese e/ou a abertura do canal pode ser positiva ou negativa regulada para alterar a secreção de aniões e modificar a progressão e/ou a gravidade da doença.

Embora o CFTR transporte uma variedade de moléculas para além de aniões, é evidente que o seu papel (o transporte de aniões) representa um elemento dum importante mecanismo de transporte de iões e água através do epitélio. Os outros elementos incluem o canal epitelial de Na^+ , ENaC, co-transportadores $\text{Na}^+/2\text{Cl}^-/\text{K}^+$, bomba de Na^+-K^+ -ATPase e canais da membrana basolateral K^+ , que são responsáveis pela absorção de cloreto na célula.

Estes elementos trabalham em conjunto para alcançar o transporte direcional através do epitélio via a sua expressão seletiva e localização dentro da célula. A absorção de cloreto tem lugar pela atividade de coordenação

de ENaC e CFTR presente na membrana apical e a da bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ e canais Cl^- expressos na superfície basolateral da célula. O transporte ativo secundário de cloreto a partir do lado luminal leva à acumulação intracelular de cloreto, que pode então deixar a célula passivamente através dos canais Cl^- , resultando num transporte vetorial. O arranjo do co-transportador de $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$, da bomba de $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ e canais da membrana basolateral K^+ na superfície basolateral e CFTR no lado luminal coordenam a secreção de cloreto através de CFTR no lado luminal. Dado que a água nunca é provavelmente ativamente transportada em si, o seu fluxo através dos epitélios depende gradientes osmóticos transepiteliais minúsculos gerados pelo fluxo de grandes quantidades de sódio e de cloreto.

Além da fibrose cística, a modulação da atividade de CFTR pode ser benéfica para outras doenças não diretamente causadas por mutações no CFTR, tais como doenças de secreção de proteínas e outras doenças mediadas por dobragem de CFTR. Estes incluem, mas não estão limitadas a, doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), doença do olho seco, e síndrome de Sjögren. DPOC é caracterizada por limitação do fluxo aéreo que é progressiva e não totalmente reversível. A limitação do fluxo de ar é devido a uma hipersecreção de muco, enfisema, e bronquiolite. Ativadores de tipo selvagem ou mutante de CFTR oferecem um tratamento potencial da hipersecreção de muco e comprometimento do transporte mucociliar, que é comum em pacientes com DPOC. Especificamente, aumentando a secreção do anião através de CFTR pode facilitar o transporte de fluido para dentro do líquido da superfície das vias aéreas para hidratar o muco e otimizar a viscosidade do fluido periciliar. Isto conduziria a um aumento da eliminação mucociliar e uma redução dos sintomas associados com a

DPOC. A doença do olho seco é caracterizada por uma diminuição da produção de lágrima aquosa e película lacrimal lipídica anormal, proteína e perfis de mucina. Existem muitas causas do olho seco, alguns dos quais incluem a idade, cirurgia ocular Lasik, artrite, medicamentos, queimaduras químicas/térmicas, alergias e doenças, como a fibrose cística e síndrome de Sjögren. O aumento da secreção de aniões através de CFTR iria reforçar o transporte de fluidos a partir das células endoteliais da córnea e glândulas secretoras que rodeiam o olho para aumentar a hidratação da córnea. Isso ajudaria a aliviar os sintomas associados à doença do olho seco. O Síndrome de Sjögren é uma doença autoimune em que o sistema imunitário ataca glândulas produtoras de humidade em todo o corpo, incluindo o olho, boca, pele, tecido respiratório, fígado, vagina, e intestino. Os sintomas incluem o olho seco, boca e vagina, assim como a doença pulmonar. A doença também está associada com a artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistémico, esclerose sistémica, e polimiosite/dermatomiosite. Acredita-se que o tráfico de proteína defeituosa provoca a doença, para a qual as opções de tratamento são limitadas. Moduladores da atividade de CFTR podem hidratar os vários órgãos atingidos pela doença e ajudar a elevar os sintomas associados.

Como discutido acima, acredita-se que a deleção do resíduo 508 no $\Delta F508$ -CFTR impede a proteína nascente de dobrar corretamente, resultando na incapacidade desta proteína mutante para sair do ER, e o tráfego para a membrana plasmática. Como resultado, quantidades insuficientes de proteína madura estão presentes na membrana plasmática e o transporte de cloreto no interior de tecidos epiteliais é significativamente reduzido. Na verdade, este fenómeno celular de processamento ER defeituoso de transportadores ABC pela máquina ER demonstrou ser a base subjacente não só

para a doença FC, mas para uma ampla gama de outras doenças herdadas e isoladas. As duas formas que a maquinaria ER máquinas pode funcionar mal ou é por perda de acoplamento para exportação de proteínas de ER conduzindo à degradação, ou pela acumulação ER destas proteínas defeituosas/não dobradas [Aridor M, et al., *Nature Med.*, 5 (7), pp 745-751 (1999); Shastri, BS, et al., *Neurochem. International*, 43, pp 1-7 (2003); Rutishauser, J., et al., *Swiss Med Wkly*, 132, pp 211-222 (2002); Morello, JP et al., *TIPS*, 21, pp. 466- 469 (2000); Bross P., et al., *Human Mut.*, 14, pp. 186-198 (1999)]. As doenças associadas com a primeira classe de mau funcionamento de ER são a fibrose cística (devido a má dobragem de $\Delta F508$ -CFTR como discutido acima), enfisema hereditário (devido a $\alpha 1$ -antitripsina; não variantes PiZ), hemocromatose hereditária, deficiências de coagulação-fibrinólise, tal como a deficiência em Proteína C, angioedema hereditário Tipo 1, deficiências de processamento de lipídios, como a hipercolesterolemia familiar, cilomicronemia Tipo 1, abetalipoproteinemia, doenças do depósito lisossômico, como doença I-célula/Pseudo-Hurler, mucopolissacaridoses (devido a enzimas de processamento lisossomal), Sandhof/Tay -Sachs (devido a β -Hexosaminidase), Crigier-Najjar tipo II (devido a UDP-glucuronil-sialic-transferase), Poliendocrinopatia/hiperinsulinemia, diabetes mellitus (devido ao recetor da insulina), nanismo Laron (devido ao recetor da hormona do crescimento), deficiência de mieloperoxidase, hipoparatiroidismo primário (devido à hormona preproparatiroide), melanoma (devido a tirosinase). As doenças associadas com a última classe de mau funcionamento de ER são glicanosis CDG tipo 1, enfisema hereditário (devido a $\alpha 1$ -antitripsina (variante PiZ), hipotireoidismo congénito, osteogenesis imperfecta (devido ao procolágeno tipo I, II, IV), hipofibrinogenemia hereditária (devido ao

fibrinogénio), deficiência de ACT (devido a α 1-antitripsina), Diabetes insípido (DI), neurohipofiseal DI (devido à hormona Vasopressina/recetor V2), nefrogénico DI (devido a Aquaporin II), síndrome de Charcot-Marie Tooth (devido à proteína 22 da mielina periférica), doença de Perlia-Merzbacher, doenças neurodegenerativas tais como a doença de Alzheimer (devido a pAPP e presenilinas), doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, paralisia supranuclear progressiva, doença de Pick, vários distúrbios neurológicos poliglutamínicos tais como Huntington, ataxia espinocerebelar tipo I, atrofia muscular espinal e bulbar, atrofia palidoluisiana dentatorubral, e distrofia miotónica, bem como encefalopatias espongiiformes, tais como a doença de Creutzfeldt-Jakob hereditária (devido ao processamento defeituoso da proteína do prião), doença de Fabry (devido a lisossomal α -galactosidase A) e síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (devido a defeito de processamento PRP).

Além disso a supra-regulação de atividade de CFTR, redução da secreção de anião por moduladores de CFTR pode ser benéfico para o tratamento de diarreias secretoras, no qual o transporte de água epitelial é dramaticamente aumentada como resultado de transporte de cloreto segregado ativado. O mecanismo envolve a elevação de cAMP e a estimulação de CFTR.

Embora haja várias causas de diarreia, as principais consequências de doenças diarreicas, resultantes do transporte excessivo de cloreto são comuns a todos, e incluem desidratação, acidose, comprometimento do crescimento e morte.

Diarreias agudas e crónicas representam um grande problema médico em muitas áreas do mundo. A diarreia é tanto um fator significativo na desnutrição como a principal causa

de morte (5000000 mortes/ ano) em crianças menores de cinco anos de idade.

Diarreias secretoras são também uma condição perigosa em pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDAS) e doença inflamatória crónica do intestino (IBD). 16 milhões de viajantes para os países em desenvolvimento a partir de nações industrializadas a cada ano desenvolvem diarreia, com a gravidade e número de casos de diarreia variáveis dependendo do país e da área das viagens.

A diarreia em animais de estábulo e animais de estimação, tais como vacas, porcos e cavalos, ovelhas, cabras, gatos e cães, também conhecida como diarreia neonatal é a maior causa de morte nestes animais. A diarreia pode resultar de qualquer grande transição, como movimento físico ou a desmama, bem como em resposta a uma variedade de infeções bacterianas ou virais e, geralmente, ocorre dentro das primeiras horas da vida do animal.

A bactéria mais comum que causa a diarreia é a E-coli enterotoxogénica (ETEC), que tem o antigénio pilus K99. Causas virais mais comuns de diarreia incluem rotavírus e coronavírus. Outros agentes infecciosos incluem *Cryptosporidium*, *Giardia lamblia*, e salmonela, entre outros.

Os sintomas da infeção por rotavírus incluem excreção de fezes aquosas, desidratação e fraqueza. O coronavírus provoca uma doença mais grave em animais recém-nascidos, e tem uma taxa de mortalidade mais elevada do que a infeção por rotavírus. Muitas vezes, no entanto, um animal jovem pode ser infetado com mais do que um vírus ou com uma combinação de microrganismos virais e bacterianos de uma só vez. Isto aumenta drasticamente a gravidade da doença.

Por conseguinte, existe uma necessidade de moduladores de uma atividade transportadora de ABC, e suas composições, que podem ser utilizados para modular a atividade do transportador ABC na membrana da célula de um mamífero.

Há uma necessidade de métodos de tratamento de doenças mediadas por transportadores ABC utilizando esses moduladores da atividade do transportador ABC.

Há uma necessidade de métodos para modular uma atividade transportadora de ABC numa membrana da célula de um mamífero *ex vivo*.

Existe uma necessidade de moduladores da atividade de CFTR que podem ser utilizados para modular a atividade de CFTR na membrana da célula de um mamífero.

Há uma necessidade de métodos de tratamento de doenças mediadas por CFTR utilizando tais moduladores da atividade de CFTR.

Existe uma necessidade para métodos de modulação da atividade de CFTR numa membrana da célula de um mamífero *ex vivo*.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Foi agora descoberto que os compostos da presente invenção, e as composições farmacêuticamente aceitáveis, são úteis como moduladores da atividade do transportador ABC. Estes compostos são N-(5-hidroxi-2,4-di-terc-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida, ou um seu sal farmacêutico. De acordo com um outro aspeto, a invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo o composto mencionado antes ou um seu sal farmacêuticamente aceitável e um veículo ou adjuvante farmacêuticamente aceitável.

Estes compostos e as composições farmacêuticamente aceitáveis são úteis para o tratamento ou mitigação da

gravidade de uma variedade de doenças, desordens ou condições, incluindo, mas não limitado a, fibrose cística, enfisema hereditário, hemocromatose hereditária, deficiências na fibrinólise-coagulação, tal como a deficiência em proteína C, angioedema hereditário Tipo 1, as deficiências de processamento de lipídios, como a hipercolesterolemia familiar, cilomicronemia Tipo 1, abetalipoproteinemia, doenças de depósito lisossômico, como doença I-célula/ pseudo-Hurler, mucopolissacaridoses, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar tipo II, poliendocrinopatia/ hiperinsulinemia, diabetes mellitus, nanismo laron, deficiência de mieloperoxidase, hipoparatiroidismo primário, melanoma, glicanose CDG tipo 1, enfisema hereditário, hipotireoidismo congênito, osteogênese imperfeita, hipofibrinogenemia hereditária, deficiência de ACT, diabetes insípido (DI), neurohipofiseal DI, nefrogênico DI, síndrome de dente de Charcot-Marie, doença de Perlizaeus-Merzbacher, doenças neurodegenerativas tais como a doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, paralisia supranuclear progressiva, Doença de Pick, vários distúrbios neurológicos poliglutamínicos tais como Huntington, ataxia espinocerebelar tipo I, atrofia muscular espinal e bulbar, atrofia palidoluisiana dentatorubral, e distrofia miotônica, bem como encefalopatias espongiformes, tais como a doença hereditária de Creutzfeldt-Jakob, doença de Fabry, síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker, DPOC, doença do olho seco, e doença de Sjögren.

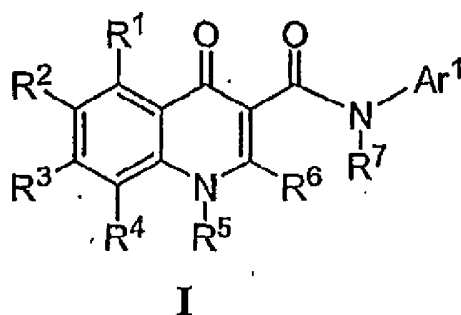
DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

I. Descrição Geral de Compostos da Invenção:

De acordo com a presente invenção, são fornecidos N-(5-hidroxi-2,4-di-terc-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Estes compostos são aqui referidos como compostos da presente invenção.

Os compostos reivindicados são úteis como moduladores da atividade do transportador ABC e caem sob a fórmula geral I:



ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, em que:

Ar¹ é um anel aromático monocíclico de 5-6 membros possuindo 0-4 heteroátomos selecionados independentemente a partir de azoto, oxigénio, ou enxofre, em que o referido anel está opcionalmente fundido com um anel monocíclico ou bicíclico de 5-12 membros, aromático, parcialmente insaturado ou saturado, em que cada anel contém 0-4 heteroátomos selecionados independentemente a partir de azoto, oxigénio, ou enxofre, em que Ar¹ tem m substituintes, cada um selecionado independentemente a partir de -WR^w;

W é uma ligação ou é uma cadeia alquilideno C₁-C₆ opcionalmente substituída, em que uma ou duas unidades metileno de W são opcionalmente e independentemente substituídas por -CO-, -CS-, -COCO-, -CONR'-, -CONR'NR'-, -CO₂-, -OCO-, -NR'CO₂-, -O-, -NR'CONR'-, -OCONR'-, -NR'NR', -NR'NR'CO-, -NR'CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR', -SO₂NR'-, NR'SO₂-, ou -NR'SO₂NR'-;

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

m é 0-5;

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

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

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

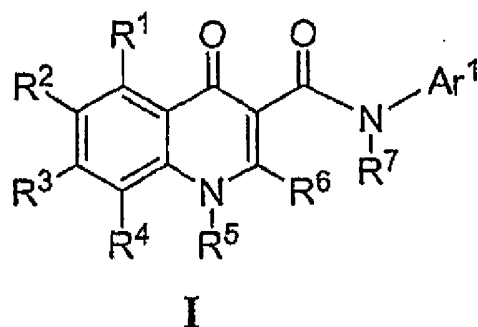
R^6 é hidrogénio, CF_3 , $-OR'$, $-SR'$, ou um grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituído;

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

R' é selecionado independentemente de entre hidrogénio ou um grupo opcionalmente substituído selecionado de entre um grupo alifático C_{1-8} , um anel monocíclico de 3-8 membros saturado, parcialmente insaturado, ou completamente insaturado que tem 0-3 heteroátomos independentemente selecionados de azoto, oxigénio, ou enxofre, ou um sistema de anel bicíclico de 8-12 membros saturado, parcialmente insaturado, ou totalmente insaturado, possuindo 0-5 heteroátomos selecionados independentemente a partir de azoto, oxigénio, ou enxofre; ou duas ocorrências de R' são tomadas juntamente com o átomo (s) ao qual estão ligadas para formar um anel monocíclico ou um anel bicíclico opcionalmente substituído com 3-12 membros saturado, parcialmente insaturado ou completamente insaturado com 0-4

heteroátomos selecionados independentemente a partir de azoto, oxigénio, ou enxofre.

Além disso são aqui descritos compostos de fórmula I:



ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que:

Ar¹ é um anel aromático monocíclico de 5-6 membros possuindo 0-4 heteroátomos selecionados independentemente a partir de azoto, oxigénio, ou enxofre, em que o referido anel está opcionalmente fundido com um anel monocíclico ou bicíclico de 5-12 membros, aromático, parcialmente insaturado ou saturado, em que cada anel contém 0-4 heteroátomos selecionados independentemente a partir de azoto, oxigénio, ou enxofre, em que Ar¹ tem m substituintes, cada um selecionado independentemente a partir de -WR^W;

W é uma ligação ou é uma cadeia alquilideno C₁-C₆ opcionalmente substituída, em que uma ou duas unidades metileno de W são opcionalmente e independentemente substituídas por -CO-, -CS-, -COCO-, -CONR'-, -CONR'NR'-, -CO₂-, -OCO-, -NR'CO₂-, -O-, -NR'CONR'-, -OCONR'-, -NR'NR', -NR'NR'CO-, -NR'CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR', -SO₂NR'-, NR'SO₂-, ou -NR'SO₂NR'-;

R^W é independentemente R', halo, NO₂, CN, CF₃, ou OCF₃;

m é 0-5;

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

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

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

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

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

R' é selecionado independentemente de entre hidrogénio ou um grupo opcionalmente substituído selecionado de entre um grupo alifático C_{1-8} , um anel monocíclico de 3-8 membros saturado, parcialmente insaturado, ou completamente insaturado que tem 0-3 heteroátomos independentemente selecionados de azoto, oxigénio, ou enxofre, ou um sistema de anel bicíclico de 8-12 membros saturado, parcialmente insaturado, ou totalmente insaturado, possuindo 0-5 heteroátomos selecionados independentemente a partir de azoto, oxigénio, ou enxofre; ou duas ocorrências de R' são tomadas juntamente com o átomo (s) ao qual estão ligadas para formar um anel monocíclico ou um anel bicíclico opcionalmente substituído com 3-12 membros saturado, parcialmente insaturado ou completamente insaturado com 0-4 heteroátomos selecionados independentemente a partir de azoto, oxigénio, ou enxofre.

desde que:

i) quando $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$ e R^7 são hidrogénio, então Ar^1 não é fenilo, 2-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-bromofenilo, 4-bromofenilo, 4-hidroxifenilo, 2,4-dinitrofenilo, ácido 3,5-dicarboxílico-fenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2,6-dimetilfenilo, 2-etilfenilo, 3-nitro-4-metilfenilo, ácido 3-carboxílico-fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 3-etoxifenilo, 4-clorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-dimetilaminofenilo, 3,4-dimetilfenilo, 2-etilfenilo, ou 4-etoxicarbonilfenil;

ii) quando R^1, R^2, R^3, R^5, R^6 e R^7 são hidrogénio, e R^4 é metoxi, então Ar^1 não é 2-fluorofenilo ou 3-fluorofenilo;

iii) quando R^1, R^3, R^4, R^5, R^6 e R^7 são hidrogénio, R^2 é 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina-1-il-sulfonilo, então Ar^1 não é 3-trifluorometilfenil;

iv) quando R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 e R^7 são hidrogénio, R^6 é metilo, então Ar^1 não é fenilo;

v) quando R^1, R^4, R^5, R^6 e R^7 são hidrogénio, R^2 e R^3 tomados em conjunto, são metilenodioxi, então Ar^1 não é 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-nitrofenilo, 4-carboetoxifenilo, 6-etoxi-benzotiazol-2-ilo, 6-carboetoxi-benzotiazol-2-il, 6-halobenzothiazol-2-il, 6-nitro-benzotiazol-2-il, ou 6-tiociano-benzotiazol-2-il.

vi) quando R^1, R^4, R^5, R^6 e R^7 são hidrogénio, R^2 e R^3 , tomados em conjunto, são metilenodioxi, então Ar^1 não é 4-fenilo substituído em que o referido substituinte é $-SO_2NHR^{xx}$, em que R^{xx} é 2-piridinilo, 4-metil-2-pirimidinilo, 3,4-dimetil-5-isoxazolilo;

vii) quando R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são hidrogénio, então Ar^1 não é tiazol-2-il, 1H-1,2,4-triazol-3-il, ou 1H-1,3,4-triazol-2-il;

viii) quando R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são hidrogénio, e R^4 é CF_3 , OMe, cloro, SCF_3 , ou OCF_3 , então Ar^1 não é 5-metil-1,2-oxazol-3-il, tiazol-2-il, 4-fluorofenilo, pirimidin-2-il, 1-metil-1,2-(1H)-pirazol-5-il, piridina-2-il, fenilo, N-metil-imidazol-2-il, imidazol-2-il, 5-metil-imidazol-2-il, 1,3-oxazol-2-il, ou 1,3,5-(1H)-triazol-2-il;

ix) quando cada um de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 é hidrogénio, então Ar^1 não é pirimidin-2-il, 4,6-dimetil-pirimidin-2-il, 4-metoxi-6-metil-1,3,5-triazina-2-il; -5-bromo-piridin-2-il, piridin-2-il, ou 3,5-dicloro-piridin-2-il;

x) quando cada um de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 é hidrogénio, R^6 é hidroxilo, então Ar^1 não é 2,6-dicloro-4-aminossulfonil-fenilo;

xi) quando R^2 ou R^3 é um N-piperazilo opcionalmente substituído, N-piperidilo ou N-morfolinilo, então Ar^1 não é um anel opcionalmente substituído selecionado de entre tiazol-2-il, piridilo, fenilo, tiadiazolilo, benzotiazol-2-il, ou indazolilo;

xii) quando R^2 é ciclohexilamino, fenil então Ar^1 não é fenilo opcionalmente substituído, piridilo, ou tiadiazolilo opcionalmente substituído;

xiii) Ar^1 não é tetrazolilo opcionalmente substituído;

xiv) quando cada um de R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , e R^7 é hidrogénio, e R^1 e R^3 são ambos simultaneamente CF_3 , cloro, metilo ou metoxi, então Ar^1 não é 4,5-di-hidro-1,3-tiazol-2-il,

tiazol-2-il, ou [3,5-bis (trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenilo;

xv) quando cada um de R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , e R^7 é hidrogénio, e Ar^1 é tiazol-2-il, então nem R^2 nem R^3 é isopropilo, cloro, ou CF_3 ;

xvi) quando Ar^1 é 4-metoxifenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-fluorofenilo, fenilo, ou 3-clorofenilo, então:

a) quando cada um de R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , e R^7 é hidrogénio, então R^3 não é metoxi; ou

b) quando cada um de R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , e R^7 é hidrogénio, então R^2 não é cloro; ou

c) quando cada um de R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , e R^7 é hidrogénio, então R^4 não representa um grupo metoxi; ou

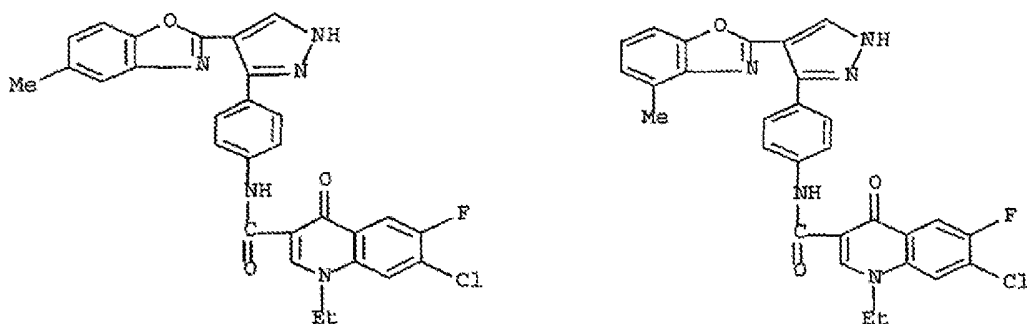
d) quando cada um de R^1 , R^3 , R^4 , R^6 , e R^7 é hidrogénio, e R^5 é etilo, então R^2 não é cloro;

e) quando cada um de R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , e R^7 é hidrogénio, então R^3 não é cloro;

xvi) quando cada um de R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , e R^7 é hidrogénio, e R^2 é CF_3 ou OCF_3 , então Ar^1 não é [3,5-bis (trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil];

xvii) quando cada um de R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , e R^7 é hidrogénio, e R^3 é hidrogénio ou CF_3 , então, Ar^1 não é um fenilo substituído com $-OCH_2CH_2Ph$, $-OCH_2CH_2$ (2-trifluorometil-fenil), $-OCH_2CH_2$ -(6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina-2-il), ou 1H-pirazol-3-il substituído; e

xviii) os dois compostos seguintes são excluídos:



e

2. Composto e definições:

Tal como aqui utilizado, as seguintes definições aplicam-se a menos que indicado de outra forma.

O termo "transportador-ABC" como aqui utilizado significa uma proteína transportadora ABC ou um seu fragmento que compreende pelo menos um domínio de ligação, em que a referida proteína ou fragmento da mesma está presente in vivo ou in vitro. O termo "domínio de ligação", tal como aqui utilizado, significa um domínio sobre o transportador ABC que se pode ligar a um modulador. Ver, por exemplo, Hwang, TC et al., J. Gen. Physiol. (1998):111 (3), 477-90.

O termo "CFTR", tal como aqui utilizado, significa regulador da condutância da transmembrana da fibrose cística ou uma mutação do mesmo capaz de atividade reguladora, incluindo, mas não limitado a, $\Delta F508$ CFTR e G551D CFTR (ver, por exemplo, <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>, para mutações do gene CFTR).

O termo "modulação", como aqui utilizado, significa aumentar ou diminuir por uma quantidade mensurável.

Para os fins desta invenção, os elementos químicos são identificados de acordo com a Tabela Periódica dos Elementos, da versão CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75 Ed. Adicionalmente, os princípios gerais de

química orgânica, são descritos em "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 e "March's Advanced Organic Chemistry ", 5th Ed, Ed.: Smith, MB e March, J., John Wiley & Sons, Nova Iorque: 2001.

Tal como aqui descrito, os compostos da invenção podem, opcionalmente, ser substituídos com um ou mais substituintes, tais como são ilustrados em geral acima, ou como exemplificado por determinadas classes, subclasses e espécies da invenção. Deve notar-se que a frase "opcionalmente substituído" é utilizada intermutavelmente com a expressão "substituído ou não substituído". Em geral, o termo "substituído", se precedido pelo termo "opcionalmente" ou não, refere-se à substituição de radicais de hidrogénio numa dada estrutura com o radical de um substituinte especificado. A menos que indicado de outro modo, um grupo opcionalmente substituído pode ter um substituinte em cada posição substituível do grupo, e quando mais do que uma posição numa dada estrutura pode ser substituída com mais do que um substituinte selecionado a partir de um grupo especificado, o substituinte pode ser quer ou igual ou diferente em cada posição. As combinações de substituintes previstas por esta invenção são de preferência aquelas que resultam na formação de compostos estáveis ou quimicamente viáveis. O termo "estável", tal como aqui utilizado, refere-se a compostos que não são substancialmente alterados quando sujeitos a condições para permitir a sua produção, deteção, e de preferência a sua recuperação, purificação, e para usar num ou mais dos fins aqui descritos. Em alguns casos, um composto estável ou composto quimicamente exequível é um que não é substancialmente alterado quando mantido a uma temperatura de 40°C ou menos, na ausência de humidade ou de outras condições quimicamente reativas, durante pelo menos uma semana.

O termo "alifático" ou "grupo alifático", tal como aqui utilizado, significa uma cadeia linear (isto é, não ramificada) ou ramificada, cadeia de hidrocarboneto substituída ou não substituída que está completamente saturada ou que contém uma ou mais unidades de insaturação, ou um hidrocarboneto monocíclico ou hidrocarboneto bicíclico que é completamente saturado ou que contém uma ou mais unidades de insaturação, mas que não é aromático (também aqui referido como "carbociclo" "cicloalifático" ou "cicloalquilo"), que possui um único ponto de ligação para o resto da molécula. Salvo indicação em contrário, os grupos alifáticos contêm 1-20 átomos de carbono alifáticos. Em alguns casos, os grupos alifáticos contêm 1-10 átomos de carbono alifáticos. Em outros casos, os grupos alifáticos contêm 1-8 átomos de carbono alifáticos. Em ainda outros casos, os grupos alifáticos contêm 1-6 átomos de carbono alifáticos, e em ainda outros casos grupos alifáticos contêm 1-4 átomos de carbono alifáticos. Em alguns casos, "cicloalifático" (ou "carbociclo" ou "cicloalquilo") refere-se a um hidrocarboneto C_3-C_8 monocíclico ou bicíclico ou um hidrocarboneto C_8-C_{14} tricíclico que está completamente saturado ou que contém uma ou mais unidades de insaturação, mas que não é aromático, que possui um único ponto de fixação ao resto da molécula em que qualquer anel individual em cada referido sistema de anel bicíclico tem 3-7 membros. Grupos alifáticos adequados incluem, mas não estão limitados a, alquilo linear ou ramificado, substituído ou não substituído, alcenilo, grupos alcinilo e seus híbridos tais como (cicloalquilo) alquilo, (cicloalcenilo) alquilo ou (cicloalquilo) alcenilo. Grupos cicloalifáticos adequados incluem cicloalquilo, cicloalquilo bicíclico (por exemplo, decalina), bicicloalquilo com ponte tais como norbornilo ou [2.2.2]

biciclo-octilo, ou em ponte tricíclica, tal como adamantilo.

O termo "heteroalifático", como aqui utilizado, significa grupos alifáticos em que um ou dois átomos de carbono são substituídos independentemente por um ou mais de oxigénio, enxofre, azoto, fósforo ou silício. Grupos heteroalifáticos podem ser substituídos ou não substituído, ramificados ou não ramificados, cíclicos ou acíclicos, e incluem grupos "heterociclos", "heterociclilos", "heterocicloalifáticos" ou "heterocíclicos".

O termo "heterociclo", "heterociclilo", "heterocicloalifático", ou "heterocíclico", tal como aqui utilizado, significa sistemas de anel não-aromáticos, monocíclicos, bicíclicos, ou tricíclicos nos quais um ou mais membros do anel é um heteroátomo selecionado de forma independente. Em alguns casos, o grupo "heterociclo", "heterociclilo", "heterocicloalifático", ou "heterocíclico" possui 3-14 membros de anel em que um ou mais membros do anel é um heteroátomo selecionado independentemente a partir de oxigénio, enxofre, azoto, ou fósforo, e cada anel no sistema contém 3 a 7 membros de anel.

O termo "heteroátomo" significa um ou mais de oxigénio, enxofre, azoto, fósforo, ou silício (incluindo, qualquer forma oxidada de azoto, enxofre, fósforo, ou silício; a forma quaternizada de qualquer azoto básico ou; um azoto substituível de um anel heterocíclico, por exemplo N (como em 3,4-di-hidro-2H-pirrolilo), NH (como em pirrolidinilo) ou NR^+ (como em N-pirrolidinilo substituído)).

O termo "insaturado", como aqui utilizado, significa que uma unidade tem uma ou mais unidades de insaturação.

O termo "alcoxi", ou "tioalquilo", tal como aqui utilizado, refere-se a um grupo alquilo, como definido anteriormente,

ligado à cadeia principal de carbono através de um átomo de oxigénio ("alcoxi") ou um átomo enxofre ("tioalquilo").

Os termos "haloalifático" e "haloalcoxi" significa alifático ou alcoxi, conforme o caso pode ser, substituído com um ou mais átomos halo. O termo "halogénio" ou "halo" significa F, Cl, Br ou I. Exemplos de haloalifáticos incluem -CHF_2 , $\text{-CH}_2\text{F}$, -CF_3 , $\text{-CF}_2\text{-}$, ou per-haloalquilo, tais como, $\text{-CF}_2\text{CF}_3$.

O termo "arilo" utilizado sozinho ou como parte de uma porção maior como em "aralquilo", "aralcoxi" ou "ariloxialquilo", refere-se a sistemas de anel monocíclicos, bicíclicos, e tricíclicos possuindo um total de cinco a catorze membros de anel, em que pelo menos um anel no sistema é aromático e onde cada anel no sistema contém 3 a 7 membros de anel. O termo "oarilo" pode ser utilizado intermutavelmente com o termo "anel arilo". O termo "arilo" também se refere a sistemas de anel heteroarilo como aqui a seguir definido.

O termo "heteroarilo", utilizado sozinho ou como parte de uma porção maior como em "heteroaralquilo" ou "heteroarilalcoxi", refere-se a sistemas de anel monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos e possuindo um total de cinco a catorze membros de anel, em que pelo menos um anel no sistema é aromático, pelo menos um anel no sistema contém um ou mais heteroátomos, e em que cada anel no sistema contém 3 a 7 membros de anel. O termo "heteroarilo" pode ser utilizado intermutavelmente com o termo "anel heteroarilo" ou com o termo "heteroaromático".

Um grupo arilo (incluindo aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo e outros) ou heteroarilo (incluindo heteroaralquilo e heteroarilalcoxi e outros) pode conter um ou mais substituintes. Os substituintes adequados no átomo de carbono insaturado de um grupo arilo ou heteroarilo são

selecionados a partir de halo; $-R^\circ$; $-OR^\circ$; $-SRa^\circ$; 1,2-metileno-dioxi; 1,2-etilenodioxi; fenilo (Ph) opcionalmente substituído com R° ; $-O(Ph)$ opcionalmente substituído com R° ; $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$, opcionalmente substituído com R° ; $-CH = CH(Ph)$, opcionalmente substituído com R° ; $-NO_2$; $-CN$; $-N(R^\circ)_2$; $-NR^\circ C(O)R^\circ$; $-NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$; $-NR^\circ CO_2R^\circ$; $-NR^\circ NR^\circ C(O)R^\circ$; $-NR^\circ NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$; $-NR^\circ NR^\circ CO_2R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-CO_2R^\circ$; $-C(O)R^\circ$; $-C(O)N(R^\circ)_2$; $-OC(O)N(R^\circ)_2$; $-S(O)_2R^\circ$; $-SO_2N(R^\circ)_2$; $-S(O)R^\circ$; $-NR^\circ SO_2N(R^\circ)_2$; $-NR^\circ SO_2R^\circ$; $-C(=S)N(R^\circ)_2$; $-C(=NH)-N(R^\circ)_2$; ou $-(CH_2)_{0-2}-NHC(O)R^\circ$, em que cada ocorrência independente de R° é selecionada a partir de hidrogênio, alifático C_{1-6} opcionalmente substituído, um heteroarilo não substituído de 5-6 membros ou um anel heterocíclico, fenilo, $-O(Ph)$ ou $-CH_2(Ph)$, ou, não obstante a definição acima, duas ocorrências independentes de R° , no mesmo substituinte ou em substituintes diferentes, tomados conjuntamente com o átomo(s) a que cada grupo R° é ligado, formam um anel cicloalquilo, heterociclilo, arilo, ou heteroarilo de 3-8 membros possuindo 0-3 heteroátomos selecionados independentemente a partir de azoto, oxigênio, ou enxofre. Os substituintes opcionais no grupo alifático de R° são selecionados a partir de NH_2 , $NH(\text{alifático } C_{1-4})$, $N(\text{alifático } C_{1-4})_2$, halo, alifático C_{1-4} , OH , $O(\text{alifático } C_{1-4})$, NO_2 , CN , CO_2H , $CO_2(\text{alifático } C_{1-4})$, $O(\text{halo- alifático } C_{1-4})$, ou $haloC_{1-4}$ alifático, em que cada um dos anteriores grupos alifáticos C_{1-4} de R° é não substituído.

Um grupo alifático ou heteroalifático, ou um anel heterocíclico não aromático podem conter um ou mais substituintes. Os substituintes adequados no carbono saturado de um grupo alifático ou heteroalifático, ou de um anel heterocíclico não aromático são selecionados de entre os listados acima para o carbono insaturado de um grupo

arilo ou heteroarilo e incluem adicionalmente os seguintes:
 $= O$, $= S$, $= NNHR^*$, $= NN(R^*)_2$, $= NNHC(O)R^*$, $= NNHCO_2$
(alquilo), $= NNHSO_2$ (alquilo), ou $= NR^*$, onde cada R^* é
selecionado independentemente de entre hidrogénio ou um
alifático C_{1-6} , opcionalmente substituído. Os substituintes
opcionais no grupo alifático de R^* são selecionados a
partir de NH_2 , NH (alifático C_{1-4}), N (alifático C_{1-4})₂,
halo, alifático C_{1-4} , OH , O (alifático C_{1-4}), NO_2 , CN , CO_2H ,
 CO_2 (alifático C_{1-4}), O (halo alifático C_{1-4}), ou halo
(alifático C_{1-4}), em que cada um dos anteriores grupos
alifáticos C_{1-4} de R^* é não substituído.

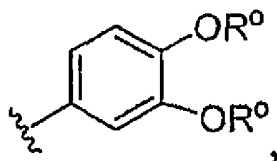
Os substituintes opcionais no azoto de um anel
heterocíclico não aromático são selecionados de entre $-R^+$,
 $-N(R^*)_2$, $-C(O)R^+$, $-CO_2R^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-SO_2$
 R^+ , $-SO_2N(R^*)_2$, $-C(=S)N(R^*)_2$, $-C(=NH)-N(R^*)_2$, ou $-NR^+SO_2R^+$;
onde R^+ é hidrogénio, um alifático C_{1-6} opcionalmente
substituído, fenilo opcionalmente substituído, $-O(Ph)$
opcionalmente substituído, $-CH_2(Ph)$ opcionalmente
substituído, ou $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$ opcionalmente substituído;
 $-CH=CH(Ph)$ opcionalmente substituído; ou um anel
heteroarilo ou heterocíclico não substituído de 5-6 membros
possuindo de um a quatro heteroátomos selecionados
independentemente a partir de oxigénio, azoto, ou enxofre,
ou, não obstante a definição acima, duas ocorrências
independentes de R^+ , no mesmo substituinte ou em
substituintes diferentes, tomados em conjunto com o átomo
(s) aos quais cada grupo R^+ está ligado, formam um anel
cicloalquilo de 3-8 membros, heterociclilo, arilo, ou
heteroarilo possuindo 0-3 heteroátomos selecionados
independentemente a partir de azoto, oxigénio, ou enxofre.
Os substituintes opcionais no grupo alifático ou no anel
fenilo de R^+ são selecionados a partir de NH_2 , NH (alifático
 C_{1-4}), N (alifático C_{1-4})₂, halo, alifático C_{1-4} , OH , O
(alifático C_{1-4}), NO_2 , CN , CO_2H , CO_2 (alifático C_{1-4}), O (halo

alifático C₁₋₄), ou halo (alifático C₁₋₄), em que cada um dos precedentes grupos alifáticos C₁₋₄ de R⁺ é insubstituído.

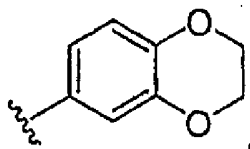
O termo "cadeia de alquilideno" refere-se a uma cadeia de carbono linear ou ramificada que pode estar totalmente saturada ou ter uma ou mais unidades de insaturação e tem dois pontos de fixação ao resto da molécula. O termo "espirocicloalquilideno" refere-se a um anel carbocíclico que pode ser completamente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

Como detalhado acima, em alguns casos, duas ocorrências independentes de R^o (ou R⁺, ou qualquer outra variável semelhante aqui definida), são considerados em conjunto juntamente com o átomo (s) ao qual cada uma das variáveis está ligada para formar um anel cicloalquilo de 3-8 membros, heterociclilo, arilo, ou heteroarilo possuindo 0-3 heteroátomos selecionados independentemente a partir de azoto, oxigénio, ou enxofre. Exemplos de anéis que são formados quando duas ocorrências independentes de R^o (ou R⁺, ou qualquer outra variável semelhante aqui definida) são tomadas em conjunto com o átomo (s) ao qual cada uma das variáveis está ligada incluem, mas não estão limitados ao seguinte: a) duas ocorrências independentes de R^o (ou R⁺, ou qualquer outra variável semelhante aqui definida) que estão ligados ao mesmo átomo e são tomadas em conjunto com esse átomo para formar um anel, por exemplo, N(R^o)₂, em que ambas as ocorrências de R^o são considerados em conjunto com o átomo de azoto para formar um piperidin-1-il, piperazin-1-ilo, ou um grupo morfolin-4-il; e b) duas ocorrências independentes de R^o (ou R⁺, ou qualquer outra variável semelhante aqui definida) que estão ligados a átomos diferentes e são tomadas em conjunto com ambos os

átomos para formar um anel, por exemplo, onde um grupo fenilo é substituído com duas ocorrências de OR^o

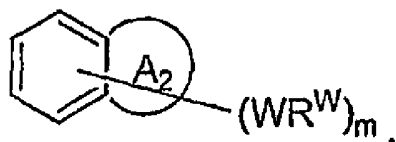


estas duas ocorrências de R^o são considerados em conjunto com os átomos de oxigênio aos quais estão ligados para formar um anel de oxigênio fundido de 6 membros contendo:



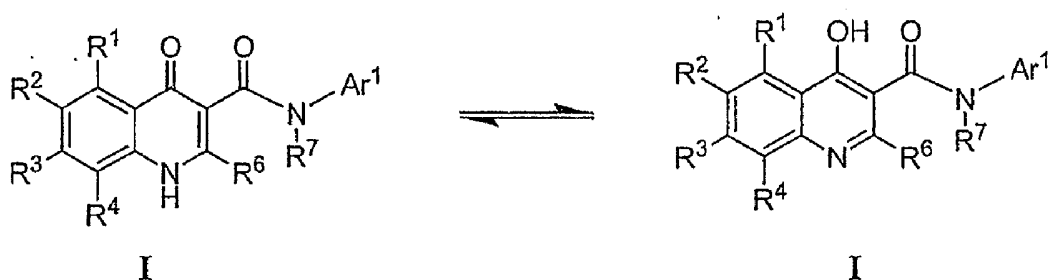
Será apreciado que uma variedade de outros anéis podem ser formados quando duas ocorrências independentes de R^o (ou R^+ , ou qualquer outra variável semelhante aqui definida) são tomadas em conjunto com o átomo (s) ao qual cada uma das variáveis está ligada e de que os exemplos descritos acima não se destinam a ser limitativos.

Uma ligação de substituinte em, por exemplo, um sistema de anel bicíclico, tal como mostrado abaixo, significa que o substituinte pode estar ligado a qualquer átomo de anel substituível no anel ou no sistema de anel bicíclico:



A menos que indicado de outra forma, as estruturas aqui ilustradas pretendem também incluir todas as formas

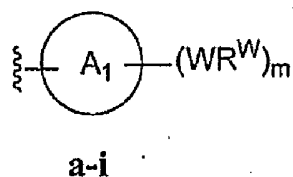
isoméricas (por exemplo, enantiomérica, diastereoisomérica e geométricas (ou conformacionais)) da estrutura; por exemplo, as configurações R e S para cada centro assimétrico, os isómeros de ligação dupla (Z) e (E), e os isómeros conformacionais (Z) e (E). Portanto, os isómeros estereoquímicos individuais bem como misturas enantioméricas, diastereómeros, e geométricas (ou conformacionais) dos presentes compostos estão dentro do âmbito da invenção. Salvo indicação em contrário, todas as formas tautoméricas dos compostos da invenção estão dentro do âmbito da invenção. Por exemplo, quando R⁵ nos compostos de fórmula I é hidrogénio, os compostos de fórmula I podem existir como tautómeros:



Além disso, a menos que indicado de outra forma, as estruturas aqui descritas também pretende incluir compostos que diferem apenas na presença de um ou mais átomos isotopicamente enriquecidos. Por exemplo, compostos possuindo as presentes estruturas exceto para a substituição de hidrogénio por deutério ou trítio, ou a substituição de um carbono por um ¹³C ou ¹⁴C de carbono enriquecido estão dentro do âmbito da presente invenção. Tais compostos são úteis, por exemplo, como ferramentas analíticas ou sondas em ensaios biológicos.

3. Descrição dos compostos exemplares:

Em alguns casos, Ar^1 é



em que o anel A_1 de anel monocíclico aromático de 5-6 membros com 0-4 heteroátomos selecionados independentemente a partir de azoto, oxigénio, ou enxofre.

Em alguns casos, A_1 é um anel aromático de seis membros opcionalmente substituído possuindo 0-4 heteroátomos, em que o referido heteroátomo é azoto. Em alguns casos, A_1 é um fenilo opcionalmente substituído. Ou, A_1 é um piridilo opcionalmente substituído, pirimidinilo, pirazinilo ou triazinilo. Ou, pelo é um pirazinil ou triazinil opcionalmente substituído. Ou, A_1 é um piridilo opcionalmente substituído.

Em alguns casos, A_1 é um anel aromático de 5 membros opcionalmente substituído possuindo 0-3 heteroátomos, em que o referido heteroátomo é azoto, oxigénio, ou enxofre. Em alguns casos, A_1 é um anel aromático de 5 membros opcionalmente substituído possuindo 1-2 átomos de azoto. Num exemplo, A_1 é um anel aromático de 5 membros opcionalmente substituído com exceção de tiazolilo.

Em outros casos, W é uma ligação ou é uma cadeia alquilideno C_{1-6} opcionalmente substituída em que uma ou duas unidades metileno são opcionalmente e independentemente substituídas por O , NR' , S , SO , SO_2 , ou COO , CO , SO_2NR' , $NR'SO_2$, $C(O)NR'$, $NR'C(O)$, $OC(O)$, $OC(O)NR'$, e R^W é R' ou halo. Em ainda outros casos, cada ocorrência de WR^W é independentemente alquilo $C1-C3$, haloalquilo $C1-C3$, $-O$ (alquilo $C1-C3$), $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SCF_3$, -

F, -Cl, -Br, ou -COOR', -COR', -O(CH₂)₂ N(R')(R'), -O(CH₂)N(R')(R'), -CON(R')(R'), -(CH₂)₂OR', -(CH₂)OR', anel aromático monocíclico ou bicíclico opcionalmente substituído, arilsulfona, anel heteroarilo de 5 membros opcionalmente substituído, -N(R')(R'), -(CH₂)₂N(R')(R'), ou -(CH₂)N(R')(R').

Em alguns casos, m é 0. Ou, m é 1, ou, m é 2. Em alguns casos, m é 3. Em ainda outros casos m é 4.

Num exemplo nt, R⁵ é X-R^x. Em alguns casos, R⁵ é hidrogénio. Ou, R⁵ é um grupo alifático C₁₋₈ opcionalmente substituído. Em alguns casos, R⁵ é um alifático C₁₋₄ opcionalmente substituído. Ou, R⁵ é benzilo.

Em alguns casos, R⁶ é hidrogénio. Ou, R⁶ é um grupo alifático C₁₋₈ opcionalmente substituído. Em alguns casos, R⁶ é um alifático C₁₋₄ opcionalmente substituído. Em certas outras instâncias, R⁶ é - (OC₁₋₄ alifático) ou -(SC₁₋₄ alifático). Preferencialmente, R⁶ é -OMe ou -SMe. Em certas outras instâncias, R₆ é CF₃.

Num exemplo, R¹, R², R³, e R⁴ são simultaneamente hidrogénio. Em outro exemplo, R⁶ e R⁷ são ambos simultaneamente hidrogénio.

Em outro exemplo, R¹, R², R³, R⁴, e R são simultaneamente hidrogénio. Em outro exemplo, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e R⁶ são simultaneamente hidrogénio.

Em outro exemplo, R² é X-R^x, em que X é -SO₂NR'-, e R^x é R'; ou seja, R² é -SO₂N(R')₂. Num exemplo, os dois R' tomados em conjunto formam aí um anel de 5-7 membros opcionalmente substituído, com 0-3 heteroátomos adicionais selecionados a partir de azoto, oxigénio, ou enxofre. Ou, R¹, R³, R⁴, R⁵ e R⁶ são simultaneamente hidrogénio, e R² é SO₂N(R')₂.

Em alguns casos, X é uma ligação ou é uma cadeia alquilideno C₁₋₆ opcionalmente substituída em que uma ou

duas unidades de metileno adjacentes não são opcionalmente e independentemente substituídas por O, NR', S, SO₂, ou COO, CO, e R^x é R' ou halo. Em ainda outros casos, cada ocorrência de XR^x é, independentemente, alquilo -C₁₋₃, -O (alquilo C₁₋₃), -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -F, -Cl, -Br, OH; -COOR', -COR', -O(CH₂)₂N(R')(R'), -O(CH₂)N(R')(R'), -CON(R')(R'), -(CH₂)₂OR', -(CH₂)OR', fenilo opcionalmente substituído, -N(R')(R'), -(CH₂)₂N(R')(R'), ou -(CH₂)N(R')(R').

Em alguns casos, R⁷ é hidrogénio. Em certas outras instâncias R⁷ é alifático C₁₋₄ linear ou ramificado.

Em alguns casos, R^w é selecionado a partir de halo, ciano, CF₃, CHF₂, OCHF₂, Me, Et, CH(Me)₂, CHMeEt, n-propilo, t-butilo, OMe, OEt, OPh, O-alquilo-fluorfenilo, O-difluorfenilo, O-metoxifenilo, O-tolil, O-benzil, SME, SCF₃, SCHF₂, SEt, CH₂CN, NH₂, NHMe, N(Me)₂, NHEt, N(Et)₂, C(O)CH₃, C(O)Ph, C(O)NH₂, SPh, SO₂ - (amino-piridil), SO₂NH₂, SO₂Ph, SO₂NHPh, SO₂-N-morfolino, SO₂-N-pirrolidil, N-pirrolilo, N-morfolino, 1-piperidilo, fenilo, benzilo, (ciclo-hexil-metilamino) metilo, 4-metil-2,4-di-hidro-pirazol-3-ona-2-il, benzimidazol-2-il, furan-2-ilo, 4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il, 3-(4'-clorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il, NHC(O)Me, -NHC(O)Et, -NHC(O)Ph, -NHCO₂Me, 2-indolilo, 5-indolilo, -CH₂CH₂OH, OCF₃, O-(2,3-dimetilfenil), 5-metilfurilo, -SO₂-N-piperidilo, 2-tolilo, 3-tolilo, 4-tolilo, o-butilo, NHCO₂C(Me)₃, CO₂C(Me)₃, isopropenilo, n-butilo, O-(2,4-diclorofenil), NHCO₂PhMeO-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridilo), fenilhidroximetil, 2,5-dimetilpirrolilo, NHCOCH₂C(Me)₃, O-(2-terc-butil)fenilo, 2,3-dimetilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, 4-hidroximetil fenilo, 4-dimetilaminofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-cianometilfenil, 4-isobutilfenil, 3-piridilo, 4-piridilo, 4-isopropilfenilo, 3-

isopropilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-metilenodioxifenilo, 2-etoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 2-metiltiofenil, 4-metiltiofenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 5-cloro-2-metoxifenilo, 2-OCF₃-fenilo, 3-trifluorometoxi-fenil, 4-trifluorometoxifenilo, 2-fenoxifenilo, 4-fenoxifenilo, 2-fluoro-3-metoxi-fenil, 2,4-dimetoxi-5-pirimidilo, 5-isopropil-2-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-cianofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3-metoxycarbonilfenilo, 4-metoxycarbonilfenilo, 3-isopropiloxycarbonilfenil, 3-acetamidofenilo, 4-fluoro-3-metilfenilo, 4-metanossulfinil-fenil, 4-metano-sulfonyl-fenil, 4-N-(2-N,N-dimetilaminoetil)carbamoilfenilo, 5-acetil-2-tienilo, 2-benzotienilo, 3-benzotienilo, furano-3-ilo, 4-metil-2-tienilo, 5-ciano-2-tienilo, N-fenilcarbonil-N-piperazinilo, NHCO₂Et, -NHCO₂Me, N-pirrolidinilo, -NHSO₂(CH₂)₂ N-piperidino, -NHSO₂(CH₂)₂ N-morfolina, -NHSO₂(CH₂)₂N(Me)₂, COCH₂N(Me)COCH₂NHMe, -CO₂Et, O-propilo, -CH₂CH₂NHCO₂C(Me)₃, hidroxilo, aminometilo, pentilo, adamantilo, ciclopentilo, etoxietilo, C(Me)₂CH₂OH, C(Me)₂CO₂Et, -CHOHMe, CH₂CO₂Et, -C(Me)₂CH₂NHCO₂C(Me)₃, O(CH₂)₂OEt, O(CH₂)₂OH, CO₂Me, hidroximetilo, 1-metil-1-ciclohexil, 1-metil-1-ciclo-octilo, 1-metil-1-heptilo, C(Et)₂C(Me)₃, C(Et)₃, CONHCH₂CH(Me)₂, 2-aminometilfenil, etenilo, 1-piperidinilcarbonilo, etinilo, ciclo-hexilo, 4-metilpiperidinilo, OCO₂Me, -C(Me)₂CH₂NHCO₂CH₂CH(Me)₂, -C(Me)₂CH₂NHCO₂CH₂CH₂CH₃, -C(Me)₂CH₂NHCO₂Et, -C(Me)₂CH₂NHCO₂Me, -C(Me)₂CH₂NHCO₂CH₂C(Me)₃, -CH₂NHCOCF₃, -CH₂NHCO₂C(Me)₃, -C(Me)₂CH₂NHCO₂(CH₂)₃CH₃, C(Me)₂CH₂NHCO₂(CH₂)₂OMe, C(OH)(CF₃)₂, -C

(Me)₂CH₂NHCO₂CH₂-tetrahidrofurano-3-il, C(Me)₂CH₂O(CH₂)₂OMe, ou 3-etil-2,6-dioxopiperidin-3-il.

Num exemplo, R' é hidrogénio.

Num exemplo, R' é um grupo alifático C1-C8, opcionalmente substituído com até 3 substituintes selecionados de entre halo, CN, CF₃, CHF₂, OCF₃, ou OCHF₂, em que uma ou duas unidades de metileno do referido alifático C1-C8 é opcionalmente substituída com -CO-, -CONH (alquilo C1-C4)-, -CO₂-, -OCO-, -N (alquilo C1-C4)CO₂-, -O-, -N (alquilo C1-C4)CON (alquilo C1-C4)-, -OCON (alquilo C1-C4)-, -N (alquilo C1-C4)-CO-, -S-, -N (alquilo C1-C4)-, -SO₂N (alquilo C1-C4)-, N (alquilo C1-C4)SO₂-, ou -N (alquilo C1-C4)SO₂N(alquilo C1-C4)-.

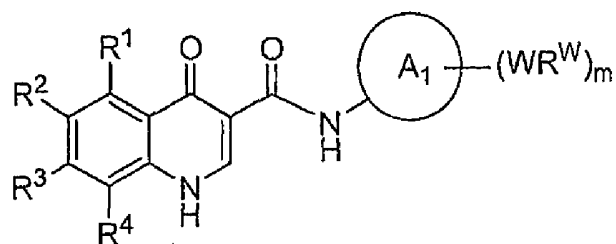
Num exemplo, R' é um anel monocíclico de 3-8 membros saturado, parcialmente insaturado, ou completamente insaturado que tem 0-3 heteroátomos independentemente selecionados de azoto, oxigénio, ou enxofre, em que R' está opcionalmente substituído com até 3 substituintes selecionados a partir de halo, CN, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, ou alquilo C1-C6, em que uma ou duas unidades de metileno do referido grupo alquilo C1-C6 é opcionalmente substituído com -CO-, -CONH (alquilo C1-C4)-, -CO₂-, -OCO-, -N (alquilo C1-C4)CO₂-, -O-, -N (alquilo C1-C4)CON(alquilo C1-C4)-, -OCON (alquilo C1-C4)-, -N (alquilo C1-C4)-CO-, -S-, -N (alquilo C1-C4)-, -SO₂N(alquilo C1-C4)-, N (alquilo C1-C4)SO₂-, ou -N (alquilo C1-C4)SO₂N(alquilo C1-C4)-.

Num exemplo, R' é um sistema de anel bicíclico de 8-12 membros saturado, parcialmente insaturado, ou completamente insaturado que tem 0-5 heteroátomos independentemente selecionados de azoto, oxigénio, ou enxofre; em que R' é opcionalmente substituído com até 3 substituintes selecionados de entre halo, CN, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, ou alquilo C1-C6, em que uma ou duas unidades de metileno do

referido alquilo C1-C6 é opcionalmente substituído com -CO-, -CONH-(alquilo C1-C4)-, -CO₂-, -OCO-, -N (alquilo C1-C4)CO₂-, -O-, -N (alquilo C1-C4)CON(alquilo C1-C4)-, -OCON(alquilo C1-C4)-, -N (alquilo C1-C4)-CO-, -S-, -N (alquilo C1-C4)-, -SO₂N(alquilo C1-C4)-, N (alquilo C1-C4)SO₂-, ou -N (alquilo C1-C4)SO₂N(alquilo C1-C4)-.

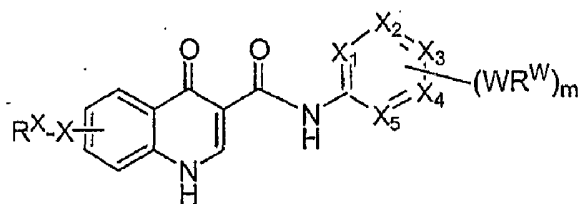
Num exemplo, duas ocorrências de R' são tomadas em conjunto com o átomo (s) ao qual estão ligados para formar um anel monocíclico ou um anel bicíclico opcionalmente substituído com 3-12 membros saturado, parcialmente insaturado ou completamente insaturado que tem 0-4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de azoto, oxigénio, ou enxofre, em que R' é opcionalmente substituído com até 3 substituintes selecionados de entre halo, CN, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, ou alquilo C1-C6, em que uma ou duas unidades metileno do referido alquilo C1-C6 é opcionalmente substituído com -CO-, -CONH(alquilo C1-C4)-, -CO₂-, -OCO-, -N(alquilo C1-C4), CO₂-, -O-, -N (alquilo C1-C4)CON(alquilo C1-C4)-, -OCON (alquilo C1-C4)-; -N (alquilo C1-C4)-CO-, -S-, -N (alquilo C1-C4)-, -SO₂(alquilo C1-C4)N-, N (alquilo C1-C4)SO₂-, ou -N (alquilo C1-C4)SO₂N(alquilo C1-C4)-.

Além disso são aqui descritos compostos de fórmula IIA.



IIA

Ainda descrito são compostos de fórmula IIIA:



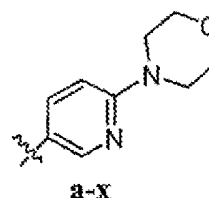
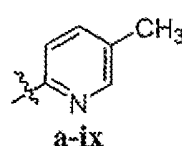
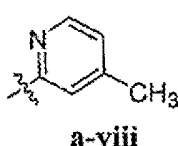
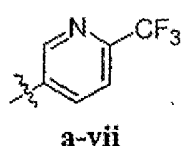
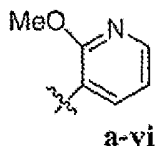
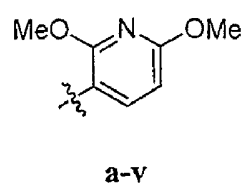
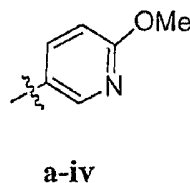
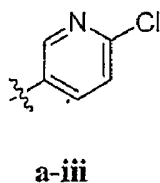
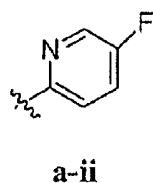
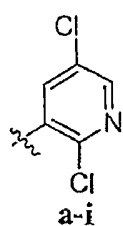
IIIA

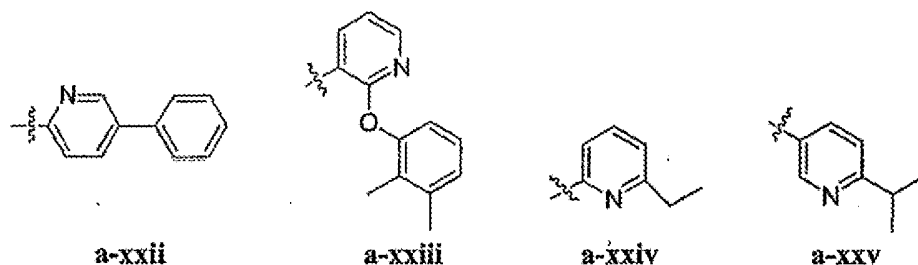
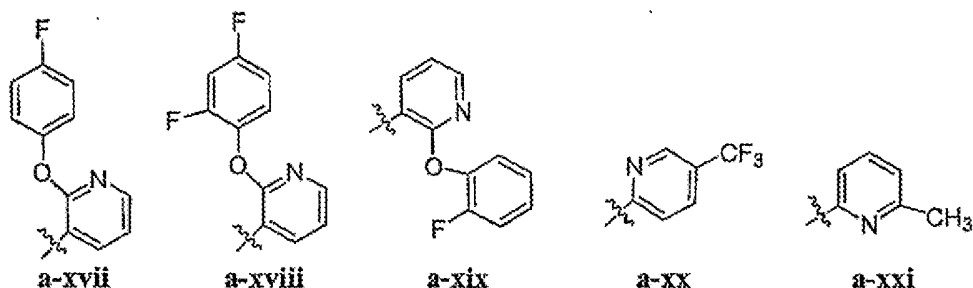
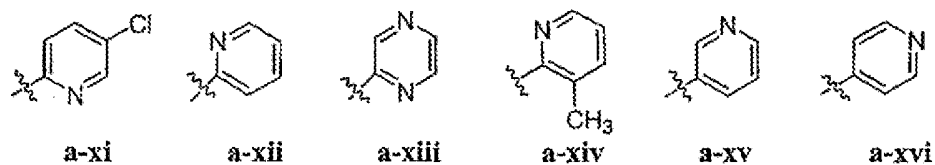
em que cada um de X_1 , X_2 , X_3 , X_4 e X_5 é independentemente selecionado a partir de CH ou N; e X_6 é O, S, ou NR' .

