

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

(21) **PI0622285-4 A2**

(22) Data de Depósito: 27/03/2006
(43) Data da Publicação: 16/08/2011
(RPI 2119)



★ B R P I 0 6 2 2 2 8 5 A 2 ★

(51) Int.Cl.:

A61K 31/517 2006.01
A61K 31/4709 2006.01
C07D 401/00 2006.01
C07D 403/00 2006.01
C07D 413/00 2006.01
C07D 417/00 2006.01
C07D 419/00 2006.01

(54) Título: **COMPOSTOS APREFEIÇOADOS FARMACOCINETICAMENTE**

(30) Prioridade Unionista: 25/03/2005 US 60/665,165

(73) Titular(es): Surface Logix, Inc.

(72) Inventor(es): BARTOLOZZI, ALESSANDRA, CAMPEBELL, STEWART, FOUDOULAKIS, HOPE, KIRK, BRIAN, RAM, SIYA, SWEETNAM, PAUL

(74) Procurador(es): ELIANE OTAVFIANO RAMOS

(86) Pedido Internacional: PCT US2006011271 de 27/03/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/105081 de 05/10/2006

(57) **Resumo:** COMPOSTOS APERFEIÇOADOS FARMACOCINETICAMENTE. A presente invenção refere-se a inibidores de ROCK1 e ROCK2 e métodos de modulação de propriedades farmacocinéticas e/ou farmacodinâmicas de tais compostos. Também são fornecidos métodos de inibição de ROCK1 e ROCK2 que são úteis para o tratamento de doenças.

COMPOSTOS APERFEIÇADOS FARMACOCINETICAMENTERequerimentos relacionados

O presente requerimento reivindica o benefício do
Requerimento de Patente Provisória Norte-americano nº
5 60/665.165, preenchido em 25 de março de 2005.

Antecedente da invenção

O desenvolvimento de um novo agente farmacêutico
requer otimização cuidadosa das propriedades químicas e
biológicas de um composto principal. Por exemplo, um
10 candidato à droga bem-sucedido deve ser seguro e eficaz
para seu uso pretendido. Além disso, o composto deve
possuir os perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos
desejados. Esse processo de desenvolvimento trabalhoso
geralmente requer testes abrangentes. Em muitos casos, o
15 processo para determinar o composto ideal pode requerer
preparo freqüente de milhares de compostos estruturalmente
similares.

Entre as propriedades que podem limitar a utilidade de
um agente farmacêutico em potencial está o grau no qual o
20 composto é complexado para as proteínas in vivo. Se um
percentual elevado do composto presente in vivo não for
especificamente ligado, por exemplo, por componentes
sangüíneos e plasma sangüíneo, haverá apenas uma quantidade
muito pequena de composto livre disponível para o tecido
25 desempenhar sua função terapêutica. Portanto, a ligação do
composto com várias proteínas e outros componentes de
plasma pode requerer uma dosagem grande inaceitável de
composto para atingir o efeito terapêutico desejado.

Abordagens tradicionais foram procuradas para alterar
30 as propriedades farmacocinéticas.

A cínase associada Rho é um regulador intracelular
principal de dinâmica citoesquelética e motilidade celular.
A cínase Rho regula vários destinos descendentes de RhoA
por meio de fosforilação, inclusive, por exemplo, cadeia

leve de miosina, a subunidade e a cínase LBVI 2 de ligação de fosfatase de cadeia leve de miosina. Nas células de músculo liso, a cínase Rho media a sensibilização de cálcio e a contração do músculo liso. A inibição dos blocos de cínase Rho 5-HT e do agonista fenileprina induziram à contração do músculo. Quando introduzida em células musculares não lisas, a cínase Rho induz à formação de fibra de estresse e é necessária para a transformação celular mediada por RhoA. A cínase Rho participa de vários processos celulares, inclusive, entre outros, ativação do sistema de transporte de troca Na/H, formação de fibra de estresse, ativação de aducina. A Rho cínase está envolvida em processos fisiológicos como vasoconstrição, constrição do músculo liso bronquial, proliferação do músculo liso vascular e da célula endotelial, agregação de plaqueta e outros.

A inibição de atividade de cínase Rho em modelos animais demonstrou vários benefícios de inibidores de cínase Rho para o tratamento de doenças humanas. Estes incluem modelos de doenças cardiovasculares como hipertensão, aterosclerose, restenose, hipertrofia cardíaca, hipertensão ocular, isquemia cerebral, vasospasmo, disfunção erétil peniana, doenças do sistema nervoso central como degeneração neural e lesão no cordão espinhal e em neoplasias em que a inibição de atividade de cínase Rho se mostrou inibidora de crescimento e metástase de célula de tumor, angiogênese, doenças trombóticas arteriais como agregação de plaqueta e agregação de leucócito, asma, regulação de pressão intraocular e ressorção do osso. A inibição de atividade de cínase Rho em pacientes tem benefícios de controle de vasospasmos cerebrais e isquemia, após hemorragia subaracnoídea.

Em mamíferos, a cínase Rho consiste em duas isoformas, ROCK1 (ROCK β ; p160-ROCK) e ROCK2 (ROCK α). A ROCK1 e a ROCK2

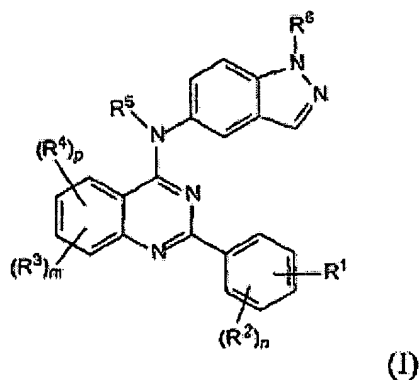
são expressadas de maneira diferencial e reguladas em tecidos específicos. Por exemplo, ROCK1 é expressada de modo ubíquo em níveis relativamente elevados, em que ROCK2 é preferencialmente expressada em tecidos cardíacos e cerebrais e de maneira específica do estágio de desenvolvimento. ROCK1 é um substrato para divisão por caspase-3 durante apoptose, enquanto ROCK2 não é. A calponina básica específica do músculo liso é fosforilada somente por ROCK2.

Além disso, as funções fisiológicas das proteínas parecem ser distintas. Por exemplo, um estudo recente que compara ROCK1/+camundongos haploinsuficientes com animais da mesma ninhada de tipo selvagem indicou que a ROCK1 é crítica para o desenvolvimento de fibrose cardíaca, mas não para hipertrofia, em resposta a várias condições patológicas e sugere que a sinalização de caminhos que conduzem à respostas hipertrófica e profibrótica do coração são distintos. Entretanto, a falta de inibidores específicos para ROCK1 ou ROCK2 impediu que suas respectivas funções fossem distintas.

Portanto, há a necessidade de inibidores de cínase específicos para ROCK, inclusive inibidores de cínase que inibam especificamente ROCK1 ou ROCK2.

Sumário da invenção

A presente invenção está relacionada a compostos da fórmula I



ou seu sal ou hidrato aceitável farmacêuticamente, em que:

R^1 é selecionado do grupo que consiste em aril, $-(CH_2)_Y-$
 $NR^{13}R^{14}$, $-X-R^{12}$, $-O-(CH_2)_Y-CO_2R^{12}$, $-O-(CH_2)_Y-C(=O)NR^{13}R^{14}$, $-O-(CH_2)_Y-$
 Y -heteroaril, $-O-(CH_2)_Y$ -cicloalquil, $-O-C(=O)-(CH_2)_Y-NR^{13}R^{14}$,
 5 $-O-(CH_2)_2-NR^{13}R^{14}$, $-NH-C(=O)-(CH_2)_Y-NR^{13}R^{14}$, $-NH-C(=O)-X-R^{15}$, $-$
 $NH-(CH_2)_Y-NR^{13}R^{14}$;

R^{12} é selecionado do grupo que consiste em C_1-C_6 alquil, $-(C_1-C_6$ alquil)- $O-(C_1-C_6$ alquil), $-(C_1-C_6$ alquil)- $NR^{16}R^{17}$, $-(C_1-C_6$ alquil)- $C(=O)NR^{16}R^{17}$, $-(C_1-C_6$ alquil)- $O-(C_1-C_6$ alquil)-
 10 $O-(C_1-C_6$ alquil), aril, aralquil, heteroaril, C_3-C_7 cicloalquil, uma árvore de anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um que pode ser substituído em um ou mais átomos de carbono por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo,
 15 C_1-C_6 alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoro alquil;

R^{13} e R^{14} são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C_1-C_8 alquil, C_2-C_8 alquenil, C_2-C_8 alquinil, $-(C_1-C_6$ alquil)- $O-(C_1-C_6$ alquil), $-(C_1-C_6$ alquil)- $NR^{16}R^{17}$, $-(C_1-C_6$ alquil)- $C(=O)NR^{16}R^{17}$, aril, aralquil, heteroaril, C_3-C_7 cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um pode ser substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 , alquenil,
 20 C_3-C_7 cicloalquil, C_1-C_6 alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoro alquil;

ou R^{13} e R^{14} podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 , alquenil, C_1-C_6 alcóxi, C_3-C_7 cicloalquil, oxo, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoro alquil;
 30 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 , alquenil, C_1-C_6 alcóxi, C_3-C_7 cicloalquil, oxo, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoro alquil;

X é selecionado de uma ligação co-valente, O, NH, e C_1-C_6 alquil;

R^{15} é selecionado do grupo que consiste em H, aril, heteroaril, C_3 - C_7 cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1 - C_6 alquil, C_2 - C_6 , alquenil, C_1 - C_6 alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C_1 - C_3 perfluoro alquil,

ou R^{15} é selecionado de $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-NR^{16}R^{17}$, $-CO_2R^{18}$, $-O-(CH_2)_x-CO_2R^{18}$ e $-C(=O)NR^{16}R^{17}$;

R^{16} e R^{17} são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C_1 - C_8 alquil, C_2 - C_8 alquenil, C_1 - C_8 alquinil, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, aril, aralquil, heteroaril, C_3 - C_7 cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1 - C_6 alquil, C_2 - C_6 , alquenil, C_1 - C_6 alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C_1 - C_3 perfluoro alquil;

ou R^{16} e R^{17} podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1 - C_6 alquil, C_2 - C_6 , alquenil, C_1 - C_6 alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C_1 - C_3 perfluoro alquil;

R^{18} é selecionado do grupo que consiste em H, aril, aralquil, heteroaril, C_1 - C_6 alquil, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-NR^{16}R^{17}$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, sendo que cada um pode ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1 - C_6 alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C_1 - C_3 perfluoroalquil;

x é selecionado de 0 a 6;

y é selecionado de 0 a 6;

z é selecionado de 2 a 6;

cada R^2 é selecionado independentemente do grupo que consiste em alquil inferior, CN, halo, hidróxi, alcóxi inferior, amino e perfluoro alquil inferior;

5 cada R^3 é selecionado independentemente do grupo que consiste em alquil inferior, CN, halo, hidróxi, alcóxi inferior, amino e perfluoro alquil inferior;

R^4 é selecionado de $-(CH_2)_a-NR^{43}R^{44}$, $-Y-R^{42}$, $-O-(CH_2)_a-CO_2R^{42}$, $-O-(CH_2)_a-C(=O)NR^{43}R^{44}$, $-O-(CH_2)_a$ -heteroaril, $-O-(CH_2)_a$ -

10 cicloalquil, $-O-C(=O)-(CH_2)_a-NR^{43}R^{44}$, $-O-(CH_2)_c-NR^{43}R^{44}$, $-NH-C(=O)-(CH_2)_a-NR^{43}R^{44}$, $-NH-C(=O)-Y-R^{45}$, $-NH-C(=O)-(CH_2)_a-NR^{43}R^{44}$;

R^{42} é selecionado do grupo que consiste em C_1-C_6 alquil, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-NR^{46}R^{47}$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-C(=O)NR^{46}R^{47}$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6$

15 alquil), sendo que cada um pode ser opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoro alquil;

R^{43} e R^{44} são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C_1-C_8 alquil, C_2-C_8 alquenil, C_1-C_8 alquinil, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-NR^{46}R^{47}$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-C(=O)NR^{46}R^{47}$, aril, aralquil, heteroaril, C_3-C_7 cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, sendo que cada um pode ser

25 opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 , alquenil, C_3-C_7 cicloalquil, C_1-C_6 alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoro alquil;

ou R^{43} e R^{44} podem ser usados juntos de um anel
30 heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 , alquenil, C_1-C_6 alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoro alquil;

Y é selecionado de uma ligação co-valente, O, NH, e C₁-C₆ alquil;

R⁴⁵ é selecionado do grupo que consiste em H, aril -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR¹⁶R¹⁷, -CO₂R¹⁸, -
 5 O-(CH₂)_b-CO₂R¹⁸ e -C(=O)NR⁴⁶R⁴⁷;

R⁴⁶ e R⁴⁷ são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₁-C₈ alquinil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze
 10 membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

15 ou R⁴⁶ e R⁴⁷ podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino,
 20 ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

R⁴⁸ é selecionado do grupo que consiste em H, aril, aralquil, heteroaril, C₁-C₆ alquil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR⁴⁶R⁴⁷, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), sendo que cada um pode ser
 25 opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoroalquil;

a é selecionado de 0 a 6;

b é selecionado de 0 a 6;

30 c é selecionado de 2 a 6;

R⁵ é selecionado do grupo que consiste em H, C₁-C₆ alquil, -(CH₂)_d-C(=O)-NR⁵³R⁵⁴ -C(=O)-(CH₂)_d-NR⁵³R⁵⁴, -C(=O)-X-R⁵⁵ e -C(=O)-(CH₂)_d-NR⁵³R⁵⁴;

R⁵³ e R⁵⁴ são selecionados independentemente do grupo que

consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₂-C₈ alquinil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR⁵⁶R⁵⁷, -(C₁-C₆ alquil)-C(=O)NR⁵⁶R⁵⁷, aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros

5 que contém até 3 heteroátomos, sendo que cada um pode ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₃-C₇ cicloalquil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

10 ou R⁵³ e R⁵⁴ podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, C₃-C₇ cicloalquil,

15 oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

R⁵⁵ é selecionado do grupo que consiste em H, aril, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR⁵⁶R⁵⁷, -CO₂R⁵⁸, -O-(CH₂)_e-CO₂R⁵⁸ e -C(=O)NR⁵⁶R⁵⁷,

R⁵⁶ e R⁵⁷ são selecionados independentemente do grupo que

20 consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₁-C₈ alquinil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, sendo que cada um pode ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes

25 selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

ou R⁵⁶ e R⁵⁷ podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3

30 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

R⁵⁸ é selecionado do grupo que consiste em H, aril,

aralquil, heteroaril, C₁-C₆ alquil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR⁵⁶R⁵⁷, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), sendo que cada um pode ser
 5 opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoroalquil;
 d é selecionado de 0 a 6;
 e é selecionado de 0 a 6;
 R⁶ é selecionado do grupo que consiste em H, C₁-C₆ alquil, -
 10 (CH₂)_r-C(=O)-NR⁶³R⁶⁴, -C(=O)-(CH₂)_r-NR⁶³R⁶⁴, -C(=O)-X-R⁶⁵ e -C(=O)-(CH₂)_r-NR⁶³R⁶⁴;
 R⁶³ e R⁶⁴ são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₂-C₈ alquinil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR⁶⁶R⁶⁷, -(C₁-
 15 C₆ alquil)-C(=O)NR⁶⁶R⁶⁷, aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, sendo que cada um pode ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆,
 20 alquenil, C₃-C₇ cicloalquil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;
 ou R⁶³ e R⁶⁴ podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3
 25 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, C₃-C₇ cicloalquil, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;
 R⁶⁵ é selecionado do grupo que consiste em H, aril, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR⁶⁶R⁶⁷, -CO₂R⁶⁸, -O-
 30 (CH₂)_s-CO₂R⁶⁸ e -C(=O)NR⁶⁶R⁶⁷,
 R⁶⁶ e R⁶⁷ são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₁-C₈ alquinil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze

membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser
 opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes
 selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆,
 alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃
 5 perfluoro alquil;

ou R⁶⁶ e R⁶⁷ podem ser usados juntos de um anel
 heterocíclico com três a doze membros com até 3
 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3
 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆
 10 alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino,
 ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

R⁶⁸ é selecionado do grupo que consiste em H, aril,
 aralquil, heteroaril, C₁-C₆ alquil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆
 alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR⁶⁶R⁶⁷, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆
 15 alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), sendo que cada um pode ser
 opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes
 selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alcóxi,
 hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoroalquil;

r é selecionado de 0 a 6;

20 s é selecionado de 0 a 6;

n é selecionado de 0 a 4;

m é selecionado de 0 a 3; e

p é selecionado de 0 e 1.

A presente invenção inclui composições farmacêuticas
 25 que consistem nos compostos da invenção e em um portador
 e/ou diluente aceitável farmacêuticamente.

A presente invenção inclui composições farmacêuticas
 que consistem em um composto consideravelmente puro da
 invenção, ou um sal aceitável farmacêuticamente,
 30 estereoisômero ou seu hidrato e um excipiente e/ou diluente
 aceitável farmacêuticamente.

Descrição dos desenhos

A figura 1 mostra vários compostos que representam a
 representação da presente invenção.

A figura 2 mostra vários compostos que representam a representação da presente invenção.

A figura 3 mostra vários compostos que representam a representação da presente invenção.

5 A figura 4 mostra vários compostos que representam a representação da presente invenção.

A figura 5 mostra vários compostos que representam a representação da presente invenção.

10 A figura 6 mostra vários compostos que representam a representação da presente invenção.

A figura 7 mostra vários compostos que representam a representação da presente invenção.

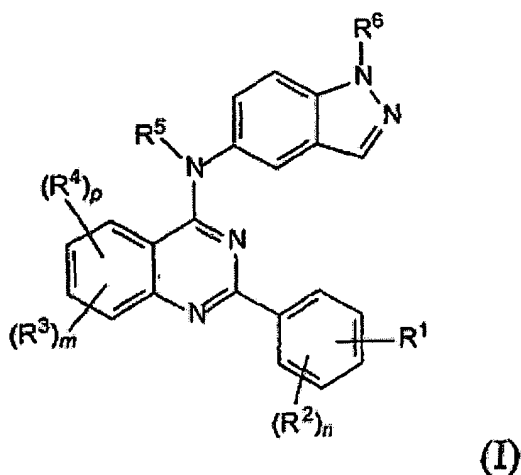
A figura 8 mostra vários compostos que representam a representação da presente invenção.

15 A figura 9 mostra vários compostos que representam a representação da presente invenção.

A figura 10 representa a inibição específica de ROCK2 pelo composto do Exemplo 82. A inibição é comparada a Y27632, que inibe ROCK1 e ROCK2 e também PKC.

20 Descrição detalhada

A presente invenção está relacionada a compostos da fórmula I



ou seu sal ou hidrato aceitável farmacêuticamente, em que:

25 R^1 é selecionado do grupo que consiste em aril, $-(CH_2)_y-$

NR¹³R¹⁴, -X-R¹², -O-(CH₂)_y-CO₂R¹², -O-(CH₂)_y-C(=O)NR¹³R¹⁴, -O-(CH₂)_y-heteroaril, -O-(CH₂)_y-cicloalquil, -O-C(=O)-(CH₂)_yNR¹³R¹⁴, -O-(CH₂)_z-NR¹³R¹⁴, -NH-C(=O)-(CH₂)_y-NR¹³R¹⁴, -NH-C(=O)-X-R¹⁵, -NH-(CH₂)_y-NR¹³R¹⁴;

- 5 R¹² é selecionado do grupo que consiste em C₁-C₆ alquil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR¹⁶R¹⁷, -(C₁-C₆ alquil)-C(=O)NR¹⁶R¹⁷, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, uma árvore de anel heterocíclico de três a
- 10 doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um que pode ser substituído em um ou mais átomos de carbono por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;
- 15 R¹³ e R¹⁴ são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₂-C₈ alquinil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR¹⁶R¹⁷, -(C₁-C₆ alquil)-C(=O)NR¹⁶R¹⁷, aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze
- 20 membros que contém até 3 heteroátomos, cada um pode ser substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₃-C₇ cicloalquil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;
- 25 ou R¹³ e R¹⁴ podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, C₃-C₇ cicloalquil,
- 30 oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;
- cada X é selecionado de uma ligação co-valente, O, NH, e C₁-C₆ alquil;
- R¹⁵ é selecionado do grupo que consiste em H, aril, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de

três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil,

ou R¹⁵ é selecionado de -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR¹⁶R¹⁷, -CO₂R¹⁸, -O-(CH₂)_x-CO₂R¹⁸ e -C(=O)NR¹⁶R¹⁷;

R¹⁶ e R¹⁷ são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₁-C₈ alquinil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes

selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

ou R¹⁶ e R¹⁷ podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

R¹⁸ é selecionado do grupo que consiste em H, aril, aralquil, heteroaril, C₁-C₆ alquil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR¹⁶R¹⁷, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), sendo que cada um pode ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoroalquil;

x é selecionado de 0 a 6;

y é selecionado de 0 a 6;

z é selecionado de 2 a 6;

cada R² é selecionado independentemente do grupo que

consiste em alquil inferior, CN, halo, hidróxi, alcóxi inferior, amino e perfluoro alquil inferior;

cada R^3 é selecionado independentemente do grupo que consiste em alquil inferior, CN, halo, hidróxi, alcóxi

5 inferior, amino e perfluoro alquil inferior;

R^4 é selecionado de $-(CH_2)_a-NR^{43}R^{44}$, $-Y-R^{42}$, $-O-(CH_2)_a-CO_2R^{42}$, $-O-(CH_2)_a-C(=O)NR^{43}R^{44}$, $-O-(CH_2)_a$ -heteroaril, $-O-(CH_2)_a$ -cicloalquil, $-O-C(=O)-(CH_2)_a-NR^{43}R^{44}$, $-O-(CH_2)_e-NR^{43}R^{44}$, $-NH-C(=O)-(CH_2)_a-NR^{43}R^{44}$, $-NH-C(=O)-Y-R^{45}$, $-NH-C(=O)-(CH_2)_a-NR^{43}R^{44}$;

10 R^{42} é selecionado do grupo que consiste em C_1-C_6 alquil, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-NR^{46}R^{47}$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-C(=O)NR^{46}R^{47}$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, sendo que cada um pode ser opcionalmente substituí

15 selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoro alquil;

R^{43} e R^{44} são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C_1-C_8 alquil, C_2-C_8 alquenil, C_1-C_8 alquinil, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-NR^{46}R^{47}$, $-(C_1-$

20 $C_6 \text{ alquil})-C(=O)NR^{46}R^{47}$, aril, aralquil, heteroaril, C_3-C_7 cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, sendo que cada um pode ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes

25 selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 , alquenil, C_3-C_7 cicloalquil, C_1-C_6 alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoro alquil;

ou R^{43} e R^{44} podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3

30 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 , alquenil, C_1-C_6 alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoro alquil;

Y é selecionado de uma ligação co-valente, O, NH, e C_1-C_6 alquil;

R^{45} é selecionado do grupo que consiste em H, aril $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-NR^{16}R^{17}$, $-CO_2R^{18}$, $-O-(CH_2)_b-CO_2R^{18}$ e $-C(=O)NR^{46}R^{47}$;

R^{46} e R^{47} são selecionados independentemente do grupo que
 5 consiste em H, C_1-C_8 alquil, C_2-C_8 alquenil, C_1-C_8 alquinil, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, aril, aralquil, heteroaril, C_3-C_7 cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser
 10 opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 , alquenil, C_1-C_6 alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoro alquil;

ou R^{46} e R^{47} podem ser usados juntos de um anel
 15 heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 , alquenil, C_1-C_6 alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoro alquil;

R^{48} é selecionado do grupo que consiste em H, aril,
 20 aralquil, heteroaril, C_1-C_6 alquil, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-NR^{46}R^{47}$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, sendo que cada um pode ser
 25 opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoroalquil;

a é selecionado de 0 a 6;

b é selecionado de 0 a 6;

c é selecionado de 2 a 6;

R^5 é selecionado do grupo que consiste em H, C_1-C_6 alquil, $-(CH_2)_d-C(=O)-NR^{53}R^{54}$, $-C(=O)-(CH_2)_d-NR^{53}R^{54}$, $-C(=O)-X-R^{55}$ e $-C(=O)-(CH_2)_d-NR^{53}R^{54}$;

R^{53} e R^{54} são selecionados independentemente do grupo que
 30 consiste em H, C_1-C_8 alquil, C_2-C_8 alquenil, C_2-C_8 alquinil, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-NR^{56}R^{57}$, $-$

(C₁-C₆ alquil)-C(=O)NR⁵⁶R⁵⁷, aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um pode ser substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₃-C₇ cicloalquil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

ou R⁵³ e R⁵⁴ podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, C₃-C₇ cicloalquil, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

R⁵⁵ é selecionado do grupo que consiste em H, aril, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR⁵⁶R⁵⁷, -CO₂R⁵⁸, -O-(CH₂)_e-CO₂R⁵⁸ e -C(=O)NR⁵⁶R⁵⁷,

R⁵⁶ e R⁵⁷ são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₁-C₈ alquinil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

ou R⁵⁶ e R⁵⁷ podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

R⁵⁸ é selecionado do grupo que consiste em H, aril, aralquil, heteroaril, C₁-C₆ alquil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR⁵⁶R⁵⁷, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆

alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), sendo que cada um pode ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoroalquil;

5 d é selecionado de 0 a 6;

e é selecionado de 0 a 6;

R⁶ é selecionado do grupo que consiste em H, C₁-C₆ alquil, -
(CH₂)_r-C(=O)-NR⁶³R⁶⁴, -C(=O)-(CH₂)_r-NR⁶³R⁶⁴, -C(=O)-X-R⁶⁵ e -
C(=O)-(CH₂)_r-NR⁶³R⁶⁴;

10 R⁶³ e R⁶⁴ são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₂-C₈ alquinil, -
(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR⁶⁶R⁶⁷, -(C₁-
C₆ alquil)-C(=O)NR⁶⁶R⁶⁷, aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros
15 que contém até 3 heteroátomos, sendo que cada um pode ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₃-C₇ cicloalquil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

20 ou R⁶³ e R⁶⁴ podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, C₃-C₇ cicloalquil, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

25 R⁶⁵ é selecionado do grupo que consiste em H, aril, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR⁶⁶R⁶⁷, -CO₂R⁶⁸, -O-(CH₂)_s-CO₂R⁶⁸ e -C(=O)NR⁶⁶R⁶⁷,

30 R⁶⁶ e R⁶⁷ são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₁-C₈ alquinil, -
(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes

selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

ou R⁶⁶ e R⁶⁷ podem ser usados juntos de um anel

5 heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

10 R⁶⁸ é selecionado do grupo que consiste em H, aril, aralquil, heteroaril, C₁-C₆ alquil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR⁶⁶R⁶⁷, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), sendo que cada um pode ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes
15 selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoroalquil;

r é selecionado de 0 a 6;

s é selecionado de 0 a 6;

n é selecionado de 0 a 4;

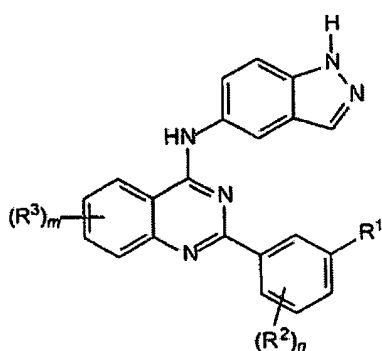
20 m é selecionado de 0 a 3; e

p é selecionado de 0 e 1.

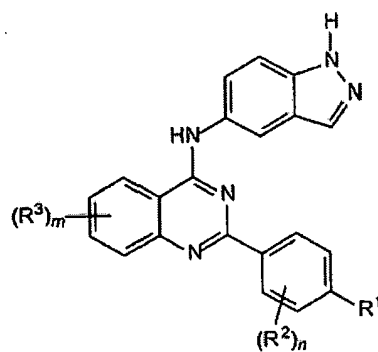
Nas representações preferenciais da invenção, R¹ é selecionado para ser -O-(CH₂)_yC(=O)NR¹³R¹⁴ ou -NH-C(=O)-(CH₂)_yNR¹³R¹⁴.

25 Nas representações preferenciais da invenção, R⁴ e R⁵ são selecionados independentemente de H e alquil e, mais preferencialmente, H.

Em uma representação preferida da presente invenção, é fornecido um composto da fórmula II ou III:



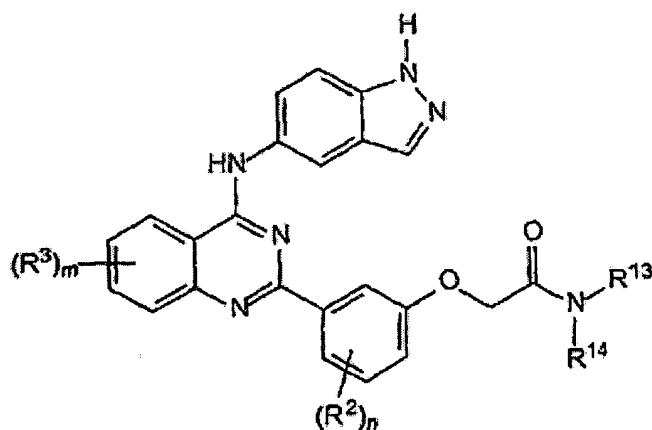
(II)



(III)

ou seu sal ou hidrato aceitável farmacêuticamente, em que R^1 , R^2 , R^3 , n e m são de acordo com o composto da fórmula I.

Em uma representação preferencial da presente
5 invenção, é fornecido um composto da fórmula IV,

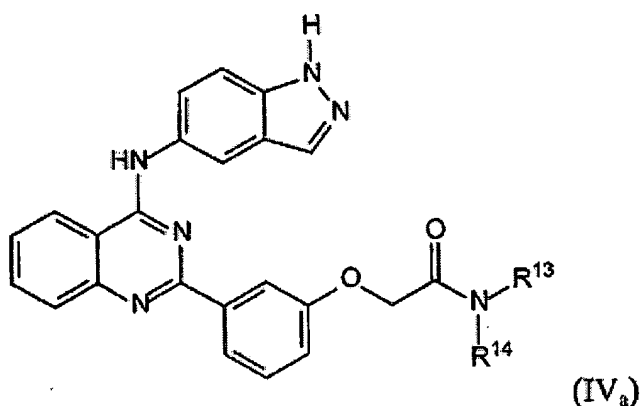


(IV)

ou seu sal ou hidrato aceitável farmacêuticamente, em que:
 R^{13} e R^{14} são selecionados independentemente do grupo que
consiste em H, C_1-C_8 alquil, C_2-C_8 alquenil, C_2-C_8 alquinil,
10 $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-NR^{16}R^{17}$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-C(=O)NR^{16}R^{17}$, aril, aralquil, heteroaril, C_3-C_7 cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze
membros que contém até 3 heteroátomos, cada um pode ser
substituído por 1 a 3 substituintes selecionados
15 independentemente de halo, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 , alquenil, C_3-C_7 cicloalquil, C_1-C_6 alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoro alquil;
ou R^{13} e R^{14} podem ser usados juntos de um anel
heterocíclico com três a doze membros com até 3

heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, C₃-C₇ cicloalquil, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil; X é
 5 selecionado de uma ligação co-valente, O, NH e C₁-C₆ alquil; R¹⁶ e R¹⁷ são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₁-C₈ alquinil, - (C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze
 10 membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;
 15 ou R¹⁶ e R¹⁷ podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;
 20 cada R² é selecionado independentemente do grupo que consiste em alquil inferior, CN, halo, hidróxi, alcóxi inferior, amino e perfluoro alquil inferior; cada R³ é selecionado independentemente do grupo que
 25 consiste em alquil inferior, CN, halo, hidróxi, alcóxi inferior, amino e perfluoro alquil inferior;
 n é selecionado de 0 a 4; e
 m é selecionado de 0 a 3.

Em uma representação preferencial da presente
 30 invenção, é fornecido um composto da fórmula IV_a:



ou seu sal ou hidrato aceitável farmaceuticamente, em que:

R^{13} e R^{14} são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C_1-C_8 alquil, C_2-C_8 alquenil, C_2-C_8 alquinil,

5 $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-NR^{16}R^{17}$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-C(=O)NR^{16}R^{17}$, aril, aralquil, heteroaril, C_3-C_7 cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um pode ser substituído por 1 a 3 substituintes selecionados

10 independentemente de halo, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 , alquenil, C_3-C_7 cicloalquil, C_1-C_6 alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoro alquil;

ou R^{13} e R^{14} podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3

15 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 , alquenil, C_1-C_6 alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoro alquil;

R^{16} e R^{17} são selecionados independentemente do grupo que

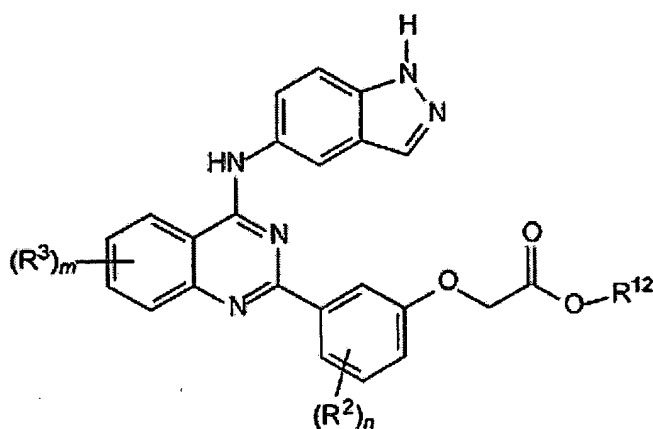
20 consiste em H, C_1-C_8 alquil, C_2-C_8 alquenil, C_1-C_8 alquinil, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, aril, aralquil, heteroaril, C_3-C_7 cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes

25 selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 , alquenil, C_1-C_6 alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3

perfluoro alquil;

ou R^{16} e R^{17} podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 , alquenil, C_1-C_6 alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoro alquil.

Em uma representação preferencial da presente invenção, é fornecido um composto da fórmula IV:



(V)

10

ou seu sal ou hidrato aceitável farmacologicamente, em que:

R^{12} é selecionado do grupo que consiste em C_1-C_6 alquil, - (C_1-C_6 alquil)-O-(C_1-C_6 alquil), -(C_1-C_6 alquil)-NR¹⁶R¹⁷, - (C_1-C_6 alquil)-C(=O)NR¹⁶R¹⁷, -(C_1-C_6 alquil)-O-(C_1-C_6 alquil)-O-(C_1-C_6 alquil), aril, aralquil, heteroaril, C_3-C_7 cicloalquil, uma árvore de anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um que pode ser substituído em um ou mais átomos de carbono por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoro alquil;

15

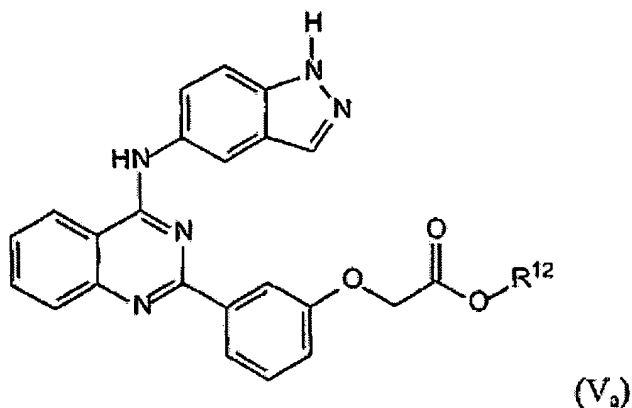
20

cada R^2 é selecionado independentemente do grupo que consiste em alquil inferior, CN, halo, hidróxi, alcóxi inferior, amino e perfluoro alquil inferior;

25 cada R^3 é selecionado independentemente do grupo que

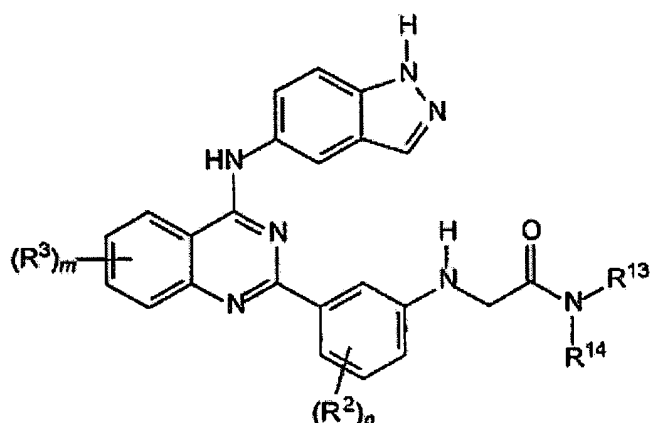
consiste em alquil inferior, CN, halo, hidróxi, alcóxi inferior, amino e perfluoro alquil inferior;
 n é selecionado de 0 a 4; e
 m é selecionado de 0 a 3.

5 Em uma representação preferencial da presente invenção, é fornecido um composto da fórmula V_a:



ou seu sal ou hidrato aceitável farmaceuticamente, em que:
 R¹² é selecionado do grupo que consiste em C₁-C₆ alquil, -
 10 (C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR¹⁶R¹⁷, -
 (C₁-C₆ alquil)-C(=O)NR¹⁶R¹⁷, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil)-
 O-(C₁-C₆ alquil), aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇
 cicloalquil, uma árvore de anel heterocíclico de três a
 15 pode ser substituído em um ou mais átomos de carbono por 1
 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo,
 C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro
 alquil;

Em uma representação preferencial da presente
 20 invenção, é fornecido um composto da fórmula VI:



(VI)

ou seu sal ou hidrato aceitável farmacêuticamente, em que:

R¹³ e R¹⁴ são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₂-C₈ alquinil,

5 -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR¹⁶R¹⁷, -(C₁-C₆ alquil)-C(=O)NR¹⁶R¹⁷, aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um pode ser substituído por 1 a 3 substituintes selecionados
10 independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₃-C₇ cicloalquil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

ou R¹³ e R¹⁴ podem ser usados juntos de um anel

15 heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, C₃-C₇ cicloalquil, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

R¹⁶ e R¹⁷ são selecionados independentemente do grupo que

20 consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₁-C₈ alquinil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze

membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes

25 selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆,

alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

ou R¹⁶ e R¹⁷ podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3

5 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

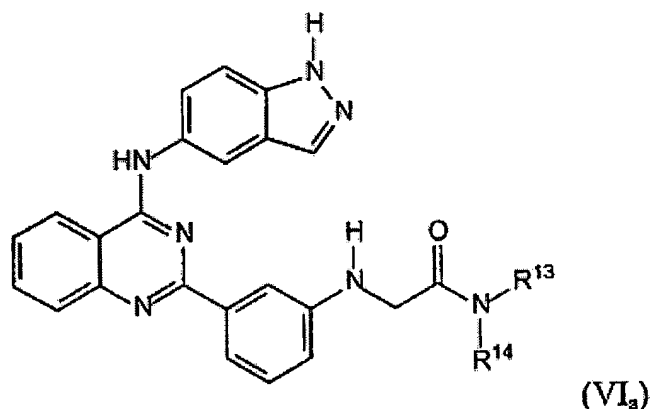
10 cada R² é selecionado independentemente do grupo que consiste em alquil inferior, CN, halo, hidróxi, alcóxi inferior, amino e perfluoro alquil inferior;

cada R³ é selecionado independentemente do grupo que consiste em alquil inferior, CN, halo, hidróxi, alcóxi inferior, amino e perfluoro alquil inferior;

15 n é selecionado de 0 a 4; e

m é selecionado de 0 a 3.

Em uma representação preferencial da presente invenção, é fornecido um composto da fórmula VI_a:



20 ou seu sal ou hidrato aceitável farmacêuticamente, em que:
R¹³ e R¹⁴ são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₂-C₈ alquinil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR¹⁶R¹⁷, -(C₁-C₆ alquil)-C(=O)NR¹⁶R¹⁷, aril, aralquil, heteroaril, C₃-
25 C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um pode ser

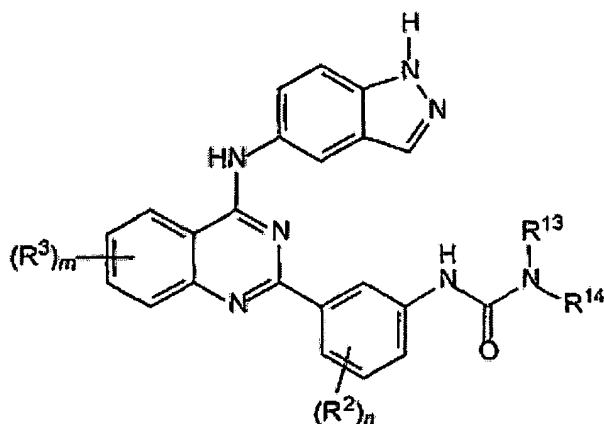
substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₃-C₇ cicloalquil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

5 ou R¹³ e R¹⁴ podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, C₃-C₇ cicloalquil, 10 oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

R¹⁶ e R¹⁷ são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₁-C₈ alquinil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze 15 membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

20 ou R¹⁶ e R¹⁷ podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino, 25 ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil.

Em uma representação preferencial da presente invenção, é fornecido um composto da fórmula VII:



(VII)

ou seu sal ou hidrato aceitável farmacêuticamente, em que:

R¹³ e R¹⁴ são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₂-C₈ alquinil,

5 -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR¹⁶R¹⁷, -(C₁-C₆ alquil)-C(=O)NR¹⁶R¹⁷, aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um pode ser substituído por 1 a 3 substituintes selecionados
10 independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₃-C₇ cicloalquil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

ou R¹³ e R¹⁴ podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3

15 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

R¹⁶ e R¹⁷ são selecionados independentemente do grupo que

20 consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₁-C₈ alquinil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes

25 selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆,

alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

ou R¹⁶ e R¹⁷ podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3

5 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

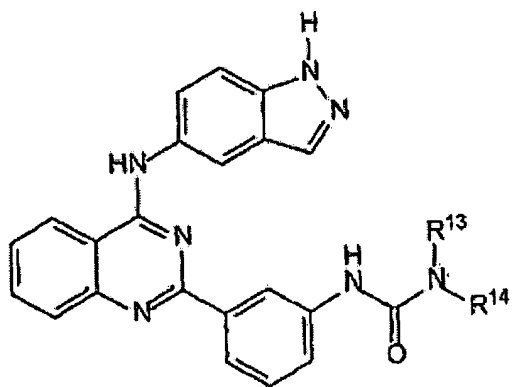
10 cada R² é selecionado independentemente do grupo que consiste em alquil inferior, CN, halo, hidróxi, alcóxi inferior, amino e perfluoro alquil inferior;

cada R³ é selecionado independentemente do grupo que consiste em alquil inferior, CN, halo, hidróxi, alcóxi inferior, amino e perfluoro alquil inferior;

15 n é selecionado de 0 a 4; e

m é selecionado de 0 a 3.

Em uma representação preferencial da presente invenção, é fornecido um composto da fórmula VII_a:



(VII_a)

20 ou seu sal ou hidrato aceitável farmacêuticamente, em que:

R¹³ e R¹⁴ são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₂-C₈ alquinil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR¹⁶R¹⁷, -(C₁-C₆ alquil)-C(=O)NR¹⁶R¹⁷, aril, aralquil, heteroaril, C₃-

25 C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um pode ser

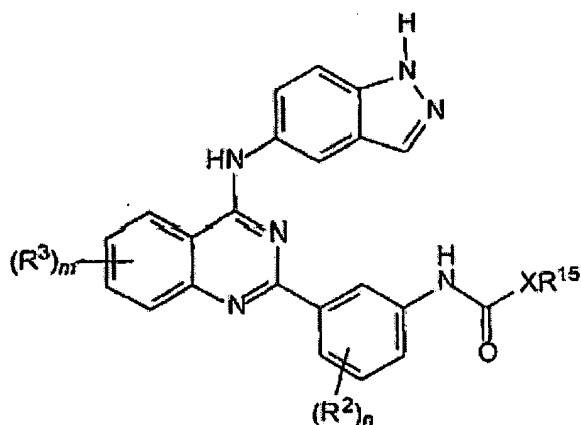
substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₃-C₇ cicloalquil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

5 ou R¹³ e R¹⁴ podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino,
10 ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

R¹⁶ e R¹⁷ são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₁-C₈ alquinil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze
15 membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

20 ou R¹⁶ e R¹⁷ podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino,
25 ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil.

Em uma representação preferencial da presente invenção, é fornecido um composto da fórmula VIII:



(VIII)

ou seu sal ou hidrato aceitável farmacêuticamente, em que:
X é selecionado de uma ligação co-valente, O, NH, e C₁-C₆ alquil;

- 5 R¹⁵ é selecionado do grupo que consiste em H, aril, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil,
- 10 ou R¹⁵ é selecionado de -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR¹⁶R¹⁷, -CO₂R¹⁸, -O-(CH₂)_x-CO₂R¹⁸ e -C(=O)NR¹⁶R¹⁷;
- 15 R¹⁶ e R¹⁷ são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₁-C₈ alquinil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser
- 20 opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;
- ou R¹⁶ e R¹⁷ podem ser usados juntos de um anel
- 25 heterocíclico com três a doze membros com até 3

heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

5 R¹⁸ é selecionado do grupo que consiste em H, aril, aralquil, heteroaril, C₁-C₆ alquil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR¹⁶R¹⁷, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), sendo que cada um pode ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes
10 selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoroalquil;

x é selecionado de 0 a 6,

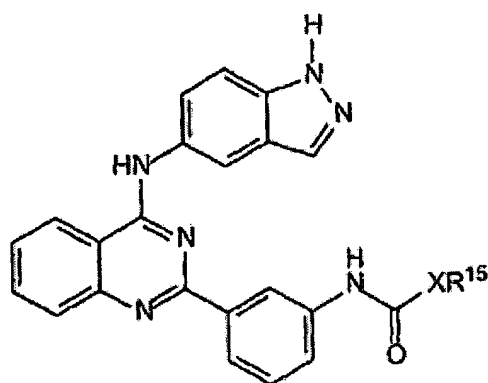
cada R² é selecionado independentemente do grupo que consiste em alquil inferior, CN, halo, hidróxi, alcóxi
15 inferior, amino e perfluoro alquil inferior;

cada R³ é selecionado independentemente do grupo que consiste em alquil inferior, CN, halo, hidróxi, alcóxi inferior, amino e perfluoro alquil inferior;

n é selecionado de 0 a 4; e

20 m é selecionado de 0 a 3.