Num exemplo, os compostos de fórmula III, tem ocorrências y de substituintes de $X-R^X$, em que y é 0-4. Ou, y é 1. Ou, y é 2.

Em alguns exemplos da fórmula IIIA, X_1 , X_2 , X_3 , X_4 e X_5 tomados em conjunto com WR^W e m é fenilo opcionalmente substituído.

Em alguns exemplos da fórmula IIIA, X_1 , X_2 , X_3 , X_4 e X_5 tomados em conjunto é um anel opcionalmente substituído selecionado de entre:

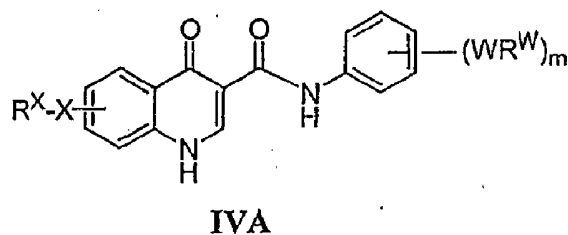




Em alguns casos, R^W é selecionado a partir de halo, ciano, CF_3 , CHF_2 , $OCHF_2$, Me, Et, $CH(Me)_2$, $CHMeEt$, n-propilo, t-butilo, OMe, OEt, OPh, O-alquilo-fluorfenilo, O-difluorfenil, O-metoxifenilo, O-tolil, O-benzil, SME, SCF_3 , $SCHF_2$, SEt, CH_2CN , NH_2 , $NHMe$, $N(Me)_2$, $NHEt$, $N(Et)_2$, $C(O)CH_3$, $C(O)Ph$, $C(O)NH_2$, SPh, SO_2 -(amino-piridil), SO_2NH_2 , SO_2Ph , SO_2NHPh , SO_2 -N-morfolino, SO_2 -N-pirrolidil, N-pirrolilo, N-morfolino, 1-piperidilo, fenilo, benzilo, (ciclo-hexil-metilamino) metilo, 4-metil-2,4-di-hidro-pirazol-3-ona-2-il, benzimidazol-2-il, furan-2-il, 4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il, 3-(4'-clorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il, $NHC(O)Me$, $-NHC(O)Et$, $-NHC(O)Ph$, ou $NHSO_2Me$

Em alguns casos, X e R^X , tomados em conjunto, é Me, Et, halo, CN, CF_3 , OH, OMe, OEt, $SO_2N(Me)$ (fluorofenil), SO_2 -(4-metil-piperidin-1-il, ou SO_2 -N-pirrolidinilo.

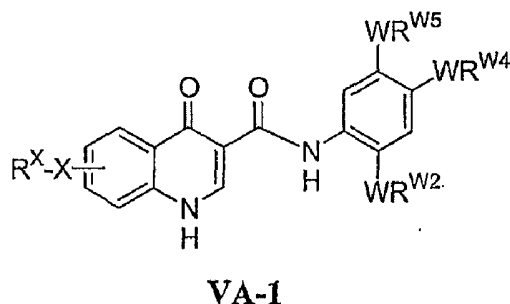
Além disso são aqui descritos compostos de fórmula geral IVA:



Num exemplo, compostos de fórmula IVA, tem ocorrências y de substituintes de $X-R^X$, em que y é 0-4. Ou, y é 1. Ou, y é 2.

Além disso são aqui descritos compostos de fórmula IVA, em que X é uma ligação e R^X é hidrogénio.

De acordo com um exemplo da fórmula IVA, é fornecido o seguinte composto de fórmula VA-1:



em que cada um de WR^{W2} e WR^{W4} é independentemente selecionado a partir de hidrogénio, CN, CF_3 , halo, alquilo C1-C6 linear ou ramificado, cicloalifático de 3-12 membros, fenilo, heteroarilo C5-C10 ou heterocíclico C3-C7, em que o referido heteroarilo ou heterocíclico tem até 3 heteroátomos selecionados de entre O, S, ou N, em que o referido WR^{W2} e WR^{W4} é independentemente e opcionalmente substituídos com até três substituintes selecionados de entre $-OR'$, $-CF_3$, OCF_3 , SR' , $S(O)R'$, SO_2R' , $-SCF_3$, halo, CN, $-COOR'$, $-COR'$, $-O(CH_2)_2N(R')(R')$, $-O(CH_2)N(R')(R')$, $-CON(R')(R')$, $-(CH_2)_2OR'$, $-(CH_2)OR'$, CH_2CN , fenilo opcionalmente

substituído ou fenoxilo, $-N(R')(R')$, $-NR'C(O)OR'$, $-NR'C(O)R'$, $-(CH_2)_2N(R')(R')$, ou $-(CH_2)N(R')(R')$; e WR^{W5} é selecionado de entre hidrogénio, OH, NH_2 , CN, CHF_2 , NHR' , $N(R')_2$, $NHC(O)R'$, $-NHC(O)OR'$, $NHSO_2R'$, $-OR'$, CH_2OH , $CH_2N(R')_2$, $C(O)OR'$, $SO_2NHR'SO_2N(R')_2$, ou $CH_2NHC(O)OR'$. Ou, WR^{W4} e WR^{W5} tomados em conjunto formam um anel de 5-7 membros contendo 0-3 três heteroátomos selecionados de N, O, ou S, em que o referido anel está opcionalmente substituído com até três substituintes de WR^W .

Num exemplo, compostos de fórmula VA-1 têm ocorrências y de $X-R^X$, instância em que y é 0-4. Num exemplo, v é 0.

Além disso são aqui descritos compostos de fórmula VA-1, em que X é uma ligação e R^X é hidrogénio.

Além disso são aqui descritos compostos de fórmula VA-1, em que:

cada um dos WR^{W2} e WR^{W4} é independentemente selecionado a partir de hidrogénio, CN, CF_3 , halo, alquilo C1-C6 linear ou ramificado, cicloalifático com 3-12 membros, ou fenilo, em que o referido WR^{W2} e WR^{W4} é independentemente e opcionalmente substituído com até três substituintes selecionados de entre $-OR'$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SCF_3$, halo, $-COOR'$, $-COR'$, $-O(CH_2)_2N(R')(R')$, $-O(CH_2)N(R')(R')$, $-CON(R')(R')$, $-(CH_2)_2OR'$, $-(CH_2)OR'$, fenilo opcionalmente substituído, $-N(R')(R')$, $-NC(O)OR'$, $-NC(O)R'$, $-(CH_2)_2N(R')(R')$, ou $-(CH_2)N(R')(R')$; e

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

Além disso são aqui descritos compostos de fórmula VA-1, em que:

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

WR^{W4} é alquilo C1-C6 linear ou ramificado; e

WR^{W5} é OH.

Num exemplo, cada um dos WR^{W2} e WR^{W4} é independentemente selecionado a partir de CF_3 ou halo. Num exemplo, cada um dos WR^{W2} e WR^{W4} é independentemente selecionado a partir de hidrogénio opcionalmente substituído, alquilo C1-C6 linear ou ramificado. Em certos casos, cada um dos WR^{W2} e WR^{W4} é independentemente selecionado a partir de n-propilo opcionalmente substituído, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, 1,1-dimetil-2-hidroxietil, 1,1-(etoxicarbonil)-etilo, 1,1-dimetil-3-(t-butoxicarbonil-amino)propil-2-dimetil, ou n-pentilo.

Num exemplo, cada um dos WR^{W2} e WR^{W4} é independentemente selecionado a partir dum cicloalifático com 3-12 membros opcionalmente substituído. Exemplos de tais cicloalifáticos incluem ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, norbornilo, adamantilo, [2.2.2.] Biciclo-octilo, [2.3.1.] biciclo-octilo, ou [3.3.1] biciclo-nonilo.

Em certos casos WR^{W2} é hidrogénio e WR^{W4} é alquilo C1-C6 linear ou ramificado. Em certos casos, WR^{W4} é selecionado a partir de metilo, etilo, propilo, n-butilo, sec-butilo, ou t-butilo.

Em certos casos WR^{W4} é hidrogénio e WR^{W2} é alquilo C1-C6 linear ou ramificado. Em certos casos, WR^{W2} é selecionado a

partir de metilo, etilo, propilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, ou n-pentilo

Em certos casos, cada um dos WR^{W2} e WR^{W4} é alquilo C1-C6 linear ou ramificado. Em certos casos, cada um dos WR^{W2} e WR^{W4} é seleccionado a partir de metilo, etilo, propilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, ou pentilo.

Num dos casos, WR^{W5} é seleccionado a partir de hidrogénio, CHF_2 , $NH_2.CN$, NHR' , $N(R')_2$, $CH_2N(R')_2$, $NHC(O)R'$, $-NHC(O)OR'$, $-OR'$, $C(O)OR'$, ou $SO_2 NHR'$. Ou, WR^{W5} é $-OR'$, por exemplo, OH .

Em certos casos, WR^{W5} é seleccionado a partir de hidrogénio, NH_2 , CN , CHF_2 , NH (alquilo C1-C6), N (alquilo C1-C6)₂, $-NHC(O)$ (alquilo C1-C6), $-CH_2NHC(O)O$ (alquilo C1-C6), $-NHC(O)$ (alquilo C1-C6) $S(O)$, $-OH$, $-O$ (alquilo C1-C6), $C(O)O$ (alquilo C1-C6), CH_2O (alquilo C1-C6), ou $SO_2 NH_2$. Em outros casos, WR^{W5} é seleccionado a partir de $-OH$, OMe , NH_2 , $NHMe$, $N(Me)_2$, $-CH_2NH_2$, CH_2OH , $NHC(O)OMe$, $NHC(O)OEt$, NC , CHF_2 , $-CH_2NHC(O)O$ (t-butilo), $-O$ -(etoxietil), $-O$ -(hidroxietil), $-C(O)OMe$, ou SO_2NH_2 .

Num dos casos, o composto de fórmula VA-1 tem uma, de preferência mais, ou mais, de preferência todas, as seguintes características:

i) WR^{W2} é hidrogénio;

ii) WR^{W4} é alquilo C1-C6 de cadeia linear ou ramificada ou alifático monocíclico ou bicíclico; e

iii) WR^{W5} é seleccionado a partir de hidrogénio, CN , CHF_2 , NH_2 , NH (alquilo C1-C6), N (alquilo C1-C6)₂, $-NHC(O)$ (alquilo C1-C6), $-NHC(O)O$ (alquilo C1-C6), $-CH_2C(O)O$ (alquilo C1-C6), $-OH$, $-O$ (alquilo C1-C6), $C(O)O$ (alquilo C1-C6), ou SO_2NH_2 .

Num exemplo, o composto de fórmula VA-1 tem uma, de preferência mais, ou mais de preferência todas, as seguintes características:

i) WR^{W2} é halo, alquilo C1-C6, CF_3 , CN, ou fenilo opcionalmente substituído com até 3 substituintes selecionados a partir de alquilo C1-C4, -O(alquilo C1-C4), ou halo;

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

iii) WR^{W5} é OH. $NH_2.NH$ (alquilo C1-C6), ou N(alquilo C1-C6).

Num exemplo, $X-R^X$ está na posição 6 do anel quinolinailo. Em certos casos, $X-R^X$ tomados em conjunto é alquilo C1-C6, -O- (alquilo C1-C6), ou halo.

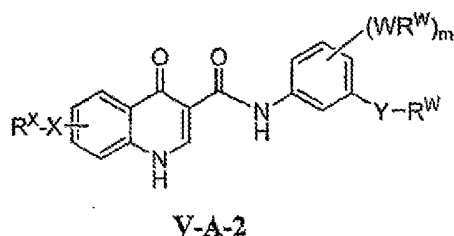
Num exemplo, $X-R^X$ está na posição 5 do anel quinolinailo. Em certos casos, $X-R^X$ tomado em conjunto é -OH.

Além disso são aqui descritos compostos de fórmula VA-1, em que WR^{W4} e WR^{W5} tomados em conjunto formam um anel de 5-7 membros contendo 0-3 três heteroátomos selecionados de N, O, ou S, em que o referido anel está opcionalmente substituído com até três substituintes WR^W .

Em certos casos, WR^{W4} e WR^{W5} tomados em conjunto formam um anel de 5-7 membros opcionalmente substituído, saturado, insaturado ou aromático contendo 0 heteroátomos. Em outros casos, WR^{W4} e WR^{W5} tomados em conjunto formam um anel opcionalmente substituído com 5-7 membros contendo 1-3 heteroátomos selecionados a partir de N, O ou S. Em certas outras instâncias, WR^{W4} e WR^{W5} tomados em conjunto formam um anel opcionalmente substituído, saturado, insaturado ou aromático com 5-7 membros de anel contendo um heteroátomo de azoto. Em certos outros casos, WR^{W4} e WR^{W5} tomados em

conjunto formam um anel opcionalmente substituído com 5-7 membros contendo um heteroátomo de oxigênio.

Além disso são aqui descritos compostos de fórmula VA-2:



em que:

Y é CH₂, C(O)O, C(O), ou S(O)₂;

m é 0-4; e

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

Num exemplo, os compostos da fórmula VA-2 tem ocorrências y de X-R^X, em que y é 0-4. Num exemplo, y é 0. Ou, y é 1. Ou, y é 2.

Numa modalidade, Y é C(O). Em outro exemplo, Y é C(O)O-. Ou, Y é S(O)₂. Ou, Y CH₂.

Num exemplo, m é 1 ou 2. Ou, m é 1. Ou, m é 0.

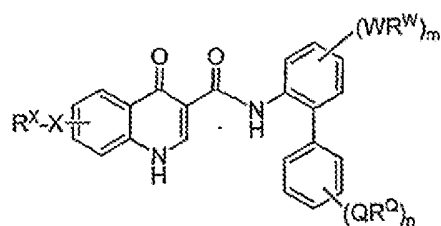
Num exemplo, W é uma ligação.

Em outro exemplo, R^W é um alifático C1-C6, halo, CF₃, ou fenilo eventualmente substituído com alquilo-C1-C6, halo, ciano, ou CF₃, em que uma ou duas unidades metileno do referido alifático C1-C6 ou alquilo C1-C6 é opcionalmente substituído com -CO-, -CONR'-, -CO₂-, -OCO-, -NR'CO₂-, -O-, -NR'CONR'-, -OCONR'-, -NR'CO-, -S-, -NR', -SO₂NR'-, NR'SO₂-, ou NR'SO₂NR'-. Em outro exemplo, R' é alquilo C1-C4.

Exemplos de WR^W incluem metilo, etilo, propilo, terc-butilo, ou 2-etoxifenil.

Em outro exemplo, R^W em $Y-R^W$ é um alifático C1-C6 opcionalmente substituído com $N(R'')_2$, em que R'' é hidrogénio, alquilo C1-C6, ou dois grupos R'' considerados em conjunto formam um anel heterocíclico de 5-7 membros com até dois heteroátomos adicionais selecionados a partir de O, S, ou NR'' . Exemplos de tais anéis heterocíclicos incluem pirrolidinilo, piperidilo, morfolinilo, ou tiomorfolinilo.

Além disso são aqui descritos compostos de fórmula VA-3:



V-A-3

em que:

Q é W ;

R^Q é R^W ;

m é 0-4;

n é 0-4; e

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

Num exemplo, os compostos da fórmula VA-3 tem ocorrências y de $X-R^X$, em que y é 0-4. Num exemplo, y é 0. Ou, y é 1. Ou, y é 2.

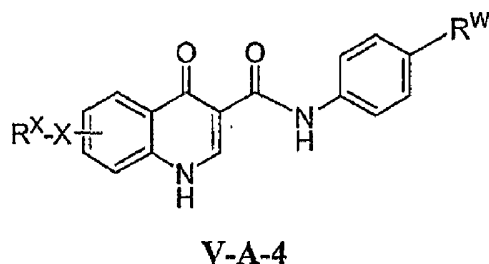
Num exemplo, n é 0-2.

Em outro exemplo t , m é 0-2. Num exemplo, m é 0. Num caso, m é 1. Ou, m é 2.

Num exemplo, QR^Q tomados em conjunto é halo, CF_3 , OCF_3 , CN, alifático C1-C6, alifático O-C1-C6, O-fenilo, NH (alifático C1-C6), ou $N(\text{alifático C1-C6})_2$, em que o referido alifático e fenilo estão opcionalmente substituídos com até três substituintes selecionados a partir de alquilo C1-C6, O-alquilo C1-C6, halo, ciano, OH, ou CF_3 , em que uma ou duas unidades de metileno do referido alifático C1-C6 ou alquilo C1-C6 é opcionalmente substituído com $-CO-$, $-CONR'-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-NR'CO_2-$, $-O-$, $-NR'CONR'-$, $-OCONR'-$, $-NR'CO-$, $S-$, $-NR'-$, SOR' , SO_2R' , $SO_2NR'-$, $NR'SO_2-$, ou $-NR'SO_2NR'-$. Em outro exemplo, R' acima é alquilo C1-C4.

Exemplos de QR^Q incluem metilo, isopropilo, sec-butilo, hidroximetilo, CF_3 , NMe_2 , CN, CH_2CN , flúor, cloro, OEt, OMe, SMe, OCF_3 , OPh, $C(O)OMe$, $C(O)O-iPr$, $S(O)Me$, $NHC(O)Me$, ou $S(O)_2Me$.

Além disso são aqui descritos compostos de fórmula VA-4:



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

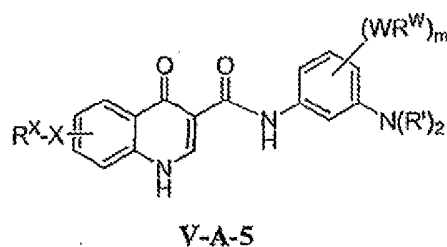
Num exemplo, compostos de fórmula VA-4 têm y ocorrências de $X-R^X$, em que y é 0-4. Num exemplo, y é 0. Ou, y é 1. Ou, y é 2.

Num exemplo, R^W é alifático C1-C12, cicloalifático C5-C10, ou um anel heterocíclico C5-C7, em que o referido anel alifático, cicloalifático ou heterocíclico é opcionalmente substituído com até três substituintes selecionados a partir de alquilo C1-C6, halo, ciano, oxo, OH, ou CF_3 , em

que uma ou duas unidades metileno do referido alifático C1-C6 ou alquilo C1-C6 é opcionalmente substituído com -CO-, -CONR'-, -CO₂-, -OCO-, -NR'CO₂-, -O-, -NR'CONR'-, -OCONR'-, -NR'CO-, -S-, -NR', -SO₂NR'-, NR'SO₂-, ou -NR'SO₂NR'-. Em outro exemplo, R' acima é alquilo C1-C4.

Exemplos de R^W incluem metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, vinilo, cianometilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxibutilo, ciclo-hexilo, adamantilo, ou -C(CH₃)₂-NHC(O)O-T, em que T é alquilo C1-C4, metoxietilo, tetra- ou hidrofuranilmetilo.

Além disso são aqui descritos compostos de fórmula VA-5:



em que:

m é 0-4; e

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

Num exemplo, os compostos da fórmula VA-5 tem ocorrências y de X-R^X, em que y é 0-4. Num exemplo, y é 0. Ou, y é 1. Ou, y é 2.

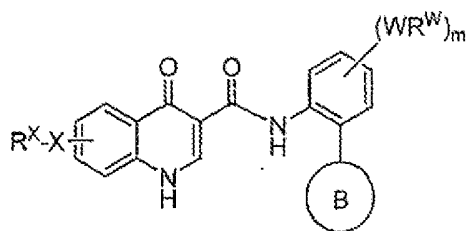
Num exemplo, m é 0-2. Ou, m é 1. Ou, m é 2.

Em outro exemplo, ambos os R' são hidrogénio. Ou, um de R' é hidrogénio e o outro R' é alquilo C1-C4, por exemplo, metilo. Ou, ambos os R' são alquilo C1-C4, por exemplo, metilo.

Em outro exemplo, m é 1 ou 2, e R^W é halo, CF_3 , CN, alifático C1-C6, alifático O-C1-C6, ou fenilo, em que o referido alifático e fenilo está opcionalmente substituídos com até três substituintes selecionados a partir de alquilo C1-C6, O-alquilo C1-C6, halo, ciano, OH, ou CF_3 , em que uma ou duas unidades metileno do referido alifático C1-C6 ou alquilo C1-C6 é opcionalmente substituído com $-CO-$, $-CONR'-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-NR'CO_2-$, $-O-$, $-NR'CONR'-$, $-OCONR'-$, $-NR'CO-$, $-S-$, $-NR'$, $-SO_2NR'-$, $NR'SO_2-$, ou $-NR'SO_xNR'-$. Em outro exemplo, R' acima é alquilo C1-C4.

Exemplos de R^W incluem cloro, CF_3 , OCF_3 , metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, metoxi, etoxi, propiloxi, ou 2-etoxifenil.

Além disso são aqui descritos compostos de fórmula VA-6:



V-A-6

em que:

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

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

Num exemplo, os compostos de fórmula VA-6 tem ocorrências y de $X-R^X$, em que y é 0-4. Num exemplo, y é 0. Ou, y é 1. Ou, y é 2.

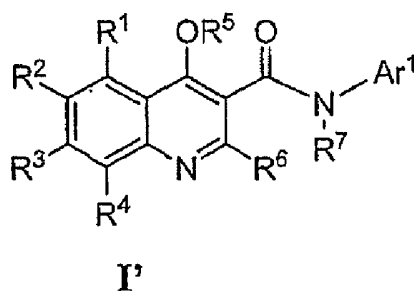
Num exemplo, m é 0-2. Ou, m é 0. Ou m é 1.

Num exemplo n é 0-2. Ou, n é 0. Ou, n é 1.

Em outro exemplo, o anel B é um anel monocíclico heterocíclico de 5-7 membros, que possui até 2 heteroátomos selecionados a partir de O, S ou N, opcionalmente substituído com até n ocorrências de $-Q-R^Q$. Exemplos de anéis heterocíclicos incluem N-morfolinilo, N-piperidinilo, 4-benzoil-piperazin-1-il, pirrolidin-1-il, ou 4-metil-piperidin-1-il.

Em outro exemplo, o anel B é um anel monocíclico de 5-6 membros, um heteroarilo possuindo até dois heteroátomos selecionados de entre O, S, ou N, opcionalmente substituído com até n ocorrências de $-Q-R^Q$. Exemplos de tais anéis incluem benzimidazol-2-il, 5-metil-furano-2-il, 2,5-dimetil-pirrol-1-il, piridina-4-il, indol-5-il, indol-2-il, 2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il, furan-2-il, furan-3-il, 2-acil-tien-2-il, benzotiofen-2-il, 4-metil-tien-2-il, 5-ciano-tien-2-il, 3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il.

Além disso são aqui descritos compostos de fórmula I':



ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis,

em que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, e Ar¹ é como definido anteriormente para compostos de fórmula I'.

Num exemplo, cada um de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, e Ar¹, em exemplos de compostos de fórmula I' é independentemente como definido acima para qualquer um dos exemplos de compostos de fórmula I.

Compostos comparativos e um composto da presente invenção estão estabelecidos a seguir na Tabela 1.

Tabela 1

O Composto 433 é um composto da invenção; os restantes compostos listados na Tabela I são compostos comparativos.	
Composto n°	Nome
2	N-(3-metoxi-4- <i>terc</i> -butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
3	N-[2-(2-metoxifenoxi)-5-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
4	N-(2-morfolinofenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
5	N-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
6	N-[3-(hidroximetil)-4- <i>terc</i> -butil-fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
7	N-(4-benzoilamino-2,5-dietoxi-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
8	N-(3-amino-4-etil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
9	4-oxo-N-(3-sulfamoilfenil)-1H-quinolina-3-carboxamida
11	4-oxo-N-[2-[2-(trifluorometil)fenil]fenil]-1H-quinolina-3-carboxamida
12	N-[2-(4-dimetilaminofenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
13	N-(3-ciano-4- <i>terc</i> -butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
14	éster metílico do ácido aminofórmico de [5-[(4-oxo-1H-quinolina-3-il)carbonilamino]-2- <i>terc</i> -butil-fenil]
15	N-(2-metoxi-3-piridil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
16	4-oxo-N-(2-propil-fenil)-1H-quinolina-3-carboxamida
17	N-(5-amino-2-propoxi-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
20	N-[2-(2-metilfenoxi)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida

O Composto 433 é um composto da invenção; os restantes compostos listados na Tabela I são compostos comparativos.

Composto n°	Nome
21	4-oxo-N-[4-(2-piridilsulfamoil)fenil]-quinolina-3-carboxamida
23	N-[2-(2-etoxifenil)-5-hidroxi-4- <i>terc</i> -butil-fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
24	4-oxo-N-(3-pirrolidina-1-ilsulfonilfenil)-1H-quinolina-3-carboxamida
25	N-[2-(3-acetilaminofenil)-fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
26	4-oxo-N-[2-(1-piperidil)fenil]-1H-quinolina-3-carboxamida
28	éster de ácido de aminifórmico de [[4-2- metil-2- - [(4-oxo-1H-quinolina-3-il) carbonilamino]fenil]-propil]-2-metoxietil
29	1-isopropil-4-oxo-N-fenil-1H-quinolina-3-carboxamida
30	éster metílico do ácido aminofórmico de [2-isopropil-5-[(4-oxo-1H-quinolina-3-il) carbonilamino]fenil]
31	4-oxo-N-(p-tolil)-1H-quinolina-3-carboxamida
34	N-[4-(1,1-dietilpropil)-2-fluoro-5-hidroxi-fenil]-4-hidroxi-quinolina-3-carboxamida
36	N-(2-isopropilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
38	N-[(2-il-1H-indol)2-fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
39	éster do ácido aminofórmico de [3-[(2,4-dimetoxi-3-quinolilo) carbonilamino]-4- <i>terc</i> -butil-fenil] <i>terc</i> -butílico
40	N-[2-(2-hidroxietil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
41	N-(5-amino-2-propil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
42	N-[2-[[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridil]oxi]fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
43	N-[2-(3-etoxifenil)-5-hidroxi-4- <i>terc</i> -butil-fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
45	N-(2-ciano-3-fluoro-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
46	N-[5-3-cloro(2-morfolinoetilamino)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida

O Composto 433 é um composto da invenção; os restantes compostos listados na Tabela I são compostos comparativos.

Composto n°	Nome
47	N-[2-4-isopropil-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
48	N-(6-cloro-2-fluoro-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
49	N-[2-(2,6-dimetoxifenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
50	4-oxo-N-(2,4,6-trimetilfenil)-1H-quinolina-3-carboxamida
52	N-[2-(m-tolil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
53	4-oxo-N-(4-piridil)-1H-quinolina-3-carboxamida
55	N-(3-amino-2-metoxi-5- <i>terc</i> -butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
57	N-[4-(3-etil-2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
58	N-[4-3-amino-(trifluorometoxi)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
59	N-[2-(5-isopropil-2-metoxi-fenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
60	éster <i>terc</i> -butílico do ácido aminofórmico de [4-isopropil-3-[(4-oxo-1H-quinolina-3-il)carbonilamino]fenil]
61	N-(2,3-dimetilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
62	4-oxo-N-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1H-quinolina-3-carboxamida
63	N-[2-(2,4-difluorofenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
68	éster metílico do ácido benzoico de 3-[2-[(4-oxo-1H-quinolina-3-il)carbonilamino]fenil]
69	N-(3-amino-4-isopropil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
70	4-oxo-N-[2-(4-piridil)fenil]-1H-quinolina-3-carboxamida
71	éster de isopropilo do ácido benzoico de 3-[2-[(4-oxo-1H-quinolina-3-il)carbonilamino]fenil]
72	N-(2-etilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
74	4-oxo-N-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-1H-quinolina-3-carboxamida

O Composto 433 é um composto da invenção; os restantes compostos listados na Tabela I são compostos comparativos.

Composto n°	Nome
76	N-[2-(3,4-difluorofenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
78	4-oxo-N-(2-sulfamoilfenil)-1H-quinolina-3-carboxamida
79	N-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
80	N-(2-metoxifenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
81	4-oxo-N-(3-propionilaminofenil)-1H-quinolina-3-carboxamida
82	N-(4-dietilamino-2-metil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
83	N-[2-(3-cianofenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
84	N-(4-metil-2-piridil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
85	N-[2-(3,4-diclorofenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
86	N-[4-[2-(aminometil)fenil]fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
87	4-oxo-N-(3-fenoxifenil)-1H-quinolina-3-carboxamida
88	éster terc-butílico do ácido aminofórmico de [2-metil-2-[4-[(4-oxo-1H-quinolina-3-il)carbonilamino]fenil]-propil]
89	N-(2-ciano-5-metil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
90	4-oxo-N-(2-terc-butilfenil)-1H-quinolina-3-carboxamida
91	N-(3-cloro-2,6-dietil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
92	N-[2-fluoro-5-hidroxi-4-(1-metilciclo-hexil)-fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
93	N-[2-(5-ciano-2-tienil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
94	N-(5-amino-2-metil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
95	N-(2-cianofenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida

O Composto 433 é um composto da invenção; os restantes compostos listados na Tabela I são compostos comparativos.	
Composto n°	Nome
97	N-[2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
98	N-(5-dimetilamino-2-propil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
99	4-oxo-N-(4-pentil-fenil)-1H-quinolina-3-carboxamida
101	N-(5-amino-2-isopropil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
102	N-[2-[3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
103	5-fluoro-N-(5-hidroxi-2,4-di-terc-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
106	N-(2-ciano-4,5-dimetoxi-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
110	N-[4-(cianometil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
111	4-oxo-N-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-quinolina-3-carboxamida
114	éster terc-butílico do ácido aminofórmico de [4-(2-etoxifenil)-3-[(4-oxo-1H-quinolina-3-il)carbonilamino]fenil]
115	N-[2-(2-furil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
117	N-(3-dimetilamino-4-isopropil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
118	N-[(6-il-1H-indol)2-fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
119	éster etílico do ácido aminofórmico de [2-metil-2-[4-[(4-oxo-1H-quinolina-3-il)carbonilamino]fenil]-propil]
120	N-(2-metoxi-5-metil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
121	N-(3,4-diclorofenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
122	N-(3,4-dimetoxifenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
123	N-[2-(3-furil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
125	N-(6-etil-2-piridil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida

O Composto 433 é um composto da invenção; os restantes compostos listados na Tabela I são compostos comparativos.

Composto n°	Nome
126	N-[3-hidroxi-4-[2-(2-metoxietoxi)-1,1-dimetil-etil]-fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
127	éster etílico do ácido aminofórmico de [5-[(4-oxo-1H-quinolina-3-il)carbonilamino]-2- <i>terc</i> -butil-fenil]
128	1,6-dimetil-4-oxo-N-(2-fenilfenil)-1H-quinolina-3-carboxamida
129	éster metílico do ácido aminofórmico de [2-etil-5]-[(4-oxo-1H-quinolina-3-il)carbonilamino]fenil
131	N-(3-amino-5-cloro-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
132	N-(5-acetilamino-2-etoxi-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
133	N-[3-cloro-5-[2-(1-piperidil)etilsulfonilamino]fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
134	N-[2-(4-metilsulfinilfenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
135	N-(2-benzo[1,3]dioxol-5-ilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
136	N-(2-hidroxi-3,5-di- <i>terc</i> -butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
137	6-[(4-fluorofenil)-metil-sulfamoil]-N-(5-hidroxi-2,4-ditert-butyl-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
138	N-[2-(3,5-difluorofenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
139	N-[2-(2,4-diclorofenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
140	N-(4-ciclo-hexilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
141	éster etílico do ácido aminofórmico de [2-metil-5]-[(4-oxo-1H-quinolina-3-il)carbonilamino]fenil
142	4-oxo-N-(2- <i>sec</i> -butilfenil)-1H-quinolina-3-carboxamida
143	N-(2-fluoro-5-hidroxi-4- <i>terc</i> -butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
144	N-(3-hidroxifenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
147	N-[2-(4-fluorofenoxi)-3-piridil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida

O Composto 433 é um composto da invenção; os restantes compostos listados na Tabela I são compostos comparativos.

Composto n°	Nome
149	N-(3-acetilamino-4-etil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
150	4-oxo-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]-1H-quinolina-3-carboxamida
151	N-[2-(4-metil-2-tienil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
153	N-[4-(1,1-dietil-2,2-dimetil-propil)-2-fluoro-5-hidroxi-fenil]-4-hidroxi-quinolina-3-carboxamida
154	N-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
155	4-oxo-N-(2-piridil)-1H-quinolina-3-carboxamida
156	4-oxo-N-[2-[2-(trifluorometoxi)fenil]fenil]-1H-quinolina-3-carboxamida
157	N-(2-etil-5-metilamino-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
160	N-(3-amino-4-propil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
161	N-[3-(2-etoxietoxi)-4-terc-butil-fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
162	N-(6-metoxi-3-piridil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
163	N-[5-(aminometil)-2-(2-etoxifenil)-fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
164	4-oxo-N-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-quinolina-3-carboxamida
165	4-oxo-N-(4-sulfamoilfenil)-1H-quinolina-3-carboxamida
166	éster metílico do ácido benzoico de 4-[2-[(4-oxo-1H-quinolina-3-il)carbonilamino]fenil]
167	N-(3-amino-4-metil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
168	4-oxo-N-(3-piridil)-1H-quinolina-3-carboxamida
170	N-(5-cloro-2-piridil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
171	N-[2-(2,3-diclorofenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
172	N-(2-(benzo[b]tiofen-2-il)fenil)-1,4-di-hidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida

O Composto 433 é um composto da invenção; os restantes compostos listados na Tabela I são compostos comparativos.

Composto n°	Nome
173	N-(6-metil-2-piridil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
174	N-[2-(5-acetil-2-tienil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
176	4-oxo-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-quinolina-3-carboxamida
177	N-(2-butoxifenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
178	4-oxo-N-[2-(2- <i>terc</i> -butilfenoxi)fenil]-1H-quinolina-3-carboxamida
179	N-(3-carbamoilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
180	N-(2-etil-6-metil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
181	4-oxo-N-[2-(p-tolil)fenil]-1H-quinolina-3-carboxamida
182	N-[2-(4-fluorofenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
185	N-(3-morfolinosulfonilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
189	N-(4-benziloxifenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
190	N-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
192	N-(3-metil-2-piridil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
193	N-(2,6-dimetoxi-3-piridil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
194	N-(4-cianofenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
195	N-(5-metil-2-piridil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
196	N-[5-(3,3-dimetilbutanoilamino)-2- <i>terc</i> -butil-fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
197	4-oxo-N-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-1H-quinolina-3-carboxamida
198	N-(4-fluorofenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
199	N-[2-(o-tolil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-

O Composto 433 é um composto da invenção; os restantes compostos listados na Tabela I são compostos comparativos.

Composto n°	Nome
	carboxamida
201	N-(2-ciano-3-metil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
202	N-[2-(5-cloro-2-metoxi-fenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
205	N-[2-(4-metoxifenoxi)-5-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
206	N-[2-(2,3-dimetil-fenoxi)-3-piridil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
208	N-[4-(2-adamantil)-5-hidroxi-2-metil-fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
209	N-[4-(hidroximetil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
210	2,4-dimetoxi-N-(2-fenilfenil)-quinolina-3-carboxamida
211	N-(2-metoxi-5-terc-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
212	N-[(1,4-di-hidropirazol-1-il-3-metil-5-oxo)3-fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
213	N-[2-(2,5-diclorofenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
214	N-(3-metilsulfonilaminofenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
215	4-oxo-N-fenil-1H-quinolina-3-carboxamida
218	6-fluoro-N-[2-fluoro-5-hidroxi-4-(1-metilciclohexilo)-fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
219	4-oxo-N-pirazin-2-il-1H-quinolina-3-carboxamida
220	N-(2,3-di-hidroxi-4,6-di-terc-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
221	éster metílico do ácido aminofórmico de [5-[(3-4-il-oxi-1H-quinolina)carbonilamino]-2-propil-fenil]
222	N-(3-cloro-2-ciano-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
223	N-[2-(4-metilsulfanilfenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
224	4-oxo-N-[4-[2-[(2,2,2-trifluoroacetil)aminometil]fenil]fenil]-1H-quinolina-3-carboxamida

O Composto 433 é um composto da invenção; os restantes compostos listados na Tabela I são compostos comparativos.

Composto n°	Nome
225	éster etílico do ácido aminofórmico de [2-isopropil-5-[(4-oxo-1H-quinolín-3-il) carbonilamino]fenil]
226	4-oxo-N-(4-propilfenil)-1H-quinolína-3-carboxamida
227	N-[(2-il-3H-benzoimidazol) 2- fenil] -4-oxo-1H-quinolína-3-carboxamida
228	N-[2-(hidroxi-fenil-metil)fenil]-4-oxo-1H-quinolína-3-carboxamida
229	N-(2-metilsulfanilfenil)-4-oxo-1H-quinolína-3-carboxamida
231	éster metílico do ácido benzóico de 3-[4-hidroxi-2 [(4-oxo-1H-quinolína-3-il) carbonilamino]-5-terc-butil-fenil]
232	N-(5-acetilamino-2-propil-fenil)-4-oxo-1H-quinolína-3-carboxamida
235	N-(6-isopropil-3-piridil)-4-oxo-1H-quinolína-3-carboxamida
236	4-oxo-N-[4-(trifluorometil) fenil]-1H-quinolína-3-carboxamida
239	éster metílico do ácido aminofórmico de [4-isopropil-3-[(4-oxo-1H-quinolína-3-il) carbonilamino]fenil]
240	N-(2-benziloxifenil)-4-oxo-1H-quinolína-3-carboxamida
242	N-(5-amino-2,4-dicloro-fenil)-4-oxo-1H-quinolína-3-carboxamida
243	N-(5-acetilamino-2-isopropil-fenil)-4-oxo-1H-quinolína-3-carboxamida
245	N-[2-(2,4-diclorofenoxi) fenil]-4-oxo-1H-quinolína-3-carboxamida
246	N-(3,4-dimetilfenil)-4-oxo-1H-quinolína-3-carboxamida
247	4-oxo-N-[2-(2-fenoxifenil) fenil]-1H-quinolína-3-carboxamida
248	N-(3-acetilamino-4-metil-fenil)-4-oxo-1H-quinolína-3-carboxamida
249	éster metílico do ácido aminofórmico de [4-etil-3-[(4-oxo-1H-quinolína-3-il)]-carbonilamino]fenil

O Composto 433 é um composto da invenção; os restantes compostos listados na Tabela I são compostos comparativos.

Composto n°	Nome
250	5-N-5-acetilamino-2-metoxi-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
251	éster isobutílico do ácido aminofórmico de [2-metil-2-[4-[(4-oxo-1H-quinolina-3-il) carbonilamino]fenil]-propil]
252	N-(2-benzoilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
253	4-oxo-N-[2-[3-(trifluorometoxi)fenil]fenil]-1H-quinolina-3-carboxamida
255	N-(5-hidroxi-2,4-di-terc-butil-fenil)-4-oxo-6-pirrolidina-1-ilsulfonil-1H-quinolina-3-carboxamida
257	N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
260	N-(5-amino-2-terc-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
261	N-[2-(3,4-dimetilfenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
263	N-(4-bromo-2-etil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
264	N-(2,5-dietoxifenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
265	N-(2-benzilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
266	N-[5-hidroxi-4-terc-butil-2-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
267	4-oxo-N-(4-fenoxifenil)-1H-quinolina-3-carboxamida
268	4-oxo-N-(3-sulfamoil-4-terc-butil-fenil)-1H-quinolina-3-carboxamida
269	éster etílico do ácido amonofórmico de [4-isopropil-3-[(4-oxo-1H-quinolina-3-il) carbonilamino]fenil]
271	N-(3-amino-4-terc-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
272	N-[3-(2-morfolinoetilsulfonilamino)-5-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
275	4-benziloxi-N-(3-hidroxi-4-terc-butil-fenil)-quinolina-3-carboxamida

O Composto 433 é um composto da invenção; os restantes compostos listados na Tabela I são compostos comparativos.	
Composto n°	Nome
276	N-(4-morfolinosulfonilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida.
277	N-[2-(3-fluorofenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
278	4-oxo-N-[2-[3-(trifluorometil)fenil]fenil]-1H-quinolina-3-carboxamida
279	N-[2-(2-metilsulfanilfenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
281	N-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
282	N-(5-amino-2-etil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
283	N-[2-(3-metoxifenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
285	N-[2-(2,3-difluorofenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
287	N-[2-fluoro-5-hidroxi-4-(1-metilciclo-hexil)-fenil]-5-hidroxi-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
288	N-(5-fluoro-2-metoxi-carboniloxi-3- <i>terc</i> -butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
289	N-(2-fluoro-4-metil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
290	N-[2-(3-isopropilfenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
291	N-(2-cloro-5-hidroxi-4- <i>terc</i> -butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
292	N-(5-cloro-2-fenoxi-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
293	4-oxo-N-[2-(1H-pirrol-1-il)fenil]-1H-quinolina-3-carboxamida
295	4-oxo-N-(2-pirrolidin-1-ilfenil)-1H-quinolina-3-carboxamida
296	2,4-dimetoxi-N-(2- <i>terc</i> -butilfenil)-quinolina-3-carboxamida
297	N-[2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
298	éster etílico do ácido aminofórmico de [2-etil-5-[(4-oxo-1H-quinolina-3-il)-carbonilamino]fenil

O Composto 433 é um composto da invenção; os restantes compostos listados na Tabela I são compostos comparativos.	
Composto n°	Nome
301	N-[4-(4H-1,2,4-triazol-3-il 4-metil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
302	N-[2-[4-(hidroximetil)fenil]fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
304	éster <i>terc</i> -butílico do ácido aminofórmico de [4-(2-etoxifenil)-3-[(1H-quinolina-3-il-4-oxo) carbonilamino]fenilmetil]
305	N-[2-(4-metoxifenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
306	N-[2-(3-etoxifenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
307	N-[2-(3-clorofenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
308	N-[2-(cianometil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
310	4-oxo-N-(4-sec-butilfenil)-1H-quinolina-3-carboxamida
311	N-[2-(6-metil-2-furil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
312	N-[2-(2,4-dimetoxifenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
313	N-[2-(2-fluorofenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
314	N-(2-etil-6-isopropil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
315	N-(2,6-dimetilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
316	N-(6-acetilamino-2- <i>terc</i> -butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
317	N-(2,6-diclorofenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
318	4-oxo-N-[3-[2-(1-piperidil)etilsulfonilamino]-5-(trifluorometil)fenil]-1H-quinolina-3-carboxamida
319	6-fluoro-N-(2-fluoro-5-hidroxi-4- <i>terc</i> -butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
321	N-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
322	N-(2-etil-6-sec-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida

O Composto 433 é um composto da invenção; os restantes compostos listados na Tabela I são compostos comparativos.

Composto n°	Nome
323	éster metílico do ácido aminofórmico de [2-metil-2-[4-[(4-oxo-1H-quinolina-3-il) carbonilamino]fenil]-propil]
324	N-(4-butilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
325	N-(2,6-dietilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
326	N-[2-(4-metilsulfonilfenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
328	N-(3-acetilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
330	N-(2-clorofenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
331	N-(2-carbamoilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
332	N-(4-etinilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
333	N-[2-[4-(cianometil)fenil]fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
335	N-(2-carbamoil-5-metil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
336	N-(2-butilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
337	N-(5-hidroxi-2,4-di-terc-butil-fenil)-N-metil-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida.
340	N-(3-metilsulfonilamino-4-propil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
341	éster de neopentilglicol de ácido aminofórmico de [2-metil-2-[4-[(4-oxo-1H-quinolina-3-il) carbonilamino]fenil]-propil]
344	N-[2-(2-etoxifenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
346	4-oxo-N-fenil-7-(trifluorometil)-1H-quinolina-3-carboxamida
348	N-[2-(4-etoxifenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
349	4-oxo-N-(2-fenilsulfonilfenil)-1H-quinolina-3-carboxamida
353	éster terc-butílico de ácido aminofórmico de [3-[(4-oxo-1H-quinolina-3-il) carbonilamino]-4-

O Composto 433 é um composto da invenção; os restantes compostos listados na Tabela I são compostos comparativos.

Composto n°	Nome
	<i>terc</i> -butil-fenil]
354	N-[2-[(ciclo-hexil-metil-amino)metil]fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
355	N-[2-(2-metoxifenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
356	N-(5-metilamino-2-propil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
359	N-[3-(2-dimetilaminoetilsulfonilamino)-5-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
360	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
361	N-[2-(2,5-dimetoxifenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
362	N-(2-cloro-4- <i>terc</i> -butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
363	N-[2-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
365	N-(2-acetilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
366	4-oxo-N-[2-[4-(trifluorometil)fenil]fenil]-1H-quinolina-3-carboxamida
367	N-[2-(3,5-diclorofenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
368	N-(3-amino-4-propoxi-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
369	N-(2,4-dicloro-6-ciano-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
370	N-(3-clorofenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
371	4-oxo-N-[2-(trifluorometilsulfonil)fenil]-1H-quinolina-3-carboxamida
372	N-[2-(4-metil-1-piperidil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
378	N-(3-amino-4-metoxi-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
379	N-[-5-acetilamino-3(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
380	N-(2-etoxifenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-

O Composto 433 é um composto da invenção; os restantes compostos listados na Tabela I são compostos comparativos.

Composto n°	Nome
	carboxamida
382	éster etílico do ácido aminofórmico de [5-[(4-oxo-1H-quinolina-3-il)carbonilamino]-2-propil-fenil]
384	N-[2-(2,5-difluorofenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
385	N-[2-(2,4-difluorofenoxi)-3-piridil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
387	N-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
388	4-oxo-N-[2-[4-(trifluorometoxi)fenil]fenil]-1H-quinolina-3-carboxamida
389	N-(3-benzilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
390	N-[3-(aminometil)-4-terc-butil-fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
391	N-[2-(4-isobutilfenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
392	N-(6-cloro-3-piridil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
393	N-[5-amino-2-(2-etoxifenil)-fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
394	1,6-dimetil-4-oxo-N-fenil-1H-quinolina-3-carboxamida
395	N-[4-(1-adamantil)-2-fluoro-5-hidroxi-fenil]-4-hidroxi-quinolina-3-carboxamida
396	éster do ácido amonofórmico de [2-metil-2-[4-[(4-oxo-1H-quinolina-3-il)carbonilamino]fenil]-propil]-tetra-hidrofurano-3-ilmetil
397	4-oxo-N-(4-fenilfenil)-1H-quinolina-3-carboxamida
398	4-oxo-N-[2-(p-tolilsulfonilamino)fenil]-1H-quinolina-3-carboxamida
399	N-(2-isopropil-5-metilamino-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
400	N-(6-morfolino-3-piridil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
401	N-[2-(2,3-dimetilfenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida

O Composto 433 é um composto da invenção; os restantes compostos listados na Tabela I são compostos comparativos.	
Composto n°	Nome
402	4-oxo-N-(5-fenil-2-piridil)-1H-quinolina-3-carboxamida
403	N-[2-fluoro-5-hidroxi-4-(1-metilciclooctil)-fenil]-4-hidroxi-quinolina-3-carboxamida
405	N-(4-clorofenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
407	N-(2-fluoro-5-hidroxi-4- <i>terc</i> -butil-fenil)-5-hidroxi-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
408	N-(3-metoxifenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
409	N-(5-dimetilamino-2-etil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
410	4-oxo-N-[2-(4-fenoxifenil)fenil]-1H-quinolina-3-carboxamida
411	7-cloro-4-oxo-N-fenil-1H-quinolina-3-carboxamida
413	4-oxo-N-(2-fenoxifenil)-1H-quinolina-3-carboxamida
415	N-(3-hidroxi-4- <i>terc</i> -butil-fenil)-4-metoxi-quinolina-3-carboxamida
416	éster propílico do ácido aminofórmico de [2-metil-2-[4-[(4-oxo-1H-quinolina-3-il)carbonilamino]fenil]-propil]
417	N-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)fenil)-1,4-di-hidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida
418	N-(3-dimetilaminofenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
419	N-(3-acetilaminofenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
420	éster etílico do ácido propanoico de 2-metil-2-[4-[(4-oxo-1H-quinolina-3-il)carbonilamino]fenil]
421	N-[5-metoxi-4- <i>terc</i> -butil-2-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
424	N-[2-(4-clorofenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
425	N-(4-isopropilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
426	N-(4-cloro-5-hidroxi-2- <i>terc</i> -butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida

O Composto 433 é um composto da invenção; os restantes compostos listados na Tabela I são compostos comparativos.

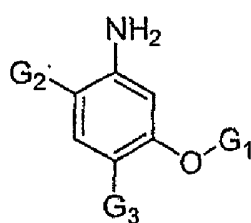
Composto n°	Nome
428	N-(3-hidroxi- <i>terc</i> -butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
429	N-[3-amino-5-(trifluorometil) fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
430	N-(2-isopropil-6-metil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
431	N-(3-aminofenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
432	N-[2-(4-isopropilfenil) fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
433	N-(5-hidroxi-2,4-di- <i>terc</i> -butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
434	N-(2,5-dimetilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
435	N-[2-(2-fluorofenoxi)-3-piridil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
436	N-[2-(3,4-dimetoxifenil) fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
438	N-[5-(difluorometil)-2,4-di- <i>terc</i> -butil-fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
439	N-(4-metoxifenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
441	N-[3-metilsulfonilamino-5-(trifluorometil) fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
442	4-oxo-N-[3-(1-piperidilsulfonil) fenil]-1H-quinolina-3-carboxamida
444	éster metílico do ácido benzoico de 5-[(1H-4-oxo-quinolina-3-il) carbonilamino]-2- <i>terc</i> -butil
445	N-(2-isopropenilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
447	N-(3-cianofenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
448	4-oxo-N-(4- <i>terc</i> -butilfenil)-1H-quinolina-3-carboxamida
449	N-(<i>m</i> -tolil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
450	N-[4-(1-hidroxietil) fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
451	N-(4-ciano-2-etil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida

O Composto 433 é um composto da invenção; os restantes compostos listados na Tabela I são compostos comparativos.

Composto n°	Nome
452	4-oxo-N-(4-vinilfenil)-1H-quinolina-3-carboxamida
453	N-(3-amino-4-cloro-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
454	N-(2-metil-5-fenil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
455	N-[4-(1-adamantil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
456	4-oxo-N-[3-(trifluorometilsulfonil)fenil]-1H-quinolina-3-carboxamida
457	N-(4-morfolinofenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
458	N-[3-(2-hidroxietoxi)-4-terc-butil-fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
459	N-(o-tolil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
460	éster butílico do ácido aminofórmico de [2-metil-2[[4[(4-oxo-1H-quinolina-3-il)carbonilamino]fenil]-propil]
461	4-oxo-N-(2-fenilfenil)-1H-quinolina-3-carboxamida
462	N-(3-dimetilamino-4-propil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
463	N-(4-etilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
464	5-hidroxi-N-(5-hidroxi-2,4-di-terc-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
465	éster terc-butílico do ácido amonofórmico de [5-[(4-oxo-1H-quinolina-3-il)carbonilamino]-2-terc-butil-fenil]
466	N-(2,6-di-isopropilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
468	1-metil-4-oxo-N-fenil-1H-quinolina-3-carboxamida
469	4-oxo-N-(2-fenilfenil)-7-(trifluorometil)-1H-quinolina-3-carboxamida
470	4-oxo-N-(4-fenilsulfonilfenil)-1H-quinolina-3-carboxamida
471	éster metílico do ácido aminofórmico de [3-[(4-oxo-1H-quinolina-3-il)carbonilamino]-4-propil-fenil]
472	éster etílico do ácido aminofórmico de [4-etil-

O Composto 433 é um composto da invenção; os restantes compostos listados na Tabela I são compostos comparativos.	
Composto n°	Nome
	3)-[(4-oxo-1H-quinolina-3-il)-carbonilamino] fenil
473	1-isopropil-4-oxo-N-(2- <i>terc</i> -butilfenil)-1H-quinolina-3-carboxamida
475	N-(2,5-dicloro-3-piridil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
476	N-(2-ciano-5-hidroxi-4- <i>terc</i> -butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
477	N-(5-fluoro-2-piridil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
480	1-etil-6-metoxi-4-oxo-N-fenil-1H-quinolina-3-carboxamida
483	N-[2-fluoro-5-hidroxi-4-(1-metilciclo-heptilo)-fenil] -4-hidroxi-quinolina-3-carboxamida
484	N-(3-metilamino-4- <i>terc</i> -butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
485	N-(3-dimetilamino-4- <i>terc</i> -butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida

Os compostos úteis como intermediários na síntese de compostos de fórmula I incluem os compostos de fórmula A-I:



A-I;

ou um seu sal; em que:

G₁ é hidrogénio, R', C(O)R', C(S)R', S(O)R', S(O)₂R', Si (CH₃)₂R', P(O)(OR')₃, P(S)(OR')₃, ou B(OR')₂;

G_2 é halo, CN, CF_3 , isopropilo, ou fenilo em que o referido isopropilo ou fenilo é opcionalmente substituído com até 3 substituintes independentemente selecionados a partir de WR^W , em que W e R^W são como definidos acima para a fórmula I e os seus exemplos;

G_3 é isopropilo ou um anel cicloalifático C3-C10, em que o referido G_3 é opcionalmente substituído com até 3 substituintes independentemente selecionados a partir de WR^W , em que W e R^W são como definidos acima para a fórmula I e os seus exemplos; desde que quando G_1 é metoxi, G_3 é terc-butilo, então G_2 não é 2-amino-4-metoxi-5-terc-butil-fenil.

Além disso são aqui descritos compostos de fórmula A-I, desde que quando G_2 e G_3 cada um é t-butilo, então G_1 não é hidrogénio.

Em outro exemplo:

G_1 é hidrogénio;

G_2 é halo ou isopropilo, em que o referido isopropilo é opcionalmente substituído com até 3 substituintes independentemente selecionados a partir de R' ; e

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

Em outro exemplo:

G_1 é hidrogénio;

G_2 é halo, de preferência flúor; e

G₃ é um anel cicloalifático C3-C10, em que o referido G₃ é opcionalmente substituído com até 3 substituintes independentemente selecionados a partir de metilo, etilo, propilo, ou butilo.

Em outro exemplo:

G₁ é hidrogénio;

G₂ é CN, halo, ou CF₃; e

G₃ é isopropilo ou um anel cicloalifático C3-C10, em que o referido G₃ opcionalmente substituído com até 3 substituintes selecionados independentemente a partir de R'.

Em outro exemplo:

G₁ é hidrogénio;

G₂ é fenilo opcionalmente substituído com até 3 substituintes independentemente selecionados a partir de alquilo -OC1-C4, CF₃, halogénio ou CN; e

G₃ é isopropilo ou um anel cicloalifático C3-C10, em que o referido G₃ é opcionalmente substituído com até 3 substituintes selecionados independentemente a partir de R'.

Exemplos de G₃ incluem ciclopentilo opcionalmente substituído, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo ou adamantilo. Ou, G₃ representa uma cadeia alifática C3-C8 ramificada. Exemplos de G₃ incluem isopropilo, t-butilo, 3,3-dietil-prop-3-il, ou 3,3-dietil-2,2-dimetil-prop-3-il.

Em outro exemplo,

G₁ é hidrogénio;

G₂ é t-butilo; e

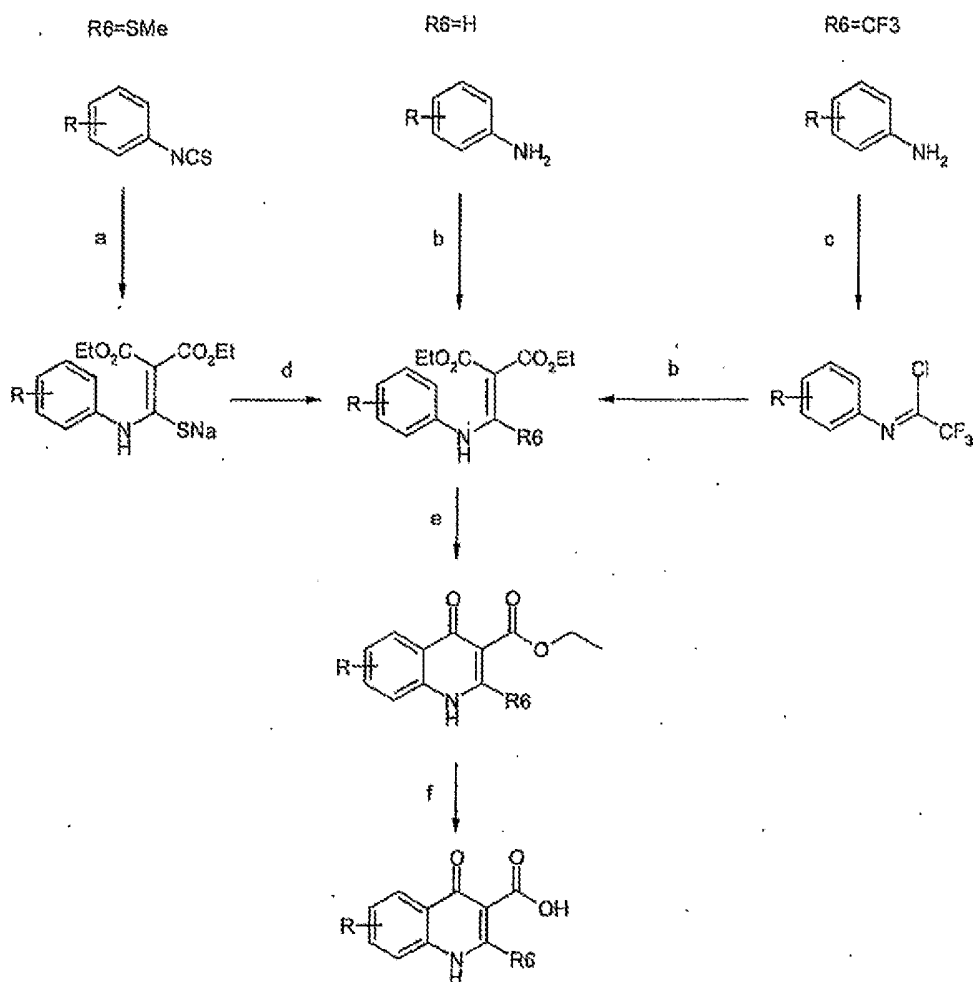
G₃ é um t-butilo.

4. Esquemas Gerais de Síntese

Os compostos da presente invenção são prontamente preparados por métodos conhecidos na técnica. São apresentados abaixo exemplos de métodos para a preparação de compostos da presente invenção.

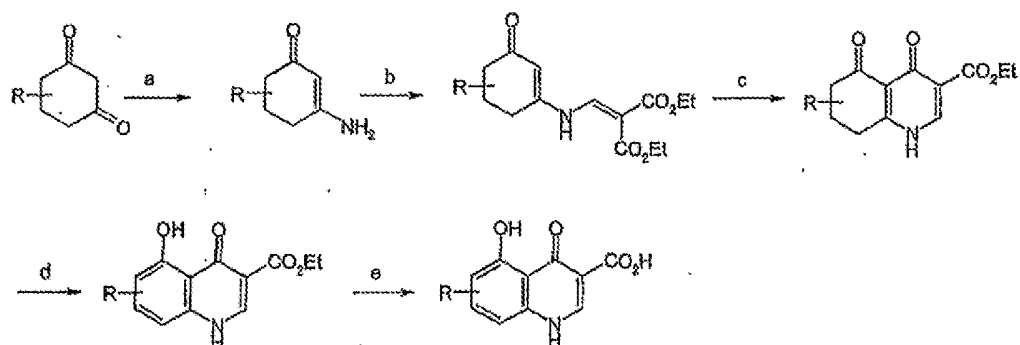
O esquema abaixo ilustra a síntese dos precursores de ácido dos compostos da presente invenção.

Síntese de precursores de ácido P-IV-A:



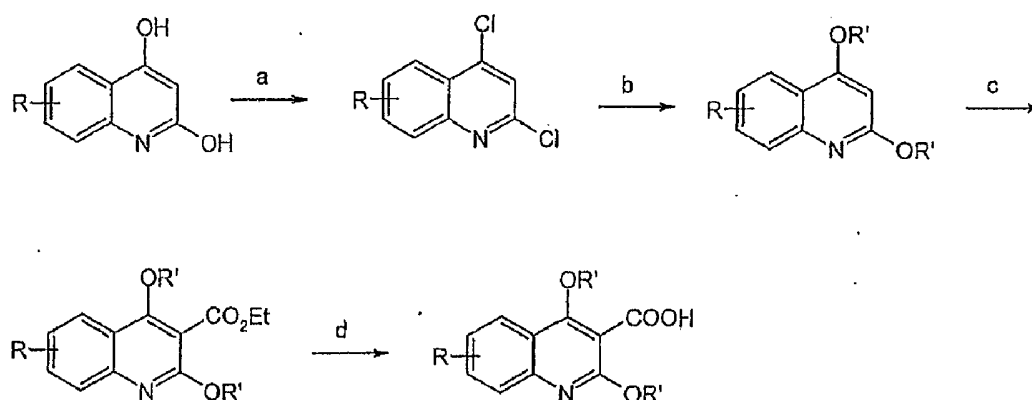
a) (CO₂Et)₂CH₂; b) (CO₂Et)₂CH = CH(OEt); c) CF₃CO₂H, PPh₃, CCl₄, Et₃N; d) MeI; e) PPA ou difeniléter; f) NaOH.

Síntese de precursores de ácido P-IV-A:



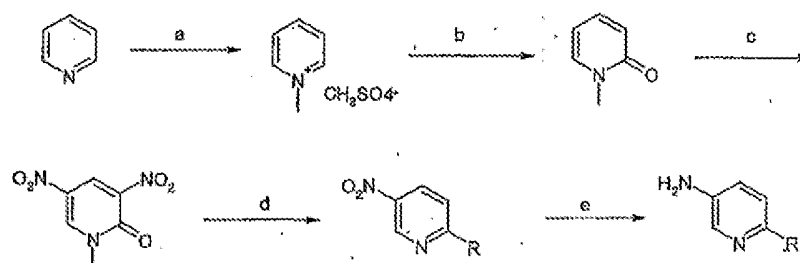
a) AcONH_4 ; b) $\text{EtOCHC}(\text{CO}_2\text{Et})_2$, 130°C ; c) Ph_2O , ΔT ; d) I_2 , EtOH ; e) NaOH .

Síntese de precursores de ácido P-IV-A



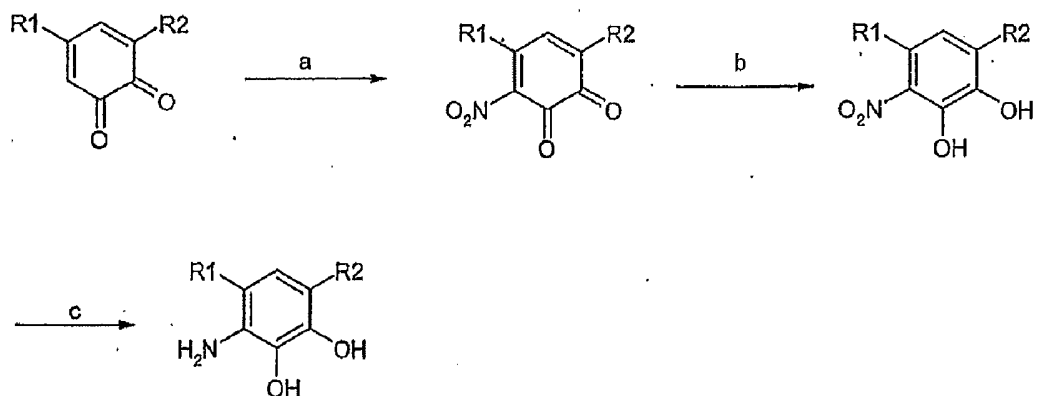
POCl_3 ; b) $\text{R}'\text{ONa}$; c) $n\text{-BuLi}$, ClCO_2Et ; d) NaOH

Síntese da amina precursora P-III-A:



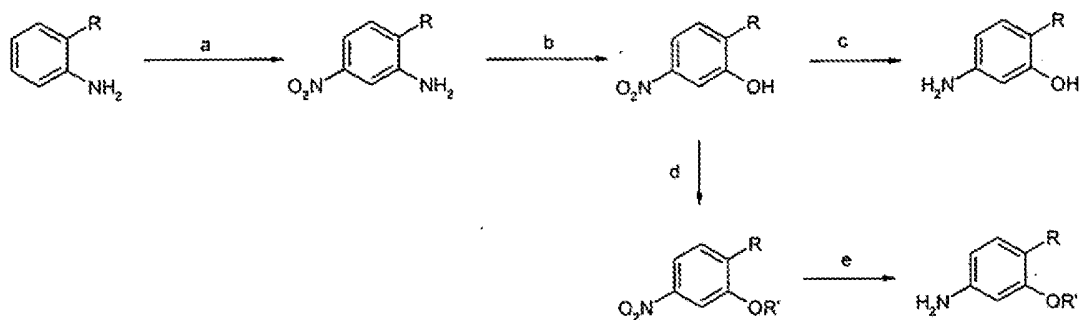
$(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$; b) $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$, NaOH , H_2O ; c) HNO_3 , H_2SO_4 ; d) RCOCH_3 , MeOH , NH_3 ; e) H_2 , RaneyNi

Síntese da amina precursora P-IV-A:



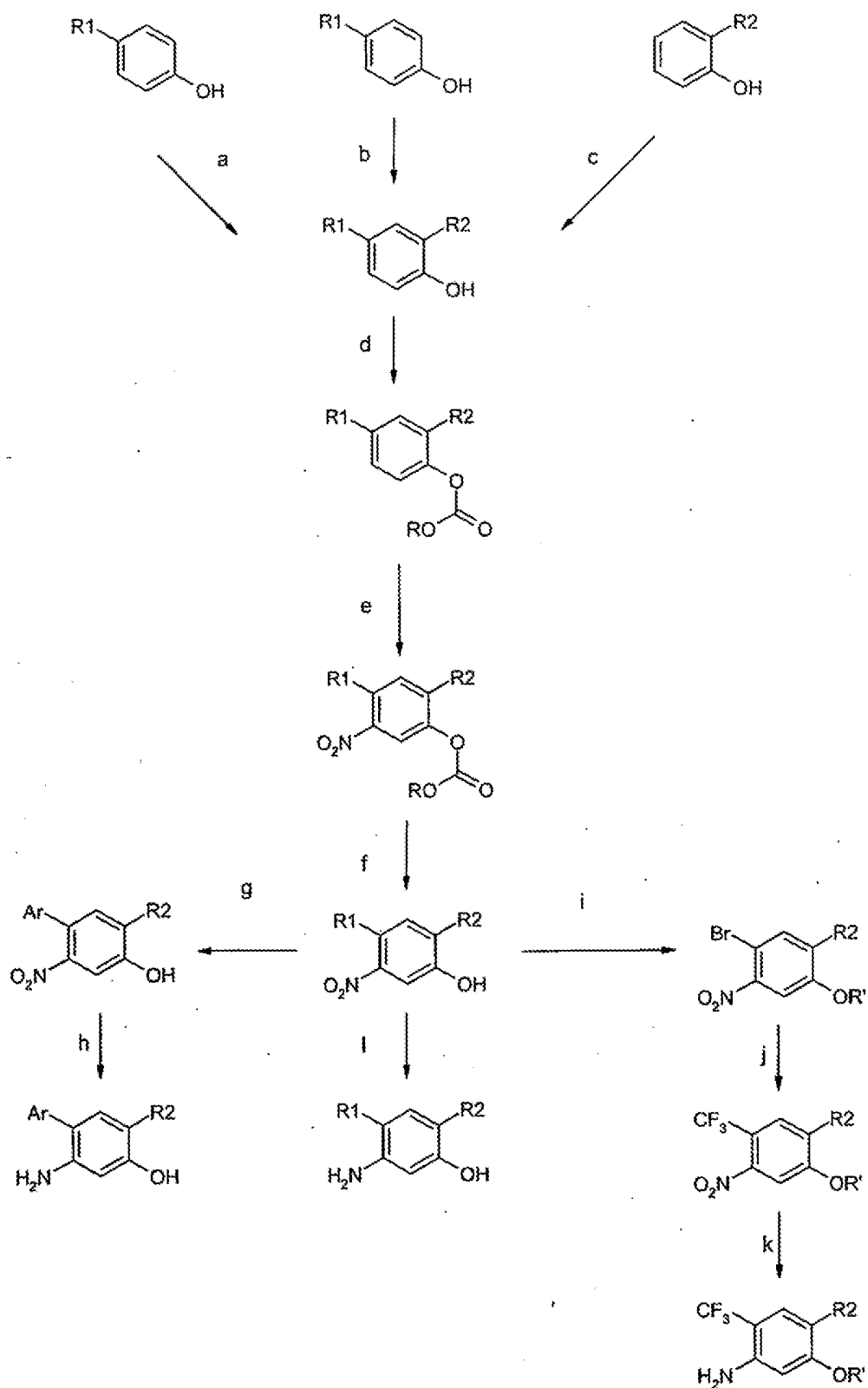
HNO₃, HOAc; b) Na₂S₂O₄, THF/H₂O; c) H₂, Pd/C.

Síntese da amina precursora P-V-A-1:



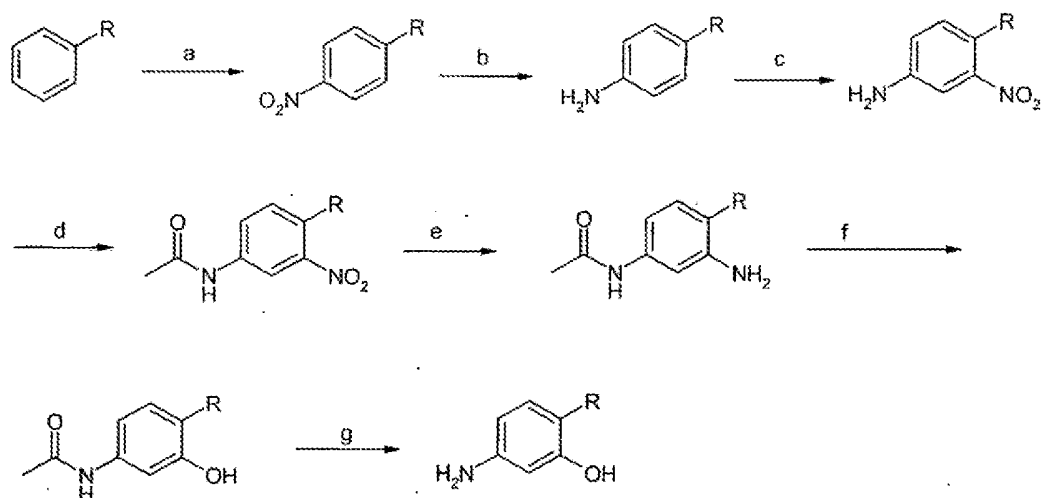
KNO₃, H₂SO₄; b) NaNO₂, H₂SO₄ - H₂O; c) NH₄CO₂H Pd-C; d) R'X;
e) NH₄CO₂H Pd-C

Síntese da amina precursora P-V-A-1:



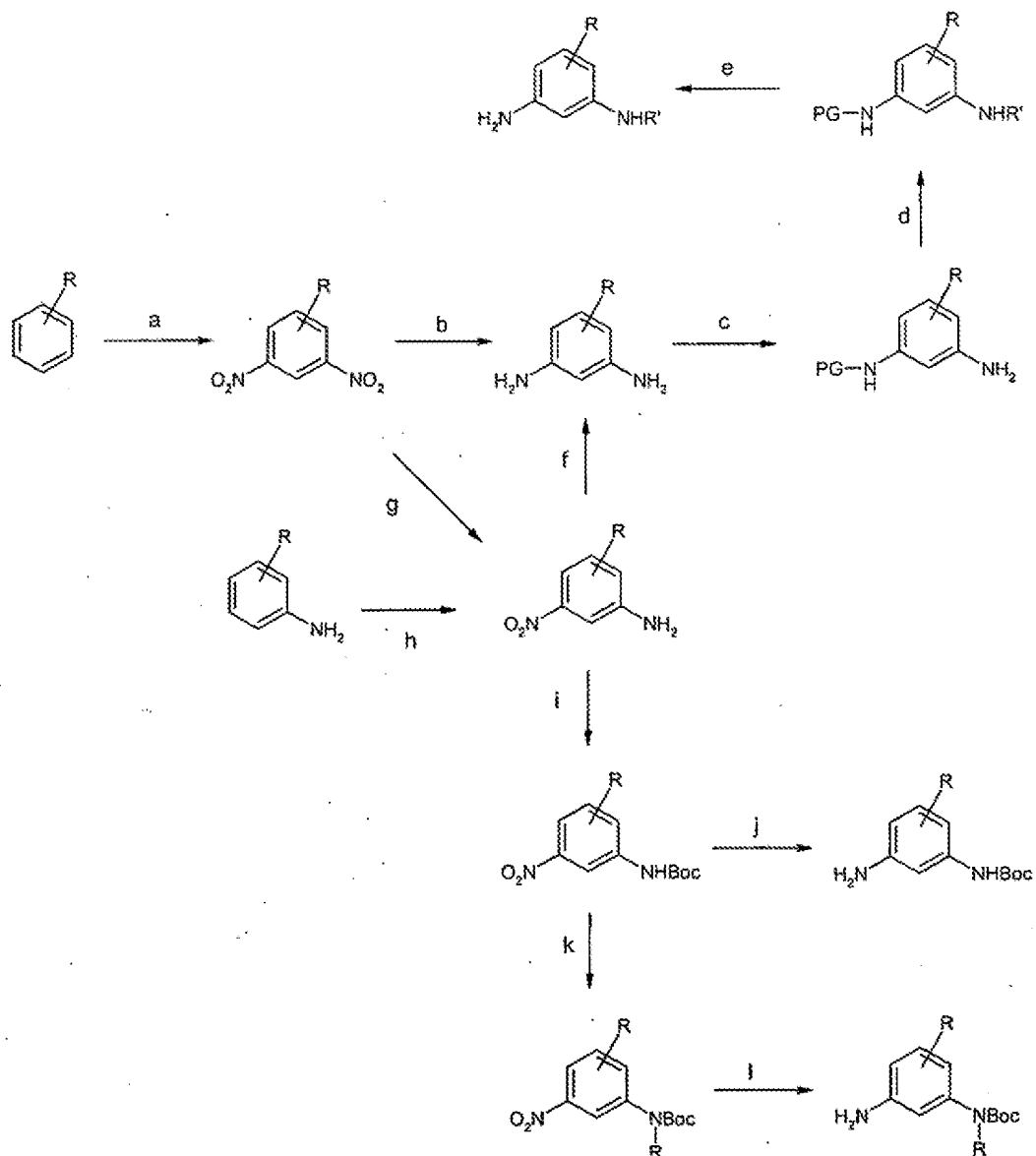
a) SO_2Cl_2 , $\text{R2} = \text{Cl}$; b) R2OH , $\text{R2} = \text{alquilo}$; c) NBS , $\text{R1} = \text{Br}$;
d) ClCO_2R , TEA; e) HNO_3 , H_2SO_4 ; f) base; g) ArB(OH)_2 , $\text{R1} = \text{Br}$;
h) $[\text{H}]$; i) $\text{R}'\text{X}$, $\text{R1} = \text{Br}$; j) $\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{Me}$; k) $[\text{H}]$; l) $[\text{H}]$.

Síntese da amina precursora P-V-A-1:



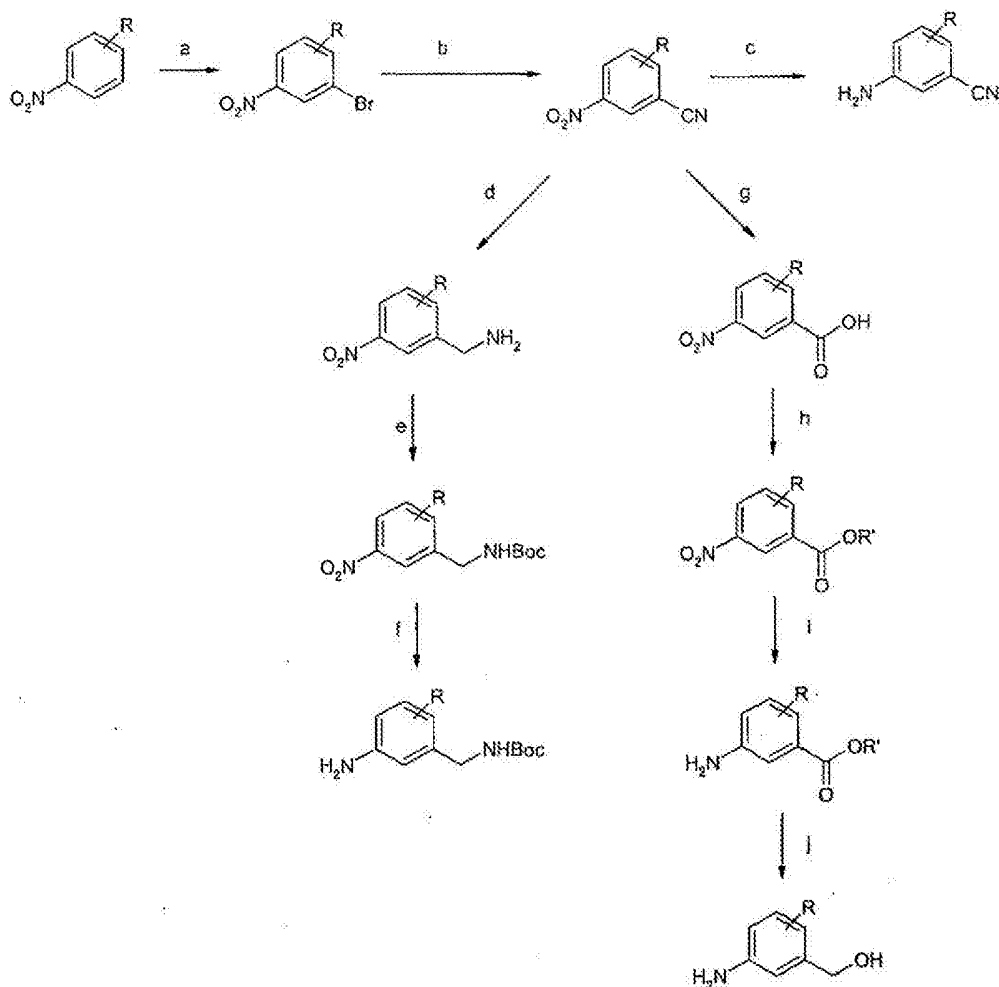
KNO₃; b) [H]; c) KNO₃; d) AcCl; e) [H]; f) i) NaNO₂; ii) H₂O; g) HCl

Síntese da amina precursora P-V-A-1:



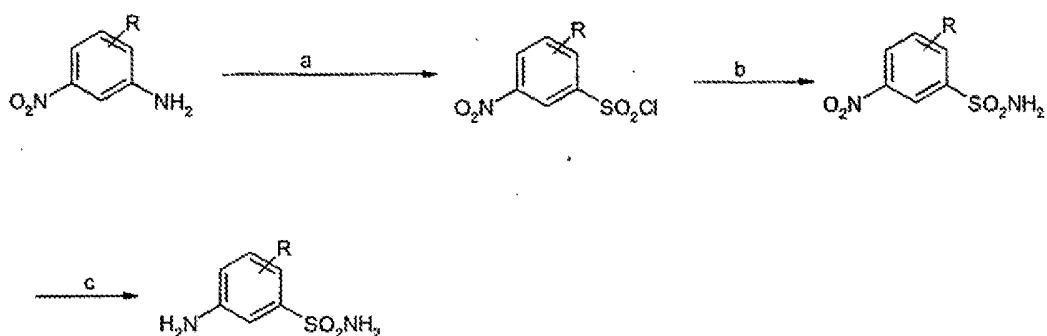
HNO_3 , H_2SO_4 ; b) $[H]$; c) proteção; d) $R'CHO$; e) desproteção; f) $[H]$; g) Na_2S , S , H_2O ; h) nitração; i) $(BOC)_2O$; j) $[H]$; k) RX ; l) $[H]$; PG = grupo protetor

Síntese das aminas precursoras P-V-A-1 ou P-V-A-2:



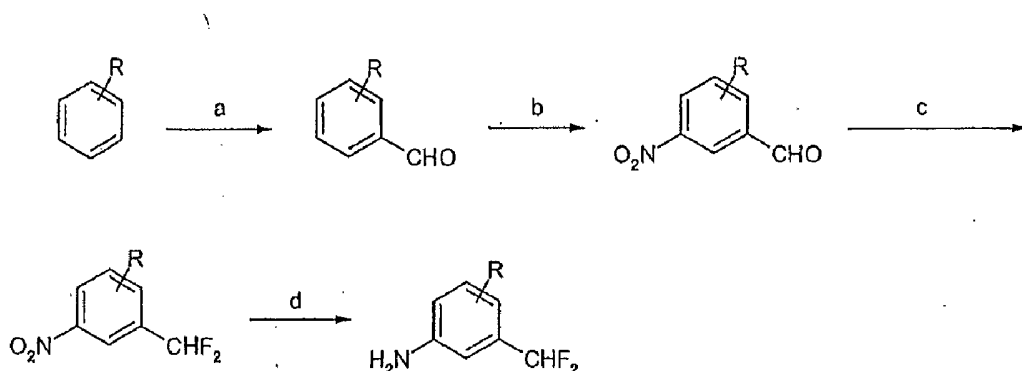
a) Br_2 ; b) Zn(CN)_2 , Pd(PPh)_3 ; c) $[\text{H}]$; d) BH_3 ; e) $(\text{BOC})_2\text{O}$; f) $[\text{H}]$; g) H_2SO_4 , H_2O ; h) $\text{R}'\text{X}$; i) $[\text{H}]$; j) LiAlH_4

Síntese das aminas precursoras P-V-A-1 ou P-V-A-2:



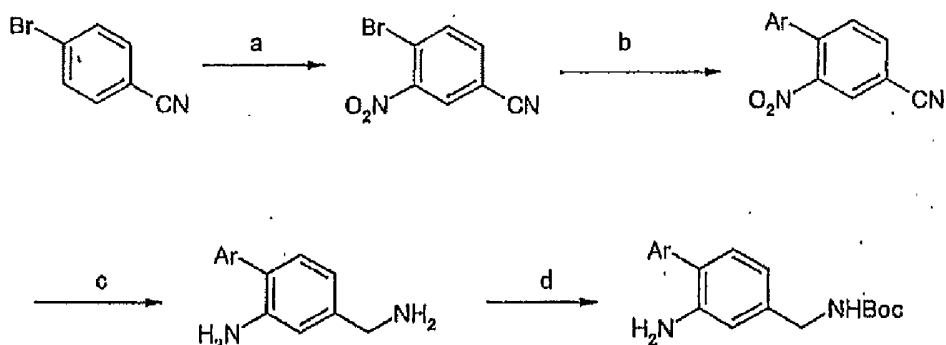
(i) NaNO_2 , HCl ; ii) Na_2SO_3 , CuSO_4 , HCl ; b) NH_4Cl ; c) $[\text{H}]$

Síntese da amina precursora P-V-A-1:



a) CHCl_2OMe ; b) KNO_3 , H_2SO_4 ; c) Desoxo-Fluor; d) Fe

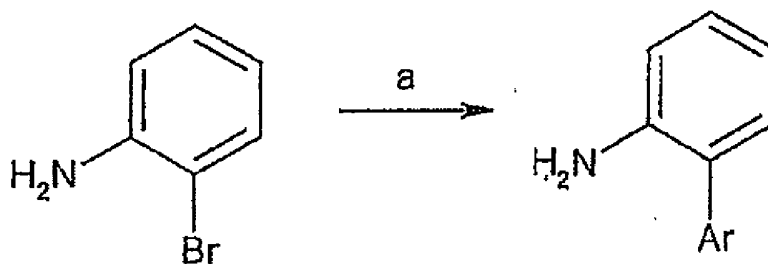
Síntese da amina precursora P-V-A-3:



Ar = Arilo ou Heteroarilo

a) nitração; b) ArB(OH)_2 , Pd; c) BH_3 ; d) $(\text{BOC})_2\text{O}$

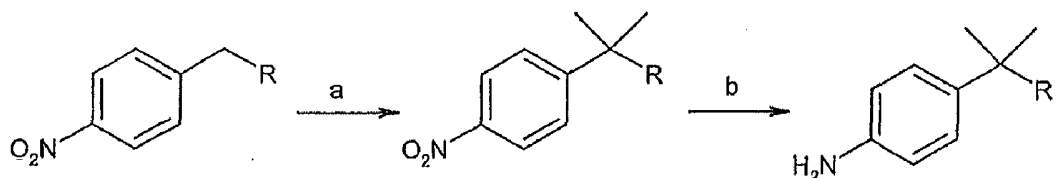
Síntese das aminas precursoras P-V-A-3 e P-V-A-6:



A_1 = Arilo ou heteroarilo

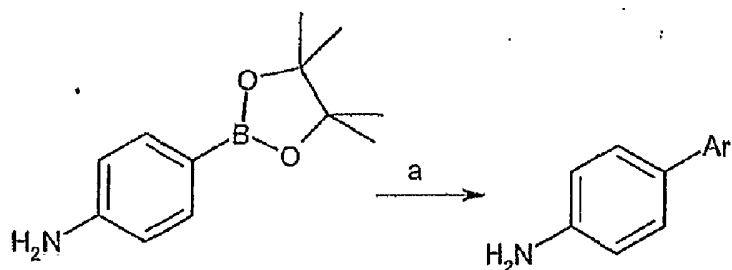
a) $ArB(OH)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, K_2CO_3 , H_2O , THF ou $ArB(OH)_2$, $Pd_2(dba)_3$, $P(tBu)_3$, KF , THF

Síntese da amina precursora P-V-A-4:



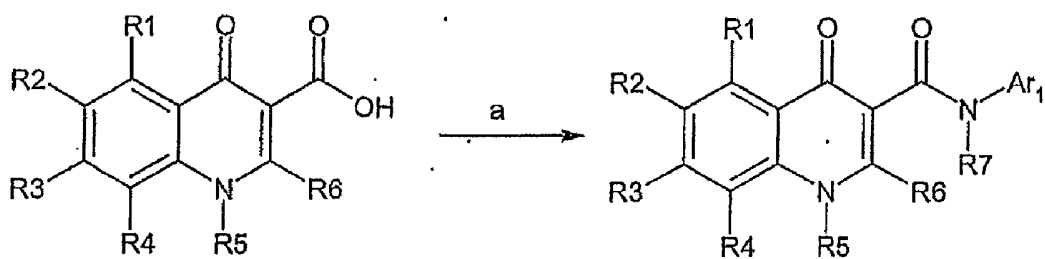
$R = CN, CO_2Et$; a) MeI , $NaOtBu$, DMF ; b) HCO_2K , $Pd-C$, $EtOH$ ou HCO_2NH_4 , $Pd-C$, $EtOH$

Síntese da amina precursora P-V-A-4:



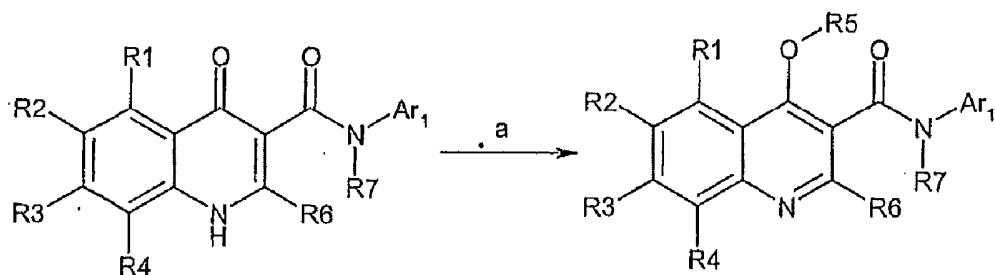
a) $ARBR$, $Pd(OAc)_2$, $PS-PPh_3$, K_2CO_3 , DMF

Síntese de Compostos de Fórmula I:



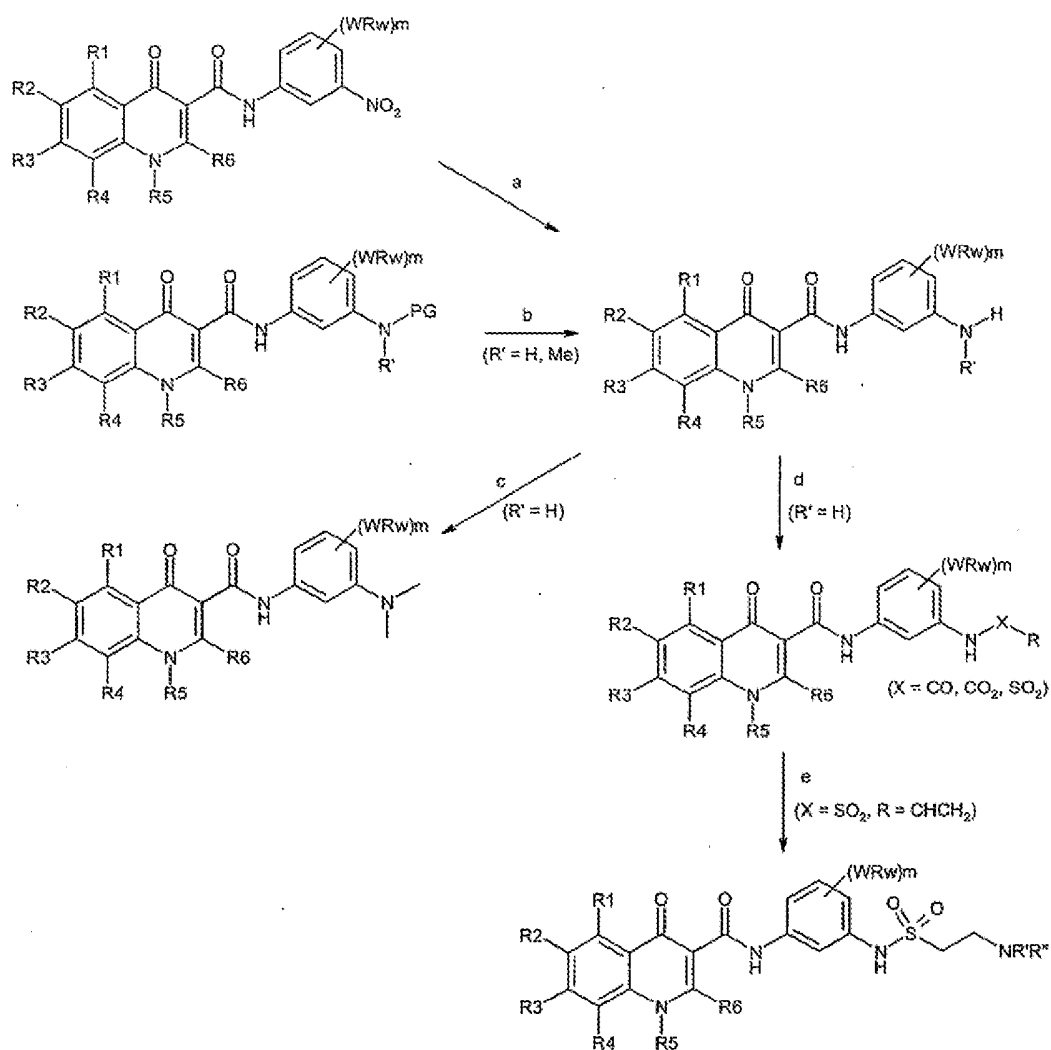
a) $\text{Ar}_1\text{R}_7\text{NH}$, reagente de acoplamento, base, solvente. Exemplos de condições usadas: HATU, DIEA; BOP, DIEA, DMF; HBTU, Et_3N , CH_2Cl_2 ; PFPTFA, piridina.

Síntese de Compostos de fórmula I':



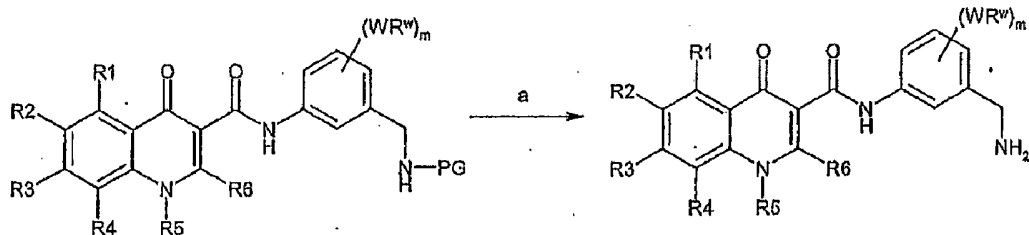
R^5 = alifático: a) R^5X ($\text{X} = \text{Br}, \text{I}$), Cs_2CO_3 , DMF

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

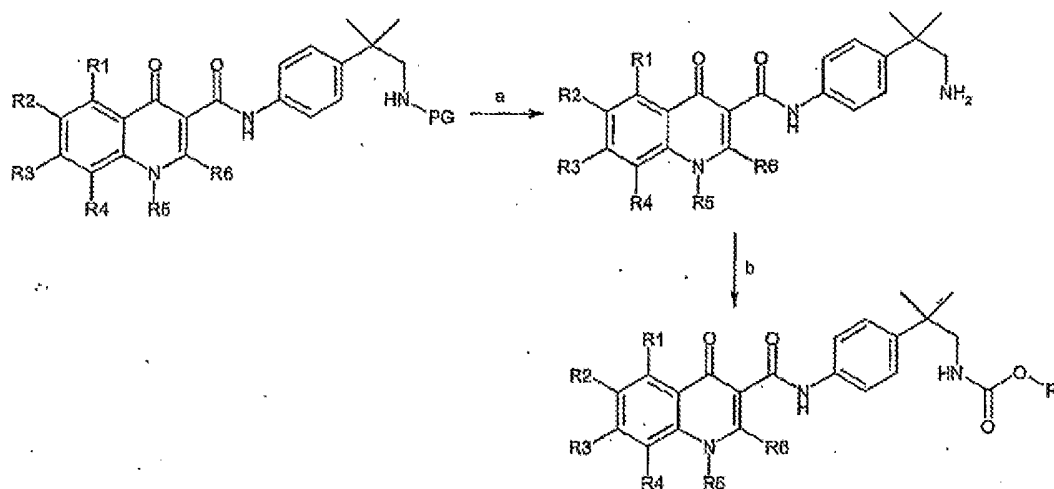


a) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, EtOH; b) PG = BOC: TFA, CH_2Cl_2 ; c) CH_2O , NaBH_3CN , CH_2Cl_2 , MeOH; d) RXCl , DIEA, THF ou RXCl , NMM, 1,4-dioxano ou RXCl , CH_2Cl_2 , DMF; e) $\text{R}'\text{R}''\text{NH}$, LiClO_4 , CH_2Cl_2 , iPrOH

Síntese de compostos da fórmula V-A-2:



Quando PG = BOC: TFA, CH_2Cl_2



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

Nos esquemas anteriores, o radical R ali utilizado é um substituinte, por exemplo, R^w , tal como definido acima. Um perito na técnica apreciará de imediato que vias sintéticas adequadas para os vários substituintes são tais que as condições de reação e os passos empregues não modificam os substituintes pretendidos.

5. Usos, Formulação e Administração

Composição farmacologicamente aceitáveis

Como discutido acima, a presente invenção proporciona compostos que são úteis como moduladores de transportadores de ABC e por isso são úteis no tratamento de doenças, desordens ou condições, tais como a fibrose cística, enfisema hereditário, hemocromatose hereditária, deficiências na fibrinólise-coagulação, tal como a deficiência em proteína C, angioedema hereditário Tipo 1, as deficiências de processamento de lipídios, como a hipercolesterolemia familiar, cilomicronemia Tipo 1, abetalipoproteinemia, doenças de depósito lisossômico, como doença I-célula/ pseudo-Hurler, mucopolissacaridoses, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar tipo II, poliendocrinopatia/ hiperinsulinemia, diabetes mellitus, nanismo laron, deficiência de mieloperoxidase, hipoparatiroidismo primário, melanoma, glicanose CDG tipo 1, enfisema hereditário, hipotireoidismo congénito, osteogénese imperfeita, hipofibrinogenemia hereditária, deficiência de ACT, diabetes insípido (DI), neurohipofiseal DI, nefrogénico DI, síndrome de dente de Charcot-Marie, doença de Perlizaeus-Merzbacher, doenças neurodegenerativas tais como a doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, paralisia supranuclear progressiva, Doença de Pick, vários distúrbios neurológicos poliglutamínicos tais como Huntington, ataxia espinocerebelar tipo I, atrofia muscular espinal e bulbar, atrofia palidoluisiana dentatorubral, e distrofia miotónica, bem como encefalopatias espongiformes, tais como a doença hereditária de Creutzfeldt-Jakob, doença de Fabry, síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker, DPOC, doença do olho seco, e doença de Sjögren.

Deste modo, noutro aspeto da presente invenção, são fornecidas composições farmacologicamente aceitáveis, em que

estas composições compreendem qualquer um dos compostos como reivindicados aqui e opcionalmente compreendem um transportador, adjuvante ou veículo farmacêuticamente aceitável. Em certas formas de realização, estas composições compreendem opcionalmente ainda um ou mais agentes terapêuticos adicionais.

Será também apreciado que alguns dos compostos da presente invenção podem existir na forma livre para tratamento, ou quando apropriado, como um derivado farmacêuticamente aceitável ou um seu pró-fármaco. De acordo com a presente invenção, um derivado farmacêuticamente aceitável ou um pró-fármaco inclui, mas não está limitado a, sais farmacêuticamente aceitáveis, ésteres, sais destes ésteres, ou qualquer outro aducto ou derivado que, após administração a um paciente em necessidade do mesmo é capaz de fornecer, direta ou indiretamente, um composto como de outro modo aqui descrito, ou um seu metabolito ou resíduo.

Tal como aqui utilizado, o termo "sal farmacêuticamente aceitável" refere-se aos sais que são, dentro do âmbito do bom juízo médico, adequados para utilização em contacto com os tecidos de humanos e de animais inferiores sem as indevidas toxicidade, irritação, resposta alérgica e similares, e são comensuráveis com uma razão benefício/risco razoável. Um "sal farmacêuticamente aceitável" significa qualquer sal não-tóxico, ou sal de um éster de um composto desta invenção que, após administração a um recetor, é capaz de proporcionar, seja direta ou indiretamente, um composto desta invenção ou um seu metabolito inibidoramente ativo ou resíduo.

Os sais farmacêuticamente aceitáveis são bem conhecidos na técnica. Por exemplo, SM Berge, et al., descrevem sais farmacêuticamente aceitáveis em detalhe em J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, aqui incorporada

por referência. Os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos desta invenção incluem os derivados de ácidos e bases inorgânicos e orgânicos apropriados. Exemplos de sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, não tóxicos, são sais de um grupo amino formados com ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico e ácido perclórico ou com ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido sucínico ou ácido malónico ou por utilização de outros métodos usados na técnica tais como permuta iônica. Outros sais farmaceuticamente aceitáveis incluem sais de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenossulfonato, benzoato, bissulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanossulfonato, formato, fumarato, gluco-heptonato, glicerofosfato, gluconato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, iodidrato, 2-hidroxi-etanossulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanossulfonato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartarato, tiocianato, p-toluenossulfonato, undecanoato, valerato, e semelhantes. Os sais derivados de bases apropriadas incluem metal alcalino, metal alcalino-terroso, sais de amônio e N^+ (alquilo C_{1-4})₄. Esta invenção também prevê a quaternização de quaisquer grupos contendo azoto básico dos compostos aqui reivindicados. Água ou produtos solúveis em óleo ou dispersíveis podem ser obtidos por essa quaternização. Sais de metais alcalinos ou alcalino-terrosos representativos incluem sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio, e outros semelhantes. Além disso sais farmaceuticamente aceitáveis

incluem, quando apropriado, amónio não tóxico, amónio quaternário, e catiões amina formados usando contra-íões tais como halogeneto, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior e sulfonato de arilo.

Como descrito acima, as composições farmacêuticamente aceitáveis da presente invenção compreendem adicionalmente um transportador, adjuvante ou veículo farmacêuticamente aceitável, o qual, tal como aqui utilizado, inclui todos e quaisquer solventes, diluentes, ou outro veículo líquido, auxiliares de dispersão ou de suspensão, agente tensioativo, agentes isotónicos, agentes espessantes ou emulsionantes, conservantes, ligantes sólidos, lubrificantes e similares, conforme adequado para a forma de dosagem particular desejada. Pharmaceutical Sciences de Remington, décima sexta edição, EW Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) divulga vários transportadores usados na formulação de composições farmacêuticamente aceitáveis e técnicas conhecidas para a sua preparação. Exceto na medida em que qualquer meio transportador convencional seja incompatível com os compostos da invenção, tal como por produzir qualquer efeito biológico indesejável ou interagir de outro modo de um modo prejudicial com qualquer outro componente (s) da composição farmacêuticamente aceitável, a sua utilização está contemplada como estando dentro do âmbito da presente invenção. Alguns exemplos de materiais que podem servir como transportadores farmacêuticamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a, permutadores de íões, alumina, estearato de alumínio, lecitina, proteínas séricas, tais como albumina do soro humano, substâncias tampão tais como fosfatos, glicina, ácido sórbico, ou sorbato de potássio, misturas de glicéridos parciais de ácidos gordos vegetais saturados, água, sais ou eletrólitos, tais como sulfato de

protamina, fosfato de hidrogénio dissódico, fosfato de potássio, cloreto de sódio, sais de zinco, sílica coloidal, trissilicato de magnésio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros de polietileno-polioxipropileno, gordura de lã, açúcares tais como lactose, glucose e sacarose; amidos tais como amido de milho e amido de batata; celulose e seus derivados tais como carboximetilcelulose de sódio, etilcelulose e acetato de celulose; tragacanto em pó; malte; gelatina; talco; excipientes tais como manteiga de cacau e ceras para supositório; óleos tais como óleo de amendoim, óleo de semente de algodão; óleo de cártamo; óleo de gergelim; azeite de oliva; óleo de milho e óleo de soja; glicóis; como um propileno glicol ou polietileno glicol; ésteres tais como oleato de etilo e laurato de etilo; ágar-ágar; Os agentes tamponantes, tais como hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; ácido algínico; água apirógena; solução salina isotónica; Solução de Ringer; álcool etílico, e soluções de tampão fosfato, bem como outros lubrificantes compatíveis não tóxicos, tais como laurilsulfato de sódio e estearato de magnésio, bem como agentes corantes, agentes de libertação, agentes de revestimento, adoçantes, agentes aromatizantes e perfumantes, conservantes e antioxidantes podem também estar presentes na composição, de acordo com o julgamento do formulador.

Utilizações de compostos e composições farmacêuticamente aceitáveis

Descreve-se aqui um método de tratamento de um estado, doença ou desordem implicada pela atividade transportadora de ABC, por exemplo, de CFTR. Descreve-se aqui um método de tratamento de um estado, doença ou desordem implicada por uma deficiência de atividade da transportadora de ABC,

o método compreendendo a administração de uma composição compreendendo um composto de fórmula (I) a um sujeito, de preferência um mamífero, com necessidade do mesmo.

Descreve-se aqui um método de tratamento da fibrose cística, enfisema hereditário, hemocromatose hereditária, deficiências na fibrinólise-coagulação, tal como a deficiência em proteína C, angioedema hereditário Tipo 1, as deficiências de processamento de lipídios, como a hipercolesterolemia familiar, cilomicronemia Tipo 1, abetalipoproteinemia, doenças de depósito lisossômico, como doença I-célula/ pseudo-Hurler, mucopolissacaridoses, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar tipo II, poliendocrinopatia/ hiperinsulinemia, diabetes mellitus, nanismo laron, deficiência de mieloperoxidase, hipoparatiroidismo primário, melanoma, glicanose CDG tipo 1, enfisema hereditário, hipotireoidismo congénito, osteogénese imperfeita, hipofibrinogenemia hereditária, deficiência de ACT, diabetes insípido (DI), neurohipofiseal DI, nefrogénico DI, síndrome de dente de Charcot-Marie, doença de Perlizaeus-Merzbacher, doenças neurodegenerativas tais como a doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, paralisia supranuclear progressiva, Doença de Pick, vários distúrbios neurológicos poliglutamínicos tais como Huntington, ataxia espinocerebelar tipo I, atrofia muscular espinal e bulbar, atrofia palidoluisiana dentatorubral, e distrofia miotónica, bem como encefalopatias espongiformes, tais como a doença hereditária de Creutzfeldt-Jakob, doença de Fabry, síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker, DPOC, doença do olho seco, e doença de Sjögren, que compreende o passo de administração ao referido mamífero de uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo um composto da presente invenção.

Além disso é descrito um método de tratamento da fibrose cística, compreendendo o passo de administrar ao referido mamífero uma composição que compreende o passo de administração ao referido mamífero de uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo um composto da presente invenção.

De acordo com a invenção, uma "quantidade eficaz" do composto ou composição farmacologicamente aceitável é a quantidade eficaz para tratar ou atenuar a gravidade de um ou mais de fibrose cística, enfisema hereditário, hemocromatose hereditária, deficiências na fibrinólise-coagulação, tal como a deficiência em proteína C, angioedema hereditário Tipo 1, as deficiências de processamento de lipídios, como a hipercolesterolemia familiar, cilomicronemia Tipo 1, abetalipoproteinemia, doenças de depósito lisossômico, como doença I-célula/pseudo-Hurler, mucopolissacaridoses, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar tipo II, poliendocrinopatia/hiperinsulinemia, diabetes mellitus, nanismo laron, deficiência de mieloperoxidase, hipoparatiroidismo primário, melanoma, glicanose CDG tipo 1, enfisema hereditário, hipotireoidismo congênito, osteogênese imperfeita, hipofibrinogenemia hereditária, deficiência de ACT, diabetes insípido (DI), neurohipofiseal DI, nefrogênico DI, síndrome de dente de Charcot-Marie, doença de Perlizaeus-Merzbacher, doenças neurodegenerativas tais como a doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, paralisia supranuclear progressiva, Doença de Pick, vários distúrbios neurológicos poliglutamínicos tais como Huntington, ataxia espinocerebelar tipo I, atrofia muscular espinal e bulbar, atrofia palidoluisiana dentatorubral, e distrofia miotônica, bem como encefalopatias espongiiformes, tais como a doença hereditária de Creutzfeldt-Jakob, doença de Fabry,

síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker, DPOC, doença do olho seco, e doença de Sjögren.

Os compostos e composições, de acordo com o método aqui descrito, podem ser administradas utilizando qualquer quantidade e qualquer via de administração eficaz para o tratamento ou mitigação da gravidade de uma ou mais de fibrose cística, enfisema hereditário, hemocromatose hereditária, deficiências na fibrinólise-coagulação, tal como a deficiência em proteína C, angioedema hereditário Tipo 1, as deficiências de processamento de lipídios, como a hipercolesterolemia familiar, cilomicronemia Tipo 1, abetalipoproteinemia, doenças de depósito lisossômico, como doença I-célula/ pseudo-Hurler, mucopolissacaridoses, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar tipo II, poliendocrinopatia/ hiperinsulinemia, diabetes mellitus, nanismo laron, deficiência de mieloperoxidase, hipoparatireoidismo primário, melanoma, glicanose CDG tipo 1, enfisema hereditário, hipotireoidismo congénito, osteogénese imperfeita, hipofibrinogenemia hereditária, deficiência de ACT, diabetes insípido (DI), neurohipofiseal DI, nefrogénico DI, síndrome de dente de Charcot-Marie, doença de Perlizaeus-Merzbacher, doenças neurodegenerativas tais como a doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, paralisia supranuclear progressiva, Doença de Pick, vários distúrbios neurológicos poliglutamínicos tais como Huntington, ataxia espinocerebelar tipo I, atrofia muscular espinal e bulbar, atrofia palidoluisiana dentatorubral, e distrofia miotónica, bem como encefalopatias espongiiformes, tais como a doença hereditária de Creutzfeldt-Jakob, doença de Fabry, síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker, DPOC, doença do olho seco, e doença de Sjögren.

Num exemplo, os compostos e as composições da presente invenção são úteis para o tratamento ou mitigação da gravidade de fibrose cística num paciente.

Em certos casos, os compostos e as composições da presente invenção são úteis para o tratamento ou mitigação da gravidade de fibrose cística em pacientes que exibem atividade de CFTR residual na membrana apical do epitélio respiratório e não respiratório. A presença de atividade de CFTR residual na superfície epitelial pode ser facilmente detetada usando métodos conhecidos na técnica, por exemplo, técnicas eletrofisiológicas, bioquímicas, ou histoquímicas padrão. Tais métodos identificam atividade de CFTR usando técnicas eletrofisiológicas *in vivo* ou *ex vivo*, medição de concentrações de suor ou Cl^- salivar, ou técnicas bioquímicas histoquímicas *ex vivo*, para monitorizar a densidade da superfície da célula. Usando tais métodos, a atividade residual de CFTR pode ser facilmente detetada em pacientes homozigóticos ou heterozigóticos para uma variedade de mutações diferentes, incluindo pacientes homozigóticos ou heterozigóticos para a mutação mais comum, ΔF508 .

Em outro exemplo, os compostos e as composições da presente invenção são úteis para o tratamento ou mitigação da gravidade de fibrose cística em pacientes que têm atividade de CFTR residual induzida ou aumentada usando métodos farmacológicos ou terapia genética. Tais métodos aumentam a quantidade de CFTR presente superfície da célula, induzindo assim uma atividade de CFTR até agora ausente num paciente ou aumentando o nível de atividade residual de CFTR existente no paciente.

Num exemplo, os compostos e as composições da presente invenção são úteis para o tratamento ou mitigação da gravidade de fibrose cística em pacientes dentro de certos

genótipos que exibem a atividade residual de CFTR, por exemplo, mutações da classe III (ou regulação de abertura prejudicada), mutações da classe IV (condutância alterada), ou mutações da classe V (síntese reduzida) (Lee R. Choo-Kang, Pamela L., Zeitlin, Type I, II, III, IV, and V cystic fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Defects and Opportunities of Therapy; Current Opinion in Pulmonary Medicine 6:521-529, 2000). Outros genótipos de pacientes que apresentam atividade de CFTR residual incluem pacientes homozigotos para uma dessas classes ou heterozigotos com qualquer outra classe de mutações, incluindo mutações da Classe I, mutações da Classe II, ou uma mutação que não tem classificação.

Num exemplo, os compostos e as composições da presente invenção são úteis para o tratamento ou mitigação da gravidade de fibrose cística em pacientes dentro de certos fenótipos clínicos, por exemplo, um fenótipo clínico moderado a leve que normalmente está correlacionado com a quantidade de atividade residual de CFTR na membrana apical do epitélio. Tais fenótipos incluem pacientes que exibem suficiência pancreática ou pacientes com diagnóstico de pancreatite aguda idiopática e ausência congênita bilateral dos vasos deferentes, ou doença pulmonar leve.

A quantidade exata necessária irá variar de sujeito para sujeito, dependendo da espécie, idade, e condição geral do sujeito, da gravidade da infecção, do agente particular, seu modo de administração, e semelhantes. Os compostos da invenção são preferencialmente formuladas numa forma de unidade de dosagem para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. O termo "forma de unidade de dosagem" como a expressão é aqui utilizada refere-se a uma unidade fisicamente discreta de agente apropriada para o paciente a ser tratado. Deve entender-se, no entanto, que

a utilização diária total dos compostos e composições da presente invenção será decidida pelo médico assistente dentro do âmbito do sã juízo médico. O nível de dose eficaz específica para qualquer paciente ou organismo em particular dependerá de uma variedade de fatores incluindo a desordem a ser tratada e a gravidade da desordem; a atividade do composto específico empregue; a composição específica empregue; a idade, peso corporal, saúde geral, sexo e dieta do paciente; o tempo de administração, via de administração, e taxa de excreção do composto específico empregue; a duração do tratamento; fármacos utilizados em combinação ou coincidentes com o composto específico utilizado, e fatores semelhantes bem conhecidos nas artes médicas. O termo "paciente", como aqui utilizado, significa um animal, preferivelmente um mamífero, e mais preferencialmente um ser humano.

As composições farmacologicamente aceitáveis da presente invenção podem ser administradas a humanos e outros animais oralmente, retalmente, parentericamente, intracisternalmente, intravaginalmente, intraperitonealmente, topicamente (como por pós, pomadas, ou gotas), bucalmente, como uma pulverização oral ou nasal, ou como, dependendo da gravidade da infecção a ser tratada. Em certas formas de realização, os compostos da invenção podem ser administrados oralmente ou parentericamente em níveis de dosagem de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 50 mg/kg e de preferência entre cerca de 1 mg/kg a cerca de 25 mg/kg, de peso corporal do sujeito por dia, uma ou mais vezes por dia, para obter o efeito terapêutico desejado.

As formas de dosagem líquidas para administração oral incluem, mas não estão limitadas a, emulsões farmacologicamente aceitáveis, microemulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires. Em adição aos compostos

ativos, as formas de dosagem líquidas podem conter diluentes inertes vulgarmente utilizados na técnica tais como, por exemplo, água ou outros solventes, agentes e emulsionantes tais como álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, álcool benzílico, benzoato de benzilo, propilenoglicol, 1,3-butilenoglicol, dimetilformamida, óleos (em particular, de semente de algodão, amendoim, milho, gérmen, oliva, rícino, e sésamo), glicerol, álcool tetra-hidrofurfurílico, polietilenoglicóis e ésteres de ácido gordo de sorbitano, e suas misturas. Para além dos diluentes inertes, as composições orais podem também incluir adjuvantes tais como agentes molhantes, agentes emulsionantes e de suspensão, edulcorantes, aromatizantes e agentes perfumantes.

As preparações injetáveis, por exemplo, suspensões aquosas ou oleaginosas injetáveis estéreis podem ser formuladas de acordo com a técnica conhecida utilizando agentes dispersantes ou humectantes adequados e agentes de suspensão. A preparação injetável estéril pode também ser uma solução injetável estéril, suspensão ou emulsão num diluente não tóxico parentericamente aceitável ou solvente, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregues estão a água, solução de Ringer, USP e solução de cloreto de sódio isotónica. Além disso, os óleos fixos estéreis são convencionalmente utilizados como um meio solvente ou de suspensão. Para este fim qualquer óleo fixo suave pode ser empregue incluindo mono- ou diglicéridos sintéticos. Além disso, ácidos gordos tais como ácido oleico são utilizados na preparação de injetáveis.

As formulações injetáveis podem ser esterilizadas, por exemplo, por filtração através de um filtro de retenção de bactérias, ou por incorporação de agentes esterilizantes na

forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas ou dispersas em água estéril ou outro meio injetável estéril antes de usar.

De modo a prolongar o efeito de um composto da presente invenção, é muitas vezes desejável retardar a absorção do composto a partir da injeção subcutânea ou intramuscular. Isto pode ser conseguido pela utilização de uma suspensão líquida de material cristalino ou amorfo com fraca solubilidade em água. A taxa de absorção do composto depende então da sua velocidade de dissolução que, por sua vez, pode depender do tamanho do cristal e da forma cristalina. Alternativamente, a absorção retardada de uma forma de composto administrada parentericamente é conseguida por dissolução ou suspensão do composto num veículo oleoso. As formas de depósito injetáveis são feitas pela formação de matrizes micro-encapsuladas do composto em polímeros biodegradáveis tais como polilactido-poliglicólido. Dependendo da proporção de composto para polímero e da natureza do polímero particular empregue, a taxa de libertação de composto pode ser controlada. Exemplos de outros polímeros biodegradáveis incluem poli (ortoésteres) e poli (anidridos). As formulações injetáveis de depósito são também preparadas aprisionando o composto em lipossomas ou microemulsões que são compatíveis com os tecidos corporais.

As composições para administração rectal ou vaginal são preferencialmente supositórios que podem ser preparados por mistura dos compostos desta invenção com excipientes ou veículos não irritantes adequados, tais como manteiga de cacau, polietilenoglicol ou uma cera de supositório, que são sólidos à temperatura ambiente mas líquidos à temperatura corporal e, por conseguinte, fundem no reto ou na cavidade vaginal e libertam o composto ativo.

As formas de dosagem sólidas para administração oral incluem cápsulas, comprimidos, pílulas, pós, e grânulos. Em tais formas de dosagem sólidas, o composto ativo é misturado com pelo menos um excipiente ou veículo farmacêuticamente inerte, tal como citrato de sódio ou fosfato dicálcico e/ou a) enchimentos ou diluentes tais como amidos, lactose, sacarose, glicose, manitol, e ácido silícico, b) ligantes tais como, por exemplo, carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarose, e goma-arábica, c) humectantes tais como glicerol, d) agentes de desintegração tais como ágar-ágar, carbonato de cálcio, amido de batata ou de tapioca, ácido algínico, certos silicatos, e carbonato de sódio, e) agentes de retardamento de solução tais como parafina, f) aceleradores de absorção tais como compostos quaternários de amônio, g) agentes molhantes tais como, por exemplo, álcool cetílico e monoestearato de glicerol, h) absorventes tais como caulino e argila de bentonite, e i) lubrificantes tais como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietilenoglicóis sólidos, lauril sulfato de sódio, e suas misturas. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, a forma de dosagem pode também compreender agentes tamponantes.

As composições sólidas de um tipo semelhante podem também ser empregues como agentes de enchimento em cápsulas de gelatina mole e dura, utilizando excipientes tais como lactose ou açúcar de leite bem como polietilenoglicóis de elevado peso molecular e semelhantes. As formas de dosagem sólidas de comprimidos, drageias, cápsulas, pílulas, e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e invólucros, tais como revestimentos entéricos e outros revestimentos bem conhecidos na técnica da formulação farmacêutica. Podem conter opcionalmente agentes opacificantes e podem também ter uma composição tal que

libertem o ingrediente ativo (s) apenas, ou preferencialmente, numa certa parte do trato intestinal, opcionalmente, de uma forma retardada. Exemplos de composições de incrustação que podem ser utilizadas incluem substâncias poliméricas e ceras. As composições sólidas de um tipo semelhante podem também ser empregues como agentes de enchimento em cápsulas de gelatina mole e dura, utilizando excipientes tais como lactose ou açúcar de leite bem como polietilenoglicóis de elevado peso molecular e semelhantes.

Os compostos ativos podem também estar numa forma microencapsulada com um ou mais excipientes, como referido acima. As formas de dosagem sólidas de comprimidos, drageias, cápsulas, pílulas, e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e invólucros, tais como revestimentos entéricos, revestimentos de controlo de libertação e outros revestimentos bem conhecidos na técnica da formulação farmacêutica. Em tais formas de dosagem sólida o composto ativo pode ser misturado com pelo menos um diluente inerte tal como sacarose, lactose ou amido. Tais formas de dosagem podem também compreender, como é prática normal, outras substâncias adicionais que não diluentes inertes, por exemplo, lubrificantes de comprimidos e outros auxiliares de prensagem tais como estearato de magnésio e celulose microcristalina. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, as formas de dosagem também podem compreender agentes tamponantes. Podem conter opcionalmente agentes opacificantes e podem também ter uma composição tal que libertem o ingrediente ativo (s) apenas, ou preferencialmente, numa certa parte do trato intestinal, opcionalmente, de uma forma retardada. Exemplos de composições de incrustação que podem ser utilizadas incluem substâncias poliméricas e ceras.

As formas de dosagem para administração tópica ou transdérmica de um composto desta invenção incluem pomadas, pastas, cremes, loções, geles, pós, soluções, sprays, inalantes ou pensos. O componente ativo é misturado sob condições estéreis com um transportador farmacologicamente aceitável e quaisquer conservantes ou tampões necessários conforme possa ser necessário. Formulação oftalmológica, gotas otológicas, e gotas para os olhos são também contempladas como estando dentro do âmbito da presente invenção. Além disso, a presente invenção contempla a utilização de pensos transdérmicos, que têm a vantagem adicional de proporcionar a entrega controlada de um composto ao corpo. Tais formas de dosagem são preparadas por dissolução ou dispensa do composto no meio adequado. Os potenciadores de absorção podem também ser usados para aumentar o fluxo do composto através da pele. A velocidade pode ser controlada quer proporcionando uma membrana controladora da velocidade ou por dispersão do composto numa matriz de polímero ou gel.