Em uma representação preferencial da presente invenção, é fornecido um composto da fórmula VIII_a:



(VIII_a)

ou seu sal ou hidrato aceitável farmacêuticamente, em que:

25 X é selecionado de uma ligação co-valente, O, NH, e C₁-C₆ alquil;

R^{15} é selecionado do grupo que consiste em H, aril, heteroaril, C_3 - C_7 cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1 - C_6 alquil, C_2 - C_6 , alquenil, C_1 - C_6 alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C_1 - C_3 perfluoro alquil,

5 ou R^{15} é selecionado de $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-NR^{16}R^{17}$, $-CO_2R^{18}$, $-O-(CH_2)_x-CO_2R^{18}$ e $-C(O)NR^{16}R^{17}$;

10 R^{16} e R^{17} são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C_1 - C_8 alquil, C_2 - C_8 alquenil, C_1 - C_8 alquinil, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, aril, aralquil, heteroaril, C_3 - C_7 cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze

15 membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1 - C_6 alquil, C_2 - C_6 , alquenil, C_1 - C_6 alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C_1 - C_3 perfluoro alquil;

20 ou R^{16} e R^{17} podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1 - C_6 alquil, C_2 - C_6 , alquenil, C_1 - C_6 alcóxi, oxo, hidróxi, amino,

25 ciano e C_1 - C_3 perfluoro alquil;

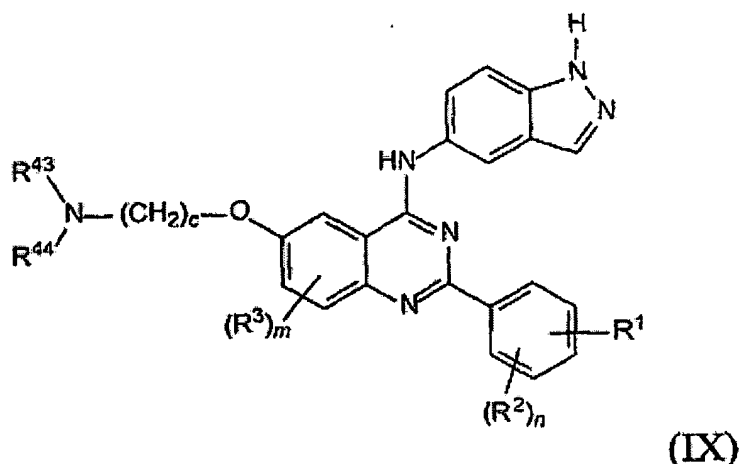
R^{18} é selecionado do grupo que consiste em H, aril, aralquil, heteroaril, C_1 - C_6 alquil, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-NR^{16}R^{17}$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, sendo que cada um pode ser

30 opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1 - C_6 alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C_1 - C_3 perfluoroalquil; e

x é selecionado de 0 a 6.

Em uma representação preferencial da presente

invenção, é fornecido um composto da fórmula IX:



ou seu sal ou hidrato aceitável farmaceuticamente, em que:

R¹ é selecionado do grupo que consiste em aril, -(CH₂)_y-
 5 NR¹³R¹⁴, -X-R¹², -O-(CH₂)_y-CO₂R¹², -O-(CH₂)_y-C(=O)NR¹³R¹⁴, -O-
 (CH₂)_y-heteroaril, -O-(CH₂)_y-cicloalquil, -O-C(=O)-(CH₂)_y-
 NR¹³R¹⁴, -O-(CH₂)_z-NR¹³R¹⁴, -NH-C(=O)-(CH₂)_y-NR¹³R¹⁴, -NH-C(=O)-X-
 R¹⁵, -NH-(CH₂)_y-NR¹³R¹⁴;

R¹² é selecionado do grupo que consiste em C₁-C₆ alquil, -
 10 (C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR¹⁶R¹⁷, -
 (C₁-C₆ alquil)-C(=O)NR¹⁶R¹⁷, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil)-
 O-(C₁-C₆ alquil), aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇
 cicloalquil, uma árvore de anel heterocíclico de três a
 15 pode ser substituído em um ou mais átomos de carbono por 1
 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo,
 C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro
 alquil;

R¹³ e R¹⁴ são selecionados independentemente do grupo que
 20 consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₂-C₈ alquinil,
 -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR¹⁶R¹⁷, -
 (C₁-C₆ alquil)-C(=O)NR¹⁶R¹⁷, aril, aralquil, heteroaril, C₃-
 C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze
 membros que contém até 3 heteroátomos, cada um pode ser
 25 substituído por 1 a 3 substituintes selecionados

independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₃-C₇ cicloalquil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

ou R¹³ e R¹⁴ podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

X é selecionado de uma ligação co-valente, O, NH, e C₁-C₆ alquil;

R¹⁵ é selecionado do grupo que consiste em H, aril, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil,

ou R¹⁵ é selecionado de -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR¹⁶R¹⁷, -CO₂R¹⁸, -O-(CH₂)_x-CO₂R¹⁸ e -C(=O)NR¹⁶R¹⁷;

R¹⁶ e R¹⁷ são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₁-C₈ alquinil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, sendo que cada um pode ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

ou R¹⁶ e R¹⁷ podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆

alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

R¹⁸ é selecionado do grupo que consiste em H, aril, aralquil, heteroaril, C₁-C₆ alquil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR¹⁶R¹⁷, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), sendo que cada um pode ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoroalquil;

10 x é selecionado de 0 a 6;

y é selecionado de 0 a 6;

z é selecionado de 2 a 6;

cada R² é selecionado independentemente do grupo que consiste em alquil inferior, CN, halo, hidróxi, alcóxi inferior, amino e perfluoro alquil inferior;

15 cada R³ é selecionado independentemente do grupo que consiste em alquil inferior, CN, halo, hidróxi, alcóxi inferior, amino e perfluoro alquil inferior;

R⁴³ e R⁴⁴ são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₁-C₈ alquinil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR⁴⁶R⁴⁷, -(C₁-C₆ alquil)-C(=O)NR⁴⁶R⁴⁷, aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, sendo que cada um pode ser

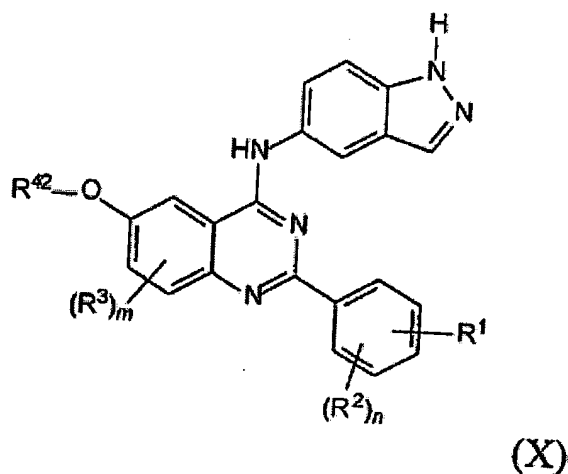
20 opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₃-C₇ cicloalquil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

25 ou R⁴³ e R⁴⁴ podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

30

- R^{46} e R^{47} são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C_1-C_8 alquil, C_2-C_8 alquenil, C_1-C_8 alquinil, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, aril, aralquil, heteroaril, C_3-C_7 cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, sendo que cada um pode ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 , alquenil, C_1-C_6 alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoro alquil;
- 10 ou R^{46} e R^{47} podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 , alquenil, C_1-C_6 alcóxi, oxo, hidróxi, amino,
- 15 ciano e C_1-C_3 perfluoro alquil;
- R^{48} é selecionado do grupo que consiste em H, aril, aralquil, heteroaril, C_1-C_6 alquil, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-NR^{46}R^{47}$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, sendo que cada um pode ser
- 20 opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoroalquil;
- c é selecionado de 2 a 6;
- n é selecionado de 0 a 4; e
- 25 m é selecionado de 0 a 3.

Em uma representação preferencial da presente invenção, é fornecido um composto da fórmula X:



ou seu sal ou hidrato aceitável farmacêuticamente, em que:

R^1 é selecionado do grupo que consiste em aril, $-(CH_2)_y-$
 $NR^{13}R^{14}$, $-X-R^{12}$, $-O-(CH_2)_y-CO_2R^{12}$, $-O-(CH_2)_y-C(=O)NR^{13}R^{14}$, $-O-(CH_2)_y-$
 5 $-\text{heteroaril}$, $-O-(CH_2)_y-\text{cicloalquil}$, $-O-C(=O)-(CH_2)_y-NR^{13}R^{14}$, $-O-(CH_2)_2-NR^{13}R^{14}$, $-NH-C(=O)-(CH_2)_y-NR^{13}R^{14}$, $-NH-C(=O)-X-R^{15}$, $-NH-(CH_2)_y-NR^{13}R^{14}$;

R^{12} é selecionado do grupo que consiste em C_1-C_6 alquil, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-NR^{16}R^{17}$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-C(=O)NR^{16}R^{17}$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, aril, aralquil, heteroaril, C_3-C_7
 10 cicloalquil , uma árvore de anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um que pode ser substituído em um ou mais átomos de carbono por 1
 15 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoro alquil;

R^{13} e R^{14} são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C_1-C_8 alquil, C_2-C_8 alquenil, C_2-C_8 alquinil, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-NR^{16}R^{17}$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-C(=O)NR^{16}R^{17}$, aril, aralquil, heteroaril, C_3-C_7
 20 cicloalquil , um anel heterocíclico de três ou doze membros que contém até 3 heteroátomos, sendo que cada um pode ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes

- selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₃-C₇ cicloalquil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;
- ou R¹³ e R¹⁴ podem ser usados juntos de um anel
- 5 heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;
- 10 X é selecionado de uma ligação co-valente, O, NH, e C₁-C₆ alquil;
- R¹⁵ é selecionado do grupo que consiste em H, aril, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um
- 15 podendo ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil,
- ou R¹⁵ é selecionado de -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -
- 20 (C₁-C₆ alquil)-NR¹⁶R¹⁷, -CO₂R¹⁸, -O-(CH₂)_x-CO₂R¹⁸ e -C(O)NR¹⁶R¹⁷;
- R¹⁶ e R¹⁷ são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₁-C₈ alquínil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), aril, aralquil, heteroaril,
- 25 C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;
- 30 ou R¹⁶ e R¹⁷ podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆

alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

R¹⁸ é selecionado do grupo que consiste em H, aril, aralquil, heteroaril, C₁-C₆ alquil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR¹⁶R¹⁷, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), sendo que cada um pode ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoroalquil;

10 x é selecionado de 0 a 6;

y é selecionado de 0 a 6;

z é selecionado de 2 a 6;

cada R² é selecionado independentemente do grupo que consiste em alquil inferior, CN, halo, hidróxi, alcóxi inferior, amino e perfluoro alquil inferior;

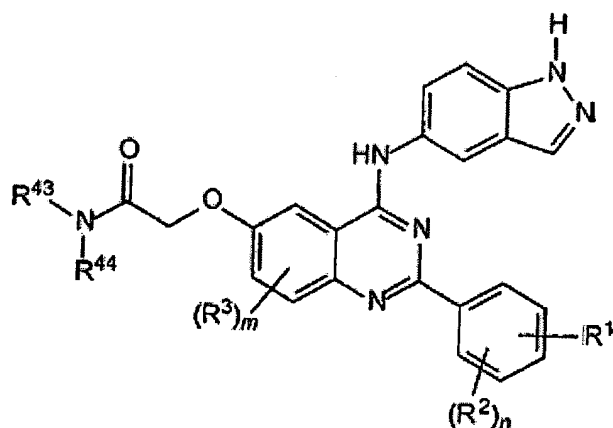
15 cada R³ é selecionado independentemente do grupo que consiste em alquil inferior, CN, halo, hidróxi, alcóxi inferior, amino e perfluoro alquil inferior;

R⁴² é selecionado do grupo que consiste em C₁-C₆ alquil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR⁴⁶R⁴⁷, -(C₁-C₆ alquil)-C(=O)NR⁴⁶R⁴⁷, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), sendo que cada um pode ser opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

25 R⁴⁶ e R⁴⁷ são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₁-C₈ alquinil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

ou R^{46} e R^{47} podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1 - C_6 alquil, C_2 - C_6 , alquenil, C_1 - C_6 alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C_1 - C_3 perfluoro alquil;
 5 n é selecionado de 0 a 4; e
 m é selecionado de 0 a 3.

Em uma representação preferencial da presente
 10 invenção, é fornecido um composto da fórmula XI:



(XI)

ou seu sal ou hidrato aceitável farmacêuticamente, em que:
 R^1 é selecionado do grupo que consiste em aril, $-(CH_2)_y-$
 $NR^{13}R^{14}$, $-X-R^{12}$, $-O-(CH_2)_y-CO_2R^{12}$, $-O-(CH_2)_y-C(=O)NR^{13}R^{14}$, $-O-(CH_2)_y$ -heteroaril, $-O-(CH_2)_y$ -cicloalquil, $-O-C(=O)-(CH_2)_y-NR^{13}R^{14}$, $-O-(CH_2)_z-NR^{13}R^{14}$, $-NH-C(=O)-(CH_2)_y-NR^{13}R^{14}$, $-NH-C(=O)-X-R^{15}$, $-NH-(CH_2)_y-NR^{13}R^{14}$;
 15 R^{12} é selecionado do grupo que consiste em C_1 - C_6 alquil, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-NR^{16}R^{17}$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-C(=O)NR^{16}R^{17}$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, aril, aralquil, heteroaril, C_3 - C_7 cicloalquil, uma árvore de anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um que
 20 pode ser substituído em um ou mais átomos de carbono por 1

a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

5 R¹³ e R¹⁴ são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₂-C₈ alquinil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR¹⁶R¹⁷, -(C₁-C₆ alquil)-C(=O)NR¹⁶R¹⁷, aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três ou doze membros que contém até 3 heteroátomos, sendo que cada um pode ser

10 opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₃-C₇ cicloalquil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

ou R¹³ e R¹⁴ podem ser usados juntos de um anel

15 heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

20 X é selecionado de uma ligação co-valente, O, NH, e C₁-C₆ alquil;

R¹⁵ é selecionado do grupo que consiste em H, aril, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um

25 podendo ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil,

ou R¹⁵ é selecionado de -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -

30 (C₁-C₆ alquil)-NR¹⁶R¹⁷, -CO₂R¹⁸, -O-(CH₂)_x-CO₂R¹⁸ e -C(O)NR¹⁶R¹⁷;

R¹⁶ e R¹⁷ são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₁-C₈ alquinil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze

membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

ou R¹⁶ e R¹⁷ podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

R¹⁸ é selecionado do grupo que consiste em H, aril, aralquil, heteroaril, C₁-C₆ alquil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR¹⁶R¹⁷, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), sendo que cada um pode ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoroalquil;

x é selecionado de 0 a 6;

y é selecionado de 0 a 6;

z é selecionado de 2 a 6;

cada R² é selecionado independentemente do grupo que consiste em alquil inferior, CN, halo, hidróxi, alcóxi inferior, amino e perfluoro alquil inferior;

cada R³ é selecionado independentemente do grupo que consiste em alquil inferior, CN, halo, hidróxi, alcóxi inferior, amino e perfluoro alquil inferior;

R⁴³ e R⁴⁴ são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₁-C₈ alquinil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR⁴⁶R⁴⁷, -(C₁-C₆ alquil)-C(=O)NR⁴⁶R⁴⁷, aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, sendo que cada um pode ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes

selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₃-C₇ cicloalquil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

ou R⁴³ e R⁴⁴ podem ser usados juntos de um anel
 5 heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

10 R⁴⁶ e R⁴⁷ são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₁-C₈ alquinil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser
 15 opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

ou R⁴⁶ e R⁴⁷ podem ser usados juntos de um anel
 20 heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

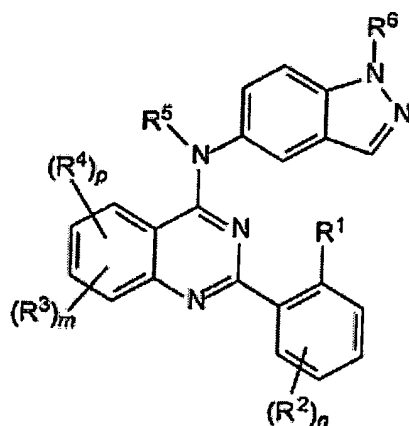
25 R⁴⁸ é selecionado do grupo que consiste em H, aril, aralquil, heteroaril, C₁-C₆ alquil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR⁴⁶R⁴⁷, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), sendo que cada um pode ser
 30 selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoroalquil;

n é selecionado de 0 a 4; e

m é selecionado de 0 a 3.

Em uma representação preferencial da presente

invenção, é fornecido um composto da fórmula XII:



XII

ou seu sal ou hidrato aceitável farmacêuticamente, em que:

R^1 é selecionado do grupo que consiste em aril, $-(CH_2)_y-$
 5 $NR^{13}R^{14}$, $-X-R^{12}$, $-O-(CH_2)_y-CO_2R^{12}$, $-O-(CH_2)_y-C(=O)NR^{13}R^{14}$, $-O-(CH_2)_y-$
 heteroaril, $-O-(CH_2)_y$ -cicloalquil, $-O-C(=O)-(CH_2)_y-NR^{13}R^{14}$, $-O-$
 $(CH_2)_z-NR^{13}R^{14}$, $-NH-C(=O)-(CH_2)_y-NR^{13}R^{14}$, $-NH-(CH_2)_y-NR^{13}R^{14}$;

R^{12} é selecionado do grupo que consiste em C_1-C_6 alquil, $-(C_1-C_6$ alquil)-
 10 $O-(C_1-C_6$ alquil), $-(C_1-C_6$ alquil)- $NR^{16}R^{17}$, $-(C_1-C_6$ alquil)- $C(=O)NR^{16}R^{17}$, $-(C_1-C_6$ alquil)- $O-(C_1-C_6$ alquil)- $O-(C_1-C_6$ alquil), aril, aralquil, heteroaril, C_3-C_7 cicloalquil, um
 anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3
 heteroátomos, sendo que cada um pode ser opcionalmente
 substituído em um ou mais átomos de carbono por 1 a 3
 15 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1-C_6
 alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoro alquil;

R^{13} e R^{14} são selecionados independentemente do grupo que
 consiste em H, C_1-C_8 alquil, C_2-C_8 alquenil, C_2-C_8 alquinil,
 $-(C_1-C_6$ alquil)- $O-(C_1-C_6$ alquil), $-(C_1-C_6$ alquil)- $NR^{16}R^{17}$, $-(C_1-C_6$ alquil)- $C(=O)NR^{16}R^{17}$, aril, aralquil, heteroaril, C_3-
 20 C_7 cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze
 membros que contém até 3 heteroátomos, cada um pode ser
 substituído por 1 a 3 substituintes selecionados
 independentemente de halo, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 alquenil,
 25 C_3-C_7 cicloalquil, C_1-C_6 alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C_1-

C₃ perfluoro alkyl;

ou R¹³ e R¹⁴ podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆, alkenyl, C₁-C₆ alcóxi, C₃-C₇ cicloalkyl, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alkyl;

X é selecionado de uma ligação co-valente, O, NH, e C₁-C₆ alkyl;

10 R¹⁵ é selecionado do grupo que consiste em H, aril, heteroaril, C₃-C₇ cicloalkyl, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆, alkenyl, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alkyl,

ou R¹⁵ é selecionado de -(C₁-C₆ alkyl)-O-(C₁-C₆ alkyl), -(C₁-C₆ alkyl)-NR¹⁶R¹⁷, -CO₂R¹⁸, -O-(CH₂)_x-CO₂R¹⁸ e -C(=O)NR¹⁶R¹⁷;

20 R¹⁶ e R¹⁷ são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ alkenyl, C₁-C₈ alquinil, -(C₁-C₆ alkyl)-O-(C₁-C₆ alkyl), aril, aralkyl, heteroaril, C₃-C₇ cicloalkyl, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser
25 opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆, alkenyl, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alkyl;

ou R¹⁶ e R¹⁷ podem ser usados juntos de um anel
30 heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆, alkenyl, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alkyl;

- R^{18} é selecionado do grupo que consiste em H, aril, aralquil, heteroaril, C_1 - C_6 alquil, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-NR^{16}R^{17}$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, sendo que cada um pode ser
- 5 opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1 - C_6 alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C_1 - C_3 perfluoroalquil;
- x é selecionado de 0 a 6;
- y é selecionado de 0 a 6;
- 10 z é selecionado de 2 a 6;
- cada R^2 é selecionado independentemente do grupo que consiste em alquil inferior, CN, halo, hidróxi, alcóxi inferior, amino e perfluoro alquil inferior;
- cada R^3 é selecionado independentemente do grupo que
- 15 consiste em alquil inferior, CN, halo, hidróxi, alcóxi inferior, amino e perfluoro alquil inferior;
- R^4 é selecionado de $-(CH_2)_a-NR^{43}R^{44}$, $-Y-R^{42}$, $-O-(CH_2)_a-CO_2R^{42}$, $-O-(CH_2)_a-C(=O)NR^{43}R^{44}$, $-O-(CH_2)_a$ -heteroaril, $-O-(CH_2)_a$ -cicloalquil, $-O-C(=O)-(CH_2)_a-NR^{43}R^{44}$, $-O-(CH_2)_c-NR^{43}R^{44}$, $-NH-$
- 20 $C(=O)-(CH_2)_a-NR^{43}R^{44}$, $-NH-C(=O)-Y-R^{45}$, $-NH-C(=O)-(CH_2)_a-NR^{43}R^{44}$;
- R^{42} é selecionado do grupo que consiste em C_1 - C_6 alquil, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-NR^{46}R^{47}$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-C(=O)NR^{46}R^{47}$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, sendo que cada um pode ser opcionalmente substituí
- 25 em um ou mais átomos de carbono por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1 - C_6 alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C_1 - C_3 perfluoro alquil;
- R^{43} e R^{44} são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C_1 - C_8 alquil, C_2 - C_8 alquenil, C_1 - C_8 alquinil,
- 30 $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-NR^{46}R^{47}$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-C(=O)NR^{46}R^{47}$, aril, aralquil, heteroaril, C_3 - C_7 cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, sendo que cada um pode ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes

- selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₃-C₇ cicloalquil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;
- ou R⁴³ e R⁴⁴ podem ser usados juntos de um anel
- 5 heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;
- 10 Y é selecionado de uma ligação co-valente, O, NH, e C₁-C₆ alquil;
- R⁴⁵ é selecionado do grupo que consiste em H, aril -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR¹⁶R¹⁷, -CO₂R¹⁸, -O-(CH₂)_b-CO₂R¹⁸ e -C(=O)NR⁴⁶R⁴⁷;
- 15 R⁴⁶ e R⁴⁷ são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₁-C₈ alquinil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser
- 20 opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;
- ou R⁴⁶ e R⁴⁷ podem ser usados juntos de um anel
- 25 heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;
- 30 R⁴⁸ é selecionado do grupo que consiste em H, aril, aralquil, heteroaril, C₁-C₆ alquil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR⁴⁶R⁴⁷, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), sendo que cada um pode ser
- opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes

- selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoroalquil;
- a é selecionado de 0 a 6;
- b é selecionado de 0 a 6;
- 5 c é selecionado de 2 a 6;
- R^5 é selecionado do grupo que consiste em H, C_1-C_6 alquil, $-(CH_2)_d-C(=O)-NR^{53}R^{54}$, $-C(=O)-(CH_2)_d-NR^{53}R^{54}$, $-C(=O)-X-R^{55}$ e $-C(=O)-(CH_2)_d-NR^{53}R^{54}$;
- R^{53} e R^{54} são selecionados independentemente do grupo que
- 10 consiste em H, C_1-C_8 alquil, C_2-C_8 alquenil, C_2-C_8 alquinil, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-NR^{56}R^{57}$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-C(=O)NR^{56}R^{57}$, aril, aralquil, heteroaril, C_3-C_7 cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um pode ser
- 15 substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 , alquenil, C_3-C_7 cicloalquil, C_1-C_6 alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoro alquil;
- ou R^{53} e R^{54} podem ser usados juntos de um anel
- 20 heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 , alquenil, C_1-C_6 alcóxi, C_3-C_7 cicloalquil, oxo, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoro alquil;
- 25 R^{55} é selecionado do grupo que consiste em H, aril, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-NR^{56}R^{57}$, $-CO_2R^{58}$, $-O-(CH_2)_e-CO_2R^{58}$ e $-C(=O)NR^{56}R^{57}$;
- R^{56} e R^{57} são selecionados independentemente do grupo que
- 30 consiste em H, C_1-C_8 alquil, C_2-C_8 alquenil, C_1-C_8 alquinil, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, aril, aralquil, heteroaril, C_3-C_7 cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 ,

alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

ou R⁵⁶ e R⁵⁷ podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

R⁵⁸ é selecionado do grupo que consiste em H, aril, aralquil, heteroaril, C₁-C₆ alquil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR⁵⁶R⁵⁷, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), sendo que cada um pode ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoroalquil;

d é selecionado de 0 a 6;

e é selecionado de 0 a 6;

R⁶ é selecionado do grupo que consiste em H, C₁-C₆ alquil, -(CH₂)_r-C(=O)-NR⁶³R⁶⁴, -C(=O)-(CH₂)_r-NR⁶³R⁶⁴, -C(=O)-X-R⁶⁵ e -C(=O)-(CH₂)_r-NR⁶³R⁶⁴;

R⁶³ e R⁶⁴ são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₂-C₈ alquínil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR⁶⁶R⁶⁷, -(C₁-C₆ alquil)-C(=O)NR⁶⁶R⁶⁷, aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um pode ser substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₃-C₇ cicloalquil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

ou R⁶³ e R⁶⁴ podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆

alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, C₃-C₇ cicloalquil, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

R⁶⁵ é selecionado do grupo que consiste em H, aril, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR⁶⁶R⁶⁷, -CO₂R⁶⁸, -O-(CH₂)_s-CO₂R⁶⁸ e -C(=O)NR⁶⁶R⁶⁷,

R⁶⁶ e R⁶⁷ são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₁-C₈ alquinil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze

10 membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

15 ou R⁶⁶ e R⁶⁷ podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

20 R⁶⁸ é selecionado do grupo que consiste em H, aril, aralquil, heteroaril, C₁-C₆ alquil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR⁶⁶R⁶⁷, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), sendo que cada um pode ser
25 opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoroalquil;

r é selecionado de 0 a 6;

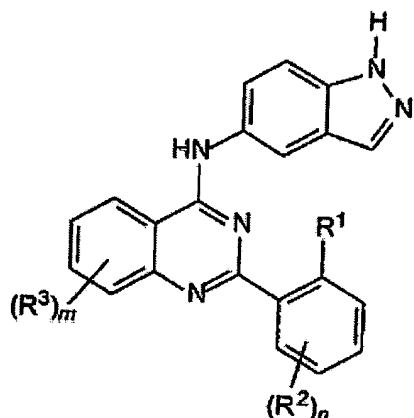
s é selecionado de 0 a 6;

30 n é selecionado de 0 a 4;

m é selecionado de 0 a 3; e

p é selecionado de 0 e 1.

Em uma representação preferencial da presente invenção, é fornecido um composto da fórmula XII_a:

XII_a

ou seu sal ou hidrato aceitável farmacêuticamente, em que:
 R^1 é selecionado do grupo que consiste em aril, $-(CH_2)_y-$
 $NR^{13}R^{14}$, $-X-R^{12}$, $-O-(CH_2)_y-CO_2R^{12}$, $-O-(CH_2)_y-C(=O)NR^{13}R^{14}$, $-O-$

5 $(CH_2)_y$ -heteroaril, $-O-(CH_2)_y$ -cicloalquil, $-O-C(=O)-(CH_2)_y-$
 $NR^{13}R^{14}$, $-O-(CH_2)_z-NR^{13}R^{14}$, $-NH-C(=O)-(CH_2)_y-NR^{13}R^{14}$, $-NH-C(=O)-X-$
 R^{15} , $-NH-(CH_2)_y-NR^{13}R^{14}$;

R^{12} é selecionado do grupo que consiste em C_1-C_6 alquil, $-$
 $(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-NR^{16}R^{17}$, $-$
 10 $(C_1-C_6 \text{ alquil})-C(=O)NR^{16}R^{17}$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})-$
 $O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, aril, aralquil, heteroaril, C_3-C_7
 cicloalquil, uma árvore de anel heterocíclico de três a
 doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um que
 pode ser substituído em um ou mais átomos de carbono por 1
 15 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo,
 C_1-C_6 alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoro
 alquil;

R^{13} e R^{14} são selecionados independentemente do grupo que
 consiste em H, C_1-C_8 alquil, C_2-C_8 alquenil, C_2-C_8 alquinil,
 20 $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-NR^{16}R^{17}$, $-$
 $(C_1-C_6 \text{ alquil})-C(=O)NR^{16}R^{17}$, aril, aralquil, heteroaril, C_3-
 C_7 cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze
 membros que contém até 3 heteroátomos, cada um pode ser
 substituído por 1 a 3 substituintes selecionados
 25 independentemente de halo, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 , alquenil,

C₃-C₇ cicloalquil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

ou R¹³ e R¹⁴ podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, C₃-C₇ cicloalquil, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

X é selecionado de uma ligação co-valente, O, NH, e C₁-C₆ alquil;

R¹⁵ é selecionado do grupo que consiste em H, aril, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil,

ou R¹⁵ é selecionado de -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR¹⁶R¹⁷, -CO₂R¹⁸, -O-(CH₂)_x-CO₂R¹⁸ e -C(=O)NR¹⁶R¹⁷;

R¹⁶ e R¹⁷ são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₁-C₈ alquínil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

ou R¹⁶ e R¹⁷ podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino,

ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

R¹⁸ é selecionado do grupo que consiste em H, aril, aralquil, heteroaril, C₁-C₆ alquil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR¹⁶R¹⁷, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), sendo que cada um pode ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoroalquil;

x é selecionado de 0 a 6;

10 y é selecionado de 0 a 6;

z é selecionado de 2 a 6;

cada R² é selecionado independentemente do grupo que consiste em alquil inferior, CN, halo, hidróxi, alcóxi inferior, amino e perfluoro alquil inferior;

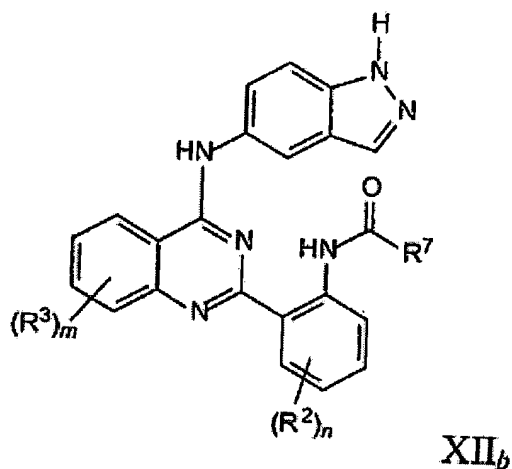
15 cada R³ é selecionado independentemente do grupo que consiste em alquil inferior, CN, halo, hidróxi, alcóxi inferior, amino e perfluoro alquil inferior;

n é selecionado de 0 a 4; e

m é selecionado de 0 a 3.

20 Em outras representações preferenciais da invenção, é fornecido um composto da fórmula XII_a em que R¹ é selecionado de -NR¹³R¹⁴, -NH-R¹², -NH-C(=O)-(CH₂)_y-NR¹³R¹⁴, -NH-C(=O)-X-R¹⁵, e -NH-(CH₂)_y-NR¹³R¹⁴.

25 Em uma representação preferencial da presente invenção, é fornecido um composto da fórmula XII_b:



ou seu sal ou hidrato aceitável farmaceuticamente, em que:
 R^7 é selecionado do grupo que consiste em $-(CH_2)_y-NR^{13}R^{14}$, e
 $X-R^{15}$;

- 5 R^{13} e R^{14} são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C_1-C_8 alquil, C_2-C_8 alquenil, C_2-C_8 alquinil, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-NR^{16}R^{17}$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-C(=O)NR^{16}R^{17}$, aril, aralquil, heteroaril, C_3-C_7 cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze
 - 10 membros que contém até 3 heteroátomos, cada um pode ser substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 alquenil, C_3-C_7 cicloalquil, C_1-C_6 alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoro alquil;
 - 15 ou R^{13} e R^{14} podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 alquenil, C_1-C_6 alcóxi, C_3-C_7 cicloalquil, oxo, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoro alquil;
 - 20 X é selecionado de uma ligação co-valente, O, NH, e C_1-C_6 alquil;
- R^{15} é selecionado do grupo que consiste em H, aril, heteroaril, C_3-C_7 cicloalquil, um anel heterocíclico de

três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil,

ou R¹⁵ é selecionado de -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR¹⁶R¹⁷, -CO₂R¹⁸, -O-(CH₂)_x-CO₂R¹⁸ e -C(=O)NR¹⁶R¹⁷;

R¹⁶ e R¹⁷ são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₁-C₈ alquinil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

ou R¹⁶ e R¹⁷ podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

R¹⁸ é selecionado do grupo que consiste em H, aril, aralquil, heteroaril, C₁-C₆ alquil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR¹⁶R¹⁷, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), sendo que cada um pode ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoroalquil;

x é selecionado de 0 a 6;

y é selecionado de 0 a 6;

cada R² é selecionado independentemente do grupo que consiste em alquil inferior, CN, halo, hidróxi, alcóxi

inferior, amino e perfluoro alquil inferior;
 cada R^3 é selecionado independentemente do grupo que
 consiste em alquil inferior, CN, halo, hidróxi, alcóxi
 inferior, amino e perfluoro alquil inferior;

5 n é selecionado de 0 a 4; e

m é selecionado de 0 a 3.

Os compostos preferenciais, de acordo com a presente
 invenção, incluem:

- 10 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenóxi)-N-
isopropilacetamida,
- 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenóxi)-N-
(2-metoxietil)acetamida,
- 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenóxi)-N-
(piridina-3-il)acetamida,
- 15 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenóxi)-1-
(4-metilpiperazina-1-il)etanona,
- 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenóxi)-1-
morfolinoetanona,
- 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenóxi)-N-
20 metilacetamida,
- 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenóxi)-N-
((R)-pirrolidina-3-il)acetamida,
- 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenóxi)-N-
((S)-pirrolidina-3-il)acetamida,
- 25 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenóxi)-N-
((R)-tetrahydrofurano-3-il)acetamida,
- 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenóxi)-1-
(piperidina-1-il)etanona,
- 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenóxi)-N-
30 tert-butilacetamida,
- 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenóxi)-N-
etilacetamida,
- 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenóxi)-N-
(cianometil)acetamida,

- 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenóxi)-N-ciclobutilacetamida,
- 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenóxi)-N-isobutilacetamida,
- 5 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenóxi)-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida,
- 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenóxi)-N-ciclohexilacetamida,
- 10 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenóxi)-N-neopentilacetamida,
- 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenóxi)-N-(prop-2-inil)acetamida,
- N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenil)-4-metilpiperazina-1-carboxamida,
- 15 3-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenil)-1,1-dimetilurea,
- N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenil)-2-metoxiacetamida, metil 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenilamino)-2-oxoacetato,
- 20 1-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenil)-3-(2-(dimetilamino)etil)urea,
- 3-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenil)-2-morfolinoacetamida,
- N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenil)-3-(4-
- 25 isopropilpiperazina-1-il)propanamida,
- N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenil)piperidina-4-carboxamida,
- 2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-N-(1H-indazol-5-il)-7-metóxi-6-(2-(4-metilpiperazina-1-il)etóxi)quinazolina-4-amina,
- 30 6-(2-(dimetilamino)etóxi)-2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-N-(1H-indazol-5-il)-7-metoxiquinazolina-4-amina,
- 2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-N-(1H-indazol-5-il)-7-metóxi-6-(2-(pirrolidina-1-il)etóxi)quinazolina-4-amina,
- 2-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-2-[(3-fenil)fenil]-7-

- metoxiquinazolina-6-ilóxi)-1-(4-metilpiperazina-1-il)etanona,
- 2-[(3-(fenil) fenil)-N-(1H-indazol-5-il)-7-metóxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolina-4-amina,
- 5 6-(2-(dimetilamino)etóxi)-N-(1H-indazol-5-il)-7-metóxi-2-(3-(fenil) fenil)quinazolina-4-amina,
- 2-[(3-fenil) fenil)-N-(1H-indazol-5-il)-7-metóxi-6-(2-(pirrolidina-1-il)etóxi)quinazolina-4-amina,
- 2-((2-(4-(1H-indazol-5-ilamino))-2-[(3-fenil) fenil)-7-metoxiquinazolina-6-iloxi)etil)(metil)amino)-N,N-
- 10 dimetilacetamida,
- 2-[(3-fenil) fenil)-N-(1H-indazol-5-il)-7-metóxi-6-(2-(4-metilpiperazina-1-il)etóxi)quinazolina-4-amina,
- 2-[(3-(fenil) fenil)-N-(1H-indazol-5-il)-7-metóxi-6-(2-
- 15 morfolinoetoxi)quinazolina-4-amina,
- 2-[(3-fenil) fenil)-N-(1H-indazol-5-il)-7-metóxi-6-(2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etóxi)quinazolina-4-amina,
- N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino))-6-(2-(dimetilamino)etóxi)quinazolina-2-il)fenil)nicotinamida,
- 20 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino))-6-(2-metoxietoxi)quinazolina-2-il)fenil)nicotinamida,
- N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino))-6-(2-(dimetilamino)etóxi)quinazolina-2-il)fenil)butiramida,
- N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino))-6-(3-
- 25 (dimetilamino)propóxi)quinazolina-2-il)fenil)butiramida,
- N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino))-7-metóxi-6-(3-morfolinopropóxi)quinazolina-2-il)fenil)butyramida,
- N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino))-7-metóxi-6-(3-morfolinopropóxi)quinazolina-2-il)fenil)isonicotinamida,
- 30 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino))-7-metóxi-6-(3-morfolinopropóxi)quinazolina-2-il)fenil)nicotinamida,
- N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino))-7-metóxi-6-(2-(pirrolidina-1-il)etóxi)quinazolina-2-il)fenil)-2-morfolinoacetamida,
- N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino))-6-(2-(dimetilamino)etóxi)-7-

- metoxiquinazolina-2-il) fenil) butiramida,
 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-(dimetilamino)-2-
 oxoetóxi)-7-metoxiquinazolina-2-il) fenil) nicotinamida,
 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-(dimetilamino)etóxi)-7-
 5 metoxiquinazolina-2-il) fenil) nicotinamida,
 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metóxi-6-(2-
 metoxietoxi) quinazolina-2-il) fenil) nicotinamida,
 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metóxi-6-(2-
 metoxietoxi) quinazolina-2-il) fenil)-2-morfolinoacetamida,
 10 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metóxi-6-(2-
 metoxietoxi) quinazolina-2-il) fenóxi)-N-isopropilacetamida,
 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-(pirrolidina-1-
 il)etóxi) quinazolina-2-il) fenil) butiramida,
 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-(piperidina-1-
 15 il)etóxi) quinazolina-2-il) fenil) butiramida,
 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-
 metoxietoxi) quinazolina-2-il) fenil) butiramida,
 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-(2-
 metoxietil) (metil) amino)etóxi)-quinazolina-2-
 20 il) fenil) butiramida,
 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-(4-metilpiperazina-1-
 il)etóxi) quinazolina-2-il) fenil) butiramida,
 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-(2-oxopirrolidina-1-
 il)etóxi) quinazolina-2-il) fenil) butiramida,
 25 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-(3-hidroxipirrolidina-
 1-il)etóxi) quinazolina-2-il) fenil) butiramida,
 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metóxi-6-(2-(2-
 oxopirrolidina-1-il)etóxi) quinazolina-2-
 il) fenil) butiramida,
 30 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metóxi-6-(2-
 metoxietoxi) quinazolina-2-il) fenil) butiramida,
 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metóxi-6-(2-(4-
 metilpiperazina-1-il)etóxi) quinazolina-2-
 il) fenil) butiramida, e

N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-((S)-3-(dimetilamino)pirrolidina-1-il)etóxi)-7-metoxiquinazolina-2-il)fenil)butiramida.

5 Acredita-se que o grupo que R¹ e/ou R⁴ modula o perfil farmacocinético e/ou farmacodinâmico do composto e pode resultar em propriedades farmacocinéticas aperfeiçoadas em comparação com o não modificado, ou seja, o composto-pai. Em determinadas representações, o agente ativo que tem propriedades físico-químicas, farmacocinética, metabolismo 10 ou perfil de toxicidade aperfeiçoados. Em uma representação preferencial, o agente ativo tem solubilidade superior, IC₅₀ inferior, e/ou tem consideravelmente menos proteína ligada in vivo comparado ao composto que carece do resíduo R¹.

15 Preferencialmente, os compostos da invenção incluem, entre outros, os inibidores e os ativadores de proteínas e enzimas. Especificamente, os compostos da presente invenção podem modular a função da cínase Rho. Os compostos da invenção podem ser úteis no tratamento de câncer, 20 degeneração neuronal (periférica ou central), lesão no cordão espinhal, disfunção erétil, aterosclerose, hipertensão, vasospasmo cerebral, isquemia cerebral, restenose, asma, glaucoma, asma, osteoporose, doença fibrótica (fígado e rim), diálise do rim (estabilidade 25 epitelial) e inflamação de degeneração neuronal.

O termo "heteroátomo", conforme usado aqui, significa um átomo de qualquer elemento que não seja carbono ou hidrogênio. Os heteroátomos preferidos são boro, nitrogênio, oxigênio, fósforo, enxofre e selênio. O 30 nitrogênio ou o oxigênio são mais preferidos.

O termo "alquil" se refere ao radical dos grupos de alifáticos saturados, inclusive grupos de alquil de cadeia contínua, grupos de alquil de cadeia ramificada, grupos de cicloalquil (alícíclicos), grupos de cicloalquil

substituído de alquil e grupos de alquil substituído de cicloalquil. Em representações preferidas, um alquil de cadeia contínua ou de cadeia ramificada tem 30 átomos de carbono ou menos em sua cadeia principal (por exemplo, C₁-C₃₀ para cadeia contínua, C₃-C₃₀ para cadeia ramificada) e, mais preferencialmente, 20 ou menos. Do mesmo modo, os cicloalquis preferidos têm de 3-10 átomos de carbono em sua estrutura de anel e, mais preferencialmente têm 5, 6 ou 7 carbonos na estrutura do anel.

A não ser que o número de carbonos seja especificado de outra maneira, "alquil inferior", conforme usado aqui, quer dizer um grupo de alquil, conforme definido anteriormente, mas que tem de um a seis carbonos e, mais preferencialmente, de um a quatro átomos de carbono. Do mesmo modo, "alquenil inferior" e "alquinil inferior" têm comprimentos de cadeia semelhantes. Os grupos de alquil preferidos são alquis inferiores. Em representações preferidas, um substituinte designado aqui como alquil é um alquil inferior.

O termo "cicloalquil" refere-se a grupos carbocíclicos saturados que têm de 3 a 7 carbonos no anel. Os grupos de cicloalquil preferenciais incluem ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil e ciclohexil.

O termo "aralquil", conforme usado aqui, se refere a um grupo de alquil substituído por um grupo de aril (por exemplo, um grupo aromático ou heteroaromático).

Os termos "alquenil" e "alquinil" se referem a análogos de grupos alifáticos insaturados no comprimento e substituição possível aos alquis descritos acima, mas que contêm pelo menos uma ligação dupla ou tripla, respectivamente.

O termo "aril", conforme usado aqui, inclui grupos aromáticos de anel único de 5 e 6 membros que podem ser incluídos de zero a quatro heteroátomos, por exemplo,

benzeno, pireno, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, triazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina e pirimidina e similares. Os grupos de aril que têm heteroátomos na estrutura do anel também pode ser referidos

5 como "heterociclos de aril" ou "heteroaromáticos". O anel aromático pode ser substituído em uma ou mais posições do anel por esses tipos de substituintes, conforme descrito anteriormente, por exemplo, halogênio, azida, alquil, aralquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, hidroxil,

10 alcoxil, amino, nitro, sulfidril, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonil, carboxil, silil, éter, alquiltio, sulfonil, sulfonamido, cetona, aldeído, éster, heterociclil, partes aromáticas ou heteroaromáticas, - CF₃, -CN, ou similar. O termo "aril" também inclui sistemas de

15 anéis policíclicos que têm dois ou mais anéis cíclicos em que dois ou mais carbonos são comuns a dois anéis contíguos (os anéis são "anéis fundidos") em que pelo menos um dos anéis é aromático, ou seja, os outros anéis cíclicos podem ser de cicloalquis, cicloalquenis, aris e ou grupos

20 heterocíclicos.

Os termos "heterociclil" ou "grupo heterocíclico" referem-se a estruturas de anel com 3 a 10 membros, mais preferencialmente anéis com 5 ou 6 membros, cujas estruturas de anéis incluem de um a quatro heteroátomos. Os

25 heterociclos também podem ser policiclos. Os grupos heterocíclicos incluem, por exemplo, tiofeno, tiantreno, furano, pirano, isobenzofurano, cromeno, xanteno, fenoxatiin, pirrol, imidazol, pirazol, isotiazol, isoxazol, piridina, prazina, pirimidina, piridazina, indolizina,

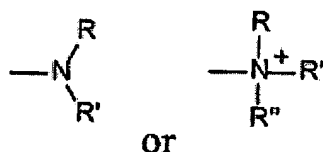
30 isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, pirimidina, fenantrolina, fenazina, fenarsazina, fenotiazina, furazano,

fenoxazina, pirrolidina, oxolano, tiolano, oxazol, piperidina, piperazina, morfolina, lactonas, lactams como azetidionas e pirrolidinonas, sultams, sultonas e similares. O anel heterocíclico pode ser substituído em uma
 5 ou mais posições por esses substituintes, conforme descrito anteriormente, como, por exemplo, halogênio, alquil, aralquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, hidroxil, amino, nitro, sulfidril, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonil, carboxil, silil, éter, alquiltio, sulfonil,
 10 cetona, aldeído, éster, um heterociclil, uma parte aromática ou heteroaromática, $-CF_3$, $-CN$ ou similar.

Os termos "policiclil" ou "grupo policíclico" referem-se a dois ou mais anéis (por exemplo, cicloalquis, cicloalquenis, aris e/ou heterociclis) em que dois ou mais
 15 carbonos são comuns aos anéis contíguos, por exemplo, os "anéis fundidos". Os anéis reunidos por meio de átomos não adjacentes são denominados anéis "em ponte". Cada um dos anéis do grupo policíclico pode ser substituído por um ou mais substituintes, conforme descrito anteriormente, como,
 20 por exemplo, halogênio, alquil, aralquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, hidroxil, amino, nitro, sulfidril, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonil, carboxil, silil, éter, alquiltio, sulfonil, cetona, aldeído, éster, um heterociclil, uma parte aromática ou heteroaromática, $-CF_3$, $-CN$ ou similar.
 25

Conforme usado aqui, o termo "nitro" quer dizer $-NO_2$; o termo "halogênio" ou "halo" designa $-F$, $-Cl$, $-Br$ ou $-I$; o termo "sulfidril" significa $-SH$; o termo "hidroxil" significa $-OH$; e o termo "sulfonil" significa $-SO_2-$.

30 Os termos "amina" e "amino" são reconhecidos na arte e se referem a aminas não substituídas e substituídas, por exemplo, uma parte que pode ser representada pela fórmula geral:



em que R, R' e R'' representam independentemente um grupo permitido pelas regras de valência, preferencialmente, H, alquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e grupos heterocíclicos.

Os termos "alcoxil" ou "alcóxi" conforme usados aqui referem-se a um grupo de alquil, conforme definido acima, com um radical de oxigênio anexado. Os grupos de alcoxil representantes incluem metóxi, etóxi, propilóxi, tert-butóxi e similares. O termo alcóxi inferior refere-se a um grupo de alcóxi que contém de 1 a 6 átomos de carbono.

O termo "oxo" conforme usado aqui refere-se a um átomo de oxigênio que tem ligação dupla com um carbono.

As abreviações Me, Et, Ph, Tf, Nf, Ts, Ms representam metil, etil, fenil, trifluorometanosulfonil, nonafluorobutanossulfonil, p-toluenossulfonil e metanosulfonil, respectivamente. Uma lista mais abrangente das abreviações usadas pelos profissionais de química orgânica de conhecimento comum na arte aparece em uma primeira edição de cada volume do Journal of Organic Chemistry; essa lista é geralmente apresentada em uma tabela intitulada Standard List of Abbreviations (lista padrão de abreviações). As abreviações contidas na primeira lista e todas as abreviações usadas pelos profissionais de química orgânica de conhecimento comum na arte estão incluídas aqui para referência.

Conforme usada aqui, a definição de cada expressão, por exemplo, alquil, m, n, R, etc., quando ocorre mais de uma vez em qualquer estrutura, deve ser independente de sua definição em qualquer outro lugar na mesma estrutura.

Será compreendido que "substituição" ou "substituído por" inclui a condição implícita de que essa substituição ocorre de acordo com a valência permitida do átomo substituído e do substituinte e que a substituição resulta em um composto estável, por exemplo, que não passa espontaneamente pela transformação como por rearranjo, ciclização, eliminação etc.

Conforme usado aqui, o termo "substituído" deve incluir todos os substituintes permitidos de compostos orgânicos. Sob um aspecto amplo, os substituintes permitidos incluem substituintes de compostos aromáticos orgânicos acíclicos e cíclicos, ramificados e não ramificados, carbocíclicos e heterocíclicos, aromáticos e não aromáticos. Substituintes ilustrativos incluem, por exemplo, os descritos acima. Os substituintes permitidos podem ser um ou mais e iguais ou diferentes para os compostos orgânicos apropriados. Para fins desta invenção, os heteroátomos como nitrogênio podem ter substituintes de hidrogênio e/ou quaisquer substituintes permitidos de compostos orgânicos descritos aqui que satisfaçam as valências dos heteroátomos. Esta invenção não deve ser limitada de qualquer maneira pelos substituintes permitidos de compostos orgânicos.

A frase "grupo de proteção", conforme usada aqui, quer dizer substituintes temporários que protegem um grupo funcional potencialmente reativo proveniente de transformações químicas indesejadas. Exemplos desses grupos de proteção incluem ésteres de ácidos carboxílicos, sili éteres de alcoóis e acetais e cetais de aldeídos e cetonas, respectivamente. O campo de química do grupo de proteção foi revisado (Greene, T. W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2^a ed.; Wiley: New York, 1991).

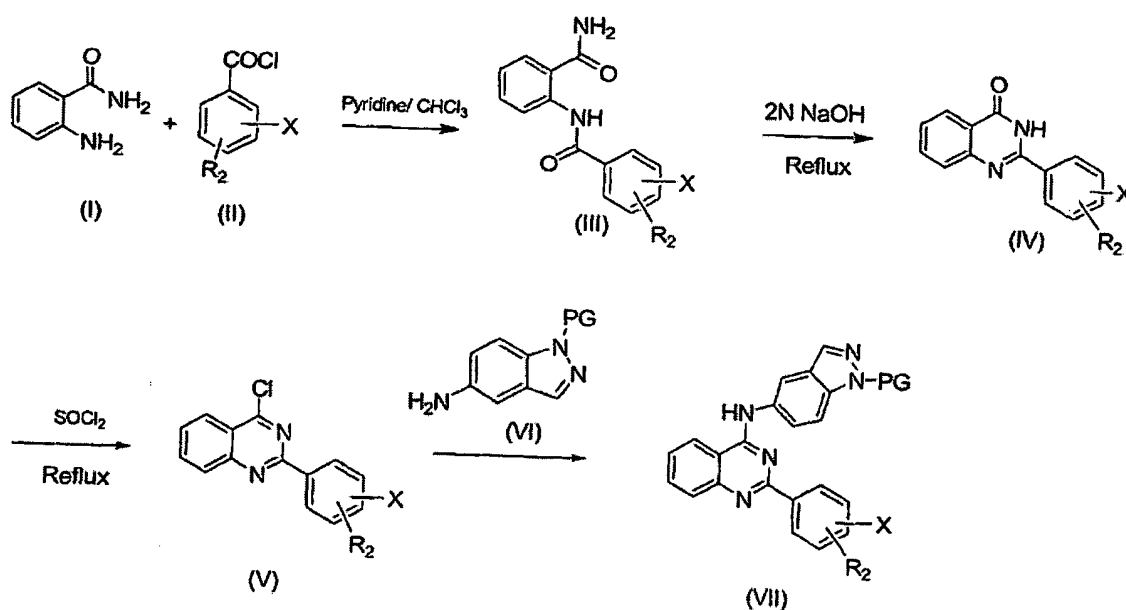
Determinados compostos da presente invenção podem existir em formas geométricas ou estereoisoméricas

particulares. A presente invenção analisa todos esses compostos, incluindo cis- e trans-isômeros, R- e S-enantiômeros, diastereômeros, (D)- isômeros, (L)-isômeros, suas misturas racêmicas e outras de suas misturas, quando
5 incluídas no escopo da invenção. Os átomos de carbono assimétricos adicionais podem estar presentes em um substituinte como um grupo de alquil. Esses isômeros, e também suas misturas, estão incluídos nesta invenção.

Além disso, se, por exemplo, caso seja desejado um
10 enantiômero em particular de um composto da presente invenção, ele poderá ser preparado por síntese assimétrica, ou por derivação com um auxiliar quiral, no qual a mistura diastereomérica é separada e o grupo auxiliar é dividido para fornecer os enantiômeros puros desejados. Como
15 alternativa, no caso em que a molécula contém um grupo funcional básico, como amino, ou um grupo funcional ácido, como carbonil, sais diastereoméricos são formados com um ácido ou base oticamente ativa apropriada, seguido pela resolução dos diastereômeros formados por
20 cristalização fracional ou meio cromatográfico bem conhecido na arte, e recuperação subsequente dos enantiômeros puros.

Para os propósitos desta invenção, os elementos químicos são identificados de acordo com a Tabela Periódica
25 dos Elementos, versão CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 67th Ed., 1986-87, capa interna.

Os compostos da invenção podem ser preparados de acordo com os seguintes esquemas sintéticos:



Esquema A

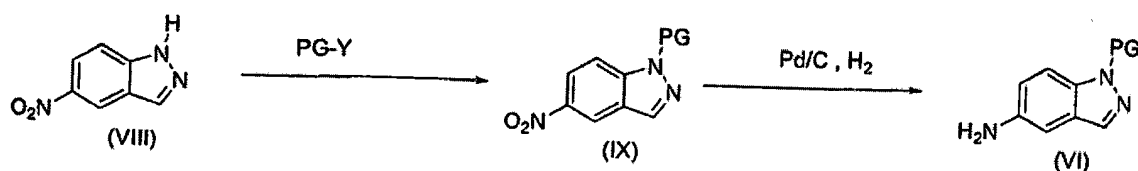
O intermediário geral da fórmula (VII) pode ser preparado conforme ilustrado no Esquema A. De acordo com a ilustração no Esquema A, a antralamida (2-aminobenzamida [I]) está ligada a um ácido clorídrico substituído apropriadamente de fórmula (II) na presença de uma base como a piridina para produzir a benzamida (III). A reação é executada em um solvente aprótico como clorofórmio ($CHCl_3$) a uma temperatura de -20 a $50^\circ C$, preferencialmente à temperatura ambiente por 1-24 horas, preferencialmente por 6 horas. Como alternativa, a benzamida (III) pode ser formada por tratamento de antralamida (2-aminobenzamida [I]) com o ácido benzóico na presença de um agente de ligação. Os agentes de ligação adequados incluem N-ciclohexil-N'-(4-diethylaminociclohexil)-carbodiimida (DCC), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) e bromotripirrolidino fosforium hexafluorofosfato ($PyBroP^{\circ}$), benzotriazolel-lil-oxi-tris-pirrolidiino fosforium hexafluorofosfato ($PyBOP^{\circ}$) com aditivos adequados, se necessário, que incluem 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) e 3-hidróxi-4-oxo-3,4-diidro-1,2,3-benzotriazina.

A ciclodesidratação do composto (III) é executada sob

condições aquosas básicas de refluxo, usando hidróxido de sódio (NaOH) como base, embora outras bases como hidróxido de potássio (KOH) também possam ser usadas. A reação do composto (III) é executada na temperatura de refluxo da
 5 mistura por aproximadamente 1-24 horas, preferencialmente, aproximadamente 4 horas. Quando X=OMe (composto VII), pode ser necessário trocar os grupos de proteção de fenol. Isso pode ser obtido por meio dos métodos conhecidos por especialistas na arte.

10 O composto (IV) é aromatizado para a cloroquinazolina (V) por tratamento com cloreto de tionil (SOCl_2) com dimetilformamida (DMF) catalítica. A mistura da reação é aquecida até o refluxo por 1-6 horas, preferencialmente 4 horas. Como alternativa, o oxi tricloreto fosforoso (POCl_3)
 15 ou o oxalil cloreto pode ser usado no lugar do SOCl_2 para efetuar essa transformação.

A cloroquinazolina reage com o 5-amino indazol protegido (VI) para produzir a amino quinazolina (VII). A reação é executada em iso-propanol a 95°C por um período de
 20 reação de 30 minutos a 2 horas.

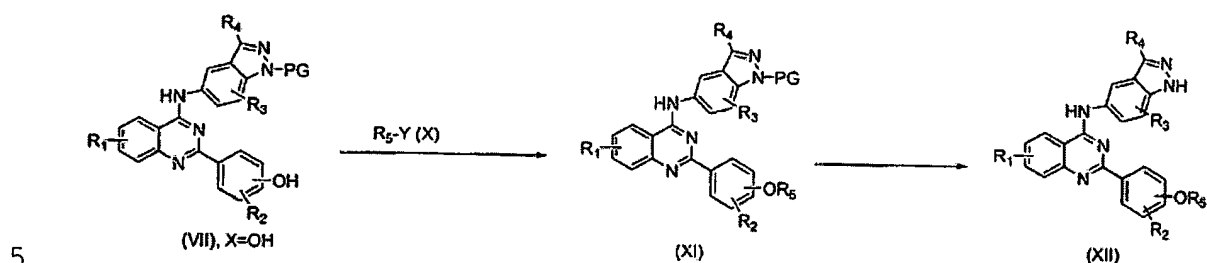


Esquema B

O indazol protegido (VI) pode ser preparado conforme representado no Esquema B. O 5-Nitro-indazol é protegido
 25 apropriadamente por meio dos métodos conhecidos por especialistas na arte, preferencialmente com um grupo de tert-butoxi carbonil. O grupo de nitro é reduzido ao grupo de amino via hidrogenação, usando um catalisador de metal como o Pd/C em um solvente inerte como o metanol (MeOH),
 30 1,2 dimetoxetano (DME), etanol (EtOH) ou ácido acético (AcOH) ou uma combinação de solventes preferencialmente em

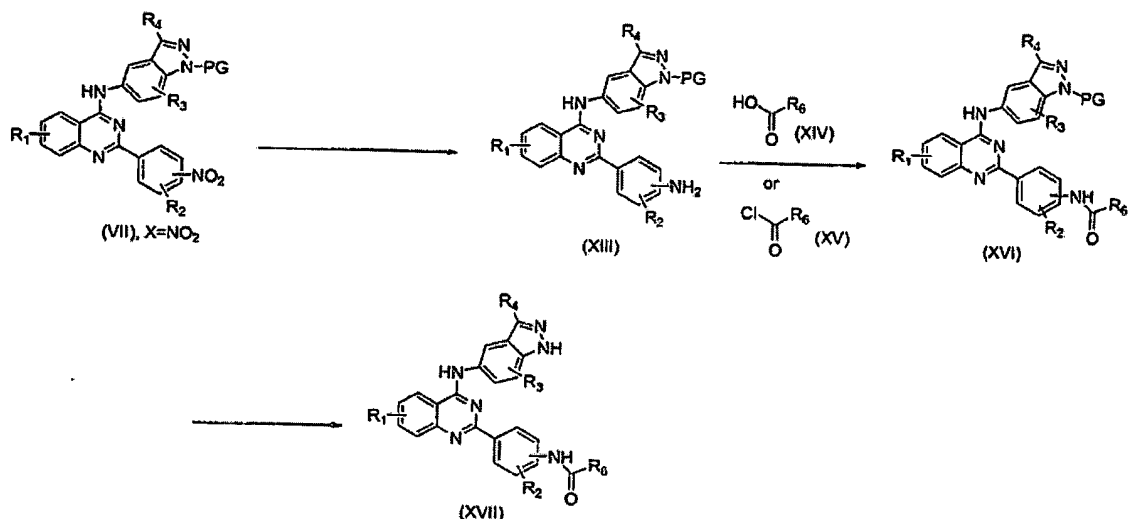
uma combinação de MeOH e DME. A reação pode ser executada sob pressão de balão ou sob pressão de 20-50 libras por polegada quadrada (p.s.i.).

X=OH



Esquema C

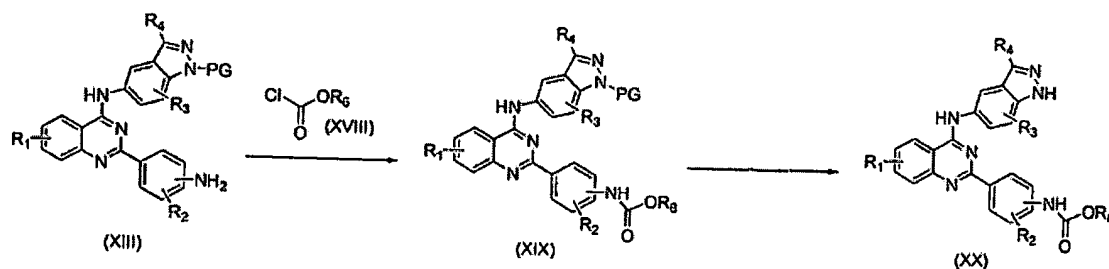
Os compostos da fórmula (XII) podem ser sintetizados conforme representados no esquema C. O composto (VII) pode passar por desproteção seletiva da funcionalidade do grupo de proteção O para produzir o composto (VII) em que X=OH. Isso pode ser feito por vários métodos, que são bem conhecidos por especialistas na arte. O fenol (VII) é alquilado com um eletrófilo de fórmula (X) na presença de uma base como carbonato de potássio (K_2CO_3), tert-butóxido de potássio (KO^tBu), hidreto de sódio (NaH), hexametilsilazida de sódio (NaHMDs) ou hexametilsilazida de potássio (KHMDs), preferencialmente, K_2CO_3 para produzir o éter (XI). A reação é executada em um solvente inerte como DMF a uma temperatura de 20-100°C, preferencialmente, a 30-40°C. O eletrófilo (X) pode ser um cloreto (Y=Cl), brometo (Y=Br), iodeto (Y=I) ou outro grupo de resíduos adequado, embora seja preferencial o uso de um brometo. Os aditivos como o iodeto de sódio (NaI) ou o iodeto de potássio (KI) podem ser opcionalmente acrescentados à reação.



Esquema D

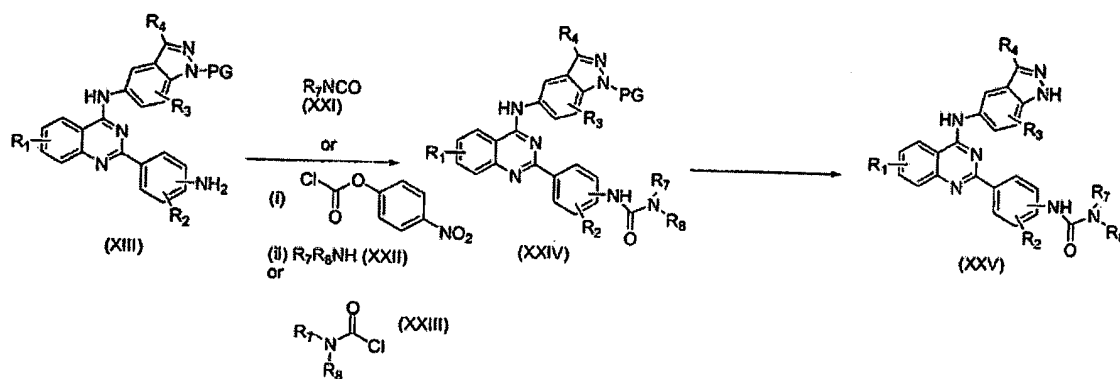
Os compostos da fórmula (XVII) podem ser sintetizados conforme representado no Esquema D. Um composto de fórmula (VII) em que X=NO₂ pode ser reduzido ao composto anilino (XIII) por meio de hidrogenação catalítica em um solvente inerte ou mistura de solventes como EtOH, MeOH, THF ou DME, preferencialmente, uma mistura de MeOH e DME. A transformação é efetuada pelo uso de catalisador de metal como o paládio em carbono (Pd/C). O composto da fórmula (XIII) pode ser tratado com, preferencialmente à temperatura ambiente, com um ácido carboxílico de fórmula (XIV) na presença de um agente de ligação (por exemplo, PyBOP, PyBrOP, dicitclohexilcarbodiimida (DCC), 1-(3'-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) ou 1-anidrido cíclico de ácido propanofosfônico (PPAA)) e uma base adequada (por exemplo, trietilamina, DMAP ou N-metilmorfolina (NMO)) em um solvente como diclorometano, clorofórmio ou dimetilformamida. Opcionalmente, os agentes como HOBt podem ser acrescentados à reação. Como alternativa, o composto da fórmula (XVI) pode ser sintetizado por meio de tratamento com um ácido clorídrico de fórmula (XV) na presença de uma base de amina terciária como trietilamina ou DMAP para produzir uma amida de fórmula (XVI). Os ácidos clorídricos de fórmula (XV) são

comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de ácidos carboxílicos por procedimentos conhecidos por especialistas na arte. Se necessário, o grupo de proteção de indazol pode ser removido nesse ponto para revelar os compostos finais (XVII) por meio de métodos conhecidos por especialistas na arte.



Esquema E

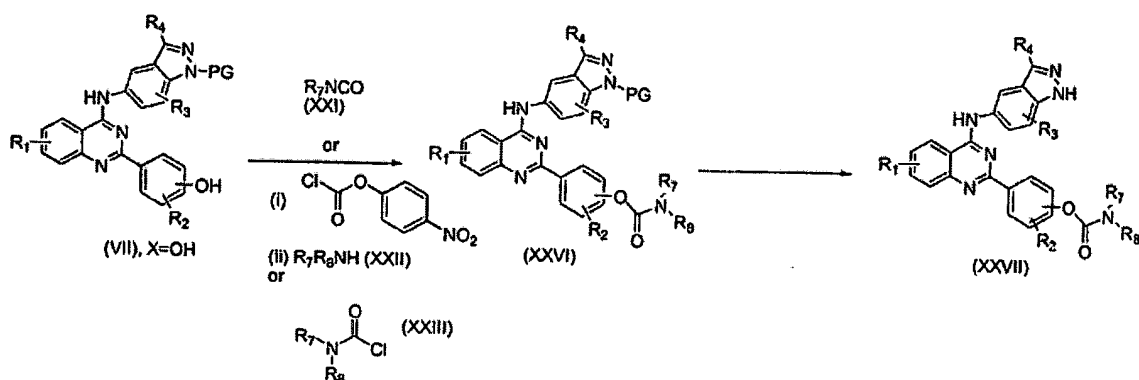
Os compostos de fórmula (XX) podem ser preparados pela reação de amina de fórmula (XIII) com um cloroformato de fórmula (XVI) na presença de uma base como trietilamina, DMAP, NMO ou carbonato de hidrogênio de sódio em um solvente adequado como diclorometano, clorofórmio, tetrahydrofurano aquoso ou anídrico ou dimetilformamida ou em uma combinação desses solventes. A reação pode ser executada a de 0 a 60°C, embora a temperatura ambiente seja preferencial. Se necessário, o grupo de proteção de indazol pode ser removido para produzir o composto da fórmula (XX) pelos métodos conhecidos por especialistas na arte.



Esquema F

As uréias da fórmula (XXV) podem ser sintetizadas conforme é representado no Esquema F. O tratamento de uma

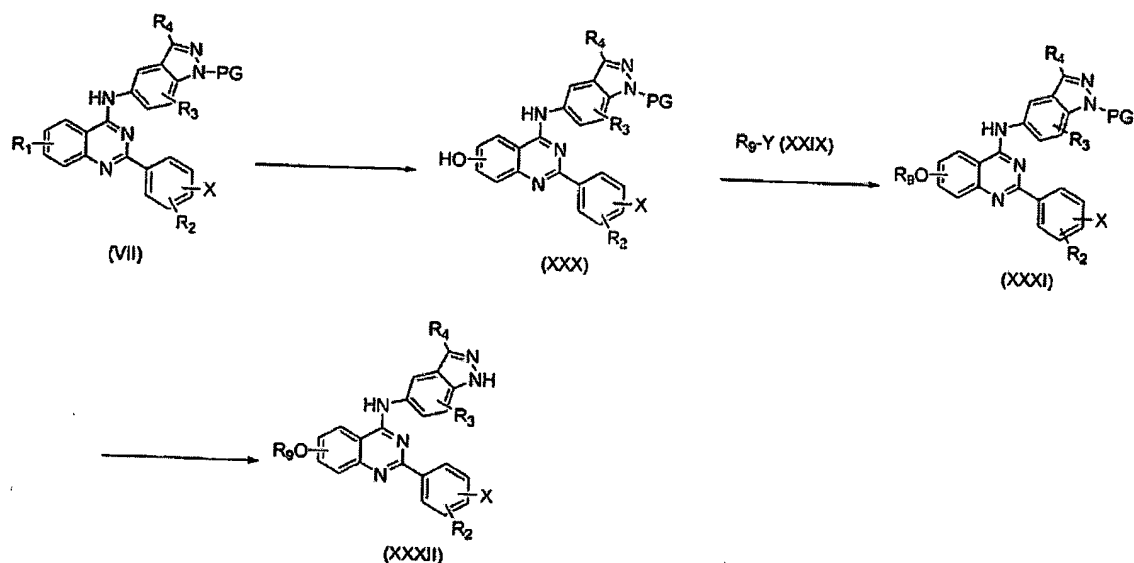
anilina de fórmula (XIII) com um isocianato de fórmula (XXI) em um solvente inerte como CH_2Cl_2 na presença de uma base de amina como Et_3N , DIEA ou NMO para produzir a uréia da fórmula (XXIV) em que R_8 é um hidrogênio. Como alternativa, as anilinas de fórmula (XIII) podem ser tratadas com 4-hitrofenil carbonocloridato seguidas pela adição seqüencial de uma amina de fórmula (XXII). A reação é executada em um solvente inerte como THF, DMF ou CH_2Cl_2 na presença de uma base de amina como Et_3N , DIEA ou NMO. Outra opção da síntese de uréias de fórmula (XXIV) é tratar as anilinas de fórmula (XIII) com um cloreto de carbamoil de fórmula (XXIII) na presença de uma base como Et_3N , DIEA ou NMO. Se apropriado, os grupos de proteção (por exemplo, indazol) poderão ser removidos por métodos conhecidos por especialistas na arte.



Esquema G

Os carbamatos da fórmula (XXVII) podem ser sintetizados conforme é representado no Esquema G. Tratamento de um fenol de fórmula (VII) em que $\text{X}=\text{OH}$ com um isocianato de fórmula (XXII) em um solvente inerte como CH_2Cl_2 na presença de uma base de amina como Et_3N , DIEA ou NMO. Como alternativa, os fenóis de fórmula (VII) (em que $\text{X}=\text{OH}$ podem ser tratados com 4-hitrofenil carbonocloridato seguidos pela adição seqüencial de uma amina de fórmula (XXII). A reação é executada em um solvente inerte como THF, DMF ou CH_2Cl_2 na presença de uma base de amina como

Et₃N, DIEA ou NMO. Outra opção da síntese de dos carbamatos de fórmula (XXVI) é tratar os fenóis de fórmula (VII) (em que X=OH) com um cloreto de carbamoil de fórmula (XXIII) na presença de uma base como Et₃N, DIEA ou NMO. Se apropriado, os grupos de proteção (por exemplo, indazol) poderão ser removidos por métodos conhecidos por especialistas na arte para produzir os compostos finais (XXVII).



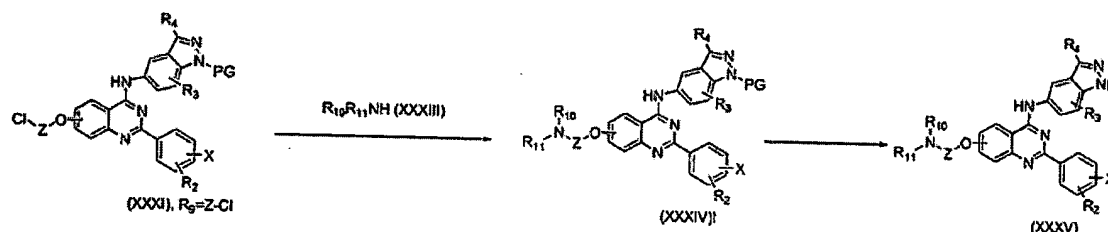
Esquema H

Os compostos da fórmula geral (XXXIII) podem ser sintetizados conforme representados no esquema H. O composto (VII) pode passar por desproteção seletiva da funcionalidade do grupo de proteção O (R₁) para produzir o composto (XXX). Isso pode ser feito por vários métodos, que são bem conhecidos por especialistas na arte. O fenol (XXX) é alquilado com um eletrófilo de fórmula (XXIX) na presença de uma base como carbonato de potássio (K₂CO₃), tert-butóxido de potássio (KO^tBu), hidreto de sódio (NaH), hexametilsilazida de sódio (NaHMDs) ou hexametilsilazida de potássio (KHMDs), preferencialmente, K₂CO₃ para produzir o éter (XXXI). A reação é executada em um solvente inerte como DMF a uma temperatura de 20-100°C, preferencialmente, a 85°C. O eletrófilo (XXIX) pode ser um cloreto (Y=Cl), brometo (Y=Br), iodeto (Y=I) ou outro grupo de resíduos

adequado, embora seja preferencial o uso de um brometo. Os aditivos como o iodeto de sódio (NaI) ou o iodeto de potássio (KI) podem ser opcionalmente acrescentados à reação.

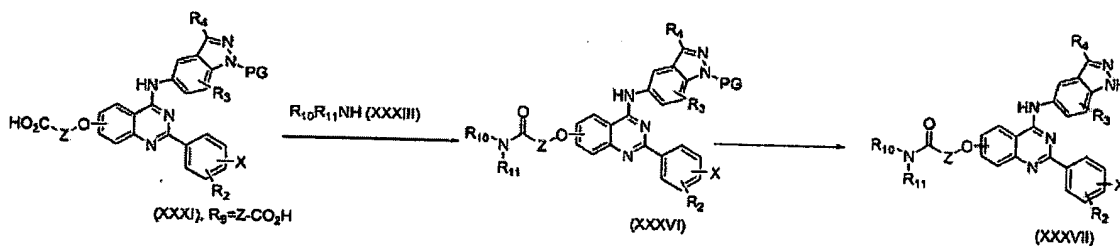
5 A desproteção do grupo de proteção de indazol, que é bem conhecida por especialistas na arte, produz os compostos desejados (XXXII).

Os profissionais da arte reconhecerão que a modificação subsequente de R_9 pode ser necessária e pode ser executada conforme representado no esquema I-J.



Esquema I

No esquema I, os compostos de cloro da fórmula (XXXI) em que R_9 é Z-Cl e Z é um ligador apropriado aquecido na presença de uma amina de fórmula (XXXIII) em um solvente adequado como DMSO ou DMF para produzir a amina que contém os compostos (XXXIV). Os aditivos como NaI ou KI podem ser acrescentados opcionalmente à reação. Se apropriado, os grupos de proteção podem ser removidos nesse ponto pelos métodos conhecidos por especialistas na arte.



Esquema J

No esquema J, os compostos ácidos da fórmula (XXXI) em que R_9 é Z-CO₂H e Z é um ligador apropriado tratado com uma amina da fórmula (XXXIII) preferencialmente, à temperatura ambiente, na presença de um agente de ligação (por exemplo,

PyBOP, PyBrOP[®], diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-(3'-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) ou 1-anidrido cíclico de ácido propanofosfônico (PPAA)) e uma base adequada (por exemplo, trietilamina, DMAP, ou N-metilmorfolina (NMO)) em um solvente como diclorometano, clorofórmio ou dimetilformamida para produzir as amidas da fórmula (XXXVI). Opcionalmente, os agentes como HOBt podem ser acrescentados à reação. Se apropriado, os grupos de proteção poderão ser removidos nesse ponto pelos métodos conhecidos por especialistas na arte para produzir os compostos da fórmula (XXXVII).

Os profissionais da arte também reconhecerão que a ordem de determinadas etapas nos esquemas acima (A-L) pode ser alterada. Além disso, determinadas condições como solvente, temperatura, etc. podem ser ajustados, como seria reconhecido por profissionais de habilidade comum.

Os grupos reativos não envolvidos nas etapas do processo acima podem ser protegidos com os grupos de proteção padrão durante as reações e removidos pelos procedimentos padrão (T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley-Interscience) conhecidos por especialistas de habilidade comum na arte. Os grupos de proteção preferenciais atualmente incluem metil, benzil, acetato e tetrahidropiranyl para a parte de hidroxil e BOC, CBz, trifluoroacetamida e benzil para a parte de amino, metil, etil, tert-butil e benzil ésteres para a parte de ácido carboxílico. Os grupos de proteção preferenciais para a parte de indazol são BOC, CBz, trifluoroacetamida e benzil.

A modificação da ligação da proteína baseia-se na tecnologia da superfície, ou seja, no preparo e na triagem de superfícies por sua capacidade de resistir à adsorção de proteínas da solução. As superfícies resistentes à adsorção de proteínas da solução são conhecidas pelo especialista na

arte como superfícies "resistentes à proteína". Os grupos funcionais podem ser selecionados para identificar o(s) grupo(s) presente(s) nas superfícies resistentes à proteína, conforme descrito em Chapman et al, por exemplo.

- 5 Surveying for Surfaces that Resist the Adsorption of Proteins, J. Am. Chem. Soc. 2000, 122:8303-8304; Ostuni et al. A Survey of Structure-Property Relationships of Surfaces that Resist the Adsorption of Protein, Langmuir 2001, 17:5605-5620; Holmlin, et al. Zwitterionic SAMs that
10 Resist Nonspecific Adsorption of Protein from Aqueous Buffer, Langmuir 2001, 17:2841-2850; and Ostuni et al. Self-Assembled Monolayers that Resist the Adsorption of Proteins and the Adhesion of Bacterial and Mammalian Cells, Langmuir 2001, 17:6336-6343.

- 15 Em geral, a ligação de proteína é avaliada pela medição da capacidade de moléculas da invenção para ligar a um ou mais componentes de soro humano ou similares. Em uma representação, os resíduos funcionais adequados podem ser identificados por triagem de superfícies que consistem
20 nesses resíduos, por sua capacidade de resistir à adsorção de componentes do soro, inclusive, proteínas de soro e, preferencialmente proteínas de soro humano, entre outras. Os resíduos candidatos podem ser triados diretamente anexando-os a um suporte sólido e testando o suporte para
25 resistência da proteína. Como alternativa, os resíduos candidatos são incorporados em ou ligados a moléculas de interesse farmacêutico. Esses compostos podem ser sintetizados em um suporte sólido ou ligados a um suporte sólido após a síntese. Em um exemplo sem limitação de um
30 teste de ligação direta, os resíduos funcionais candidatos imobilizados ou moléculas que incorporam esses resíduos são testados por sua capacidade de ligação dos componentes do soro. Os componentes de soro podem ser etiquetados com uma parte de sinalização para detecção ou um reagente

secundário etiquetado que se liga a esses componentes de soro pode ser usado.

As superfícies resistentes à adsorção de proteínas da solução são conhecidas como superfícies "resistentes à proteína". Os grupos funcionais podem ser selecionados para identificar o(s) grupo(s) presente(s) nas superfícies resistentes à proteína, conforme descrito em Chapman et al, por exemplo. *Surveying for Surfaces that Resist the Adsorption of Proteins*, J. Am. Chem. Soc. 2000, 122:8303-8304; Ostuni et al. *A Survey of Structure-Property Relationships of Surfaces that Resist the Adsorption of Protein*, Langmuir 2001, 17:5605-5620; Holmlin, et al. *Zwitterionic SAMs that Resist Nonspecific Adsorption of Protein from Aqueous Buffer*, Langmuir 2001, 17:2841-2850; and Ostuni et al. *Self-Assembled Monolayers that Resist the Adsorption of Proteins and the Adhesion of Bacterial and Mammalian Cells*, Langmuir 2001, 17:6336-6343.

Depois da identificação de um resíduo funcional que fornece a resistência da proteína, um especialista na arte determinará prontamente um esqueleto ou cadeia principal de um composto biologicamente ou quimicamente ativo à qual o resíduo funcional pode ser anexado pela substituição de grupo funcional do composto ativo ou substituição de um grupo funcional não essencial do composto ativo. Por exemplo, conforme descrito acima, a presença de um grupo de piperazina em um composto indicará que esse grupo pode ser substituído por um resíduo funcional. Um especialista na arte, por exemplo um farmacêutico, reconhecerá outros grupos adequados em compostos ativos conhecidos que podem ser substituídos por pelo menos um resíduo funcional. Portanto, uma biblioteca combinatória de compostos pode ser gerada conforme descrito a seguir, em que os compostos são compostos modificados que consistem em um conjugado de um sítio ativo do composto (uma cadeia principal essencial de

um composto que tem uma atividade desejada em particular), por exemplo o composto A e pelo menos um resíduo funcional anexado, em que cada conjugado tem um resíduo funcional diferente anexado, por exemplo, resíduos com fórmula C, em
5 que cada grupo R é selecionado de vários grupos descritos aqui. Portanto, uma biblioteca pode ser usada para a triagem de vários resíduos funcionais diferentes para propriedades farmacocinéticas e/ou farmacodinâmicas, incluindo ligação de proteína não específica do composto
10 modificado.

Em representações preferidas, o suporte sólido é escolhido ou modificado para minimizar sua interação com os componentes de soro. Exemplos desses suportes e sistemas de teste são descritos nos Requerimentos Internacionais WO
15 02/48676, WO 03/12392, WO 03/18854, WO 03/54515, incluídos aqui para referência. Como alternativa, as moléculas da invenção podem ser combinadas com um ou mais componentes de soro na fase líquida e a quantidade e moléculas sem ligação determinada.

20 Uma análise de ligação também pode ser executada na fase líquida. Por exemplo, os compostos de teste podem ser misturados com um ou mais componentes de soro na fase líquida e as moléculas desligadas determinadas.

Em um exemplo de uma representação preferida, as
25 moléculas que têm ligação de proteína reduzida são identificadas como segue: uma monocamada auto-organizada de moléculas de tiol finalizada com grupos de anidrido é formada em uma superfície dourada. Um conjunto de moléculas pequenas com grupos de amina em uma extremidade e grupos designados a resistir à ligação à albumina, por exemplo, na
30 outra extremidade, são anexados à superfície por meio de reação entre a amina e o anidrido. O conjunto de moléculas é marcado em regiões distintas espacialmente na superfície dourada para criar um arranjo de moléculas que possam

resistir à ligação de proteína. Esse arranjo é exposto a uma solução que contém albumina que é etiquetada de modo fluorescente. Depois do período de incubação adequado, a superfície dourada é lavada e digitalizada em um scanner fluorescente. Os grupos químicos imobilizados que se ligam à albumina serão identificados pela presença do sinal fluorescente; os grupos que resistem à ligação de albumina terão baixa fluorescência nessa parte do arranjo. Se uma proteína fluorescente não estiver disponível, os anticorpos contra a proteína de interesse em combinação com anticorpos secundários fluorescentes poderão ser usados para detectar a ligação da proteína com os grupos químicos. Se um anticorpo não estiver disponível, o método de detecção sem etiqueta, como a ressonância de plasmon de superfície (SPR) ou espectrometria de massa MALDI, poderá ser usado para identificar a presença da proteína em elementos individuais no arranjo. A SPR também tem a vantagem de fornecer informações cinéticas sobre a ligação da proteína aos grupos químicos.

O uso desse sistema não está limitado à albumina; qualquer proteína de interesse farmacocinético pode ser testada no potencial de ligação. Por exemplo, as proteínas do sangue que ligam pequenas moléculas, como α -ácido glicoproteína (AAG, AGP) e lipoproteínas, podem ser expostas à ligação de arranjo e proteína detectada.

Em uma representação da invenção, os grupos químicos podem ser identificados como resistentes à ligação à P-glicoproteína (PGP) e, portanto, têm o potencial para reduzir o efluxo quando anexados a uma molécula pequena terapêutica. Isso é particularmente importante para o desenvolvimento de drogas anticâncer, fornecer tratamento eficaz onde a resistência a várias drogas (MDR) se desenvolveu.

O método também poderia ser usado para identificar

grupos químicos que resistem à ligação a proteínas como trombina, antitrombina e Fator Xa e, portanto, têm o potencial de controlar a coagulação.

Este método também seria útil para identificar grupos
5 que aprimoram a terapêutica, designados como terapias
suplementares ou de substituição em que a ligação da
proteína e as propriedades PK são muito importantes, por
exemplo, hormônios e suas proteínas de ligação e esteróides
e suas proteínas de ligação como testosterona e globulina
10 de ligação de e hormônio sexual (SHBG).

A seguir, é descrito um método baseado na superfície
para identificar grupos que podem aprimorar a solubilidade
de pequenas moléculas. Uma monocamada auto-organizada de
moléculas de tiol finalizada com grupos de maleimida é
15 formada em uma superfície dourada. Um conjunto de moléculas
pequenas com grupos de tio em uma extremidade e grupos
hidrofílicos na outra extremidade é anexado à superfície
por meio da reação entre o tiol e a maleimida. O conjunto
de moléculas é marcado em regiões distintas espacialmente
20 na superfície dourada para criar um arranjo de moléculas
que possam aumentar a solubilidade de uma molécula pequena.
Gotas de líquidos polares (por exemplo, água) e
hidrofóbicos (por exemplo, octanol) são pingadas em cada
elemento do arranjo. Os ângulos de contato dos dois
25 líquidos em cada elemento são medidos em cada elemento do
arranjo, usando um goniômetro. Como alternativa, a
capacidade de umectação de um líquido particular em uma
superfície que apresenta um grupo químico pode ser
determinada medindo-se a área da superfície coberta por uma
30 gota quando vista de cima (o ângulo de alto contato
produzirá gotas de área pequena; os ângulos de baixo
contato cobrirão as áreas maiores). O ângulo de contato de
um líquido em uma superfície que apresenta um grupo químico
é inversamente proporcional à miscibilidade do grupo

químico com esse líquido (solvente). Por exemplo, um grupo químico para o qual a água tem um ângulo de contato elevado quando é apresentada na superfície, como metil (CH_3), tem baixa miscibilidade com água, ou seja, tenderá a reduzir a solubilidade de uma molécula pequena. De modo inverso, um grupo químico para o qual a água tem um ângulo de contato baixo quando é apresentada na superfície, como carboxil (COOH), tem baixa miscibilidade com água, ou seja, tenderá a aumentar a solubilidade de uma molécula pequena. Conjuntos de grupos químicos podem ser triados rapidamente usando ângulos de contato em superfícies para identificar grupos que aprimoram a solubilidade ou reduzem a hidrofiliicidade. Esta abordagem pode ser usada para avaliar o efeito na solubilidade dos grupos químicos usados de acordo com a invenção.

Um parâmetro comum para a capacidade de uma molécula pequena para cruzar a membrana de lipídeo de uma célula é $\log P$, em que P é o coeficiente da partição do composto entre o octanol e a água. O ângulo de contato relativo de uma superfície que apresenta grupos químicos de octanol e água oferece, portanto, um método empírico rápido para classificar grandes quantidades de grupos químicos para seu efeito potencial no $\log P$ de um composto.

A dependência do pH da solubilidade de moléculas pequenas pode ser tratada nesse método, medindo-se os ângulos de contato de soluções em diferentes pHs. O parâmetro equivalente ao $\log P$ neste caso é $\log D$, em que D é o coeficiente de distribuição, definido como a proporção da soma das concentrações de todas as espécies do composto no octanol para a soma das concentrações de todas as espécies do composto em água a vários pHs. Os ângulos de contato medidos a diferentes pHs oferecem a possibilidade de uma medida equivalente para $\log D$.

Também será útil triar os compostos candidatos por sua

capacidade para que sejam ativamente transportados pelas membranas da célula e células ou por sua resistência a tal transporte. Por exemplo, será facilmente notado que as moléculas anticâncer úteis farmacologicamente podem ser limitadas em sua efetividade em razão do transporte ativo para fora das células de tumor de destino. De modo semelhante, foi observado que as monocamadas de células endoteliais capilares transportam unidirecionalmente a vincristina do lado basal para o lado apical, prevenindo efetivamente o agente anticâncer contra a entrada do sistema nervoso central. Em algumas instâncias, os grupos químicos de valor irão, além de reduzir a ligação de proteína não específica, aprimorar a farmacocinética, aperfeiçoando o transporte passivo ou ativo para o sítio de ação e/ou inibir o transporte proveniente do sítio de ação.

O cérebro é um dos tecidos mais difíceis para as moléculas pequenas penetrarem. As junções neurovasculares são rígidas e contêm pouquíssimos transportadores ativos que são amplamente responsáveis pela retirada de moléculas pequenas do cérebro. A rota paracelular (entre as junções celulares) não está disponível para moléculas pequenas, mas somente a rota transcelular (através de todas as membranas celulares). Classicamente, as moléculas destinadas ao cérebro, como benzodiazepinas, são hidrofóbicas para permitir que penetrem nas membranas celulares. A invenção presente é compatível com a procura de grupos químicos que tornam a proteína resistente e minimizam o problema comum de ligação de proteína em excesso associado a moléculas como benzodiazepinas; isso requer alta dosagem ao considerar o percentual elevado de ligação às proteínas do soro. As abordagens descritas anteriormente para a identificação dos ligadores de PGP ajudarão a otimizar moléculas para o tempo de residência aprimorado no cérebro.

Vários sistemas do modelo estão disponíveis,

empregando monocamadas de vários tipos de célula, para avaliação de transporte ativo de substâncias ativas farmacologicamente. Por exemplo, as monocamadas de células epiteliais intestinais Caco-2 podem ser usadas para avaliar o transporte ativo de substâncias entre o intestino e o fluxo sanguíneo. Quando colocado em uma superfície que permite o fluxo de material apical para basolateral e vice-versa, tais células formam uma membrana biológica que pode ser usada para estimular a absorção e a biodisponibilidade fisiológica. Em outro exemplo, as linhas da célula endotelial capilar do cérebro de rato (MBEC) foram estabelecidas para avaliar o transporte ativo para dentro e para fora do sistema nervoso central. Outro exemplo dessas células são as células de carcinoma de cólon humano HT29. Além disso, as monocamadas que expressão proteínas transportadoras em particular podem ser estabelecidas usando as células transfectadas. Por exemplo, Sasaki et al (2002) J. Biol. Chem. 8:6497 usou uma monocamada de célula Madin-Darby canine kidney (célula de rim de cão) transfectada duplamente para estudar o transporte de ânions orgânicos.

Alternativas às monocamadas de célula podem ser usadas para examinar a permeabilidade. As alternativas geralmente consistem em uma estrutura biológica capaz de realizar transporte ativo e incluir, entre outros, órgãos do trato digestivo obtidos dos animais de laboratório e órgãos ou membranas reconstituídas criadas in vitro de células semeadas em uma matriz artificial.

Em outro aspecto, a presente invenção fornece um composto da fórmula geral I, em que o composto é um inibidor de cínase Rho. A cínase Rho (ROCK), uma cínase de serina/treonina, serve como uma proteína de destino para GTP que liga a proteína Rho. Serve como um importante mediador de várias funções celulares, inclusive aderências

focais, motilidade, contração do músculo liso e citocinese. No músculo liso, a ROCK desempenha uma função importante na sensibilização Ca^{2+} e no controle do tônus vascular. Ela modula o nível fosforilação da cadeia leve de miosina II, principalmente por meio da inibição de fosfatase de miosina e contribui com a sensibilização de Ca^{2+} induzida pelo agonista na contração do músculo liso.

A cínase Rho é encontrada em duas formas, ROCK 1 (ROCK β ; p160-ROCK) e ROCK 2 (ROCK α). Por exemplo, visto que um caminho mediado por ROCK desempenha uma importante função na contração do músculo liso vascular, aderência da célula e a mobilidade da célula, ela obteve importância na patogênese da aterosclerose. Os inibidores de ROCK são mostrados como anuladores de espasmos da artéria coronária. Uma inibição de longo prazo da ROCK é relatada como bloqueadora do desenvolvimento de lesões ateroscleróticas coronárias.

Os caminhos mediados por ROCK mediam diferentes funções celulares e os inibidores de ROCK podem ser úteis nos tratamentos de pacientes que sofrem de doenças cardiovasculares como hipertensão, aterosclerose, restenose, hipertrofia cardíaca, hipertensão ocular, isquemia cerebral, vasospasmo, disfunção erétil peniana, doenças do sistema nervoso central como degeneração neural e lesão no cordão espinhal e em neoplasias em que a inibição de cínase Rho se mostrou inibidora de crescimento e metástase de célula de tumor, angiogênese, doenças trombóticas arteriais como agregação de plaqueta e agregação de leucócito, asma, regulação de pressão intraocular e reossorção do osso. Esse tratamento depende sempre da administração de um agente terapêutico a um paciente, em que o agente terapêutico tem uma especificidade elevada para um caminho ou enzima em particular em que é necessário o controle no paciente, pelo

agente terapêutico como um inibidor de enzima. Em um aspecto da presente invenção é fornecido um composto que é um inibidor de uma cínase Rho (ROCK), preferencialmente, o composto da presente invenção é um inibidor de ROCK2.

5 Os métodos de determinação de inibição de cínase são bem conhecidos na arte. Por exemplo, a atividade de cínase de uma enzima e a capacidade inibitória de um composto de teste podem ser determinados medindo-se a fosforilação específica da enzima de um substrato. Os testes e kits
10 comerciais podem ser usados. Por exemplo, a inibição de cínase pode ser determinada usando um teste DVIAP® (Dispositivos Moleculares). Esse método de teste envolve o uso de um substrato de peptídeo etiquetado de modo fluorescente. A fosforilação do peptídeo etiquetado por uma
15 cínase de interesse promove a ligação do peptídeo com uma nanopartícula baseada em metal trivalente por meio de interação específica de alta afinidade entre o grupo de fosfo e o metal trivalente. A proximidade à nanopartícula resulta no aumento da polarização de fluorescência. A
20 inibição da cínase por um inibidor de cínase impede a fosforilação do substrato e, portanto, limita a ligação do substrato etiquetado de modo fluorescente à nanopartícula. Esse tipo de teste pode ser compatível com um formato de teste de micropoço, permitindo a determinação de IC₅₀ de
25 vários compostos.

Em outro aspecto da presente invenção é fornecido um método de tratamento, de um paciente que sofre de uma doença, que consiste na administração a um paciente de tal
tratamento em uma quantidade efetiva de um composto da
30 presente invenção, em que a doença é uma doença cardiovascular como hipertensão, aterosclerose, restenose, hipertrofia cardíaca, hipertensão ocular, isquemia cerebral, vasospasmo cerebral, disfunção erétil peniana, enfermidades do sistema nervoso central como degeneração

neuronal e lesão do cordão espinhal e em neoplasias nas
quais a inibição de cinase Rho inibiu o crescimento da
célula de tumor e metástase, angiogênese, enfermidades
trombóticas arteriais como agregação de plaqueta e
5 agregação de leucócito, asma, controle de pressão
intraocular e ressonância do osso.