Como descrito geralmente acima, os compostos da invenção são úteis como moduladores de transportadores ABC. Assim, sem pretender estar ligado a qualquer teoria particular, os compostos e composições são particularmente úteis para o tratamento ou mitigação da gravidade de uma doença, condição ou desordem onde a hiperatividade ou inatividade de transportadores ABC está implicada na doença, condição ou desordem. Quando a hiperatividade ou inatividade de um transportador ABC estão implicadas numa doença particular, condição ou desordem, a doença, estado, ou distúrbio também pode ser referido como um "doença, condição ou desordem mediada por um transportador ABC". Deste modo, noutro aspeto, a presente invenção proporciona um método para o tratamento ou mitigação da gravidade de uma doença,

condição ou desordem onde a hiperatividade ou inatividade de um transportador ABC está implicada no estado de doença.

A atividade de um composto utilizado nesta invenção como um modulador de um transportador ABC pode ser testada de acordo com os métodos descritos em geral na técnica e nos Exemplos aqui apresentados.

Será também apreciado que os compostos e as composições farmacêuticamente aceitáveis da presente invenção podem ser empregues em terapias combinadas, isto é, os compostos e as composições farmacêuticamente aceitáveis podem ser administrados concorrentemente com, antes de, ou subsequentemente a, um ou mais outras terapêuticas ou procedimentos médicos desejados. A combinação em particular de terapias (terapêuticas ou procedimentos) a empregar num regime combinado terá em conta a compatibilidade das terapêuticas desejadas e/ou procedimentos e o efeito terapêutico desejado a ser alcançado. Será também apreciado que as terapias utilizadas podem conseguir um efeito desejado para a mesma desordem (por exemplo, um composto inventivo pode ser administrado concorrentemente com outro agente utilizado para tratar a mesma doença), ou podem conseguir efeitos diferentes (por exemplo, controlo de quaisquer efeitos adversos). Tal como aqui utilizado, os agentes terapêuticos adicionais, que são normalmente administrados para tratar ou prevenir uma determinada doença ou condição, são conhecidos como "apropriados para a doença ou condição, a ser tratada".

Numa forma de realização, o agente adicional é selecionado a partir de um agente mucolítico, broncodilatador, um antibiótico, um agente anti-infeccioso, um agente anti-inflamatório, um modulador de CFTR diferente de um composto da presente invenção, ou um agente nutricional.

A quantidade de agente terapêutico adicional presente nas composições da presente invenção não será superior à quantidade que seria normalmente administrada numa composição compreendendo esse agente terapêutico como o único agente ativo. De preferência, a quantidade de agente terapêutico adicional nas composições presentemente reveladas variará de cerca de 50% a 100% da quantidade normalmente presente numa composição compreendendo esse agente como único agente terapeuticamente ativo.

Os compostos da presente invenção ou as composições farmacêuticamente aceitáveis podem também ser incorporados em composições para o revestimento de um dispositivo medicinal implantável, tais como próteses, válvulas artificiais, enxertos vasculares, stents e cateteres. Por conseguinte, a presente invenção inclui, noutro aspeto, uma composição para revestir um dispositivo implantável, compreendendo um composto da presente invenção tal como descrito geralmente acima, e em classes e subclasses aqui, e um transportador adequado para revestimento do referido dispositivo implantável. Em ainda outro aspeto, a presente invenção inclui um dispositivo implantável revestido com uma composição compreendendo um composto da presente invenção tal como descrito geralmente acima, e em classes e subclasses aqui, e um transportador adequado para revestimento do referido dispositivo implantável. Revestimentos adequados e a preparação geral dos dispositivos implantáveis revestidos são descritos nas Patentes US 6099562; 5886026; e 5304121. Os revestimentos são tipicamente materiais poliméricos biocompatíveis, tais como um polímero de hidrogel, polimetildissiloxano, policaprolactona, polietileno glicol, ácido poliláctico, acetato de vinil etileno, e suas misturas. Os revestimentos podem opcionalmente ser ainda cobertos por uma camada de acabamento adequado de fluorossilicone,

polissacáridos, polietileno-glicol, fosfolípidos ou combinações dos mesmos para conferir características de libertação controlada na composição.

Outro aspeto da descrição refere-se a modular a atividade do transportador ABC numa amostra biológica ou num paciente (por exemplo, *in vitro* ou *in vivo*), cujo método compreende a administração ao paciente, ou o contacto da referida amostra biológica com um composto de fórmula I ou uma composição compreendendo o referido composto. O termo "amostra biológica", tal como aqui utilizado, inclui, sem limitação, culturas de células ou os seus extratos; material de biopsia obtido a partir de um mamífero ou seus extratos; e sangue, saliva, urina, fezes, sémen, lágrimas, ou outros fluidos corporais ou extratos dos mesmos.

A modulação da atividade de transportador ABC, por exemplo, CFTR, numa amostra biológica é útil para uma variedade de fins que são conhecidos de um perito na técnica. Exemplos de tais fins incluem, mas não estão limitados a, o estudo de transportadores ABC em fenómenos biológicos e patológicos; e na avaliação comparativa dos novos moduladores de transportadores ABC.

Em ainda outro exemplo, está previsto um método de modulação da atividade de um canal de anião *in vitro* ou *in vivo*, que compreende o passo de fazer contactar o referido canal com um composto de fórmula (I). Em casos preferidos, o canal é um canal de anião cloreto ou um canal de bicarbonato. Noutros casos preferenciais, o canal é um canal de anião cloreto.

Um método de aumentar o número de transportadores ABC funcionais numa membrana de uma célula, compreende o passo de fazer contactar a referida célula com um composto de fórmula (I). O termo "transportador ABC funcional" como aqui utilizado significa um transportador ABC que é capaz

da atividade de transporte. O dito transportador funcional de ABC é CFTR.

De acordo com um outro exemplo, a atividade do transportador de ABC é medida através da medição do potencial de voltagem transmembranar. Meios para medir o potencial de tensão através de uma membrana na amostra biológica pode empregar qualquer um dos métodos conhecidos na técnica, tais como ensaio de potencial de membrana ótica ou outros métodos eletrofisiológicos.

O ensaio de potencial de membrana ótica utiliza sensores FRET sensíveis à voltagem descritas por Gonzalez e Tsien (Ver, Gonzalez, J. E. and R. Y. Tsien (1995) "Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells" *Biophys J* 69(4): 1272-80, and Gonzalez, J. E. and R. Y. Tsien (1997) "Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer" *Chem Biol* 4(4):269-77) em combinação com a instrumentação para medir alterações de fluorescência, tais como a Voltagem/Leitor de sonda de iões (IPR) (Ver, Gonzalez, J. E., K. Oades, et al. (1999) "Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets" *Drug Discov Today* 4(9):431-439).

Estes ensaios sensíveis à voltagem são baseados na alteração na transferência de energia de ressonância de fluorescência (FRET) entre o corante sensível à tensão solúvel em membrana, DiSBAC₂(3), e um fosfolípido fluorescente, CC2-DMPE, que está ligado ao folheto externo da membrana plasmática e atua como um dador FRET. Alterações no potencial de membrana (V_m) causam que o DiSBAC₂(3) carregado negativamente distribui através da membrana de plasma e a quantidade de transferência de energia de CC2-DMPE muda consequentemente. As alterações na emissão de fluorescência podem ser monitorizadas utilizando

VIPR™ II, que é um manipulador de líquidos integrado e detetor fluorescente concebido para realizar telas à base de células em placas de microtitulação de 96 ou 384 poços.

Além disso é aqui descrito um kit para utilização na medição da atividade de um transportador de ABC ou um seu fragmento numa amostra biológica *in vitro* ou *in vivo*, que compreende (i) uma composição que compreende um composto de fórmula (I) ou de qualquer das formas de realização anteriores; e (ii) instruções para a) o contacto da composição com a amostra biológica e b) medir a atividade do referido transportador de ABC ou um seu fragmento. Num exemplo, o kit compreende ainda instruções para a) fazer contactar uma composição adicional com a amostra biológica; b) medir a atividade do referido transportador de ABC ou um seu fragmento, na presença do referido composto adicional, e c) comparação da atividade do transportador de ABC, na presença do composto adicional com a densidade do transportador ABC na presença de uma composição de fórmula (I). Em casos preferidos, o kit é utilizado para medir a densidade de CFTR.

A fim de que a invenção aqui descrita possa ser mais completamente compreendida, são apresentados os exemplos seguintes. Deve ser entendido que estes exemplos são apenas para fins ilustrativos.

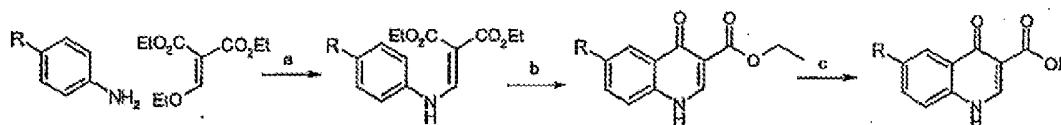
Exemplos de vias de síntese para os novos compostos reivindicados e exemplares são mostrados abaixo.

EXEMPLOS

Exemplos de vias de síntese para os novos compostos reivindicados e exemplares são mostrados abaixo.

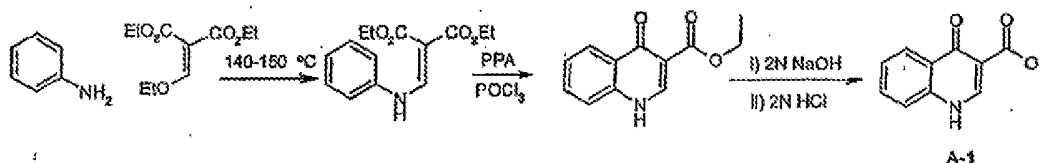
Exemplo 1:

Regime geral para preparar porções ácidas:



a) 140-150°C; b) PPA, POCl₃, 70°C ou éter de difenilo, 220°C; c) i) 2N de NaOH ii) 2N de HCl

Exemplo específico: éster dietílico do ácido malônico de 2-fenilaminometileno



Uma mistura de anilina (25,6 g, 0,28 mol) e dietilo 2-(etoximetileno) malonato (62,4 g, 0,29 mol) foi aquecida a 140-150°C durante 2 h. A mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente e secou-se sob pressão reduzida para proporcionar éster dietílico do ácido malônico de 2-fenilaminometileno como um sólido, o qual foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional. ¹H NMR (d-DMSO) δ 11,00 (d, 1H), 8,54 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 7,36-7,39 (m, 2H), 7,13-7,17 (m, 3H), 4,17-4,33 (m, 4H), 1,18-1,40 (m, 6H).

Éster etílico do ácido carboxílico de 4-hidroxiquinolina-3

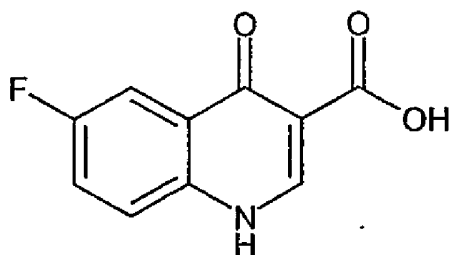
Um balão de três tubuladuras de 1 L, equipado com um agitador mecânico foi carregado com éster dietílico do ácido malônico 2-fenilaminometileno (26,3 g, 0,1 mol), ácido polifosfórico (270 g) e cloreto de fosforilo (750 g). A mistura foi aquecida a cerca de 70°C e agitada durante 4 h, a mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente, e filtrada. O resíduo foi tratado com solução aquosa de

Na₂CO₃, filtrou-se, lavou-se com água e secou-se. Foi obtido éster etílico do ácido carboxílico de 4-hidroxiquinolina-3 como um sólido castanho pálido (15,2 g, 70%). O produto em bruto foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional.

A-1; ácido de carboxílico 4-Oxo-1,4-di-hidroquinolina-3.

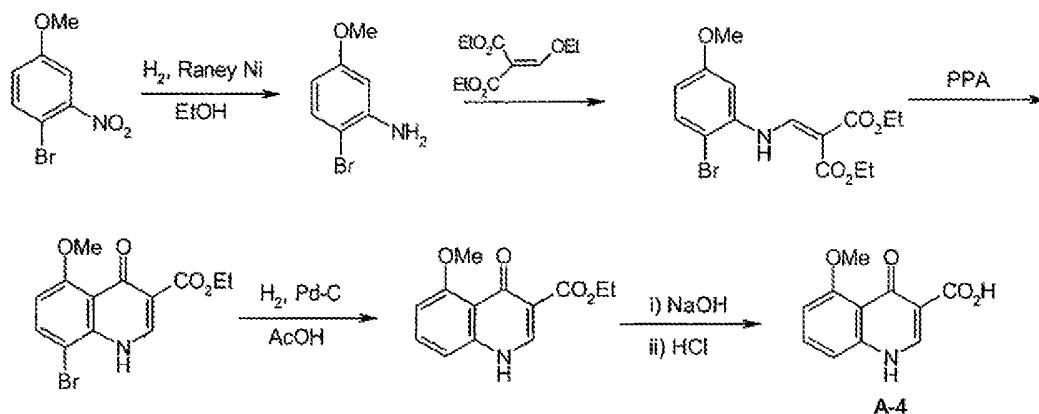
Éster etílico do ácido carboxílico de 4-hidroxiquinolina-3 (15 g, 69 mmol) foi suspenso em solução de hidróxido de sódio (2N, 150 mL) e agitou-se durante 2 h sob refluxo. Após arrefecimento, a mistura foi filtrada, e o filtrado foi acidificado até pH 4 com 2N de HCl. O precipitado resultante foi recolhido por meio de filtração, lavado com água e seco sob vácuo para dar ácido carboxílico de 4-oxo-1,4-di-hidroquinolina-3 (**A-1**) como um sólido branco (10,5 g, 92%). ¹H NMR (*d*-DMSO) δ 15,34 (s, 1H), 13,42 (s, 1 H), 8,89 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (m, 1 H).

Exemplo específico: A-2; ácido carboxílico de 6-fluoro-4-hidroxi-quinolina-3



Ácido carboxílico de 6-fluoro-4-hidroxi-quinolina-3 (**A-2**) foi sintetizado de acordo com o esquema geral acima, começando a partir de 4-fluoro-fenilamina. Rendimento global (53%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 15,2 (br s, 1 H), 8,89 (s, 1H), 7,93-7,85 (m, 2H), 7,80-7,74 (m, 1 H); ESI-MS 207,9 m/z (MH⁺).

Exemplo 2:



2-bromo-5-metoxi-fenilamina

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

Éster dietílico do ácido malónico de 2-[(2-bromo-5-metoxi-fenilamino)-metileno]

Uma mistura de 2-bromo-5-metoxi-fenilamina (540 mg, 2,64 mmol) e malonato de dietilo de 2-(etoximetileno) (600 mg, 2,7 mmol) foi agitada a 100°C durante 2 h. Após arrefecimento, a mistura da reação foi recristalizada a partir de metanol (10 mL) para dar éster dietílico de ácido malónico de 2-[(2-bromo-5-metoxi-fenilamino)-metileno] como um sólido amarelo (0,8 g, 81%).

Éster etílico do ácido carboxílico de 8-bromo-5-metoxi-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolina-3

Éster de dietilo do ácido malónico de 2-[(2-bromo-5-metoxi-fenilamino)-metileno] (9 g, 24,2 mmol) foi lentamente adicionada a ácido polifosfórico (30 g) a 120°C . A mistura

foi agitada a esta temperatura durante 30 minutos adicionais e em seguida arrefecida até à temperatura ambiente. Etanol absoluto (30 mL) foi adicionado e a mistura resultante foi submetida a refluxo durante 30 min. A mistura foi basificada com bicarbonato de sódio aquoso a 25°C e extraiu-se com EtOAc (4 x 100 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secas e o solvente evaporado para dar o éster etílico do ácido carboxílico de 8-bromo-5-metoxi-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolina-3 (2,3 g, 30%).

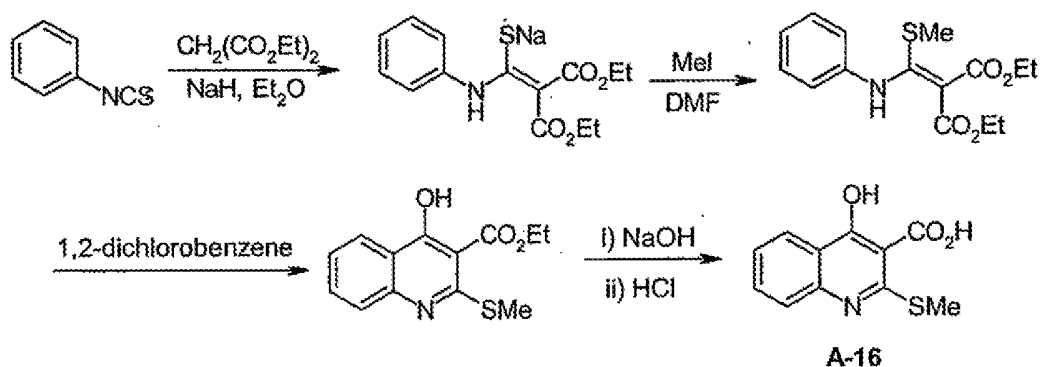
Éster etílico do ácido carboxílico de 5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3. Uma mistura de éster etílico do ácido carboxílico de 8-bromo-5-metoxi-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolina-3 (2,3 g, 7,1 mmol), acetato de sódio (580 mg, 7,1 mmol) e Pd/C a 10% (100 mg) em ácido acético glacial (50 ml) foi agitada sob H₂ (2.5 atm) durante a noite. O catalisador foi removido por filtração, e a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O óleo resultante foi dissolvido em CH₂Cl₂ (100 mL) e lavou-se com solução de bicarbonato de sódio aquoso e água. A camada orgânica foi seca, filtrada e concentrada. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna para produzir éster etílico do ácido carboxílico de 4-oxo-1,4-metoxi-5-di-hidro-quinolina-3 como um sólido amarelo (1 g, 57%).

A-4; ácido carboxílico de 5-metoxi-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolina-3

Uma mistura de éster etílico do ácido carboxílico de 5-metoxi-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolina-3 (1 g, 7,1 mmol) em solução a 10% de NaOH (50 mL) foi aquecida a refluxo durante a noite e, em seguida, arrefeceu-se à temperatura ambiente. A mistura foi extraída com éter. A fase aquosa

foi separada e acidificada com solução concentrada de HCl a pH 1-2. O precipitado resultante foi recolhido por filtração para dar ácido carboxílico de 5-metoxi-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolina-3 (**A-4**) (530 mg, 52%). ^1H NMR (DMSO) δ : 15,9 (s, 1 H), 13,2 (br, 1H), 8,71 (s, 1 H), 7,71 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 3,86 (s, 3H); ESI-MS 219,9 m/z (MH^+).

Exemplo 3:



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

A uma suspensão de NaH (60% em óleo mineral, foi adicionado 6 g, 0,15 mole) em Et_2O , à temperatura ambiente, gota a gota, ao longo de um período de 30 minutos, malonato de etilo (24 g, 0,15 mol). Isotiocianato de fenilo (20,3 g, 0,15 mol) foi então adicionado gota a gota com agitação ao longo de 30 min. A mistura foi submetida a refluxo durante 1 h e, em seguida, agitada durante a noite à temperatura ambiente. O sólido foi separado, lavado com éter anidro (200 mL), e secou-se sob vácuo para se obter éster dietílico do ácido malónico de sódio 2-(mercapto-fenilamino-metileno) como um pó amarelo pálido (46 g, 97%).

Éster dietílico do ácido malónico de 2-(metilsulfanil-fenilamino-metileno)

Ao longo de um período de 30 min, iodeto de metilo (17,7 g, 125 mmol) foi adicionado gota a gota a uma solução de éster dietílico do ácido malónico de sódio 2-(mercapto-fenilamino-metileno) (33 g, 104 mmol) em DMF (100 mL) arrefecida num banho de gelo. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h, e, em seguida, vertida em água gelada (300 mL). O sólido resultante foi recolhido através de filtração, lavado com água e seco para dar éster dietílico do ácido malónico de 2-(metilsulfanil-fenilamino-metileno) como um sólido amarelo pálido (27 g, 84%).

Éster etílico do ácido carboxílico de 4-hidroxi-2-metil-quinolina-3

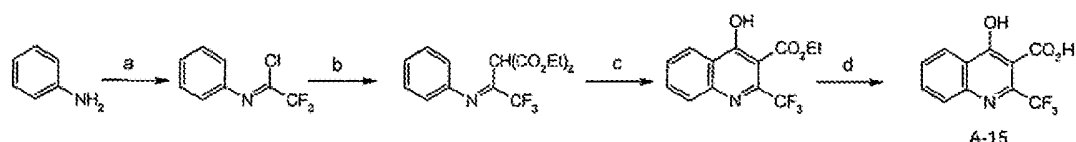
Uma mistura de éster dietílico do ácido malónico de 2-(metilsulfanil-fenilamino-metileno) (27 g, 87 mmol) em 1,2-diclorobenzeno (100 mL) foi aquecida a refluxo durante 1,5 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo oleoso foi triturado com hexano para dar um sólido amarelo pálido que foi purificado por HPLC preparativa para produzir éster etílico do ácido carboxílico de 4-hidroxi-2-metilsulfanil-quinolina-3 (8 g, 35 %).

A-16; Ácido carboxílico de 2-metilsulfanil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3

Éster etílico do ácido carboxílico de 4-Hidroxi-2-metilsulfanil-quinolina-3 (8 g, 30 mmol) foi aquecido sob refluxo em solução de NaOH (10%, 100 mL) durante 1,5 h. Após arrefecimento, a mistura foi acidificada com HCl concentrado até pH 4. O sólido resultante foi recolhido através de filtração, lavado com água (100 mL) e MeOH (100 mL) para dar ácido carboxílico de 2-metilsulfanil-4-oxo-

1,4-di-hidroquinolina-3 (**A-16**) como um sólido branco (6 g, 85%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 16,4 (s largo, 1H), 11,1 (s largo, 1H), 8,19 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,84 (t, $J = 8, 8$ Hz, 1H), 7,52 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 2,74 (s, 3H); ESI-MS 235,9 m/z (MH^+).

Exemplo 4:



a) PPh_3 , Et_3N , CCl_4 , $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$; b) malonato de dietilo; c) T~ 200°C ; d) NaOH a 10%

Cloreto de 2,2,2-trifluoro-N-fenil-acetimidoilo

Uma mistura de Ph_3P (138,0 g, 526 mmol), Et_3N (21,3 g, 211 mmol), CCl_4 (170 mL) e TFA (20 g, 175 mmol) foi agitada durante 10 min num banho de gelo. Foi adicionado anilina (19,6 g, 211 mmol) dissolvida em CCl_4 (20 mL). A mistura foi agitada a refluxo durante 3 h. O solvente foi removido sob vácuo e adicionou-se hexano. Os precipitados (Ph_3PO e Ph_3P) foram filtrados e lavados com hexano. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida para se obter cloreto de 2,2,2-trifluoro-N-fenil-acetimidoil (19 g), o qual foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional.

Éster dietílico do ácido malónico de 2-(2,2,2-trifluoro-1-fenilimino-etil)

A uma suspensão de NaH (3,47 g, 145 mmol, 60% em óleo mineral) em THF (200 mL) foi adicionado malonato de dietilo (18,5 g, 116 mmol) a 0°C . A mistura foi agitada durante 30 min a esta temperatura e cloreto de 2,2,2-trifluoro-N-fenil-acetimidoil (19 g, 92 mmol) foi adicionado a 0°C . A

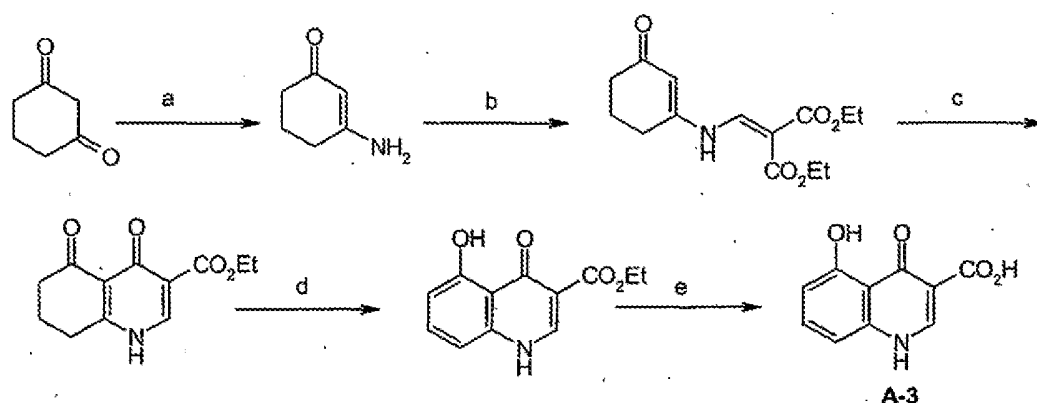
mistura de reação foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada durante a noite. A mistura foi diluída com CH_2Cl_2 , lavou-se com solução de bicarbonato de sódio saturado e salmoura. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 , filtrou-se e concentrou-se para proporcionar éster dietílico do ácido malônico de 2-(2,2,2-trifluoro-1-fenilimino-etil), o qual foi utilizado diretamente no passo seguinte sem mais purificação.

Éster etílico do ácido carboxílico de 4-hidroxi-2-trifluorometil-quinolina-3

Éster dietílico do ácido malônico de 2-(2,2,2-trifluoro-1-fenilimino-etil) foi aquecido a 210°C durante 1 h, com agitação contínua. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna (éter de petróleo) para produzir éster etílico do ácido carboxílico de 4-hidroxi-2-trifluorometil-quinolina-3 (12 g, 24% nos 3 passos).

A-15; ácido carboxílico de 4-hidroxi-2-trifluorometil-quinolina-3

Uma suspensão de éster etílico do ácido carboxílico de 4-hidroxi-2-trifluorometil-quinolina-3 (5 g, 17,5 mmol) em solução aquosa de NaOH a 10% foi aquecida a refluxo durante 2 h. Após arrefecimento, foi adicionado diclorometano e a fase aquosa foi separada e acidificada com HCl concentrado até pH 4. O precipitado resultante foi recolhido por meio de filtração, lavado com água e Et_2O para proporcionar ácido carboxílico de 4-hidroxi-2-trifluorometil-quinolina-3 (A-15) (3,6 g, 80%). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,18-8,21 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,92-7,94 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,79-7,83 (t, J = 14,4 Hz, 1 H), 7,50-7,53 (t, J = 15 Hz, 1 H); ESI-MS 257,0 m/z (MH^+).

Exemplo 5:

a) $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{ONH}_4$, tolueno; b) $\text{EtOCHC}(\text{CO}_2\text{Et})_2$, 130°C ; c) Ph_2O ; d) I_2 , EtOH ; e) NaOH

3-amino-ciclo-hex-2-enona

Uma mistura de ciclo-hexano-1,3-diona (56,1 g, 0,5 mol) e AcONH_4 (38,5 g, 0,5 mol) em tolueno foi aquecida a refluxo durante 5 h, com um aparelho de Dean-Stark. A camada oleosa resultante foi separada e concentrada sob pressão reduzida para dar 3-amino-ciclo-hex-2-enona (49,9 g, 90%), que foi utilizado diretamente no passo seguinte sem purificação adicional.

Éster dietílico do ácido malônico de 2-[(3-oxo-ciclo-hex-1-enilamino)-metileno]

Uma mistura de 3-amino-ciclo-hex-2-enona (3,3 g, 29,7 mmol) e 2-(etoximetileno) malonato de dietilo (6,7 g, 31,2 mmol) foi agitada a 130°C durante 4 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o óleo resultante foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, acetato de etilo) para dar éster dietílico do ácido malônico de 2-[(3-oxo-ciclo-hex-1-enilamino)-metileno] (7,5 g, 90%).

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

Uma mistura de éster dietílico do ácido malónico de 2- [(3-oxo-ciclo-hex-1-enilamino)-metileno] (2,8 g, 1 mmol) e éter difenílico (20 ml) foi submetida a refluxo durante 15 min. Após arrefecimento, foi adicionado *n*-hexano (80 mL). O sólido resultante foi isolado por meio de filtração e recristalizado a partir de metanol para se obter o éster etílico do ácido carboxílico de 4,5-dioxo-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-quinolina-3 (1,7 g 72%).

Éster etílico do ácido carboxílico de 5-Hidroxi-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolina-3

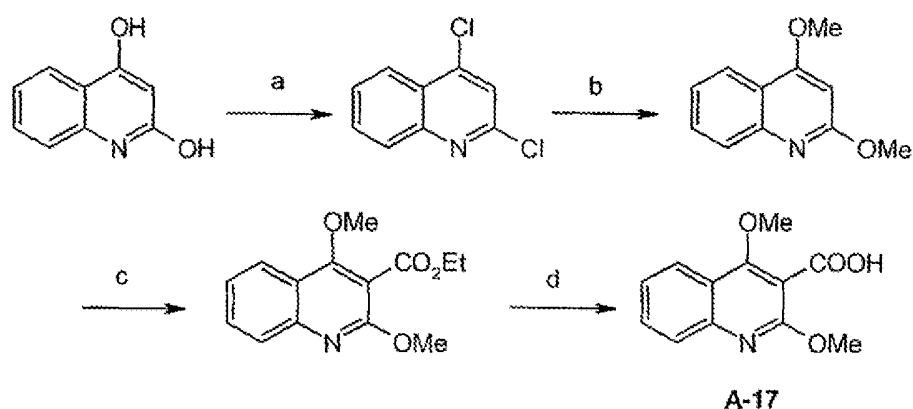
A uma solução de éster etílico do ácido carboxílico de 4,5-dioxo-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-quinolina-3 (1,6 g, 6,8 mmol) em etanol (100 mL) foi adicionado iodo (4,8 g, 19 mmol). A mistura foi submetida a refluxo durante 19 h e depois concentrou-se sob pressão reduzida. O sólido resultante foi lavado com acetato de etilo, água e acetona, e depois recristalizado de DMF para dar éster etílico do ácido carboxílico de 5-hidroxi-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolina-3 (700 mg, 43%).

A-3; Ácido carboxílico de 5-hidroxi-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolina-3

Uma mistura de éster etílico do ácido carboxílico de 5-hidroxi-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolina-3 (700 mg, 3 mmol) em NaOH a 10% (20 ml) foi aquecida a refluxo durante a noite. Após arrefecimento, a mistura foi extraída com éter. A fase aquosa foi separada e acidificada com HCl concentrado a pH 1-2. O precipitado resultante foi recolhido através de filtração para dar ácido carboxílico de 5-hidroxi-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolina-3 (**A-3**) (540 mg, 87%). ¹H NMR (DMSO-

d_6) δ 13,7 (br, 1H), 13,5 (br, 1H), 12,6 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 7,68 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 1 H); ESI-MS 205,9 m / z (MH^+).

Exemplo 6:



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

2,4-dicloroquinolina

Uma suspensão de quinolina-2,4-diol (15 g, 92,6 mmol) em $POCl_3$ foi aquecida ao refluxo durante 2 h. Após arrefecimento, o solvente foi removido sob pressão reduzida para produzir 2,4-dicloroquinolina, o qual foi utilizado sem purificação adicional.

2,4-dimetoxiquinolina

A uma suspensão de 2,4-dicloroquinolina em MeOH (100 mL) foi adicionado metóxido de sódio (50 g). A mistura foi aquecida a refluxo durante 2 dias. Após arrefecimento, a mistura foi filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para dar um resíduo que foi dissolvido em água e extraiu-se com CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 e concentradas para dar 2,4-dimetoxiquinolina como um sólido branco (13 g, 74% nos 2 passos).

Carboxilato de etilo de 2,4-dimetoxiquinolina-3

A uma solução de 2,4-dimetoxiquinolina (11,5 g, 60,8 mmol) em THF anidro foi adicionado gota a gota *n*-BuLi (2,5 M em hexano, 48,6 mL, 122 mmol) a 0°C. Depois de se agitar durante 1,5 h a 0°C, a mistura foi adicionada a uma solução de cloroformato de etilo no seio de THF anidro e agitou-se a 0°C durante 30 minutos adicionais e em seguida à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi vertida em água e extraiu-se com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrou-se sob vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo/EtOAc = 50/1) para se obter carboxilato de etilo de 2,4-dimetoxiquinolina-3 (9,6 g, 60%).

A-17; ácido carboxílico de 2,4-dimetoxiquinolina-3

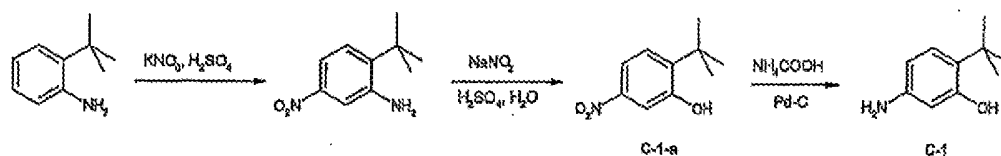
Carboxilato de etilo de 2,4-dimetoxiquinolina-3 (1,5 g, 5,7 mmol) foi aquecida ao refluxo em solução de NaOH (10%, 100 mL) durante 1 h. Após arrefecimento, a mistura foi acidificada com HCl concentrado até pH 4. O precipitado resultante foi recolhido por meio de filtração e lavado com água e éter para dar ácido carboxílico de 2,4-dimetoxiquinolina-3 (**A-17**) como um sólido branco (670 mg, 50%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,01-8,04 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 7,66-7,76 (m, 2H), 7,42-7,47 (t, *J* = 22 Hz, 2 H), 4,09 (s, 3H), 3,97 (s, 3H); ESI-MS 234,1 m/z (MH⁺).

Ácidos comercialmente disponíveis

Ácido	Nome
A-5	ácido carboxílico de 6,8-difluoro-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolina-3-
A-6	ácido carboxílico de 6-[(4-fluoro-fenil)-metil-sulfamoil]-1,4-di-hidro-quinolina-3-oxo-4-
A-7	ácido carboxílico de 6-(4-metil-piperidina-1-sulfonil)-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolina-3-
A-8	ácido carboxílico de 4-oxo-6-(pirrolidina-1-sulfonil)-1,4-di-hidro-quinolina-3-
A-10	ácido carboxílico de 6-etil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolina-3-
A-11	ácido carboxílico de 6-etoxi-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolina-3-
A-12	ácido carboxílico de 4-oxo-7-trifluorometil-1,4-di-hidro-quinolina-3-
A-13	ácido carboxílico de 7-cloro-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolina-3-
A-14	ácido carboxílico de 4-oxo-5,7-bis-trifluorometil-1,4-di-hidro-quinolina-3-
A-20	ácido carboxílico de 1-metil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolina-3-
A-21	ácido carboxílico de 1-isopropil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolina-3-
A-22	ácido carboxílico de 1,6-dimetil-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolina-3-
A-23	ácido carboxílico de 1-etil-6-metoxi-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolina-3-
A-24	ácido carboxílico de 6-cloro-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolina-3-

Fenóis

Exemplo 1



2-*terc*-butil-5-nitroanilina

A uma solução arrefecida de ácido sulfúrico (90%, 50 mL) foi adicionado gota a gota 2-*terc*-butil-fenilamina (4,5 g, 30 mmol) a 0°C. O nitrato de potássio (4,5 g, 45 mmol) foi adicionado em porções a 0°C. A mistura de reação foi agitada a 0-5°C durante 5 min, vertida em água gelada e, em seguida, extraída com EtOAc três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas sobre Na₂SO₄. Após a remoção do solvente, o resíduo foi purificado por recristalização utilizando EtOH - H₂O a 70% para dar 2-*terc*-butil-5-nitroanilina (3,7 g, 64%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7,56 δ (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 1,46 (s, 9H); HPLC tempo de ret. de 3,27 min, 10-99% CH₃CN, 5 min de execução; ESI-MS 195,3 m/z (MH⁺).

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

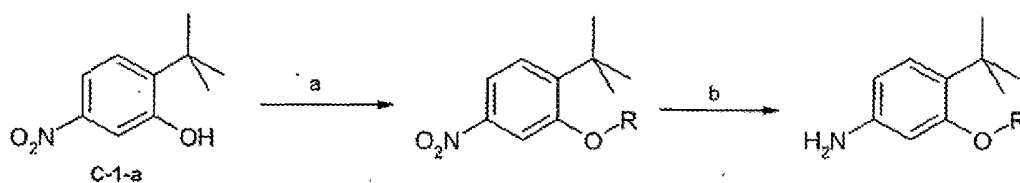
A uma mistura de 2-*terc*-butil-5-nitroanilina (1,94 g, 10 mmol) em 40 mL de 15% de H₂SO₄ foi adicionada gota a gota uma solução de NaNO₂ (763 mg, 11,0 mmol) em água (3 mL) a 0°C. A mistura resultante foi agitada a 0-5°C durante 5 min. O excesso de NaNO₂ foi neutralizado com ureia, em seguida, foi adicionado 5 ml de H₂SO₄ - H₂O (v/v 1:2) e a mistura foi submetida a refluxo durante 5 min. Três adicionais de 5 mL de alíquotas de H₂SO₄ - H₂O (v/v 1: 2) foram adicionados enquanto se aquecia ao refluxo. A mistura de reação foi arrefecida até à temperatura ambiente e extraiu-se com EtOAc duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas sobre MgSO₄. Após a remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (0-10% de EtOAc - hexano) para dar 2-*terc*-butil-5-nitrofenol (**C-1-a**) (1,2 g, 62%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,76 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,41 (s, 1H), 1,45

(s, 9H); HPLC tempo de ret. de 3,46 min, 10-99% CH₃CN, 5 min de execução.

C-1; 2-*terc*-Butil-5-aminofenol. A uma solução em refluxo de 2-*terc*-butil-5-nitrofenol (**C-1-a**) (196 mg, 1,0 mmol) em EtOH (10 mL) foi adicionado formato de amônio (200 mg, 3,1 mmol), seguido por 140 mg de 10% Pd-C. A mistura de reação foi submetida a refluxo durante 30 minutos adicionais, arrefecida até à temperatura ambiente e filtrada através de um tampão de Celite. O filtrado foi concentrado até à secura e purificado por cromatografia em coluna (20-30% de EtOAc-hexano) para dar 2-*terc*-butil-5-aminofenol (**C-1**) (144 mg, 87%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,76 (s, 1H), 6,74 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,04 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 5,93 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 1,26 (s, 9H); HPLC tempo de ret. de 2,26 min, 10-99% CH₃CN, 5 min de execução; ESI-MS 166,1 m/z (MH⁺).

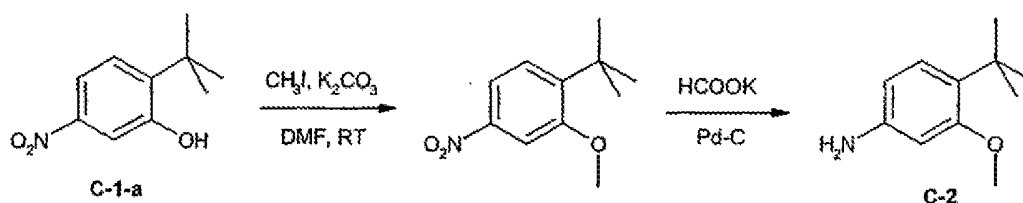
Exemplo 2:

Esquema geral:



a) RX (X = Br, I), K₂CO₃ ou Cs₂CO₃, DMF; b) HCO₂ NH₄ ou HCO₂K, Pd-C, EtOH

Exemplo específico:



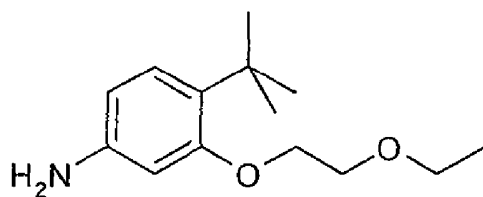
1-*tert*-Butil-2-metoxi-4-nitrobenzeno

A uma mistura de 2-*tert*-butil-5-nitrofenol (**C-1-a**) (100 mg, 0,52 mmol) e K_2CO_3 (86 mg, 0,62 mmol) em DMF (2 mL) foi adicionado CH_3I (40 μL , 0,62 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h, diluída com água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas sobre MgSO_4 . Após filtração, o filtrado foi evaporado até à secura para dar 1-*tert*-butil-2-metoxi-4-nitrobenzeno (82 mg, 76%) que foi utilizado sem purificação adicional. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7,77 δ (t, $J = 4,3$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,39 (s, 9H).

C-2; 4-*tert*-butil-3-metoxianilina

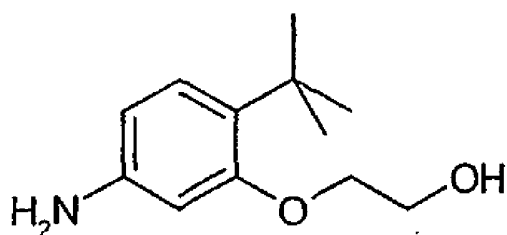
A uma solução em refluxo de 1-*tert*-butil-2-metoxi-4-nitrobenzeno (82 mg, 0,4 mmol) em EtOH (2 mL) foi adicionado formato de potássio (300 mg, 3,6 mmol) em água (1 mL), seguido por 10% de Pd-C (15 mg). A mistura de reação foi submetida a refluxo durante 60 minutos adicionais, arrefecida até à temperatura ambiente e filtrada através de Celite. O filtrado foi concentrado até à secura para dar 4-*tert*-butil-3-metoxianilina (C-2) (52 mg, 72%) que foi utilizado sem purificação adicional. HPLC tempo de ret. de 2,29 min, 10-99% CH_3CN , 5 min de execução; ESI-MS 180,0 m/z (MH^+).

Outros exemplos:



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

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

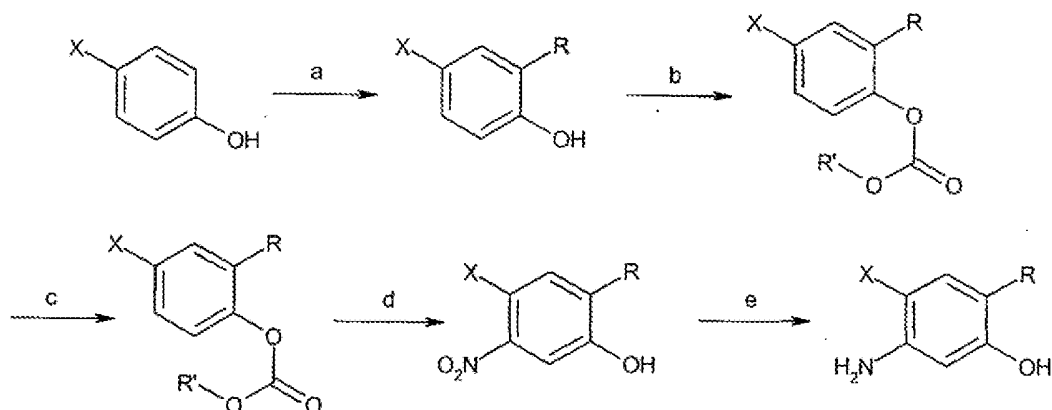


C-4; 2-(2-*terc*-butil-5-aminofenoxi)etanol

2-(2-*terc*-Butil-5-aminofenoxi)etanol (**C-4**) foi sintetizado de acordo com o esquema geral acima iniciando a partir de 2-*terc*-butil-5-nitrofenol (**C-1-a**) e 2-bromoetanol. HPLC tempo de ret. de 2,08 min, 10-99% CH_3CN , 5 min de execução; ESI-MS 210,3 m/z (MH^+).

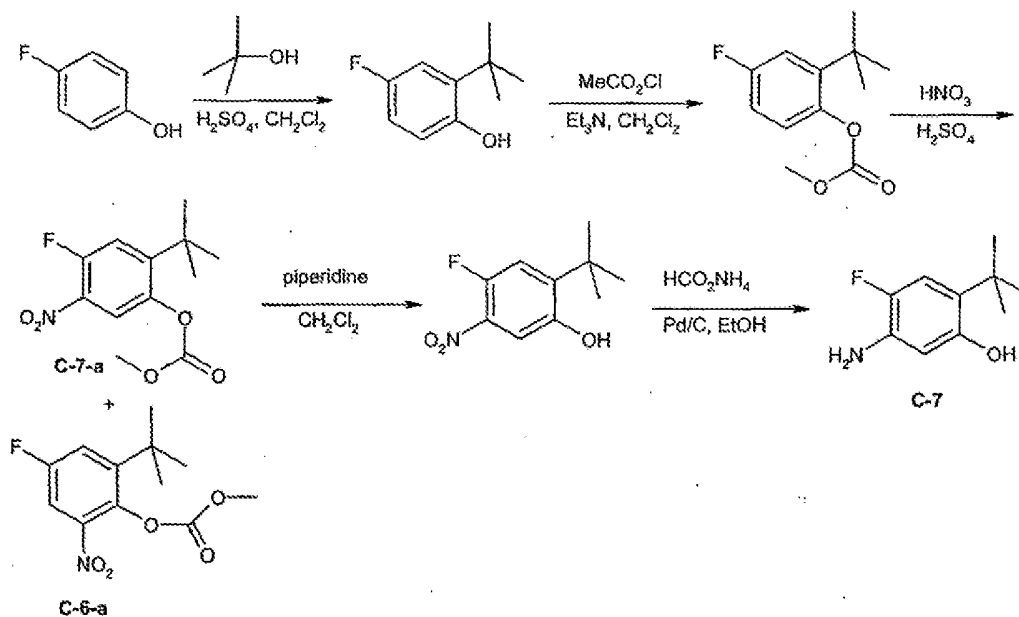
Exemplo 4:

Esquema geral:



X = F, Cl; a) ROH, H₂SO₄ ou MeSO₃H, CH₂Cl₂; b) R'CO₂Cl, Et₃N, 1,4-dioxano ou CHCl₃; c) HNO₃, H₂SO₄ ou KNO₃, H₂SO₄ ou HNO₃, AcOH; d) piperidina, CH₂Cl₂; e) HCO₂NH₄, Pd-C, EtOH ou SnCl₂.2H₂O, EtOH ou H₂, Pd-C, MeOH.

Exemplo específico



2-*terc*-butil-4-fluorofenol

4-fluorofenol (5 g, 45 mmol) e *terc*-butanol (5,9 mL, 63 mmol) foram dissolvidos em CHCl₂ (80 mL) e tratados com ácido sulfúrico concentrado (98%, 3 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A camada orgânica foi lavada com água, neutralizada com NaHCO₃, seca

sobre MgSO_4 e concentrou-se. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (5-15% de EtOAc - hexano) para dar 2-*terc*-butil-4-fluorofenol (3,12 g, 42%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,32 (s, 1H), 6,89 (dd, $J = 11,1, 3,1$ Hz, 1H), 6,84-6,79 (m, 1H), 6,74 (dd, $J = 8,7, 5,3$ Hz, 1H), 1,33 (s, 9H).

Carbonato de metilo de 2-*terc*-Butil-4-fluorofenil

A uma solução de 2-*terc*-butil-4-fluorofenol (2,63 g, 15,7 mmol) e NEt_3 (3,13 mL, 22,5 mmol) em dioxano (45 mL) foi adicionado clorofornato de metilo (1,27 mL, 16,5 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. O precipitado foi removido por meio de filtração. O filtrado foi então diluído com água e extraído com éter. O extrato de éter foi lavado com água e secou-se sobre MgSO_4 . Após a remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para dar carbonato de metilo de 2-*terc*-butil-4-fluorofenil (2,08 g, 59%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,24 (dd, $J = 8,8, 5,4$ Hz, 1H), 7,17-7,10 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,29 (s, 9H).

Carbonato de metilo de 2-*terc*-butil-4-fluoro-5-nitrofenil (C-7-a) e carbonato de metilo de 2-*terc*-butil-4-fluoro-6-nitrofenil (C-6-a)

A uma solução de carbonato de metilo de 2-*terc*-butil-4-fluorofenil (1,81 g, 8 mmol) em H_2SO_4 (98%, 1 mL) foi lentamente adicionada uma mistura arrefecida de H_2SO_4 (1 mL) e HNO_3 (1 mL) a 0°C . A mistura foi agitada durante 2 h enquanto aquecia até à temperatura ambiente, vertida em gelo e extraída com éter dietílico. O extrato de éter foi lavado com salmoura, secou-se sobre MgSO_4 e concentrou-se. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (0-10% de EtOAc - hexano) para dar carbonato de metilo de 2-*terc*-

butil-4-fluoro-5-nitrofenil (**C-7-a**) (1,2 g, 55%) e carbonato de metilo de 2-*terc*-butil-4-fluoro-6-nitrofenil (**C-6-a**) (270 mg, 12%). Carbonato de metilo de 2-*terc*-butil-4-fluoro-5-nitrofenil (**C-7-a**): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,24 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,32 (s, 9H). Carbonato de metilo de 2-*terc*-butil-4-fluoro-6-nitrofenil (**C-6-a**): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,04 (dd, $J = 7,6, 3,1$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J = 10,1, 3,1$ Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,35 (s, 9H).

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

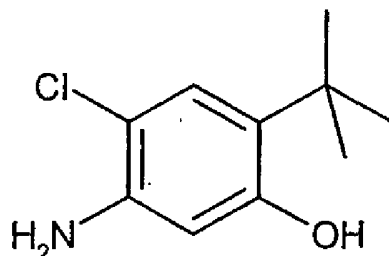
A uma solução de carbonato de metilo de 2-*terc*-butil-4-fluoro-5-nitrofenil (**C-7-a**) (1,08 g, 4 mmol) em CH_2Cl_2 (40 mL) foi adicionada piperidina (3,94 mL, 10 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h e extraiu-se com NaOH IN (3x). A camada aquosa foi acidificada com HCl IN e extraída com éter dietílico. O extrato de éter foi lavado com salmoura, secou-se (MgSO_4) e concentrou-se para dar 2-*terc*-butil-4-fluoro-5-nitrofenol (530 mg, 62%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,40 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 1,36 (s, 9H).

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

A uma solução em refluxo de 2-*terc*-butil-4-fluoro-5-nitrofenol (400 mg, 1,88 mmol) e formato de amónio (400 mg, 6,1 mmol) em EtOH (20 mL) foi adicionado 5% de Pd-C (260 mg). A mistura foi submetida a refluxo durante mais 1 h, arrefecida e filtrada através de Celite. O solvente foi removido por evaporação para dar 2-*terc*-butil-5-amino-4-fluorofenol (**C-7**) (550 mg, 83%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,83 (br s, 1H), 6,66 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 6,22 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,74 (br s, 2H), 1,26 (s, 9H); HPLC tempo de

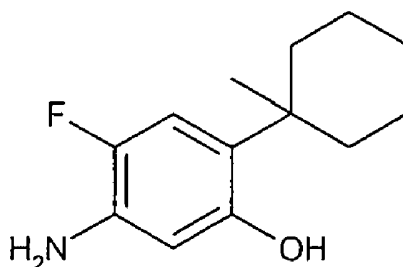
ret. de 2,58 min, 10-99% CH₃CN, 5 min de execução; ESI-MS 184,0 m/z (MH⁺).

Outros exemplos:



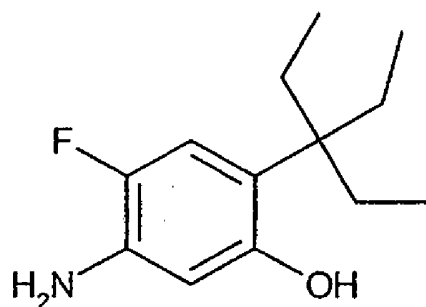
C-10; 2-*tert*-butil-5-amino-4-clorofenol

2-*tert*-Butil-5-amino-4-clorofenol (**C-10**) foi sintetizado de acordo com o esquema geral acima, partindo de 4-clorofenol e *tert*-butanol. Rendimento global (6%). HPLC tempo de ret. de 3,07 min, 10-99% CH₃CN, 5 min de execução; ESI-MS 200,2 m/z (MH⁺).



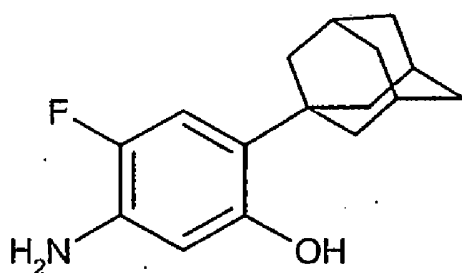
C-13; 5-Amino-4-fluoro-2-(1-metilciclo-hexil) fenol

5-Amino-4-fluoro-2-(1-metilciclo-hexil)fenol (**C-13**) foi sintetizado de acordo com o esquema geral acima, partindo de 4-fluorofenol e 1-metilciclo-hexanol. Rendimento global (3%). HPLC tempo de ret. de 3.00 min, 10-99% CH₃CN, 5 min de execução; ESI-MS 224,2 m/z (MH⁺).



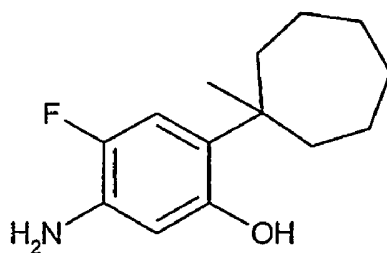
C-19; 5-Amino-2-(3-etilpentano-3-il)-4-fluoro-fenol

5-Amino-2-(3-etilpentano-3-il)-4-fluoro-fenol (**C-19**) foi sintetizado de acordo com o esquema geral acima, partindo de 4-fluorofenol e 3-etil-3-pentanol. Rendimento global (1%).



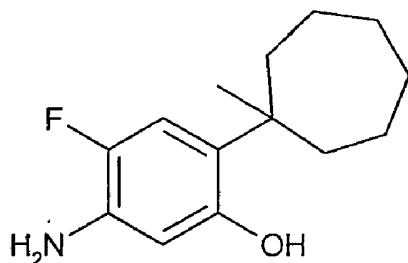
C-20; 2-Admantil-5-amino-4-fluoro-fenol

2-Admantil-5-amino-4-fluoro-fenol (**C-20**) foi sintetizado de acordo com o esquema geral acima, partindo de 4-fluorofenol e adamantan-1-ol.



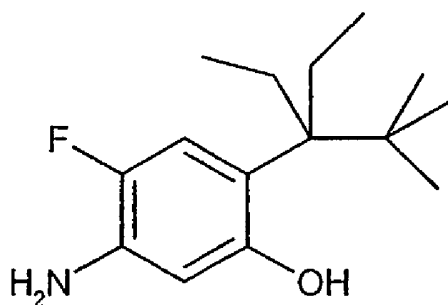
C-21; 5-Amino-4-fluoro-2-(1-metilciclo-heptilo) fenol

5-Amino-4-fluoro-2-(1-metilciclo-heptilo)fenol **(C-21)** foi sintetizado de acordo com o esquema geral acima, partindo de 4-fluorofenol e 1-metil-ciclo-heptanol.



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

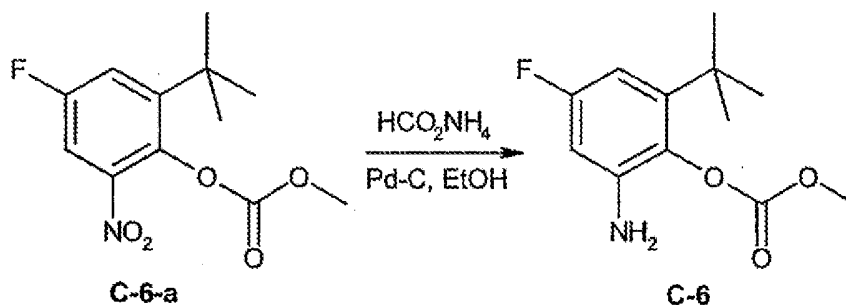
5-Amino-4-fluoro-2-(1-metilciclooctil)fenol **(C-22)** foi sintetizado de acordo com o esquema geral acima, partindo de 4-fluorofenol e 1-metil-ciclo-octanol.



C-23; 5-Amino-2-(2,2-dimetilpentano-3-il 3-etil)-4-fluoro-fenol

5-Amino-2-(3-etil-2,2-dimetilpentano-3-il)-4-fluoro-fenol **(C-23)** foi sintetizado de acordo com o esquema geral acima, partindo de 4-fluorofenol e 3-etil-2,2-dimetil-pentano-3-ol.

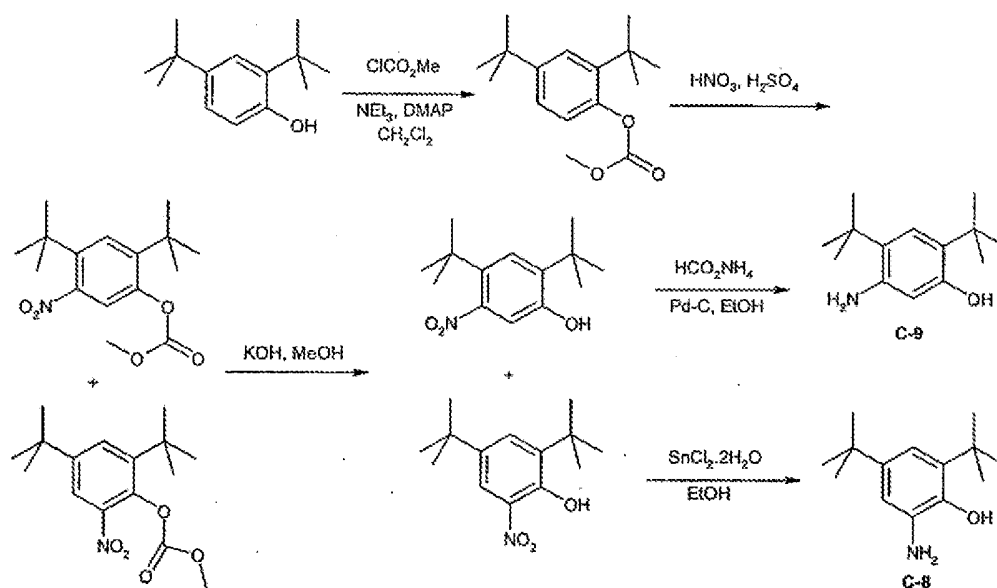
Exemplo 5:



C-6; Carbonato de metilo de 2-*terc*-Butil-4-fluoro-6-aminofenil

A uma solução em refluxo de carbonato de metilo de 2-*terc*-butil-4-fluoro-6-nitrofenil (250 mg, 0,92 mmol) e formato de amónio (250 mg, 4 mmol) em EtOH (10 mL) foi adicionado 5% de Pd-C (170 mg). A mistura foi submetida a refluxo durante mais 1 h, arrefecida e filtrada através de Celite. O solvente foi removido por evaporação e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (0-1%, EtOAc - hexano) para dar carbonato de metilo de 2-*terc*-butil-4-fluoro-6-aminofenil (C-6) (60 mg, 27%). HPLC tempo de ret. de 3.35 min, 10-99% CH₃CN, 5 min de execução; ESI-MS 242,0 m/z (MH⁺).

Exemplo 6:



Éster metílico do ácido carbónico de 2,4-di-*tert*-butil-fenil

Cloroformato de metilo (58 mL, 750 mmol) foi adicionado gota a gota a uma solução de 2,4-di-*tert*-butil-fenol (103.2g, 500 mmol), Et_3N (139 mL, 1,000 mmol) e DMAP (3,05 g, 25 mmol) em diclorometano (400 mL) arrefecida num banho de água gelada a 0°C. A mistura foi deixada aquecer até à temperatura ambiente enquanto se agitava durante a noite, em seguida filtrada através de gel de sílica (aproximadamente 1L.) Usando 10% de acetato de etilo - hexanos (~ 4 L) como eluente. Os filtrados combinados foram concentrados para produzir o éster de metilo de ácido carbónico de 2,4-di-*tert*-butil-fenil como um óleo amarelo (132 g, quant.). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,35 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,30 (s, 9H), 1,29 (s, 9H).

Éster metílico do ácido carbónico de 2,4-di-*terc*-butil-5-nitro-fenil e éster metílico do ácido carbónico de 2,4-di-*terc*-butil-6-nitro-fenil

A uma mistura em agitação de éster metílico do ácido carbónico de 2,4-di-*terc*-butil-fenil (4,76 g, 18 mmol) em HCl conc. ácido sulfúrico (2 mL), arrefecido num banho de água gelada, foi adicionada uma mistura arrefecida de ácido sulfúrico (2 mL) e ácido nítrico (2 mL). A adição foi feita lentamente, de modo que a temperatura da reação não exceda 50°C. A reação foi deixada a agitar durante 2 h enquanto aquecia até à temperatura ambiente. A mistura de reação foi, em seguida, adicionada a água gelada e extraiu-se com éter dietílico. A camada de éter foi seca (MgSO₄), concentrada e purificada por cromatografia em coluna (0 - 10% de acetato de etilo - hexanos) para se obter uma mistura de éster metílico do ácido carbónico de 2,4-di-*terc*-butil-5-nitrofenil e éster metílico do ácido carbónico de 2,4-di-*terc*-butil-6-nitro-fenil como um sólido amarelo pálido (4,28 g), que foi utilizado diretamente no passo seguinte.