Sob outro aspecto, a presente invenção fornece
composições aceitáveis farmacologicamente que consistem em
uma quantidade efetiva terapêuticamente de um ou mais dos
10 compostos da presente invenção, incluindo, entre outros, os
compostos descritos acima e aqueles mostrados nas figuras,
formulados juntos com um ou mais portadores aceitáveis
farmacologicamente (aditivos) e/ou diluentes. Conforme
descritas em detalhes abaixo, as composições farmacêuticas
15 da presente invenção podem ser especificamente formuladas
para administração na forma sólida ou líquida, inclusive
aquelas adaptadas para a seguinte: (1) administração oral,
por exemplo, líquidos (soluções ou suspensões aquosas ou
não aquosas), tabletes, por exemplo, aqueles destinados a
20 absorção bucal, sublingual e sistêmica, pílulas, pós,
grânulos, pastas para aplicação na língua; (2)
administração parenteral, por exemplo, por injeção
subcutânea, intramuscular, intravenosa ou epidural como,
por exemplo, uma solução ou suspensão estéril ou formulação
25 de liberação sustentada; (3) aplicação tópica, por exemplo,
como um creme, unguento ou um adesivo de liberação
controlada ou pulverizador aplicado à pele; (4) de modo
intravaginal ou intra-retal, por exemplo, como um
supositório vaginal, creme ou espuma; (5) de modo
30 sublingual; (6) de modo ocular; (7) de modo transdérmico;
ou (8) de modo nasal.

A frase "quantidade efetiva terapêuticamente", da
maneira usada aqui, significa a quantidade de um composto,
material ou composição que consiste em um composto da

presente invenção, eficaz para a produção de determinado efeito terapêutico desejado em pelo menos uma subpopulação de células em um animal em uma proporção de benefício/risco razoável aplicável a qualquer tratamento médico, por exemplo, efeitos colaterais razoáveis aplicáveis por qualquer tratamento médico.

A frase "farmaceuticamente aceitável" é empregada aqui para se referir a esses compostos, materiais, composições e/ou formas de dosagem que são, dentro do escopo de consideração médica, adequadas para uso em contato com os tecidos de seres humanos e animais com resposta a toxicidade, irritação, alergia ou outros problemas ou complicações, igual em proporção de benefício/risco razoável.

A frase "portador aceitável farmaceuticamente", da maneira usada aqui, significa um material, composição ou veículo aceitável farmaceuticamente, como um recheio líquido ou sólido, diluente, excipiente, auxiliar de fabricação (por exemplo, lubrificante, silicato de magnésio, estearato de cálcio ou zinco ou ácido estérico), ou material para encapsulação de solvente, envolvido no portamento ou transporte do compostos de um órgão, ou parte do corpo, para outro órgão, ou parte do corpo. Cada portador deve ser "aceitável" para que seja compatível com outros ingredientes da formulação e não prejudicial ao paciente. Alguns exemplos de materiais que podem servir como portadores aceitáveis farmaceuticamente incluem: (1) açúcares, como lactose, glucose e sucrose; (2) amidos, como amido de milho e amido de batata; (3) celulose e seus derivados, como carboximetil celulose de sódio, etil celulose e celulose acetato; (4) tragacanto em pó; (5) malte; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, como manteiga de cacau e ceras de supositório; (9) óleos, como óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de

cártamo, óleo de sésamo, óleo de oliva, óleo de milho e óleo de soja; (10) glicóis, como propileno glicol; (11) polóis, como glicerina, sorbitol, manitol e polietileno glicol; (12) ésteres, como etil oleato e etil laurato; (13) 5 ágar; (14) agentes de tamponamento, como hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; (15) ácido algínico; (16) água livre de pirogênio; (17) salina isotônica; (18) solução de Ringer; (19) álcool etílico; (20) soluções tamponadas com pH; (21) poliésteres, policarbonatos e/ou 10 polianidridos; e (22) outras substâncias não-tóxicas compatíveis empregadas nas formulações farmacêuticas.

Conforme estabelecido acima, determinadas representações dos compostos atuais podem conter um grupo funcional básico, como amino ou alquilamino e são, 15 portanto, capazes de formar sais aceitáveis farmacêuticamente com ácidos aceitáveis farmacêuticamente. O termo "sais aceitáveis farmacêuticamente", neste sentido, se refere aos sais de adição de ácido relativamente não-tóxicos, inorgânicos e orgânicos de compostos da presente 20 invenção. Esses sais podem ser preparados *in situ* no processo de fabricação do veículo de administração ou forma de dosagem ou estabelecendo reação separadamente de um composto purificado da invenção em sua forma de base livre com um ácido orgânico ou inorgânico adequado e, dessa 25 forma, isolando o sal formado durante a purificação subsequente. Sais representativos incluem hidrobrometo, hidrocloreto, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, 30 fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato e sais de laurilsulfonato e similares. (Consulte, por exemplo, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci 66:1-19).

Os sais aceitáveis farmacêuticamente dos compostos do

objeto incluem sais não-tóxicos convencionais ou sais de amônia quaternária dos compostos, por exemplo, de ácidos orgânicos ou inorgânicos não-tóxicos. Por exemplo, esses sais não-tóxicos convencionais incluem os derivados de

5 ácidos inorgânicos como hidrocloreto, hidrobromico, sulfúrico, sulfâmico, fosfórico, nítrico e similares; e os sais preparados de ácidos orgânicos como acético, propiônico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, palmítico, maléico,

10 hidroximaléico, fenilacético, glutâmico, benzóico, salicíclico, sulfanílico, 2-acetoxibenzóico, fumárico, toluenesulfônico, metanosulfônico, etano disulfônico, oxálico, isotiônico e similares.

Em outros casos, os compostos da presente invenção

15 podem conter um ou mais grupos funcionais acídicos e, portanto, são capazes de formar sais aceitáveis farmacologicamente com bases aceitáveis farmacologicamente. O termo "sais aceitáveis farmacologicamente", nesses exemplos, se refere aos sais de adição de relativamente não-tóxicos,

20 inorgânicos e orgânicos de compostos da presente invenção. Esses sais podem ser, do mesmo modo, preparados *in situ* no processo de fabricação do veículo de administração ou da forma de dosagem ou por determinação de reação separadamente do composto purificado em sua forma de ácido

25 livre com uma base adequada, como hidróxido, carbonato ou bicarbonato ou um cátion de metal aceitável farmacologicamente, com amônia ou com uma amina orgânica primária, secundária ou terciária aceitável farmacologicamente. Sais metálicos álcali ou alcalino-

30 terrosos incluem lítio, sais de sódio, potássio, cálcio, magnésio, alumínio e similares. Aminas orgânicas representativas úteis para a formação de sais de adição de base incluem etilamina, dietilamina, etilenodiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina e similares.

(Consulte, por exemplo, Berge et al., supra).

Os agentes umectantes, emulsificadores e lubrificantes, como lauril sulfato de sódio e estearato de magnésio, bem como agentes colorantes, agentes de
5 liberação, agentes de revestimento, adoçantes, agentes de condimentação e aromatizantes, conservantes e antioxidantes também podem estar presentes nas composições.

Exemplos de antioxidantes aceitáveis farmacologicamente incluem: (1) antioxidantes solúveis em água como ácido
10 ascórbico, hidrocloreto de cisteína, bissulfato de sódio, metabissulfito de sódio, sulfito de sódio e similares; (2) antioxidantes solúveis em óleo, como ascorbil palmitato, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, propil galato, alfa-tocoferol e similares
15 e (3) agentes quelantes de metal, como ácido cítrico, ácido etilenodiamina tetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico e similares.

Formulações da presente invenção incluem as adequadas para administração oral, nasal, tópica (inclusive bucal e
20 sublingual), retal, vaginal e/ou parenteral. As formulações podem ser convenientemente apresentadas na forma de dose unitária e preparadas por qualquer um dos métodos conhecidos na arte farmacológica. A quantidade de ingrediente ativo que pode ser combinado com um material
25 portador para produzir uma única forma de dosagem variará, dependendo do paciente em tratamento, do modo de administração em particular. A quantidade de ingrediente ativo que pode ser combinado com um material portador para produzir uma única forma de dosagem será, de modo geral, a
30 quantidade do composto que produz um efeito terapêutico. De modo geral, de 100%, essa quantidade atingirá de 0,1% a aproximadamente 99% de ingrediente ativo, preferencialmente de 5% a aproximadamente 70%, mais preferencialmente, de aproximadamente 10% a aproximadamente 30%.

Em determinadas representações, uma formulação da presente invenção consiste em um excipiente selecionado do grupo que consiste em ciclodextrinas, celulosas, lipossomos, agentes de formação de micela, por exemplo, ácidos biliares e portadores poliméricos, por exemplo, poliésteres e polianidridos; e um composto da presente invenção. Em determinadas representações, uma formulação citada anteriormente representa de modo biodisponível oral um composto da presente invenção.

Métodos de preparo dessas formulações ou composições incluem a etapa de associação de um composto da presente invenção ao portador e, opcionalmente, um ou mais ingredientes acessórios. Em geral, as formulações são preparadas ao associar, uniforme e estreitamente, um composto da presente invenção a portadores líquidos ou um portador sólido precisamente dividido ou ambos e, se necessário, dando forma ao produto.

As formulações da invenção adequadas para administração podem estar na fórmula de cápsulas, pílulas, tabletes, pastilhas (usando uma base aromatizada, geralmente sucrose e acácia ou tragacanto), em pó, grânulos ou como uma solução ou uma suspensão em um líquido aquoso ou não aquoso ou como uma emulsão líquida de óleo em água ou água em óleo ou como um elixir ou xarope ou pastilhas (usando a base inerte, como gelatina e glicerina ou sucrose e acácia) e/ou como enxagüantes bucais e similares, cada um contendo uma quantidade predeterminada de um composto da presente invenção como um ingrediente ativo. Um composto da presente invenção também pode ser administrado como um bolo, eletuário ou pasta.

Nas formas de dosagem sólida da invenção para administração oral (cápsulas, tabletes, pílulas, drágeas, pó, grânulos, comprimidos e similares), o ingrediente ativo é misturado com um ou mais portadores aceitáveis

farmaceuticamente, como citrato de sódio ou fosfato de dicálcio e/ou qualquer um entre os seguintes: (1) recheios ou estendedores, como amidos, lactose, sucrose, glucose, manitol e/ou ácido sílico; (2) ligadores, como, por exemplo, carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinil pirrolidona, sucrose e/ou acácia; (3) humectantes, como glicerol; (4) agentes desintegrantes, como ágar-ágar, carbonato de cálcio, amido de batata ou tapioca, ácido algínico, determinados silicatos e carbonato de sódio; (5) agentes retardantes da solução, como parafina; (6) aceleradores de absorção, como compostos de amônio quaternário e surfactantes, como poloxâmero e lauril sulfato de sódio; (7) agentes umectantes, como cetil álcool, glicerol monostearato e surfactantes não-iônicos; (8) absorventes como caulim e argila de bentonita; (9) lubrificantes, como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, glicóis de polietileno sólido, sulfato de sódio lauril, estearato de zinco, estearato de sódio, ácido esteárico e suas mistura; (10) agentes colorantes; e (11) agentes de liberação controlada como crospovidona ou etil celulose. No caso de cápsulas, tabletes e pílulas, as composições farmacêuticas também podem consistir em agentes de tamponamento. As composições sólidas de um tipo similar também podem ser empregadas como recheios em cápsulas gelatinosas maleáveis e duras, usando tais excipientes como lactose ou açúcares de leite, bem como polietileno glicóis de peso molecular elevado e similares.

Um tablete pode ser feito por compressão ou modelagem, opcionalmente com um ou mais ingredientes acessórios. Os tabletes comprimidos podem ser preparados usando ligador (por exemplo, gelatina ou hidroxipropilmetil celulose), lubrificante, diluente inerte, conservante, desintegrador (por exemplo, glicolato de amido de sódio ou carboximetil celulose de sódio de ligação cruzada), agente ativo ou

dispersante de superfície. Os tabletes moldados podem ser feitos modelando-se em uma máquina adequada uma mistura do composto em pó umedecido com um diluente líquido inerte.

Os tabletes, e outras formas de dosagem sólida das
5 composições farmacêuticas da presente invenção, como drágeas, cápsulas, pílulas e grânulos, podem ser opcionalmente obtidos ou preparados com revestimentos e cascas, como revestimentos entéricos e outros revestimentos bem conhecidos na arte de formulação farmacêutica. Eles
10 também podem ser formulados de modo a proporcionar liberação lenta ou controlada do ingrediente ativo, usando, por exemplo, hidroxipropilmetil celulose em várias proporções para fornecer o perfil de liberação desejado, outras matrizes de polímero, lipossomos e/ou microsferas.
15 Eles podem ser formulados para liberação rápida, por exemplo, secado por congelamento. Eles podem ser esterilizados por filtração, por exemplo, por meio de um filtro de retenção de bactéria ou incorporação de agentes de esterilização na forma de composições sólidas estéreis
20 que podem ser dissolvidas em água esterilizada ou algum outro meio injetável estéril imediatamente antes do uso. Essas composições também podem conter opcionalmente os agentes de opacificação e podem ter uma composição que libera o(s) ingrediente(s) ativo(s) ou preferencialmente,
25 em uma determinada porção do trato gastrointestinal, opcionalmente, de maneira retardada. Exemplos de composições incorporadas que podem ser usadas incluem substâncias poliméricas e ceras. O ingrediente ativo também pode ser de forma microencapsulada, se apropriado, com um
30 ou mais dos excipientes descritos acima.

As formas de dosagem líquida para administração oral dos compostos da invenção incluem emulsões, microemulsões, soluções suspensões, xaropes e elixires aceitáveis farmaceuticamente. Além do ingrediente ativo, as formas de

dosagem líquida podem conter diluentes inertes normalmente usados na arte, como, por exemplo, água ou outros solventes, agentes solubilizantes e emulsificantes, como etil álcool, isopropil álcool, etil carbonato, etil acetato, benzil álcool, benzil benzoato, propileno glicol, 1,3-butileno glicol, óleos (em particular, óleos de semente de algodão, amendoim, milho, germe, oliva, rícino e sésamo), clicerol, tetrahidrofuril álcool, polietileno glicóis e ésteres de ácido graxo de sorbitano e suas misturas.

Além dos diluentes inertes, as composições orais também podem incluir adjuvantes como agentes umectantes, emulsificantes e de suspensão, adoçantes, aromatizantes, corantes e conservantes.

As suspensões, além dos compostos ativos, podem conter agentes de suspensão como, por exemplo, alcoóis de isostearil etoxilados, polioxietileno sorbitol e ésteres de sorbitano, celulose microcristalina, metahidróxido de alumínio, bentonita, ágar-ágar e tragacanto e suas misturas.

As formulações das composições farmacêuticas da invenção para administração retal ou vaginal podem ser apresentadas como supositório, que pode ser preparado misturando-se um ou mais compostos da invenção com um ou mais excipientes ou portadores não-irritantes adequados que consistem, por exemplo, em manteiga de cacau, polietileno glicol, cera de supositório ou salicilato e que é sólido à temperatura ambiente, mas líquido à temperatura do corpo e, portanto, derreterá na cavidade retal ou vaginal e liberará o composto ativo.

As formulações da presente invenção, que são adequadas para administração vaginal, também incluem formulações de supositórios vaginais, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou pulverizadores que contêm esses portadores,

considerados apropriados na arte.

As formas de dosagem para a administração tópica ou transdérmica de um composto desta invenção incluem pó, pulverizadores, ungüentos, pastas, cremes, loções, géis, 5 soluções; adesivos e inalantes. O composto ativo pode ser misturado sob condições estéreis com um portador aceitável farmacêuticamente e com quaisquer conservantes, tampões ou propelentes que podem ser necessários.

10 Ungüentos, pastas, cremes e géis podem conter, além de um composto ativo desta invenção, excipientes, como gorduras animais e vegetais, óleos, ceras, parafinas, amido, tragacanto, derivados de celulose, glicóis de polietileno, silicones, bentonitas, ácido silícico, talco e óxido de zinco ou suas misturas.

15 Pós e pulverizadores podem conter, além de um composto desta invenção, excipientes como lactose, talco, ácido silícico, hidróxido de alumínio, silicatos de cálcio e pó de poliamida ou misturas dessas substâncias. Os pulverizadores podem conter adicionalmente propelentes 20 comuns como clorofluorohidrocarbonetos e hidrocarbonetos não-substituídos voláteis, como butano e propano.

Os adesivos transdérmicos acrescentaram a vantagem de fornecer distribuição controlada de um composto da presente invenção ao corpo. Essas formas de dosagem podem ser feitas 25 dissolvendo-se ou dispersando-se o composto no meio adequado. Os aprimoradores de absorção também podem ser usados para aprimorar o fluxo do composto na pele. A velocidade desse fluxo pode ser controlada fornecendo-se uma membrana de controle de velocidade ou dispersar o 30 composto em uma matriz ou gel de polímero.

As formulações oftálmicas, ungüentos para os olhos, pó, soluções e similares também são incluídas no escopo desta invenção.

As composições farmacêuticas desta invenção, adequadas

para administração parenteral, consistem em um ou mais compostos da invenção em combinação com uma ou mais soluções aquosas ou não-aquosas isotônicas estéreis, dispersões, suspensões ou emulsões ou pós estéreis
5 aceitáveis farmacologicamente que podem ser reconstituídas em soluções injetáveis estéreis ou dispersões pouco antes do uso, podendo conter açúcares, alcoóis, antioxidantes, tampões, bacteriostatos, solutos que produzem a formulação isotônica com o sangue dos recipientes ou agentes de
10 suspensão ou de engrossamento.

Exemplos de portadores adequados aquosos e não-aquosos que podem ser empregados nas composições farmacêuticas da invenção incluem água, etanol, polióis (como glicerol, propileno glicol, polietileno glicol e similares), e suas
15 misturas adequadas, óleos vegetais, como óleo de oliva, e ésteres orgânicos injetáveis, como etil oleato. A fluidez pode ser mantida, por exemplo, pelo uso de materiais de revestimento, como lecitina, pela manutenção do tamanho de partícula necessário no caso de dispersões e pelo uso de
20 surfactantes.

Essas composições também podem conter adjuvantes como conservantes, agentes umectantes, emulsificantes e dispersantes. A prevenção da ação de microorganismos sobre os compostos do objeto pode ser assegurada pela inclusão de
25 vários agentes antibacterianos e antifungos, por exemplo, parabeno, clorobutanol, ácido sórbico fenol e similares. Também pode ser desejado incluir agentes isotônicos, como açúcares, cloreto de sódio e similares nas composições. Além disso, a absorção prolongada da forma farmacêutica
30 injetável pode ocorrer pela inclusão de agentes que retardam a absorção como monostearato de alumínio e gelatina.

Em alguns casos, para prolongar o efeito de uma droga, é desejável reduzir a velocidade de absorção da droga de

injeção subcutânea ou intramuscular. Isso pode ser obtido pelo uso de uma suspensão líquida de material cristalino ou amorfo com solubilidade de água deficiente. A velocidade de absorção da droga depende de sua velocidade de dissolução que, por sua vez, pode depender do tamanho do cristal e da forma cristalina. Como alternativa, a absorção retardada de uma forma de droga administrada de maneira parenteral é obtida pela dissolução ou suspensão da droga em um veículo óleo.

As formas de depósito injetáveis são constituídas pela formação de matrizes de microencapsulação dos compostos do objeto em polímeros biodegradáveis como polilactídeo-poliglicolídeo. Dependendo da proporção da droga para o polímero, e da natureza do polímero em particular empregado, a velocidade da liberação da droga pode ser controlada. Exemplos de outros polímeros biodegradáveis incluem poli(ortoésteres) e poli(anidridos). As formulações injetáveis do depósito também são preparadas pela captura da droga em lipossomos ou microemulsões que são compatíveis com o tecido do corpo.

Quando os compostos da presente invenção são administrados como elementos farmacêuticos, em humanos e animais, eles podem ser aplicados isoladamente ou como uma composição farmacêutica contendo, por exemplo, 0,1 a 99% (mais preferencialmente, 10 a 30%) do ingrediente ativo em combinação com um portador aceitável farmacêuticamente.

Os preparados da presente invenção podem ser administrados por via oral, parenteral, tópica ou retal. São administrados em formas adequadas para cada via de administração. Por exemplo, eles são administrados na forma de tabletes ou cápsula, por injeção, inalação, loção para os olhos, unguento, supositório, etc administração por injeção, infusão ou inalação; tópica por loção ou unguento; e retal por supositórios. As administrações orais são

preferenciais.

As frases "administração parenteral" e "administrado(a) de forma parenteral", conforme usadas aqui, significam modos de administração além da
5 administração enteral e tópica, normalmente por injeção, e incluem, entre outras formas, injeção e infusão intravenosa, intramuscular, intra-arterial, intratecal, intracapsular, intra-orbital, intracardiaca, intradermal, intraperitoneal, transtraqueal, subcutânea, subcuticular,
10 intra-articular, subcapsular, suaracnóidea, intra-espinhal e intra-esternal.

As frases "administração sistêmica", "administrado(a) sistemicamente", "administração periférica" e "administrado(a) perifericamente", conforme usadas aqui
15 significam a administração de um composto, droga ou outro material além de diretamente no sistema nervoso central, como o que penetra no sistema do paciente e, dessa forma, está sujeito ao metabolismo e outros processos similares, por exemplo, administração subcutânea.

20 Esses compostos podem ser administrados aos humanos e outros animais por terapia por qualquer via adequada de administração, inclusive, oral, nasal, como, por exemplo, por pulverizador, retal, intravaginal, parenteral, intracisternal, e tópica, como por pós, ungüentos ou gotas,
25 inclusive bucal e sublingual.

Independentemente da via de administração selecionada, os compostos da presente invenção, que podem ser usados em uma forma hidratada adequada e/ou as composições farmacêuticas da presente invenção, são formuladas em
30 formas de dosagem aceitáveis farmaceuticamente pelos métodos convencionais conhecidos pelos especialistas na arte.

Os níveis de dosagem real dos ingredientes ativos nas composições farmacêuticas desta invenção podem ser variados

para obter uma quantidade do ingrediente ativo que é eficaz para obter a resposta terapêutica desejada para um determinado paciente, composição e modo de administração sem ser tóxica ao paciente.

5 O nível de dosagem selecionado dependerá de vários fatores, que incluem a atividade do composto em particular empregado da presente invenção, ou éster, sal ou sua amida, via de administração, tempo de administração, velocidade de excreção ou metabolismo do composto em particular
10 empregado, velocidade e extensão da absorção, duração do tratamento, outras drogas, compostos e/ou materiais usados em combinação com o composto em particular empregado, idade, sexo, peso, condição, saúde geral e histórico médico anterior do paciente em tratamento e fatores similares bem
15 conhecidos na área médica.

Um médico ou veterinário que tenha habilidade comum na área pode determinar e prescrever prontamente a quantidade efetiva da composição farmacêutica necessária. Por exemplo, o médico ou veterinário pode iniciar doses dos compostos da
20 invenção empregados na composição farmacêutica em níveis inferiores ao necessário para obter o efeito terapêutico desejado e aumentar gradativamente a dosagem até que o efeito desejado seja atingido.

De modo geral, uma dose diária adequada de um composto
25 da invenção será a quantidade do composto na menor dose eficaz o suficiente para produzir um efeito terapêutico. Tal dose eficaz geralmente dependerá dos fatores descritos acima. Em geral, as doses orais, intravenosas, intracerebroventriculares e subcutâneas dos compostos desta
30 invenção para um paciente, quando usadas para os efeitos analgésicos indicados, atingirão de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 100 mg por quilograma do peso corporal por dia.

Se desejada, a dose diária efetiva do composto ativo

pode ser administrada como duas, três, quatro, cinco, seis ou mais subdoses separadamente a intervalos apropriados durante todo o dia, opcionalmente em formas de dosagem unitária. A dosagem preferencial é uma administração por

5 dia.

Embora seja possível para um composto da presente invenção ser administrado sozinho, é preferível administrar o composto como uma formulação farmacêutica (composição).

Os compostos, de acordo com a invenção, podem ser

10 formulados para administração de qualquer maneira conveniente para uso em medicamento humano ou veterinário, por analogia com outros produtos farmacêuticos.

Sob outro aspecto, a presente invenção fornece composições aceitáveis farmacêuticamente que consistem em

15 uma quantidade efetiva terapeuticamente de um ou mais compostos do objeto, conforme descrito acima, formulados juntos com um ou mais portadores aceitáveis farmacêuticamente (aditivos) e/ou diluentes. Conforme descritas em detalhes abaixo, as composições farmacêuticas

20 da presente invenção podem ser especificamente formuladas para administração na forma sólida ou líquida, inclusive aquelas adaptadas para a seguinte: (1) administração oral, por exemplo, por meio líquido (soluções e suspensões aquosas ou não aquosas), tabletes, bolos, pós, grânulos,

25 pastas para aplicação na língua; (2) administração parenteral, por exemplo, por injeção subcutânea, intramuscular ou intravenosa como, por exemplo, uma solução ou suspensão estéril; (3) aplicação tópica, por exemplo, um creme, unguento ou pulverizado aplicado à pele, pulmões ou

30 membranas mucosas; ou (4) intravaginal ou intra-retal, por exemplo, um supositório, creme ou espuma; (5) sublingual ou bucal; (6) ocular; (7) transdérmico; ou (8) nasal.

O termo "tratamento" inclui também a profilaxia, a terapia e a cura.

O paciente que recebe esse tratamento é qualquer animal necessitado, incluindo primatas, em determinados seres humanos e outros mamíferos, como eqüinos, bovinos, suínos e bovídeos; e aves domésticas e animais de estimação de modo geral.

O composto da invenção pode ser administrado como tal ou em combinação com portadores aceitáveis farmaceuticamente, e também pode ser administrado juntamente com agentes antimicrobianos como penicilinas, cefalosporinas, aminoglicosídeos e glicopeptídeos. A terapia conjuntiva inclui administração seqüencial, simultânea e separada do composto ativo, de maneira que os efeitos terapêuticos da primeira administração não desapareçam totalmente quando a subsequente for administrada.

A adição do composto ativo da invenção à alimentação animal é preferencialmente realizada preparando-se uma pré-combinação de alimentação apropriada que contém o composto ativo em uma quantidade efetiva e incorporando-se a pré-combinação na proporção integral.

Como alternativa, um intermediário concentrado ou suplemento alimentício que contém o ingrediente ativo pode ser misturado no alimento. A maneira com que essas pré-combinações de alimento e proporções integrais podem ser preparadas e administradas são descritas em livros de referência (como "Applied Animal Nutrition", W.H. Freedman and CO., San Francisco, U.S.A., 1969 ou "Livestock Feeds and Feeding" O and B books, Corvallis, Ore., U.S.A., 1977).

Recentemente, a indústria farmacêutica introduziu a tecnologia de microemulsificação para aprimorar a biodisponibilidade de alguns agentes farmacêuticos lipofílicos (insolúveis em água). Exemplos incluem Trimetrina (Dordunoo, S. K., et al., Drug Development and Industrial Pharmacy, 17(12), 1685-1713, 1991 and REV 5901

(Sheen, P. C, et al., J Pharm Sci 80(7), 712-714, 1991). Entre outras coisas, a microemulsificação fornece a biodisponibilidade aperfeiçoada, direcionando preferencialmente a absorção para o sistema linfático no lugar do sistema circulatório, que desvia do fígado e previne a destruição dos compostos na circulação hepatobiliar.

Sob um aspecto da invenção, as formulações contêm micelas formadas de um composto da presente invenção e pelo menos um portador anfifílico, em que as micelas têm um diâmetro médio de menos de aproximadamente 100 nm. As representações mais preferidas fornecem micelas que têm um diâmetro médio inferior a aproximadamente 50 nm, e representações mais preferidas fornecem micelas que têm um diâmetro médio inferior a aproximadamente 30 nm, ou menos de aproximadamente 20 nm.

Embora todos os portadores anfifílicos adequados sejam considerados, os portadores atualmente preferidos são geralmente aqueles que têm status GRAS (Generally-Recognized-as-Safe, Geralmente reconhecidos como seguros) e que podem solubilizar o composto da presente invenção e microemulsificá-lo em um estágio posterior quando a solução entra em contato com uma fase de água complexa (como uma encontrada no trato gastrointestinal humano). Geralmente, os ingredientes anfifílicos que atendem essas necessidades têm valores de HLB (hydrophilic to lipophilic balance, equilíbrio hidrofílico-hipofílico) de 2-20 e suas estruturas contêm radicais alifáticos de cadeia contínua no intervalo de C-6 a C-20. Exemplos são glicerídeos graxos glicolizados por polietileno e glicóis polietileno.

Os portadores anfifílicos particularmente anfifílicos são glicerídeos de ácido graxo saturado e monoinsaturado, como aqueles obtidos de vários óleos vegetais integralmente ou parcialmente hidrogenados. Esses óleos podem consistir,

de maneira vantajosa, em tri-, di- e monoglicerídeos de ácido graxo e em ésteres de di- e monopolietilenoglicol de ácidos graxos correspondentes, com uma composição de ácido graxo preferida particularmente, incluindo ácido cáprico 4-10, ácido cáprico 3-9, ácido láurico 40-50, ácido mirístico 14-24, ácido palmítico 4-14 e ácido esteárico 5-15%. Outra classe útil de portadores anfifílicos inclui sorbitano e/ou sorbitol parcialmente esterificados com ácidos graxos monoinsaturados (série SPAN) ou análogos etoxilados correspondentes (série TWEEN).

Portadores anfifílicos disponíveis são particularmente considerados, incluindo a série Gelucire, o Labrafil, o Labrasol ou o Lauroglicol (todos fabricados e distribuídos pela Gattefosse Corporation, Saint Priest, France), PEG-monooleato, PEG-di-oleato, PEG-monolaurato e di-laurato, Lecitina, Polisorbato 80 etc (produzido e distribuído por várias empresas nos EUA e no mundo inteiro).

Polímeros hidrofílicos adequados para uso na presente invenção são aqueles prontamente solúveis em água, que podem ser anexados de maneira covalente a um lipídeo de formação de vesícula e que sejam tolerados in vivo sem efeitos tóxicos (ou seja, são biocompatíveis). Polímeros adequados incluem polietileno glicol (PEG), ácido polilático (também chamado de polilactídeo), poliglicólico (também chamado de poliglicolídeo), um copolímero de ácido polilático-poliglicólico e polivinil álcool. Polímeros preferidos são aqueles que têm um peso molecular de aproximadamente 100 ou 120 daltons a até aproximadamente 5000 ou 10000 daltons e, mais preferencialmente, de aproximadamente 300 daltons a aproximadamente 5000 daltons. Em uma representação particularmente preferida, o polímero é polietilenoglicol com um peso molecular de aproximadamente 100 a aproximadamente 5000 daltons e mais preferencialmente com um peso molecular de aproximadamente

300 a aproximadamente 5000 daltons. Em uma representação particularmente preferida, o polímero é polietilenoglicol de 750 daltons (PEG (750)). Os polímeros usados na presente invenção têm um peso molecular significativamente pequeno, aproximadamente 100 daltons, comparado ao grande MW de 5000 daltons ou mais, usado em técnicas de pegilação padrão. Os polímeros também podem ser definidos pelo número de monômeros; uma representação preferida da presente invenção usa polímeros de pelo menos aproximadamente três monômeros, como polímeros PEG que consistem em três monômeros (aproximadamente 150 daltons).

Outros polímeros hidrofílicos que podem ser adequados para uso na presente invenção incluem polivinilpirrolidona, polimetoxazolina, polietiloxazolina, poliidroxiopropil metacrilamida, polimetacrilamida, polidimetilacrilamida e celulosas derivadas como hidroximetilcelulose ou hidroxietilcelulose.

Em determinadas representações, uma formulação da presente invenção consiste em um polímero biocompatível selecionado do grupo que consiste em poliamidas, policarbonatos, polialquilenos, polímeros de ésteres acrílicos e metacrílicos, polímeros de polivinil, poliglicolidos, polisiloxanos, poliuretanos e seus copolímeros, celulosas, polipropileno, polietilenos, poliestireno, polímeros de ácido láctico e ácido glicólico, polianidridos, poli(orto)ésteres, poli(ácido bórico), poli(ácido valérico), poli(lactideo-co-caprolactona), polissacarídeos, proteínas, ácidos poliialurônicos, policianoacrilatos e misturas, misturas ou seus copolímeros.

As características de liberação de uma formulação da presente invenção dependem do material de encapsulação, da concentração da droga encapsulada e da presença dos modificadores de liberação. Por exemplo, a liberação pode

ser manipulada para ser dependente de pH, por exemplo, usando um revestimento sensível ao pH que é liberado somente a um pH baixo, como no estômago, ou a um pH alto, como no intestino. Um revestimento entérico pode ser usado para impedir que a liberação ocorra antes da passagem pelo estômago. Vários revestimentos ou misturas de cianamida encapsulada em diferentes materiais podem ser usados para obter uma liberação inicial no estômago, seguida pela liberação posterior no intestino. A liberação também pode ser manipulada pela inclusão de sais ou agentes de formação de poro, que aumenta a captação de água ou a liberação da droga por difusão da cápsula. Excipientes que modificam a solubilidade da droga também podem ser usados para controlar a velocidade de liberação. Os agentes que aperfeiçoam a degradação da matriz ou a liberação da matriz também podem ser incorporados. Eles podem ser acrescentados à droga, acrescentados como fase separada (ou seja, como particulatos) ou podem ser co-dissolvidos na fase de polímero, dependendo do composto, em todos os caso que a quantia estiver entre 0,1 e 30 por cento (w/w polímero). Os tipos de aperfeiçoadores de degradação incluem sais inorgânicos como sulfato de amônia e cloreto de amônia, ácidos orgânicos como ácido cítrico, ácido benzóico e ácido ascórbico, bases inorgânicas como carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cálcio, carbonato de zinco e hidróxido de zinco, e bases orgânicas como sulfato de protamina, espermina, colina, etanolamina, dietanolamina e trietanolamina e surfactantes como Tween.RTM. e Pluronic.RTM. Os agentes de formação de poro que acrescentam microestrutura às matrizes (ou seja, compostos solúveis em água como sais inorgânicos e açúcares) são acrescentados como particulados. O intervalo deve estar entre um e trinta por cento (polímero peso/peso).

A captação também pode ser manipulada alterando-se a o

tempo de residência das partículas no intestino. Isso pode ser obtido, por exemplo, revestindo-se a partícula com, ou selecionando como o material de encapsulação, um polímero adesivo mucoso. Os exemplos incluem a maioria dos polímeros com grupos de carboxil livres, como quitosan, celulosas e especialmente poliacrilatos (conforme usado aqui, os poliacrilatos se referem a polímeros que incluem grupos de acrilato e grupos de acrilato modificado como cianoacrilatos e metacrilatos).

Exemplos

A invenção descrita agora, de modo geral, será mais prontamente compreendida por referência para os seguintes exemplos, que serão incluídos simplesmente para fins de ilustração de determinados aspectos e representações da presente invenção, e não devem ser considerados como restrição da invenção.

As abreviações usadas nos seguintes exemplos e preparações incluem:

Ac ₂ O	Anidrido acético
AcOH	Ácido acético
Bn	Benzil
Celite®	Terra diatomácea
1,2 DCE	1,2-Dicloroetano
d	Dubleto
dd	Dubleto Duplo
DIEA	Di-isopropiletil amina
DMAP	4-Dimetilamino Piridina
DME	1,2 Dimetoxietano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetil sulfóxido
EDC	1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida Hidrocloreto

EtOAc	Etil Acetato
EtOH	Álcool Etílico ou Etanol
Et ₂ O	Etil Éter
Et ₃ N	Trietilamina
g	gramas
HOBt	1-Hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Pressão
h	Hora(s)
hr	Hora(s)
m	Multiplete
mins.	Minutos
MeOH	Álcool Metílico ou Metanol
min	Minuto(s)
mmol	milimoles
mmole	milimoles
MS	Espectrometria de Massa
NMR	Ressonância Magnética Nuclear
o/n	durante a noite
¹ PrOH	Isopropanol
PPAA	1-Anidrido Cíclico de Ácido Propanofosfônico
PyBOP®	Benzotriazol-1-il-oxitripirrolidino-fosfonium hexafluorofosfato
q	Quarteto
RT(ou rt)	temperatura ambiente (aproximadamente 20-25°C)
s	Singlete
sat.	Saturado
t	Triplete
TBAF	Tetra-Butil Fluoreto de

	Amônio
TFA	Ácido Trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
v/v	Volume/volume
wt/v	Peso/volume

A espectrometria de massa foi conduzida por: SynPep Co., 6905 Sierra Ct. Dublin, CA 94568 ou foi registrada em um LC-MS: Módulo de Separações Waters 2695 com um detector MS quadrapole único Waters ZQ 2000. Exceto se especificado, toda a espectrometria de massa foi executada no modo ESI.

Os espectros de ^1H NMR foram registrados em uma máquina Varian 400 MHz usando o software Mercury.

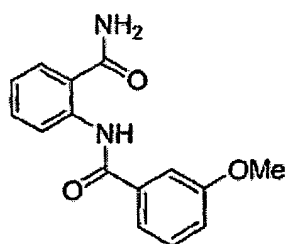
O HPLC analítico foi executado em uma máquina Agilent 1100 Series usando uma coluna YMC ProC18 (tamanho de partícula 4,6 x 50 mm, 5 μm). Exceto quando especificado, o método usado foi 5-95-10, que refere-se a um gradiente de 5% de tampão A aumentado para 95% durante 10 minutos com tampão B. O tampão A é 0,1% TFAZ H_2O e o tampão B é 0,0085% TFA/MeCN.

O HPLC preparativo foi executado em máquina Waters Delta (Bombas 600 e 515) usando uma coluna YMC-Pack ProC18 (150 x 20 mm LD.) por meio de uma combinação de tampão A (0,1% TF AAH $_2\text{O}$) e tampão B (0,0085% TFA/MeCN) como fase móvel.

Embora a síntese dos seguintes exemplos de compostos da presente invenção não seja explicitamente descrita no exemplo, a síntese ocorre conforme descrita aqui em termos gerais, e o material inicial apropriado pode ser facilmente selecionado para sintetizar o composto do exemplo.

25

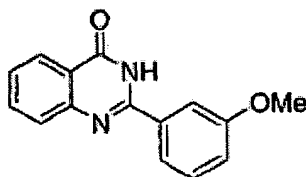
Exemplo 1



A uma solução de antranilamida (7,0 g, 51,41 mmole) em CHCl_3 (260 mL) foi acrescentada piridina (8,13 g, 102,8 mmole, 8,28 mL) seguida por uma adição lenta de m-anisoyl
 5 cloreto (9,20 g, 53,94 mmole, 7,35 mL). A mistura da reação foi agitada à temperatura ambiente por 6 h e, em seguida, concentrada em vácuo e secada, subseqüentemente, sob alto vácuo por 4 h para gerar o produto. (13,89g, mmol, 100%)

Exemplo 2

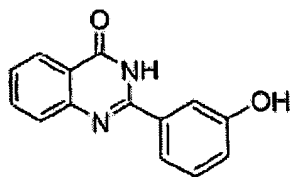
10 2-(3-Metoxifenil)quinazolin-4(3H)-ona



Uma solução de 2 N NaOH (250 mL) foi acrescentada à amida do exemplo 1 (13,89 g, 51,41 mmole), e a mistura da reação foi refluxada por 4 horas. A reação foi resfriada à
 15 temperatura ambiente e, em seguida, foi ajustada para pH = 7 com 1 N HCl. O sólido resultante foi agitado à temperatura ambiente por 2 horas e, em seguida, filtrado. O sólido filtrado foi lavado com água, éter e secado sob alto vácuo durante a noite. O produto bruto também era azeótropo
 20 de MeOH (1 X) e tolueno (2 X) e secado sob alto vácuo por várias horas para produzir 2-(3-metoxifenil)quinazolina-4(3H)-ona. (15,5 g, mmol, %)

Exemplo 3

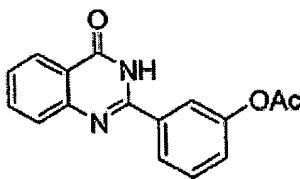
2-(3-Hidroxifenil)quinazolina-4(3H)-ona



Ao 2-(3-metoxifenil)quinazolina-4(3H)-ona (11,6 g, 45,98 mmole) foi acrescentado de CH_2Cl_2 (120 mL) e a mistura foi resfriada a -78°C . Em seguida, uma solução de 1 M de BBr_3 em CH_2Cl_2 (60 mL, 60,0 mmol) foi acrescentada em gotas, e a reação foi agitada a -78°C por 1 h e, em seguida, à temperatura ambiente por 3 h. A mistura da reação foi resfriada novamente a -78°C e extinta cuidadosamente com MeOH (20 mL). O banho gelado foi removido, e foi permitido que o sistema agitasse à temperatura ambiente por 0,5 h. O pH foi ajustado para 7 com 10% de solução w/w NaHCO_3 . O sólido foi filtrado, lavado com éter, secado e, em seguida, constituído em azeótropo com base no tolueno (3 X) e secado sob alto vácuo durante a noite para produzir 2-(3-hidroxifenil)quinazolina-4(3H)-ona. (11,0g, mmol, 100%).

Exemplo 4

3-(4-Oxo-3,4-diidroquinazolin-2-il)fenil acetato

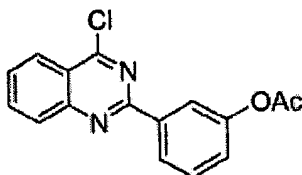


Ao 2-(3-hidroxifenil)quinazolina-4(3H)-ona (11,0g, 45,98 mmole) foi acrescentado piridina (16,06 mL, 15,71 g, 0,199 mmole) seguida pela adição de anidrido acético (145 mL) e a mistura da reação foi aquecida a 105°C e agitada por 3,5 h. A mistura da reação foi resfriada à temperatura ambiente e, em seguida, despejada em água gelada (800 mL) e agitada por 2 h. O sólido foi filtrado e lavado com água, etanol, éter e, por fim, hexano e secado por várias horas

sob alto vácuo para produzir 3-(4-oxo-3,4-diidroquinazolin-2-il)fenil acetato. (8,4 g, mmol, 65 %).

Exemplo 5

3-(4-Cloroquinazolin-2-il)fenil acetato



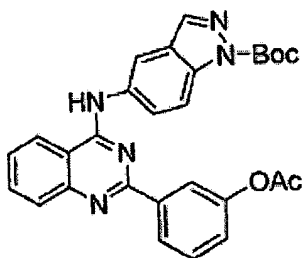
5

Ao 3-(4-oxo-3,4-diidroquinazolin-2-il)fenil acetato foi acrescentado cloreto de tionil (100 mL) e DMF (2 mL), e a reação foi aquecida até o refluxo por 4 h. Foi permitido o resfriamento do frasco à temperatura ambiente (RT) e, em seguida, concentrado em vácuo. O produto bruto foi constituído como azeótropo com tolueno (2 X 50 mL), iniciado em CH₂Cl₂ (300 mL) e lavado com NaHCO₃ (3 X 50 mL) saturado, água (1 X 50 mL) e salmoura (1 X 50 mL), secado com MgSO₄ e concentrado em vácuo para obter 3-(4-cloroquinazolin-2-il)fenil acetato. (9,77 g, mmol, 100%).

15

Exemplo 6

tert-Butil 5-(2-(3-acetoxifenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato



20

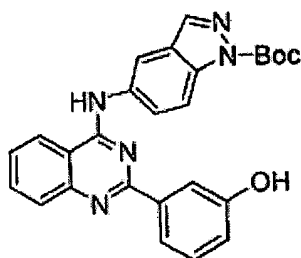
O 3-(4-Cloroquinazolin-2-il)fenil acetato (9,77 g, 29,97 mmole) foi dissolvido em isopropanol (290 mL) e o tert-butil 5-amino-1H-indazol-1-carboxilato (6,99 g, 29,97 mmole) foi acrescentado. A solução foi aquecida a 95°C e agitada por 0,25 h. Uma formação gelatinosa desenvolvida foi manualmente dividida e a dissolução ocorreu gradualmente seguida pela formação de um precipitado

25

amarelo. A reação foi agitada por mais 0,25 h, resfriada à temperatura ambiente e filtrada. O sólido filtrado foi lavado com éter e, em seguida, secado sob alto vácuo durante a noite para produzir tert-butil 5-(2-(3-acetoxifenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato. (14,58 g, mmol, 98 %)

Exemplo 7

tert-Butil 5-(2-(3-hidroxifenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato

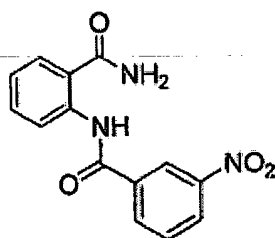


10

A uma solução de ter-butil 5-(2-(3-acetoxifenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (5,85 g, 11,8 mmole) em MeOH (400 mL) anídrico foi acrescentado 28% (wt/v) de solução de NH_4OH (6,50 mL). A mistura da reação foi agitada à temperatura ambiente por 48 h. O produto bruto foi filtrado e lavado com éter seguido por hexano e secado sob alto vácuo durante a noite para produzir tert-butil 5-(2-(3-hidroxifenil)-quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato. (4,85g, mmol, 91 %).

20

Exemplo 8



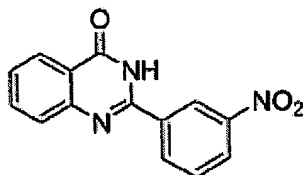
A uma suspensão de antranilamida (24,0 g, 176,28 mmole) e 3-nitro benzoil cloreto (34,5 g, 186,3 mmole) CHCl_3 (700 ml) foi acrescentado piridina (30 ml) em gotas à

temperatura ambiente (RT). A mistura da reação foi agitada à temperatura ambiente por 8 h. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo, secado sob alto vácuo para produzir o produto. (73 g, mmol, %)

5

Exemplo 9

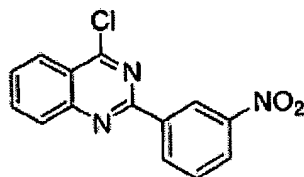
2-(3-Nitrofenil)quinazolina-4(3H)-ona



Uma suspensão de amida do exemplo 8 (aproximadamente 176,3 mmole) foi iniciada em 2 N NaOH (800 mL) e foi
10 refluxada por 7h. A mistura da reação foi resfriada à temperatura ambiente e, em seguida o pH foi ajustado a 7 com 3 N HCl. A suspensão foi agitada à temperatura ambiente (RT) por 2 h, filtrada, e o sólido filtrado foi lavado com água e secado sob alto vácuo para produzir 2-(3-
15 nitrofenil)quinazolina-4(3H)-ona. (45 g, mmol, 96% de antranilamida).

Exemplo 10

4-Cloro-2-(3-nitrofenil)quinazolina



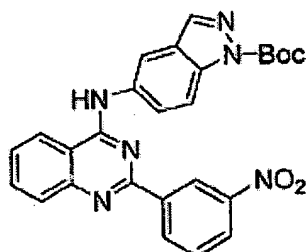
20

A uma suspensão de 2-(3-nitrofenil)quinazolina-4(3H)-
ona (5,7 g, 21,32 mmole) em cloreto de tionil (70 mL) foi
acrescentado de DMF (2 mL). A mistura da reação foi
refluxada por 4,5 h. A reação foi concentrada em vácuo, e o
resíduo foi suspenso em uma mistura CH₂Cl₂ (400 mL) e CHCl₃
25 (500 mL). A camada orgânica foi lavada com água, NaHCO₃
saturado, água, salmoura, secada com Na₂SO₄ e concentrada
em vácuo. O resíduo foi secado sob alto vácuo para produzir
4-cloro-2-(3-nitrofenil)quinazolina como um sólido branco-

sujo. (6,0 g, mmol, 97%).

Exemplo 11

tert-Butil 5-(2-(3-nitrofenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato

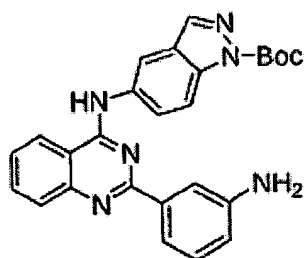


5

Uma suspensão de 4-cloro-2-(3-nitrofenil)quinazolina (6,3 g, 21,9 mmole), tert-butil 5-amino-1H-indazol-1-carboxilato (5,10 g, 21,9 mmole) em isopropanol (300 mL) foi aquecida a 95°C por 1,5 h. A suspensão foi filtrada e o sólido filtrado foi lavado com isopropanol. O produto foi secado sob alto vácuo por várias horas para produzir o produto desejado em tert-butil 5-(2-(3-nitrofenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato. (8,3 g, mmol, 79%).

15

Exemplo 12



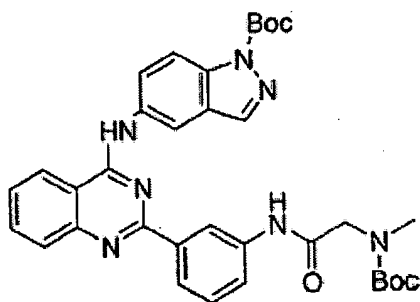
Uma suspensão do produto tert-butil 5-(2-(3-nitrofenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (9,0 g, 18,65 mmole) em uma mistura de DME/MeOH (300 mL/100 mL) foi hidrogenada na presença de 10% Pd/C (1,25 g) à temperatura ambiente (RT) usando um balão cheio com gás hidrogênio. A reação foi agitada por 16 h, e a mistura da reação foi filtrada por meio de Celite™. O filtro de Celite™ foi lavado com uma mistura 1:1 de MeOH/CH₂Cl₂ (200

mL). O filtrado foi concentrado em vácuo e secado sob alto vácuo durante a noite para produzir tert-butil 5-(2-(3-aminofenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato. (8,8 g, mmol, %).

5

Exemplo 13

tert-butil 5-(2-(3-(2-(tert-butoxicarbonil)acetamido)fenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato



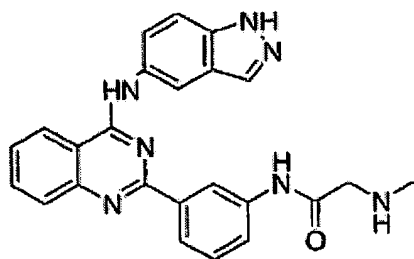
10

Uma suspensão de 2-(tert-butoxicarbonil)ácido acético (21 mg, 0,11 mmol), PyBOP® (57 mg, 0,11 mmol), DIEA (38 µL, 0,22 mmol) em CH₂Cl₂ anídrico (0,5 mL) foi agitada à temperatura ambiente (RT) por 10 minutos. Esta solução de ácido ativado foi adicionada a uma suspensão de tert-butil 5-(2-(3-aminofenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (100 mg, 0,22 mmol) e CH₂Cl₂ anídrico (1 mL). A mistura da reação foi agitada à temperatura ambiente (RT) por 1 h. Ativada e adicionada outro 0,5 equivalente do ácido conforme descrito acima e agitada por 1 h. Ativada e adicionados outros 0,3 equivalentes do ácido conforme descrito acima. Agitada por uma hora adicional e diluída com CH₂Cl₂. Extraída com H₂O (3x) e a camada orgânica foi secada sob Na₂SO₄ e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia Flash em sílica (1:1 EtOAc:Hexanos) para produzir o produto desejado de tert-butil 5-(2-(3-(2-(tert-butoxicarbonil)acetamido)fenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato. (123 mg, 0,20 mmol, 90%).

25

Exemplo 14

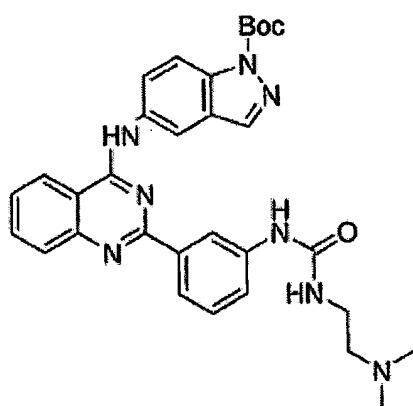
N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenil)-2-(metilamino)acetamida



5 Ao tert-butil 5-(2-(3-(2-(tert-butoxicarbonil)acetamido)fenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (123 mg, 0,20 mmol) foi acrescentada uma solução de 1:1 TFA:CH₂Cl₂ (4 mL) e agitada à temperatura ambiente (RT) por 2 h. A mistura da reação foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi triturado com etil
10 éter para produzir 2-metoxiacetil cloreto N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenil)-2-(dimetilamino)acetamida. (95 mg, 0,22 mmol, 100%)

Exemplo 15

15 tert-butil 5-(2-(3-(3-(2-(dimetilamino)etil)ureído)fenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato

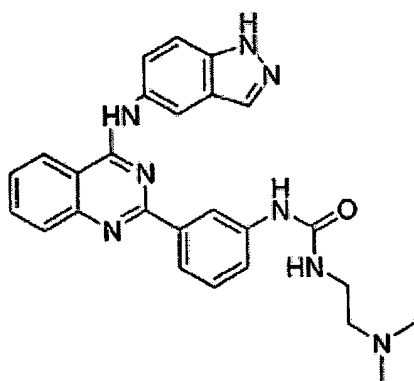


A uma solução de tert-butil 5-(2-(3-aminofenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato
20 (100mg, 0,22 mmol) em CH₂Cl₂ anídrico (2 mL) foi acrescentado Et₃N (45 mg, 0,44 mmol) e 4-nitrofenil carbonocloridato (47mg 0,23 mmol). A solução foi agitada à

temperatura ambiente (RT) por 2 h. À mistura da reação foi adicionado N,N-dimetiletano-1,2-diamina (36 µL, 0,33 mmol) e agitada por 16 h. Foi concentrada em vácuo para produzir o tert-butil bruto 5-(2-(3-(2-(dimetilamino)etil)ureído)fenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato.

Exemplo 16

1-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenil)-3-(2-(dimetilamino)etil)uréia



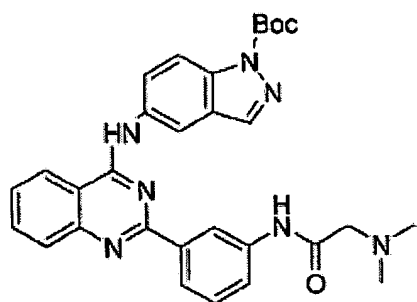
10

Ao tert-butil 5-(2-(3-(2-metoxiacetamido)fenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato foi acrescentada uma solução 1:1 TFA:CH₂Cl₂ (2 mL) e agitada à temperatura ambiente (RT) por 2 h. A mistura da reação foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi triturado com etil éter para obter um sólido amarelo. O produto foi purificado usando HPLC prep. (método 15-50-90 mins.) para produzir 1-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenil)-3-(2-(dimetilamino)etil)uréia. (20 mg, 0,042 mmol)

20

Exemplo 17

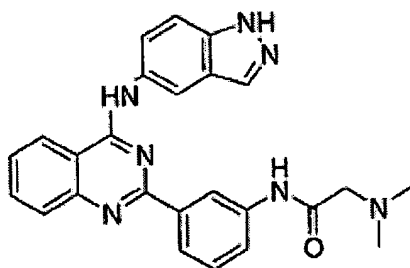
tert-butil 5-(2-(3-(2-(dimetilamino)acetamido)fenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato



Uma suspensão de 2-(dimetilamino)ácido acético (57 mg, 0,55 mmol), PyBOP® (286 mg, 0,55 mmol), DIEA (240 µL, 1-38 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) foi agitada à temperatura ambiente (RT) por 10-15 minutos. Esta solução de ácido ativado foi adicionada a uma suspensão de tert-butil 5-(2-(3-aminofenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (500 mg, 1,10 mmol) e CH₂Cl₂ (4 mL). A mistura da reação foi agitada à temperatura ambiente (RT) por 1,5 h. Ativado outro 1,5 equivalente do ácido conforme descrito acima e agitado por 16 h. Diluído com mais CH₂Cl₂ e extraído com H₂O (3x). A camada orgânica foi secada sob Na₂SO₄ e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia Flash em sílica (9:1 CH₂Cl₂:MeOH) para produzir o produto tert-butil desejado 5-(2-(3-(2-(dimetilamino)acetamido)fenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazole-1-carboxilato. (570 mg, 1,06 mmol, 96%).

Exemplo 18

N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenil)-2-(dimetilamino)acetamida



Ao

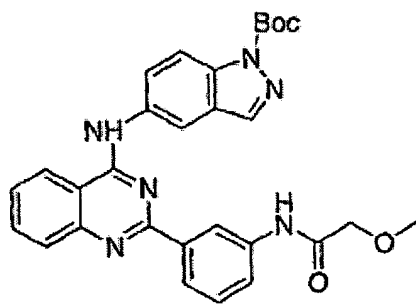
tert-butil

5-(2-(3-(2-

(dimetilamino)acetamido)fenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (560 mg, 1,04 mmol) foi acrescentada uma solução de 1:1 TFA:CH₂Cl₂ (6 mL) e agitada à temperatura ambiente (RT) por 2 h. A mistura da reação foi concentrada em vácuo e o resíduo foi triturado com etil éter e gotas de CH₂Cl₂ para produzir 2-metoxiacetil cloreto N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenil)-2-(dimetilamino)acetamida. (325 mg, 0,74 mmol, 71%)

Exemplo 19

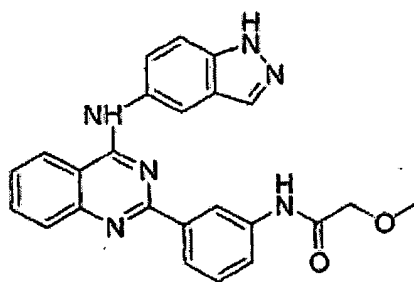
10 tert-butil 5-(2-(3-(2-metoxiacetamido)fenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato



Uma suspensão de tert-butil 5-(2-(3-amiofenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (100 mg, 22,0 mmol), 4-metoxiacetil cloreto (40 µL, 0,44 mmol), Et₃N (61 µL, 0,44 mmol), em CH₂Cl₂ (1 mL) foi agitada à temperatura ambiente (RT) por 30 minutos. A reação foi concentrada em vácuo e o resíduo foi triturado com MeOH e gotas de CH₂Cl₂. O sólido foi filtrado sob alto vácuo para produzir tert-butil 5-(2-(3-(2-metoxiacetamido)fenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato. (98mg, 85%)

Exemplo 20

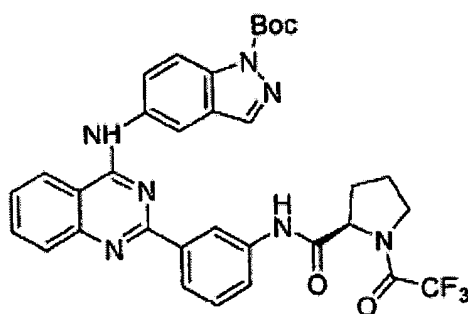
25 3-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenil)-2-metoxiacetamida



Ao tert-butil 5-(2-(3-(2-metoxiacetamido)fenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (95 mg, 0,18 mmol) foi acrescentada uma solução
 5 1:1 TFA:CH₂Cl₂ (2 mL) e agitada à RT por 2 h. A mistura da reação foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi triturado com etil éter para obter um sólido amarelo. O produto foi purificado usando prep. HPLC (método 25-50_70mins) para produzir 2-metoxiacetil cloreto N-(3-(4-(1H-indazol-5-
 10 ilamino)quinazolina-2-il)fenil)-2-metoxiacetamida. (45 mg, 59%)

Exemplo 21

tert-butil 5-(2-(3-((R)-1-(2,2,2-trifluoroacetil)pirrolidina-2-carboxamido)fenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-
 15 carboxilato

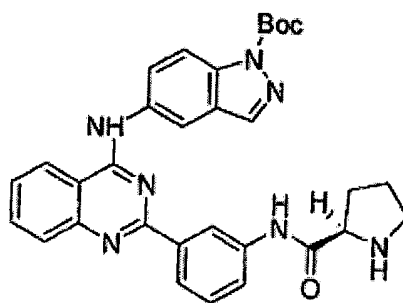


A uma suspensão de tert-butil 5-(2-(3-aminofenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato
 20 (20 mg, 0,044 mmol) e 1-(2,2,2-trifluoroacetil)pirrolidina-2-carbonil cloreto (880 µL, 0,088 mmol, solução de 0,1M em CH₂Cl₂) foram acrescentados Et₃N (12 µL, 0,088 mmol), quantidade catalítica de DMAP e CH₂Cl₂ (1 mL). A mistura da

reação foi agitada à temperatura ambiente (RT) por 2h e, após isso, 2 equivalentes, cada um de 1-(2,2,2-trifluoroacetil)pirrolidina-2-carbonil cloreto e Et₃N, foram acrescentados. A agitação foi contínua à temperatura ambiente por 16 horas. A reação foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi purificado por cromatografia Flash em sílica (10:1 CH₂Cl₂ :MeOH). O produto tert-butil 5-(2-(3-((R)-1-(2,2,2-trifluoroacetil)pirrolidina-2-carboxamido)fenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato foi isolado. (130 mg, 46%)

Exemplo 22

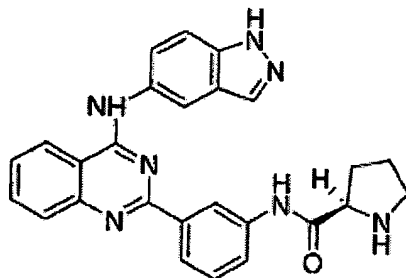
tert-butil 5-(2-(3-((R)-pirrolidina-2-carboxamido)fenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato



A uma suspensão de tert-butil 5-(2-(3-((R)-1-(2,2,2-trifluoroacetil)-pirrolidina-2-carboxamido)fenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (100 mg, 0,15 mmol) em MeOH (5,7 mL) e H₂O (345 mL) foi acrescentado K₂CO₃ (108 mg, 0,78 mmol). A mistura da reação foi refluxada por 2h. Resfriada à RT e concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e extraído com H₂O (3X). A camada orgânica foi secada sob Na₂SO₄ e concentrada em vácuo. A camada aquosa foi basificada com 1 N NaOH, extraída com CHCl₃ (3x), secada sob Na₂SO₄ e concentrado em vácuo. As duas camadas orgânicas foram combinadas para produzir tert-butil 5-(2-(3-((R)-pirrolidina-2-carboxamido)fenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato. (65 mg, 79 %).

Exemplo 23

(2R)-N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)-
fenil)pirrolidina-2-carboxamida

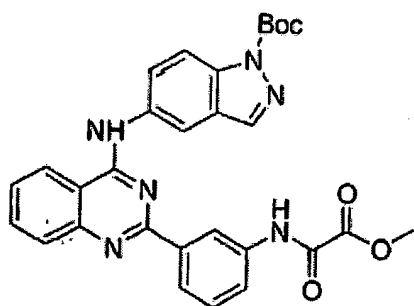


5 Ao tert-butil 5-(2-(3-((R)-pirrolidina-2-
carboxamido)fenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-
carboxilato (65 mg, 0,12 mmol) foi acrescentada uma solução
de 1:1 TFA:CH₂Cl₂ (2 mL) e agitada à RT por 2h. A mistura
da reação foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi
10 triturado com etil éter para obter um sólido amarelo. O
produto foi purificado usando prep. HPLC (método 25-
50_70mins) para produzir (2R)-N-(3-(4-(1H-indazol-5-
ilamino)quinazolina-2-il)fenil)pirrolidina-2-carboxamida.
(64mg, 100%).

15

Exemplo 24

tert-butil 5-(2-(3-(2-metóxi-2-
oxoacetamido)fenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-
carboxilato

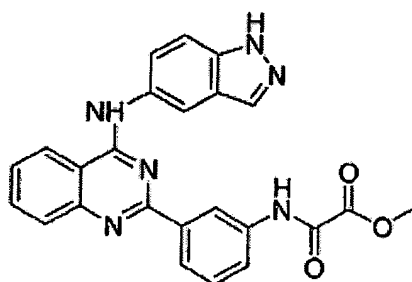


20 A uma suspensão de tert-butil 5-(2-(3-
aminofenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato
(85 mg, 0,19 mmol) e metil 2-cloro-2-oxoacetato (35 µL,
0,38 mmol) em CH₂Cl₂ (1 mL) foram acrescentados Et₃N (53 uL,

0,38 mmol) e quantidade catalítica de DMAP. A mistura da reação foi agitada à RT por 3h. A reação foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi purificado por cromatografia Flash em sílica (10:1 CH₂Cl₂:MeOH). O produto tert-butil 5-(2-(3-(2-metóxi-2-oxoacetamido)fenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato foi isolado. (18 mg, 18%)

Exemplo 25

metil 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenilamino)-2-oxoacetato



10

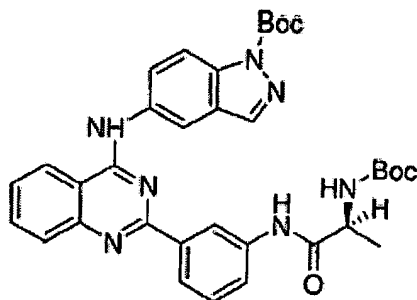
Ao tert-butil 5-(2-(3-(2-metóxi-2-oxoacetamido)fenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (18 mg, 0,033 mmol) foi acrescentada uma solução de 1:1 TFA:CH₂Cl₂ (2 mL) e agitada à RT por 2 h. A mistura da reação foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi triturado com etil éter para obter um sólido amarelo para produzir metil 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenilamino)-2-oxoacetato. (15mg, 100%).

15

Exemplo 26

tert-butil 5-(2-(3-((S)-2-(tert-butoxicarbonil)propanamido)fenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato

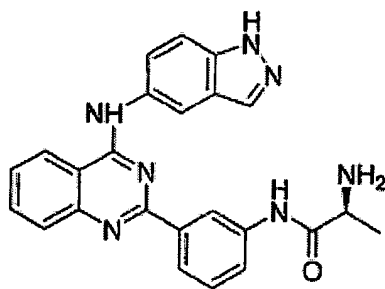
20



Uma suspensão de (S)-2-(tert-butoxicarbonil)ácido propanóico (21 mg, 0,11 mmol), PyBOP® (57 mg, 0,11 mmol), DIEA (49 µL, 0,28 mmol) em CH₂Cl₂ (0,5 mL) foi agitada à RT por 10-15 minutos. Esta solução de ácido ativado foi
 5 adicionada a uma suspensão de tert-butil 5-(2-(3-aminofenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (100 mg, 0,22 mmol) e CH₂Cl₂ (1 mL). A mistura da reação foi agitada à RT por 1,5 h. Foi ativado outro equivalente 0,5 do ácido, conforme descrito anteriormente e novamente
 10 foi acrescentado à mistura da reação. Agitado por 16 h, diluído com CH₂Cl₂ e extraído com H₂O (3x). A camada orgânica foi secada sob Na₂SO₄ e concentrada em vácuo para produzir o produto tert-butil 5-(2-(3-((S)-2-(tert-butoxicarbonil)propanamido)fenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-
 15 indazol-1-carboxilato desejado. (95mg, 69%).

Exemplo 27

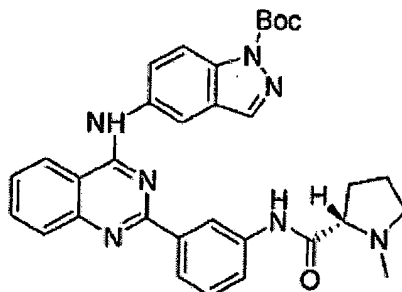
(2S)-N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenil)-2-morfolinoacetamida



20 Ao tert-butil 5-(2-(3-((S)-2-(tert-butoxicarbonil)propanamido)fenil)-quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (95 mg, 0,15 mmol) foi acrescentada uma solução de 1:1 TFA:CH₂Cl₂ (2 mL) e agitada à RT por 2 h. A mistura da reação foi concentrada em vácuo
 25 e o produto bruto foi purificado pelo prep. HPLC (método 10-35_90 mins) para produzir (2S)-N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenil)-2-aminopropanamida. (29mg, 43%)

Exemplo 28

tert-butil 5-(2-(3-((S)-1-metilpirrolidina-2-carboxamido)fenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato



5 Uma suspensão de (S)-1-metilpirrolidina-2-monoidrato de ácido carboxílico (14 mg, 0,11 mmol), PyBOP® (57 mg, 0,11 mmol), DIEA (49 µL, 0,28 mmol) em CH₂Cl₂ (0,5 mL) foi agitada à RT por 10-15 minutos. Esta solução de ácido

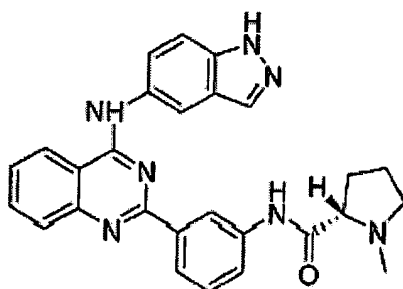
10 ativado foi adicionada a uma suspensão de tert-butil 5-(2-(3-aminofenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (100 mg, 0,22 mmol) e CH₂Cl₂ (1 mL). A mistura da reação foi agitada à RT por 1,5 h. Foi ativado outro equivalente 0,5 do ácido, conforme descrito anteriormente e novamente foi acrescentado à mistura da reação. Agitado por

15 16 h, diluído como CH₂Cl₂ e extraído com H₂O (3x). A camada orgânica foi secada sob Na₂SO₄ e concentrada em vácuo para produzir o produto tert-butil 5-(2-(3-((S)-2-(tert-butoxicarbonil)propanamido)fenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato desejado.

20

Exemplo 29

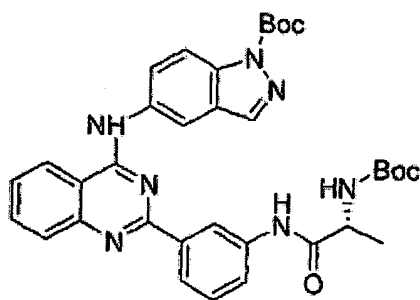
(2S)-N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenil)-1-metilpirrolidina-2-carboxamida



Ao tert-butil 5-(2-(3-((S)-1-metilpirrolidina-2-carboxamido)fenil)-quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (22 mmol) foi acrescentada uma solução de 1:1 TFA:CH₂Cl₂ (2 mL) e agitada à RT por 2 h. A mistura da
 5 reação foi concentrada em vácuo, e o produto bruto foi purificado pelo prep. HPLC (método 10-35_90 mins) para produzir (2S)-N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenil)-1-metilpirrolidina-2-carboxamida. (25 mg, 25%)

Exemplo 30

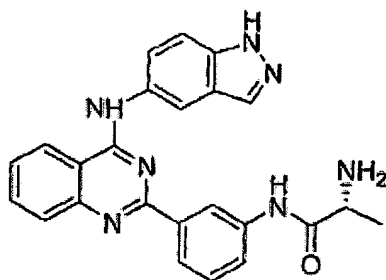
10 tert-butil 5-(2-(3-((R)-2-(tert-butoxicarbonil)propanamido)fenil)-quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato



Uma suspensão de (R)-2-(tert-butoxicarbonil)ácido
 15 propanóico (21 mg, 0,11 mmol), PyBOP® (57 mg, 0,11 mmol), DIEA (49 µL, 0,28 mmol) em CH₂Cl₂ (0,5 mL) foi agitada à RT por 10-15 minutos. Esta solução de ácido ativado foi adicionada a uma suspensão de tert-butil 5-(2-(3-aminofenil)-quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato
 20 (100 mg, 0,22 mmol) e CH₂Cl₂ (1 mL). A mistura da reação foi agitada à RT por 1,5 h. Foi ativado outro equivalente 0,5 do ácido, conforme descrito anteriormente e novamente foi acrescentado à mistura da reação. Agitado por 16 h, diluído com CH₂Cl₂ e extraído com H₂O (3x). A camada
 25 orgânica foi secada sob Na₂SO₄ e concentrada em vácuo para produzir o produto tert-butil 5-(2-(3-((R)-2-(tert-butoxicarbonil)propanamido)fenil)-quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato desejado. (95mg, 69%).

Exemplo 31

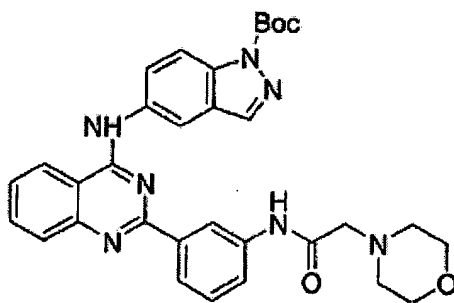
(2R)-N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenil)-
2-morfolinoacetamida



Ao tert-butil 5-(2-(3-((R)-2-(tert-
5 butoxicarbonil)propanamido)fenil)-quinazolina-4-ilamino)-
1H-indazol-1-carboxilato (100 mg, 0,16 mmol) foi
acrescentada uma solução de 1:1 TFA:CH₂Cl₂ (2 mL) e agitada
à RT por 2 h. A mistura da reação foi concentrada em vácuo
e o produto bruto foi purificado pelo prep. EDPLC (método
10 10-35_90 mins) para produzir (2R)-N-(3-(4-(1H-indazol-5-
ilamino)quinazolina-2-il)fenil)-2-aminopropanamida. (24mg,
38%)

Exemplo 32

tert-butil 5-(2-(3-(2-
15 (morfolinoacetamido)fenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-
indazol-1-carboxilato

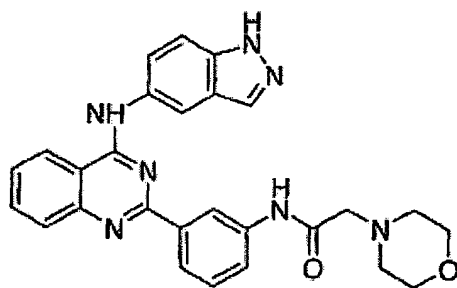


Uma suspensão de 2-ácido morfolinoacético (16 mg, 0,11
mmol), PyBOP® (57 mg, 0,11 mmol), DIEA (96 µL, 0,55 mmol) em
20 CH₂Cl₂ (0,5 mL) foi agitada à RT por 10-15 minutos. Esta
solução de ácido ativado foi adicionada a uma suspensão de
tert-butil 5-(2-(3-aminofenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-
indazol-1-carboxilato 0 (100 mg, 0,22 mmol) e CH₂Cl₂ (1

mL). A mistura da reação foi agitada à RT por 1,5 h. Foi
 ativado outro equivalente 0,5 do ácido, conforme descrito
 acima e foi acrescentado novamente à mistura da reação e
 agitado por 1,5 h. Foram acrescentados mais dois
 5 equivalentes 0,5 de ácido ativado durante a agitação 1,5 h
 entre cada adição. Diluído com mais CH₂Cl₂ e extraído com
 H₂O (3x). A camada orgânica foi secada sob Na₂SO₄ e
 concentrada em vácuo para produzir o produto de óleo 5-(2-
 (3-(2-morfolinoacetamido)fenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-
 10 indazol-1-carboxilato desejado.

Exemplo 33

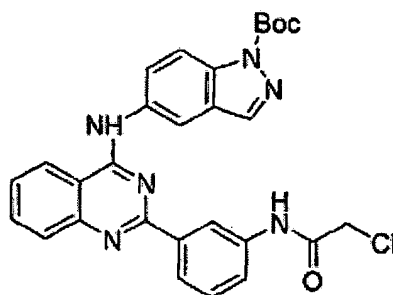
3-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenil)-2-
 morfolinoacetamida



15 Ao tert-butil 5-(2-(3-((R)-2-(tert-
 butoxicarbonil)propanamido)fenil)-quinazolina-4-ilamino)-
 1H-indazol-1-carboxilato (100 mg, 0,16 mmol) foi
 acrescentada uma solução de 1:1 TFA:CH₂Cl₂ (2 mL) e agitada
 à RT por 2 h. A mistura da reação foi concentrada em vácuo
 20 e o produto bruto foi purificado pelo prep. HPLC (método
 10-35_90 mins) para produzir N-(3-(4-(1H-indazol-5-
 ilamino)quinazolina-2-il)fenil)-2-morfolinoacetamida.
 (24mg, 38%)

Exemplo 34

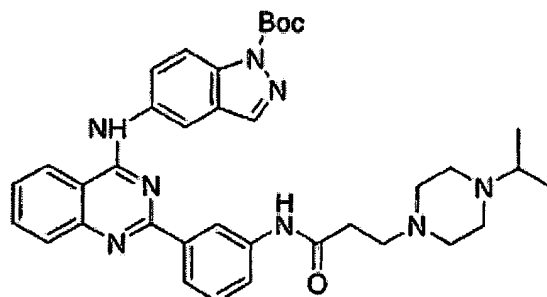
25 tert-butil 5-(2-(3-(2-(cloroacetamido)fenil)quinazolina-4-
 ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato



A uma suspensão de tert-butil 5-(2-(3-aminofenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (1,0 g, 2,21 mmol) em EtOAc:THF:NaHCO₃ saturado (110 mL:30 mL:50 mL) foi acrescentado 2-cloroacetil cloreto (1 mL, 12,6 mmol) e agitado à RT por 2,5 hr. A mistura da reação foi agitada à RT por 1,5 h. Outra adição de 2-cloroacetil cloreto (0,5 mL) foi acrescentada, e a agitação continuou por 2 h. O concentrado em vácuo para remover os voláteis e o resíduo foi lavado com ácido cítrico a 5% (2 x 50 mL), água (2 x 100 mL), e NaCl saturado (1x 50 mL). A camada orgânica foi secada sob Na₂SO₄ e concentrada em vácuo para produzir o produto de óleo 5-(2-(3-(2-morfolinoacetamido)fenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato desejado.

Exemplo 35

tert-butil 5-(2-(3-(3-(4-isopropilpiperazina-1-il)propanamido)fenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato

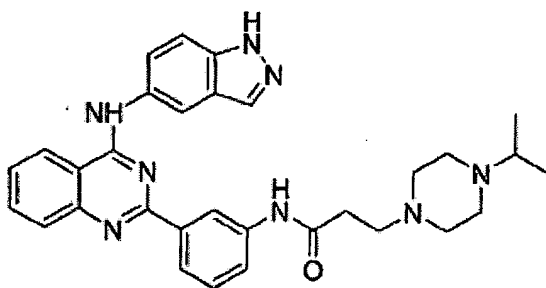


Uma suspensão de tert-butil 5-(2-(3-(2-chloroacetamido)fenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (112 mg, 0,223 mmol), 1-isopropilpiperazina (52 mg, 0,406 mmol), DIEA (51 mg, 0,402 mmol) em DMF (2 mL) foi

agitada a 75°C por 4 h. A mistura da reação foi resfriada à RT, e o resíduo foi despejado em água gelada. O sólido branco resultante foi filtrado e secado por várias horas sob alto vácuo. O produto bruto foi purificado por prep. TLC usando CH₂Cl₂: MeOH, (9:1) como a fase móvel para produzir o tert-butil 5-(2-(3-(3-(4-isopropilpiperazina-1-il)propanamido)fenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato. (60 mg, 0,094 mmol, 42%)

Exemplo 36

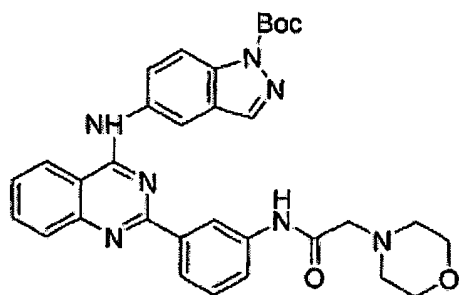
10 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenil)-3-(4-isopropilpiperazina-1-il)propanamida



Ao tert-butil 5-(2-(3-(3-(4-isopropilpiperazina-1-il)propanamido)fenil)-quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (60 mg, 0,094 mmol) foi acrescentada uma solução de 1:1 TFA:CH₂Cl₂ (4 mL) e agitada à RT por 2 h. A mistura da reação foi concentrada em vácuo, e o produto bruto foi purificado pelo prep. HPLC (método 10-35_90 mins) para produzir N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenil)-3-(4-isopropilpiperazina-1-il)propanamida. (61 mg, 0,11 mmol, 100 %).

Exemplo 37

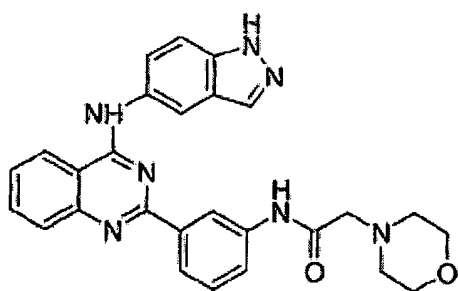
tert-butil 5-(2-(3-(2-(morfolinoacetamido)fenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato



A uma suspensão de tert-butil 5-(2-(3-(2-cloroacetamido)fenil)-quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (1,0 g, 1,89 mmol) em DMF:THF (3 mL:4 mL) foi acrescentada morfolina (1,8 mL, 20,6 mmol). A mistura da reação foi agitada à RT por 2,5h. A mistura da reação foi concentrada em vácuo para remover os voláteis. O resíduo foi despejado em água gelada, e o sólido branco resultante foi filtrado e secado por várias horas sob alto vácuo. O produto cru foi recristalizado, usando EtOH absoluto para produzir tert-butil 5-(2-(3-(2-morfolinoacetamido)fenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato. (830 mg, 75%)

Exemplo 38

3-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenil)-2-morfolinoacetamida

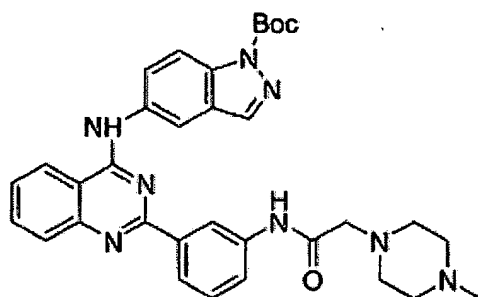


Ao tert-butil 5-(2-(3-((R)-2-(tert-butoxicarbonil)propanamido)fenil)-quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (805 mg, 1,39 mmol) foi acrescentada uma solução de 1:1 TFA:CH₂Cl₂ (10 mL) e agitada à RT por 3 h. Foi acrescentada uma parte adicional de TFA (1,5 mL) e agitada por mais 2 h. A mistura da reação foi diluída com etil éter (200 mL), e o sólido foi filtrado

e secado por várias horas sob alto vácuo para produzir N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenil)-2-morfolinoacetamida. (917 mg, 100 %)

Exemplo 39

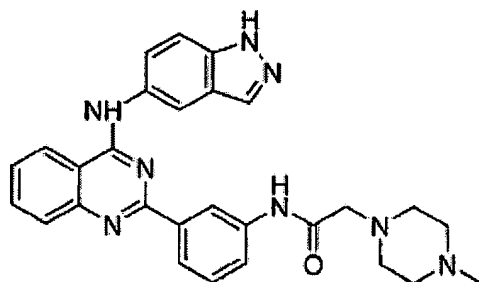
5 tert-butil 5-(2-(3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)fenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato



Uma suspensão de 2-(4-metilpiperazin-1-il)ácido
10 acético (34 mg, 0,22 mmol), PyBOP® (11 mg, 0,22 mmol), DIEA (300 µL, 1,72 mmol) em CH₂Cl₂ (0,5 mL) foi agitada à RT por 10-15 minutos. Esta solução de ácido ativado foi adicionada a uma suspensão de tert-butil 5-(2-(3-aminofenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato
15 (100 mg, 0,22 mmol) e CH₂Cl₂ (1 mL). A mistura da reação foi agitada à RT por 1,5 h. Foi ativado outro equivalente 1 do ácido, conforme descrito anteriormente e novamente foi acrescentado à mistura da reação. Agitado por 16 h, diluído como CH₂Cl₂ e extraído com H₂O (3x). A camada orgânica foi
20 secada sob Na₂SO₄ e concentrada em vácuo para produzir o produto tert-butil 5-(2-(3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)fenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato desejado.

Exemplo 40

25 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida

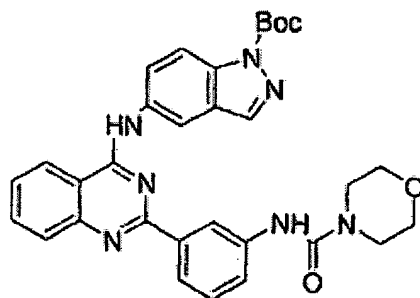


Ao tert-butil 5-(2-(3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)fenil)-quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (22 mmol) foi acrescentada uma solução de 1:1
 5 TFA:CH₂Cl₂ (2 mL) e agitada à RT por 2 h. A mistura da reação foi concentrada em vácuo, e o produto bruto foi purificado pelo prep. HPLC (método 10-35_90 mins) para produzir N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida. (33 mg, 33%)

10

Exemplo 41

tert-butil 5-(2-(3-(morfolina-4-carboxamido)fenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato

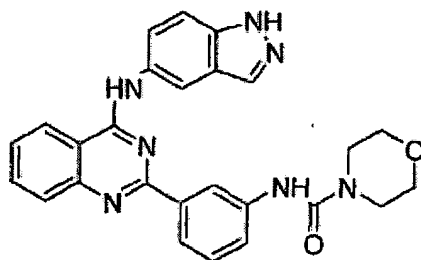


15 A uma suspensão de tert-butil 5-(2-(3-aminofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (100 mg, 0,22 mmol) e morfolina-4-carbonil cloreto (51 µL, 0,44 mmol,) em CH₂Cl₂ (2 mL) foram acrescentados Et₃N (61 µL, 0,44 mmol) e quantidade catalítica de DMAP. A mistura
 20 da reação foi agitada à temperatura ambiente (RT) por 2h e, após isso, 2 equivalentes, cada um de morfolina-4-carbonil cloreto e Et₃N, foram acrescentados. Depois de 2 h de agitação, outros 2 equivalentes de cloreto e Et₃N foram acrescentados, e a agitação continuou à temperatura

ambiente por 16 horas. A reação foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi purificado por cromatografia Flash em sílica (12:1 CH₂Cl₂ :MeOH). O produto tert-butil 5-(2-(3-(morfolina-4-carboxamido)fenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato foi isolado. (80 mg, 65%)

Exemplo 42

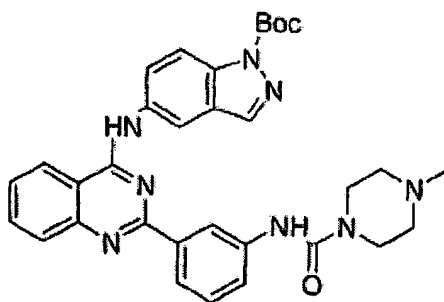
N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenil)morfolina-4-carboxamida



10 Ao tert-butil 5-(2-(3-(morfolina-4-carboxamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (25 mg, 0,044 mmol) foi acrescentada uma solução de 1:1 TFA:CH₂Cl₂ (2 mL) e agitada à RT por 2 h. A mistura da reação foi concentrada em vácuo, e o produto, triturado com etil éter para produzir N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenil)morfolina-4-carboxamida. (24 mg, 100%)

Exemplo 43

20 tert-butil 5-(2-(3-(1-metilpiperazina-4-carboxamido)fenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato

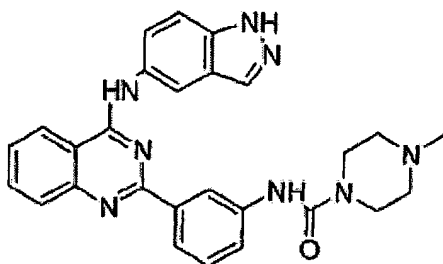


A uma suspensão de tert-butil 5-(2-(3-aminofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato

(100 mg, 0,22 mmol) e 4-metilpiperazina-1-carbonil cloreto hidrocloreto (88 mg, 0,44 mmol,) em CH_2Cl_2 (2 mL) foram acrescentados Et_3N (92 μL , 0,66 mmol) e quantidade catalítica de DMAP. A mistura da reação foi agitada à RT por 2 h após o que 2 equivalentes, cada um de 4-metilpiperazina-1-carbonil cloreto hidrocloreto 3 equivalentes de Et_3N , foram acrescentados. A agitação foi contínua à temperatura ambiente por 16 horas. A reação foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi purificado por cromatografia Flash em sílica (8:1 CH_2Cl_2 :MeOH). O produto tert-butil 5-(2-(3-(1-metilpiperazina-4-carboxamido)fenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato foi isolado. (160 mg, 100%)

Exemplo 44

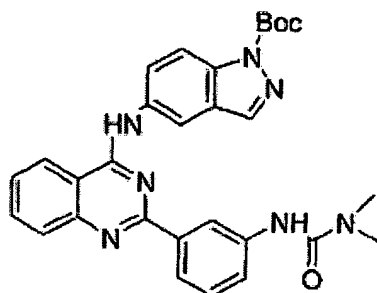
15 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenil)-4-metilpiperazina-1-carboxamida



Ao tert-butil 5-(2-(3-(metilpiperazina-4-carboxamido)fenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (165 mg, 0,22 mmol) foi acrescentada uma solução de 1:1 TFA: CH_2Cl_2 (6 mL) e agitada à RT por 2 h. A mistura da reação foi concentrada em vácuo e deixada sob alto vácuo por várias horas. O produto bruto foi purificado pelo prep. HPLC (método 25-50_70 mins) para produzir N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)-4-metilpiperazina-1-carboxamida. (88 mg, 69%)

Exemplo 45

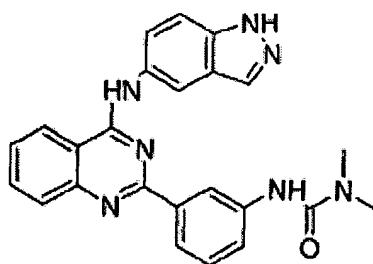
tert-butil 5-(2-(3-(3,3-dimetilureído)fenil)quinazolina-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato



A uma suspensão de tert-butil 5-(2-(3-aminofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (75 mg, 0,17 mmol) e dimetilcarbâmico cloreto (30 μ L, 0,33 mmol,) em CH_2Cl_2 (2 mL) foram acrescentados Et_3N (46 μ L, 0,33 mmol) e quantidade catalítica de DMAP. A mistura da reação foi agitada à temperatura ambiente (RT) por 2h e, após isso, 2 equivalentes, cada um de dimetilcarbâmico cloreto e Et_3N , foram acrescentados. Após 2 h de agitação, outros 2 equivalentes do cloreto e do Et_3N foram acrescentados. Depois da adição da terceira adição de cloreto e de Et_3N , a temperatura foi elevada para 45°C. A mistura da reação foi agitada por 48 h. Foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi purificado por cromatografia Flash em sílica (10:1 CH_2Cl_2 :MeOH). O produto tert-butil 5-(2-(3-(3,3-dimetilureído)fenil)-quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato foi isolado. (62 mg, 70%)

Exemplo 46

3-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)-1,1-dimetiluréia

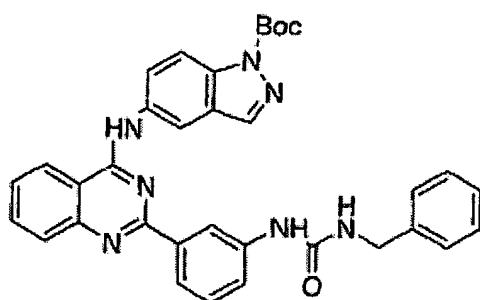


Ao tert-butil 5-(2-(3-(3,3-dimetilureído)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (50 mg, 0,10 mmol) foi acrescentada uma solução de 1:1 TFA: CH_2Cl_2 (3 mL) e agitada à RT por 2 h. A mistura

da reação foi concentrada em vácuo e deixada sob alto vácuo por várias horas. O produto bruto foi triturado com etil éter, e o sólido amarelo foi purificado por prep. HPLC (método 25-50_70 mins) para produzir 3-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)-1,1-dimetiluréia. (36 mg, 86%)

Exemplo 47

tert-butil 5-(2-(3-(3-benzilureído)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato



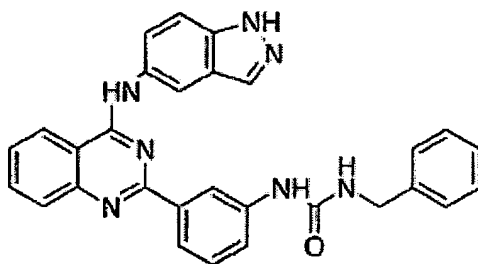
10

A uma suspensão de tert-butil 5-(2-(3-aminofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (150 mg, 0,33 mmol) e 1-(isocianatometil)benzeno (162 μ L, 1,32 mmol,) em CH_2Cl_2 (2 mL) foi acrescentado Et_3N (1,38 mL, 9,9 mmol). A mistura da reação foi agitada à RT por 4 h e concentrada em vácuo. O resíduo foi triturado usando MeOH e gotas de CH_2Cl_2 para produzir tert-butil 5-(2-(3-(3-benzilureído)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato. (100 mg, 52%)

20

Exemplo 48

1-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)-3-benziluréia



Ao

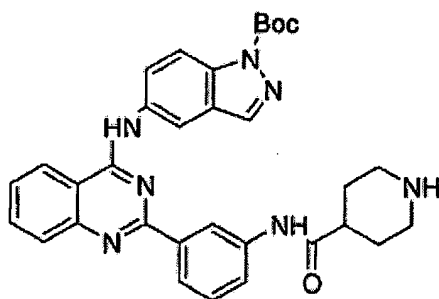
tert-butil

5-(2-(3-(3-

benzilureído)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (30 mg, 0,051 mmol) foi acrescentada uma solução de 1:1 TFA:CH₂Cl₂ (2 mL) e agitada à RT por 2 h. A mistura da reação foi concentrada em vácuo e deixada sob alto vácuo por várias horas. O produto bruto foi triturado com etil éter para produzir 1-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)-3-benziluréia. (25 mg, 100%)

Exemplo 49

tert-butil 5-(2-(3-(piperidina-4-carboxamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato

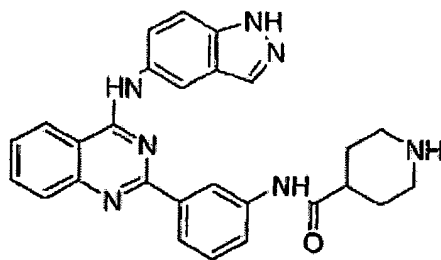


Uma suspensão de tert-butil 5-(2-(3-aminofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (126 mg, 0,278 mmol), 1-(tert-butoxycarbonil)piperidina-4-ácido carboxílico (79 mg, 0,347 mmol), PyBOP® (212 mg, 0,455 mmol) e DIEA (250 µL, 1,43 mmol) em CH₂Cl₂ (10 mL) foi agitada à RT por 72 h. A mistura da reação foi diluída com mais CH₂Cl₂ (50 mL) e extraída com H₂O (3x). A camada orgânica foi secada sob Na₂SO₄ e concentrada em vácuo. O produto bruto foi purificado por prep. TLC para produzir o produto tert-butil 5-(2-(3-(piperidina-4-carboxamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato desejado.