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

A mistura de éster metílico do ácido carbónico de 2,4-di-*terc*-butil-5-nitro-fenil do ácido carbónico e éster metílico do ácido carbónico de 2,4-di-*terc*-butil-6-nitro-fenil (4,2 g, 12,9 mmol) foi dissolvido em MeOH (65 mL) e foi adicionado KOH (2,0 g, 36 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. A mistura de reação foi então tornada ácida (pH 2-3) pela adição de HCl concentrado e particionada entre água e éter dietílico. A camada de éter foi seca (MgSO₄), concentrada e purificada por cromatografia em coluna (0 - 5% de acetato de etilo - hexano) para proporcionar 2,4-di-*terc*-butil-5-nitro-fenol

(1,31 g, 29% ao longo 2 etapas) e 2,4-di-*terc*-butil-6-nitrofenol. 2,4-Di-*terc*-butil-5-nitro-fenol: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,14 (s, 1H, OH), 7,34 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,30 (s, 9H). 2,4-Di-*terc*-butil-6-nitro-fenol: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11,48 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,34 (s, 9H).

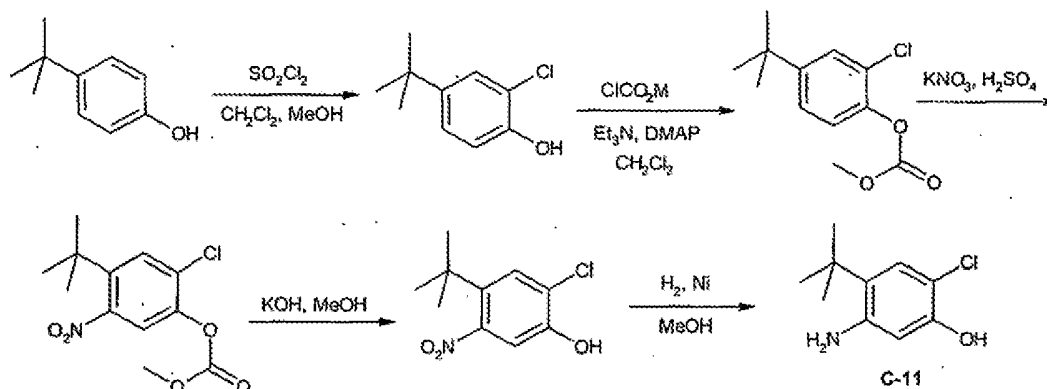
C-9; 5-amino-2,4-di-*terc*-butil-fenol

A uma solução de refluxo de 2,4-di-*terc*-butil-5-nitro-fenol (1,86 g, 7,4 mmol) e formato de amônio (1,86 g) em etanol (75 mL) foi adicionado Pd-5% em peso em carvão ativado (900 mg). A mistura de reação foi agitada em refluxo durante 2 h, arrefecida até à temperatura ambiente e filtrada através de Celite. A Celite foi lavada com metanol e os filtrados combinados foram concentrados para dar origem a 5-amino-2,4-di-*terc*-butil-fenol como um sólido cinzento (1,66 g, quant.). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,64 (s, 1H, OH), 6,84 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,39 (s, 2H, NH_2), 1,27 (m, 18H); HPLC tempo de ret. de 2.72 min, 10-99% CH_3CN , 5 min de execução; ESI-MS 222,4 m/z (MH^+).

C-8; 6-amino-2,4-di-*terc* -butil-fenol

Uma solução de 2,4-di-*terc*-butil-6-nitro-fenol (27 mg, 0,11 mmol) e $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (121 mg, 0,54 mmol) em EtOH (1,0 mL) foi aquecida num forno micro-ondas a 100°C durante 30 min. A mistura foi diluída com EtOAc e água, alcalinizou-se com solução sat. de NaHCO_3 e filtrou-se através de Celite. A camada orgânica foi separada e seca sobre Na_2SO_4 . O solvente foi removido por evaporação para proporcionar 6-amino-2,4-di-*terc* -butil-fenol (**C-8**), o qual foi utilizado sem purificação adicional. HPLC tempo de ret. de 2.74 min, 10-99% CH_3CN , 5 min de execução; ESI-MS 222,5 m/z (MH^+).

Exemplo 7:



4-*tert*-butil-2-cloro-fenol

A uma solução de 4-*tert*-butil-fenol (40,0 g, 0,27 mol) e SO_2Cl_2 (37,5 g, 0,28 mol) em CH_2Cl_2 foi adicionado MeOH (9,0 g, 0,28 mol) a 0°C. Depois da adição estar completa, a mistura foi agitada durante a noite à temperatura ambiente e, em seguida, foi adicionado água (200 mL). A solução resultante foi extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre anidro de Na_2SO_4 , filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo/AcOEt, 50:1) para dar 4-*tert*-butil-2-cloro-fenol (47,0 g, 95%).

Carbonato de metilo de 4-*tert*-Butil-2-clorofenil

A uma solução de 4-*tert*-butil-2-clorofenol (47,0 g, 0,25 mol) em diclorometano (200 mL) foi adicionado Et_3N (50,5 g, 0,50 mol), DMAP (1 g) e cloroformato de metilo (35,4 g, 0,38 mol) a 0°C. A reação foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada durante 30 min adicionais. A mistura reacional foi lavada com H_2O e a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e concentrou-se para dar carbonato de

metilo de 4-*terc*-butil-2-clorofenilo (56,6 g, 92%), que foi utilizado diretamente no próximo passo.

Carbonato de metilo de 4-*terc*-Butil-2-cloro-5-nitrofenil

Carbonato de metilo de 4-*terc*-Butil-2-clorofenilo (36,0 g, 0,15 mol) foi dissolvido em H₂SO₄ concentrado (100 mL) a 0°C. KNO₃ (0,53 g, 5,2 mmol) foi adicionado em porções ao longo de 25 min. A reação foi agitada durante 1,5 h e vertida em gelo (200 g). A camada aquosa foi extraída com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aq. de NaHCO₃, secas sobre Na₂SO₄ e concentrou-se sob vácuo para dar carbonato de metilo de 4-*terc*-butil-2-cloro-5-nitrofenilo (41,0 g), que foi utilizado sem purificação adicional.

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

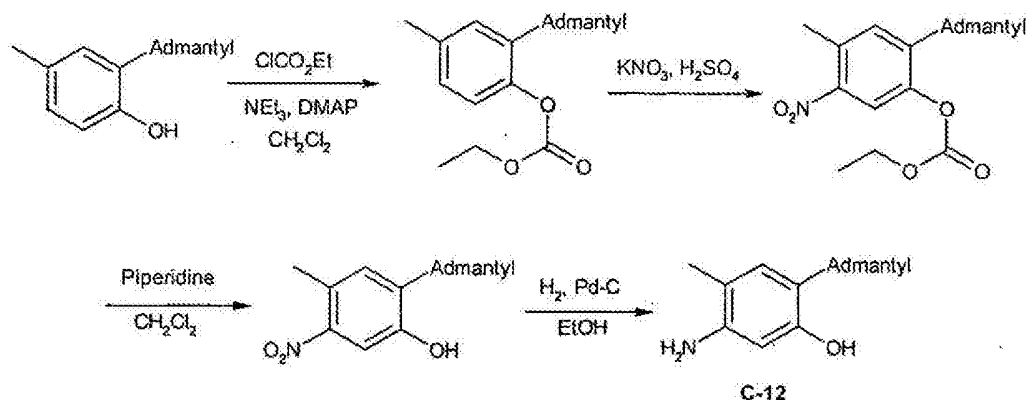
Hidróxido de potássio (10,1 g, 181 mmol) foi adicionado a carbonato de metilo de 4-*terc*-butil-2-cloro-5-nitrofenilo (40,0 g, 139 mmol) em MeOH (100 mL). Após 30 min, a reação foi acidificada com HCl IN e extraiu-se com diclorometano. As camadas orgânicas foram combinadas, secas sobre Na₂SO₄ e concentrou-se sob vácuo. O resíduo em bruto foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo/AcOEt, 30: 1) para dar 4-*terc*-butil-2-cloro-5-nitro-fenol (23,0 g, 68% nos 2 passos).

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

A uma solução de 4-*terc*-butil-2-cloro-5-nitro-fenol (12,6 g, 54,9 mmol) em MeOH (50 mL) foi adicionado Ni (1,2 g). A reação foi agitada sob H₂ (1 atm) durante 4 h. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (PE/EtOAc, 20: 1) para dar 4-*terc*-butil-2-cloro-5-amino-fenol (**C-11**) (8,5

g, 78%). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,33 (s, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 6,22 (s, 1 H), 4,76 (s, 1 H), 1,23 (s, 9 H); ESI-MS 200,1 m/z (MH^+).

Exemplo 8:



Carbonato de etilo de 2-Admantil-4-metil-fenil

Cloroformato de etilo (0,64 mL, 6,7 mmol) foi adicionado gota a gota a uma solução de 2-admsntil-4-metilfenol (1,09 g, 4,5 mmol), Et_3N (1,25 mL, 9 mmol) e DMAP (quantidade catalítica) em diclorometano (8 mL), arrefecida num banho de água gelada a 0°C . A mistura foi deixada aquecer até à temperatura ambiente enquanto se agitava durante a noite, em seguida filtrada e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (10-20% de acetato de etilo - hexanos) para se obter carbonato de etilo de 2-admantil-4-metil-fenilo como um óleo amarelo (1,32 g, 94%).

Carbonato de etilo de 2-Admantil-4-metil-5-nitrofenil

A uma solução arrefecida de carbonato de etilo de 2-admantil-4-metil-fenilo (1,32 g, 4,2 mmol) em H_2SO_4 (98%, 10 mL) adicionou-se KNO_3 (510 mg, 5,0 mmol) em pequenas porções a 0°C . A mistura foi agitada durante 3 h enquanto aquecia até à temperatura ambiente, verteu-se sobre gelo e depois extraiu-se com diclorometano. As camadas orgânicas

combinadas foram lavadas com NaHCO_3 e salmoura, secou-se sobre MgSO_4 e concentrou-se até à secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (0-10% de EtOAc - hexano) para se obter carbonato de etilo de 2-admantil-4-metil-5-nitrofenilo (378 mg, 25%).

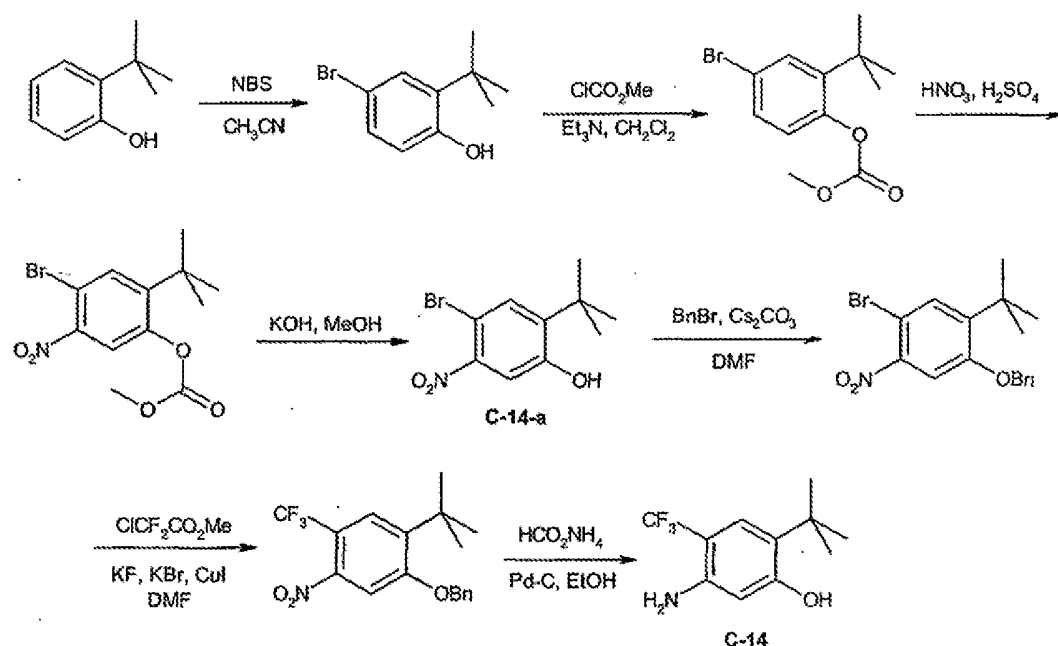
2-Admantil-4-metil-5-nitrofenol

A uma solução de carbonato de etilo de 2-admantil-4-metil-5-nitrofenilo (378 mg, 1,05 mmol) em CH_2Cl_2 (5 mL) foi adicionada piperidina (1,0 mL). A solução foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h, adsorvido em gel de sílica sob pressão reduzida e purificado por cromatografia flash em gel de sílica (0-15%, EtOAc - hexanos) para proporcionar 2-admantil-4-metil-5-nitrofenol (231 mg, 77%).

C-12; 2-Admantil-4-metil-5-aminofenol

A uma solução de 2-admantil-4-metil-5-nitrofenol (231 mg, 1,6 mmol) em EtOH (2 mL) foi adicionado PD-5% em peso sobre carbono (10 mg). A mistura foi agitada sob H_2 (1 atm) durante a noite e em seguida filtrada através de Celite. O filtrado foi evaporado até à secura para proporcionar 2-admantil-4-metil-5-aminofenol (**C-12**), o qual foi utilizado sem purificação adicional. HPLC tempo de ret. de 2.52 min, 10-99% CH_3CN , 5 min de execução; ESI-MS 258,3 m/z (MH^+).

Exemplo 9:



2-*tert*-butil-4-bromofenol

A uma solução de 2-*tert*-butil-fenol (250 g, 1,67 mol) em CH₃CN (1500 mL) foi adicionado NBS (300 g, 1,67 mol) à temperatura ambiente. Após a adição, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite e, em seguida, o solvente foi removido. O éter de petróleo (1000 mL) foi adicionado, e o precipitado branco resultante foi separado por filtração. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para dar 2-*tert*-butil-4-bromofenol em bruto (380 g), que foi utilizado sem purificação adicional.

Carbonato de metilo de (2-*tert*-butil-4-bromofenil)

A uma solução de 2-*t*-butil-4-bromofenol (380 g, 1,67 mol) em diclorometano (1000 mL) foi adicionado Et₃N (202 g, 2 mol) à temperatura ambiente. Cloroformato de metilo (155 mL) foi adicionada gota a gota à solução anterior a 0°C. Após a adição, a mistura foi agitada a 0°C durante 2 h., Arrefecida bruscamente com solução saturada de cloreto de amônio e diluída com água. A camada orgânica foi separada e

lavada com água e salmoura, secou-se sobre Na_2SO_4 , e concentrou-se para proporcionar o carbonato de metilo (2-*terc*-butil-4-bromofenil) em bruto (470 g), que foi utilizado sem purificação adicional.

Carbonato de metilo de (2-*terc*-butil-4-bromo-5-nitrofenil)

Carbonato de metilo de (2-*terc*-butil-4-bromofenil) (470 g, 1,67 mol) foi dissolvido em H_2SO_4 concentrado (1,000 mL) a 0°C. KNO_3 (253 g, 2,5 mol) foi adicionado em porções ao longo de 90 min. A mistura de reação foi agitada a 0°C durante 2 h e vertida em água gelada (20 L). O precipitado resultante foi recolhido por meio de filtração e lavado exaustivamente com água, seco e recristalizado a partir de éter para se obter carbonato de metilo de (2-*terc*-butil-4-bromo-5-nitrofenil) (332 g, 60% nos 3 passos).

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

A uma solução de carbonato de metilo de (2-*terc*-butil-4-bromo-5-nitrofenil) (121,5 g, 0,366 mol) em metanol (1000 mL) foi adicionado hidróxido de potássio (30,75 g, 0,549 mol) em porções. Após a adição, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h e acidificada com HCl IN para pH 7. O metanol foi removido e foi adicionada água. A mistura foi extraída com acetato de etilo e a camada orgânica foi separada, seca sobre Na_2SO_4 e concentrada para dar 2-*terc*-butil-4-bromo-5-nitro-fenol (**C-14-a**) (100 g, 99%).

1-*terc*-Butil-2-(benziloxi)-5-bromo-4-nitrobenzeno

A uma mistura de 2-*terc*-butil-4-bromo-5-nitrofenol (**C-14-a**) (1,1 g, 4 mmol) e Cs_2CO_3 (1,56 g, 4,8 mmol) em DMF (8 mL) foi adicionado brometo de benzilo (500 μL , 4,2 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 4 h,

diluiu-se com H₂O e extraiu-se duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas sobre MgSO₄. Após a remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (0-5% de AcOEt - Hexano) para dar 1-*terc*-butil-2-(benziloxi)-5-bromo-4-nitrobenzeno (1,37 g, 94%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7,62 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (m, 5H), 5,22 (s, 2H), 1,42 (s, 9H).

1-*terc*-Butil-2-(benziloxi)-5-(trifluorometil)-4-nitrobenzeno

Uma mistura de 1-*terc*-butil-2-(benziloxi)-5-bromo-4-nitrobenzeno (913 mg, 2,5 mmol), KF (291 mg, 5 mmol), KBr (595 mg, 5 mmol), CuI (570 mg, 3 mmol), clorodifluoroacetato de metilo (1,6 mL, 15 mmol) e DMF (5 mL) foi agitada a 125°C num tubo selado durante a noite, arrefecida até à temperatura ambiente, diluída com água e extraída três vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas sobre MgSO₄ anidro. Após a remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (0-5% de EtOAc - hexano) para se obter 1-*terc*-butil-2-(benziloxi)-5-(trifluorometil)-4-nitrobenzeno (591 mg, 67 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7,66 (s, 1H), 7,37 (m, 5H), 7,19 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 1,32 (s, 9H).

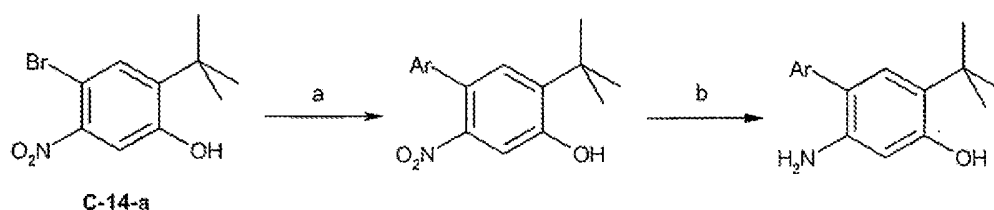
C-14; 5-amino-2-*terc*-butil-4-trifluorometil-fenol

A uma solução em refluxo de 1-*terc*-butil-2-(benziloxi)-5-(trifluorometil)-4-nitrobenzeno (353 mg, 1,0 mmol) e formato de amónio (350 mg, 5,4 mmol) em EtOH (10 mL) adicionou-se 10% de Pd-C (245 mg). A mistura foi submetida a refluxo durante mais 2 h, arrefecida até à temperatura ambiente e filtrada através de Celite. Após a remoção do

solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para dar 5-amino-2-*terc*-butil-4-trifluorometil-fenol (**C-14**) (120 mg, 52%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,21 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 1,28 (s, 9H); HPLC tempo de ret. de 3.46 min, 10-99% CH_3CN , 5 min de execução; ESI-MS 234,1 m/z (MH^+).

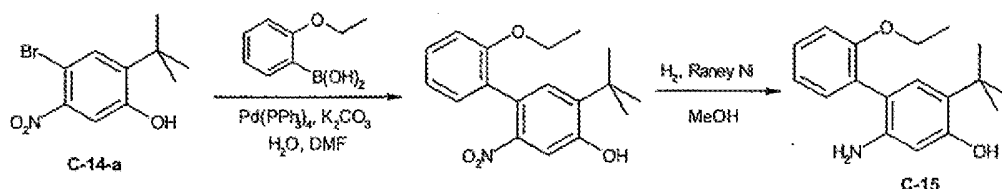
Exemplo 10:

Esquema geral:



a) ArB(OH)_2 , K_2CO_3 , $\text{Pd(PPh}_3)_4$, H_2O , DMF ou ArB(OH)_2 , (dppf) PdCl_2 , K_2CO_3 , EtOH; b) H_2 , Ni de Raney, MeOH ou HCO_2NH_4 , Pd-C, EtOH ou $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Exemplo específico:



2-*terc*-Butil-4-(2-etoxifenil)-5-nitrofenol

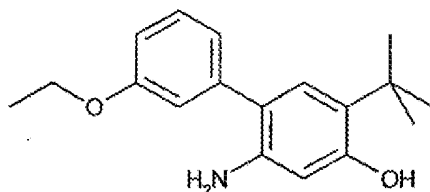
A uma solução de 2-*terc*-butil-4-bromo-5-nitrofenol (**C-14-a**) (8,22 g, 30 mmol) em DMF (90 mL) foi adicionado 2-etoxifenil de ácido borônico (5,48 g, 33 mmol), carbonato de potássio (4,56 g, 33 mmol), água (10 ml) e $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (1,73 g, 1,5 mmol). A mistura foi aquecida a 90°C durante 3 h, sob azoto. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi repartido entre água e acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e

salmoura, seco e purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo - acetato de etilo, 10:1) para produzir 2-*terc*-butil-4-(2-etoxifenil)-5-nitrofenol (9,2 g, 92%). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,38 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,28 (m, 2 H), 7,08 (s, 1 H), 6,99 (t, 1 H, $J = 7,35$ Hz), 6,92 (d, 1 H, $J = 8,1$ Hz), 3,84 (q, 2 H, $J = 6,6$ Hz), 1,35 (s, 9 H), 1,09 (t, 3H, $J = 6,6$ Hz); ESI-MS 314,3 m/z (MH^+).

C-15; 2-*terc*-Butil-4-(2-etoxifenil)-5-aminofenol

A uma solução de 2-*terc*-butil-4-(2-etoxifenil)-5-nitrofenol (3,0 g, 9,5 mmol) em metanol (30 mL) foi adicionado Ni Raney (300 mg). A mistura foi agitada sob H_2 (1 atm) à temperatura ambiente durante 2 h. O catalisador foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (petróleo ETHER- acetato de etilo, 6:1) para produzir 2-*terc*-butil-4-(2-etoxifenil)-5-aminofenol (**C-15**) (2,35 g, 92%). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,89 (s, 1H), 7,19 (t, 1H, $J = 4,2$ Hz), 7,10 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 7,08 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 6,94 (t, 1H, $J = 3,6$ Hz), 6,67 (s, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 4,25 (s, 1 H), 4,00 (q, 2H, $J = 6,9$ Hz), 1,26 (s, 9H), 1,21 (t, 3H, $J = 6,9$ Hz); ESI-MS 286,0 m/z (MH^+).

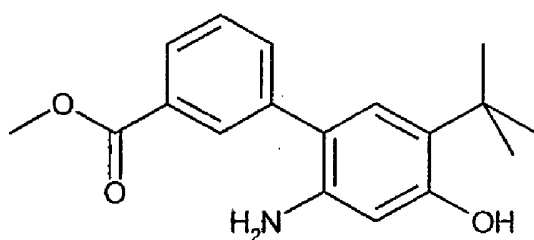
Outros exemplos:



C-16; 2-*terc*-Butil-4-(3-etoxifenil)-5-aminofenol

2-*terc*-Butil-4-(3-etoxifenil)-5-aminofenol (**C-16**) foi sintetizado de acordo com o esquema geral acima iniciando a partir de 2-*terc*-butil-4-bromo-5-nitrofenol (**C-14-a**) e

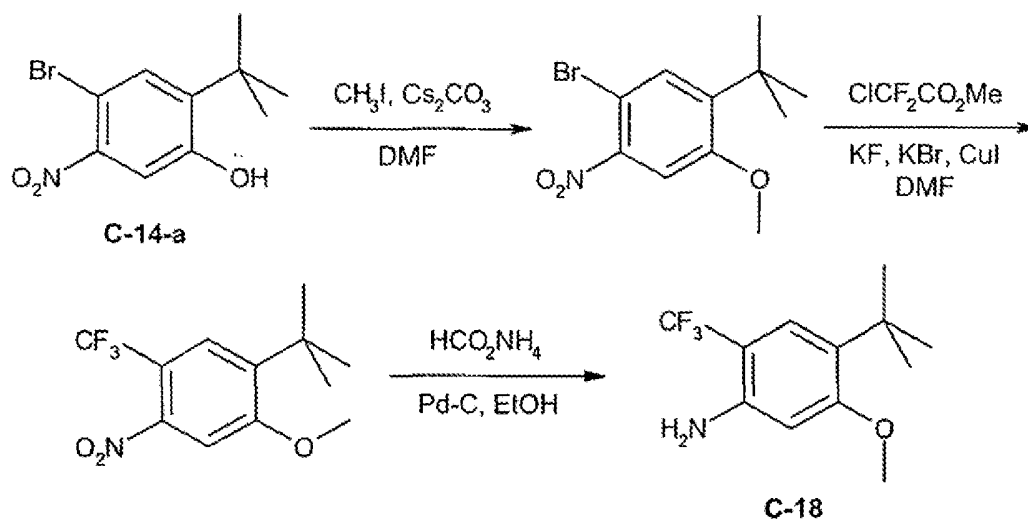
ácido 3-etoxifenil. HPLC tempo de ret. de 2.77 min, 10-99% CH₃CN, 5 min de execução; ESI-MS 286,1 m/z (MH⁺).



C-17; 2-*tert*-Butil-4-(3-metoxycarbonilfenil)-5-aminofenol (C-17)

2-*tert*-Butil-4-(3-metoxycarbonilfenil)-5-aminofenol (**C-17**) foi sintetizado de acordo com o esquema geral acima iniciando a partir de 2-*tert*-butil-4-bromo-5-nitrofenol (**C-14-a**) e 3-(metoxycarbonil)fenilborónico. HPLC tempo de ret. de 2.70 min, 10-99% CH₃CN, 5 min de execução; ESI-MS 300,5 m/z (MH⁺).

Exemplo 11;



1-*tert*-Butil-2-metoxi-5-bromo-4-nitrobenzeno

A uma mistura de 2-*tert*-butil-4-bromo-5-nitrofenol (**C-14-a**) (1,5 g, 5,5 mmol) e Cs₂CO₃ (2,2 g, 6,6 mmol) em DMF (6 mL) foi adicionou-se iodeto de metilo (5,150 mL, 8,3 mmol). A

mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 4 h, diluiu-se com H₂O e extraiu-se duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas sobre MgSO₄. Após a remoção do solvente, o resíduo foi lavado com hexano para dar 1-*terc*-butil-2-metoxi-5-bromo-4-nitrobenzeno (1,1 g, 69%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7,58 δ (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,39 (s, 9H).

1-*terc*-Butil-2-metoxi-5-(trifluorometil)-4-nitrobenzeno

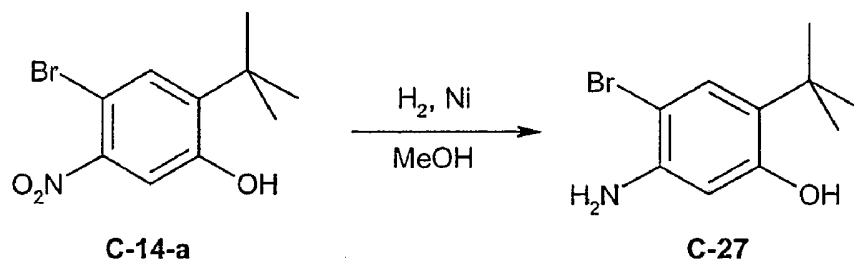
Uma mistura de 1-*terc*-butil-2-metoxi-5-bromo-4-nitrobenzeno (867 mg, 3,0 mmol), KF (348 mg, 6 mmol), KBr (714 mg, 6 mmol), CuI (684 mg, 3,6 mmol), clorodifluoroacetato de metilo (2,2 mL, 21,0 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada a 125°C num tubo selado durante a noite, arrefecida até à temperatura ambiente, diluída com água e extraída três vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas sobre MgSO₄ anidro. Após a remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (0-5% de EtOAc - hexano) para dar 1-*terc*-butil-2-metoxi-5-(trifluorometil)-4-nitrobenzeno (512 mg, 61%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,33 (s, 9H).

C-18; 1-*terc*-Butil-2-metoxi-5-(trifluorometil)-4-aminobenzeno

A uma solução em refluxo de 1-*terc*-2-metoxi-5-(trifluorometil)-4-aminobenzeno (473 mg, 1,7 mmol) e formato de amónio (473 mg, 7,3 mmol) em EtOH (10 mL) foi adicionado 10 % de Pd-C (200 mg). A mistura foi submetida a refluxo durante 1 h, arrefecida e filtrada através de Celite. O solvente foi removido por evaporação para dar 1-*terc*-butil-2-metoxi-5-(trifluorometil)-4-aminobenzeno (**C-**

18) (403 mg, 95%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,19 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,02 (bs, 2H), 3,74 (s, 3H), 1,24 (s, 9H).

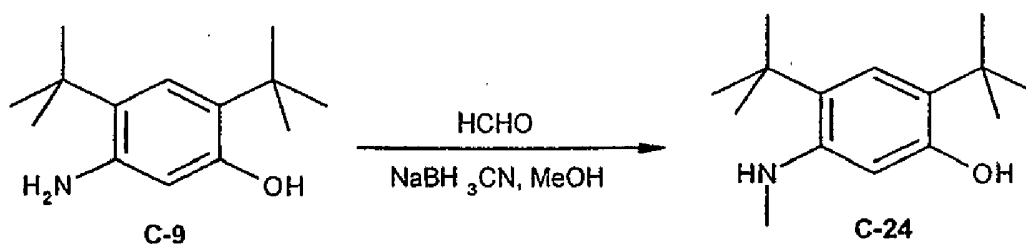
Exemplo 12:



C-27; 2-*tert*-butil-4-bromo-5-amino-fenol

A uma solução de 2-*tert*-butil-4-bromo-5-nitrofenol (**C-14-a**) (12 g, 43,8 mmol) em MeOH (90 mL) foi adicionado Ni (2,4 g). A mistura de reação foi agitada sob H_2 (1 atm) durante 4 h. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado. O produto em bruto foi recristalizado a partir de acetato de etilo e éter de petróleo para dar 2-*tert*-butil-4-bromo-5-amino-fenol (**C-27**) (7,2 g, 70%). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,15 (s, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 6,24 (s, 1 H), 4,90 (s largo, 2 H), 1,22 (s, 9 H); ESI-MS 244,0 m/z (MH^+).

Exemplo 13:

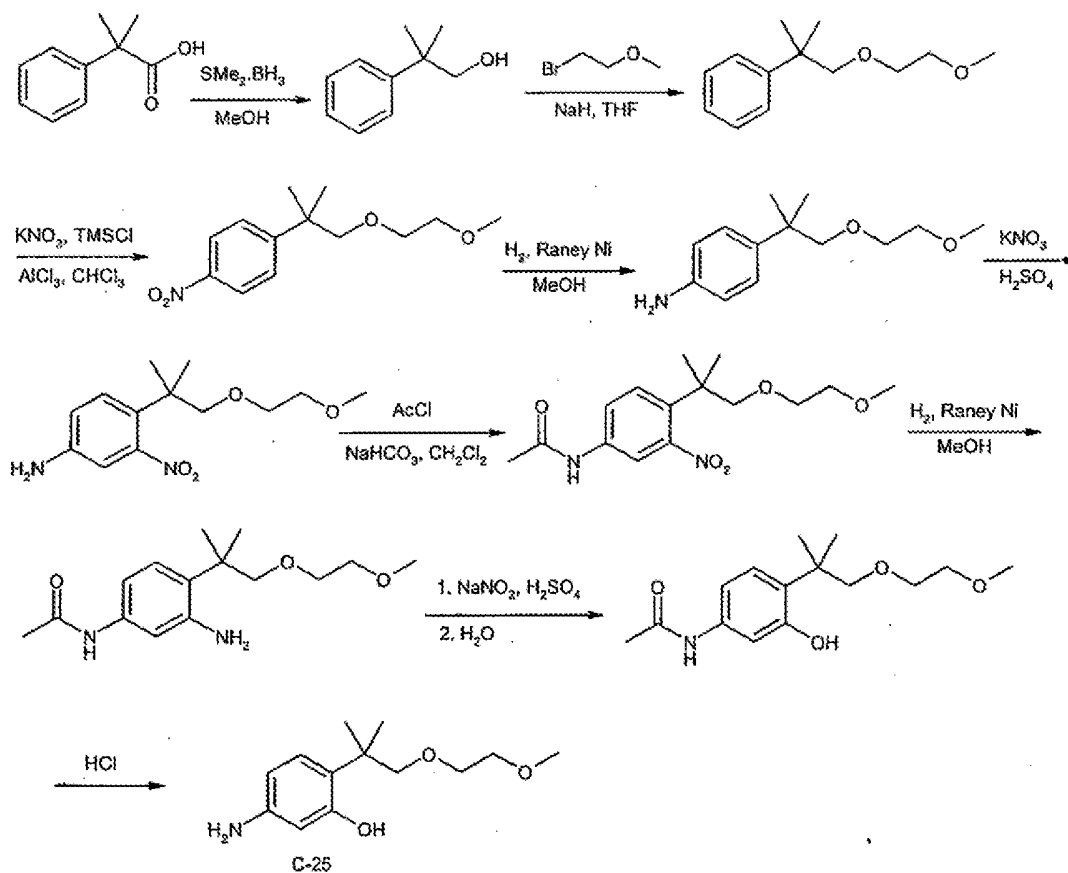


C-24; 2,4-Di-*tert*-butil-6- (N-metilamino) fenol

Uma mistura de 2,4-di-*tert*-butil-6-amino-fenol (**C-9**) (5,08 g, 23 mmol), NaBH_3CN (4,41 g, 70 mmol) e paraformaldeído (2,1 g, 70 mmol) em metanol (50 mL) foi agitada a refluxo durante 3 h. Após a remoção do solvente, o resíduo foi

purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo - EtOAc, 30: 1) para dar 2,4-di-*terc*-butil-6-(N-metilamino) fenol (C-24) (800 mg, 15%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,67 (s, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 4,36 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 2,65 (d, J = 4,8 Hz, 3 H), 1,23 (s, 18 H); ESI-MS 236,2 m/z (MH^+).

Exemplo 14:



2-Metil-2-fenil-propano-1-ol

A uma solução de ácido propiônico de 2-metilo-2-fenilo (82 g, 0,5 mol) em THF (200 mL) foi adicionado gota a gota borano-sulfureto de dimetilo (2 M, 100 mL) a 0-5°C. A mistura foi agitada a esta temperatura durante 30 min e depois aquecida a refluxo durante 1 h. Após arrefecimento, o metanol (150 mL) e água (50 mL) foram adicionados. A mistura foi extraída com EtOAc (100 mL x 3), e as camadas

orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secou-se sobre Na_2SO_4 e concentrada para dar 2-metil-2-fenil-propano-1-ol como um óleo (70 g, 77%).

2-(2-Metoxi-etoxi)-1,1-dimetil-etil]-benzeno

A uma suspensão de NaH (29 g, 0,75 mol) em THF (200 mL) foi adicionada gota a gota uma solução de 2-metil-2-fenil-propano-1-ol (75 g, 0,5 mol) em THF (50 mL) a 0°C. A mistura foi agitada a 20°C durante 30 min e, em seguida, uma solução de 1-bromo-2-metoxi-etano (104 g, 0,75 mol) em THF (100 mL) foi adicionado gota a gota a 0°C. A mistura foi agitada a 20°C durante a noite, vertida em água (200 ml) e extraiu-se com EtOAc (100 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secou-se sobre Na_2SO_4 , e concentrou-se. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, éter de petróleo) para dar 2-(2-Metoxi-etoxi)-1,1-dimetil-etil]-benzeno sob a forma de um óleo (28 g, 27%).

1-[2-(2-Metoxi-i-etoxi)-1,1-dimetil-etil]-4-nitro-benzeno

A uma solução de 2-(2-metoxi-etoxi)-1,1-dimetil-etil] benzeno (52 g, 0,25 mol) em CHCl_3 (200 mL) foi adicionado KNO_3 (50,5 g, 0,5 mol) e TMSCl (54 g, 0,5 mol). A mistura foi agitada a 20°C durante 30 min e em seguida foi adicionado AlCl_3 (95 g, 0,7 mol). A mistura de reação foi agitada a 20°C durante 1 h e vertida em água gelada. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com CHCl_3 (50 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secou-se sobre Na_2SO_4 e concentrou-se. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, éter de petróleo) para se obter 1-[2-(2-metoxi-etoxi)-1,1-dimetil-etil]-4-nitro-benzeno (6 g, 10%) .

4- [2- (2-Metoxi-etoxi) -1,1-dimetil-etil]-fenilamina

Uma suspensão de 1-[2-(2-metoxi-etoxi)-1,1-dimetil-etil]-4-nitro-benzeno (8,1 g, 32 mmol) e Ni de Raney (1 g) em MeOH (50 mL) foi agitada sob H₂ (1 atm) à temperatura ambiente durante 1 h. O catalisador foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado para se obter 4-[2-(2-metoxi-etoxi)-1,1-dimetil-etil]-fenilamina (5,5 g, 77%).

4-[2- (2-Metoxi-etoxi) -1,1-dimetil-etil]-3-nitro-fenilamina

A uma solução de 4-[2- (2-metoxi-etoxi)-1,1-dimetil-etil] -fenilamina (5,8 g, 26 mmol) em H₂SO₄ (20 mL) adicionou-se KNO₃ (2,63 g , 26 mmol) a 0°C. Depois da adição estar completa, a mistura foi agitada a esta temperatura durante 20 min e, em seguida, vertida em água gelada. A mistura foi extraída com EtOAc (50 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secou-se sobre Na₂SO₄, e concentrou-se. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo-EtOAc, 100:1) para dar 4-[2-(2-metoxi-etoxi)-1,1-dimetil-etil]-3-nitro-fenilamina (5 g, 71%).

N-{4-[2- (2-Metoxi-etoxi) -1,1-dimetil-etil]-3-nitro-fenil}-acetamida

A uma suspensão de NaHCO₃ (10 g, 0,1 mol) em diclorometano (50 mL) foi adicionado 4-[2-(2-metoxi-etoxi)-1,1-dimetil-etil]-3-nitro-fenilamina (5 g, 30 mmol) e cloreto de acetilo (3 mL, 20 mmol) a 0-5°C. A mistura foi agitada durante a noite a 15°C e, em seguida, vertida em água (200 mL). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com diclorometano (50 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secou-se sobre Na₂SO₄, e concentrada até à secura para dar

origem a N-{4-[2-(2-metoxi-etoxi)-1,1-dimetil-etil]-3-nitro-fenil}-acetamida (5,0 g, 87%).

N-{3-amino-4-[2-(2-metoxi-etoxi)-1,1-dimetil-etil]-fenil}-acetamida

Uma mistura de N-{4-[2-(2-metoxi-etoxi)-1,1-dimetil-etil]-3-nitro-fenil}-acetamida (5 g, 16 mmol) e Ni de Raney (1 g) em MeOH (50 mL) foi agitada sob H₂ (1 atm) à temperatura ambiente 1 h. O catalisador foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo - EtOAc, 100:1) para dar N-{3-amino-4-[2-(2-metoxi-etoxi)-1,1-dimetil-etil]-fenil}-acetamida (1,6 g, 35%).

N-{3-Hidroxi-4-[2-(2-metoxi-etoxi)-1,1-dimetil-etil]-fenil}-acetamida

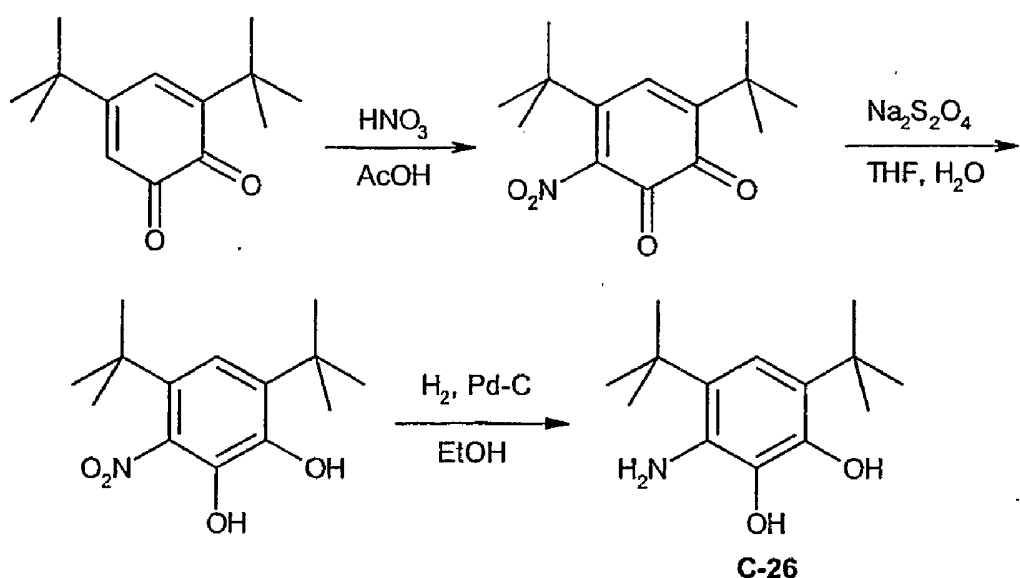
A uma solução de N-{3-amino-4-[2-(2-metoxi-etoxi)-1,1-dimetil-etil]-fenil}-acetamida (1,6 g, 5,7 mmol) em H₂SO₄ (15%, 6 mL) foi adicionado NaNO₂ a 0-° C. A mistura foi agitada a esta temperatura durante 20 min e, em seguida, vertida em água gelada. A mistura foi extraída com EtOAc (30 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secou-se sobre Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo-EtOAc, 100:1) para dar N-{3-hidroxi-4-[2-(2-metoxi-etoxi)-1,1-dimetil-etil]-fenil}-acetamida (0,7 g, 38%).

C-25; 2-(1-(2-metoxietoxi)-2-metil-2-il)-5-aminofenol

Uma mistura de N-{3-hidroxi-4-[2-(2-metoxi-etoxi)-1,1-dimetil-etil]-fenil}-acetamida (1 g, 3,5 mmol) e HCl (5 mL) foi aquecida a refluxo durante 1 h. A mistura foi alcalinizada com solução de Na₂CO₃ para pH 9 e depois

extraiu-se com EtOAc (20 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secou-se sobre Na₂SO₄ e concentrou-se até à secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo - AcOEt, 100: 1) para se obter 2-(1-(2-metoxietoxi)-2-metil-2-il)-5-aminofenol (**C-25**) (61 mg , 6%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 9,11 (s largo, 1H), 6,96-6,98 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,26-6,27 (d, *J* = 4 Hz, 1 H), 6,17-6,19 (m, 1 H), 3,68-3,69 (m, 2H), 3,56-3,59 (m, 4H), 3,39 (s, 3H), 1,37 (s, 6 H); ESI-MS 239,9 m/z (MH⁺).

Exemplo 15:



4,6-di-*tert*-butil-3-nitrociclohexa-3,5-dieno-1,2-diona

A uma solução de 3,5-di-*tert*-butilciclohexa-3,5-dieno-1,2-diona (4,20 g, 19,1 mmol) em ácido acético (115 mL) foi lentamente adicionado HNO₃ (15 mL). A mistura foi aquecida a 60°C durante 40 min antes de ser vertida em H₂O (50 mL). A mistura foi deixada em repouso à temperatura ambiente durante 2 h, em seguida foi colocada num banho de gelo durante 1 h. O sólido foi recolhido e lavado com água para proporcionar 4,6-di-*tert*-butil-3-nitrociclohexa-3,5-dieno-

1,2-diona (1,2 g, 24%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,89 (s, 1H), 1,27 (s, 9H), 1,24 (s, 9H).

4,6-Di-*terc*-butil-3-nitrobenzeno-1,2-diol

Num funil separador foi colocado THF/ H_2O (1:1, 400 mL), 4,6-di-*terc*-butil-3-nitrociclohexa-3,5-dieno-1,2-diona (4,59 g, 17,3 mmol) e $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (3 g, 17,3 mmol). O funil de separação foi tapado e foi agitado durante 2 min. A mistura foi diluída com EtOAc (20 mL). As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre MgSO_4 e concentrou-se para proporcionar 4,6-di-*terc*-butil-3-nitrobenzeno-1,2-diol (3,4 g, 74%), que foi utilizado sem mais purificação. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,24 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 1,35 (s, 9H), 1,25 (s, 9H).

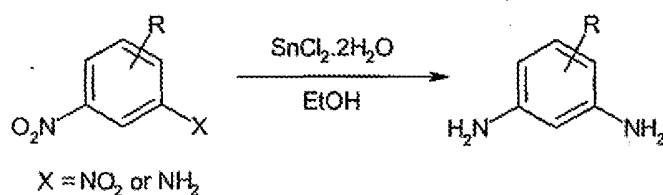
C-26; 4,6-Di-*terc*-butil-3-aminobenzeno-1,2-diol

A uma solução de 4,6-di-*terc*-butil-3-nitrobenzeno-1,2-diol (1,92 g, 7,2 mmol) em EtOH (70 mL) foi adicionado Pd-5% em peso sobre carvão (200 mg). A mistura foi agitada sob H_2 (1 atm) durante 2 h. A reação foi recarregada com Pd a 5% em peso sobre carvão (200 mg) e agitou-se sob H_2 (1 atm) durante mais 2 h. A mistura foi filtrada através de Celite e o filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia em coluna (10-40% de acetato de etilo - hexanos) para dar 4,6-di-*terc*-butil-3-aminobenzeno-1,2-diol (**C- 26**) (560 mg, 33%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,28 (s, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,38 (s, 9H).

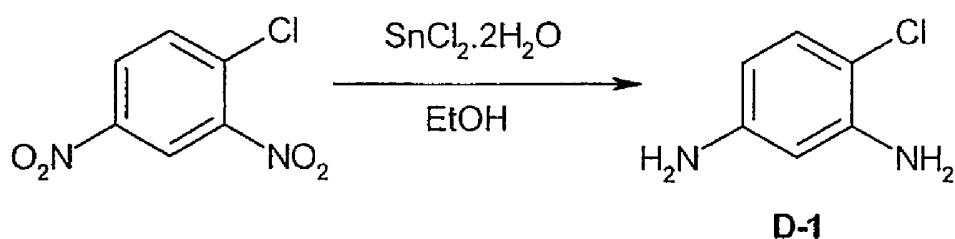
Anilinas

Exemplo 1:

General scheme



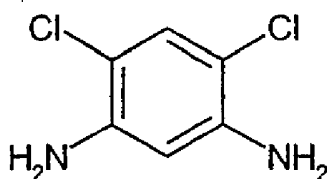
Exemplo específico:



D-1; 4-Cloro-benzeno-1,3-diamina

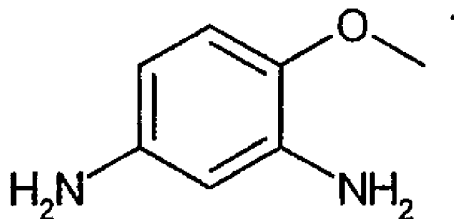
Uma mistura de 1-cloro-2,4-dinitro-benzeno (100 mg, 0,5 mmol) e $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1,12 g, 5 mmol) em etanol (2,5 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Foi adicionada água e, em seguida, a mistura foi basificada até pH 7-8 com solução saturada de NaHCO_3 . A solução foi extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas para produzir 4-cloro-benzeno-1,3-diamina (D-1) (79 mg, quant.). HPLC tempo de ret. de 0.38 min, 10-99% CH_3CN , 5 min de execução; ESI-MS 143,1 m/z (MH^+)

Outros exemplos:



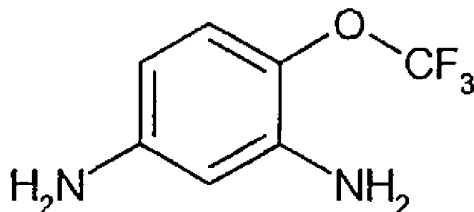
D-2; 4,6-Dicloro-benzeno-1,3-diamina

4,6-Dicloro-benzeno-1,3-diamina (**D-2**) foi sintetizado de acordo com o esquema geral acima, a partir de 1,5-dicloro-2,4-dinitro-benzeno. Rendimento (95%). HPLC tempo de ret. de 1.88 min, 10-99% CH₃CN, 5 min de execução; ESI-MS 177,1 m/z (MH⁺).



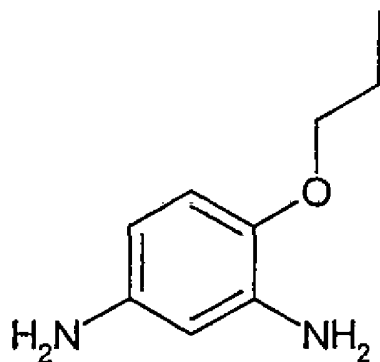
D-3; 4-metoxi-benzeno-1,3-diamina

4-metoxi-benzeno-1,3-diamina (**D-3**) foi sintetizado de acordo com o esquema geral acima iniciando a partir de 1-metoxi-2,4-dinitro-benzeno. Rendimento (quant.). HPLC tempo de ret. de 0.31 min, 10-99% CH₃CN, 5 min de execução.



D-4; 4-trifluorometoxi-benzeno-1,3-diamina

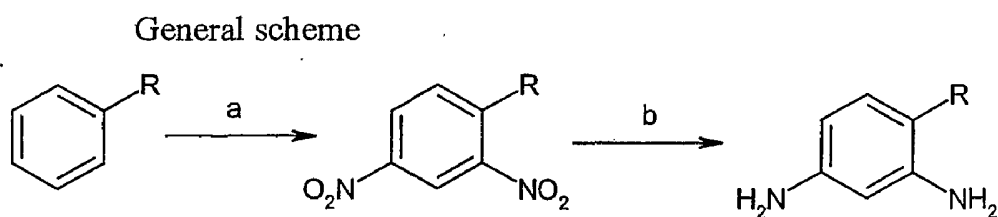
4-trifluorometoxi-benzeno-1,3-diamina (**D-4**) foi sintetizado de acordo com o esquema geral acima iniciando a partir de 2,4-dinitro-1-trifluorometoxi-benzeno. Rendimento (89%). HPLC tempo de ret. de 0.91 min, 10-99% CH₃CN, 5 min de execução; ESI-MS 193,3 m/z (MH⁺).



D-5; 4-propoxibenzeno-1,3-diamina

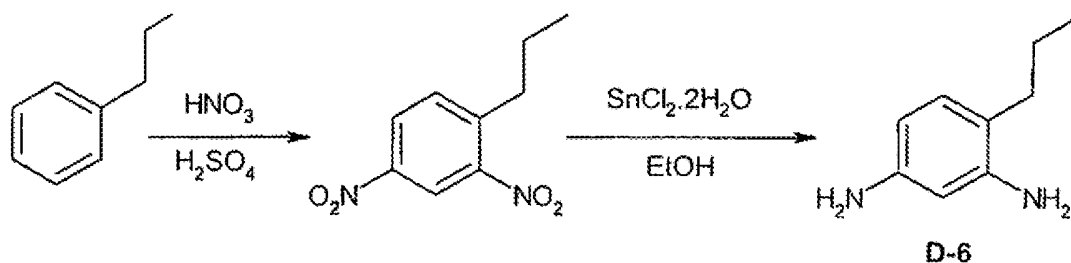
4-propoxibenzeno-1,3-diamina (**D-5**) foi sintetizado de acordo com o esquema geral acima iniciando a partir de 5-nitro-2-propoxi-fenilamina. Rendimento (79%). HPLC tempo de ret. de 0.54 min, 10-99% CH₃CN, 5 min de execução; ESI-MS 167,5 m/z (MH⁺).

Exemplo 2:



a) HNO₃, H₂SO₄; b) SnCl₂ · 2H₂O, EtOH ou H₂, Pd-C, MeOH

Exemplo específico:



2,4-dinitro-propilbenzeno

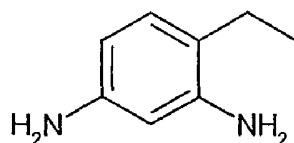
Uma solução de propilbenzeno (10 g, 83 mmol) em H₂SO₄ concentrado (50 mL) foi arrefecida a 0°C durante 30

minutos, e uma solução de H_2SO_4 concentrado (50 mL) e HNO_3 vaporizado (25 mL), previamente arrefecida a 0°C , foi adicionado em porções ao longo de 15 min. A mistura foi agitada a 0°C durante 30 min adicionais, e, em seguida, deixada aquecer até à temperatura ambiente. A mistura foi vertida em gelo (200 g) - água (100 mL) e extraiu-se com éter (2 x 100 mL). Os extratos combinados foram lavados com H_2O (100 mL) e salmoura (100 mL), secou-se sobre MgSO_4 , filtrada e concentrada para produzir 2,4-dinitro-propilbenzeno (15,6 g, 89%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,73 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,38 (dd, $J = 8,3$, $J = 2,2$, 1H), 7,6 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 2,96 (dd, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,06 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

D-6; 4-propil-benzeno-1,3-diamina

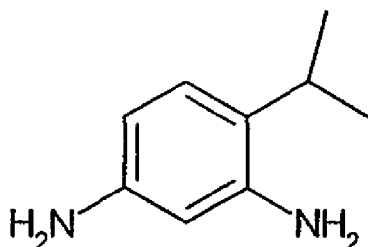
A uma solução de 2,4-dinitro-propilbenzeno (2,02 g, 9,6 mmol) em etanol (100 mL) adicionou-se SnCl_2 (9,9 g, 52 mmol) seguido por HCl concentrado (10 mL). A mistura foi submetida a refluxo durante 2 h, vertida em água gelada (100 mL), e neutralizou-se com bicarbonato de sódio sólido. A solução foi depois basificada com solução de NaOH a 10% até pH ~ 10 e foi extraída com éter (2 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (100 mL), secou-se sobre MgSO_4 , filtrada, e concentrada para proporcionar 4-propil-benzeno-1,3-diamina (**D-6**) (1,2 g, 83%). Não foi necessária purificação adicional para utilização no passo seguinte; no entanto, o produto não era estável por um período de tempo prolongado. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6,82 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,11 (dd, $J = 7,5$, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,06 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 3,49 (br s, 4H, NH_2), 2,38 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,58 (m, 2H), 0,98 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); ESI-MS 151,5 m/z (MH^+).

Outros exemplos:



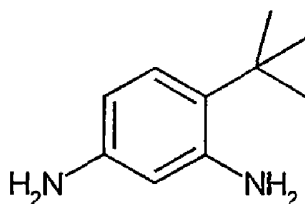
D-7; 4-etilbenzeno-1,3-diamina

4-etilbenzeno-1,3-diamina (**D-7**) foi sintetizado de acordo com o esquema geral acima iniciando a partir etilbenzeno. Rendimento global (76%).



D-8; 4-isopropilbenzeno-1,3-diamina

4-isopropilbenzeno-1,3-diamina (**D-8**) foi sintetizado de acordo com o esquema geral acima iniciando a partir isopropilbenzeno. Rendimento global (78%).

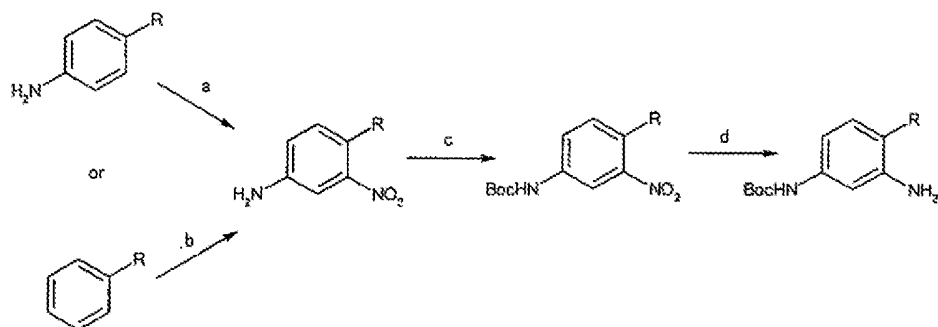


D-9; 4-*terc*-Butilbenzeno-1,3-diamina

4- *terc* -butilbenzeno-1,3-diamina (**D-9**) foi sintetizado de acordo com o esquema geral acima, a partir de *terc*-butilbenzeno. Rendimento global (48%). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,01 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,10 (dd, *J* = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 6,01 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,59 (br, 4H), 1,37 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 145,5, 145,3, 127,6, 124,9, 105,9, 104,5, 33,6, 30,1; ESI-MS 164,9 m/z (MH⁺).

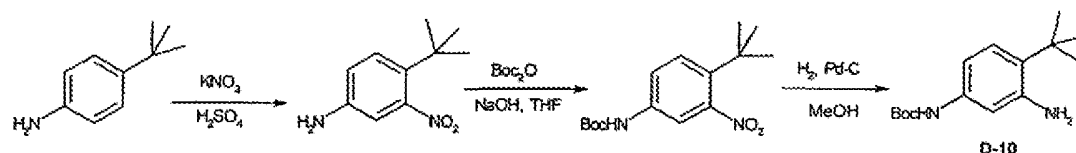
Exemplo 3:

Esquema geral



a) KNO₃, H₂SO₄; b) (i) HNO₃, H₂SO₄; (ii) Na₂S, S, H₂O; c) Boc₂O, NaOH, THF; d) H₂, Pd-C, MeOH

Exemplo específico:



4-*tert*-butil-3-nitro-fenilamina

A uma mistura de 4-*tert*-butil-fenilamina (10,0 g, 67,01 mmol) dissolvido em H₂SO₄ (98%, 60 mL) foi lentamente adicionado KNO₃ (8,1 g, 80,41 mmol) a 0°C. Após a adição, a reação foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada durante a noite. A mistura foi, em seguida, vertida em gelo-água e alcalinizou-se com solução sat. de NaHCO₃ a pH 8. A mistura foi extraída várias vezes com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo - EtOAc, 10:1) para dar 4-*tert*-butil-3-nitro-fenilamina (10 g, 77%).

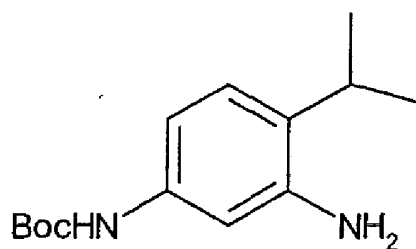
Éster terc-butílico do ácido carbâmico de (4-*terc*-Butil-3-nitro-fenil)

Uma mistura de 4-*terc*-butil-3-nitro-fenilamina (4,0 g, 20,6 mmol) e Boc₂O (4,72 g, 21,6 mmol) em NaOH (2N, 20 mL) e THF (20 mL) foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. THF foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em água e extraiu-se com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi lavada com NaHCO₃ e salmoura, secou-se sobre Na₂SO₄ e concentrada para se obter éster terc-butílico do ácido carbâmico de (4-*terc*-Butil-3-nitro-fenil) (4,5 g, 74%).

D-10; Éster terc-butílico de ácido carbâmico de (3-Amino-4-*terc*-butil-fenil)

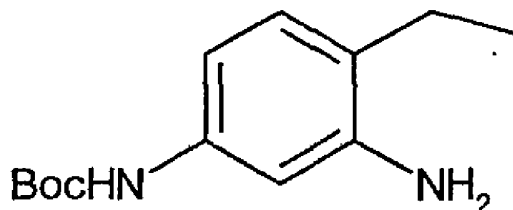
Uma suspensão de *terc* -butil éster do ácido carbâmico de (4-*terc*-butil-3-nitro-fenil) (3,0 g, 10,19 mol) e 10% Pd-C (1 g) em MeOH (40 mL) foi agitada sob H₂ (1 atm) à temperatura ambiente durante a noite. Após filtração, o filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo - EtOAc, 5:1) para dar éster terc-butílico de ácido carbâmico de (3-Amino-4-*terc*-butil-fenil) (**D-10**) como um óleo castanho (2,5 g, 93%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,92 (s, 1H), 6,50-6,53 (m, 1 H), 6,36 (s, 1 H), 3,62 (s largo, 2 H), 1,50 (s, 9 H), 1,38 (s, 9 H); ESI-MS 528,9 m/z (2M + H⁺).

Outros exemplos:



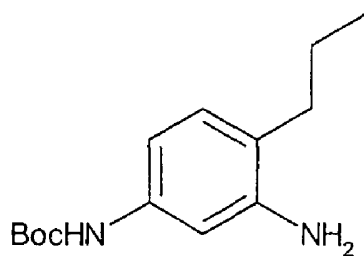
D-11; Éster terc-butílico de ácido carbâmico de (3-amino-4-isopropil-fenil)

Éster terc-butílico de ácido carbâmico de (3-amino-4-isopropil-fenil) (**D-11**) foi sintetizado de acordo com o esquema geral acima iniciando a partir isopropilbenzeno. Rendimento global (56%).



D-12; Éster terc-butílico de ácido carbâmico de (3-Amino-4-etil-fenil)

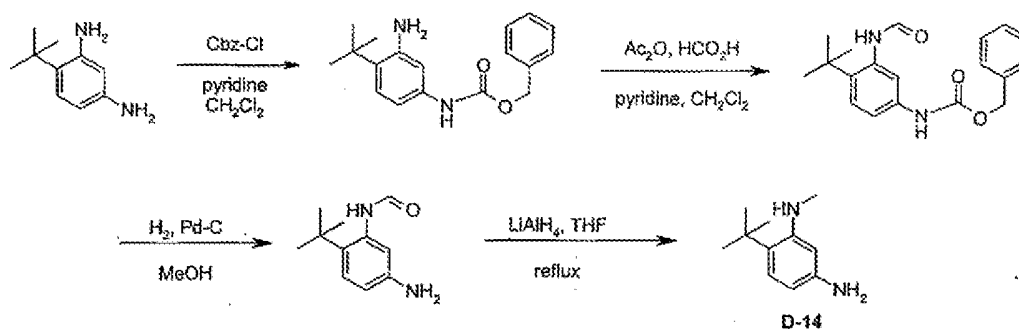
Éster terc-butílico de ácido carbâmico de (3-Amino-4-etil-fenil) (**D-12**) foi sintetizado de acordo com o esquema geral acima iniciando a partir etilbenzeno. Rendimento global (64%). ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 6,87 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,63 (dd, $J = 8,1$, $J = 2,2$, 1H), 2,47 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,19 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); ESI-MS 237,1 m/z (MH^+).



D-13; Éster terc-butílico de ácido carbâmico de (3-Amino-4-propil-fenil)

Éster terc-butílico de ácido carbâmico de (3-Amino-4-propil-fenil) (**D-13**) foi sintetizado de acordo com o esquema geral acima iniciando a partir propilbenzeno. Rendimento global (48%).

Exemplo 4:



Éster benzílico de ácido carbâmico de (3-Amino-4-*terc*-butil-fenil)

Uma solução de 4-*terc*-butilbenzeno-1,3-diamina (**D-9**) (657 mg, 4 mmol) e piridina (0,39 mL, 4,8 mmol) em CH₂Cl₂/ MeOH (12/1,8 mL) foi arrefecida para 0°C, e foi adicionado uma solução de cloroformato de benzilo (0,51 mL, 3,6 mmol) em CH₂Cl₂ (8 mL) gota a gota durante 10 min. A mistura foi agitada a 0°C durante 15 min, em seguida aquecida até à temperatura ambiente. Após 1 h, a mistura foi lavada com ácido cítrico 1M (2 x 20 mL), solução saturada de bicarbonato de sódio aquoso (20 mL), seca (Na₂SO₄), filtrou-se e concentrou-se em vácuo para se obter o produto bruto de éster benzílico de ácido carbâmico de (3-Amino-4-*terc*-butil-fenil) como uma goma castanha viscosa (0,97 g), que foi utilizado sem purificação adicional. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,41-7,32 (m, 6H), 7,12 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,89 (s largo, 1H), 6,57 (dd, *J* = 2,3, 8,5 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,85 (br s, 2H), 1,38 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, rotâmico) δ 153,3 (br), 145,3, 136,56, 136,18, 129,2, 128,73, 128,59, 128,29, 128,25, 127,14, 108,63 (1), 107,61 (br), 66,86, 33,9, 29,7; ESI-MS 299,1 m/z (MH⁺).

Éster benzílico de ácido carbâmico de (4-*terc*-butil-3-formilamino-fenil)

Uma solução de éster benzílico de ácido carbâmico de (3-amino-4-*terc*-butil-fenil) (0,97 g, 3,25 mmol) e piridina

(0,43 mL, 5,25 mmol) em CH_2Cl_2 (7,5 mL) foi arrefecida a 0°C , e uma solução de anidrido fórmico-acético (3,5 mmol, preparado através da mistura de ácido fórmico (158 μl , 4,2 mmol, 1,3 equiv) e anidrido acético (0,32 mL, 3,5 mmol, 1,1 eq.) puro e envelhecido durante 1 hora em CH_2Cl_2 (2,5 mL) foi adicionado gota a gota durante 2 min. Depois da adição estar completa, a mistura foi deixada aquecer até à temperatura ambiente, depois do foi depositado um precipitado, e a pasta resultante foi agitada durante a noite. A mistura foi lavada com ácido cítrico 1 M (2 x 20 mL), solução saturada de bicarbonato de sódio aquoso (20 mL), seca (Na_2SO_4), e filtrada. A mistura turva depositada uma camada fina de sólidos acima do agente de secagem, a análise por HPLC mostrou que esta é a formamida desejada. O filtrado foi concentrado até aproximadamente 5 mL, e diluída com hexano (15 mL) para precipitar mais formamida. O agente de secagem (Na_2SO_4) foi misturado com metanol (50 mL), filtrada, e o filtrado combinado com material a partir do CH_2Cl_2 /recristalização de hexano. A mistura resultante foi concentrada para se obter éster benzílico de ácido carbâmico de (4-*terc*-butil-3-formilamino-fenil) como um sólido esbranquiçado (650 mg, 50% durante 2 etapas). ^1H e ^{13}C NMR (CD_3OD) mostram o produto na forma de uma mistura rotamérica. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , rotâmico) δ 8,27 (s, 1H-a), 8,17 (s, 1H-b), 7,42-7,26 (m, 8H), 5,17 (s, 1H-a), 5,15 (s, 1H-b), 4,86 (s, 2H), 1,37 (s, 9H-a), 1,36 (s, 9H-b); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD , rotâmico) δ 1636,9, 163,5, 155,8, 141,40, 141,32, 139,37, 138,88, 138,22, 138,14, 136,4, 135,3, 129,68, 129,65, 129,31, 129,24, 129,19, 129,13, 128,94, 128,50, 121,4 (br), 118,7 (br), 67.80, 67.67, 35.78, 35.52, 31.65, 31.34; ESI-MS 327,5 m/z (MH^+).

***N*-(5-amino-2-*terc*-butil-fenil)-formamida**

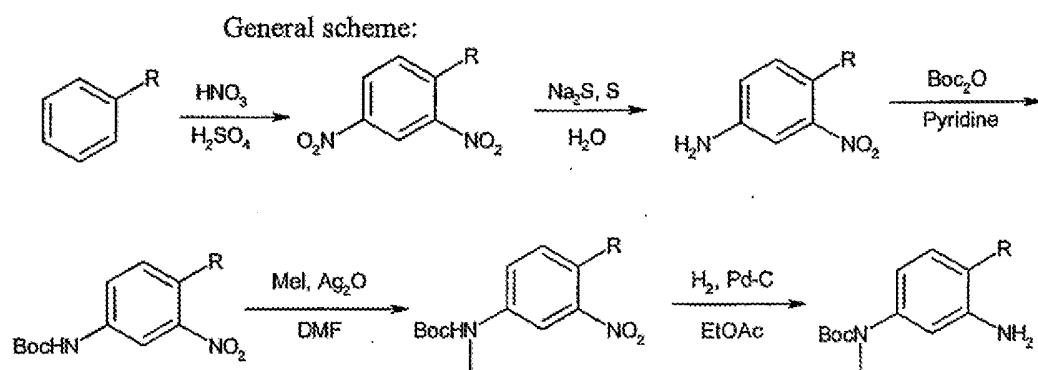
Um balão de 100 mL foi carregado com éster benzílico de ácido carbâmico de (4-*terc*-butil-3-formilamino-fenil) (650 mg, 1,99 mmol), metanol (30 mL) e 10% Pd-C (50 mg), e agitada sob H₂ (1 atm) durante 20 h. CH₂Cl₂ (5 mL) foi adicionado para extinguir o catalisador, e a mistura foi então filtrada através de Celite, e concentrou-se para se obter *N*-(5-amino-2-*terc*-butil-fenil)-formamida como um sólido esbranquiçado (366 mg, 96%). Rotâmico por ¹H e ¹³C NMR (DMSO-*d*₆). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, rotâmico) δ 9,24 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,46 (dd, *J* = 2,5, 8,5 Hz, 1H), 6,39 (dd, *J* = 2,5, 8,5 Hz, 1H), 6,29 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 1,27 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, rotâmico) δ 164,0, 160,4, 147,37, 146,74, 135,38, 135,72, 132,48, 131,59, 127,31, 126,69, 115,15, 115,01, 112,43, 112,00, 33,92, 33,57, 31,33, 30,92; ESI-MS 193,1 m/z (MH⁺).

D-14; 4-*terc*-butil-*N*³-metil-benzeno-1,3-diamina

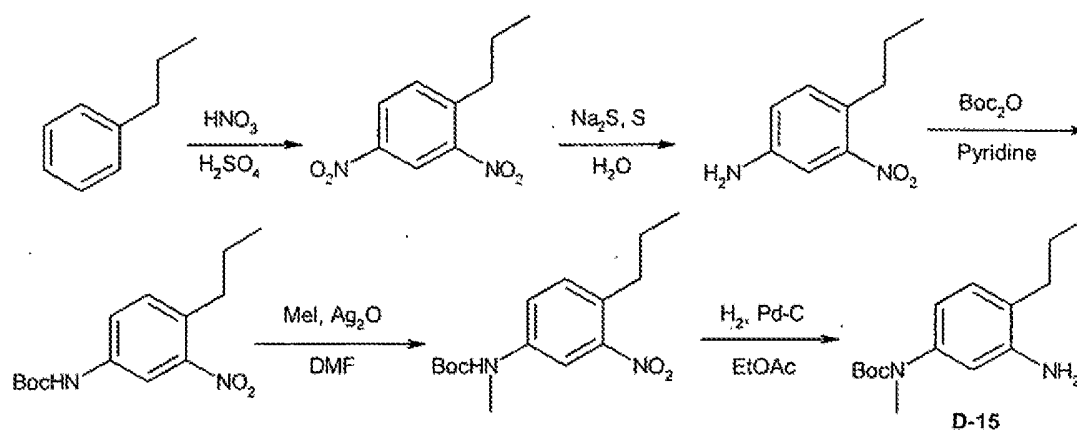
Um balão de 100 mL foi carregado com *N*-(5-amino-2-*terc*-butil-fenil)-formamida (340 mg, 1,77 mmol) e purgou-se com azoto. THF (10 mL) foi adicionado, e a solução foi arrefecida a 0°C. Uma solução de hidreto de alumínio e lítio em THF (4,4 mL, solução 1M) foi adicionada ao longo de 2 min. A mistura foi então deixada aquecer até à temperatura ambiente. Depois de refluxo durante 15 h, a suspensão amarela foi arrefecida a 0°C, extinguiu-se com água (170 mL), 15% de NaOH aquoso (170 mL), e água (510 mL) que foram adicionados sequencialmente e agitados à temperatura ambiente durante 30 min. A mistura foi filtrada através de Celite, e o bolo do filtro foi lavado com metanol (50 mL). Os filtrados combinados foram concentrados

em vácuo para dar um sólido cinzento acastanhado, o qual foi dividido entre clorofórmio (75 ml) e água (50 mL). A camada orgânica foi separada, lavada com água (50 mL), seca (Na_2SO_4), filtrada, e concentrada para dar 4-*terc*-butil-*N*³ metilbenzeno-1,3-diamina (**D-143**) como um óleo castanho que solidificou em repouso (313 mg, 98%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,01 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,05 (dd, $J = 2,4, 8,1$ Hz, 1H), 6,03 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,91 (s largo, 1H), 3,52 (br s, 2H), 2,86 (s, 3H), 1,36 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 148,4, 145,7, 127,0, 124,3, 103,6, 98,9, 33,5, 31,15, 30,31; ESI-MS 179,1 m/z (MH^+).

Exemplo 5:



Exemplo específico:



2,4-dinitro-propilbenzeno

Uma solução de propilbenzeno (10 g, 83 mmol) em H_2SO_4 concentrado (50 mL) foi arrefecida a 0°C durante 30 minutos, e uma solução de H_2SO_4 concentrado (50 mL) e HNO_3 vaporizado (25 mL), previamente arrefecida a 0°C , foi adicionado em porções ao longo de 15 min. A mistura foi agitada a 0°C durante 30 min adicionais. e, em seguida, deixada aquecer até à temperatura ambiente. A mistura foi vertida em gelo (200 g), água (100 ml) e extraiu-se com éter (2 x 100 mL). Os extratos combinados foram lavados com H_2O (100 mL) e salmoura (100 mL), secou-se sobre MgSO_4 , filtrada e concentrada para produzir 2,4-dinitro-propilbenzeno (15,6 g, 89%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,6 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 2,96 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

4-Propil-3-nitroanilina

Uma suspensão de 2,4-dinitro-propilbenzeno (2 g, 9,5 mmol) em H_2O (100 mL) foi aquecida próximo do refluxo e agitada vigorosamente. A solução laranja avermelhada clara de polissulfureto (300 mL (10 eq.)), previamente preparado por aquecimento de nanohidrato sulfeto de sódio (10,0 g), enxofre em pó (2,60 g) e H_2O (400 mL), foi adicionado gota a gota durante 45 minutos. A solução castanha avermelhada foi aquecida a refluxo durante 1,5 h. A mistura foi arrefecida a 0°C e, em seguida, extraída com éter (2 x 200 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre MgSO_4 , filtrada, e concentrada sob pressão reduzida de modo a proporcionar 4-propil-3-nitroanilina (1,6 g, 93%), que foi utilizado sem purificação adicional.

Éster terc-butílico de ácido carbâmico de (3-Nitro-4-propil-fenil)

4-Propil-3-nitroanilina (1,69 g, 9,4 mmol) foi dissolvido em piridina (30 mL) com agitação. Boc anidrido (2,05 g, 9,4 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada e aquecida sob refluxo durante 1 h antes de o solvente foi removido em vácuo. O óleo obtido foi redissolvido em CH₂Cl₂ (300 mL) e lavada com água (300 mL) e salmoura (300 mL), secou-se sobre Na₂SO₄, filtrada, e concentrada. O óleo em bruto que produtos continha ambos mono- e *bis* acilados nitro foi purificado por cromatografia em coluna (0-10% de CH₂Cl₂ - MeOH) para dar éster terc-butílico de ácido carbâmico de (3-Nitro-4-propil-fenil) (2,3 g, 87%).

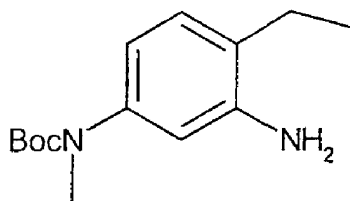
Éster terc-butílico de ácido carbâmico de (3-nitro-4-propil-fenil)

A uma solução de éster terc-butílico de ácido carbâmico de (3-Nitro-4-propil-fenil) (200 mg, 0,71 mmol) em DMF (5 mL) foi adicionado Ag₂O (1,0 g, 6,0 mmol) seguido por iodeto de metilo (0,20 mL, 3,2 mmol). A suspensão resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 18 h e filtrada através de uma almofada de Celite. O bolo do filtro foi lavado com CH₂Cl₂ (10 mL). O filtrado foi concentrado em vácuo. O óleo em bruto foi purificado por cromatografia em coluna (0-10% de CH₂Cl₂ - MeOH) para se obter éster terc-butílico de ácido carbâmico de (3-nitro-4-propil-fenil) como um óleo amarelo (110 mg, 52%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,78 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,81 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,61 (s, 9H), 0,97 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

D-15; Éster terc-butílico de ácido carbâmico de (3-Amino-4-propil-fenil)-metil

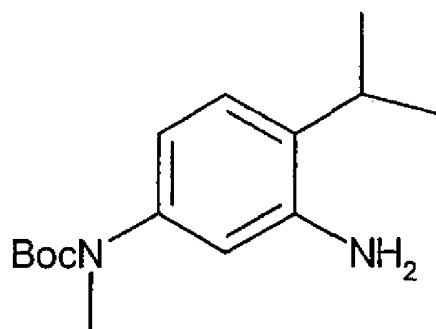
A uma solução de éster terc-butílico de ácido carbâmico de metil-(3-nitro-4-propil-fenil) (110 mg, 0,37 mmol) em EtOAc (10 ml) foi adicionado 10% Pd-C (100 mg). A suspensão resultante foi agitada à temperatura ambiente sob H₂ (1 atm) durante 2 dias. O progresso da reação foi monitorizado por TLC. Após a conclusão, a mistura de reação foi filtrada através de uma almofada de Celite. O filtrado foi concentrado em vácuo para se obter éster terc-butílico de ácido carbâmico de (3-Amino-4-propil-fenil)-metil (**D-15**) como um composto cristalino incolor (80 mg, 81%). ESI-MS 265,3 m/z (MH⁺).

Outros exemplos:



D-16; Éster terc-butílico de ácido carbâmico de (3-Amino-4-etil-fenil)-metil

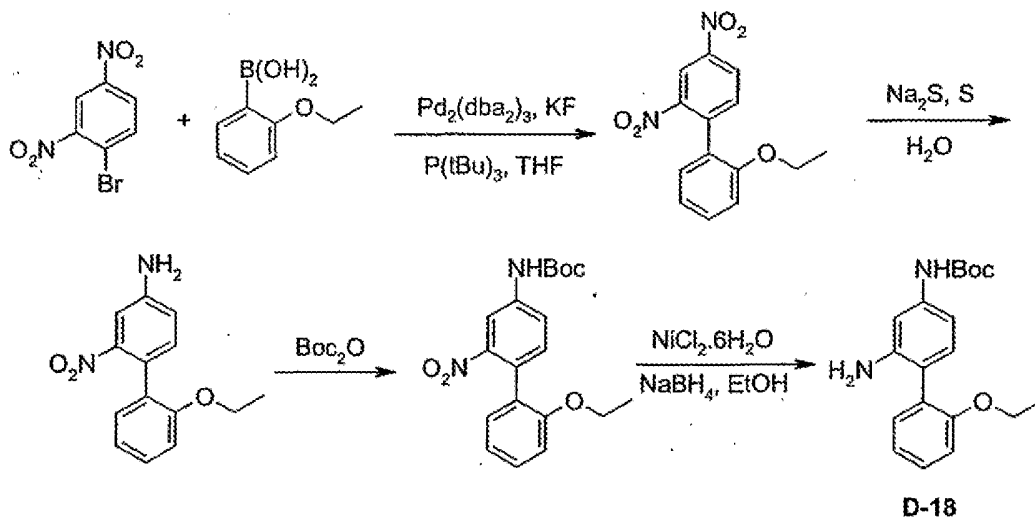
Éster terc-butílico de ácido carbâmico de (3-Amino-4-etil-fenil)-metil (**D-16**) foi sintetizado de acordo com o esquema geral acima iniciando a partir etilbenzeno. Rendimento global (57%).



D-17; Éster terc-butílico de ácido carbâmico de (3-Amino-4-isopropil-fenil)-metil

Éster terc-butílico de ácido carbâmico de (3-Amino-4-isopropil-fenil)-metil (**D-17**) foi sintetizado de acordo com o esquema geral acima iniciando a partir isopropilbenzeno. Rendimento global (38%).

Exemplo 6:



2'-Etoxi-2,4-dinitro-bifenilo

Um balão de pressão foi carregado com ácido 2-etoxifenilborônico (0,66 g, 4,0 mmol), KF (0,77 g, 13 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (16 mg, 0,02 mmol), e 2,4-dinitro-bromobenzeno (0,99 g, 4,0 mmol) em THF (5 mL). O recipiente foi purgado com argon durante 1 min, seguido da adição de tri-terc-butilfosfina (0,15 ml, 0,48 mmol, solução a 10% em

hexanos). O balão de reação foi purgado com árgon durante mais 1 min., selado e aquecido a 80°C durante a noite. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a solução foi filtrada através de um tampão de Celite. O bolo do filtro foi lavado com CH₂Cl₂ (10 mL), e os extratos orgânicos combinados foram concentrados sob pressão reduzida para proporcionar o produto em bruto 2'-etoxi-2,4-dinitro-bifenilo (0,95 g, 82%). Não foi realizada purificação adicional. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,75 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,08 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,44 (q, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,24 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H); HPLC tempo de ret. de 3.14 min, 10-100% de CH₃CN, 5 min de gradiente.

2'-Etoxi-2-nitrobifenil-4-il amina

A solução laranja avermelhada clara de polissulfureto (120 ml, 7,5 eq.), previamente preparado por aquecimento de sulfureto de sódio mono-hidratado (10 g), enxofre (1,04 g) e água (160 ml), foi adicionado gota a gota a 90°C durante 45 minutos, a uma suspensão de 2'-etoxi-2,4-dinitro-bifenilo (1,2 g, 4,0 mmol) em água (40 ml). A solução castanha avermelhada foi aquecida a refluxo durante 1,5 h. A mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente, e NaCl sólido (5 g) foi adicionado. A solução foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 50 mL), e os extratos orgânicos combinados foram concentrados para proporcionar 2'-etoxi-2-nitrobifenil-4-il amina (0,98 g, 95%) que foi utilizada no passo seguinte sem purificação adicional. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,26 (m, 2H), 7,17 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,00 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,83 (m, 2H), 3,91 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); HPLC tempo de ret. de 2.81 min, 10-100% de CH₃CN, 5 min de gradiente; ESI-MS 259,1 m/z (MH⁺).

Éster terc-butílico de ácido carbâmico de (2'-etoxi-2-nitrobifenil-4-il)

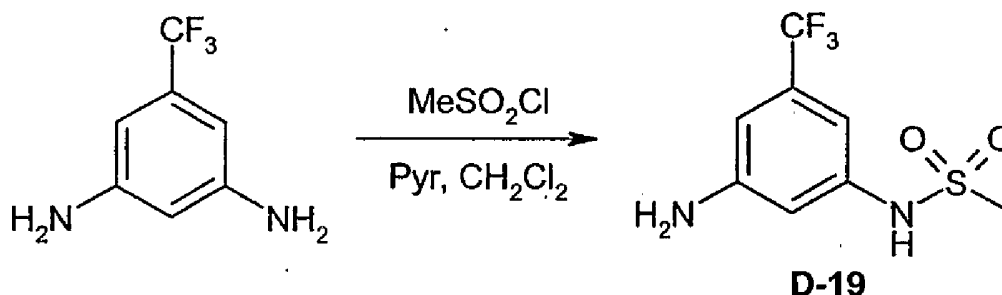
Uma mistura de 2'-etoxi-2-nitrobifenil-4-il amina (0,98 g, 4,0 mmol) e Boc_2O (2,6 g, 12 mmol) foi aquecida com uma pistola de calor. Após o consumo do material de partida, como indicado por TLC, a mistura em bruto foi purificado por cromatografia flash (sílica gel, CH_2Cl_2) para proporcionar éster terc-butílico de ácido carbâmico de (2'-etoxi-2-nitrobifenil-4-il) (1,5 g, 83%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,99 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,25 (m, 3H), 6,99 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,82 (m, 2H), 3,88 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,50 (s, 9 H), 1,18 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H); HPLC tempo de ret. de 3.30 min, 10-100% de CH_3CN , 5 min de gradiente.

D-18; Éster terc-butílico de ácido carbâmico de (2'-etoxi-2-aminobifenil-4-il)

Para uma solução de $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,26 g, 1,1 mmol) em EtOH (5 mL) foi adicionado NaBH_4 (40 mg, 1,1 mmol) a -10°C . A libertação de gás foi observada e um precipitado negro foi formado. Depois de se agitar durante 5 minutos, uma solução de éster terc-butílico de ácido carbâmico de 2'-etoxi-2-nitrobifenil-4-il) (0,50 g, 1.1 mmol) em EtOH (2 mL) foi adicionado. Adicional NaBH_4 (80 mg, 60 mmol) foi adicionado em três porções ao longo de 20 min. A reação foi agitada a 0°C durante 20 min seguido pela adição de NH_4OH (4 mL de solução aq. A 25%). A solução resultante foi agitada durante 20 min. A mistura em bruto foi filtrada através de um tampão curto de sílica. O bolo de sílica foi lavada com 5% de MeOH em CH_2Cl_2 (10 mL), e os extratos orgânicos combinados foram concentrados sob pressão reduzida para proporcionar éster terc-butílico de ácido carbâmico de (2'-etoxi-2-aminobifenil-4-il) (**D-18**) (0,36 g, quant.), o qual foi utilizado sem purificação adicional. HPLC tempo de ret.

tempo de 2.41 min, 10-100% de CH₃CN, 5 min de gradiente; ESI-MS 329,3 m/z (MH⁺).

Exemplo 7:

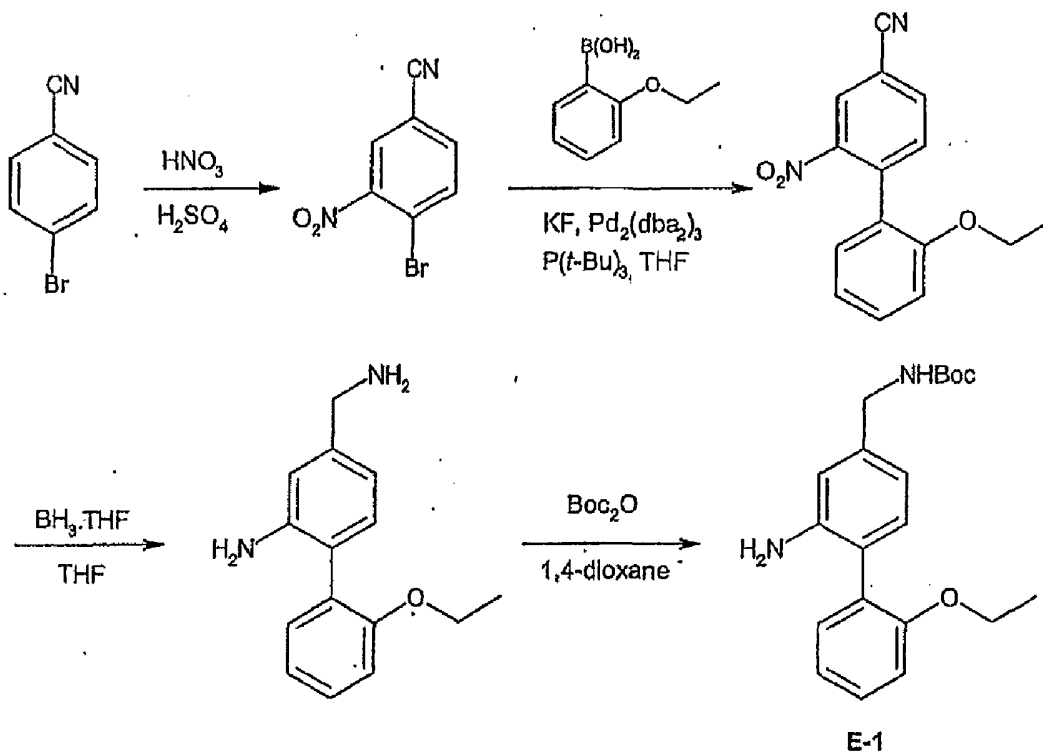


D-19; N-(3-amino-5-trifluorometil-fenil)-metanossulfonamida

Uma solução de 5-trifluorometil-benzeno-1,3-diamina (250 mg, 1,42 mmol) em piridina (0,52 mL) e CH₂Cl₂ (6,5 mL) foi arrefecida a 0°C. Cloreto de metanossulfonilo (171 mg, 1,49 mmol) foi adicionado lentamente a uma velocidade tal que a temperatura da solução manteve-se inferior a 10°C. A mistura foi agitada a ~ 8°C e depois deixou-se aquecer até à temperatura ambiente após 30 minutos. Após mexendo à temperatura ambiente durante 4 h, a reação estava quase completa, tal como indicado por análise LC-MS. A mistura de reação foi extinta com sol. aq. de NH₄Cl (10 mL), extraiu-se com CH₂Cl₂ (4 x 10 mL), secou-se sobre Na₂SO₄, filtrada, e concentrada para produzir N-(3-amino-5-trifluorometil-fenil)-metanossulfonamida (D-19) como um semissólido avermelhado (0,35 g, 97%), que foi utilizado sem purificação adicional. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6,76 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,02 (s, 3H); ESI-MS 255,3 m/z (MH⁺).

Outras aminas

Exemplo 1:



4-Bromo-3-nitrobenzonitrilo

A uma solução de 4-bromobenzonitrilo (4,0 g, 22 mmol) em H_2SO_4 concentrado (10 mL) foi adicionado gota a gota a 0°C de ácido nítrico (6 mL). A mistura de reação foi agitada a 0°C durante 30 min, e em seguida à temperatura ambiente durante 2,5 h. A solução resultante foi vertida em água gelada. O precipitado branco foi recolhido por meio de filtração e lavado com água até as lavagens serem neutras. O sólido foi recristalizado a partir de uma mistura de etanol/água (1:1, 20 mL) duas vezes, para se obter 4-bromo-3-nitrobenzonitrilo como um sólido cristalino branco (2,8 g, 56%). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,54 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 150,4, 137,4, 136,6, 129,6, 119,6, 117,0, 112,6; HPLC tempo de ret. de 1.96 min, 10-100% de CH_3CN , 5 min de gradiente; ESI-MS 227,1 m/z (MH^+).

2'-Etoxi-2-nitrobifenil-4-carbonitrilo

Um balão de fundo redondo de 50 mL foi carregado com 4-bromo-3-nitrobenzonitrilo (1,0 g 4,4 mmol), ácido 2-etoxifenilborónico (731 mg, 4,4 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18 mg, 0,022 mmol) e fluoreto de potássio (786 mg, 13,5 mmol). O recipiente de reação foi evacuado e cheio com árgon. THF seco (300 mL) foi adicionado, seguido pela adição de $\text{P}(\text{t-Bu})_3$ (0,11 mL, 10% em peso. em hexano). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 30 min., e depois aquecida a 80°C durante 16 h. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura resultante foi filtrada através de uma almofada de Celite e concentrou-se. 2'-Etoxi-2-nitrobifenil-4-carbonitrilo foi isolado sob a forma de um sólido amarelo (1,12 g, 95%). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,51 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,41 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,08 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,91 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,12 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 154,9, 149,7, 137,3, 137,2, 134,4, 131,5, 130,4, 128,4, 125,4, 121,8, 117,6, 112,3, 111,9, 64,1, 14,7; HPLC tempo de ret. de 2.43 min, 10-100% de CH_3CN , 5 min de gradiente; ESI-MS 269,3 m/z (MH^+).

4-aminometil-2'-etoxi-bifenil-2-ilamina

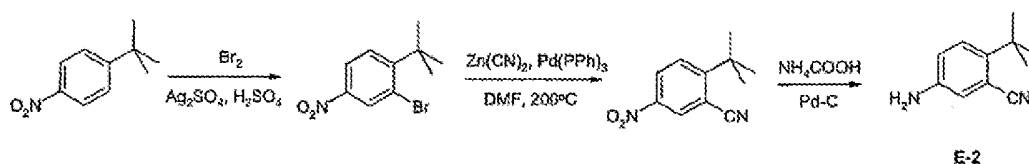
A uma solução de 2'-etoxi-2-nitrobifenil-4-carbonitrilo (500 mg, 1,86 mmol) em THF (80 mL) foi adicionada uma solução de $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (5,6 mL, 10% em peso em THF, 5,6. mmol) a 0°C ao longo de 30 min. A mistura de reação foi agitada a 0°C durante 3 h e depois à temperatura ambiente durante 15 h. A solução de reação foi arrefecida a 0°C, e uma mistura de $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$ (3 mL) foi adicionada. Depois de ser agitada à temperatura ambiente durante 6 h, os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (100 mL) e extraiu-se com HCl IN (2 x 100 mL). A fase

aquosa foi basificada com solução NaOH a 1N para pH 1 e extraiu-se com EtOAc (3 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (50 mL), secou-se sobre Na₂SO₄, filtrou-se e evaporou-se. Após secagem sob vácuo, 4-aminometil-2'-etoxi-bifenil-2-ilamina foi isolada como um óleo castanho (370 mg, 82%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,28 (dt, *J* = 7,2 Hz, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 7,2 Hz, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,96 (dt, *J* = 7,2 Hz, *J* = 0,9 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,57 (dd, *J* = 7,5 Hz, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,02 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,21 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H); HPLC tempo de ret. de 1.54 min, 10-100% de CH₃CN, 5 min de gradiente; ESI-MS 243,3 m/z (MH⁺).

E-1; Éster terc-butílico de ácido carbâmico de (2-Amino-2'-etoxi-bifenil-4-ilmetil)

Uma solução de Boc₂O (123 mg, 0,565 mmol) em 1,4-dioxano (10 mL) foi adicionada ao longo de um período de 30 min. a uma solução de 4-aminometil-2'-etoxi-bifenil-2-ilamina (274 mg, 1,13 mmol) em 1,4-dioxano (10 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h. Os voláteis foram removidos num evaporador rotativo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (gel de sílica, EtOAc - CH₂Cl₂, 1:4) para produzir éster terc-butílico de ácido carbâmico de (2-amino-2'-etoxi-bifenil-4-ilmetil) (**E-1**) como um óleo amarelo pálido (119 mg, 31%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,27 (m, 2H), 7,07 (dd, *J* = 7,2 Hz, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,95 (dt, *J* = 7,2 Hz, *J* = 0,9 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,45 (dd, *J* = 7,8 Hz, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,00 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,20 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); HPLC tempo de ret. de 2.34 min, 10-100% de CH₃CN, 5 min de gradiente; ESI-MS 343,1 m/z (MH⁺).

Exemplo 2:



2-bromo-1-*terc*-butil-4-nitrobenzeno

A uma solução de 1-*terc*-butil-4-nitrobenzeno (8,95 g, 50 mmol) e sulfato de prata (10 g, 32 mmol) em 50 mL de ácido sulfúrico a 90% foi adicionado gota a gota bromo (7,95 g, 50 mmol). A agitação foi continuada à temperatura ambiente durante a noite, e, em seguida, a mistura foi vertida em solução de sulfito de hidrogénio de sódio diluído e foi extraída com EtOAc três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas sobre MgSO_4 . Após filtração, o filtrado foi concentrado para dar 2-bromo-1-*terc*-butil-4-nitrobenzeno (12,7 g, 98%), que foi utilizado sem purificação adicional. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,47 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,11 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 1,57 (s, 9H); HPLC tempo de ret. de 4.05 min, 10-100% de CH_3CN , 5 min de gradiente.

2-*terc*-Butil-5-nitrobenzonitrilo

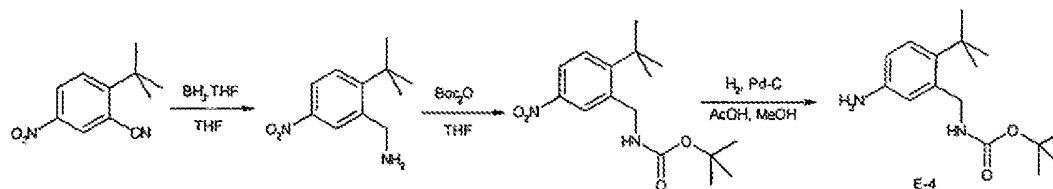
A uma solução de 2-bromo-1-*terc*-butil-4-nitrobenzeno (2,13 g, 8,2 mmol) e $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (770 mg, 6,56 mmol) em DMF (10 mL) foi adicionado $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (474 mg, 0,41 mmol) sob uma atmosfera de azoto. A mistura foi aquecida num recipiente selado a 205°C durante 5 h. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com água e extraiu-se com EtOAc duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas sobre MgSO_4 . Após a remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (0-10% de EtOAc-hexano) para dar 2-*terc*-butil-5-nitrobenzonitrilo (1,33 g, 80%). ^1H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 8,55 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 1,60 (s, 9H); HPLC tempo de ret. de 3.42 min, 10-100% de CH₃CN, 5 min de gradiente.

E-2; 2-*terc*-Butil-5-aminobenzonitrilo

A uma solução em refluxo de 2-*terc*-butil-5-nitrobenzonitrilo (816 mg, 4,0 mmol) em EtOH (20 mL) foi adicionado formato de amônio (816 mg, 12,6 mmol), seguido por 10% de Pd-C (570 mg). A mistura de reação foi submetida a refluxo durante mais 90 min, arrefecida até à temperatura ambiente e filtrada através de Celite. O filtrado foi concentrado para dar 2-*terc*-butil-5-aminobenzonitrilo (E-2) (630 mg, 91%), que foi utilizado sem purificação adicional. HPLC tempo de ret. de 2.66 min, 10-99% CH₃CN, 5 min de execução; ESI-MS 175,2 m/z (MH⁺).

Exemplo 3:



(2-*terc*-Butil-5-nitrofenil) metanamina

A uma solução de 2-*terc*-butil-5-nitrobenzonitrilo (612 mg, 3,0 mmol) em THF (10 mL) foi adicionada uma solução de BH₃.THF (12 mL, 1M em THF, 12,0 mmol) sob azoto. A mistura de reação foi agitada a 70°C durante a noite e arrefecida a 0°C. Metanol (2 mL) foi adicionado, seguido pela adição de HCl IN (2 ml). Após refluxo durante 30 min, a solução foi diluída com água e extraída com EtOAc. A camada aquosa foi basificada com NaOH IN e extraiu-se com EtOAc duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas sobre Mg₂SO₄. Após a remoção do solvente, o resíduo

foi purificado por cromatografia em coluna (0-10% MeOH - CH₂Cl₂) para dar (2-*terc*-butil-5-nitrofenil) metanamina (268 mg, 43%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 2,00 (t, J = 2,1 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H); HPLC tempo de ret. de 2.05 min, 10-100% de CH₃CN, 5 min de gradiente; ESI-MS 209,3 m/z (MH⁺).

Carbamato de *terc*-Butil-2-*terc*-butil-5-nitrobenzil

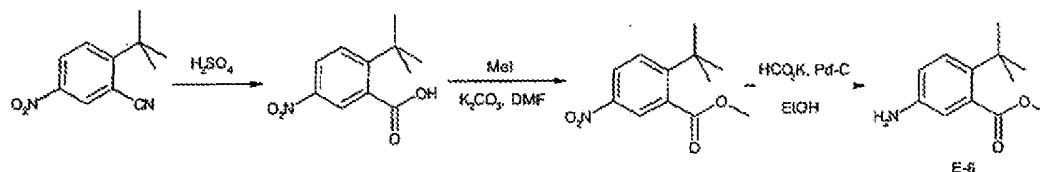
Uma solução de (2-*terc*-butil-5-nitrofenil) metanamina (208 mg, 1 mmol) e Boc₂O (229 mg, 1,05 mmol) em THF (5 mL) foi submetida a refluxo durante 30 min. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a solução foi diluída com água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas sobre MgSO₄. Após filtração, o filtrado foi concentrado para dar *terc*-Butil carbamato de 2-*terc*-butil-5-nitrobenzil (240 mg, 78%), que foi utilizado sem purificação adicional. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,26 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,48 (s, 18H); HPLC tempo de ret. de 3.72 min, 10-100% de CH₃CN, 5 min de gradiente.

E-4; carbamato de *terc*-Butil-2-*terc*-butil-5-aminobenzil

A uma solução de carbamato de *terc*-butil-2-*terc*-butil-5-nitrobenzil (20 mg, 0,065 mmol) em 5% de AcOH-MeOH (1 mL) foi adicionado 10% Pd-C (14 mg) sob atmosfera de azoto. A mistura foi agitada sob H₂ (1 atm) à temperatura ambiente durante 1 h. O catalisador foi removido por filtração através de Celite, e o filtrado foi concentrado para dar carbamato de *terc*-butil-2-*terc*-butil-5-aminobenzil (**E-4**), o qual foi utilizado sem purificação adicional. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 4,61 (s largo,

1H), 4,40 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 4,15 (br s, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,29 (s, 9H); HPLC tempo de ret. de 2.47 min, 10-100% de CH₃CN, 5 min de gradiente; ESI-MS 279,3 m/z (MH⁺).

Exemplo 4:



Ácido 2-*terc*-Butil-5-nitrobenzóico

Uma solução de 2-*terc*-butil-5-nitrobenzonitrilo (204 mg, 1 mmol) em 5 mL de 75% de H₂SO₄ foi aquecida no micro-ondas a 200°C durante 30 min. A mistura de reação foi vertida em gelo, extraída com EtOAc, lavou-se com salmoura e secou-se sobre MgSO₄. Após filtração, o filtrado foi concentrado para dar ácido 2-*terc*-butil-5-nitrobenzóico (200 mg, 90%), que foi utilizado sem purificação adicional. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 1,51 (s, 9H); HPLC tempo de ret. de 2.97 min, 10-100% de CH₃CN, 5 min de gradiente.

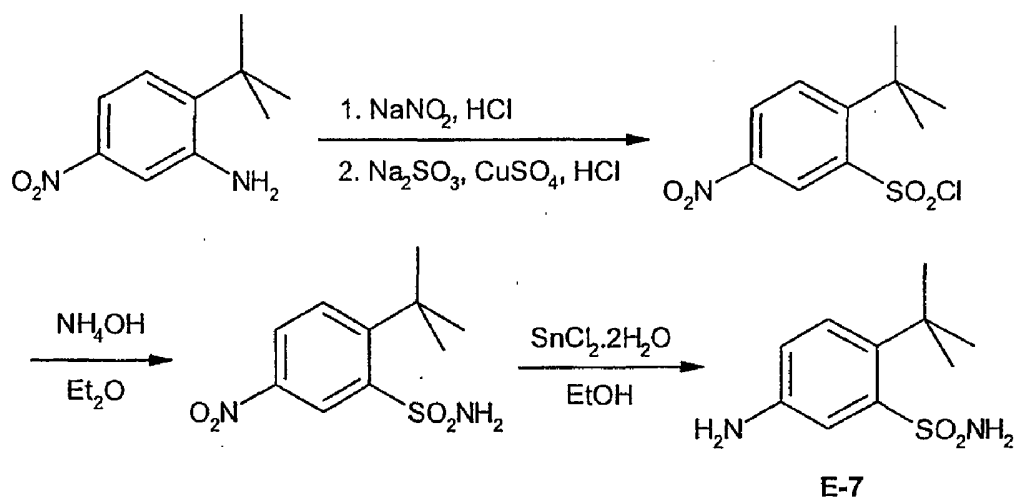
2-*terc*-butil-5-nitrobenzoato de metilo

A uma mistura de ácido 2-*terc*-butil-5-nitrobenzóico (120 mg, 0,53 mmol) e K₂CO₃ (147 mg, 1,1 mmol) em DMF (5,0 mL) foi adicionado CH₃I (40 µL, 0,64 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 10 min, diluída com água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas sobre MgSO₄. Após filtração, o filtrado foi concentrado para dar 2-metil-*terc*-butil-5-nitrobenzoato de metilo, o qual foi utilizado sem purificação adicional. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,17 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

E-6; 2-*terc*-butil-5-aminobenzoato de metilo

A uma solução em refluxo de 2-*terc*-butil-5-nitrobenzoato de metilo (90 mg, 0,38 mmol) em EtOH (2,0 mL) foi adicionado formato de potássio (400 mg, 4,76 mmol) em água (1 mL); seguido pela adição de 20 mg de 10% Pd-C. A mistura de reação foi submetida a refluxo durante mais 40 min, arrefecida até à temperatura ambiente e filtrada através de Celite. O filtrado foi concentrado para dar 2-*terc*-butil-5-aminobenzoato de metilo (**E-6**). (76 mg, 95%), que foi utilizado sem purificação adicional. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,24 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,67 (dd, $J = 8,6, 2,7$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,34 (s, 9H); HPLC tempo de ret. de 2.19 min, 10-99% CH_3CN , 5 min de execução; ESI-MS 208,2 m/z (MH^+).

Exemplo 5:



Cloreto de 2-*terc*-butil-5-nitrobenzeno-1-sulfonilo

Uma suspensão de 2-*terc*-butil-5-nitro-benzenamina (0,971 g, 5 mmol) em HCl concentrado (5 ml) foi arrefecida a 5-10°C e uma solução de NaNO_2 (0.433g, 6,3 mmol) em H_2O (0,83 mL) foi adicionada gota a gota. A agitação foi continuada durante 0,5 h, após o que a mistura foi filtrada sob vácuo. O filtrado foi adicionado, simultaneamente com uma solução de Na_2SO_3 (1,57 g, 12,4 mmol) em H_2O (2,7 mL), a uma solução

agitada de CuSO_4 (0,190 g, 0,76 mmol) e Na_2SO_3 (1,57 g, 12,4 mmol) em HCl (11,7 mL) e H_2O (2,7 mL) a 3-5°C. A agitação foi continuada durante 0,5 h e o precipitado resultante foi separado por filtração, lavado com água e seco para dar cloreto de 2-*terc*-butil-5-nitrobenzeno-1-sulfonilo (0,235 g, 17%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,13 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,36 (dd, $J = 8,9, 2,5$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 1,59 (s, 9H).

2-*terc*-Butil-5-nitrobenzeno-1-sulfonamida

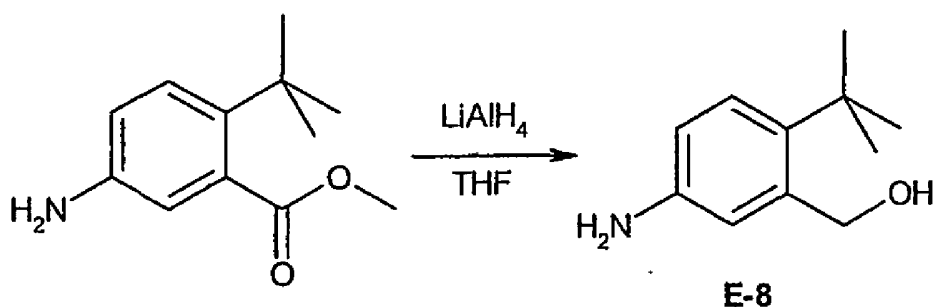
A uma solução de cloreto de 2-*terc*-butil-5-nitrobenzeno-1-sulfonilo (100 mg, 0,36 mmol) em éter (2 mL) foi adicionada solução aquosa de NH_4OH (128 μL , 3,6 mmol) a 0°C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite, diluída com água e extraída com éter. Os extratos de éter combinados foram lavados com salmoura e secou-se sobre Na_2SO_4 . Após a remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (0-50% de EtOAc-hexano) para dar 2-*terc*-butil-5-nitrobenzeno-1-sulfonamida (31,6 mg, 34%).

E-7; 2-*terc*-Butil-5-aminobenzeno-1-sulfonamida

Uma solução de 2-*terc*-butil-5-nitrobenzeno-1-sulfonamida (32 mg, 0,12 mmol) e $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (138 mg, 0,61 mmol) em EtOH (1,5 mL) foi aquecida num forno de micro-ondas a 100°C durante 30 min. A mistura foi diluída com EtOAc e água, alcalinizou-se com solução sat. de NaHCO_3 e filtrou-se através de Celite. A camada orgânica foi separada a partir de água e secou-se sobre Na_2SO_4 . O solvente foi removido por evaporação para proporcionar 2-*terc*-butil-5-aminobenzeno-1-sulfonamida (**E-7**) (28 mg, 100%), que foi utilizado sem purificação adicional. HPLC tempo de ret. de

1.99 min, 10-99% CH₃CN, 5 min de execução; ESI-MS 229,3 m/z (MH⁺).

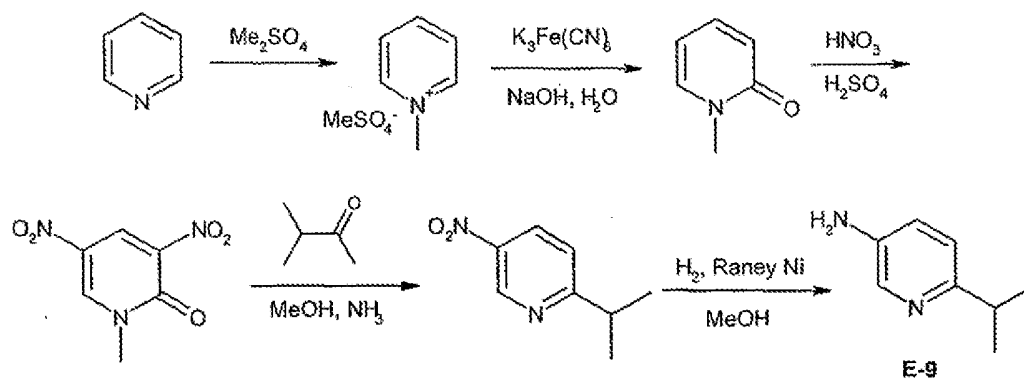
Exemplo 6:



E-8; (2-*terc*-Butil-5-aminofenil) metanol

A uma solução de 2-*terc*-butil-5-aminobenzoato de metilo (159 mg, 0,72 mmol) em THF (5 mL) foi adicionado gota a gota LiAlH₄ (1,4 mL, 1M em THF, 1,4 mmol) a 0°C. A mistura de reação foi submetida a refluxo durante 2 h, diluiu-se com H₂O e extraiu-se com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas sobre MgSO₄. Após filtração, o filtrado foi concentrado para dar (2-*terc*-butil-5-aminofenil) metanol (**E-8**) (25 mg, 20%), que foi utilizado sem purificação adicional. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 1,36 (s, 9H).

Exemplo 7:



Sal de ácido sulfúrico monometílico de 1-metil-piridínio

Sulfato de metilo (30 mL, 39,8 g, 0,315 mol) foi adicionado gota a gota a piridina seca (25,0 g, 0,316 mol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 10 min, depois a 100°C durante 2 h. A mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente para dar origem a sal de ácido sulfúrico monometílico de 1-metil-piridínio (64,7 g, quant.), o qual foi utilizado sem purificação adicional.

1-Metil-2-piridona

Uma solução de sal de ácido sulfúrico monometílico de 1-metil-piridínio (50 g, 0,243 mol) em água (54 mL) foi arrefecida a 0°C. Soluções separadas de ferricianeto de potássio (160 g, 0,486 mol) em água (320 mL) e hidróxido de sódio (40 g, 1,000 mol) em água (67 mL) foram preparados e adicionados gota a gota a partir de dois funis de separação à solução bem agitada de sal de ácido sulfúrico monometílico de 1-metil-piridínio, a uma velocidade tal que a temperatura da mistura reacional não subisse acima de 10°C. A taxa de adição destas duas soluções foi regulada de modo que toda a solução de hidróxido de sódio foi introduzida na mistura de reação quando a metade da solução de cianeto de potássio férrico tinha sido adicionado. Depois da adição estar completa, a mistura de reação foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada durante a noite. Carbonato de sódio anidro (91,6 g) foi adicionado, e a mistura foi agitada durante 10 min. A camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (100 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram secas e concentradas para se obter 1-metil-2-piridona (25,0 g, 94%), que foi utilizado sem purificação adicional.

1-Metil-3,5-dinitro-2-piridona

1-Metil-2-piridona (25,0 g, 0,229 mol) foi adicionado a ácido sulfúrico (500 mL) a 0°C. Depois de se agitar durante 5 min., ácido nítrico (200 mL) foi adicionado gota a gota a 0°C. Após a adição, a temperatura da reação foi lentamente aumentada para 100°C, e então mantida durante 5 h. A mistura de reação foi vertida sobre gelo, basificada com carbonato de potássio até pH 8 e extraiu-se com CH₂Cl₂ (100 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ e concentrou-se para se obter 1-metil-3,5-dinitro-2-piridona (12,5 g, 28%), que foi utilizado sem purificação adicional.

2-isopropil-5-nitro-piridina

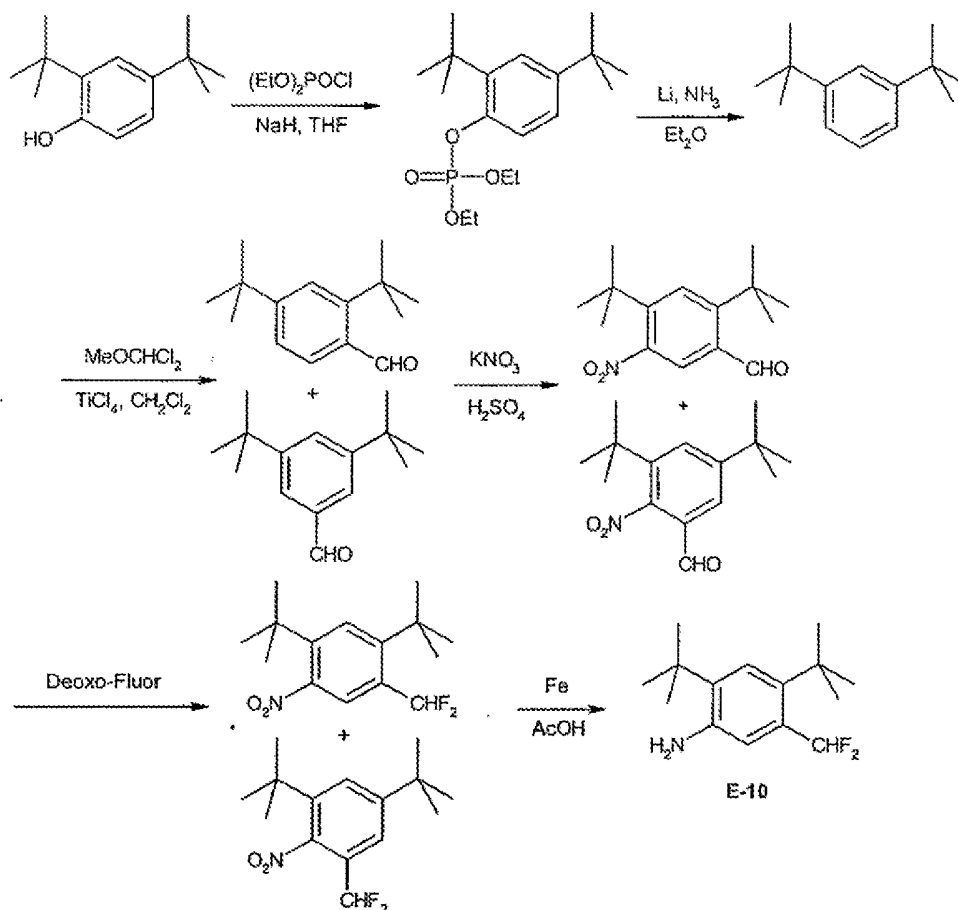
A uma solução de 1-metil-3,5-dinitro-2-piridona (8,0 g, 40 mmol) em álcool metílico (20 mL) foi adicionado gota a gota 3-metil-2-butanona (5,1 mL, 48 mmol), seguido por uma solução de amônia em álcool metílico (10,0 g, 17%, 100 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 70°C durante 2,5 h, sob pressão atmosférica. O solvente foi removido sob vácuo e o óleo residual foi dissolvido em CH₂Cl₂, e depois filtrou-se. O filtrado foi seco sobre Na₂SO₄ e concentrado para dar 2-isopropil-5-nitro-piridina (1,88 g, 28%).

E-9; 2-Isopropil-5-amino-piridina

2-isopropil-5-nitro-piridina (1,30 g, 7,82 mmol) foi dissolvido em álcool metílico (20 mL) e Ni Raney (0,25 g) foi adicionado. A mistura foi agitada sob H₂ (1 atm) à temperatura ambiente durante 2 h. O catalisador foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob vácuo para dar 2-isopropil-5-amino-piridina (**E-9**) (0,55 g, 52%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,05 (s, 1 H), 6,93-6,99 (m, 2 H),

3,47 (s largo, 2 H), 2,92-3,02 (m, 1 H), 1,24-1,26 (m, 6 H). ESI-MS 137,2 m/z (MH⁺).

Exemplo 8:



Éster de fenil dietílico de ácido fosfórico de 2,4-di-*terc*-butil

A uma suspensão de NaH (60% em óleo mineral, 6,99 g, 174,7 mmol) em THF (350 mL) foi adicionada gota a gota uma solução de 2,4-di-*terc*-butilfenol (35 g, 169,6 mmol) em THF (150 mL), a 0°C. A mistura foi agitada a 0°C durante 15 min e, em seguida, o éster dietílico do ácido fosforoclorídrico (30,15 g, 174,7 mmol) foi adicionado gota a gota a 0°C. Após a adição, a mistura foi agitada a esta temperatura durante 15 min. A reação foi extinta com sol. de NH_4Cl (300 mL). A camada orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com Et_2O (350 mL x 2). As camadas

orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na_2SO_4 anidro e concentrou-se sob vácuo para dar o éster de fenil dietílico de ácido fosfórico de 2,4-di-*terc*-butil em bruto como um óleo amarelo (51 g, contaminado com algum óleo mineral), o qual foi utilizado diretamente no passo seguinte.

1,3-Di-*terc*-butil-benzeno

Para NH_3 (líquido, 250 mL) foi adicionada uma solução de éster de fenil dietílico de ácido fosfórico de 2,4-di-*terc*-butil (51 g, em bruto a partir do último passo, cerca de 0,2 mol) em Et_2O (anidro, 150 mL) a -78°C sob atmosfera de N_2 . O metal de lítio foi adicionado à solução em pequenas peças, até persistir uma cor azul. A mistura de reação foi agitada a -78°C durante 15 minutos e depois extinguiu-se com solução sat. de NH_4Cl até a mistura ficar incolor. NH_3 líquido foi evaporado e o resíduo foi dissolvido em água, extraiu-se com Et_2O (300 mL x 2). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 e concentrada para dar origem a 1,3-di-*terc*-butil-benzeno como um óleo amarelo (30,4 g, 94% nos 2 passos, contaminado com algum óleo mineral), que foi utilizado diretamente no passo seguinte.

2,4-Di-*terc*-butil-benzaldeído e 3,5-di-*terc*-butil-benzaldeído

A uma solução agitada de 1,3-di-*terc*-butil-benzeno (30 g, 157,6 mmol) em CH_2Cl_2 seco (700 mL) adicionou-se TiCl_4 (37,5 g, 197 mmol) a 0°C , e seguido por adição gota a gota de MeOCHCl_2 (27,3 g, 236,4 mmol). A reação foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada durante 1 h. A mistura foi vertida em água gelada e extraiu-se com CH_2Cl_2 . As fases orgânicas combinadas foram lavadas com NaHCO_3 e salmoura, secou-se sobre Na_2SO_4 e concentrada. O resíduo

foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo) para dar uma mistura de 2,4-di-*terc*-butil-benzaldeído e 3,5-di-*terc*-butil-benzaldeído (21 g, 61%).

2,4-Di-*terc*-butil-5-nitro-benzaldeído e 3,5-di-*terc*-butil-2-nitro-benzaldeído

A uma mistura de 2,4-di-*terc*-butil-benzaldeído e 3,5-di-*terc*-butil-benzaldeído em H₂SO₄ (250 mL) adicionou-se KNO₃ (7,64 g, 75,6 mmol) em porções a 0°C. A mistura de reação foi agitada a esta temperatura durante 20 min e, em seguida, vertida em gelo picado. A mistura foi basificada com solução de NaOH a pH 8 e extraiu-se com Et₂O (10 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo) para dar uma mistura de 2,4-di-*terc*-butil-5-nitro-benzaldeído e 3,5-di-*terc*-butil-2-nitro-benzaldeído (2:1 por NMR) como um sólido amarelo (14,7 g, 82%). Após purificação adicional por cromatografia em coluna (éter de petróleo), foi isolado 2,4-di-*terc*-butil-5-nitrobenzalaldeído (2,5 g, contém 10% de 3,5-di-*terc*-butil-2-nitro-benzaldeído).

1,5-Di-*terc*-butil-2-difluorometil-4-nitro-benzeno e 1,5-di-*terc*-butil-3-difluorometil-2-nitro-benzeno

2,4-Di-*terc*-butil-5-nitro-benzaldeído (2,4 g, 9,11 mmol, contaminado com 10% de 3,5-di-*terc*-butil-2-nitro-benzaldeído) em solução de deoxofluor puro foi agitada à temperatura ambiente durante 5 h. A mistura de reação arrefecida foi vertida em solução sat. de NaHCO₃ e extraiu-se com solução de diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, concentrada e purificada por cromatografia em coluna (éter de petróleo) para dar 1,5-di-*terc*-butil-2-difluorometil-4-nitrobenzeno

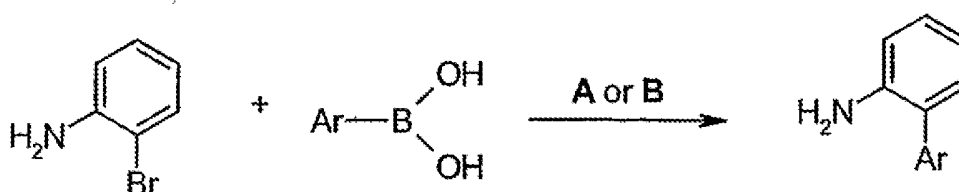
(1,5 g) e uma mistura de 1,5-di-*terc*-butil-2-difluorometil-4-nitro-benzeno e 1,5-di-*terc*-butil-3-difluorometil-2-nitro-benzeno (0,75 g, contém 28% de 1,5-di-*terc*-butil-3-difluorometil-2-nitro-benzeno).