25

Exemplo 50

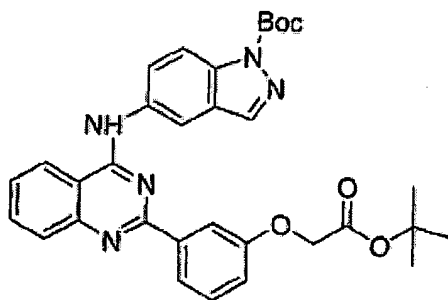
N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)piperidina-4-carboxamida



Ao tert-butyl 5-(2-(3-(piperidina-4-carboxamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (mg, mmol) foi acrescentada uma solução de 1:1
 5 TFA:CH₂Cl₂ (4 mL) e agitada à RT por 2 h. A mistura da reação foi concentrada em vácuo e deixada sob alto vácuo por várias horas. O produto bruto foi triturado com etil éter para produzir N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)piperidina-4-carboxamida. (97
 10 mg, 0,21 mmol, 75 % em duas etapas)

Exemplo 51

tert-Butyl 5-(2-(3-(2-tert-butóxi-2-oxoetóxi)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato



15

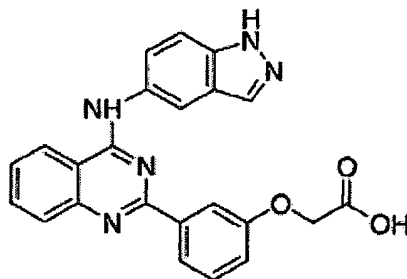
Uma mistura de tert-butyl 5-(2-(3-hidroxifenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,800g, 1,76 mmol), tert-butyl 2-bromoacetato (130 µL, 0,88 mmol) e K₂CO₃ (0,972 g, 7,04 mmol) em DMF (35 mL) foi
 20 aquecida a 80°C for 2 h. Após o aquecimento, o tert-butyl 2-bromoacetato (130 µL, 0,88 mmol) adicional foi acrescentado, o aquecimento a 80°C foi continuado por mais 1,5 h. Foi permitido o resfriamento da mistura à RT e concentrada em vácuo. Diluído com CH₂Cl₂ e extraído com

água (3x). Secado sob Na_2SO_4 e concentrado em vácuo para produzir tert-Butil 5-(2-(3-(2-tert-butóxi-2-oxoetóxi)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato. (0,950g, 1,68 mmol, 95%).

5

Exemplo 52

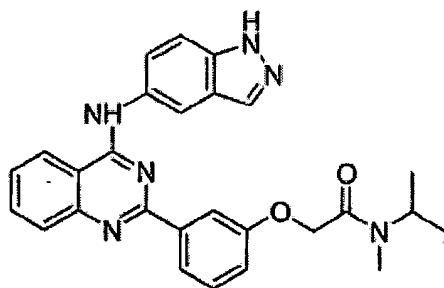
2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)ácido acético



Uma solução de tert-butil 5-(2-(3-(2-tert-butóxi-2-oxoetóxi)fenil)-quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato foi agitada em CH_2Cl_2 (2 mL) e TFA (2 mL) por 1h. Os voláteis foram removidos em vácuo, e o resíduo foi triturado com etil éter. O produto bruto foi purificado usando prep. HPLC (método 10-35_90mins) para produzir 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)ácido acético. (0,43 mg, 0,10 mmol)

Exemplo 53

2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)-N-isopropil-N-metilacetamida



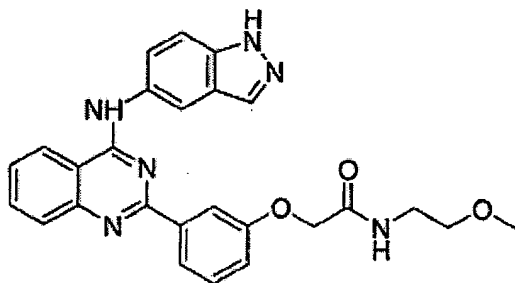
20

Uma suspensão de 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)ácido acético (120 mg, 0,29 mmol), PyBOP® (150 mg, 0,29 mmol), DIEA (152 μL , 0,87 mmol) em CH_2Cl_2 (5 mL) foi agitada à RT por 10-15 minutos. A essa

solução de ácido ativado foi acrescentado N-metilpropano-2-
 amina (30 μ L, 0,29 mmol). A mistura da reação foi agitada à
 RT por 3 h e concentrada em vácuo. O produto bruto foi
 purificado usando prep. HPLC (método 5-25-50_80mins) e foi
 lavado posteriormente com etil éter e gotas de CH_2Cl_2 para
 produzir 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)-N-isopropil-N-metilacetamida. (12mg, 0,025 mmol,
 9 %)

Exemplo 54

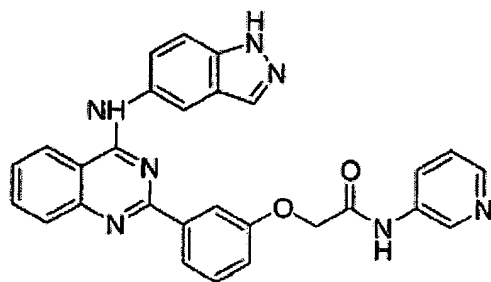
2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)-N-(2-
 metoxietil)acetamida



Uma suspensão de 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)ácido acético (100 mg, 0,24
 mmol), PyBOP® (125 mg, 0,24 mmol), DIEA (125 μ L, 0,72 mmol)
 em CH_2Cl_2 :DMF (4 mL:0,5 mL) foi agitada à RT por 10-15
 minutos. A essa solução de ácido ativado foi acrescentada
 2-metoxietanamina (21 μ L, 0,24 mmol), e a mistura da reação
 foi agitada à RT por 3 h. Foi concentrada em vácuo, e o
 produto bruto foi purificado usando prep. HPLC (método 10-
 35_90mins) e foi também lavada com etil éter e gotas de
 CH_2Cl_2 para produzir 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)-N-(2-metoxietil)acetamida.
 (25mg, 0,053 mmol, 22 %)

Exemplo 55

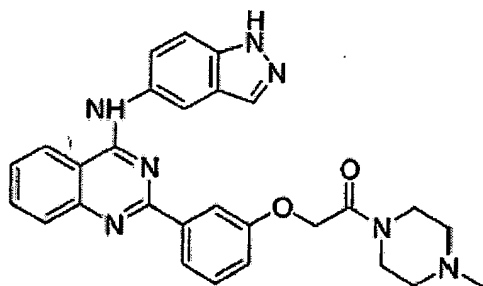
2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)-N-
 (piridin-3-il)acetamida



Uma suspensão de 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)ácido acético (100 mg, 0,24 mmol), PyBOP® (125 mg, 0,24 mmol), DIEA (250 µL, 0,44 mmol) em CH₂Cl₂:DMF (4 mL:1 mL) agitada à RT por 10-15 minutos. A
 5 essa solução de ácido ativado, foi acrescentada 3-amino piridina (23 mg, 0,24 mmol), e a mistura da reação foi agitada a 50°C por 1,5 h. Foi concentrada em vácuo, e o produto bruto foi purificado usando prep. HPLC (método 10-
 10 35_90mins) para produzir 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)-N-(piridin-3-il)acetamida. (11mg, 0,023 mmol, 9 %)

Exemplo 56

2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)-1-(4-
 15 metilpiperazin-1-il)etanona

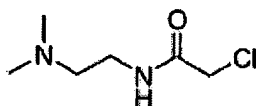


Uma suspensão de 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)ácido acético (100 mg, 0,24 mmol), PyBOP® (125 mg, 0,24 mmol), DIEA (125 µL, 0,24 mmol) em CH₂Cl₂ (5 mL) foi agitada à RT por 10-15 minutos. A
 20 solução de ácido ativado foi acrescentada 1-metilpiperazina (27 µL, 0,24 mmol), e a mistura da reação foi agitada à RT por 1,5 h. Foi concentrada em vácuo, e o produto bruto foi purificado usando prep. HPLC (método 10-35_90mins) para

produzir 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona. (32 mg, 0,065 mmol, 27 %)

Exemplo 57

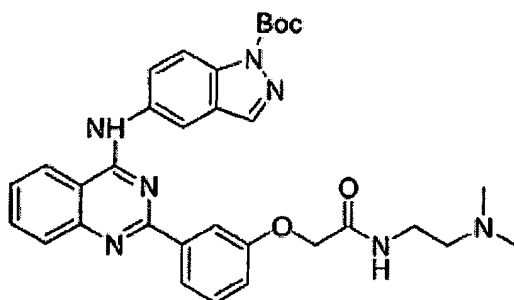
5 2-cloro-N-(2-(dimetilamino)etil)acetamida



Uma suspensão de 2-ácido cloroacético (214 mg, 2,27 mmol), PyBOP® (1,18,2,27 mmol), DIEA (1,18 mL, 6,81 mmol) em CH₂Cl₂ (1 mL) foi agitada à RT por 10-15 minutos. Essa
10 solução de ácido ativado foi acrescentada a uma suspensão de N1,N1-dimetiletano-1,2-diamina (249 µL, 2,27 mmol) e CH₂Cl₂ (4 mL). A mistura da reação foi agitada à RT por 1,5 h. Diluída com mais CH₂Cl₂ e extraída com H₂O (3x). A camada orgânica foi secada sob Na₂SO₄ e concentrada em vácuo para
15 produzir o produto desejado 2-cloro-N-(2-(dimetilamino)etil)acetamida.

Exemplo 58

tert-butil 5-(2-(3-(2-(2-(dimetilamino)etilamino)-2-oxoetóxi)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato
20

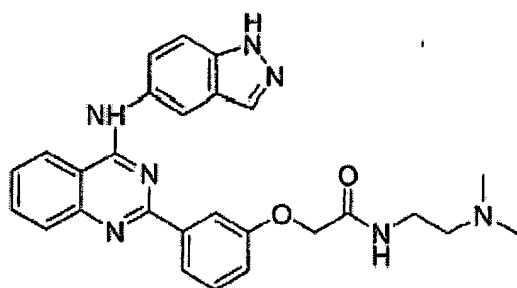


Uma suspensão de tert-butil 5-(2-(3-hidroxifenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (80 mg, 0,18 mmol), 2-cloro-N-(2-(dimetilamino)-
25 etil)acetamida (40 mg, 0,25 mmol), K₂CO₃ (162 mg, 1,17 mmol), em DMF (5 mL). Agitada à RT por 4 h após o que 2

equivalentes, cada um de 2-cloro-N-(2-(dimetilamino)etil)acetamida e K_2CO_3 , foram acrescentados. A agitação continuou por 16 h. Foi concentrada em vácuo para produzir tert-butil 5-(2-(3-(2-(2-(dimetilamino)etilamino)-2-oxoetóxi)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato bruto. (0,18 mmol).

Exemplo 59

2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)-N-(2-(dimetilamino)etil)acetamida



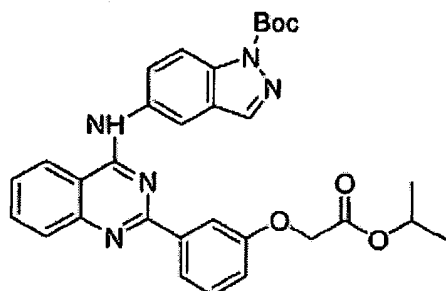
10

Ao tert-butil 5-(2-(3-(2-(2-(dimetilamino)etilamino)-2-oxoetóxi)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,18mmol) foi acrescentada uma solução de 1:1 TFA:CH₂Cl₂ (2 mL) e agitada à RT por 2 h. A mistura da reação foi concentrada em vácuo, e o produto bruto foi purificado pelo prep. HPLC (método 10-35_90 mins) para produzir 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)-N-(2-(dimetilamino)etil)acetamida. (19 mg, 0,039 mmol, 22%).

20

Exemplo 60

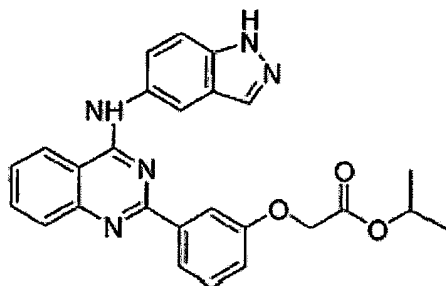
tert-butil 5-(2-(3-(2-isopropóxi-2-oxoetóxi)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato



Uma suspensão de tert-butil 5-(2-(3-hidroxifenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (120 mg, 0,26 mmol), isopropil 2-cloroacetato (45 mL, 0,36 mmol), K₂CO₃ (125 µL, 0,24 mmol), em DMF (5 mL) agitada à RT por 2 h. Concentrada em vácuo para produzir o tert-butil 5-(2-(3-(2-isopropóxi-2-oxoetóxi)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato bruto (). (0,26 mmol)

Exemplo 61

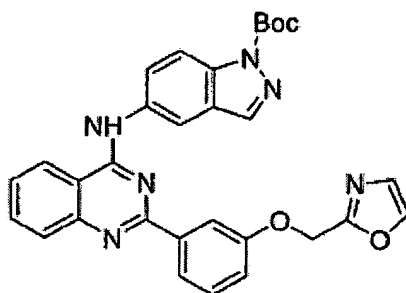
isopropil 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)acetato



A uma suspensão de tert-butil 5-(2-(3-(2-isopropóxi-2-oxoetóxi)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,26mmol) em 1,4- dioxano (0,5 mL) foi acrescentada uma solução 4M de cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano (3 mL) e agitada à RT por 16 h. A mistura da reação foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi purificado usando prep. HPLC (método 10-35_90mins) para produzir 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)acetato. (28 mg, 0,062 mmol, 24%)

Exemplo 62

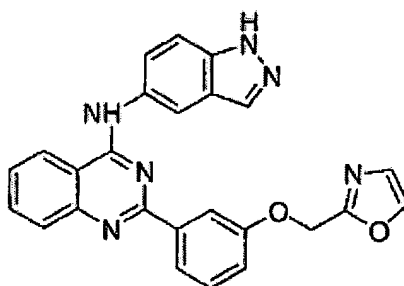
tert-butil 5-(2-(3-(oxazol-2-ilmetoxi)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato



Uma suspensão de tert-butil 5-(2-(3-hidroxifenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (100mg, 0,22 mmol), 2-(chlorometil)oxazol (31mg, 0,26 mmol), KI (44 mg, 0,27 mmol), e K₂CO₃ (122 mg, 0,88 mmol) em DMF seco (1,5 mL) foi agitada a 70°C por 1h. A mistura foi despejada em água, filtrada, secada sob alto vácuo por várias horas para produzir tert-butil 5-(2-(3-(oxazol-2-ilmetóxi)fenil)-quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato.

Exemplo 63

N-(1H-indazol-5-il)-2-(3-(oxazol-2-ilmetóxi)fenil)quinazolin-4-amina

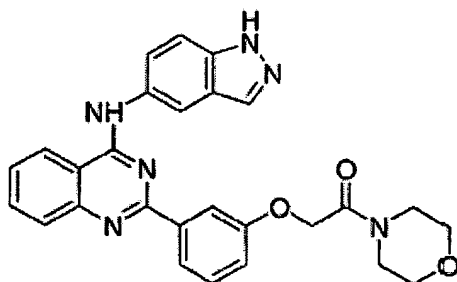


Ao tert-butil 5-(2-(3-(2-(2-(dimetilamino)etilamino)-2-oxoetóxi)-fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato foi acrescentada uma solução de 1:1 TFA:CH₂Cl₂ (3 mL) e agitada à RT por 2 h. A mistura da reação foi concentrada em vácuo e o produto bruto foi purificado por prep. HPLC (método 20-45_90 mins) para produzir N-(1H-indazol-5-il)-2-(3-(oxazol-2-ilmetóxi)fenil)quinazolin-4-amina. (12 mg, 0,028 mmol).

Exemplo 64

2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)-1-

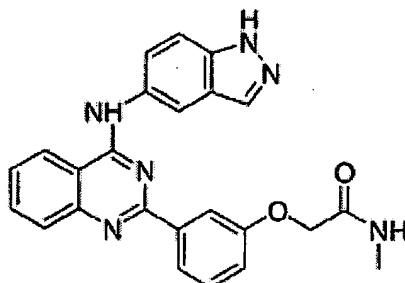
morfolinoetanona



Uma suspensão de 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)ácido acético (80 mg, 0,16 mmol), PyBOP® (46 mg, 0,088 mmol), DIEA (28 µL, 0,16 mmol) em CH₂Cl₂:DMF (2 mL:0,1 mL) seco foi agitada à RT por 15-15 minutos. A essa solução de ácido ativado foi acrescentada morfolina (8,7 mg, 0,10 mmol). Depois de 30 minutos, 1,0 equivalente de DIEA e 0,55 equivalente de PyBOP® foram acrescentados. Depois de agitar a solução por 15 minutos, 0,65 equivalentes de morfolina foram acrescentados e a mistura foi agitada por mais 30 minutos. O solvente foi removido em vácuo, e o produto bruto foi purificado usando prep. HPLC (20-45_90 mins) para produzir 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)-1-morfolinoetanona. (13 mg, 0,027 mmol, 17 %)

Exemplo 65

2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)-N-metilacetamida



20

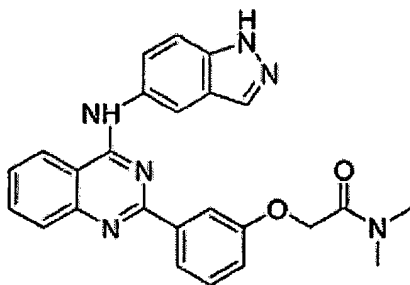
A uma solução de 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)ácido acético (80 mg, 0,16 mmol) em CH₂Cl₂:DMF seco (2,0:0,1 mL), foi acrescentado DIEA (29 µL, 0,16 mmol) e PyBOP® (46 mg, 0,088 mmol). Após

agitar a mistura à RT por 15 minutos, a metanamina efervesceu na solução por 15 minutos. Foram acrescentados mais 1,0 equivalente de DIEA e 0,55 equivalentes de PyBOP® após a agitação da solução por 15 minutos, seguidos por metanamina efervescente por mais 15 minutos. O solvente foi removido em vácuo, e o material bruto foi purificado usando prep. HPLC (20-45_90 mins) para produzir 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)-N-metilacetamida. (46 mg, 0,11 mmol, 68%).

10

Exemplo 66

2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)-N,N-dimetilacetamida

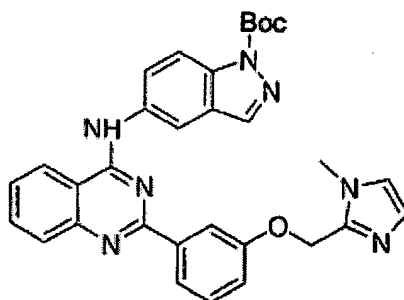


A uma solução de 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)ácido acético (80 mg, 0,16 mmol) em CH₂Cl₂:DMF seco (2,0:0,1 mL), foi acrescentado DIEA (29 µL, 0,16 mmol) e PyBOP® (46 mg, 0,088 mmol). Após agitar a mistura à RT por 15 minutos, a dimetilamina efervesceu na solução por 15 minutos. Foram acrescentados mais 1,0 equivalente de DIEA e 0,55 equivalentes de PyBOP® após a agitação da solução por 15 minutos, seguidos por dimetilamina efervescente por mais 15 minutos. O solvente foi removido em vácuo, e o material bruto foi purificado usando prep. HPLC (20-45_90 mins) para produzir 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)-N,N-dimetilacetamida (26 mg, 0,059 mmol, 37%).

Exemplo 67

tert-butil 5-(2-(3-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metóxi)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-

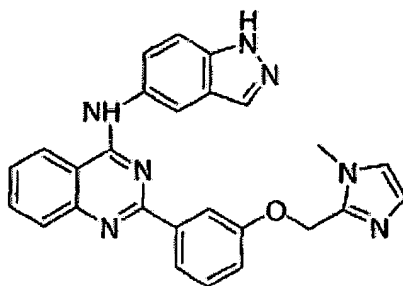
carboxilato



Uma solução de tert-butil 5-(2-(3-hidroxifenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato
 5 (50mg, 0,11 mmol), 2-(clorometil)-1-metil-1H-imidazol (22 mg, 0,13 mmol), KI (22 mg, 0,13 mmol), K₂CO₃ (76 mg, 0,55 mmol) em DMF anídrico (1,2 mL) foi aquecida a 50°C por 100 minutos. Foram acrescentados 1,2 equivalentes, cada um de 2-(clorometil)-1-metil-1H-imidazol e KI e aquecidos por
 10 mais 35 minutos. Foram acrescentados 2,4 equivalentes, cada um de 2-(clorometil)-1-metil-1H-imidazol e KI juntamente com 2,0 equivalentes de K₂CO₃ e aquecidos por 1 h. A solução foi diluída com CH₂Cl₂ e lavada com NaCl saturado aquoso (2x). A fase orgânica foi secada sob Na₂SO₄ e
 15 concentrada em vácuo para produzir tert-butil 5-(2-(3-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metóxi)-fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato.

Exemplo 68

20 N-(1H-indazol-5-il)-2-(3-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metóxi)fenil)-quinazolin-4-amina

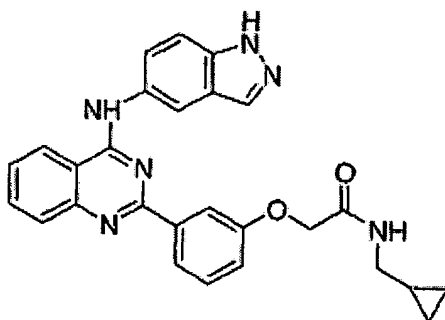


Ao tert-butil 5-(2-(3-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metóxi)fenil)-quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato foi acrescentada uma solução de 1:1 TFA:CH₂Cl₂

(2 mL) e agitado à RT por 2 h. A mistura da reação foi concentrada em vácuo, e o produto bruto foi purificado por prep. HPLC (método 10-35_90 mins) para produzir N-(1H-indazol-5-il)-2-(3-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metóxi)fenil)-quinazolin-4-amina. (5,4 mg, 0,012 mmol).

Exemplo 69

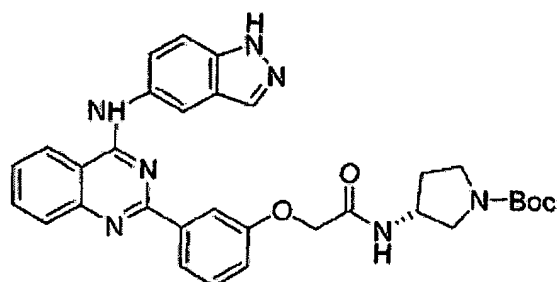
2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)-N-(ciclopropilmetil)acetamida



Uma suspensão de 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)ácido acético (80 mg, 0,16 mmol), PyBOP® (46 mg, 0,088 mmol), DIEA (28 µL, 0,16 mmol) em CH₂Cl₂:DMF (2 mL:0,1 mL) seco foi agitada à RT por 15-15 minutos. A essa solução de ácido ativado foi acrescentada ciclopropilmetanamina (7,1 mg, 0,10 mmol). Depois de 30 minutos, 1,0 equivalente de DIEA e 0,55 equivalente de PyBOP® foram acrescentados. Depois de agitar a solução por 15 minutos, 0,65 equivalentes de ciclopropilmetanamina foram acrescentados e a mistura foi agitada por mais 30 minutos. O solvente foi removido em vácuo, e o produto bruto foi purificado usando prep. HPLC (20-45_90 mins) para produzir 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)-N-(ciclopropilmetil)acetamida. (60 mg, 0,13 mmol, 81 %)

Exemplo 70

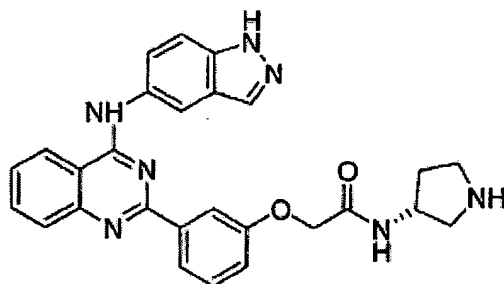
(3R)-tert-butil 3-(2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)acetamida)pirrolidina-1-carboxilato



Uma suspensão de 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)ácido acético (67 mg, 0,13 mmol), PyBOP® (37 mg, 0,072 mmol), DIEA (23 µL, 0,13 mmol) em CH₂Cl₂:DMF (2 mL:0,1 mL) seco foi agitada à RT por 15-15 minutos. A essa solução de ácido ativado foi acrescentado (R)-tert-butil 3-aminopirrolidina-1-carboxilato (16 mg, 0,084 mmol). Depois de 30 minutos, 1,0 equivalente de DIEA e 0,55 equivalente de PyBOP® foram acrescentados. Depois de 10 agitar a solução por 15 minutos, 0,65 equivalente de (R)-tert-butil 3-aminopirrolidina-1-carboxilato foram acrescentados, e a mistura foi agitada por mais 30 minutos. O solvente foi removido em vácuo para produzir o (3R)-tert-butil 3-(2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)acetamida)pirrolidina-1-carboxilato bruto.

Exemplo 71

2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)-N-((R)-pirrolidina-3-il)acetamida

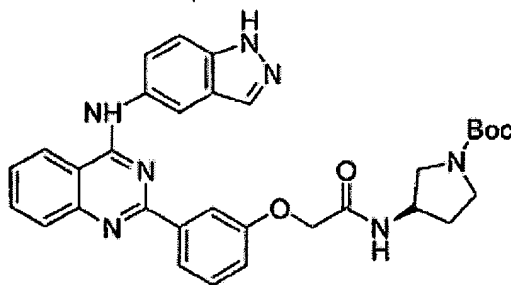


20 Ao (3R)-tert-butil 3-(2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)acetamido)pirrolidina-1-carboxilato foi acrescentada uma solução de 1:1 TFA:CH₂Cl₂ (3 mL) agitada à RT para 2 h. A mistura da reação foi concentrada em vácuo e o produto bruto foi purificado por

prep. HPLC (método 10-35_90 mins) para produzir 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)-N-((R)-pirrolidina-3-il)acetamida. (45 mg, 0,094 mmol)

Exemplo 72

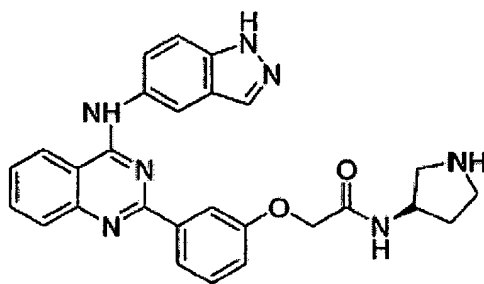
5 (3S)-tert-butil 3-(2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)acetamido)pirrolidina-1-carboxilato



Uma suspensão de 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)ácido acético (50 mg, 0,098 mmol), PyBOP® (28 mg, 0,054 mmol), DIEA (17 µL, 0,098 mmol) em CH₂Cl₂:DMF (2 mL:0,1 mL) seco foi agitada à RT por 15 minutos. A essa solução de ácido ativado foi acrescentado (S)-tert-butil 3-aminopirrolidina-1-carboxilato (16 mg, 0,084 mmol). Depois de 30 minutos, 1,0 equivalente de DIEA e 0,55 equivalente de PyBOP® foram acrescentados. Depois de agitar a solução por 15 minutos, 0,65 equivalente de (S)-tert-butil 3-aminopirrolidina-1-carboxilato foram acrescentados, e a mistura foi agitada por mais 30 minutos. O solvente foi removido em vácuo para produzir o (3S)-tert-butil 3-(2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)acetamida)pirrolidina-1-carboxilato bruto.

Exemplo 73

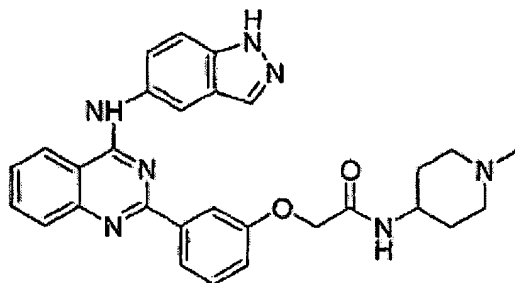
25 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)-N-((S)-pirrolidina-3-il)acetamida



Ao (3S)-tert-butyl 3-(2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)acetamido)pirrolidina-1-carboxilato foi acrescentada uma solução de 1:1 TFA:CH₂Cl₂ (3 mL) agitada à RT para 2 h. A mistura da reação foi concentrada em vácuo e o produto bruto foi purificado por prep. HPLC (método 10-35_90 mins) para produzir 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)-N-((S)-pirrolidina-3-il)acetamida. (33 mg, 0,069 mmol)

Exemplo 74

2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)-N-(metilpiperidin-il)acetamida

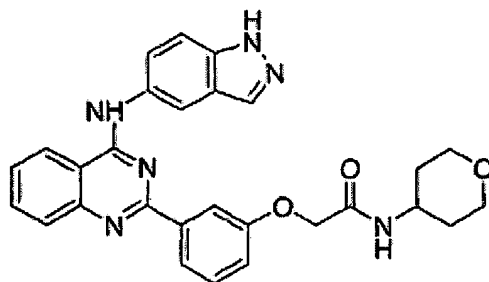


Uma suspensão de 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)ácido acético (70 mg, 0,14 mmol), PyBOP® (40 mg, 0,077 mmol), DIEA (24 µL, 0,14 mmol) em CH₂Cl₂:DMF (2 mL:0,1 mL) seco foi agitada à RT por 15 minutos. A essa solução de ácido ativado foi acrescentado 1-metilpiperidin-4-amina (10 mg, 0,91 mmol). Depois de 30 minutos, 1,0 equivalente de DIEA e 0,55 equivalente de PyBOP® foram acrescentados. Depois de agitar a solução por 15 minutos, 0,65 equivalentes de 1-metilpiperidin-4-amina foram acrescentados e a mistura foi agitada por mais 30 minutos. O solvente foi removido em vácuo, e o produto bruto foi purificado usando prep. HPLC (10-35_90 mins) para

produzir 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)-N-(1-metilpiperidin-4-il)acetamida. (49 mg, 0,097 mmol, 69 %)

Exemplo 75

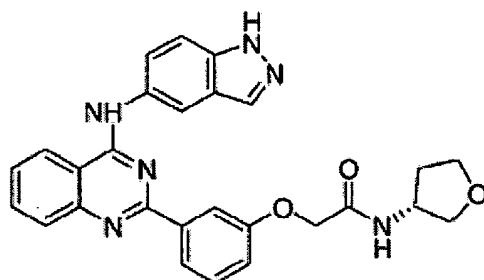
5 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamida



Uma suspensão de 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)ácido acético (70 mg, 0,14 mmol), PyBOP® (40 mg, 0,077 mmol), DIEA (24 µL, 0,14 mmol) em CH₂Cl₂:DMF (2 mL:0,1 mL) seco foi agitada à RT por 15 minutos. A essa solução de ácido ativado foi acrescentado tetrahydro-2H-piran-4-amino hidrocloreto (13 mg, 0,91 mmol). Depois de 30 minutos, 1,0 equivalente de DIEA e 0,55 equivalente de PyBOP® foram acrescentados. Depois de agitar a solução por 15 minutos, 0,65 equivalentes de tetrahydro-2H-piran-4-amino hidrocloreto foram acrescentados, e a mistura foi agitada por mais 30 minutos. O solvente foi removido em vácuo, e o produto bruto foi purificado usando prep. HPLC (15-40_90 mins) para produzir 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamida. (32 mg, 0,065 mmol, 46 %)

Exemplo 76

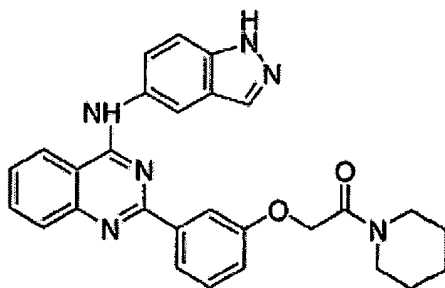
25 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)-N-((R)-tetrahydrofurano-3-il)acetamida



Uma suspensão de 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)ácido acético (70 mg, 0,14 mmol), PyBOP® (40 mg, 0,077 mmol), DIEA (24 µL, 0,14 mmol) em CH₂Cl₂:DMF (2 mL:0,1 mL) seco foi agitada à RT por 15 minutos. A essa solução de ácido ativado foi acrescentado (R)-tetrahidrofurano-3-aminium 4-metilbenzenosulfonato (24 mg, 0,91 mmol). Depois de 30 minutos, 1,0 equivalente de DIEA e 0,55 equivalente de PyBOP® foram acrescentados. Depois de agitar a solução por 15 minutos, 0,65 equivalentes de (R)-tetrahidrofuran-3-aminium 4-metilbenzenosulfonato foram acrescentados, e a mistura foi agitada por mais 30 minutos. O solvente foi removido em vácuo, e o produto bruto foi purificado usando prep. HPLC (15-40_90 mins) para produzir 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)-N-((R)-tetrahidro-3-il)acetamida. (41 mg, 0,085 mmol, 61 %).

Exemplo 77

2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenóxi)-1-(piperidina-1-il)etanona

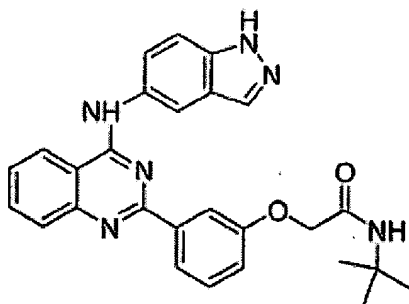


Uma suspensão de 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)ácido acético (70 mg, 0,14 mmol), PyBOP® (40 mg, 0,077 mmol), DIEA (24 µL, 0,14 mmol)

em CH₂Cl₂:DMF (2 mL:0,1 mL) seco foi agitada à RT por 15 minutos. A essa solução de ácido ativado foi acrescentada piperidina (7,7 mg, 0,091 mmol). Depois de 30 minutos, 1,0 equivalente de DIEA e 0,55 equivalente de PyBOP® foram acrescentados. Depois de agitar a solução por 15 minutos, 0,65 equivalentes de piperidina foram acrescentados e a mistura foi agitada por mais 30 minutos. O solvente foi removido em vácuo, e o produto bruto foi purificado usando prep. HPLC (25-55_90 mins) para produzir 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)-1-(piperidin-1-il)etanona. (29 mg, 0,061 mmol, 43 %).

Exemplo 78

2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)-N-tert-butilacetamida



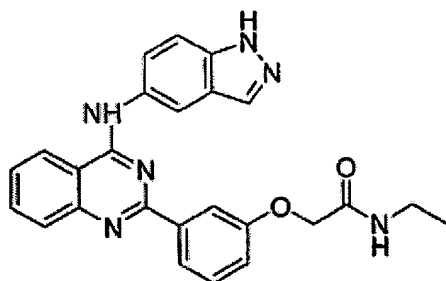
15

Uma suspensão de 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)ácido acético (70 mg, 0,14 mmol), PyBOP® (40 mg, 0,077 mmol), DIEA (24 µL, 0,14 mmol) em CH₂Cl₂:DMF (2 mL:0,1 mL) seco foi agitada à RT por 15 minutos. A essa solução de ácido ativado foi acrescentado 2-metilpropan-2-amina (6,7 mg, 0,91 mmol). Depois de 30 minutos, 1,0 equivalente de DIEA e 0,55 equivalente de PyBOP® foram acrescentados. Depois de agitar a solução por 15 minutos, 0,65 equivalentes de 2-metilpropan-2-amina foram acrescentados e a mistura foi agitada por mais 30 minutos. O solvente foi removido em vácuo, e o produto bruto foi purificado usando prep. HPLC (25-55_90 mins) para produzir 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)-N-tert-butilacetamida. (36 mg, 0,061 mmol, 55

%) .

Exemplo 79

2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)-N-etilacetamida



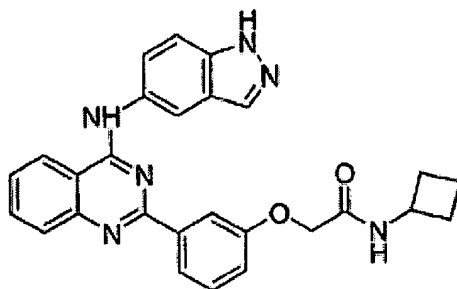
5

Uma suspensão de 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)ácido acético (70 mg, 0,14 mmol), PyBOP® (40 mg, 0,077 mmol), DIEA (24 µL, 0,14 mmol) em CH₂Cl₂:DMF (2 mL:0,1 mL) seco foi agitada à RT por 15 minutos. A essa solução de ácido ativado foi acrescentada etanamina hidrocloreto (7,4 mg, 0,091 mmol). Depois de 30 minutos, 1,0 equivalente de DIEA e 0,55 equivalente de PyBOP® foram acrescentados. Depois de agitar a solução por 15 minutos, 0,65 equivalentes de etanamina hidrocloreto foram acrescentados, e a mistura foi agitada por mais 30 minutos. O solvente foi removido em vácuo, e o produto bruto foi purificado usando prep. HPLC (15-40_90 mins) para produzir 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)-N-etilacetamida. (19 mg, 0,043 mmol, 31 %)

20

Exemplo 80

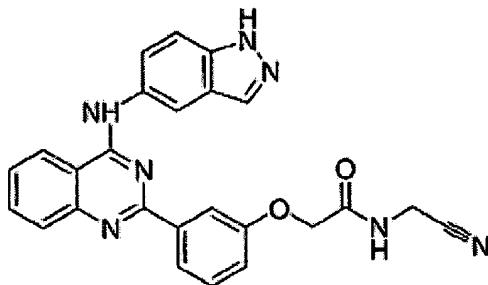
2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenóxi)-N-ciclobutilacetamida



Uma suspensão de 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)ácido acético (70 mg, 0,14 mmol), PyBOP® (40 mg, 0,077 mmol), DIEA (24 µL, 0,14 mmol) em CH₂Cl₂:DMF (2 mL:0,1 mL) seco foi agitada à RT por 15 minutos. A essa solução de ácido ativado foi acrescentada ciclobutanamina (6,5 mg, 0,091 mmol). Depois de 30 minutos, 1,0 equivalente de DIEA e 0,55 equivalente de PyBOP® foram acrescentados. Depois de agitar a solução por 15 minutos, 0,65 equivalentes de ciclobutanamina foram acrescentados e a mistura foi agitada por mais 30 minutos. O solvente foi removido em vácuo, e o produto bruto foi purificado usando prep. HPLC (25-50_90 mins) para produzir 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)-N-ciclobutilacetamida. (36 mg, 0,077 mmol, 55%).

Exemplo 81

2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenóxi)-N-(cianometil)acetamida



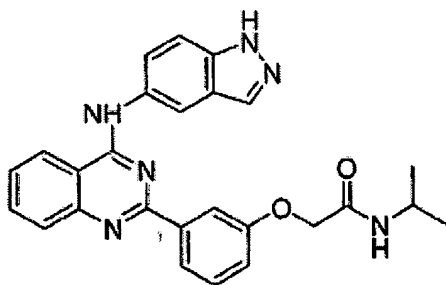
Uma suspensão de 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)ácido acético (70 mg, 0,14 mmol), PyBOP® (40 mg, 0,077 mmol), DIEA (24 µL, 0,14 mmol) em CH₂Cl₂:DMF (2 mL:0,1 mL) seco foi agitada à RT por 15 minutos. A essa solução de ácido ativado foi acrescentado aminoacetonitrilo monossulfato (14 mg, 0,091 mmol). Depois de 30 minutos, 1,0 equivalente de DIEA e 0,55 equivalente de PyBOP® foram acrescentados. Depois de agitar a solução por 15 minutos, 0,65 equivalentes de aminoacetonitrilo monossulfato foram acrescentados e a mistura foi agitada por mais 30 minutos. O solvente foi removido em vácuo, e o

produto bruto foi purificado usando prep. HPLC (15-40_90 mins) para produzir 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)-N-(cianometil)acetamida. (12 mg, 0,027 mmol, 19 %).

5

Exemplo 82

2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenóxi)-N-isopropilacetamida

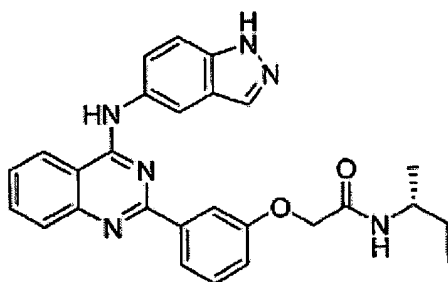


Uma suspensão de 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)ácido acético (70 mg, 0,14 mmol), PyBOP® (40 mg, 0,077 mmol), DIEA (24 µL, 0,14 mmol) em CH₂Cl₂:DMF (2 mL:0,1 mL) seco foi agitada à RT por 15 minutos. A essa solução de ácido ativado foi acrescentado propano-2-amina (5,4 mg, 0,91 mmol). Depois de 30 minutos, 1,0 equivalente de DIEA e 0,55 equivalente de PyBOP® foram acrescentados. Depois de agitar a solução por 15 minutos, 0,65 equivalentes de propano-2-amina foram acrescentados e a mistura foi agitada por mais 30 minutos. O solvente foi removido em vácuo, e o produto bruto foi purificado usando prep. HPLC (25-50 90 mins) para produzir 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)-N-isopropilacetamida. (40 mg, 0,086 mmol, 61 %).

Exemplo 83

2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)-N-(R)-sec-butilacetamida

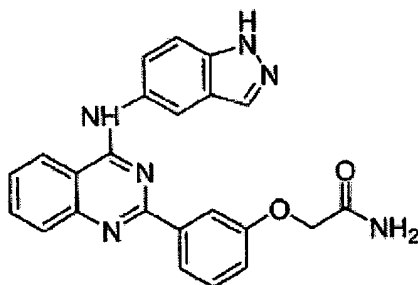
25



Uma suspensão de 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)ácido acético (70 mg, 0,14 mmol), PyBOP® (40 mg, 0,077 mmol), DIEA (24 µL, 0,14 mmol) em CH₂Cl₂:DMF (2 mL:0,1 mL) seco foi agitada à RT por 15 minutos. A essa solução de ácido ativado foi acrescentado (R)-butano-2-amina (6,6 mg, 0,91 mmol). Depois de 30 minutos, 1,0 equivalente de DIEA e 0,55 equivalente de PyBOP® foram acrescentados. Depois de agitar a solução por 15 minutos, 0,65 equivalentes de (R)-butano-2-amina foram acrescentados, e a mistura foi agitada por mais 30 minutos. O solvente foi removido em vácuo, e o produto bruto foi purificado usando prep. HPLC (15-40_90 mins) para produzir 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)-N-(R)-sec-butilacetamida. (34 mg, 0,073 mmol, 52 %).

Exemplo 84

2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)acetamida

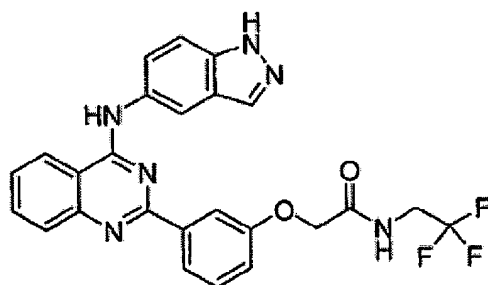


A uma solução de 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)ácido acético (70 mg, 0,14 mmol) em CH₂Cl₂:DMF seco (2,0:0,1 mL), foi acrescentado DIEA (24 µL, 0,14 mmol) e PyBOP® (40 mg, 0,077 mmol). Após agitar a mistura à RT por 15 minutos, a amônia efervesceu

na solução por 15 minutos. Foram acrescentados mais 1,0 equivalente de DIEA e 0,55 equivalentes de PyBOP® após a agitação da solução por 15 minutos, seguidos por amônia efervescente por mais 15 minutos. O solvente foi removido em vácuo, e o material bruto foi purificado usando prep. HPLC (10-35_90 mins) para produzir 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)acetamida. (27 mg, 0,066 mol, 47%).

Exemplo 85

10 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenóxi)-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida

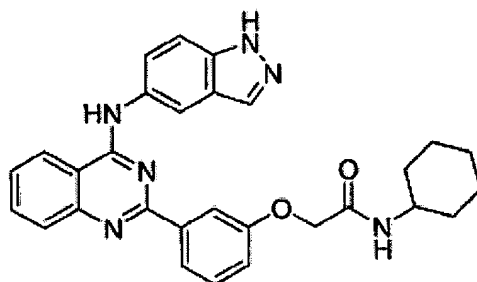


Uma suspensão de 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)ácido acético (70 mg, 0,14 mmol), PyBOP® (40 mg, 0,077 mmol), DIEA (24 µL, 0,14 mmol) em CH₂Cl₂:DMF (2 mL:0,1 mL) seco foi agitada à RT por 15 minutos. A essa solução de ácido ativado foi acrescentada 2,2,2-trifluoroetanamina (9,0 mg, 0,091 mmol). Depois de 30 minutos, 1,0 equivalente de DIEA e 0,55 equivalente de PyBOP® foram acrescentados. Depois de agitar a solução por 15 minutos, 0,65 equivalentes de 2,2,2-trifluoroetanamina foram acrescentados e a mistura foi agitada por mais 30 minutos. O solvente foi removido em vácuo, e o produto bruto foi purificado usando prep. HPLC (25-50_90 mins) para produzir 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida. (16 mg, 0,032 mmol, 23 %).

Exemplo 86

2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenóxi)-N-

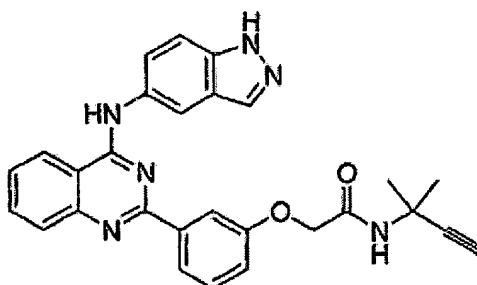
ciclohexilacetamida



Uma suspensão de 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)ácido acético (70 mg, 0,14 mmol), PyBOP® (40 mg, 0,077 mmol), DIEA (24 µL, 0,14 mmol) em CH₂Cl₂:DMF (2 mL:0,1 mL) seco foi agitada à RT por 15 minutos. A essa solução de ácido ativado foi acrescentada ciclohexanamina (9,0 mg, 0,091 mmol). Depois de 30 minutos, 1,0 equivalente de DIEA e 0,55 equivalente de PyBOP® foram acrescentados. Depois de agitar a solução por 15 minutos, 0,65 equivalentes de ciclohexanamina foram acrescentados, e a mistura foi agitada por mais 30 minutos. O solvente foi removido em vácuo, e o produto bruto foi purificado usando prep. HPLC (20-50_90 mins) para produzir 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)-N-ciclohexilacetamida. (27 mg, 0,055 mmol, 39 %).

Exemplo 87

2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)acetamida



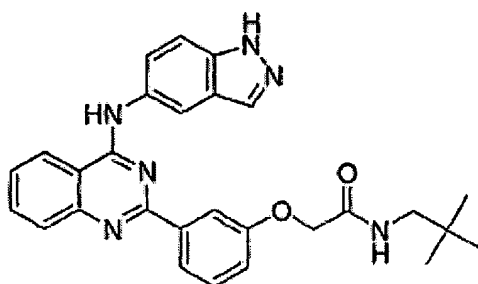
20

Uma suspensão de 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)ácido acético (70 mg, 0,14 mmol), PyBOP® (40 mg, 0,077 mmol), DIEA (24 µL, 0,14 mmol) em CH₂Cl₂:DMF (2 mL:0,1 mL) seco foi agitada à RT por 15

minutos. A essa solução de ácido ativado foi acrescentado 2-metilbut-3-in-amina (7,6 mg, 0,91 mmol). Depois de 30 minutos, 1,0 equivalente de DIEA e 0,55 equivalente de PyBOP® foram acrescentados. Depois de agitar a solução por 5 15 minutos, 0,65 equivalentes de 2-metilbut-3-in-2-amina foram acrescentados, e a mistura foi agitada por mais 30 minutos. O solvente foi removido em vácuo, e o produto bruto foi purificado usando prep. HPLC (20-45_90 mins) para produzir 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)acetamida. (22 mg, 0,046 10 mmol, 33 %).

Exemplo 88

2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenóxi)-N-neopentilacetamida

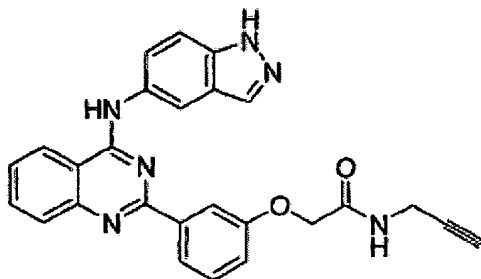


15

Uma suspensão de 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)ácido acético (70 mg, 0,14 mmol), PyBOP® (40 mg, 0,077 mmol), DIEA (24 µL, 0,14 mmol) em CH₂Cl₂:DMF (2 mL:0,1 mL) seco foi agitada à RT por 15 20 minutos. A essa solução de ácido ativado foi acrescentado 2,2-dimetilpropano-1-amina (7,9 mg, 0,91 mmol). Depois de 30 minutos, 1,0 equivalente de DIEA e 0,55 equivalente de PyBOP® foram acrescentados. Depois de agitar a solução por 15 minutos, 0,65 equivalentes de 2,2-dimetilpropan-1-amina 25 foram acrescentados e a mistura foi agitada por mais 30 minutos. O solvente foi removido em vácuo, e o produto bruto foi purificado usando prep. HPLC (25-50_90 mins) para produzir 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)-N-neopentilacetamida. (40 mg, 0,083 mmol, 59 %).

Exemplo 89

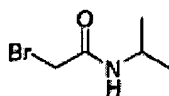
2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenóxi)-N-(prop-2-inil)acetamida



5 Uma suspensão de 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)ácido acético (70 mg, 0,14 mmol), PyBOP® (40 mg, 0,077 mmol), DIEA (24 µL, 0,14 mmol) em CH₂Cl₂:DMF (2 mL:0,1 mL) seco foi agitada à RT por 15 minutos. A essa solução de ácido ativado foi acrescentado
10 prop-2-in-1-amina (5,0 mg, 0,91 mmol). Depois de 30 minutos, 1,0 equivalente de DIEA e 0,55 equivalente de PyBOP® foram acrescentados. Depois de agitar a solução por 15 minutos, 0,65 equivalentes de prop-2-in-1-amina foram acrescentados, e a mistura foi agitada por mais 30 minutos.
15 O solvente foi removido em vácuo, e o produto bruto foi purificado usando prep. HPLC (15-28_90 mins e 0-15_90 mins) para produzir 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)-N-(prop-2-inil)acetamida. (14 mg, 0,031 mmol, 22 %).

Exemplo 90

2-Bromo-N-isopropilacetamida

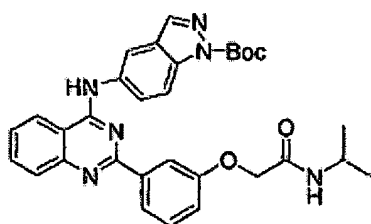


Uma solução de iso-propil amina (5,0 g, 7,20 mL, 84,6 mmole) em 63 mL de etileno dicloreto foi resfriada a -10°C.
25 A ela foi acrescentada uma solução de α-bromoacetilbrometo (8,53 g, 3,68 mL, 42,3 mmole) em 10,5 mL de etileno

dicloreto. A mistura da reação foi agitada por 10 minutos. O iso-propilamônia hidrobrometo foi filtrado da mistura, e o filtrado foi concentrado em vácuo para produzir 2-bromo-N-isopropilacetamida como um sólido branco. (5,30 g, 29,4 mmol 70%).

Exemplo 91

tert-Butil 5-(2-(3-(2-(isopropilamino)-2-oxoetóxi)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato



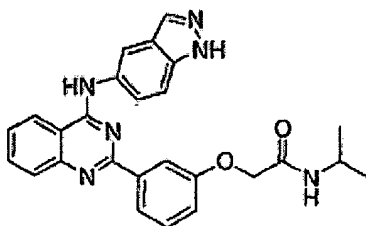
10

Uma solução de tert-butil 5-(2-(3-hidroxifenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,3 g, 0,66 mmol), N-isopropilbromoacetamida (0,132 g, 0,726 mmole) e K₂CO₃ (0,183 g, 1,32 mmole) em DMF (3,6 mL) foi aquecida durante a noite a 30°C. O produto bruto foi despejado em água gelada (ca.50 mL), e a suspensão foi agitada por aproximadamente 0,5 h, filtrada e secada (Na₂SO₄). O produto bruto foi recristalizado de EtOH absoluto (10 mL) para produzir tert-butil 5-(2-(3-(2-(isopropilamino)-2-oxoetóxi)-fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,160 g, mmol, 45%).

20

Exemplo 92

2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenóxi)-N-isopropilacetamida



25

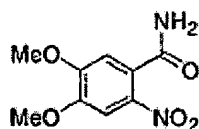
Uma solução de tert-butil 5-(2-(3-(2-(isopropilamino)-

2-oxoetóxi)fenil)-quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (4,30 g, 7,79 mmole) em TFA (20 mL) e CH₂Cl₂ (20 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 1 h. A mistura da reação foi concentrada em vácuo, e ao resíduo
 5 bruto foi acrescentado ca. 50 mL Et₂O. A suspensão amarela brilhante foi agitada por 15 minutos e filtrada e secada, produzindo sal 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)-N-isopropilacetamida trifluroacetato. (4,1 g, mmol, %).

10

Exemplo 93

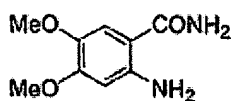
4,5-Dimetóxi-2-nitrobenzamida



A uma suspensão de 4,5-dimetóxi-2-ácido nitrobenzóico (4,95g, 21,8 mmol) em benzeno anídrico (30 mL) foi
 15 acrescentado SOCl₂ (1,75 mL). A mistura resultante foi aquecida a 75°C por 3,5 h. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi secado sob alto vácuo. O resíduo foi dissolvido em THF anídrico (30mL) e resfriado a 0°C. À solução resfriada foi acrescentada uma solução
 20 saturada de amônia em THF (ca. 50mL). Um precipitado começou a se formar, e a agitação continuou por 12 à RT. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo foi secado sob alto vácuo para produzir 4,5-dimetóxi-2-nitrobenzamida que foi usado sem mais purificação (6,0g).
 25 Tempo de retenção HPLC 4,438 mins.

Exemplo 94

2-Amino-4,5-dimetoxibenzamida

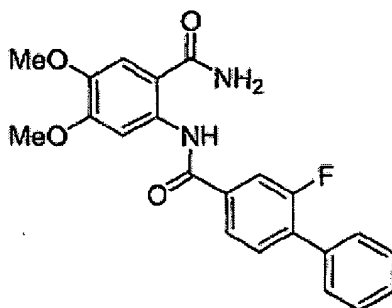


Uma suspensão de 4,5-dimetoxi-2-nitrobenzamida (5,8g, 25,6mmol) em uma mistura 1:1 de DME/MeOH (volume total de
 30

200 ml) e 10 % Pd/C (0,7 g) foi hidrogenada à RT usando um balão cheio de hidrogênio. A reação foi agitada por 16 h, e a mistura da reação foi filtrada por meio de Celite®. O filtro de Celite® foi lavado com uma mistura 1:1 de MeOH/CH₂Cl₂ (200 mL). O filtrado foi concentrado em vácuo e secado sob alto vácuo durante a noite para produzir 2-amino-4,5-dimetoxibenzamida. (5,0g, 25,5mmol, 99%). Tempo de retenção HPLC 2,303 mins.

Exemplo 95

10 4,5-Di-metóxi-2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)benzamida



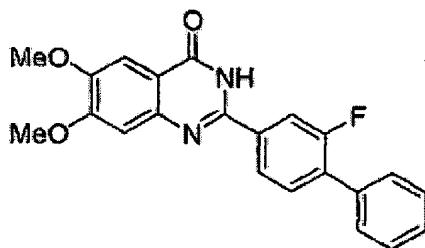
A uma solução de 2-amino-4,5-dimetoxibenzamida (3,1 g, 15,8 mmol) em CHCl₃ (100 mL) foi acrescentado ácido clorídrico (3,41 g, 15,8 mmol) como uma solução em CHCl₃ (40 mL) e piridina (12 mL). A mistura resultante foi agitada à RT por 16 h. A mistura foi aquecida a 55°C por 2 h. Os voláteis foram removidos em vácuo, e o resíduo foi triturado com água/1N HCl resultando em um sólido que foi lavado com 1N HCl e água. O sólido foi secado sob vácuo e lavado com CH₂Cl₂ e secado sob vácuo para produzir o produto desejado que foi usado diretamente na etapa seguinte (3,0g). Tempo de retenção HPLC 8,33 mins.

Exemplo 96

2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-

25

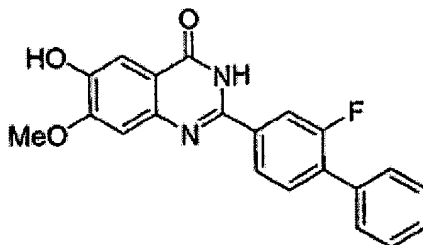
ona



Uma suspensão de 4,5-Di-metóxi-2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-benzamida (4,25g) em 2N NaOH (120 mL) foi aquecida a 105°C por 5 h. A mistura foi resfriada à RT. A
 5 mistura foi neutralizada com 6N HCl com resfriamento. Um sólido foi separado, coletado via filtração e lavado com Et₂O e hexano para produzir o produto desejado 2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (4,00g, 10,6 mmol, 67% em duas etapas). Tempo de retenção HPLC 7,9
 10 mins.

Exemplo 97

2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-6-hidróxi-7-metoxiquinazolin-4(3H)-ona

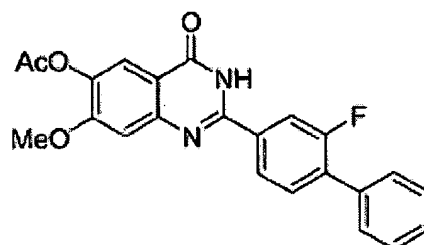


15 Uma mistura de 2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (3,83g, 10,2 mmol) e metionina (2,1g, 14,1 mmol) em ácido metanosulfônico foi aquecida a 110°C por 4h. Foi acrescentada metionina (0,75g) adicional, e o aquecimento foi continuado por mais 1,5 h. A mistura
 20 foi deixada para resfriamento à RT e foi despejada em água gelada (300 mL). Um sólido foi separado, que foi coletado via filtração. O sólido foi suspenso em NaHCO₃ saturado e, após a efervescência, o sólido foi depositado e coletado novamente via filtração. O sólido foi lavado com água e
 25 EtOH para produzir o produto desejado 2-(3-fluoro-4-

(fenil)fenil)-6-hidróxi-7-metoxiquinazolin-4(3H)-ona (3,2g, 8,83 mmol, 87%). Tempo de retenção HPLC 7,06 mins.

Exemplo 98

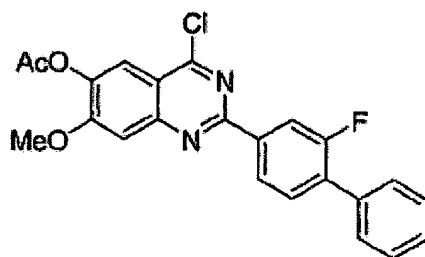
2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-7-metóxi-4-oxo-3,4-diidroquinazolin-6-il acetato



Uma mistura de 2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-6-hidróxi-7-metoxiquinazolin-4(3H)-ona (3,2g, 8,83 mmol), Ac₂O (40 mL) e piridina (5 mL) foi aquecida a 105°C por 4 h. A mistura foi despejada em água gelada (300 mL). A mistura foi agitada por 1 h, após o que o sólido que havia formado foi coletado via filtração. O sólido foi lavado com água e EtOH e secado sob vácuo para produzir o produto desejado 2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-7-metóxi-4-oxo-3,4-diidroquinazolin-6-il acetato. Tempo de retenção HPLC 8,23 mins. de MS 405,2 (M+1)

Exemplo 99

4-cloro-2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-7-metoxiquinazolin-6-il acetato



20

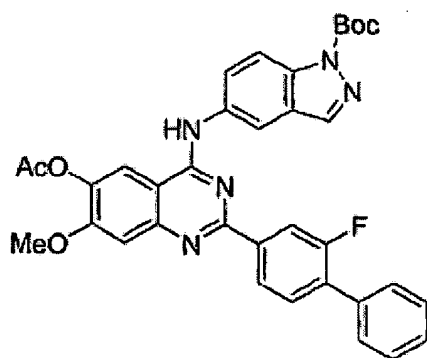
Uma suspensão de 2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-7-metoxi-4-oxo-3,4-diidroquinazolin-6-il acetato (3,0g, 7,42 mmol) em SOCl₂ (60 mL) com DMF (1,4 mL) foi aquecida no refluxo por 5 h. Foi permitido o resfriamento da mistura à RT, e os voláteis foram removidos em vácuo. O resíduo foi usado em

25

CHCl₃ (300 mL) e lavado com água (100 mL), NaHCO₃ saturado (100 mL), água (100 mL) e salmoura (100 mL). A camada orgânica foi secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada em vácuo para produzir o produto desejado 4-cloro-2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-7-metoxiquinazolin-6-il acetato (3,14g, 7,42 mmol, 100%). Tempo de retenção em HPLC 11,30 minutos (método 5-95-13).

Exemplo 100

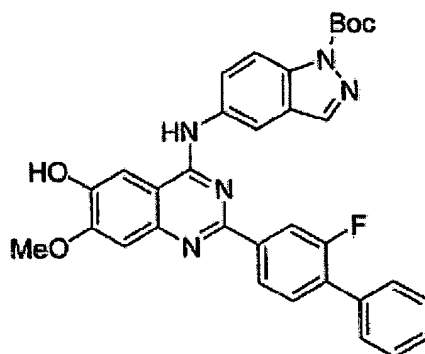
tert-butil 5-(6-acetóxi-2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato



Uma mistura de 4-cloro-2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-7-metoxiquinazolin-6-il acetato (3,14g, 7,42 mmol) e tert-butil 5-amino-1H-indazol-1-carboxilato (1,85g, 7,93 mmol) em IPA (180 mL) foi aquecida a 95°C por 5 h. Foi permitido o resfriamento da mistura à RT, e o sólido foi coletado via filtração. O sólido foi submetido à cromatografia Flash (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH) para produzir o composto tert-butil 5-(6-acetóxi-2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (2,70g, 4,36 mmol, 59%) desejado. MS 620,4 (M+1). Tempo de retenção em HPLC 8,10 minutos (método 5-95-13).

Exemplo 101

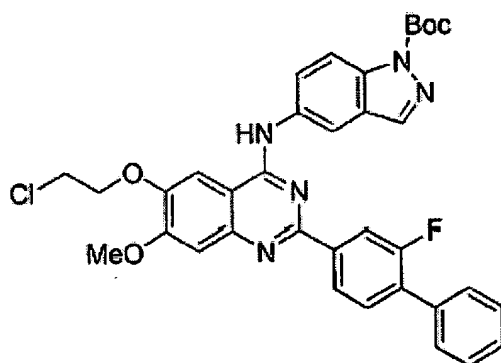
tert-butil 5-(2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-7-hidróxi-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato



Uma mistura de tert-butil 5-(6-acetóxi-2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (2,6g) e 28% NH_4OH (2,8 mL) em MeOH (160 mL) foi agitada à RT por 24 h. Um sólido separado que foi coletado via filtração. O sólido foi triturado com hexano e secado sob vácuo para produzir o composto tert-butil 5-(2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-6-hidróxi-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,6g) desejado. MS 578,4 (M+1). Tempo de retenção HPLC 7,66 mins.

Exemplo 102

tert-butil 5-(6-(2-cloroetóxi)-2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato

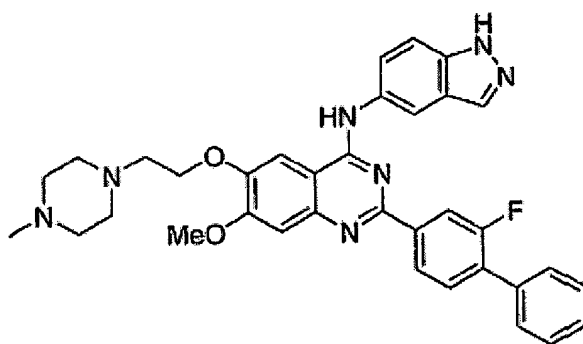


Uma mistura de tert-butil 5-(2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-6-hidróxi-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,61 g, 1,06 mmol), 1-bromo-2-cloroetano (0,475g, 3,31 mmol) e K_2CO_3 (0,533g, 3,86 mmol) em DMF (5 mL) foi aquecida a 85°C por 2,5 h. Foi permitido o resfriamento da mistura à RT e, em seguida, foi despejada em água. Um sólido separado que foi coletado via filtração

e secado sob vácuo. O resíduo foi purificado via TLC preparatório (SiO_2 , CH_2Cl_2 :MeOH 9:1) para produzir o composto tert-butil 5-(6-(2-cloroetoxi)-2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,37g, 0,578 mmol, 55%) desejado. MS 640,3 (padrão de isótopo M+1 Cl).

Exemplo 103

2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-N-(1H-indazol-5-il)-7-metóxi-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi)quinazolin-4-amina

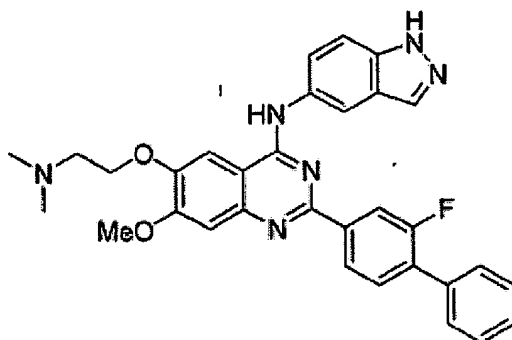


10

Uma mistura de 5-(6-(2-cloroetoxi)-2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,35g, 0,55 mmol) e 4-metil piperazina em DMSO (1,5 mL) foi aquecida a 85°C por 3 h. Foi permitido o resfriamento da mistura à RT, em seguida, foi despejada em água (100 mL). O sólido formado foi coletado via filtração e purificado pelo TLC preparativo (SiO_2 , CH_2Cl_2 :MeOH 9:1) para produzir o composto desejado. O ponto em corrente inferior foi isolado e, em seguida, misturado em CH_2Cl_2 (6 mL) e TFA (5 mL). A mistura foi agitada por 2,5 horas à RT. Os voláteis foram removidos em vácuo para produzir um sólido que foi triturado com Et_2O , filtrado e secado sob vácuo para produzir o produto desejado 2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-N-(1H-indazol-5-il)-7-metóxi-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi)quinazolin-4-amina (0,111g, 0,184 mmol, 33%). MS 604,5 (M+1). Tempo de retenção HPLC 5,10 mins.

Exemplo 104

6-(2-(dimetilamino)etóxi)-2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-N-(1H-indazol-5-il)-7-metoxiquinazolin-4-amina

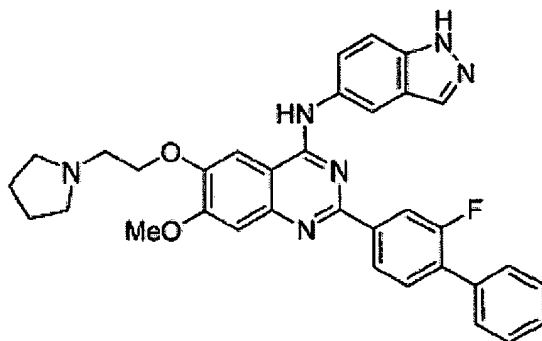


Em uma solução gelada de 5-(6-(2-cloroetoxi)-2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,26g, 0,55 mmol) em DMSO (3 mL) a dimetilamina efervesceu por 3-4 minutos. A mistura foi aquecida a 85°C por 2 h. Foi permitido o resfriamento da mistura à RT e, em seguida, foi despejada em água (100 mL). O sólido formado foi coletado via filtração e purificado pelo TLC preparativo (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH 9:1) para produzir o composto desejado. O composto purificado foi usado em CH₂Cl₂ (5 mL) e TFA (5 mL). A mistura foi agitada por 3 horas à RT. Os voláteis foram removidos em vácuo para produzir um sólido que foi secado sob vácuo para produzir o produto desejado 6-(2-(dimetilamino)etóxi)-2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-N-(1H-indazol-5-il)-7-metoxiquinazolin-4-amina (0,173g, 0,315mmol, 57%). MS 548,5 (M⁺). Tempo de retenção HPLC 5,38 mins.

20

Exemplo 105

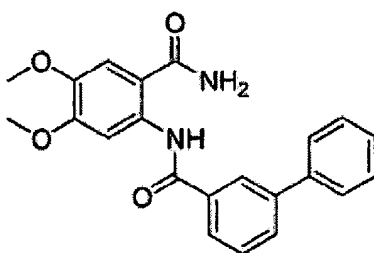
2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-N-(1H-indazol-5-il)-7-metóxi-6-(2-(pirrolidin-1-il)etóxi)quinazolin-4-amina



Uma mistura de 5-(6-(2-cloroetoxi)-2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,200g, 0,31 mmol) e pirrolidina (0,385g, 5,41 mmol) em DMSO (1,5 mL) foi aquecida a 75°C por 1,5 h. Foi permitido o resfriamento da mistura à RT e, em seguida, foi despejada em água (100 mL). O sólido formado foi coletado via filtração e purificado por TLC preparativo (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH 9:1) para produzir o composto desejado 2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-N-(1H-indazol-5-il)-7-metóxi-6-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)quinazolin-4-amine (0,15g, 0,261mmol, 84%). Tempo de retenção HPLC 5,40 mins. de MS 575,4 (M+1)

Exemplo 106

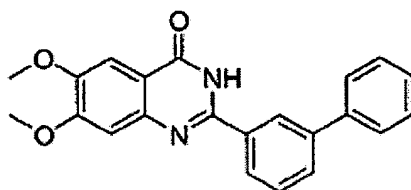
15 4,5-Di-metóxi-2-(3-fenil)fenil)benzamida



A uma mistura de 2-amino-4,5-dimetoxibenzamida (8,42g, 38,86 mmole) e piridina (11,64g, 147,4 mmole) em CHCl₃ (180 mL) foi acrescentado 3-fenilbenzoil cloreto (7,23g, 36,86 mmole), e a reação foi agitada à RT por 5 h. Os voláteis foram removidos em vácuo, e o produto 2-(benzoylamino)-4,5-dimetoxibenzamida foi usado imediatamente sem purificação futura. Tempo de retenção HPLC 7,92 mins.

Exemplo 107

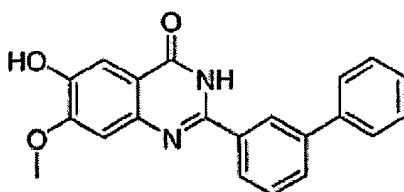
2-[(3-fenil)fenil]-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona



Uma mistura de 2 N NaOH (185 mL, 370 mmole) e 4,5-di-
 5 metóxi-2-(3-fenil)fenil)benzamida (38,9 mmole) foi agitada
 sob refluxo por 16 h. A mistura foi resfriada e, em
 seguida, o pH foi ajustado para 7 com 1 N HCl. O produto
 bruto foi filtrado da solução, e o bolo foi lavado com
 éter, hexano e secado sob vácuo para produzir 2-[(3-
 10 fenil)fenil]-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (9,97g, 27,82
 mmole, 76 % em duas etapas). Tempo de retenção HPLC 7,23
 mins.

Exemplo 108

2-[(3-fenil)fenil]-6-hidróxi-7-metoxiquiazolin-4(3H)-ona

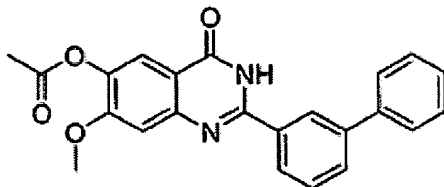


15

a uma solução de 2-[(3-fenil)fenil]-6,7-
 dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona(9,97g, 27,8 mmole) em ácido
 metanosulfônico (100 mL) foi acrescentada L-metionina
 (5,00g, 33,49 mmoles), e a reação foi agitada a 100°C por
 20 24 h. A solução foi resfriada à RT e despejada em água
 gelada (800 mL), e o precipitado resultante foi filtrado e
 lavado com água. Ao produto bruto foi acrescentado etanol
 (400 mL), e a suspensão foi agitada a 60°C por 1 h. O
 produto foi filtrado, e o bolo foi lavado com éter, hexano
 25 e secado sob vácuo para produzir 2-[(3-fenil)fenil]-6-
 hidróxi-7-metoxiquiazolin-4(3H)-ona (3,84g, 11,15 mmole,
 40%). Tempo de retenção HPLC 6,37 mins.

Exemplo 109

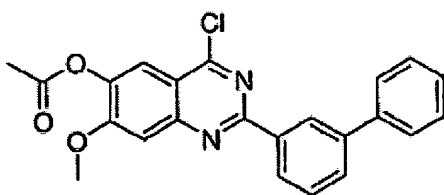
2-[(3-fenil)fenil]-7-metóxi-4-oxo-3,4-diidroquinazolin-6-il acetato



5 A uma mistura de 2-[(3-fenil)fenil]-6-hidróxi-7-metoxiquiazolin-4(3H)-ona (3,40g, 9,87 mmole) em anidrido acético (40 mL, 43,2g, 423,16 mmole) foi acrescentada piridina (4 mL, 3,91g, 49,46 mmole), e a reação foi agitada a 105°C por 3 h. A suspensão foi resfriada à RT e despejada
10 em água gelada (800 mL) e agitada por 20 min. O produto bruto foi filtrado, lavado com água e secado em vácuo para produzir 2-[(3-fenil)fenil]-7-metóxi-4-oxo-3,4-diidroquinazolin-6-il acetato (186-036, 3,6g, 9,32 mmole, 94%). Tempo de retenção HPLC 7,81 mins.

15 Exemplo 110

4-cloro-2-[(3-fenil)fenil]-7-metoxiquinazolin-6-il acetato

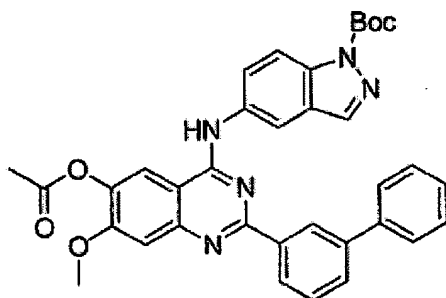


20 A uma mistura de 2-[(3-fenil)fenil]-7-metóxi-4-oxo-3,4-diidroquinazolin-6-il acetato (3,6 g, 9,32 mmole) em SOCl₂ (40 mL) foi acrescentado DMF (1 mL), e a reação foi agitada no refluxo por 16 h. A mistura foi resfriada à RT e, em seguida, os voláteis foram removidos em vácuo. O produto bruto foi dissolvido em CHCl₃ (300 mL) e lavado com solução de NaHCO₃ saturada (3x150 mL), água (2x150 mL) e
25 salmoura (1 x150 mL) e secado com Na₂SO₄. A solução foi concentrada em vácuo para produzir 4-cloro-2-[(3-fenil)fenil]-7-metoxiquinazolin-6-il acetato (4,0g, 9,88

mmole). Tempo de retenção HPLC 11,12 mins. (método 5-95-13).

Exemplo 111

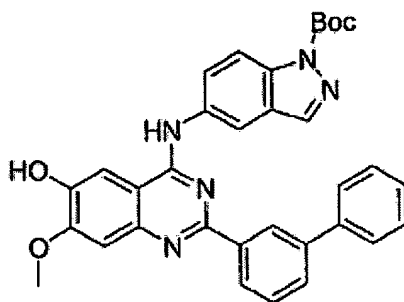
tert-butil 5-(6-acetóxi-2-[(3-fenil)fenil]-7-
5 metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato



Uma mistura de 4-cloro-2-[(3-fenil)fenil]-7-
metoxiquinazolin-6-il acetato (4,00g, 9,88 mmole), tert-
butil 5-amino-1H-indazol-1-carboxilato (2,42g, 10,37 mmole)
10 em iso-propanol (130 mL) foi agitada a 95°C por 2 h. A
reação foi resfriada à RT, e o produto bruto foi filtrado
e, em seguida, lavado com éter, isopropanol e hexano e
secado sob vácuo para produzir tert-butil 5-(6-acetoxi-2-
[(3-fenil)fenil]-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-
15 1-carboxilato (4,33g, 7,20 mmole, 77% em duas etapas). MS
602 (M+ 1). Tempo de retenção HPLC 6,47 mins.

Exemplo 112

5-(2-[(3-fenil)fenil]-6-hidróxi-7-metoxiquinazolin-4-
ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato



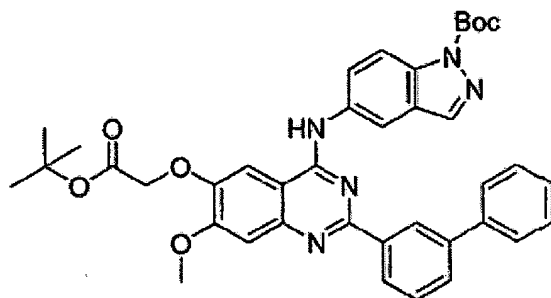
20

. A uma mistura de tert-butil 5-(6-acetóxi-2-[(3-
fenil)fenil]-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-

carboxilato (4,30g, 7,15 mmole) em CH₃OH (300 mL) foram acrescentados 28% de NH₄OH, e a reação foi agitada à RT por 16 h. A solução foi concentrada em vácuo, e o sólido resultante foi triturado com tolueno e, em seguida, hexano, seguido por filtração para produzir tert-butil 5-(2-[(3-fenil)fenil]-6-hidróxi-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (4,40g, 7,87 mmole). MS 560 (M+1). Tempo de retenção HPLC 7,62 mins.

Exemplo 113

tert-butil 5-[6-(2-tert-butóxi-2-oxoetóxi)-2-(3-fenil)fenil]-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato

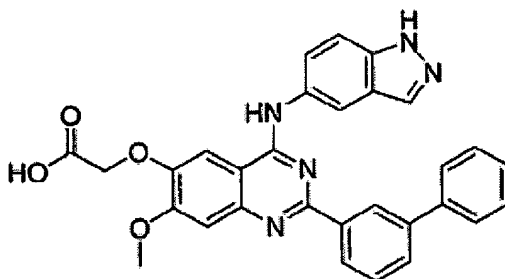


Uma mistura de tert-butil 5-(2-[(3-fenil)fenil]-6-hidróxi-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (1,0g, 1,79 mmole), tert-butilbromoacetato (0,174g, 0,132 mL, 0,895 mmole), carbonato de potássio (0,99g, 7,16 mmole) em DMF (20 mL) foi agitada à 80°C por 2 h. Em seguida, uma segunda parte do tert-butilbromoacetato (0,174g, 0,132 mL, 0,895 mmole) foi acrescentada, e a reação foi agitada por mais 2 h a 80°C. A mistura da reação foi resfriada à temperatura ambiente (RT), e os voláteis foram removidos em vácuo. O produto bruto foi dividido entre diclorometano e água e a camada orgânica foi secada com sulfato de sódio e concentrada em vácuo. O produto bruto de tert-butil 5-[6-(2-tert-butóxi-2-oxoetóxi)-2-(3-fenil)fenil]-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato foi usado imediatamente sem purificação adicional. MS 618 (M-^tBu+1). Tempo de retenção HPLC 8,48

mins.

Exemplo 114

2-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-2-[(3-fenil)fenil]-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)ácido acético



5

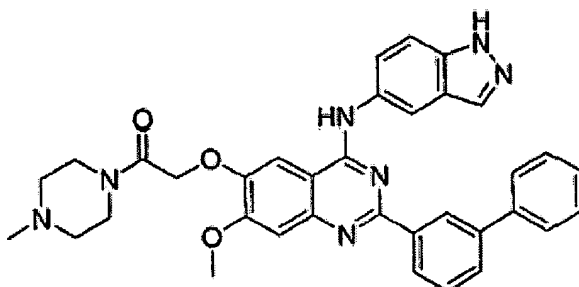
Ao tert-butil 5-[6-(2-tert-butóxi-2-oxoetóxi)-2-(3-fenil)fenil]-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (1,79 mmole) foi acrescentado TFA (15 mL) à RT, e a solução foi agitada por 2 h. Os voláteis foram removidos em vácuo, e o produto bruto foi triturado em seguida com éter, filtrado e secado sob vácuo para produzir 2-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-2-[(3-fenil)fenil]-7-metoxiquinazolin-6-iloxi) ácido acético (0,775g, 1,50 mmole, 84 % em 2 etapas). MS 518 (M+1). Tempo de retenção HPLC 5,95 mins.

10

15

Exemplo 115

2-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-2-[(3-fenil)fenil]-7-metoxiquinazolina-6-ilóxi)-1-(4-metilpiperazina-1-il)etanona



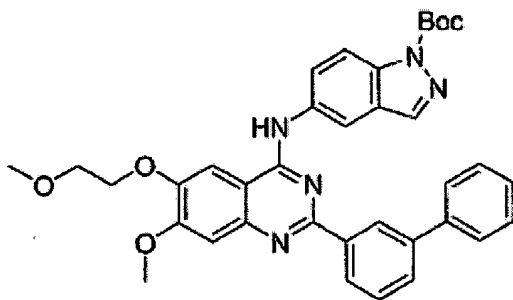
20

A uma mistura de 2-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-2-[(3-fenil)fenil]-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)ácido acético (0,25g, 0,48 mmole) em DMF (1 mL)/CH₂Cl₂ (7 mL) foram acrescentados PyBOP® (0,25g, 0,48 mmole) e DIEA (0,186g,

0,251 mL, 1,44 mmole). A mistura foi agitada por 15 minutos e foi acrescentada 1-metilpiperazina (0,048g, 0,053 mL, 0,48 mmole), e a reação foi agitada à RT por 3 h. Os voláteis foram removidos em vácuo. Após a adição de CH₂Cl₂, o produto bruto foi precipitado e filtrado em seguida. O bolo foi lavado com éter, hexano, CH₃OH, CH₂Cl₂ e, por fim, com hexano. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa (25 para 55% de CH₃CN/H₂O, tempo de execução de 90 minutos) para produzir 2-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-2-[(3-fenil)fenil]-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona (0,015g, 5%). MS 600 (M+1). Tempo de retenção HPLC 5,22 mins.

Exemplo 116

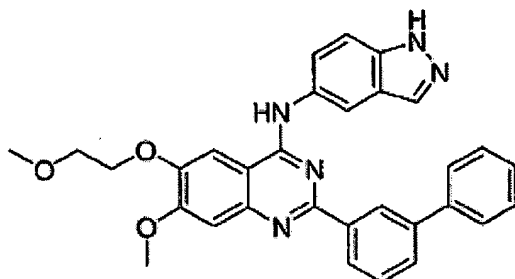
tert-butil 5-(2-[(3-(fenil)fenil)-7-metóxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato



Uma mistura de tert-butil 5-(2-[(3-fenil)fenil]-6-hidróxi-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,055 g, 0,098 mmole), 2-bromoetil metil éter (0,031g, 0,021 mL, 0,226 mmole), K₂CO₃ (0,036g, 0,26 mmole), e o DMF (2,5 mL) foi agitado a 85°C por 3,5 h. A mistura foi despejada em água gelada (200 mL), e o produto bruto foi filtrado. O produto foi dissolvido em éter e lavado com água, e a camada orgânica foi concentrada em vácuo. O produto bruto foi purificado por TLC preparativo (SiO₂, 7:2,6:0,4 (CH₂Cl₂:EtOAc:CH₃OH) para produzir tert-butil 5-(2-[(3-(fenil)fenil)-7-metóxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,110g). Tempo de retenção HPLC 7,89 mins.

Exemplo 117

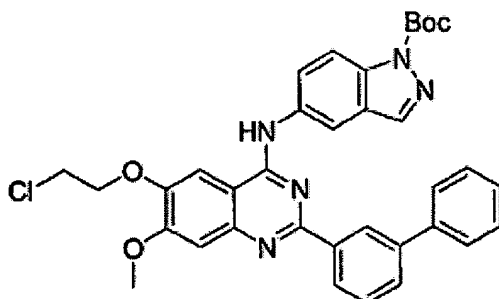
2-[(3-(fenil)fenil)-N-(1H-indazol-5-il)-7-metóxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolina-4-amina



5 O TFA (4 mL) foi acrescentado ao tert-butil 5-(2-[(3-(fenil)fenil)-7-metóxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,110g, mmole) e a reação foi agitada à RT por 2 h. A solução foi concentrada em vácuo e, em seguida, constituído em azeótropo com base
10 no hexano (1 X). O produto bruto foi triturado com éter e filtrado e secado sob vácuo para produzir 2-[(3-(fenil)fenil)-N-(1H-indazol-5-il)-7-metóxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (0,024g, 0,046 mmole, 47% em
15 mins.

Exemplo 118

tert-butil 5-(6-(2-cloroetoxi)-2-[(3-fenil)fenil]-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato

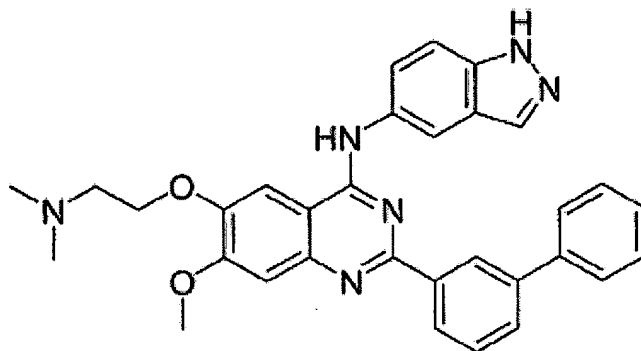


20 Uma mistura de tert-butil 5-(2-[(3-fenil)fenil]-6-hidróxi-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (1,5 g, 2,68 mmole), 1-bromo-2-cloroetano (1,32g, 0,76 mL, 9,17 mmole), K₂CO₃ (1,55g, 11,21 mmole) e

DMF (15 mL) foi agitada a 85°C por 2,5 h. A mistura foi despejada em água gelada, e o produto bruto foi filtrado. O produto foi dissolvido em uma mistura de CH₂Cl₂ e CH₃OH, e a solução foi concentrada em vácuo para produzir tert-butil 5-(6-(2-cloroetoxi)-2-[(3-fenil)fenil]-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (1,55g, 2,49mmol, 93 %). Tempo de retenção HPLC 8,22 mins.

Exemplo 119

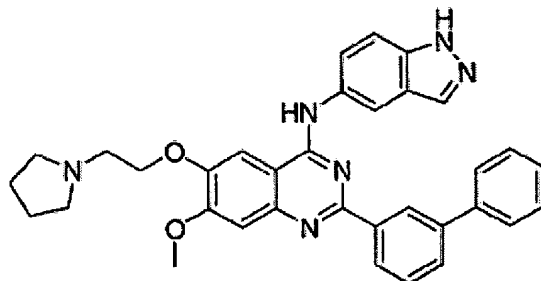
6-(2-(dimetilamino)etóxi)-N-(1H-indazol-5-il)-7-metóxi-2-(3-(fenil)fenil)quinazolina-4-amina



Uma solução de tert-butil 5-(6-(2-cloroetoxi)-2-[(3-fenil)fenil]-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,25g, 0,40 mmole) em DMSO (3 mL) foi resfriada a 0°C. A ela foi acrescentado gás de dimetilamina (efervescido em solução por 15 minutos), e a reação foi lentamente aquecida a 85°C e agitada por 2 h. A mistura foi despejada em água gelada, e o produto bruto foi filtrado. O produto foi dissolvido em uma mistura de CH₂Cl₂ e CH₃OH, e a solução foi concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado via TLC preparativo (SiO₂, 10% CH₂Cl₂/CH₃OH). Ao produto bruto foi acrescentado TFA (5 mL), e a reação foi agitada à RT por 1 h. A solução foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi triturado com éter, filtrado e secado sob vácuo para produzir 6-(2-(dimetilamino)etóxi)-N-(1H-indazol-5-il)-7-metóxi-2-(3-(fenil) fenil)quinazolin-4-amina (0,096g, 0,18 mmole, 45% em 2 etapas). MS 531 (M+1). Tempo de retenção HPLC 5,18 mins.

Exemplo 120

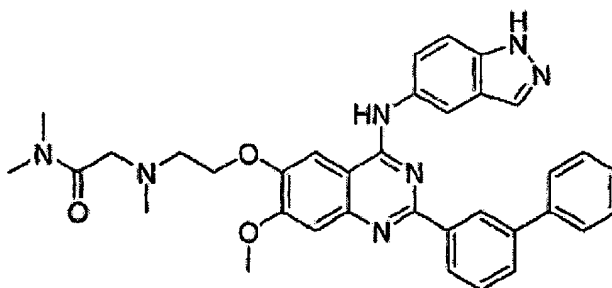
2-[(3-fenil)fenil)-N-(1H-indazol-5-il)-7-metóxi-6-(2-(pirrolidina-1-il)etóxi)quinazolina-4-amina



5 A uma mistura de tert-butil 5-(6-(2-cloroetoxi)-2-[(3-fenil)fenil)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,25g, 0,040 mmole) em DMSO (2 mL) foi acrescentada pirrolidina (0,143g, 0,16 mL, 2,00 mmole), e a reação foi agitada a 85°C por 4 h. A mistura foi despejada
10 em água gelada, e o produto bruto foi filtrado. O produto foi dissolvido em uma mistura de CH₂Cl₂ e CH₃OH, e a solução foi concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado via TLC preparativo (SiO₂, 10% CH₂Cl₂/CH₃OH) para produzir 2-[(3-fenil)fenil)-N-(1H-indazol-5-il)-7-metóxi-6-(2-(pirrolidina-1-il)etóxi)quinazolin-4-amina (0,042g, 0,075
15 mmole, 19 %). MS 557 (M+1). Tempo de retenção HPLC 5,34 mins.

Exemplo 121

2-((2-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-2-[(3-fenil)fenil)-7-metoxiquinazolina-6-iloxi)etil)(metil)amino)-N,N-dimetilacetamida

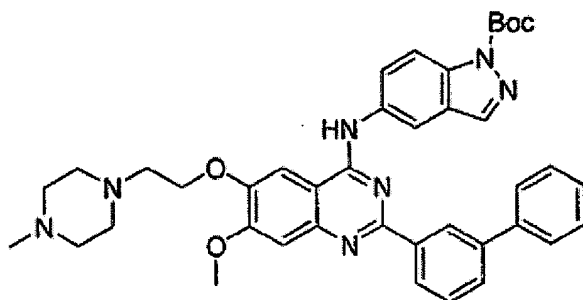


A uma mistura de tert-butil 5-(6-(2-cloroetoxi)-2-[(3-

fenil)fenil)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,25g, 0,40 mmole) em DMSO (2 mL) foi acrescentado N,N-dimetil-2-(metilamino)acetamida (0,232g, 2,00 mmole), e a reação foi agitada a 85°C por 4 h. A
 5 mistura foi despejada em água gelada, e o produto bruto foi filtrado. O produto foi dissolvido em uma mistura de CH₂Cl₂ e CH₃OH, e a solução foi concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado via TLC preparativo (SiO₂, 10% CH₂Cl₂/CH₃OH). Ao produto foi acrescentado TFA (4 mL), e a reação foi
 10 agitada a RT por 2 h. A solução foi concentrada em vácuo e o resíduo foi triturado com éter, filtrado e secado sob vácuo para produzir 2-((2-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-2-[(3-fenil)fenil)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)etil)(metil)amino)-N,N-dimetilacetamida (0,178g, 0,30 mmole, 74%). MS 602,6
 15 (M+1). Tempo de retenção HPLC 5,24 mins.

Exemplo 122

tert-butil 5-(2-[(3-fenil)fenil)-7-metóxi-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato



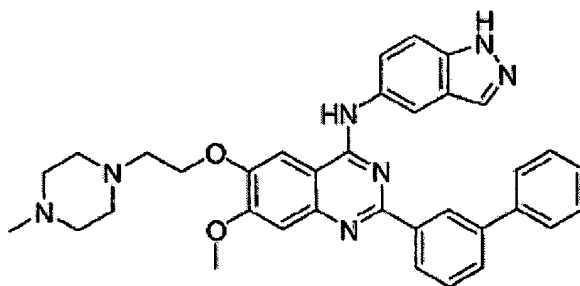
20

A uma mistura de tert-butil 5-(6-(2-cloroetoxi)-2-[(3-fenil)fenil)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,30g, 0,44 mmole) em DMSO (2 mL) foi acrescentada 1-metilpiperazina (0,903g, 1,00 mL, 9,02
 25 mmole), e a reação foi agitada a 85°C por 3 h. A mistura foi despejada em água gelada, e o produto bruto foi filtrado. O produto foi dissolvido em uma mistura de CH₂Cl₂ e CH₃OH, e a solução foi concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado via TLC preparativo (SiO₂, 10% CH₂Cl₂/CH₃OH-

com 0,1% NH_4OH) para produzir tert-butil 5-(2-[(3-fenil)fenil]-7-metóxi-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato que foi usado na próxima etapa. Tempo de retenção HPLC 6,00
5 mins.

Exemplo 123

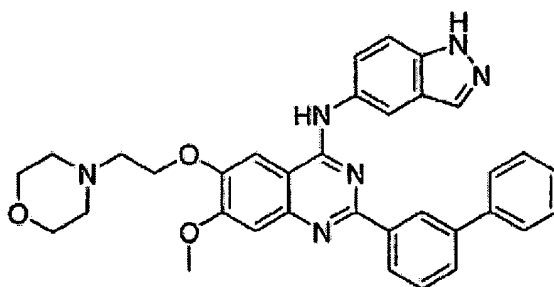
2-[(3-fenil)fenil)-N-(1H-indazol-5-il)-7-metóxi-6-(2-(4-metilpiperazina-1-il)etóxi)quinazolina-4-amina



O TFA (4 mL) foi acrescentado a 5-(2-[(3-fenil)fenil)-7-metóxi-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato e a reação foi agitada à RT por 1,5 h. A solução foi concentrada em vácuo, e o produto bruto foi triturado com éter e filtrado, secado sob
15 vácuo para produzir 2-[(3-fenil)fenil)-N-(1H-indazol-5-il)-7-metóxi-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi)quinazolin-4-amina (0,166g, 0,283 mmole, 64% em duas etapas). MS 586,4 (M+1). Tempo de retenção HPLC 5,06 mms.

Exemplo 124

20 2-[(3-(fenil)fenil)-N-(1H-indazol-5-il)-7-metóxi-6-(2-morfolinoetoxi)quinazolina-4-amina

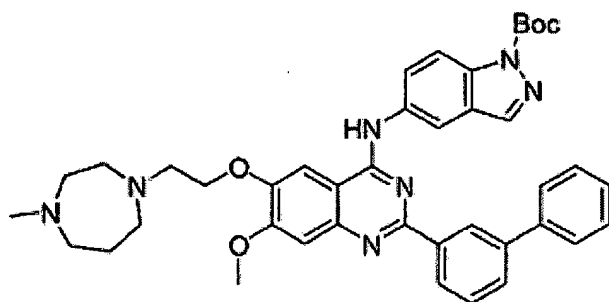


A uma mistura de tert-butil 5-(6-(2-cloroetoxi)-2-[(3-fenil)fenil)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-

carboxilato (0,25g, 0,40 mmole) em DMSO (2 mL) foi acrescentada morfolina (1,32g, 1,33 mL, 15,2 mmole), e a reação foi agitada a 85°C por 48 h. A mistura foi despejada em água gelada, e o produto bruto foi filtrado. O produto
 5 foi dissolvido em uma mistura de CH₂Cl₂ e CH₃OH, e a solução foi concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado via TLC preparativo (SiO₂, 10% CH₂Cl₂/CH₃OH) para produzir 2-[(3-fenil)fenil)-N-(1H-indazol-5-il)-7-metóxi-6-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-amina (0,131g, 0,20 mmole, 50
 10 %). MS 572,2 (M⁺). Tempo de retenção HPLC 5,27 mins.