E-10; 1,5-Di-*terc*-butil-2-difluorometil-4-amino-benzeno

A uma suspensão de pó de ferro (5,1 g, 91,1 mmol) em 50% de ácido acético (25 ml) foi adicionado 1,5-di-*terc*-butil-2-difluorometil-4-nitro-benzeno (1,3 g, 4,56 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 115°C durante 15 min. O sólido removido por filtração foi lavado com ácido acético e CH₂Cl₂. O filtrado combinado foi concentrado e tratado com HCl/MeOH. O precipitado foi recolhido por filtração, lavado com MeOH e seco para dar sal de HCl de 1,5-di-*terc*-butil-2-difluorometil-4-aminobenzeno (**E-10**) como um sólido branco (1,20 g, 90%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7,35-7,70 (t, *J* = 53,7 Hz, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,41 (s, 1H), 1,33-1,36 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); ESI-MS 256,3 m/z (MH⁺).

Exemplo 9

General scheme:



A) Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, H₂O, THF; B) Pd₂(dba)₃, P(*t*Bu)₃, KF, THF

Método A

Num frasco de 2 gargalos, 2-bromoanilina (100 mg, 0,58 mmol) e o correspondente ácido aril-borónico (0,82 mmol) foram dissolvidos em THF (1 mL). H₂O (500 mL) foi adicionado seguido por K₂CO₃ (200 mg, 1,0 mmol) e Pd(PPh₃)₄

(100 mg, 0,1 mmol). O frasco foi purgado com árgon e selado. O frasco foi em seguida aquecido a 75°C durante 18 h. A amostra em bruto foi diluída em EtOAc e filtrada através de um tampão de gel de sílica. Os orgânicos foram concentrados através de Savant Speed-vac. A amina em bruto foi utilizada sem purificação adicional.

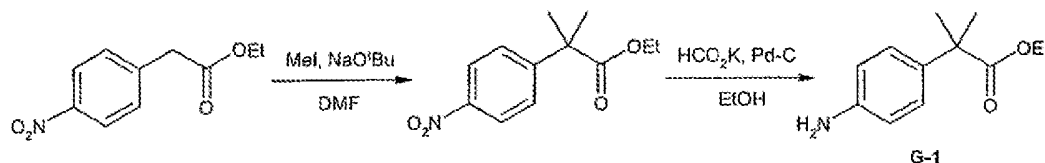
Método B

Num frasco de 2 gargalos, o ácido aril-borónico correspondente (0,58 mmol) foi adicionado seguido por KF (110 mg, 1,9 mmol). Os sólidos foram suspensos em THF (2 mL), e depois foi adicionado 2-bromoanilina (70 uL, 0,58 mmol). O frasco foi purgado com árgon durante 1 min. $P(tBu)_3$ (100 mL, 10% sol. em hexanos) foi adicionado seguido de $Pd_2(dba)_3$ (900 mL, 0,005 M em THF). O frasco foi purgado novamente com árgon e selado. O frasco foi agitado num agitador orbital à temperatura ambiente durante 30 min e aqueceu-se num bloco de aquecimento a 80°C durante 16 h. O frasco foi em seguida arrefecido para 20°C e a suspensão foi passada através de uma almofada de Celite. A almofada foi lavada com EtOAc (5 mL). Os orgânicos foram combinados e concentrados sob vácuo para dar uma amina em bruto que foi utilizada sem purificação adicional.

A tabela abaixo contém as aminas feitas seguindo o regime geral acima.

Produto	Nome	Método
F-1	4'-Metil-bifenil-2-ilamina	A
F-2	3'-metil-bifenil-2-ilamina	A
F-3	2'-metil-bifenil-2-ilamina	A
F-4	2',3'-dimetil-bifenil-2-ilamina	A
F-5	(2'-amino-bifenil-4-il)-metanol	A
F-6	N*4'*,N*4'*-dimetil-bifenil-2,4'-diamina	B
F-7	2'-trifluorometil-bifenil-2-ilamina	B
F-8	(2'-amino-bifenil-4-il) -acetoneitrilo	A
F-9	4'-isobutil-bifenil-2-ilamina	A
F-10	3'-trifluorometil-bifenil-2-ilamina	B
F-11	2-piridin-4-il-fenilamina	B
F-12	2-(1H-indol-5-il)-fenilamina	B
F-13	3', 4'-dimetil-bifenil-2-ilamina	A
F-14	4'-isopropil-bifenil-2-ilamina	A
F-15	3'-isopropil-bifenil-2-ilamina	A
F-16	4'-trifluorometil-bifenil-2-ilamina	B
F-17	4'-metoxi-bifenil-2-ilamina	B
F-18	3'-metoxi-bifenil-2-ilamina	B
F-19	2-Benzo [1,3] dioxol-5-il-fenilamina	B
F-20	3'-Etoxi-bifenil-2-ilamina	B
F-21	4'-etoxi-bifenil-2-ilamina	B
F-22	2'-Etoxi-bifenil-2-ilamina	B
F-23	4'-metilsulfanil-bifenil-2-ilamina	B
F-24	3', 4'-dimetoxi-bifenil-2-ilamina	B
F-25	2', 6'-Dimetoxi-bifenil-2-ilamina	B
F-26	2', 5'-dimetoxi-bifenil-2-ilamina	B
F-27	2', 4'-dimetoxi-bifenil-2-ilamina	B
F-28	5'-Cloro-2'-metoxi-bifenil-2-ilamina	B
F-29	4'-trifluorometoxi-bifenil-2-ilamina	B
F-30	3'-trifluorometoxi-bifenil-2-ilamina	B
F-31	4'-fenoxi-bifenil-2-ilamina	B
F-32	2'-Fluoro-3'-metoxi-bifenil-2-ilamina	B
F-33	2'-fenoxi-bifenil-2-ilamina	B
F-34	2- (2,4-Dimetoxi-pirimidin-5-il) -fenilamina	B
F-35	5'-Isopropil-2'-metoxi-bifenil-2-ilamina	B
F-36	2'-trifluorometoxi-bifenil-2-ilamina	B
F-37	4'-fluoro-bifenil-2-ilamina	B
F-38	3'-Fluoro-bifenil-2-ilamina	B

Produto	Nome	Método
F-39	2'-Fluoro-bifenil-2-ilamina	B
F-40	2'-amino-bifenil-3-carbonitrilo	B
F-41	4'-fluoro-3'-metil-bifenil-2-ilamina	B
F-42	4'-cloro-bifenil-2-ilamina	B
F-43	3'-cloro-bifenil-2-ilamina	B
F-44	3', 5'-difluoro-bifenil-2-ilamina	B
F-45	2', 3'-difluoro-bifenil-2-ilamina	B
F-46	3', 4'-difluoro-bifenil-2-ilamina	B
F-47	2', 4'-difluoro-bifenil-2-ilamina	B
F-48	2', 5'-difluoro-bifenil-2-ilamina	B
F-49	3'-Cloro-4'-fluoro-bifenil-2-ilamina	B
F-50	3', 5'-dicloro-bifenil-2-ilamina	B
F-51	2', 5'-dicloro-bifenil-2-ilamina	B
F-52	2', 3'-dicloro-bifenil-2-ilamina	B
F-53	3', 4'-dicloro-bifenil-2-ilamina	B
F-54	éster metílico de ácido carboxílico 2'-amino-bifenil-4-	B
F-55	éster metílico de ácido carboxílico 2'-amino-bifenil-3-	B
F-56	2'-metilsulfanil-bifenil-2-ilamina	B
F-57	N-(2'-amino-bifenil-3-il) -acetamida	B
F-58	4'-metanossulfinil-bifenil-2-ilamina	B
F-59	2', 4'-dicloro-bifenil-2-ilamina	B
F-60	4'-metanossulfonil-bifenil-2-ilamina	B
F-61	éster de isopropilo do ácido carboxílico 2'-amino-bifenil-2-	B
F-62	2-furan-2-il-fenilamina	B
F-63	1- [5- (2-Amino-fenil) -tiofen-2-il] -etanona	B
F-64	2-benzo [b] tiofen-2-il-fenilamina	B
F-65	2-benzo [b] tiofen-3-il-fenilamina	B
F-66	2-furan-3-il-fenilamina	B
F-67	2- (4-Metil-tiofen-2-il)-fenilamina	B
F-68	5- (2-Amino-fenil)-tiofeno-2-carbonitrilo	B

Exemplo 10:**Propanoato de 2-(4-nitrofenil)-2-metil**

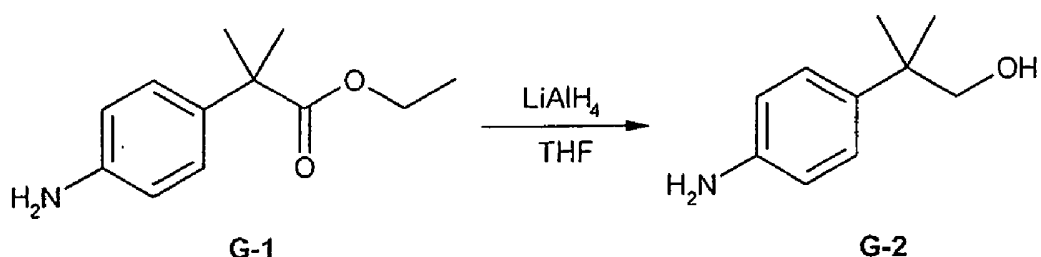
T-butoxido de sódio (466 mg, 4,85 mmol) foi adicionado a DMF (20 mL) a 0°C. A solução turva foi re-arrefecida até 5°C. Acetato de 4-nitrofenilacetato (1,0 g, 4,78 mmol) foi adicionado. A suspensão púrpura foi arrefecida até 5°C e iodeto de metilo (0,688 mL, 4,85 mmol) foi adicionado ao longo de 40 min. A mistura foi agitada a 5-10°C durante 20 min, e em seguida, recarregado com t-butoxido de sódio (466 mg, 4,85 mmol) e iodeto de metilo (0,699 mL, 4,85 mmol). A mistura foi agitada a 5-10°C durante 20 min e uma terceira carga de t-butoxido de sódio (47 mg, 0,48 mmol) foi adicionado seguido por iodeto de metilo (0,057 mL, 0,9 mmol). Acetato de etilo (100 mL) e HCl (0,1 N, 50 mL) foram adicionados. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura e secou-se sobre Na₂SO₄. Após filtração, o filtrado foi concentrado para proporcionar o propanoato de 2-(4-nitrofenil)-2-metil (900 mg, 80%), que foi utilizado sem purificação adicional.

G-1; Propanoato de etilo de 2-(4-aminofenil)-2-metil

Uma solução de propanoato de etilo de 2-(4-nitrofenil)-2-metil (900 mg, 3,8 mmol) em EtOH (10 mL) foi tratada com 10% Pd-C (80 mg) e aqueceu-se a 45°C. Uma solução de formato de potássio (4,10 g, 48,8 mmol) em H₂O (11 mL) foi adicionada ao longo de um período de 15 min. A mistura de reação foi agitada a 65°C durante 2 h e depois tratou-se com mais 300 mg de Pd/C. A reação foi agitada durante 1,5 h e em seguida filtrada através de Celite. O volume de

solvente foi reduzido em cerca de 50% sob pressão reduzida e extraiu-se com EtOAc. As camadas orgânicas foram secas sobre Na₂SO₄ e o solvente foi removido sob pressão reduzida para se obter propanoato de etilo de 2-(4-aminofenil)-2-metil (**G-1**) (670 mg, 85%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,14 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,65 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,10 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,53 (s, 6H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

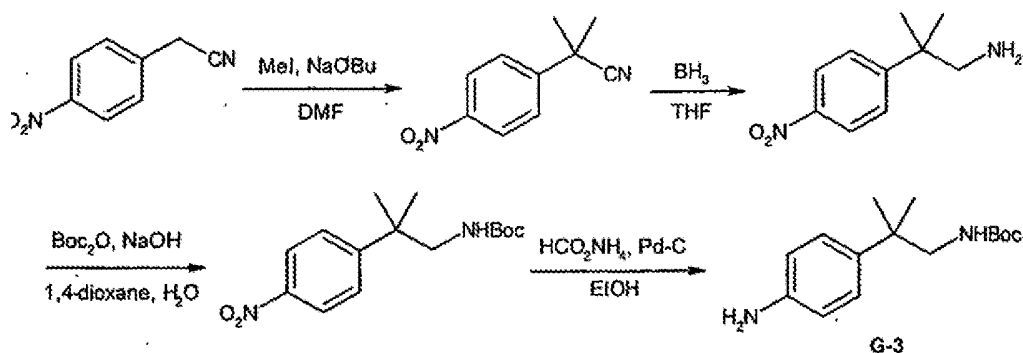
Exemplo 11:



G2; 2-(4-aminofenil)-2-metilpropano-1-ol

Uma solução de propanoato de etilo de 2-(4-aminofenil)-2-metil (30 mg, 0,145 mmol) em THF (1 mL) foi tratada com LiAlH₄ (solução 1M em THF, 0,226 mL, 0,226 mmol) a 0°C e agitada durante 15 min. A reação foi tratada com NaOH 0,1N, extraída com EtOAc e as camadas orgânicas foram secas sobre Na₂SO₄. O solvente foi removido sob pressão reduzida para se obter 2-(4-aminofenil)-2-metilpropano-1-ol (**G-2**), o qual foi utilizado sem posterior purificação: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 1,28 (s, 6H).

Exemplo 12:



2-metil-2-(4-nitrofenil) propanonitrilo

Uma suspensão de sódio *terc*-butóxido (662 mg, 6,47 mmol) em DMF (20 mL) a 0°C foi tratada com 4-nitrofenilacetonitrilo (1000 mg, 6,18 mmol) e agitou-se durante 10 min. Iodeto de metilo (400 uL, 6,47 mmol) foi adicionado gota a gota durante 15 min. A solução foi agitada a 0-10°C durante 15 min e depois à temperatura ambiente durante mais 15 min. A esta solução de cor púrpura foi adicionada sódio *terc*-butóxido (662 mg, 6,47 mmol) e a solução foi agitada durante 15 min. Iodeto de metilo (400 µL, 6,47 mmol) foi adicionado gota a gota durante 15 min e a solução foi agitada durante a noite. Sódio *terc*-butóxido (192 mg, 1,94 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada a 0°C durante 10 minutos. Iodeto de metilo (186 µL, 2,98 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada durante 1 h. A mistura de reação foi então distribuída entre HCl 1N (50 mL) e EtOAc (75 mL). A camada orgânica foi lavada com HCl 1 N e salmoura, secou-se sobre Na₂SO₄ e concentrou-se para se obter 2-metil-2-(4-nitrofenil) propanonitrilo como um sólido verde ceroso (1,25 g, 99%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 1,77 (s, 6H).

2-Metil-2- (4-nitrofenil)propano-1-amina

A uma solução arrefecida de 2-metil-2-(4-nitrofenil)propanonitrilo (670 mg, 3,5 mmol) em THF (15 mL) foi adicionado BH_3 (1M em THF, 14 mL, 14 mmol) gota a gota a 0°C . A mistura foi aquecida até à temperatura ambiente e aquecida a 70°C durante 2 h. em solução de HCl (2 mL) foi adicionado, seguido pela adição de NaOH até $\text{pH} > 7$. A mistura foi extraída com éter e o extrato de éter foi concentrado para dar 2-metil-2-(4-nitrofenil)propano-1-amina (610 mg, 90%), que foi utilizado sem purificação adicional. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,20 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,54 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 2,89 (s, 2H), 1,38 (s, 6H).

Propilcarbamato de terc-Butil-2-metil-2-(4-nitrofenil)

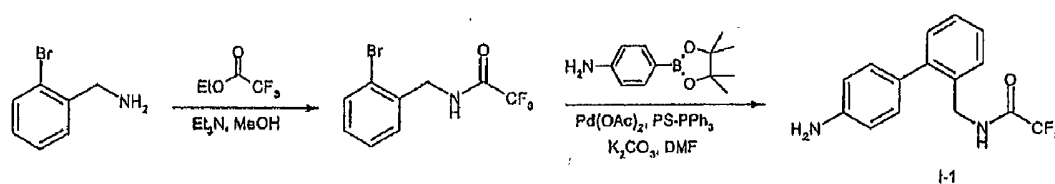
A uma solução arrefecida de 2-metil-2-(4-nitrofenil)propano-1-amina (600 mg, 3,1 mmol) e NaOH IN (3 mL, 3 mmol) em 1,4-dioxano (6 mL) e água (3 mL) foi adicionado Boc_2O (742 mg, 3,4 mmol) a 0°C . A reação foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada durante a noite. A reação foi acidificada com solução de KHSO_4 a 5% e, em seguida, extraiu-se com acetato de etilo. A camada orgânica foi seca sobre MgSO_4 e concentrou-se para dar propilocarbamato de terc-butil-2-metil-2-(4-nitrofenil) (725 mg, 80%), que foi utilizado sem purificação adicional. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,11 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,31-1,29 (m, 15H).

G3; propilocarbamato de terc-Butil-2-metil-2-(4-aminofenil)

A uma solução em refluxo de propilocarbamato de terc-butil-2-metil-2-(4-nitrofenil) (725 mg, 2,5 mmol) e formato de amónio (700 mg, 10,9 mmol) em EtOH (25 mL) foi adicionado Pd-5% em peso sobre carvão (400 mg). A mistura foi submetida a refluxo durante 1 h, arrefecida e filtrada através de Celite. O filtrado foi concentrado para dar

propillocarbamato de terc-butil-2-metil-2-(4-aminofenil) (G-3) (550 mg, 83%), que foi utilizado sem purificação adicional. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,99 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,49 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,01 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,12 (s, 6H); HPLC tempo de ret. de 2.02 min, 10-99% CH_3CN , 5 min de execução; ESI-MS 265,2 m/z (MH^+).

Exemplo 15:



N-(2-Bromo-benzil)-2,2,2-trifluoro-acetamida

A uma solução de 2-bromobenzilamina (1,3 mL, 10,8 mmol) em metanol (5 mL) foi adicionado trifluoroacetato de etilo (1,54 mL, 21,6 mmol) e trietilamina (1,4 mL, 10,8 mmol) sob uma atmosfera de azoto. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. A mistura de reação foi então concentrada sob vácuo para produzir N-(2-bromo-benzil)-2,2,2-trifluoro-acetamida (3,15 g, quant.). HPLC tempo de ret. de 2.86 min, 10-99% CH_3CN , 5 min de execução; ESI-MS 283,9 m/z (MH^+).

I-1; N-(4'-Amino-bifenil-2-ilmetil)-2,2,2-trifluoro-acetamida

Uma mistura de N-(2-bromo-benzil)-2,2,2-trifluoro-acetamida (282 mg, 1,0 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) anilina (284 mg, 1,3 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (20 mg, 0,09 mmol) e PS- PPh_3 (40 mg, 3 mmol/g, 0,12 mmol) foi dissolvido em DMF (5 mL) e 4M de solução de K_2CO_3 (0,5 mL) foi adicionado. A reação foi aquecida a 80°C durante a noite. A mistura foi filtrada, concentrada e purificada por

cromatografia em coluna (0-50% de acetato de etilo - hexanos) para produzir N-(4'-amino-bifenil-2-ilmetil)-2,2,2-trifluoro-acetamida (**I- 1**) (143 mg, 49%). HPLC tempo de ret. de 1.90 min, 10-99% CH₃CN, 5 min de execução; ESI-MS 295,5 m/z (MH⁺).

Aminas comercialmente disponíveis

Amina	Nome
J-1	2-metoxi-5-metilbenzenamina
J-2	2,6-diisopropilbenzenamina
J-3	piridin-2-amina
J-4	4-pentilbenzenamina
J-6	anilina
J-7	4-fenoxibenzenamina
J-8	2- (2,3-dimetil-fenoxi)piridin-3-amina
J-9	4-etinyibenzenamina
J-10	2-sec-butilbenzenamina
J-11	2-amino-4,5-dimetoxibenzonitrilo
J-12	2-terc-butilbenzenamina
J-14	4- (3-il-4-metil-4H-1,2,4-triazol)benzenamina
J-15	2'-aminometil-bifenil-4-ilamina
J-17	2- (2-metoxifenoxi) -5- (trifluorometil)benzenamina
J-18	2-terc-butylbenzenamina
J-19	2,4,6-trimetilbenzenamina
J-22	2-sec-butil-6-etilbenzenamina
J-24	4- (benziloxi)benzenamina
J-25	2'-metoxi-bifenil-2-ilamina
J-27	3-benzilbenzenamina
J-28	4-isopropilbenzenamina
J-29	2-(fenilsulfonil) benzenamina
J-30	2-metoxibenzenamina
J-31	4-amino-3-etilbenzonitrilo
J-32	4-metilpiridin-2-amina
J-33	4-clorobenzenamina
J-34	2-(benziloxi) benzenamina

Amina	Nome
J-35	2-amino-6-clorobenzonitrilo
J-36	3-metilpiridin-2-amina
J-37	4-aminobenzonitrilo
J-38	3-cloro-2,6-dietilbenzenamina
J-39	3-fenoxibenzenamina
J-40	2-benzilbenzenamina
J-41	2-(2-fluorofenossi)-piridin-3-amina
J-42	5-cloropiridin-2-amina
J-43	2-(trifluorometil) benzenamina
J-44	(4-(2-aminofenil)-piperazina-1-il) (fenil) metanona
J-46	2-(2-il-1H-indol) benzenamina
J-47	4-Metil-bifenil-3-ilamina
J-48	piridin-3-amina
J-49	3,4-dimetoxibenzenamina
J-51	3-aminobenzonitrilo
J-52	6-cloropiridin-3-amina
J-53	o-toluidina
J-56	2-metoxipiridina-3-amina
J-57	2-butoxibenzenamina
J-58	2,6-dimetilbenzenamina
J-59	2-(metiltio) benzenamina
J-60	2-(5-metilfuran-2-il) benzenamina
J-61	3-(4-aminofenil)-3-etilpiperidino-2,6-diona
J-62	2,4-dimetilbenzenamina
J-63	5-fluoropiridin-2-amina
J-64	4-ciclohexilbenzenamina
J-65	4-amino-benzeno-sulfonamida
J-66	2-etilbenzenamina
J-67	4-fluoro-3-metilbenzenamina
J-68	2,6-dimetoxipiridin-3-amina
J-69	4-terc-butilbenzenamina
J-70	4-sec-butilbenzenamina
J-72	3-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamina
J-73	4-adamantan-1-il-fenilamina
J-76	5-cloro-2-fenoxibenzenamina
J-77	N1-tosilbenzeno-1,2-diamina
J-78	3,4-dimetilbenzenamina
J-79	2-(trifluorometiltio) benzenamina

Amina	Nome
J-81	3-metoxibenzenamina
J-83	2-(2,4-difluorofenossi)piridin-3-amina
J-84	2-(4-aminofenil) acetonitrilo
J-85	2,6-diclorobenzenoamina
J-87	p-toluidina
J-89	2-terc-butilbenzenamina
J-90	3-clorobenzenamina
J-91	4-terc-butil-2-clorobenzenamina
J-92	2-amino-benzeno-sulfonamida
J-93	1-(2-aminofenil) etanona
J-94	m-toluidina
J-95	2-((trifluorometil)piridin-2-ilossi-5-cloro-3) benzenamina
J-96	2-amino-6-metilbenzonitrilo
J-97	2-(prop-1-en-2-il) benzenamina
J-98	4-amino-N-piridin-2-il-benzeno-sulfonamida
J-99	2-etoxibenzenamina
J-101	Bifenil-2-ilamina
J-102	2-(trifluorometil)-4-isopropilbenzenamina
J-103	2,6-dietilbenzenamina
J-104	5-(trifluorometil) piridin-2-amina
J-105	2-aminobenzamida
J-106	3-(trifluorometossi) benzenamina
J-107	3,5-bis(trifluorometil) benzeamina
J-108	4-vinilbenzenamina
J-109	4-(trifluorometil) benzenamina
J-110	2-morfolinobenzenamina
J-114	pirazin-2-amina
J-115	1-(3-aminofenil) etanona
J-116	2-etil-6-isopropilbenzenamine
J-117	2-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il) benzenamina
J-118	N-(4-amino-2,5-dietossifenil) benzamida
J-120	2-(1H-benzo [d] imidazol-2-il) benzenamina
J-122	2,5-dietoxibenzenamina
J-123	2-isopropil-6-metilbenzenamina
J-125	2-(2-aminofenil) etanol
J-126	(4-aminofenil) metanol
J-127	5-metilpiridin-2-amina

Amina	Nome
J-128	2-(pirrolidina-1-il) benzenamina
J-129	4-propilbenzenamina
J-130	3,4-diclorobenzenoamina
J-131	2-fenoxibenzenamina
J-132	Bifenil-2-ilamina
J-133	2-clorobenzenamina
J-134	2-amino-4-metilbenzonitrilo
J-135	(2-aminofenil) (fenil) metanona
J-136	anilina
J-137	3-(trifluorometiltio) benzenamina
J-138	2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il) benzenamina
J-139	4-(morfolino-4-sulfonil)-fenilamina
J-141	2-amino-3,5-diclorobenzonitrilo
J-142	2-fluoro-4-metilbenzenamina
J-143	6-etilpiridin-2-amina
J-144	2-(1-il-1H-pirrol) benzenamina
J-149	5-fenilpiridin-2-amina
J-150	Bifenil-2-ilamina
J-151	4-(difluorometoxi) benzenamina
J-152	5- <i>terc</i> -butil-2-metoxibenzenamina
J-153	2-(2- <i>terc</i> -butilf enoxi) benzenamina
J-154	3-aminobenzamida
J-155	4-morfolinobenzenamina
J-158	2,5-dicloropiridin-3-amina
J-159	2,5-dimetilbenzenamina
J-160	4-(feniltio) benzenamina
J-162	2-(4-aminofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropano-2-ol
J-163	4-bromo-2-etilbenzenamina
J-164	4-metoxibenzenamina
J-165	3-(piperidina-1-sulfonil)-fenilamina
J-167	6-(trifluorometil) piridin-3-amina
J-168	3-(trifluorometil)-2-metilbenzenamina
J-169	(2-aminofenil) (fenil) metanol
J-170	anilina
J-171	6-metoxipiridin-3-amina
J-172	4-butilbenzenamina
J-173	3-(morfolino-4-sulfonil)-fenilamina
J-174	2,3-dimetilbenzenamina

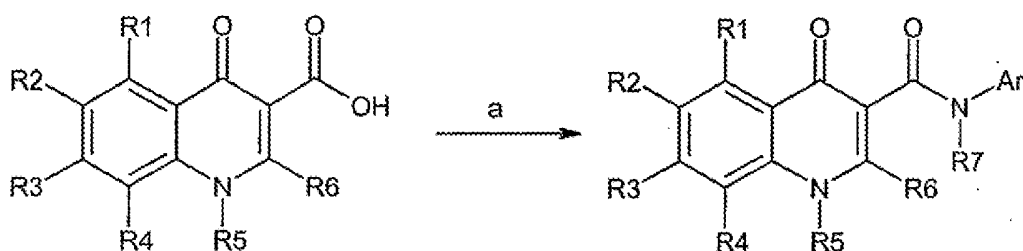
Amina	Nome
J-175	anilina
J-176	Bifenil-2-ilamina
J-177	2-(2,4-diclorofenoxi) benzenamina
J-178	piridin-4-amina
J-179	2-(4-metoxifenoxi)-5-(trifluorometil) benzenamina
J-180	6-metilpiridin-2-amina
J-181	5-cloro-2-fluorobenzenamina
J-183	6-morfolinopiridin-3-amina
J-184	anilina
J-186	2-[(ciclo-hexil-metil-amino)-metil]-fenilamina
J-189	2-aminobenzonitrilo
J-190	N1, N1-dietil-3-metil-benzene-1,4-diamina
J-191	anilina
J-192	2-butilbenzenamina
J-193	1-(4-aminofenil) etanol
J-194	2-amino-4-metilbenzamida
J-196	2-(piperidin-1-il) benzenamina
J-197	3-amino-benzene-sulfonamida
J-198	2-etil-6-metilbenzenamina
J-199	Bifenil-4-ilamina
J-200	2-(o-toliloxi)benzenamina
J-202	4-etilbenzenamina
J-203	2-isopropilbenzenamina
J-204	3-(trifluorometil) benzenamina
J-205	2-amino-6-fluorobenzonitrilo
J-206	2-(2-aminofenil) acetnitrilo
J-207	2-(4-fluorofenoxi)-piridin-3-amina
J-208	anilina
J-209	2-(4-metilpiperidin-1-il) benzenamina
J-210	4-fluorobenzenamina
J-211	2-propilbenzenamina
J-212	4-(trifluorometoxi) benzenamina
J-213	3-aminofenol
J-216	N-(3-aminofenil) acetamida
J-217	1-(3-aminofenil)-3-metil-1H-pirazol-5(4H)-ona
J-218	5-(trifluorometil) benzene-1,3-diamina
J-219	5-terc-butil-2-metoxibenzene-1,3-diamina
J-220	N-(3-amino-4-etoxifenil) acetamida

Amina	Nome
J-221	N-(3-amino-fenil)-metanossulfonamida
J-222	N-(3-aminofenil)-propionamida
J-223	N1, N1-dimetil-benzeno-1,3-diamina
J-224	N-(3-amino-4-metoxifenil) acetamida
J-225	benzeno-1,3-diamina
J-226	4-metil-benzeno-1,3-diamina
J-240	5-Cloro-benzeno-1,3-diamina

Amidas (compostos de fórmula I)

No texto a seguir, os compostos marcados com um asterisco (*) são compostos comparativos.

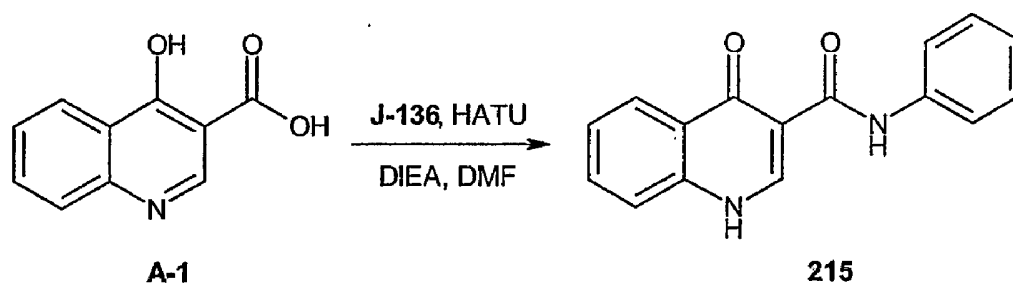
General scheme:



a) Ar₁R₇NH, reagente de acoplamento, base, solvente.

Exemplos de condições usadas: HATU, DIEA, DMF; BOP, DIEA, DMF; HBTU, Et₃N, CH₂Cl₂; PFP-TFA, piridina

Exemplo específico:



215; 4-oxo-N-fenil-1H-quinolona-3-carboxamida (*)

A uma solução de ácido carboxílico de 3-hidroxi-4-quinolona- (A-1) (19 mg, 0,1 mmol), HATU (38 mg, 0,1 mmol) e DIEA (34,9 mL, 0,2 mmol) em DMF (1 mL) foi adicionada anilina (18,2 mL, 0,2 mmol) e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h. A solução resultante foi filtrada e purificada por HPLC (10-99% de CH₃CN/H₂O) para se obter 4-oxo-N-fenil-1H-quinolona-3-carboxamida (**215**) (12 mg, 45%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,97 (s, 1H), 12,50 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,34 (dd, J = 8,1,1,1 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,55 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,10 (t, J = 6,8 Hz, 1H); HPLC tempo de ret. de 3,02 min, 10-99% CH₃CN, 5 min de execução; ESI-MS 265,1 m/z (MH⁺).

A tabela abaixo mostra outros exemplos sintetizados pelo regime geral acima. Na tabela, o composto 433 é um composto de acordo com a invenção. Todos os outros compostos são compostos comparativos.

Composto de fórmula I	Ácido	Amina
2	A-1	C-2
3	A-1	J-17
4	A-1	J-110
5	A-1	L-2
6	A-1	E-8
7	A-1	J-118
8	A-1	D-7
9	A-1	J-197
11	A-1	F-7
12	A-1	F-6
13	A-1	E-2
15	A-1	J-56
16	A-1	J-211
20	A-1	J-200
21	A-1	J-98
23	A-1	C-15
24	A-1	J-72
25	A-1	F-57
26	A-1	J-196
29	A-21	J-208
31	A-1	J-87
34	A-1	C-19
36	A-1	J-203
38	A-1	J-46
39	A-17	D-10
40	A-1	J-125
42	A-1	J-95
43	A-1	C-16
45	A-1	J-205
47	A-1	J-102
48	A-1	J-181
49	A-1	F-25
50	A-1	J-19
52	A-1	F-2
53	A-1	J-178
55	A-1	J-219
57	A-1	J-61
58	A-1	D-4

Composto de fórmula I	Ácido	Amina
59	A-1	F-35
60	A-1	D-11
61	A-1	J-174
62	A-1	J-106
63	A-1	F-47
68	A-1	F-55
69	A-1	D-8
70	A-1	F-11
71	A-1	F-61
72	A-1	J-66
74	A-1	J-104
76	A-1	F-46
78	A-1	J-92
79	A-1	F-41
80	A-1	J-30
81	A-1	J-222
82	A-1	J-190
83	A-1	F-40
84	A-1	J-32
85	A-1	F-53
86	A-1	J-15
87	A-1	J-39
88	A-1	L-3
89	A-1	J-134
90	A-1	J-18
91	A-1	J-38
92	A-1	C-13
93	A-1	F-68
95	A-1	J-189
97	A-1	F-34
99	A-1	J-4
102	A-1	J-117
103	Um 2-	C-9
106	A-1	J-11
110	A-1	J-84
111	A-1	J-43
114	A-1	D-18
115	A-1	F-62

Composto de fórmula I	Ácido	Amina
118	A-1	F-12
120	A-1	J-1
121	A-1	J-130
122	A-1	J-49
123	A-1	F-66
125	A-1	J-143
126	A-1	C-25
128	A-22	J-176
131	A-1	J-240
132	A-1	J-220
134	A-1	F-58
135	A-1	F-19
136	A-1	C-8
137	A-6	C-9
138	A-1	F-44
139	A-1	F-59
140	A-1	J-64
142	A-1	J-10
143	A-1	C-7
144	A-1	J-213
147	A-1	J-207
150	A-1	J-162
151	A-1	F-67
153	A-1	C-23
154	A-1	J-107
155	A-1	J-3
156	A-1	F-36
160	A-1	D-6
161	A-1	C-3
162	A-1	J-171
164	A-1	J-204
165	A-1	J-65
166	A-1	F-54
167	A-1	J-226
168	A-1	J-48
170	A-1	J-42
171	A-1	F-52
172	A-1	F-64

Composto de fórmula I	Ácido	Amina
173	A-1	J-180
174	A-1	F-63
176	A-1	J-212
177	A-1	J-57
178	A-1	J-153
179	A-1	J-154
180	A-1	J-198
181	A-1	F-1
182	A-1	F-37
185	A-1	J-173
189	A-1	J-24
190	A-1	F-49
192	A-1	J-36
193	A-1	J-68
194	A-1	J-37
195	A-1	J-127
197	A-1	J-167
198	A-1	J-210
199	A-1	F-3
201	A-1	J-96
202	A-1	F-28
205	A-1	J-179
206	A-1	J-8
208	A-1	C-12
209	A-1	J-126
210	A-17	J-101
211	A-1	J-152
212	A-1	J-217
213	A-1	F-51
214	A-1	J-221
215	A-1	J-136
218	Um 2-	C-13
219	A-1	J-114
220	A-1	C-26
222	A-1	J-35
223	A-1	F-23
224	A-1	I-1
226	A-1	J-129

Composto de fórmula I	Ácido	Amina
227	A-1	J-120
228	A-1	J-169
229	A-1	J-59
231	A-1	C-17
235	A-1	E-9
236	A-1	J-109
240	A-1	J-34
242	A-1	D-2
245	A-1	J-177
246	A-1	J-78
247	A-1	F-33
250	A-1	J-224
252	A-1	J-135
253	A-1	F-30
255	A-8	C-9
257	A-1	J-67
261	A-1	F-13
263	A-1	J-163
264	A-1	J-122
265	A-1	J-40
266	A-1	C-14
267	A-1	J-7
268	A-1	E-7
271	A-1	D-9
276	A-1	J-139
277	A-1	F-38
278	A-1	F-10
279	A-1	F-56
281	A-1	J-62
283	A-1	F-18
285	A-1	F-45
287	Uma 3-	C-13
288	A-1	C-6
289	A-1	J-142
290	A-1	F-15
291	A-1	C-10
292	A-1	J-76
293	A-1	J-144

Composto de fórmula I	Ácido	Amina
295	A-1	J-128
296	A-17	J-12
297	A-1	J-138
301	A-1	J-14
302	A-1	F-5
304	A-1	E-1
305	A-1	F-17
306	A-1	F-20
307	A-1	F-43
308	A-1	J-206
310	A-1	J-70
311	A-1	J-60
312	A-1	F-27
313	A-1	F-39
314	A-1	J-116
315	A-1	J-58
317	A-1	J-85
319	Um 2-	C-7
321	A-1	J-44
322	A-1	J-22
324	A-1	J-172.
325	A-1	J-103
326	A-1	F-60
328	A-1	J-115
330	A-1	J-133
331	A-1	J-105
332	A-1	J-9
333	A-1	F-8
335	A-1	J-194
336	A-1	J-192
337	A-1	C-24
344	A-1	F-22
346	A-12	J-6
348	A-1	F-21
349	A-1	J-29
353	A-1	D-10
354	A-1	J-186
355	A-1	J-25

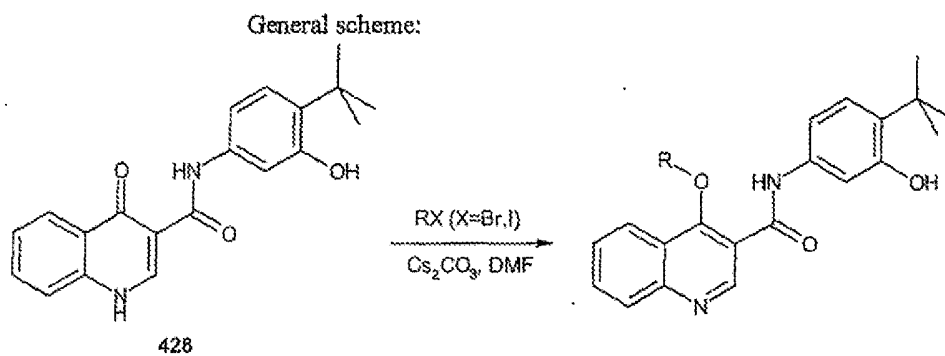
Composto de fórmula I	Ácido	Amina
360	A-1	J-151
361	A-1	F-26
362	A-1	J-91
363	A-1	F-32
365	A-1	J-93
366	A-1	F-16
367	A-1	F-50
368	A-1	D-5
369	A-1	J-141
370	A-1	J-90
371	A-1	J-79
372	A-1	J-209
378	A-1	D-3
380	A-1	J-99
384	A-1	F-48
385	A-1	J-83
387	A-1	J-168
388	A-1	F-29
389	A-1	J-27
391	A-1	F-9
392	A-1	J-52
394	A-22	J-170
395	A-1	C-20
397	A-1	J-199
398	A-1	J-77
400	A-1	J-183
401	A-1	F-4
402	A-1	J-149
403	A-1	C-22
405	A-1	J-33
407	Uma 3-	C-7
408	A-1	J-81
410	A-1	F-31
411	A-13	J-191
413	A-1	J-131
417	A-1	F-65
418	A-1	J-223
419	A-1	J-216

Composto de fórmula I	Ácido	Amina
420	A-1	L-1
421	A-1	C-18
424	A-1	F-42
425	A-1	J-28
426	A-1	C-11
428	A-1	C-1
429	A-1	J-218
430	A-1	J-123
431	A-1	J-225
432	A-1	F-14
433	A-1	C-9
434	A-1	J-159
435	A-1	J-41
436	A-1	F-24
438	A-1	E-10
439	A-1	J-164
441	A-1	D-19
442	A-1	J-165
444	A-1	E-6
445	A-1	J-97
447	A-1	J-51
448	A-1	J-69
449	A-1	J-94
450	A-1	J-193
451	A-1	J-31
452	A-1	J-108
453	A-1	D1
454	A-1	J-47
455	A-1	J-73
456	A-1	J-137
457	A-1	J-155
458	A-1	C-4
459	A-1	J-53
461	A-1	J-150
463	A-1	J-202
464	Uma 3-	C-9
465	A-1	E-4
466	A-1	J-2

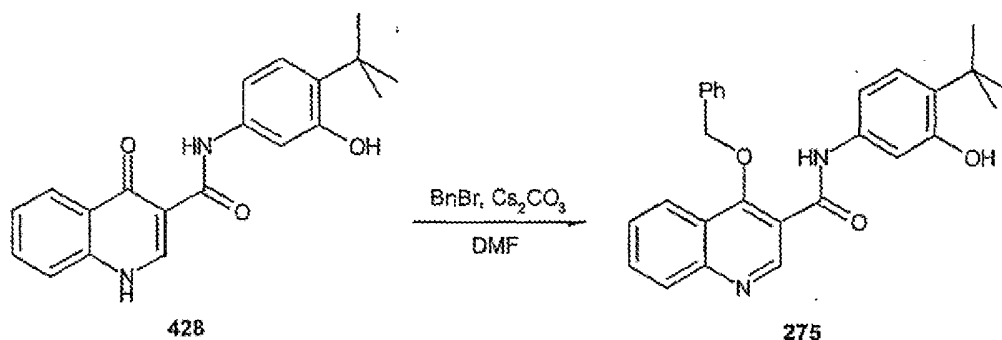
Composto de fórmula I	Ácido	Amina
468	A-20	J-184
469	A-12	J-132
470	A-1	J-160
473	A-21	J-89
475	A-1	J-158
477	A-1	J-63
480	A-23	J-175
483	A-1	C-21
484	A-1	D-14
C-27-I	A-1	C-27
D-12-I	A-1	D-12
D-13-I	A-1	D-13
D-15-I	A-1	D-15
D-16-I	A-1	D-16
D-17-I	A-1	D-17

Fenóis

Exemplo 1:



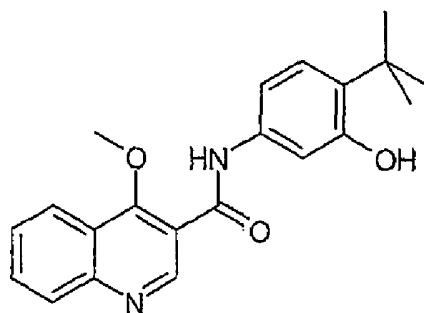
Exemplo específico:



275; 4-benziloxi-N-(3-hidroxi-4-terc-butil-fenil)-quinolina-3-carboxamida (*)

A uma mistura de N-(3-hidroxi-4-terc-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida (**428**) (6,7 mg, 0,02 mmol) e Cs_2CO_3 (13 mg, 0,04 mmol) em DMF (0,2 mL) adicionou-se BnBr (10 μL , 0,08 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h. A mistura de reação foi filtrada e purificada por HPLC para dar 4-benziloxi-N-(3-hidroxi-4-terc-butil-fenil)-quinolina-3-carboxamida (**275**). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,23 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,43 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,79 (t, $J = 2,0$ Hz, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,38-7,26 (m, 6H), 7,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 1,35 (s, 9H). HPLC tempo de ret. de 3.93 min, 10-99% de CH_3CN , 5 Minrun; ESI-MS 427,1 m/z (MH^+).

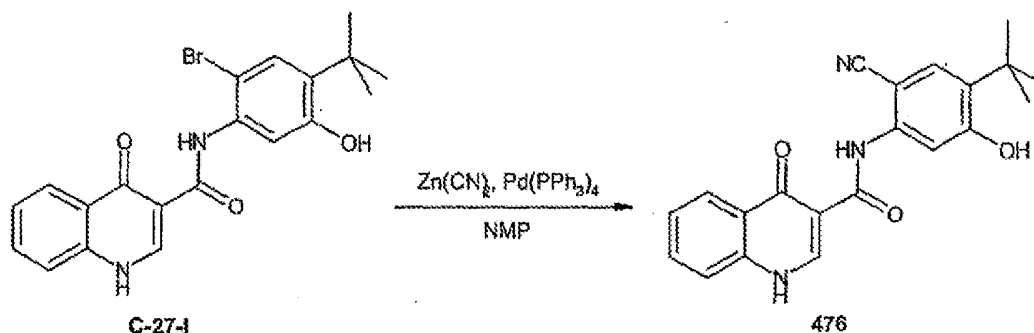
Outro exemplo:



415; N-(3-Hidroxi-4-*terc*-butil-fenil)-4-metoxi-quinolina-3-carboxamida (*)

N-(3-Hidroxi-4-*terc*-butil-fenil)-4-metoxi-quinolina-3-carboxamida (**415**) foi sintetizado de acordo com o esquema geral acima, a reação de N-(3-hidroxi-4-*terc*-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida (**428**) com iodeto de metilo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,26 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,42 (t, $J = 4,2$ Hz, 1H), 7,95-7,88 (m, 2H), 7,61-7,69 (m, 1H), 7,38 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,96 (dd, $J = 8,4, 2,1$ Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 1,35 (s, 9H); HPLC tempo de ret. de 3.46 min, 10-99% CH_3CN , 5 min de execução; ESI-MS 351,5 m/z (MH^+).

Exemplo 2:



476; N-(4-*terc*-Butil-2-ciano-5-hidroxifenil)-1,4-di-hidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida (*)

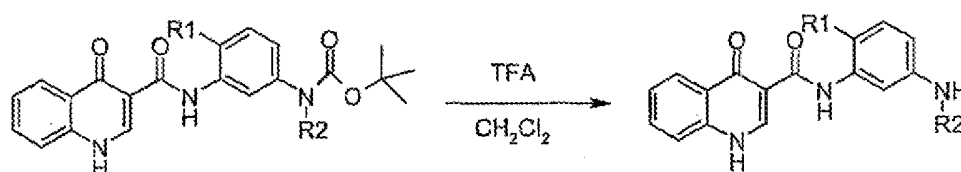
A uma suspensão de N-(4-*terc*-butil-2-bromo-5-hidroxifenil)-1,4-di-hidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida (**C-27-I**) (84 mg, 0,2 mmol), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (14 mg, 0,12 mmol) em NMP (1 mL) foi adicionado $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (16 mg, 0,014 mmol) sob azoto. A mistura foi aquecida num forno de micro-ondas a 200°C durante 1 h, filtrou-se e purificou-se utilizando HPLC preparativa para dar N-(4-*terc*-butil-2-ciano-5-hidroxifenil)-1,4-di-hidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida (**476**). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,00 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 12,91 (s, 1H), 10,72 (s, 1H), 8,89 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,85-7,75 (m,

2H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 1,35 (s, 9H); HPLC tempo de ret. de 3.42 min, 10-100% de CH₃CN, 5 min de gradiente; ESI-MS 362,1 m/z (MH⁺).

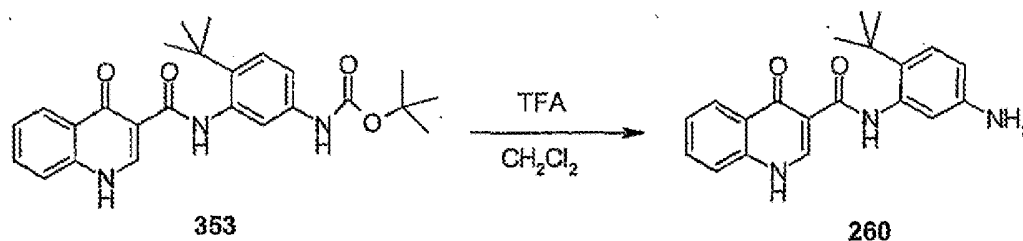
Anilinas

Exemplo 1:

General scheme:



Exemplo específico:



260; N-(5-amino-2-*terc*-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida (*)

Uma mistura de éster *terc*-butilo do ácido aminofórmico de [3-[(4-oxo-1H-quinolina-3-il)carbonilamino]-4-*terc*-butil-fenil] (**353**) (33 mg, 0,08 mmol), TFA (1 mL) e CH₂Cl₂ (1 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A solução foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em DMSO (1 mL) e purificado por HPLC (10-99% de CH₃CN/H₂O) para produzir o produto, N-(5-amino-2-*terc*-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida (**260**) (15 mg, 56%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,23 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 12,20 (s, 1H), 10,22 (s largo, 2H), 8,88 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,86-7,80 (m, 3H), 7,56- 7,52 (m, 2H), 7,15 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H); HPLC tempo de ret.

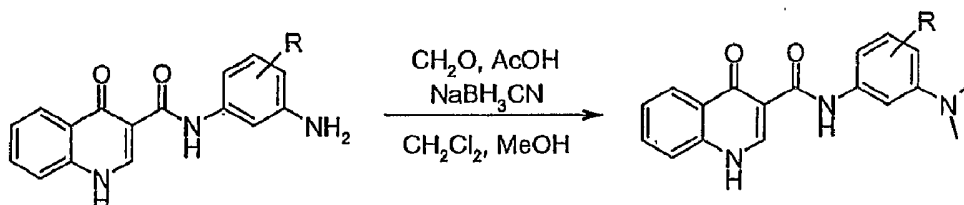
de 2.33 min, 10-99% CH₃CN, 5 min de execução; ESI-MS 336,3 m/z (MH⁺).

A tabela abaixo mostra outros exemplos sintetizado seguindo o regime geral acima. Na tabela abaixo, os compostos marcados com um asterisco (*) são compostos comparativos.

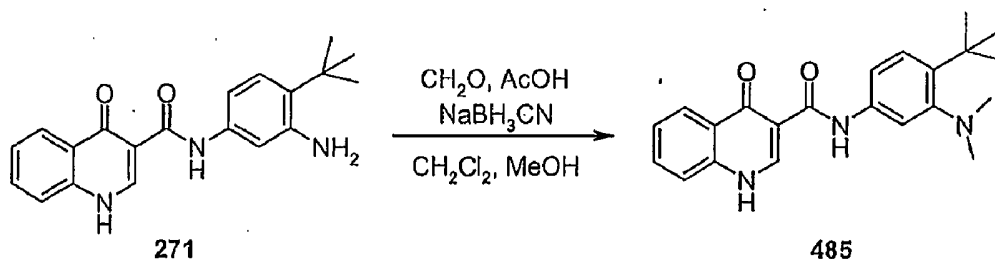
A partir do intermediário	Produto
60	101 (*)
D-12-I	282 (*)
D-13-I	41 (*)
114	393 (*)
D-16-I	157 (*)
D-15-I	356 (*)
D-17-I	399 (*)

Exemplo 2:

General Scheme:



Exemplo específico:



485; N-(3-dimetilamino-4-*terc*-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolína-3-carboxamida (*)

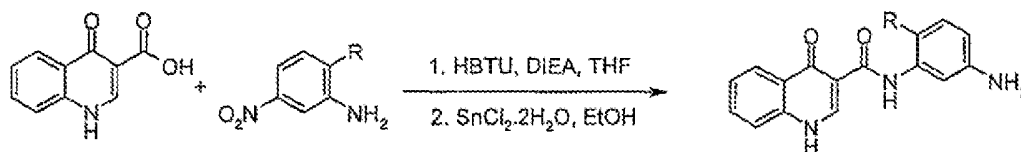
A uma suspensão de N-(3-amino-4-*terc*-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida (**271**) (600 mg, 1,8 mmol) em CH₂Cl₂ (15 mL) e metanol (5 mL) foram adicionados ácido acético (250 mL) e formaldeído (268 µL, 3,6 mmol, 37% em peso em água). Após 10 min, cianoboro-hidreto de sódio (407 mg, 6,5 mmol) foi adicionado numa porção. Formaldeído adicional (135 µL, 1,8 mmol, 37% em peso em água) foi adicionado a 1,5 e 4,2 h. Após 4,7 h, a mistura foi diluída com éter (40 mL), lavada com água (25 mL) e salmoura (25 mL), seca (Na₂SO₄), filtrada, e concentrada. A espuma vermelho-acastanhado resultante foi purificado por HPLC preparativa para proporcionar N-(3-dimetilamino-4-*terc*-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida (**485**) (108 mg, 17%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 13,13 (s largo, 1H), 12,78 (s, 1H), 8,91 (s largo, 1H), 8,42 (s largo, 1H), 8,37 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,72-7,58 (m, 2H), 7,47-7,31 (m, 3H), 3,34 (s, 6H), 1,46 (s, 9H); HPLC tempo de ret. de 2.15 min, 10-100% CH₃CN, 5 min de execução; ESI-MS 364,3 m/z (MH⁺).

A tabela abaixo mostra outros exemplos sintetizado seguindo o regime geral acima. Na tabela abaixo, os compostos marcados com um asterisco (*) são compostos comparativos.

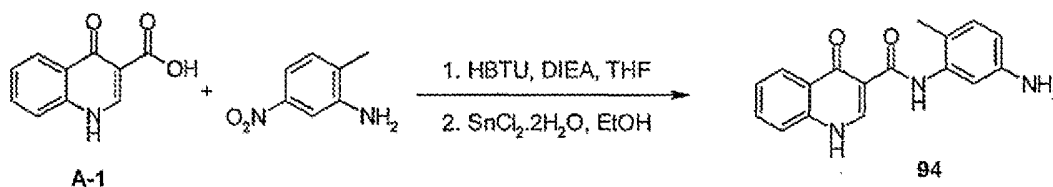
A partir do intermediário	Produto
69	117 (*)
160	462 (*)
282	409 (*)
41	98 (*)

Exemplo 3:

Esquema Geral:



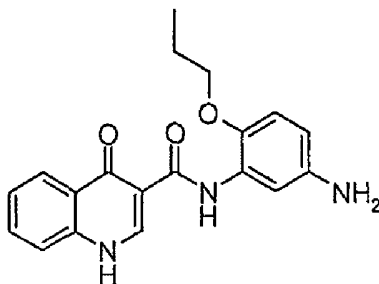
Exemplo específico:



94; N-(5-amino-2-metil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida (*)

A uma solução de ácido carboxílico de 4-hidroxi-quinolina-3 (**A-1**) (50 mg, 0,26 mmol), HBTU (99 mg, 0,26 mmol) e DIEA (138 μL , 0,79 mmol) em THF (2,6 mL) foi adicionado 2-metil-5-nitro-fenilamina (40 mg, 0,26 mmol). A mistura foi aquecida a 150°C no forno de micro-ondas durante 20 min e a solução resultante foi concentrada. O resíduo foi dissolvido em EtOH (2 mL) e $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (293 mg, 1,3 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi basificada com solução sat. de NaHCO_3 a pH 7-8 e extraiu-se com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo foi dissolvido em DMSO e purificado por HPLC (10-99% de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) para produzir o produto, N-(5-amino-2-metil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida (**94**) (6 mg, 8%). HPLC tempo de ret. de 2.06 min, 10-99% CH_3CN , 5 min de execução; ESI-MS 294,2 m/z (MH^+).

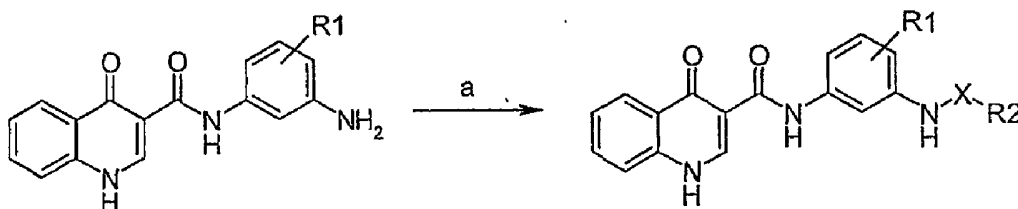
Outro exemplo:



17; N-(5-Amino-2-propoxi-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida (*). N-(5-Amino-2-propoxi-fenil)-4-oxo-1H-quinolina 3-carboxamida (**17**) foi feita seguindo o esquema geral acima, a partir do ácido carboxílico fde 4-hidroxi-quinolina-3 (**A-1**) e 5-nitro-2-propoxi-fenilamina. Rendimento (9%). HPLC tempo de ret. de 3.74 min, 10-99% CH₃CN, 5 min de execução; ESI-MS 338,3 m/z (MH⁺).

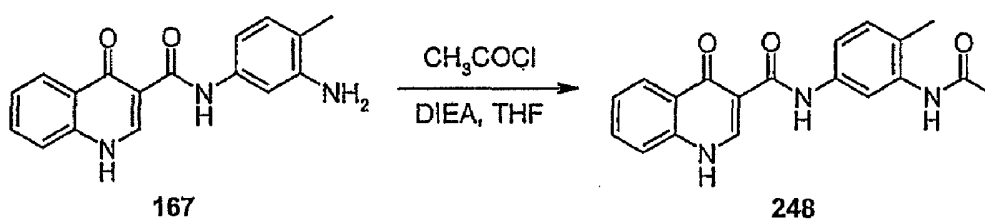
Exemplo 4:

General Scheme:



X = CO, CO₂, SO₂: a) R₂XCl, DIEA, THF ou R₂XCl, NMM, 1,4-dioxano ou R₂XCl, Et₃N, CH₂Cl₂, DMF.

Exemplo específico:



248; N-(3-acetilamino-4-metil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida (*)

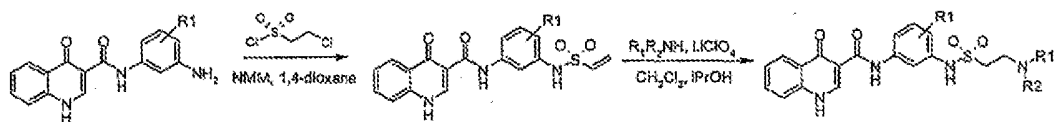
A uma solução de N-(3-amino-4-metil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida (**167**) (33 mg, 0,11 mmol) e DIEA (49 µL, 0,28 mmol) em THF (1 mL) foi adicionado cloreto de acetilo (16 µL, 0,22 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 30 min. LCMS indicou que tinha ocorrido diacilação. Uma solução de piperidina (81 µL, 0,82 mmol) em CH₂Cl₂ (2 mL) foi adicionado e a reação foi agitada durante mais 30 minutos altura em que apenas o produto desejado foi detetado por LCMS. A solução de reação foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em DMSO e purificado por HPLC (10-99% de CH₃CN/H₂O) para produzir o produto, N-(3-acetilamino-4-metil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida (**248**) (4 mg, 11%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,95 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 12,42 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,86 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,85-7,81 (m, 2H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); HPLC tempo de ret. de 2.46 min, 10-99% CH₃CN, 5 min de execução; ESI-MS 336,3 m/z (MH⁺).

A tabela abaixo mostra outros exemplos sintetizado seguindo o regime geral acima. Na tabela abaixo, os compostos marcados com um asterisco (*) são compostos comparativos.

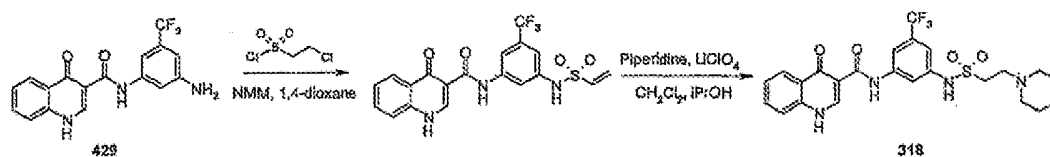
A partir de	X	R ²	Produto
260	CO	Me	316 (*)
260	CO	neopentil-	196 (*)
429	CO	Me	379 (*)
41	CO	Me	232 (*)
101	CO	Me	243 (*)
8	CO	Me	149 (*)
271	CO ₂	Et	127 (*)
271	CO ₂	Me	14 (*)
167	CO ₂	Et	141 (*)
69	CO ₂	Me	30 (*)
160	CO ₂	Me	221 (*)
160	CO ₂	Et	382 (*)
69	CO ₂	Et	225 (*)
282	CO ₂	Me	249 (*)
282	CO ₂	Et	472 (*)
41	CO ₂	Me	471 (*)
101	CO ₂	Me	239 (*)
101	CO ₂	Et	269 (*)
8	CO ₂	Me	129 (*)
8	CO ₂	Et	298 (*)
160	SO ₂	Me	340 (*)

Exemplo 5:

General Scheme:



Exemplo específico:



**4-oxo-*N*-[3- (trifluorometil)-5-(vinilsulfonamido)fenil] -
1,4-di-hidroquinolina-3-carboxamida (*)**

A uma suspensão de *N*-[3-amino-5- (trifluorometil)fenil]-4-oxo-1*H*-quinolina-3-carboxamida (**429**) (500 mg 1,4 mmol) em 1,4-dioxano (4 mL) foi adicionou-se NMM (0,4 mL, 3,6 mmol). (cloreto 3-cloroetilsulfonilo (0,16 mL, 1,51 mmol) foi adicionado sob uma atmosfera de árgon, A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 6 ½ h, após o que a TLC (CH₂Cl₂ - EtOAc, 8:2) mostrou uma nova mancha com um R_f muito semelhante para o material de partida. Outro 0.5 eq. de NMM foi adicionado, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A análise LCMS da mistura em bruto mostrou conversão > 85% para o produto desejado. A mistura foi concentrada, tratada com 1 M de HCl (5 mL), e extraiu-se com EtOAc (3 x 10 mL) e CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre Na₂SO₄, filtrada, e concentrada para render 4-oxo-*N*-[3-(trifluorometil)-5-(vinilsulfonamido)fenil]-1,4-di-hidroquinolina-3-carboxamida como uma espuma cor de laranja (0,495 g, 79%), o qual foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional. ¹H-NMR (*d*₆-Acetona, 300 MHz) δ 8,92 (s, 1H), 8,41-8,38 (m, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,78 (br s, 2H), 7.53- 7,47 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,87-6,79 (dd, *J* = 9,9 Hz, 1H), 6,28 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 6,09 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H); ESI-MS 436,4 m/z (MH⁻)

318; 4-Oxo-*N*-[3-[2-(1-piperidil)etilsulfonilamino]-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-quinolina-3-carboxamida (*)

Uma mistura de 4-oxo-*N*-[3-(trifluorometil)-5-(vinilsulfonamido)fenil]-1,4-di-hidroquinolina-3-carboxamida (50 mg, 0,11 mmol), piperidina (18 µL, 1,6 eq) e LiClO₄ (20 mg, 1,7 eq) foi suspenso numa solução 1:1 de

CH₂Cl₂:isopropanol (1,5 mL). A mistura foi submetida a refluxo a 75°C durante 18 h. Após este tempo, LCMS mostrou uma conversão de > 95% para o produto desejado. A mistura em bruto foi purificada por HPLC de fase reversa para fornecer 4-oxo-N-[3-[2-(1-piperidil)etilsulfonilamino]-5-(trifluorometil)fenil]-1H-quinolina-3-carboxamida (318) como um sólido amarelado (15 mg, 25%). ¹H-NMR (d₆-Acetona, 300 MHz) δ 8,92 (s largo, 1H), 8,4 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,05 (s largo, 1H), 7,94 (brs, 1H), 7,78 (br s, 2H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,36 (br s, 1H), 3,97 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,66 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 3,31-3,24 (m, 6H), 1,36-1,31 (m, 4H); ESI-MS 489,1 m/z (MH⁺).

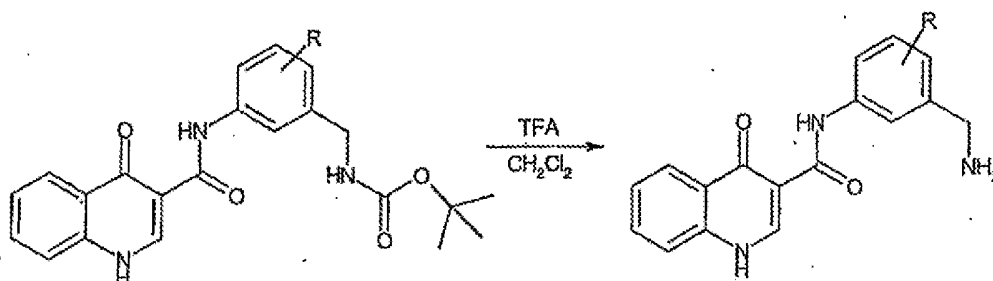
A tabela abaixo mostra outros exemplos sintetizado seguindo o regime geral acima. Na tabela abaixo, os compostos marcados com um asterisco (*) são compostos comparativos.

A partir Do intermediário	Amina	Produto
429	morfolina	272 (*)
429	DIMETILAMINA	359 (*)
131	piperidina	133 (*)
131	morfolina	46 (*)

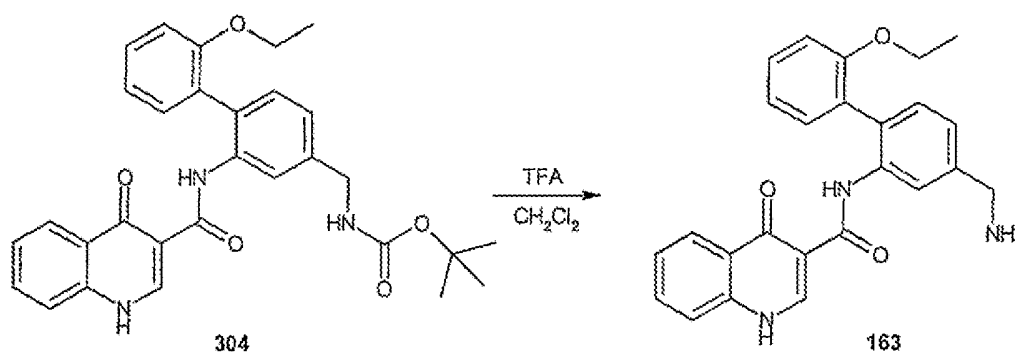
Outro

Exemplo 1:

General scheme:



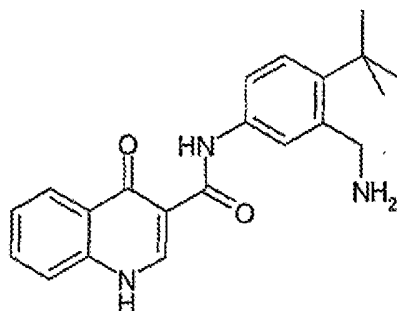
Exemplo específico:



163; ácido carboxílico sw 4-Oxo-1,4-di-hidro-quinolina-3-(4-aminometil-2'-etoxi-bifenil-2-il)-amida (*)

Éster *tert*-butil do ácido carbâmico de {2'-Etoxi-2-[(4-oxo-1,4-di-hidroquinolina-3-carbonil)-amino]-bifenil-4-ilmetil} (**304**) (40 mg, 0,078 mmol) foi agitado numa mistura de CH₂Cl₂/TFA (3:1, 20 mL) à temperatura ambiente durante 1 h. Os voláteis foram removidos num evaporador rotativo. O produto em bruto foi purificado por HPLC preparativa para se obter ácido carboxílico de 4-oxo-1,4-di-hidroquinolina-3-(4-aminometil-2'-etoxibifenil-2-il)amina (**163**) como um sólido castanho-amarelado (14 mg. 43%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,87 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 11,83 (s, 1H), 8,76 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,26 (br s, 2H), 8,01 (dd, *J* = 8,4 Hz, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,75 (dt, *J* = 8,1 Hz, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,47-7,37 (m, 2H), 7,24 (s, 2H), 7,15 (dd, *J* = 7,5 Hz, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,02 (dt, *J* = 7,5 Hz, *J* = 0,9 Hz, 1H), 4,09 (m, 2H), 4,04 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,09 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H); HPLC tempo de ret. de 1.71 min, 10-100% de CH₃CN, 5 min de gradiente; ESI-MS 414,1 m/z (MH⁺).

Outro exemplo:

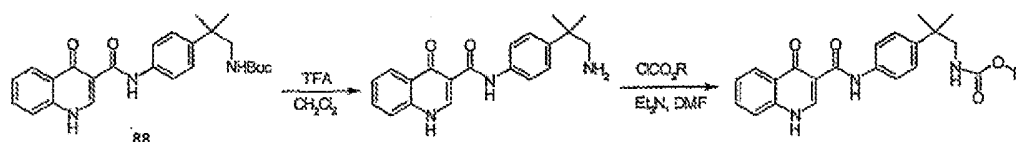


390; N-[3-(aminometil)-4-terc-butil-fenil]-4-oxo-1H-quinolína-3-carboxamida (*)

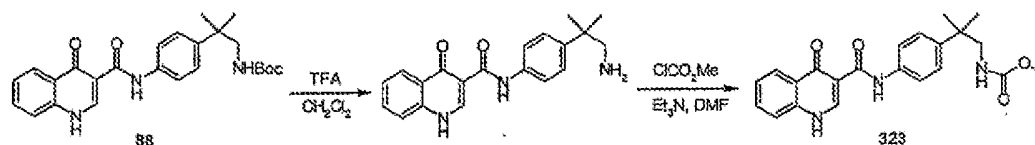
N-[3-(aminometil)-4-terc-butil-fenil]-4-oxo-1H-quinolína-3-carboxamida (**390**) foi sintetizado de acordo com o esquema geral acima iniciando a partir de éster terc-butilo do ácido metilaminofórmico de [5-[(4-oxo-1H-quinolína-3-il) carbonilamino]-2-terc-butil-fenil] (**465**). HPLC tempo de ret. de 2.44 min, 10-99% de CH₃CN, 5 min de gradiente; ESI-MS m/z 350,3 (M + H)⁴.

Exemplo 2:

General scheme:



Exemplo específico:



3-(2-(4-(1-Amino-2-metil-2-il) fenil) acetil) quinolína-4 (1H)-ona (*)

Éster terc-butil de ácido carbâmico de (2-Metil-2-{4-[2-oxo-2-(4-oxo-1,4-di-hidro-quinolína-3-il)-etil]-fenil}-propil) (**88**) (0,50 g, 1,15 mmol), TFA (5 mL) e CH₂Cl₂ (5

mL) foram combinados e agitados à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi então neutralizada com NaOH IN. O precipitado foi recolhido através de filtração para produzir o produto 3-(2-(4-(1-amino-2-metilpropano-2-il)fenil)acetil)quinolina-4(1H)-ona como um sólido castanho (651 mg, 91%). HPLC tempo de ret. de 2.26 min, 10-99% CH₃CN, 5 min de execução; ESI-MS 336,5 m/z (MH⁺).

323; éster metílico do ácido aminofórmico de [2-Metil-2-[4-[(4-oxo-1H-quinolina-3-il)carbonilamino]fenil]-propil] (*)

Cloroformato de metilo (0,012 g, 0,150 mmol) foi adicionado a uma solução de 3-(2-(4-(1-amino-2-metilpropano-2-il)fenil)acetil)quinolina-4(1H)-ona (0,025 g, 0,075 mmol), TEA (0,150 mmol, 0,021 mL) e DMF (1 mL) e agitou-se à temperatura ambiente durante 1 h. Em seguida, piperidina (0,074 mL, 0,750 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada durante mais 30 min. A mistura de reação foi filtrada e purificada por HPLC preparativa (10-99% de CH₃CN-H₂O) para dar o produto éster metílico do ácido aminofórmico de [2-metil-2-[4-[(4-oxo-1H-quinolina-3-ilo)carbonilamino]fenil]-propil] (323). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,94 (s largo, 1H), 12,44 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,33 (dd, *J* = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,82 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,54 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,02 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,17 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,23 (s, 6H); HPLC tempo de ret. de 2.93 min, 10-99% CH₃CN, 5 min de execução; ESI-MS 394,0 m/z (MH⁺).

A tabela abaixo mostra outros exemplos sintetizado seguindo o regime geral acima. Na tabela, os compostos marcados com um asterisco (*) são compostos comparativos.

Produto	Cloroformato
119 (*)	Cloroformato de etilo
416 (*)	Cloroformato de propilo
460 (*)	Cloroformato de butilo
251 (*)	Cloroformato de isobutilo
341 (*)	Cloroformato de neopentilo
28 (*)	Cloroformato de 2-metoxietilo
396 (*)	Cloroformato de (tetra-hidrofurano-3-il)metil

Seguem-se os dados de caracterização para os compostos da presente invenção preparados de acordo com os Exemplos acima. Na Tabela 2, o composto n° 433 é um composto de acordo com a invenção. Todos os outros compostos são compostos comparativos.

Tabela 2

Cmd No.	LC-MS M+1	LC-RT min
2	350.1	3.8
3	455.3	3.75
4	350.3	2.81
5	337.3	2.76
6	351.4	3
7	472.3	3.6
8	307.1	1.21
9	344.1	2.43
11	408.1	2.91
12	383.1	2.63
13	346.3	3.48
14	394.3	3.07
15	296.3	2.68
16	307.3	3.38
17	338.3	3.74
20	371.3	3.53
21	421.1	2.66

Cmd No.	LC-MS M+1	LC-RT min
23	457.5	3.56
24	398.3	3.13
25	397.1	2.38
26	348.1	2.51
28	438.4	2.9
29	307.1	3.32
30	379.1	2.62
31	278.9	3.03
34	397.1	4.19
36	307.3	3.25
38	380.3	3.33
39	480.5	3.82
40	309.1	2.46
41	321.1	1.88
42	480.0	3.71
43	457.5	3.6

Cmd No.	LC-MS M+1	LC-RT min
45	308.1	3.18
46	490.1	1.89
47	375.3	3.33
48	317.1	3.06
49	400.1	2.88
50	307.3	3.08
52	354.1	3.02
53	266.1	1.99
55	386.3	2.6
57	403.1	2.86
58	364.3	3.02
59	412.1	3.31
60	422.2	3.53
61	293.1	3.05
62	349.1	3.4
63	376.1	2.89

Cmd No.	LC-MS M+1	LC-RT min
68	398.1	2.85
69	322.5	2.37
70	341.1	2.15
71	428.1	2.8
72	293.1	3.27
74	334.1	3.32
76	376.1	2.97
78	344.1	2.38
79	372.1	3.07
80	295.3	2.78
81	338.3	2.73
82	350.3	2.11
83	365.1	2.76
84	280.3	2.11
85	408.0	3.25
86	370.3	2.08
87	357.1	3.5
88	436.3	3.37
89	303.9	3.1
90	321.1	3.43
91	355.2	3.47
92	295.2	3.84
93	371.0	2.75
94	294.2	2.06
95	290.1	2.78
97	402.1	2.59
98	349.1	1.96
99	334.1	3.13
101	322.5	2.35
102	443.1	3.97
103	411.2	3.85
106	350.3	2.86

Cmd No.	LC-MS M+1	LC-RT min
110	303.9	2.75
111	333.1	3
114	499.2	3.74
115	330.1	2.67
117	349.1	1.32
118	379.1	2.61
119	408.4	3.07
120	309.1	2.93
121	333.1	3.69
122	325.1	2.66
123	330.1	2.64
125	294.3	2.21
126	411.1	3.06
127	408.5	3.22
128	369.1	3.53
129	365.1	1.74
131	313.0	2.4
132	365.9	2.73
133	488.1	1.97
134	402.1	2.25
135	384.1	2.94
136	393.1	4.33
137	580.5	4.1
138	376.1	2.98
139	408.0	3.17
140	346.1	4
141	366.3	2.89
142	321.3	3.58
143	355.2	3.45
144	281.3	2.49
147	376.3	3.27
149	349.1	1.45
150	430.0	3.29

Cmd No.	LC-MS M+1	LC-RT min
151	360.0	3
153	425.1	4.52
154	401.3	3.77
155	266.1	2.11
156	424.1	3.12
157	321.0	2.13
160	321.1	1.34
161	409.2	3.82
162	296.3	2.61
163	413.1	1.71
164	333.1	3.33
165	344.1	2.41
166	398.1	2.83
167	294.3	2.12
168	265.9	1.96
170	300.3	3.08
171	408.0	3.08
172	396.0	3.14
173	280.3	2.14
174	388.0	2.58
176	349.1	3.38
177	337.1	3.5
178	413.3	4
179	308.5	2.33
180	307.3	3.08
181	354.1	2.97
182	358.1	2.89
185	414.1	2.96
189	370.9	3.38
190	392.0	3.09
192	280.3	2.13

Cmd No.	LC-MS M+1	LC-RT min
193	326.3	3.02
194	290.1	2.98
195	280.3	2.14
196	434.5	3.38
197	334.1	3.15
198	283.1	3
199	354.1	2.96
201	303.9	3.08
202	404.0	3.19
205	455.5	3.74
206	386.1	3.5
208	429.7	3.89
209	294.1	2.39
210	385.2	3.72
211	351.3	3.53
212	380.9	2.45
213	408.0	3.3
214	358.1	2.7
215	265.3	3.07
216	413.2	3.98
219	286.9	2.48
220	409.0	3.35
221	379.1	2.68
222	324.3	3.27
223	386.1	3.14
224	466.3	3.08
225	393.1	2.75
226	306.1	3.6
227	381.1	2.24
228	371.1	2.84
229	311.1	2.93
231	471.3	3.41
232	363.1	2.57

Cmd No.	LC-MS M+1	LC-RT min
235	308.4	2.12
236	333.1	3.35
239	379.0	2.62
240	370.9	3.65
242	348.3	3.08
243	363.0	2.44
245	425.1	3.69
246	292.9	3.2
247	432.1	3.23
248	336.3	2.46
249	365.0	2.54
250	352.3	2.53
251	436.2	3.38
252	368.9	3.17
253	424.1	3.25
255	526.5	3.89
257	297.3	3.28
260	336.3	2.33
261	368.1	3.08
263	372.9	3.69
264	353.1	3.42
265	354.9	3.4
266	405.3	4.05
267	357.1	3.43
268	400.3	6.01
269	393.0	2.75
271	336.5	2.75
272	524.1	1.87
275	427.1	3.93
276	414.3	2.81

Cmd No.	LC-MS M+1	LC-RT min
277	358.1	2.89
278	408.1	3.09
279	386.1	2.88
281	293.1	3.22
282	307.1	1.22
283	370.1	3
285	376.1	2.88
287	411.2	4.15
288	413.3	3.8
289	297.3	3.25
290	382.1	3.19
291	371.0	3.57
292	391.1	3.69
293	330.3	3.05
295	334.3	2.26
296	365.3	3.6
297	368.3	3.26
298	379.1	1.91
301	346.3	2.26
302	370.1	2.28
304	513.2	3.66
305	370.1	2.98
306	384.1	3.11
307	374.0	3.05
308	304.1	2.71
310	320.1	3.73
311	344.9	3.43
312	400.1	2.86
313	358.1	2.8
314	335.1	3.52
315	293.1	2.9
316	378.5	2.84
317	333.2	2.91
318	522.1	1.8

Cmd No.	LC-MS M+1	LC-RT min
319	373.3	3.59
321	453.5	3.12
322	349.3	3.7
323	394.0	2.93
324	320.1	3.81
325	321.3	3.22
326	418.0	2.5
328	307.1	2.76
330	299.3	3.02
331	308.3	2.26
332	288.0	2.5
333	379.1	2.61
335	322.3	2.41
336	321.5	3.52
337	407.5	3.37
340	399.1	2.6
341	450.4	3.56
344	384.1	3.07
346	333.1	3.38
348	384.1	3.12
349	405.3	2.85
353	436.3	3.53
354	390.3	2.36
355	370.9	3.37
356	335.0	1.81
359	482.1	1.74
360	331.3	3.07

Cmd No.	LC-MS M+1	LC-RT min
361	400.1	2.91
362	355.5	3.46
363	388.1	2.92
365	307.1	2.6
366	408.1	3.09
367	408.0	3.14
368	338.2	2.33
369	358.1	3.29
370	299.1	3.03
371	365.0	3.27
372	362.1	2.66
378	310.3	2.07
379	389.0	2.53
380	309.3	3.02
382	393.1	2.84
384	376.1	2.87
385	393.9	3.32
387	347.1	3.22
388	424.1	3.3
389	355.3	3.65
390	350.3	2.44
391	396.1	3.43
392	300.3	2.86
393	399.4	2.12
394	293.1	3.17
395	433.5	4.21
396	464.4	2.97
397	341.3	3.45
398	434.3	3.1
399	335.0	1.75
400	351.3	2.11
401	368.1	3.09
402	342.1	2.96

Cmd No.	LC-MS M+1	LC-RT min
403	423.1	4.45
405	299.3	3.16
407	371.3	3.8
408	295.3	2.9
409	335.1	1.82
410	432.1	3.41
411	299.1	3.17
413	357.1	3.37
415	351.5	3.44
416	422.4	3.23
417	396.0	2.67
418	308.3	2.23
419	322.3	2.48
420	379.1	3.2
421	419.2	3.82
424	374.0	3.06
425	306.1	3.53
426	371.3	2.95
428	337.2	3.32
429	348.3	2.98
430	321.3	3.22
431	280.3	2.09
432	382.1	3.22
433	393.2	3.71
434	293.1	3.12
435	376.3	3.22
436	400.1	2.88
438	427.5	3.87
439	295.3	2.8
441	425.0	2.67
442	412.3	3.35
444	379.2	3.42

Cmd No.	LC-MS M+1	LC-RT min
445	305.5	3.08
447	290.1	2.88
448	321.3	3.5
449	279.1	3.22
450	308.1	1.97
451	318.1	3.28
452	290.1	3.32
453	314.1	2.75
454	355.1	3.58
455	398.1	3.8
456	385.1	3.65
457	350.3	2.26
458	381.2	3.19

Cmd No.	LC-MS M+1	LC-RT min
459	279.3	2.9
460	438.2	3.38
461	341.3	3.23
462	349.1	1.9
463	292.1	3.35
464	409.4	4.03
465	450.5	3.65
466	349.3	3.5
468	279.1	2.98
469	409.1	3.89
470	373.3	3.84
471	379.0	2.73
472	379.0	2.67

Cmd No.	LC-MS M+1	LC-RT min
473	383.3	3.64
475	334.3	3.23
476	382.1	3.42
477	283.9	2.8
480	323.5	3.22
483	409.5	4.35
484	349.1	2.16
485	383.1	2.16

Os dados de NMR para os compostos selecionados são mostrados abaixo na Tabela 2-A: Na Tabela 2-A, o composto n° 433 é um composto de acordo com a invenção. Todos os outros compostos são compostos comparativos.

Cmpd No.	NMR Data
2	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 12.53 (s, 1H), 11.44 (br d, J = 6.0 Hz, 1H), 9.04 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33-7.21 (m, 3H), 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.36 (s, 9H)
5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.94 (bs, 1H), 12.41 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 8, 1 Hz, 1H), 7.82 (ddd, J = 8, 8, 1 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 7, 2 Hz, 2H), 7.54 (ddd, J = 8, 8, 1 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7, 2 Hz, 2H), 4.66 (t, J = 5 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 5 Hz, 2H), 1.23 (s, 6H).
8	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ 8.86 (s, 1H), 8.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.71 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
13	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.05 (bs, 1H), 12.68 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.35 (t, J = 2.6 Hz, 1 H), 8.32 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.85-7.76 (m, 3H), 7.58-7.54 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)
14	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.32 (s, 9H), 3.64 (s, 3H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.33 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.87 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 12.45 (s, 1H), 12.97 (s, 1H)
29	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.0.9 (s, 1H), 8.62 (dd, J = 8.1 and 1.5 Hz, 1H), 7.83-7.79 (m, 3H), 7.57 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 5.05 (m, 1H), 1.69 (d, J = 6.6 Hz, 6H)
43	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.77 (s, 1H), 11.94 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.31 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.93-6.87 (m, 3H), 4.07 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.28 (t, J = 7.0 Hz, 3H)
47	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.24 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 3.00 (m, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 12.65 (s, 1H), 12.95 (s, 1H)
58	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.95 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 12.39 (s, 1H), 8.86 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.7, 1.3 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 5.44 (br s, 2H)
69	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.06 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 12.51 (s, 1H), 8.88 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.85-7.74 (m, 3H), 7.55 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.03 (septet, J = 6.8 Hz, 1H), 1.20 (d, J = 6.7 Hz, 6H)

Cmpd No.	NMR Data
76	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ 8.84 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44-7.13 (m, 8H), 6.78 (d, J = 7.5 Hz, 1H).
88	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.96 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 12.42 (s, 1H), 8.89 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.54 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.67 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.22 (s, 6H)
90	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.98 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.84-7.75 (m, 2H), 7.59 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.42 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 1.43 (s, 9H)
103	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.37 (s, 9H), 1.38 (s, 9H), 7.08 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.98 (dd, J = 9.2, 2.9 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 9.21 (s, 1H), 11.71 (s, 1H), 13.02 (d, J = 6.7 Hz, 1H)
114	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.65 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 11.60 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.71 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.97 (m, 3H), 3.97 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.06 (t, J = 6.6 Hz, 3H).
126	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.94 (s, 1H), 12.33 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.35 (dd, J = 8.7, 0.5 Hz, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.40 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.51-3.47 (m, 2H), 3.44-3.41 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.33 (s, 6H)
127	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.23 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.32 (s, 9H), 4.10 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.33 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 12.45 (s, 1H), 12.99 (s, 1H)
129	¹ H-NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ 8.83 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H, OMe), 2.62 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
131	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.37 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.52 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.47 (s, 2H).
135	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ 8.86 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 - 7.24 (m, 6H), 6.95 - 6.83 (m, 3H), 5.95 (s, 2H).
136	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.29 (s, 9H), 1.41 (s, 9H), 7.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 9.26 (s, 1H), 12.66 (s, 1H), 13.04 (d, J = 6.6 Hz, 1H)
141	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.96 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 12.42 (s, 1H), 8.87 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.85-7.75 (m, 3H), 7.55 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H)
143	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.96 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 12.56 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.87 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.34 (s, 9H)
150	¹ H-NMR (DMSO d ₆ , 300 MHz) δ 8.86 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.82-7.71 (m, 2H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (td, J = 1.2 Hz, 1H).
157	¹ H-NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ 8.91 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H, NMe), 2.94 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
161	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.96 (s, 1H), 12.41 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), , 8.33 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 8.1 Hz, 1H), , 7.44 (s, 1H), 7.19 (s, 2H), 4.13 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.79 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.54 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3H)

Cmpd No.	NMR Data
163	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.87 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 11.83 (s, 1H), 8.76 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.26 (br s, 2H), 8.08 (dd, J = 8.4 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47-7.37 (m, 2H), 7.24 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 7.5 Hz, J = 1.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.02 (dt, J = 7.5 Hz, J = 0.9 Hz, 1H), 4.07 (m, 4H), 1.094 (t, J = 6.9 Hz, 3H).
167	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.03 (s, 3H), 4.91 (s, 2H), 6.95 (m, 3H), 7.53 (m, 1H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 12.20 (s, 1H), 12.90 (s, 1H)
178	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.86 (s, 1H), 8.89 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.65 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.80-7.71 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.16-7.09 (m, 2H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.80 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H)
215	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.97 (s, 1H), 12.50 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.65 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.10 (t, J = 6.8 Hz, 1H)
220	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.99 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 12.07 (s, 1H), 8.93 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.85-7.77 (m, 2H), 7.54 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 1.37 (d, J = 3.9 Hz, 9H), 1.32 (d, J = 17.1 Hz, 9H)
225	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ 8.79 (s, 1H), 8.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.21 (q, J = 7.2, 2H), 3.17 (m, 1H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.24 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
232	¹ H-NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ 8.87 (s, 1H), 8.45 (d, J = 8.25, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.83 (t, J = 6.88, 1H), 7.67 (d, J = 8.25, 1H), 7.54 (t, J = 7.15, 1H), 7.39 (d, J = 6.05, 1H), 7.18 (d, J = 8.5, 1H), 2.77 (t, J = 6.87, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.7 (q, 2H), 1.04 (t, J = 7.42, 3H)
235	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.09 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 12.75 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.92 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.9 Hz, 6H)
242	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.95 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 12.65 (s, 1H), 8.87 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.83 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.60 (s, 2H)
243	¹ H-NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ 8.87 (s, 1H), 8.45 (d, J = 8.25, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.83 (t, J = 6.88, 1H), 7.67 (d, J = 8.25, 1H), 7.54 (t, J = 7.15, 1H), 7.39 (d, J = 6.05, 1H), 7.18 (d, J = 8.5, 1H), 2.77 (t, J = 6.87, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.7 (q, 2H), 1.04 (t, J = 7.42, 3H) NMR Shows regio isomer
248	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.95 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 12.42 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.86 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)
260	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.23 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 12.20 (s, 1H), 10.22 (br s, 2H), 8.88 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.86-7.80 (m, 3H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.15 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H)
261	¹ H-NMR (d ₆ -DMSO, 300 MHz) δ 11.99 (s, 1H, NH), 8.76 (s, J = 6.6 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 2H), 7.44 - 7.09 (m, 7H), 2.46 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).
266	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.94 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 12.57 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.88 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.34-8.32 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.85-7.81 (m, 1H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 1.37 (s, 9H)
268	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.02 (s, 1H), 12.62 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65-7.54 (m, 4H), 1.52 (s, 9H)
271	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.38 (s, 9H), 4.01 (s, 2H), 7.35 (s, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 12.49 (s, 1H), 13.13 (s, 1H)

Cmpd No.	NMR Data
272	¹ H-NMR (d6-Acetone, 300 MHz) δ 8.92 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 3.94-3.88 (m, 5H), 3.64-3.59 (m, 3H), 3.30 (m, 4H).
275	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.23 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.43 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 2.0 Hz, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.38-7.26 (m, 6H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 1.35 (s, 9H)
282	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ 8.90 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 2.93 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
283	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ 8.82 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.43-7.24 (m, 6H), 7.02 (m, 2H), 6.87-6.81 (dd, 2H), 3.76 (s, 3H).
287	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.51 (s, 1H), 13.28 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 11.72 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.87 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.1, 0.8 Hz, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.63-1.34 (m, 8H), 1.26 (s, 3H)
288	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.16 (s, 1H), 12.85 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.43 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 10.3, 3.1 Hz, 1H), 7.93 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 10.7, 3.2 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 1.42 (s, 9H)
295	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.98 (m, 4H), 3.15 (m, 4H), 7.04 (m, 2H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.19 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 12.19 (s, 1H), 12.87 (s, 1H)
304	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.70 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45-7.31 (m, 3H), 7.15-6.95 (m, 5H), 4.17 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.02 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.09 (t, J = 6.9 Hz, 3H).
307	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ 8.81 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44-7.26 (m, 9H), 6.79 (d, J = 7.5 Hz, 1H).
318	¹ H-NMR (d6-Acetone, 300 MHz) δ 8.92 (bs, 1H), 8.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.05 (bs, 1H), 7.94 (bs, 1H), 7.78 (bs, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.36 (bs, 1H), 3.97 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 8 Hz, 2H), 3.31-3.24 (m, 6H), 1.36-1.31 (m, 4H).
321	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.93 (m, 4H), 3.72 (m, 4H), 7.10 (m, 2H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (m, 6H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 12.69 (s, 1H), 12.86 (s, 1H)
323	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.94 (br s, 1H), 12.44 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.54 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.02 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.17 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.23 (s, 6H)
337	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.19 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.31 (s, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.36 (s, 9H)
351	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.92 (s, 1H), 12.34 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.84-7.76 (m, 2H), 7.53 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.26 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 2.89-2.84 (m, 2H), 1.29 (t, J = 7.4 Hz, 3H)
353	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.90 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.84-7.71 (m, 3H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.38 (s, 9H)
356	¹ H-NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ 8.89 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H, NMe), 2.91 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.09 (t, J = 7.4 Hz, 3H),
363	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ 8.86 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.43-7.16 (m, 5H), 7.02-6.92 (m, 2H), 6.83 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H).

Cmpd No.	NMR Data
368	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.97 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 12.36 (s, 1H), 8.86 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.78 (sextet, J = 6.9 Hz, 2H), 1.02 (t, J = 7.4 Hz, 3H)
378	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.98 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 12.39 (s, 1H), 8.86 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.55 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H)
379	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.79 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.81 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.53 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H)
382	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ 8.83 (s, 1H), 8.40 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.81 - 7.25 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2, 1H), 7.24 (d, J = 8.3, 1H), 2.58 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.60 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H)
393	¹ H NMR (300 MHz, MeOH) δ 8.78 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.39 (m, 3H), 7.18 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 1.13 (t, J = 6.9 Hz, 3H)
399	¹ H-NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ 8.91 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.09 (s, 3H, NMe), 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 6H)
415	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.26 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.43-8.41 (m, 1H), 7.94-7.88 (m, 2H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.38 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (dd, 1H), 4.08 (s, 3H), 1.35 (s, 9H)
420	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.91 (bs, 1H), 12.51 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 8, 1 Hz, 2H), 7.82 (ddd, J = 8, 8, 1 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8, 1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.54 (ddd, J = 8, 8, 1 Hz, 1H), 4.09 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.51 (s, 6H), 1.13 (t, J = 7 Hz, 3H)
425	¹ H-NMR (DMSO d ₆ , 300 MHz) δ 8.84 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.78-7.70 (m, 2H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.85 (h, J = 6.9 Hz, 1H), 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 6H)
428	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 12.30 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.78 (app dt, J = 1.1, 7.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.53 (app t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.21 (br d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 2.1, 8.4 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H)
429	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.13 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 12.63 (s, 1H), 8.86 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.77 (s, 1H)
433	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.87 (br s, 1H), 11.82 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.36 (s, 9H)
438	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.97 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 12.08 (s, 1H), 8.90 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.35-8.34 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.85-7.81 (m, 1H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.58-7.44 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.42 (s, 9H)
441	¹ H-NMR (d ₆ -Acetone, 300 MHz) δ 11.90 (br s, 1H), 8.93 (br s, 1H), 8.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 3.13 (s, 3H)
444	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.56 (s, 1H), 12.17 (br d, J = 6 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 9, 2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 9, 2 Hz, 1H), 7.60 (ddd, J = 9, 9, 2 Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 3H), 3.47 (s, 3H), 1.35 (s, 9H)

Cmpd No.	NMR Data
448	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.96 (br s, 1H), 12.42 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.54 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 1.29 (s, 9H)
453	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.95 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 12.38 (s, 1H), 8.86 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H)
458	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.97 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 12.39 (s, 1H), 8.88 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.17 (s, 2H), 4.04 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H)
461	¹ H-NMR (d ₆ -DMSO, 300 MHz) δ 11.97 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.30 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.726 - 7.699 (m, 2H), 7.446 - 7.357 (m, 6H), 7.236 - 7.178 (m, 2H). ¹³ C-NMR (d ₆ -DMSO, 75 MHz) δ 176.3, 163.7, 144.6, 139.6, 138.9, 136.3, 134.0, 133.4, 131.0, 129.8, 129.2, 128.4, 128.1, 126.4, 126.0, 125.6, 124.7, 123.6, 119.6, 111.2
463	¹ H-NMR (DMSO d ₆ , 300 MHz) δ 8.83 (s, 1H), 8.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78-7.70 (m, 2H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.51 (t, 1H), 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 2.57 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.17 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.8 Hz, 3H)
464	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.37 (s, 9H), 1.38 (s, 9H), 6.80 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.66 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 13.23 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 13.65 (s, 1H)
465	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.94 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 12.40 (s, 1H), 8.87 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.84-7.75 (m, 3H), 7.57-7.43 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.38 (s, 9H)
471	¹ H-NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ 8.87 (s, 1H), 8.44 (d, J = 8.25, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.79 (t, J = 6.88, 1H), 7.67 (d, J = 8.25, 1H), 7.54 (t, J = 7.15, 1H), 7.23 (d, J = 6.05, 1H), 7.16 (d, J = 8.5, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.75 (t, J = 6.87, 2H), 1.7 (q, 2H), 1.03 (t, J = 7.42, 3H)
476	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.00 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 12.91 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.89 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.85-7.75 (m, 2H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 1.35 (s, 9H)
484	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.90 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 12.21 (s, 1H), 8.85 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (app dt, J = 12.8, 0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 6.9, 8.1 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.94 (s with fine str, 1H), 6.90 (d with fine str, J = 8.4 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 1.34 (s, 9H)
485	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 13.13 (br s, 1H), 12.78 (s, 1H), 8.91 (br s, 1H), 8.42 (br s, 1H), 8.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72-7.58 (m, 2H), 7.47-7.31 (m, 3H), 3.34 (s, 6H), 1.46 (s, 9H)

B) Ensaios para detetar e medir a correção de ΔF508-CFTR nas propriedades dos compostos

I) Métodos potenciais de membrana ótica para ensaiar as propriedades de modulação de ΔF508-CFTR de compostos

Os ensaios potenciais de membrana ótica utilizam sensores FRET sensíveis à voltagem descritos por Gonzalez e Tsien (Ver, Gonzalez, J. E. and R. Y. Tsien (1995) "Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells" *Biophys J* **69**(4): 1272-80, e Gonzalez, J. E. and R. Y. Tsien (1997) "Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer" *Chem Biol* **4**(4): 269-77) in combination with instrumentation

for measuring fluorescence changes such as the Voltage/Ion Probe Reader (VIPR) (See, Gonzalez, J. E., K. Oades, et al. (1999) "Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets" Drug Discov Today **4**(9):431-439).

Estes ensaios são sensíveis à voltagem com base na alteração na transferência de energia de ressonância de fluorescência (FRET) entre o, corante sensível à tensão solúvel em membrana, DiSBAC₂ (3), e um fosfolípido fluorescente, CC2-DMPE, que está ligado ao folheto externo da membrana plasmática e atua como um dador FRET. Alterações no potencial de membrana (V_m) causam o DiSBAC₂ (3) carregado negativamente para distribuir através da membrana de plasma e a quantidade de transferência de energia de CC2-DMPE muda consequentemente. As alterações na emissão de fluorescência foram monitorizadas utilizando VIPR™ II, que é um manipulador de líquidos integrado e detetor fluorescente concebido para realizar telas à base de células em placas de microtitulação de 96 ou 384 poços.

Identificação de Compostos de correção

Para identificar pequenas moléculas que corrigem o defeito relacionado com o tráfico de $\Delta F508$ -CFTR; foi desenvolvido um formato de ensaio HTS-adição único. As células foram incubadas em meio livre de soro durante 16 horas a 37°C na presença ou ausência (controlo negativo) do composto de teste. Como um controlo positivo, as células plaqueadas em placas de 384 poços foram incubadas durante 16 horas a 27°C até "a temperatura correta" $\Delta F508$ -CFTR. As células foram subsequentemente lavadas 3X com solução de Krebs Ringer e carregadas com os corantes sensíveis à voltagem. Para ativar $\Delta F508$ -CFTR, foram adicionados 10 μM de forskolina e o potenciador de CFTR, a genisteína (20 μM), juntamente com

meio livre de Cl^- a cada poço. A adição de meio livre de Cl^- promoveu o efluxo de Cl^- em resposta à ativação de $\Delta\text{F508-CFTR}$ e a despolarização da membrana resultante foi monitorizada opticamente utilizando os corantes sensíveis à voltagem baseados em FRET.

Identificação de compostos potenciadores

Para identificar os potenciadores de $\Delta\text{F508-CFTR}$, foi desenvolvido um formato de ensaio HTS duplo de adição. Durante a primeira adição, um meio livre de Cl^- com ou sem composto de teste foi adicionado a cada poço. Depois de 22 segundos, uma segunda adição de meio livre de Cl^- contendo 2-10 μM de forskolina foi adicionada para ativar $\Delta\text{F508-CFTR}$. A concentração extracelular de Cl^- de ambas as adições na sequência foi de 28 mM, o qual promoveu o efluxo de Cl^- em resposta à ativação de $\Delta\text{F508-CFTR}$ e a despolarização da membrana resultante foi monitorizada opticamente utilizando os corantes sensíveis à voltagem baseados em FRET.

Solução

Solução de Banho # 1: (em mM) NaCl 160, KCl 4,5, CaCl_2 2, MgCl_2 1, HEPES 10, pH 7,4 com NaOH.

Solução de banho livre de cloreto: Sais de cloreto na solução de banho # 1 são substituídos com gluconato.

CC2-DMPE: Preparado como uma solução de reserva a 10 mM em DMSO e armazenado a -20°C .

DiSBAC₂(3): Preparado como uma reserva de 10 mM em DMSO e armazenado a -20°C .

Cultura celular

Fibroblastos de ratinho NIH3T3 expressando estavelmente $\Delta F508$ -CFTR são usados para medições óticas do potencial de membrana. As células são mantidas a 37°C em 5% de CO₂ e 90% de umidade no meio de Eagle modificado por Dulbecco suplementado com glutamina 2 mM, 10% de soro fetal bovino, 1 X NEAA, β -ME, 1 X pen/strep, e 25 mM de HEPES em frascos de cultura de 175 cm². Para todos os ensaios óticos, as células foram semeadas a 30000/poço em placas de 384 poços revestidas com matrigel e cultivadas durante 2 horas a 37°C antes da cultura a 27°C durante 24 horas para o ensaio de potenciador. Para os ensaios de correção, as células são cultivadas a 27°C ou 37°C, com e sem compostos por 16-24 horas.

B) Ensaios eletrofisiológicos para ensaiar as propriedades de modulação F508-CFTR de compostos

1. Câmara de ensaio Ussing

Experiências com câmaras Ussing foram realizadas em células epiteliais polarizadas que expressam $\Delta F508$ -CFTR para caracterizar adicionalmente os moduladores $\Delta F508$ -CFTR identificados nos ensaios óticos. Células epiteliais FRT ^{$\Delta F508$ -CFTR} cultivadas em inserções de cultura de células Costar Snapwell foram montadas numa câmara Ussing (Physiological Instruments, Inc., San Diego, CA), e as monocamadas foram continuamente em curto-circuito através de um sistema de tensão-grampo (Departamento de bioengenharia, Universidade de Iowa, Iowa, e, Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA). A resistência transepitelial foi medida por aplicação de um pulso de 2 mV. Sob estas condições, os epitélios FRT demonstraram resistências de 4 K Ω /cm² ou mais. As soluções foram mantidas a 27°C e a borbulhar com ar. O potencial de deslocamento do eletrodo e a resistência do fluido foram

corrigidos usando uma inserção livre de células. Sob estas condições, a corrente reflete o fluxo de Cl^- através de $\Delta\text{F508-CFTR}$ expresso na membrana apical. O I_{SC} foi adquirido digitalmente usando uma interface MP100A-CE e software AcqKnowledge (v3.2.6; BIOPAC Systems, Santa Barbara, CA).

Identificação de compostos de correção

O protocolo típico utiliza o gradiente de concentração Cl^- para membrana apical basolateral. Para configurar este gradiente, foi utilizado ringer normal na membrana basolateral, enquanto o NaCl apical foi substituído por gluconato de sódio equimolar (titulado para pH 7,4 com NaOH) para dar um grande gradiente de concentração Cl^- através do epitélio. Todas as experiências foram realizadas com monocamadas intactas. Para ativar completamente $\Delta\text{F508-CFTR}$, foram aplicados forskolina (10 μM) e o inibidor de PDE, IBMX (100 μM), seguindo-se a adição do potenciador de CFTR, a genisteína (50 μM).

Como observado em outros tipos de células, incubação a baixas temperaturas de células DRF que expressam estavelmente $\Delta\text{F508-CFTR}$ aumenta a densidade funcional de CFTR na membrana plasmática. Para determinar a atividade dos compostos de correção, as células foram incubadas com 10 μM do composto de teste durante 24 horas a 37°C e foram subsequentemente lavadas 3X antes da gravação. O cAMP e I_{SC} mediada por genisteína em células tratadas com composto foram normalizados para a 27°C e 37°C e os controles expressos como atividade percentual. A pré-incubação das células com o composto de correção aumentou significativamente o cAMP e I_{SC} mediada por genisteína em comparação com os controles a 37°C.

Identificação de compostos potenciadores

Utilizou-se um protocolo típico para o gradiente de concentração Cl^- para membrana apical basolateral. Para configurar este gradiente, foi utilizado ringer normal na membrana basolateral e foi permeabilizada com nistatina (360 $\mu\text{g/ml}$), ao passo que NaCl apical foi substituído por gluconato de sódio equimolar (titulado para pH 7,4 com NaOH) para dar uma grande concentração de gradiente Cl^- através do epitélio. Todas as experiências foram realizadas 30 min após permeabilização com nistatina. Forscolina (10 μM) e todos os compostos de teste foram adicionados a ambos os lados das inserções de cultura de células. A eficácia dos potenciadores putativos $\Delta\text{F508-CFTR}$ foi comparada com a do potenciador conhecido, genisteína.

Soluções

Solução basolateral: (em mM) NaCl (135), CaCl_2 (1,2), MgCl_2 (1,2), K_2HPO_4 (2,4), KHPO_4 (0,6), ácido etanossulfônico de N-2-hidroxietilpiperazina-N'-2 (HEPES) (10), e dextrose (10). A solução foi titulada até pH 7,4 com NaOH.

Solução apical: Igual a solução basolateral com NaCl substituído com gluconato de Na (135).

Cultura celular

Células epiteliais de rato Fisher (FRT), que expressam $\Delta\text{F508-CFTR}$ ($\text{FRT}^{\Delta\text{F508-CFTR}}$) foram utilizadas para experiências em câmaras Ussing para os moduladores $\Delta\text{F508-CFTR}$ putativos identificados a partir dos nossos ensaios óticos. As células foram cultivadas em inserções de cultura de células

Costar Snapwell e cultivadas durante cinco dias a 37°C e 5% de CO₂ em meio F-12 Coon de Ham modificado suplementado com 5% de soro fetal de vitelo, 100 U/ml de penicilina, e 100 µg/ml de estreptomicina. Antes de ser utilizado para caracterizar a atividade dos compostos potenciadores, as células foram incubadas a 27°C durante 16-48 horas para corrigir a ΔF508-CFTR. Para determinar a atividade dos compostos de correção, as células foram incubadas a 27°C ou 37°C com e sem os compostos durante 24 horas.

2. Registos de células inteiras

O ΔF508-CFTR macroscópico atual (I_{F508}) em células NIH3T3 com temperatura e corrigidas com compostos de teste expressando estavelmente ΔF508-CFTR foram monitorizadas usando o registo de célula inteira perfurada-adesiva. Resumidamente, os registos de tensão-grampo de I_{F508} foram realizados à temperatura ambiente, utilizando um amplificador de adesivo-grampo Axopatch 200B (Axon Instruments, Inc. Foster City, CA). Todas as gravações foram adquiridas com uma frequência de amostragem de 10 kHz e passagem baixa filtrada a 1 kHz. As pipetas tinham uma resistência de 5-6 mohms quando cheias com a solução intracelular. Sob estas condições de gravação, a reversão do potencial calculado para Cl⁻ (E_{Cl}) à temperatura ambiente era -28 mV. Todas as gravações tinham um selo de resistência > 20 GΩ e uma resistência em série de <15 mohms. Geração de impulsos, aquisição de dados e análise foram realizadas utilizando um PC equipado com uma interface Digidata 1320 A/D em conjunto com Clampex 8 (Axon Instruments Inc.). O banho continha <250 µl de solução salina e foi continuamente perfundido a uma taxa de 2 ml/min, utilizando um sistema de perfusão conduzido pela gravidade.

Identificação de compostos de correção

Para determinar a atividade dos compostos de correção, para aumentar a densidade funcional da $\Delta F508$ -CFTR na membrana do plasma, utilizaram-se as técnicas de gravação perfurada-adesiva anteriormente descritas para medir a densidade de corrente a seguir ao tratamento de 24 horas com os compostos de correção. Para ativar completamente $\Delta F508$ -CFTR, 10 μM de forskolina e 20 μM genisteína foram adicionados às células. Sob as nossas condições de gravação, a densidade de corrente a seguir à incubação de 24 horas a 27°C foi mais elevada do que a observada após incubação de 24 horas a 37°C. Estes resultados são consistentes com os efeitos conhecidos da baixa temperatura de incubação sobre a densidade de $\Delta F508$ -CFTR na membrana plasmática. Para determinar os efeitos dos compostos de correção de CFTR na densidade de corrente, as células foram incubadas com 10 μM do composto de teste durante 24 horas a 37°C e a densidade de corrente foi comparada com (% de atividade) a 27°C e controlos de 37°C. Antes de gravar, as células foram lavadas 3x com meio de registo extracelular para remover qualquer composto de ensaio restante. A pré-incubação com 10 μM dos compostos de correção aumentou significativamente a cAMP e a genisteína dependente da corrente em comparação com os controlos a 37°C.

Identificação de compostos potenciadores

A capacidade de potenciadores $\Delta F508$ -CFTR para aumentar a corrente Cl^- macroscópica de $\Delta F508$ -CFTR (I_{F508}) em células NIH3T3 expressando estavelmente $\Delta F508$ -CFTR também foi investigado usando técnicas de gravação perfurada-adesiva. Os potenciadores identificados a partir dos ensaios óticos evocaram um aumento dependente da dose em I_{F508} com potência e eficácia semelhantes observadas nos ensaios óticos. Em todas as células examinadas, o potencial de inversão, antes

e durante a aplicação do potenciador era cerca de -30 mV, o qual é calculado a E_{Cl} (-28 mV).

Soluções

Solução intracelular: (em mM) Cs-aspartato (90), CsCl (50), $MgCl_2$ (1), HEPES (10), e 240 $\mu g/mL$ de anfotericina-B (pH ajustado a 7,35 com CsOH).

Solução extracelular: (em mM) N-metil-D-glucamina (NMDG)-Cl (150), $MgCl_2$ (2), $CaCl_2$ (2), HEPES (10) (pH ajustado para 7,35 com HCl).

Cultura celular

Fibroblastos de ratinho NIH3T3 expressando estavelmente $\Delta F508$ -CFTR são utilizados para gravações de células inteiras. As células são mantidas a 37°C em 5% de CO_2 e 90% de humidade no meio de Eagle modificado por Dulbecco suplementado com 2 mM de glutamina, 10% de soro fetal bovino, 1 X NEAA, β -ME, 1 X pen/strep, e 25 mM de HEPES em frascos de cultura de 175 cm^2 . Para as gravações de células inteiras, 2500 - 5000 as células foram semeadas em lamelas de vidro com revestidas poli-L-lisina e cultivadas durante 24 - 48 horas a 27°C antes da sua utilização para testar a atividade de potenciadores; e incubadas com ou sem o composto de correção a 37°C para a medição da atividade dos corretores.

3. Gravações de canal único

As atividades de um único canal de $\Delta F508$ -CFTR com a temperatura corrigida expressa estavelmente em células NIH3T3 e as atividades dos compostos potenciadores foram

observadas utilizando um adesivo de membrana interna. Resumidamente, as gravações de voltagem-grampo de atividade de canal único foram realizadas à temperatura ambiente com um amplificador de adesivo-grampo Axopatch 200B (Axon Instruments Inc.). Todas as gravações foram adquiridas com uma frequência de amostragem de 10 kHz e passagem em baixo filtrada em 400 Hz. Pipetas de Patch foram fabricadas a partir de vidro da Corning Kovar Sealing #7052 (World Precision Instruments, Inc., Sarasota, FL) e tinham uma resistência de 5-8 mohms quando preenchidas com a solução extracelular. O $\Delta F508$ -CFTR foi ativado após excisão, pela adição de 1 mM de Mg-ATP, e 75 nM de cAMP da subunidade catalítica dependente da proteína quinase (PKA; Promega Corp. Madison, WI). Após a atividade do canal estar estabilizada, o adesivo foi perfundido usando um sistema de microperfusão orientada pela gravidade. O fluxo de entrada foi colocado adjacente ao adesivo, resultando em troca da solução completa dentro de 1 - 2 segundos. Para manter a atividade de $\Delta F508$ -CFTR durante a perfusão rápida, foi adicionado o inibidor não específico de fosfatase F^- (NaF 10 mM) à solução do banho. Sob estas condições de gravação, a atividade do canal permaneceu constante durante todo o período de duração da gravação do adesivo (até 60 minutos). As correntes produzidas por carga positiva movendo-se das soluções intracelulares para extracelulares (ânions que se deslocam no sentido oposto) são mostrados como correntes positivas. O potencial da pipeta (V_p) foi mantido a 80 mV.

A atividade do canal foi analisada a partir de adesivos de membrana contendo ≤ 2 canais ativos. O número máximo de aberturas simultâneas determina o número de canais ativos durante o decurso de uma experiência. Para determinar a amplitude da corrente do canal único, os dados gravados a

partir de 120 seg de atividade $\Delta F508$ -CFTR foram filtrados "off-line" a 100 Hz e, em seguida, usados para construir todos os pontos da amplitude dos histogramas que foram equipados com funções multigaussian usando o software de análise Bio-Patch (Bio-Logic Comp. França). A corrente microscópica total e probabilidade de abertura (P_o) foram determinadas a partir de 120 segundos de atividade do canal. A P_o foi determinada utilizando o software Bio-Patch ou a partir da relação $P_o = I/i (N)$, onde I = média, i = a amplitude de um único canal de corrente e N = número de canais ativos no adesivo.

Soluções

Solução extracelular: (em mM) NMDG (150), ácido aspártico (150), $CaCl_2$ (5), $MgCl_2$ (2), e HEPES (10) (pH ajustado para 7,35 com base Tris).

Solução intracelular: (em mM) NMDG-Cl (150), $MgCl_2$ (2), EGTA (5), TES (10), e base Tris (14) (pH ajustado para 7,35 com HCl).

Cultura celular

Fibroblastos de ratinho NIH3T3 expressando estavelmente $\Delta F508$ -CFTR são utilizados para as gravações de adesivo-grampo das membranas excisados. As células são mantidas a 37°C em 5% de CO_2 e 90% de humidade no meio de Eagle modificado por Dulbecco suplementado com 2 mM de glutamina, 10% de soro fetal bovino, 1 X NEAA, β -ME, 1 X pen/strep, e 25 mM de HEPES em frascos de cultura de 175 cm². Para as gravações de canal único, 2500 - 5000 as células foram semeadas em lamelas de vidro revestidas com poli-L-lisina e cultivadas durante 24-48 horas a 27°C antes da utilização.

Os compostos da invenção são úteis como moduladores de transportadores da cassete de ligação de ATP. A Tabela 3 abaixo ilustra a CE50 e a eficácia relativa de certos exemplos da Tabela 1. Na Tabela 3, o composto n°. 433 é um composto de acordo com a invenção. Todos os outros compostos são compostos comparativos.

Na Tabela 3 a seguir, aplicam-se os seguintes significados:

EC50: significa "+++" <10 μ M; "++" significa entre 10 μ M e 25 μ M; "+" Significa entre 25 μ M e 60 μ m.

% Eficácia: "+" significa <25%; "++" significa entre 25% a 100%; "+++" significa > 100%.

Tabela 3

Cmpd #	EC50 (μ M)	% Activity
1	+++	++
2	+++	++
3	+++	++
4	+++	++
5	++	++
6	+++	+++
7	+	+
8	+++	++
9	+	+
11	+++	++
12	+++	++
13	+++	++
14	+++	++
15	++	++
16	+++	++

Cmpd #	EC50 (μ M)	% Activity
17	+++	++
20	+++	++
21	+	+
23	+++	++
24	+	+
25	++	++
26	+++	++
28	++	++
29	++	++
30	+++	++
31	+++	++

Cmpd #	EC50 (μ M)	% Activity
34	+++	++
36	+++	++
38	+++	++
39	++	++
40	+	+
41	+++	++
42	+++	++
43	+++	++
46	++	++
47	+++	++
48	+++	++
49	+++	++
50	+++	++

Cmpd #	EC50 (uM)	% Activity
52	+++	++
53	+	+
55	+	+
57	++	+++
58	+++	++
59	+++	+++
60	+++	++
61	+++	++
62	+++	++
63	+++	++
68	+++	++
69	+++	++
70	++	++
71	+++	++
72	+++	++
74	+	+
76	+++	++
78	+	+
79	+++	++
80	+++	++
81	+	+
82	+++	++
83	+++	++
84	+	+
85	+++	++
86	++	++
87	+++	++
88	+++	++
89	+	+
90	+++	++
91	+++	++
92	+++	++
93	+++	++
94	+++	++

Cmpd #	EC50 (uM)	% Activity
95	++	++
97	+++	++
98	+++	++
99	+++	++
101	+++	++
102	++	++
103	+++	+++
106	+	+
110	+	+
111	+++	++
114	+++	++
116	+++	++
117	+++	++
118	+++	++
119	+++	++
120	++	++
122	+	+
123	+++	++
125	++	++
126	+++	++
127	+++	++
128	+	+
129	++	++
131	+++	++
132	+	+
133	++	++
134	+++	++
135	+++	+++
136	+++	++
137	+++	++
138	+++	++
139	+++	++

Cmpd #	EC50 (uM)	% Activity
140	+++	++
141	++	++
142	+++	++
143	+++	++
144	+++	++
147	+++	++
149	++	++
150	+++	++
151	+++	++
153	+++	++
154	+	+
155	+	+
156	+++	++
157	+++	++
160	+++	++
161	+++	++
162	+	+
163	++	++
164	+++	++
165	+	+
166	+++	++
167	++	++
168	+	+
170	+	+
171	+++	++
172	+++	++
173	+	+
174	+++	++
176	+++	++
177	+++	+++
178	+++	++
179	+	+
180	+++	++
181	+++	++
182	+++	++

Cmpd #	EC50 (uM)	% Activity
185	+	+
189	+++	++
190	+++	++
192	+	+
193	++	++
194	+	+
195	+	+
196	+++	++
197	+	+
198	+++	++
199	+++	++
201	++	+
202	+++	++
205	+++	++
206	+++	++
208	+++	++
209	++	++
210	++	++
211	+++	++
212	+	+
213	+++	++
214	++	++
215	+++	++
218	+++	++
219	+	+
220	+++	++
221	+++	++
222	++	++
223	+++	++
224	+++	++
225	+++	++
226	+++	++
227	+	+

Cmpd #	EC50 (uM)	% Activity
228	+++	++
229	+++	++
231	+++	++
232	++	++
235	+++	++
236	+++	++
239	+++	++
240	+++	++
242	+++	++
243	++	++
245	+++	++
246	+++	++
247	+++	++
248	++	++
249	++	++
250	+	+
251	+++	++
252	++	++
253	+++	++
255	+++	++
257	+++	++
260	+++	++
261	+++	++
263	+++	++
264	++	++
265	+++	++
266	+++	++
267	+++	++
268	++	++
269	+++	++
271	+++	++

Cmpd #	EC50 (uM)	% Activity
272	++	++
275	++	++
276	++	++
277	+++	+++
278	+++	++
279	+++	++
281	+++	++
282	+++	++
283	+++	+++
285	+++	++
287	+++	++
288	+++	++
289	+++	++
290	+++	++
291	+++	++
292	+++	++
293	++	+++
295	+++	++
296	++	++
297	+++	++
298	+++	++
301	+	+
302	++	++
304	+++	++
305	+++	+++
306	+++	+++
307	+++	++
308	++	++
310	+++	++
311	+++	++
312	+++	++
313	+++	++
314	+++	++
315	+++	++

Cmpd #	EC50 (uM)	% Activity
316	++	++
317	+++	++
318	++	++
319	+++	++
321	+++	++
322	+++	++
323	+++	++
324	+++	++
325	+++	++
326	++	++
328	+	+
330	+++	++
331	+	+
332	+++	++
333	+++	++
335	+	+
336	+++	++
337	+++	++
340	+++	++
341	+++	++
344	+++	++
346	+++	++
348	+++	++
353	+++	++
354	+++	++
355	+++	++
356	+++	++
359	++	++
360	+++	++

Cmpd #	EC50 (uM)	% Activity
361	+++	+++
362	+++	++
363	+++	+++
365	++	++
366	+++	++
367	+++	++
368	+++	++
369	++	+
370	+++	++
371	+++	++
372	+++	++
378	++	++
379	++	++
380	+++	++
382	+++	++
384	+++	++
385	+++	++
387	+++	++
388	+++	++
389	+++	++
390	+	+
391	+++	++
392	+	+
393	+++	++
394	+	+
395	+++	++
396	++	++
397	+++	++
398	++	++
399	+++	++
400	+	+
401	+++	++
402	+++	+
403	+++	++

Cmpd #	EC50 (uM)	% Activity
405	+++	++
407	+++	++
408	+++	++
409	+++	++
410	+++	+++
411	+++	++
413	+++	++
415	+++	++
416	+++	++
417	+++	++
418	++	++
419	+	+
420	+++	++
421	+++	++
424	+++	++
425	+++	++
426	+++	++
428	+++	++
429	+++	++
430	+++	++
431	++	++
432	+++	++
433	+++	++
434	+++	++
435	+++	++
436	+++	++
438	+++	++
439	+++	++
441	+++	++
442	+	+
444	+++	++
445	+++	+++
447	++	++
448	+++	++
449	+++	++

Cmpd #	EC50 (uM)	% Activity
450	++	++
451	+++	++
452	+++	++
453	+++	++
454	+	+
455	+++	++
456	+++	++
457	+	+
458	+++	++
459	+++	++
460	+++	++
461	+++	++

Cmpd #	EC50 (uM)	% Activity
462	+++	++
463	+++	++
464	+++	++
465	+++	++
466	+++	++
468	+	+
469	+++	++
470	+++	++
471	+++	++
472	+++	++
473	++	++

Cmpd #	EC50 (uM)	% Activity
476	+++	++
477	+	+
480	+	+
483	+++	++
484	+++	++
485	+++	++

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de N-(5-hidroxi-2,4-di-terc-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.
2. Composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com a reivindicação 1 e um veículo farmaceuticamente aceitável ou um adjuvante.