Exemplo 125

tert-butil 5-(2-[(3-fenil)fenil)-7-metóxi-6-(2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etóxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato

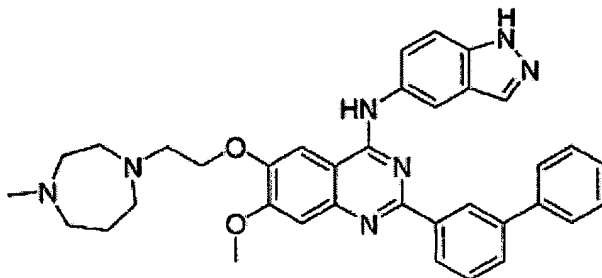


15

Uma mistura de tert-butil 5-(6-(2-cloroetoxi)-2-[(3-fenil)fenil)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,25g, 0,402 mmole), 1-metil-1,4-diazepano (0,23g, 0,25 mL, 2,00 mmoles) em DMSO foi agitada a 85°C
 20 por 2,5 h. A suspensão foi despejada em água gelada, filtrada e dissolvida novamente em uma mistura de CH₂Cl₂ e CH₃OH, e a solução foi concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado via TLC preparativo (SiO₂, 10% CH₂Cl₂ / CH₃OH-with 0,1% NH₄OH) para produzir tert-butil 5-(2-[(3-fenil)fenil)-7-metóxi-6-(2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etóxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato que
 25 foi usado diretamente na próxima etapa. Tempo de retenção HPLC 5,96 mins.

Exemplo 126

2-[(3-fenil)fenil)-N-(1H-indazol-5-il)-7-metóxi-6-(2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etóxi)quinazolina-4-amina

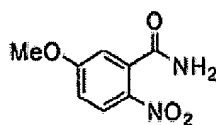


5 A uma solução de 5-(2-[(3-fenil)fenil)-7-metóxi-6-(2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etóxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato em CH₂Cl₂ (2 mL) foi acrescentado HCl como uma solução 4,0 M em 1,4 dioxano (8 mL) e a reação foi agitada à RT por 5 h. Os voláteis foram removidos em vácuo,
10 e o produto bruto foi lavado com hexano e secado sob vácuo para produzir 2-[(3-fenil)fenil)-N-(1H-indazol-5-il)-7-metóxi-6-(2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etóxi)quinazolin-4-amina (0,063g, 0,105 mmole, 26 % em 2 etapas). MS 600,4 (M+1). Tempo de retenção HPLC 5,01 mins.

15

Exemplo 127

5-Metóxi-2-nitrobenzamida



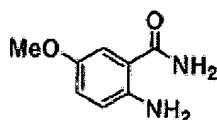
A uma suspensão de 5-metóxi-2-ácido nitrobenzóico (7,5 g, 38,0 mmol) em benzeno anídrico (50 mL), foi acrescentado cloreto de tionil (3,8 mL, 52,05 mmol) seguido pela adição de DMF anídrico (0,4 mL). A mistura da reação resultante foi refluxada por 5 h e, em seguida, os voláteis foram removidos em vácuo. O resíduo foi dissolvido em THF anídrico (60 mL) e acrescentado a uma solução saturada
20 gelada de amônia em THF (60 mL). A mistura da reação heterogênea resultante aqueceu em temperatura ambiente e a

agitação foi continuada à RT por 48 h. Os voláteis s foram removidos em vácuo, e o resíduo foi usado sem purificação adicional para a próxima etapa. Tempo de retenção HPLC 3,29 mins.

5

Exemplo 128

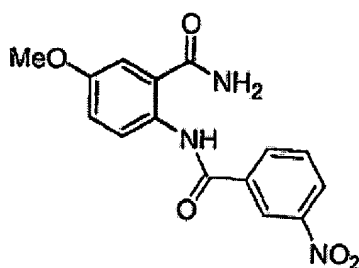
5-Metóxi-2-aminobenzamide



À suspensão de 5-metóxi-2-nitrobenzamida (38,0 mmol) em metanol (150 mL), foram acrescentados Pd-C a 10% (1,2 g) sob uma atmosfera de argônio seguidos pela adição de formato de amônio (18,0 g, 285,4 mmole). A mistura da reação resultante foi refluxada por 2,5 h e, em seguida, foi permitido que a mistura resfriasse à RT e fosse filtrada por meio de um filtro Celite®. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi lavado com água para produzir um sólido (4,74 g). O filtrado foi extraído com etil acetato (2x300 mL), secado (Na₂SO₄), filtrado, concentrado em vácuo e combinado com o sólido anterior. O sólido resultante foi secado sob vácuo para produzir o 5-metóxi-2-aminobenzamida (4,74 g, 35,7 mmol, 94%). Tempo de retenção HPLC 3,16 mins.

Exemplo 129

5-Metóxi-2-(3-nitrofenil)aminobenzamida

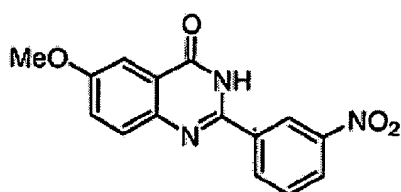


25 A uma suspensão de 2-amino-5-metoxibenzamida (2,42g, 14,6 mmol) e piridina (6 mL) em CHCl₃ (120 mL) foi

acrescentado 3-nitrobenzoil cloreto (3,0g, 16,1 mmol). A mistura resultante foi agitada à RT por 6 h. Os voláteis foram removidos em vácuo e o sólido resultante foi lavado com Et₂O para produzir o 5-Metóxi-2-(3-nitrobenzoil)aminobenzamida (6,15g) que foi usado diretamente na próxima etapa. Tempo de retenção HPLC 6,58 mins.

Exemplo 130

6-metóxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona

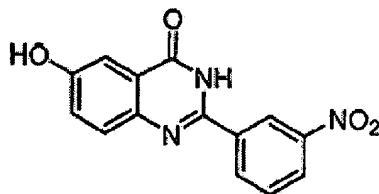


10

Uma suspensão da amida da etapa anterior (6,0g) em 3N NaOH (160 mL) foi aquecida a 100°C por 9 h. Foi permitido que a mistura resfriasse à RT, e a agitação continuou durante a noite à RT. A mistura foi neutralizada com 6N HCl para pH 7. Um sólido foi precipitado e coletado via filtração e secado sob vácuo para produzir o produto desejado 6-metóxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona (4,0g, 13,5 mmol, 95%). Tempo de retenção HPLC 6,721 mins.

Exemplo 131

20 6-hidróxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona

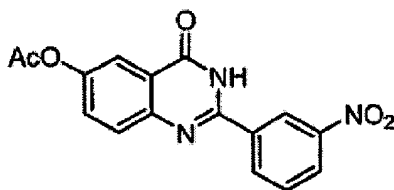


A uma suspensão de 6-metóxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona (3,90g, 13,1 mmol), em CH₂Cl₂ (30 mL) resfriada a -78°C sob uma atmosfera de N₂ foi acrescentado BBr₃ como uma solução de 1,0M em CH₂Cl₂ (20 mL, 20,0 mmol). A mistura resultante foi agitada a -78°C por 1 h, foi permitido o aquecimento à temperatura ambiente (RT)

e, em seguida, foi agitada por mais 3 h. A mistura foi resfriada novamente a -78°C e agitada durante a noite. A reação foi extinta pela adição de EtOH (60 mL) e foi permitido que aquecesse à temperatura ambiente (RT). A agitação continuou por 1 h à temperatura ambiente (RT) e, em seguida, um precipitado se formou. A solução de NaHCO_3 saturada foi acrescentada, e o sólido amarelo foi coletado via filtração e lavado com Et_2O e EtOH e secada sob vácuo para produzir 6-hidróxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona (2,96g, 10,5 mmol, 80%). Tempo de retenção HPLC 5,588 min.

Exemplo 132

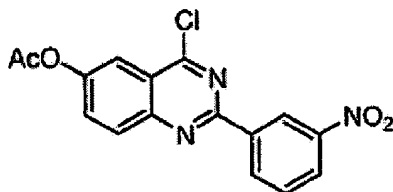
2-(3-nitrofenil)-4-oxo-3,4-diidroquinazolin-6-il acetato



Uma mistura de 6-hidróxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona (2,92g, 10,3 mmol), Ac_2O (30 mL) e piridina (4 mL) foi aquecida a 105°C por 4 h. Foi permitido que a mistura resfriasse à temperatura ambiente (RT) e, em seguida, foi despejada em água gelada (300 mL). A pasta resultante foi agitada por 2-3 h à temperatura ambiente (RT) e, em seguida, o sólido foi coletado via filtração, lavado com água, EtOH e Et_2O e secado sob vácuo para produzir o produto 2-(3-nitrofenil)-4-oxo-3,4-diidroquinazolin-6-il acetato (3,35g, 10,3 mmol, 100%). Tempo de retenção HPLC 6,559 min.

Exemplo 133

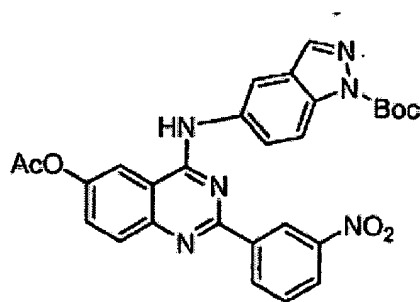
4-cloro-2-(3-nitrofenil)quinazolin-6-il acetato



Uma suspensão de 2-(3-nitrofenil)-4-oxo-3,4-diidroquinazolin-6-il acetato (3,30g, 10,1 mmol) em SOCl_2 (65 mL) foi acrescentada ao DMF (2 mL). A mistura da reação resultante foi refluxada por 2,5 h e, em seguida, os voláteis foram removidos em vácuo. O resíduo foi usado em CHCl_3 (450 mL) e lavado com NaHCO_3 saturado (200 mL) e água (200 mL). A camada orgânica foi secada com (Na_2SO_4) , filtrada e concentrada em vácuo para produzir o produto de 4-cloro-2-(3-nitrofenil)quinazolin-6-il acetato (3,53g, 10,3 mmol). Tempo de retenção HPLC 9,748 min.

Exemplo 134

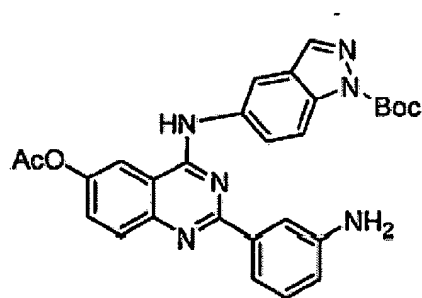
Tert-butil 5-(6-acetóxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato



Uma mistura de 4-cloro-2-(3-nitrofenil)quinazolin-6-il acetato (1,63g, 4,74 mmol) e tert-butil 5-amino-1H-indazol-1-carboxilato (1,16g, 4,28 mmol) em IPA (80 mL) foi aquecida a 95°C por 5 h. Foi permitido que a mistura resfriasse à temperatura ambiente (RT), o sólido amarelo foi coletado via filtração e lavado com Et_2O para produzir o produto de tert-butil 5-(6-acetóxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (2,14g, 3,96mmol, 84%). Tempo de retenção HPLC 9,649 min.

Exemplo 135

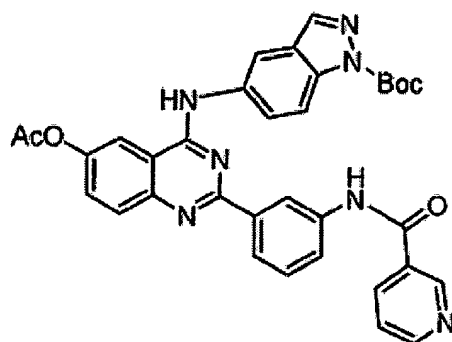
tert-butil 5-(6-acetóxi-2-(3-aminofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato



A uma mistura de 5-(6-acetóxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,84g, 1,55mmol) em MeOH (200 mL) foram acrescentados Pd/C a 10% sob uma atmosfera de N₂. A mistura foi agitada sob uma atmosfera de H₂ (pressão de balão) por 48 h à temperatura ambiente (RT). A mistura foi filtrada por meio de um filtro Celite® com lavagem com MeOH. Os voláteis foram removidos em vácuo para produzir tert-butil 5-(6-acetóxi-2-(3-aminofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,811g, 1,59 mmol). Tempo de retenção HPLC 5,51 min.

Exemplo 136

tert-butil 5-(6-acetóxi-2-(3-(nicotinamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato



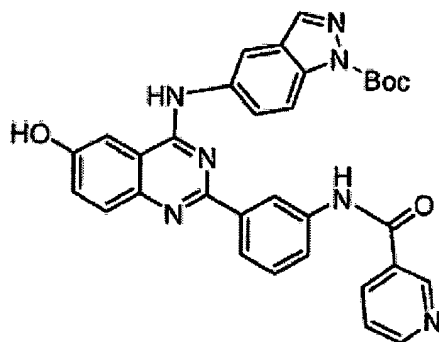
Uma suspensão de tert-butil 5-(6-acetóxi-2-(3-aminofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,50g, 0,98 mmol), nicotinoil cloreto hidrocloreto (0,224g, 1,26 mmol) e DIEA (0,45g, 3,48 mmol) em CH₂Cl₂ (15 mL) foi agitada à temperatura ambiente (RT) por 7 h. Os voláteis foram removidos em vácuo, e o resíduo foi

purificado por TLC preparativo (SiO_2 , CH_2Cl_2 :MeOH 9:1) para produzir o produto tert-butil 5-(6-acetóxi-2-(3-(nicotinamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,374g, 0,608mmol, 62%).

5

Exemplo 137

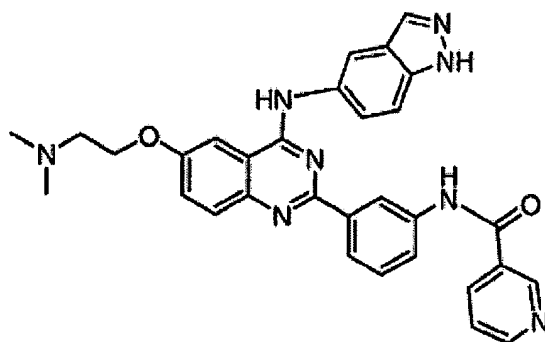
tert-butil 5-(6-hidróxi-2-(3-(nicotinamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato



10 Uma mistura de 5-(6-acetóxi-2-(3-(nicotinamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,374g, 0,607mmol) e 28% NH_4OH (0,45 mL) em MeOH (50 mL) foi agitada à temperatura ambiente (RT) por 24 h. Os voláteis foram removidos em vácuo, e o resíduo foi
15 lavado com Et_2O para produzir o produto de tert-butil 5-(6-hidróxi-2-(3-(nicotinamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,318g, 0,554mmol, 91%).

Exemplo 138

20 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-(dimetilamino)etóxi)quinazolin-2-il)fenil)nicotinamida



Uma mistura de 5-(6-hidróxi-2-(3-

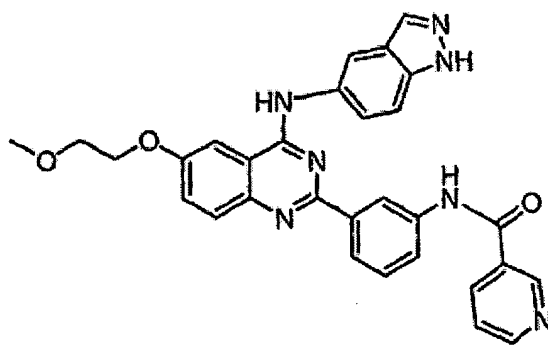
(nicotinamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,127g, 0,221 mmol), 2-cloro-N,N-dimetiletanamina (0,065g, 0,45 mmol) e K_2CO_3 (0,131g, 0,948 mmol) em DMF (2 mL) foi aquecida a 70°C por 2 h. A mistura
5 foi diluída com CH_2Cl_2 (75 mL), lavada com água (10 mL), secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada em vácuo.

O material foi usado em CH_2Cl_2 (2 mL), e o TFA (3 mL) foi acrescentado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente (RT) por 3 h. Os voláteis foram removidos em
10 vácuo, e o resíduo foi triturado com Et_2O e secado sob vácuo para produzir o produto desejado N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-(dimetilamino)etóxi)quinazolin-2-il)fenil)nicotinamida (0,077g, 0,141mmol, 64%). MS 545,3 (M+1). Tempo de retenção HPLC 3,67 mins.

15

Exemplo 139

N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-2-il)fenil)nicotinamida



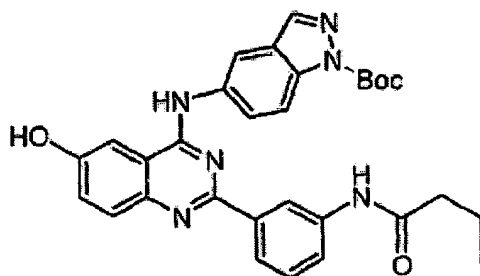
Uma mistura de tert-butil 5-(6-hidróxi-2-(3-(nicotinamido)-fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,107g, 0,186 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (0,056g, 0,403 mmol) e K_2CO_3 (0,068g, 0,492 mmol) em DMF (1 mL) foi aquecida a 70°C por 2,5 h. Foi permitido que a
20 mistura resfriasse à temperatura ambiente (RT) e, em seguida, a mistura foi diluída com CH_2Cl_2 (75 mL), lavada com água (10 mL), secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada em vácuo.

O material foi usado em CH_2Cl_2 (2 mL), e o TFA (3 mL)

foi acrescentado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente (RT) por 3 h. Os voláteis foram removidos em vácuo, e o resíduo foi triturado com Et₂O e secado sob vácuo para produzir o produto desejado N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-2-il)fenil)nicotinamida (0,078g, 0,147 mmol, 79%). MS 532,4 (M+1). Tempo de retenção HPLC 4,5 mins.

Exemplo 140

tert-butil 5-(2-(3-butiramidofenil)-6-hidroxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato

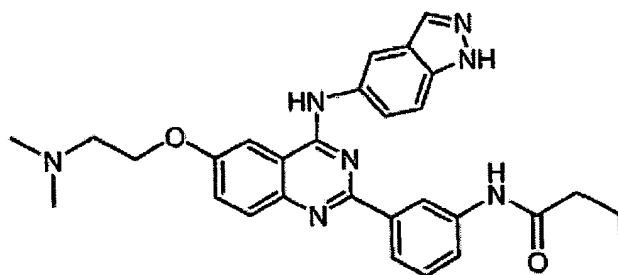


Uma mistura de tert-butil 5-(6-acetóxi-2-(3-aminofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,570g, 1,12 mmol), butril cloreto (0,18g, 1,69 mmol) e DIEA (0,65g, 5,03 mmol) em CH₂Cl₂ (20 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 7 h. Os voláteis foram removidos em vácuo, e o resíduo foi triturado com água. O sólido resultante foi coletado por filtração, lavado com água e secado sob vácuo.

O resíduo foi usado em MeOH (50 mL), e NH₄OH a 28% (0,9 mL) foi acrescentado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 24 h. Os voláteis foram removidos em vácuo, e o resíduo foi triturado com MeOH/Et₂O para produzir o produto de tert-butil 5-(2-(3-butiramidofenil)-6-hidroxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,354g, 0,657mmol, 59%). Tempo de retenção HPLC 6,342 min.

Exemplo 141

N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-(dimetilamino)etoxi)quinazolin-2-il)fenil)butiramida

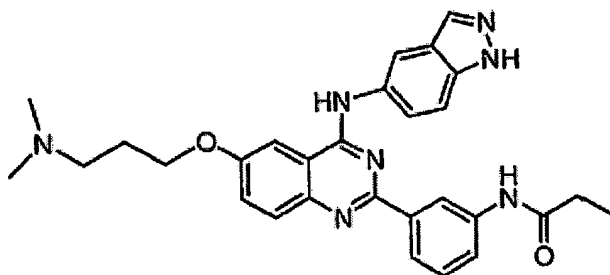


Uma mistura de tert-butil 5-(2-(3-butiramidofenil)-6-hidroxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,107g, 0,199 mmol), 2-cloro-N,N-dimetiletanamina
 5 hidrocloreto (0,065g, 0,451 mmol), K₂CO₃ (0,065g, 0,451 mmol) em DMF (1,2 mL) foi aquecida a 70°C por 2,5 h. Foi permitido o resfriamento da mistura à temperatura ambiente (RT) e, em seguida, a mistura foi diluída com CH₂Cl₂ (75 mL), lavada com água (10 mL), secada (Na₂SO₄), filtrada e
 10 concentrada em vácuo.

O material foi usado em CH₂Cl₂ (2 mL), e o TFA (3 mL) foi acrescentado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente (RT) por 3 h. Os voláteis foram removidos em vácuo, e o resíduo foi triturado com Et₂O e secado sob
 15 vácuo para produzir o produto desejado N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-(dimetilamino)etóxi)quinazolin-2-il)fenil)butiramida (0,037g, 72,6 μmol, 36%). MS 510,4 (M+1). Tempo de retenção HPLC 5,16 min.

Exemplo 142

20 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(3-(dimetilamino)propoxi)quinazolin-2-il)fenil)butiramida



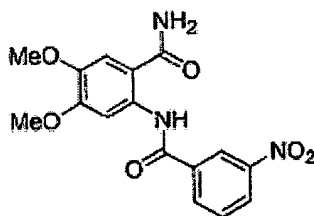
Uma mistura de tert-butil 5-(2-(3-butiramidofenil)-6-

hidroxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato
 (0,106g, 0,197 mmol), 3-cloro-N,N-dimetilpropan-1-amina
 (0,081g, 0,451 mmol), K_2CO_3 (0,065g, 0,512 mmol) em DMF
 (1,2 mL) foi aquecida a 70°C por 2,5 h. Foi permitido o
 5 resfriamento da mistura à temperatura ambiente (RT) e, em
 seguida, a mistura foi diluída com CH_2Cl_2 (75 mL), lavada
 com água (10 mL), secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada
 em vácuo. O material foi purificado por TLC preparativo
 (SiO_2 , CH_2Cl_2 :MeOH 9:1).

10 O material foi usado em CH_2Cl_2 (2 mL), e o TFA (3 mL)
 foi acrescentado. A mistura foi agitada à temperatura
 ambiente (RT) por 3 h. Os voláteis foram removidos em
 vácuo, e o resíduo foi triturado com Et_2O e secado sob
 vácuo para produzir o produto desejado N-(3-(4-(1H-indazol-
 15 5-ilamino)-6-(3-(dimetilamino)propoxi)quinazolin-2-
 il)fenil) butiramida (0,057g, 0,109mmol, 55%). MS 524,6
 (M+1). Tempo de retenção de HPLC.

Exemplo 143

4,5-Dimetóxi-2-(3-nitrofenil)aminobenzamida



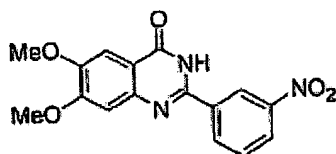
20

A uma suspensão de 2-amino-4,5-dimetoxibenzamida (5,05
 g, 25,7 mmole) e 3-nitro benzoil cloreto (5,2 g, 28,0
 mmole) $CHCl_3$ (120 ml) foi acrescentada piridina (50 ml) em
 gotas à temperatura ambiente (RT). A mistura da reação foi
 25 agitada à temperatura ambiente (RT) por 24 h. O solvente
 foi removido em vácuo, e o resíduo foi triturado com Et_2O ,
 filtrado e secado em alto vácuo para produzir 4, 5-
 dimetóxi-2-(3-nitrofenil)aminobenzamida, que foi usada
 diretamente na etapa seguinte.

30

Exemplo 144

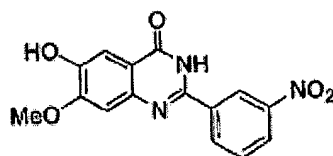
6,7-Dimetóxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona



Uma suspensão de 4, 5-dimetóxi-2-(3-nitrofenil)aminobenzamida (9,5g) foi usada em 2 N NaOH (200 mL) e foi refluxada por 8 h. A mistura da reação foi resfriada à temperatura ambiente (RT) e deixada em descanso durante a noite. O pH foi ajustado para 7 com 3 N HCl, e a mistura foi filtrada. O sólido filtrado foi lavado com água e secado sob alto vácuo para produzir 6,7-dimetóxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona. (6,2g, 18,9mmol, 74% em 10 duas etapas) tempo de retenção de HPLC de 6,15 mins.

Exemplo 145

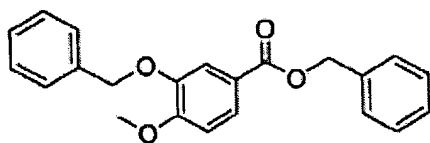
6-Hidróxi-7-metóxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona



15 Uma mistura de 6,7-dimetóxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona (5,72g, 17,5 mmol) e L-metionina (3,1g, 20,7mmol) em ácido metanosulfônico (40 mL) foi aquecida a 100°C por 4,5 h. Uma fração adicional de L-metionina(0,45g, 1,36mmol) e ácido metanesulfônico (10 mL) 20 foi acrescentada, e a mistura foi aquecida por mais 2 h. Foi permitido que a mistura resfriasse à temperatura ambiente (RT), despejada em água gelada (ca. 500 mL) e foi neutralizada com solução de NaHCO₃ saturada. Um sólido separado que foi coletado por filtração e secado sob vácuo 25 para produzir a 6-hidróxi-7-metóxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona desejada. (7,3g). Tempo de retenção HPLC 5,486 min.

Exemplo 146

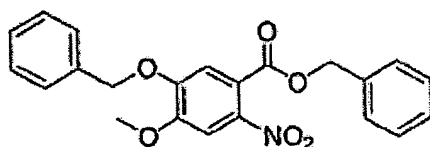
Benzil 3-(benziloxi)-4-metoxibenzoato



A uma mistura gelada de ácido isovanílico 1 (4,3 g, 25,5 mmol) e K_2CO_3 (10,5 g, 0,152 mol) em DMF anídrico (40 mL) foi acrescentado benzil brometo (8,7g, 6,05 mL, 51,1 mmol). A mistura da reação resultante foi agitada à temperatura ambiente (RT) durante a noite. Uma fração adicional de benzil brometo foi acrescentada (1,0 ml) e a agitação continuou por 1,5 h. A mistura da reação foi despejada em salmoura (100 mL), e o sólido foi coletado por
 10 filtração, lavado com água e secado sob alto vácuo para produzir benzil 3-(benziloxy)-4-metoxibenzoato como um sólido branco (7,99g, 23,0 mmol, 90%).

Exemplo 147

Benzil 5-(benziloxy)-4-metóxi-2-nitrobenzoato

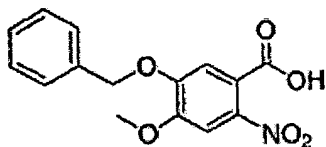


15

A uma solução de 3-(benziloxy)-4-metoxibenzoato (6,32g, 18,1 mmol) em Ac_2O (62 mL) resfriada a $-10^\circ C$ sob uma atmosfera de N_2 foi acrescentada HNO_3 (1,5 mL, 37,1 mmol) em uma parte. A agitação continuou a $-10^\circ C$ por 10 minutos e, em seguida, à temperatura ambiente (RT) por 3 horas. A mistura da reação foi cuidadosamente despejada em água gelada, e o pH foi ajustado para ca. pH=5 com 5N NaOH, $NaHCO_3$ saturado e 0,5 NaOH. A mistura foi extraída com CH_2Cl_2 (3x200 mL). Os orgânicos combinados foram secados
 25 (Na_2SO_4), filtrados e concentrados em vácuo. O resíduo foi constituído em azeótropo com heptano para produzir benzil 5-(benziloxy)-4-metoxi-2-nitrobenzoato como um óleo de cor vermelha (6,55g, 16,7 mmol, 93%).

Exemplo 148

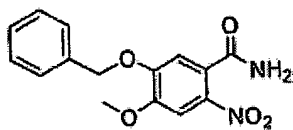
5-(Benziloxi)-4-metóxi-2-ácido nitrobenzóico



A uma solução de benzil 5-(benziloxi)-4-metóxi-2-nitrobenzoato (1,4g, 3,56 mmol) em EtOH (10 mL) foi acrescentado 1N NaOH (4,27 mL, 4,27 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente (RT) por 1h e, em seguida, uma fração adicional de NaOH (4,27 mL, 4,27 mmol) foi acrescentada. A agitação continuou durante a noite à temperatura ambiente (RT). A mistura foi diluída com água (20 mL) e lavada com CH₂Cl₂ (2x25 mL). A camada aquosa foi acidificada a pH=2 com 0,5 N HCl e extraída com EtOAc (3 x50 mL). Os orgânicos combinados foram secados (Na₂SO₄), filtrados e concentrados em vácuo para produzir 5-(benzilóxi)-4-metóxi-2-ácido nitrobenzóico (1,02g, 3,37 mmol, 94%).

Exemplo 149

4-Metóxi-5-benzilóxi-2-nitrobenzamida

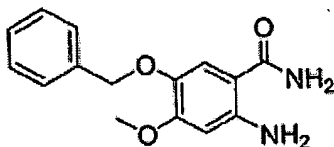


A uma suspensão de 4-metóxi-5-benziloxi-2-ácido nitrobenzóico (10,0 g, 33,3 mmol) em THF anídrico (100 mL) foi acrescentado cloreto de oxalil (4,90 mL, 56,2 mmol) seguido por uma gota de DMF anídrico. A mistura foi agitada à temperatura ambiente (RT) 16 h e, em seguida, a mistura foi despejada em água (300 mL) e hidróxido de amônio (50 mL). Um sólido foi separado e coletado por filtração e secado sob vácuo. O sólido foi usado em metanol em refluxo (500 mL), e o sólido insolúvel foi coletado por filtração e

secado sob vácuo para produzir 4-metóxi-5-benziloxi-2-nitrobenzamida (6,50g, 21,5 mmol, 65 %). Tempo de retenção HPLC 6,154 min.

Exemplo 150

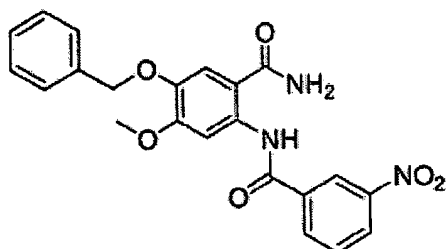
5 4-Metóxi-5-benzilóxi-2-aminobenzamida



Uma mistura de 4-metóxi-5-benziloxi-2-nitrobenzamida (6,60 g, 21,9 mmol) e pó de ferro (8,14 g, 0,146 mol) em ácido acético/metanol (80 mL/80mL) foi aquecida a 85+ 5°C por 1,5 h. Foi permitido que a mistura da reação resfriasse à temperatura ambiente (RT) e o ferro fosse removido por filtração e os voláteis fossem removidos em vácuo. O resíduo foi usado em bicarbonato de sódio saturado, e a mistura foi extraída com etil acetato (600 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (1x150 mL), salmoura (1x150 mL), secadas (Na₂SO₄), filtradas e 4-metóxi-5-benziloxi-2-aminobenzamida (5,2 g, 19,1 mmol, 87%). MS 273,2. (M⁺). Tempo de retenção HPLC 4,585 min.

Exemplo 151

20 4-Metóxi-5-benziloxi-2-(3-nitrobenzoilamino)benzamida



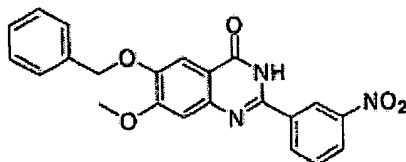
A uma suspensão de 6-metóxi-7-benziloxi-2-aminobenzamida (4,86 g, 17,9 mmol) e piridina (10 mL) em clorofórmio (600 mL) foi acrescentado 3-nitrobenzoyl cloreto (3,60 g, 19,4 mmol) lentamente. A mistura da reação resultante foi agitada à temperatura ambiente por 24 h, depois disso, os voláteis foram removidos sob pressão

reduzida, e o resíduo resultante foi agitado sob vácuo. Depois da trituração com Et₂O, o resíduo produziu um sólido amarelado em produção quantitativa (Nota: contém um pouco de piridina. HCl). Tempo de retenção HPLC 8,384 min.

5

Exemplo 152

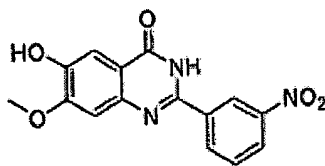
6-(Benzilóxi)-7-metóxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona



Uma suspensão de 4-metóxi-5-benzilóxi-2-(3-nitrobenzoilamino) benzamida (8,00 g, possui um pouco de
 10 piridina. HCl) em 4N NaOH (200 mL) foi aquecida a 100+5°C por 10 h. Foi permitido o resfriamento à temperatura ambiente, e o pH foi ajustado a 7-7,5 com 6 N HCl. Um sólido foi separado, que havia sido coletado por filtração, lavado com água (100 mL) e secado sob vácuo para produzir
 15 6-(benzilóxi)-7-metóxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona (3,22g, 7,99 mmol, 47% em duas etapas). Tempo de retenção HPLC 8,026 min. de MS 404 (M+1)

Exemplo 153

6-Hidróxi-7-metóxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona



20

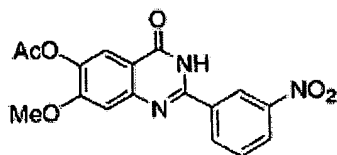
Uma suspensão de 6-(benzilóxi)-7-metóxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona (3,21 g, 7,95 mmol) em ácido trifluoroacético (45 mL) foi aquecida a 75+5°C por 2,5 h. Os voláteis foram removidos em vácuo, e o resíduo
 25 foi misturado em solução de NaHCO₃ saturada. Um sólido amarelado claro foi separado, que foi coletado por filtração. O sólido foi lavado com água e secado sob vácuo para produzir 6-hidróxi-7-metóxi-2-(3-

nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona (2,38g, 7,60 mmol, 96%).
Tempo de retenção HPLC 5,486 min.

Exemplo 154

7-Metóxi-2-(3-nitrofenil)-4-oxo-3,4-diidroquinazolin-6-il
acetato

5



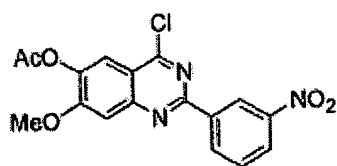
Uma mistura de 6-hidróxi-7-metóxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona (2,3g, 7,34mmol), Ac₂O (40mL) e piridina (4 mL) foi aquecida a 105°C por 3,5 h.
Foi permitida o resfriamento da mistura da reação e despejada em água gelada (ca. 300 mL) e a pasta resultante foi agitada por 2 h. O sólido foi coletado por filtração e lavado com água, EtOH e Et₂O e secado sob alto vácuo para produzir 7-metóxi-2-(3-nitrofenil)-4-oxo-3,4-diidroquinazolin-6-il acetato. (2,6g, 7,31mmol, 99%). Tempo de retenção HPLC 6,24 min.

10

15

Exemplo 155

4-Cloro-7-metóxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-6-il acetato



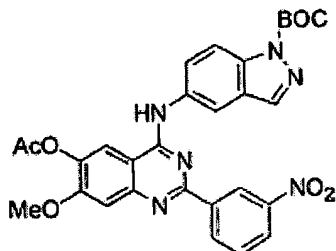
20

25

Uma mistura do 7-metóxi-2-(3-nitrofenil)-4-oxo-3,4-diidroquinazolin-6-il acetato (1,70g, 4,79 mmol), tionil cloreto (30 mL) e DMF anídrico (0,6 mL) foi refluxada por 2,5 h. Os voláteis foram removidos em vácuo, e o resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂ (500 mL) e foi lavado com água, NaHCO₃ saturado, água e salmoura e secado (Na₂SO₄), filtrado e concentrado em vácuo para 4-cloro-7-metóxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-6-il acetato. (1,6g, 4,23 mmol, 88%). Tempo de retenção HPLC 9,75 min.

Exemplo 156

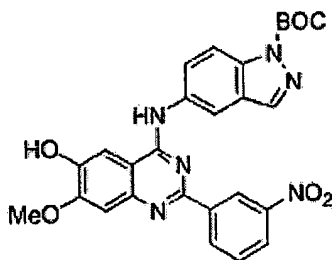
tert-Butil 5-(6-acetóxi-7-metóxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato



5 Uma mistura de 4-cloro-7-metóxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-6-il acetato (1,60g, 4,23 mmol) e tert-butil 5-amino-1H-indazol-1-carboxilato (1,0g, 4,28 mmol) foi refluxada em iso-propanol anídrico (60 mL) por 5 h. Foi permitido o resfriamento da mistura à temperatura ambiente (RT) e depois disso, o sólido foi coletado via
10 filtração e lavado com Et₂O para produzir tert-butil 5-(6-acetóxi-7-metóxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato. (2,2g, 4,23mmol, 100%). Tempo de retenção HPLC = 7,75 min.

Exemplo 157

tert-Butil 5-(6-hidróxi-7-metóxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato

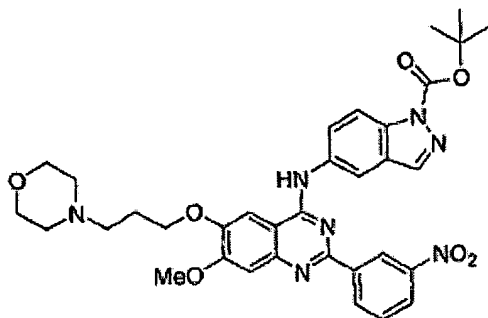


A uma suspensão de tert-butil 5-(6-acetóxi-7-metóxi-2-(3-nitrofenil)-quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (1,150g, 2,01mmol) em MeOH (100 mL) foram
20 acrescentados 28% de NH₄OH aquosa (0,7 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente (RT) por 20 h. O sólido foi coletado por filtração e secado sob vácuo para produzir

tert-butil 5-(6-hidróxi-7-metóxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato.
(0,800g, 1,51mmol, 75%). Tempo de retenção HPLC 6,57 mins.

Exemplo 158

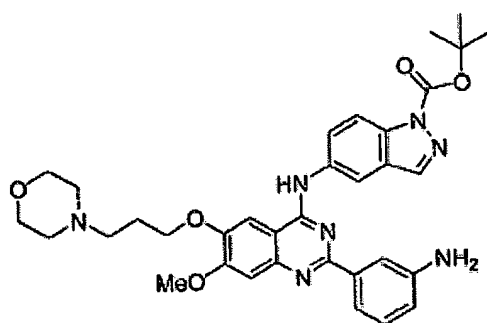
5 tert-butil 5-(7-metóxi-6-(3-morfolinopropóxi)-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato



Uma mistura de tert-Butil 5-(6-hidróxi-7-metóxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato
10 (0,70g, 1,32 mmol), 4-(3-cloropropil)morfolina (0,32g, 1,96 mmol) e K₂CO₃ (1,33g, 9,62 mmol) em DMF (10mL) foi aquecida a 80°C por 2,5 h. Foi permitido que mistura esfriasse à temperatura ambiente (RT), e os voláteis foram removidos em vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em
15 coluna (SiO₂, CH₂Cl₂ 97:3 a 94:6 a 90:10) para produzir o tert-butil 5-(7-metóxi-6-(3-morfolinopropóxi)-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato composto desejado. Tempo de retenção HPLC (5,76 min).

Exemplo 159

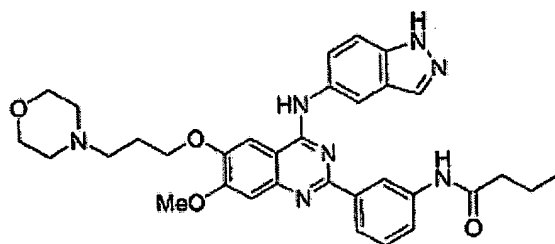
20 tert-butil 5-(2-(3-aminofenil)-7-metóxi-6-(3-morfolinopropóxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato



A uma mistura de 5-(7-metóxi-6-(3-morfolinopropóxi)-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,215g) em MeOH (60mL) foram acrescentados
 5 Pd/C (0,21g) e NH_4CO_2 (0,21g). A mistura foi aquecida a 60°C por 40 min. e, em seguida, uma parte adicional de NH_4CO_2 (0,095g) foi acrescentada, e o aquecimento continuou por mais 20 minutos. A mistura foi filtrada para remover o Pd/C, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O
 10 resíduo foi misturado em CH_2Cl_2 (300 mL) e lavado com água e salmoura. A mistura foi secada (Na_2SO_4) e os voláteis foram removidos em vácuo. O material foi combinado com um experimento idêntico, usando 0,2g e o resíduo foi submetido ao TLC preparativo (SiO_2 , CH_2Cl_2 :MeOH 9:1) para produzir o
 15 produto desejado de tert-butil 5-(2-(3-aminofenil)-7-metóxi-6-(3-morfolinopropóxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato. Tempo de retenção HPLC 4,67 mins.

Exemplo 160

20 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metóxi-6-(3-morfolinopropóxi)quinazolin-2-il)fenil)butiramida



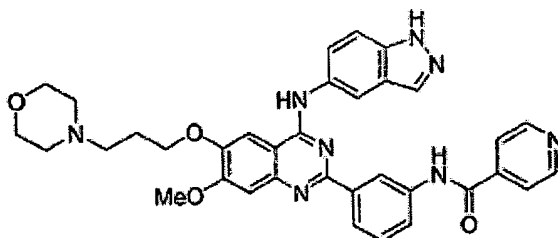
A uma solução de tert-butil 5-(2-(3-aminofenil)-7-metóxi-6-(3-morfolinopropóxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-

indazol-1-carboxilato (0,076g, 0,121 mmol) em CH₂Cl₂ (4mL), DIEA (0,040g, 0,30 mmol) e butiril cloreto (0,026g) foram acrescentados. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente (RT) por 2,5 h. Em seguida, os voláteis foram removidos em vácuo, e o resíduo foi misturado em CH₂Cl₂ (15 mL), lavado com solução de NaHCO₃, água e salmoura, secado (Na₂SO₄) e filtrado.

O resíduo foi misturado em CH₂Cl₂ (2 mL), e o TFA (3 mL) foi acrescentado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2,5 h. Os voláteis foram removidos em vácuo, e o resíduo foi lavado com Et₂O e hexano. O sólido foi secado sob vácuo para produzir o produto N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metóxi-6-(3-morfolinopropóxi)quinazolin-2-il)fenil) butiramida (0,066g, 0,110mmol, 91%). MS 596,3 (M+1). Tempo de retenção HPLC 4,60 mins.

Exemplo 161

N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metóxi-6-(3-morfolinopropóxi)quinazolin-2-il)fenil)isonicotinamida



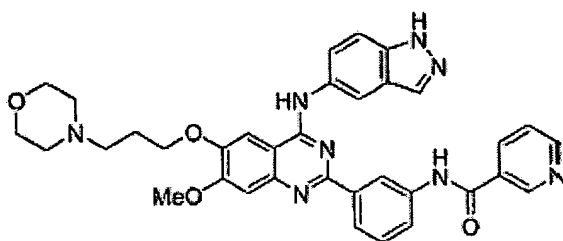
Ao 5-(2-(3-aminofenil)-7-metóxi-6-(3-morfolinopropóxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,064g, 0,102 mmol) em CH₂Cl₂ (4mL), DIEA (0,041g, 0,32mmol) e isonicotinoil cloreto (0,022g, 0,123 mmol) foram acrescentados. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente (RT) por 2,5 h. Em seguida, os voláteis foram removidos em vácuo, e o resíduo foi misturado em CH₂Cl₂ (15 mL), lavado com solução de NaHCO₃, água e salmoura, secado (Na₂SO₄) e filtrado.

O resíduo foi misturado em CH₂Cl₂ (2 mL), e o TFA (3 mL) foi acrescentado. A mistura foi agitada à temperatura

ambiente por 2,5 h. Os voláteis foram removidos em vácuo, e o resíduo foi lavado com Et₂O e hexano. O sólido foi secado sob vácuo para produzir o produto N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metóxi-6-(3-morfolinopropóxi)quinazolin-2-il)fenil)isonicotinamida (0,073g, 0,098mmol, 96%). MS 631,3 (M+1). Tempo de retenção HPLC 3,94 mins.

Exemplo 162

N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metóxi-6-(3-morfolinopropóxi)quinazolin-2-il)fenil)nicotinamida



10

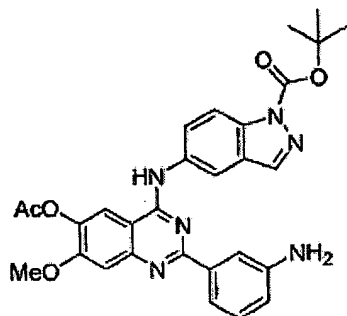
A uma solução de tert-butil 5-(2-(3-aminofenil)-7-metóxi-6-(3-morfolinopropóxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,035g, 0,056 mmol) em CH₂Cl₂ (4mL), DIEA (0,036g, 0,28mmol) e isonicotinoil cloreto hidrocloreto (0,013g, 0,073 mmol) foram acrescentados. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente (RT) por 2,5 h. Os voláteis foram removidos em vácuo e o resíduo foi purificado por TLC preparativo (SiO₂ CHCl₃:MeOH 9:1).

O material bruto foi misturado em CH₂Cl₂ (2 mL), e o TFA (2,5 mL) foi acrescentado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente (RT) por 2,5 h. Os voláteis foram removidos em vácuo, e o resíduo foi lavado com Et₂O e secado em vácuo para produzir o produto N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metóxi-6-(3-morfolinopropóxi)quinazolin-2-il)fenil) nicotinamida desejado. MS 631,7 (M+1). Tempo de retenção HPLC 3.779 mins.

Exemplo 163

tert-butil 5-(6-acetóxi-2-(3-aminofenil)-7-metóxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato

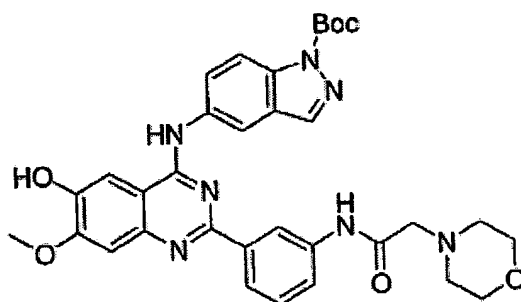
30



A uma mistura de tert-butil 5-(6-acetóxi-7-metóxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,40g, 0,70 mmol) em MeOH (100mL) foi acrescentado Pd/C (0,15g) sob uma atmosfera de N₂. A mistura foi agitada sob uma atmosfera de H₂ (pressão de balão) por 48 h à temperatura ambiente (RT). A mistura foi filtrada por meio de um filtro Celite® com lavagem com MeOH. O filtrado foi concentrado em vácuo para produzir o produto tert-butil 5-(6-acetóxi-2-(3-aminofenil)-7-metóxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato desejado. (0,23g, 0,43mmol, 61%). Tempo de retenção HPLC 5.748 mins.

Exemplo 164

tert-Butil 5-(6-hidróxi-7-metóxi-2-(3-(2-morfolinoacetamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato



A uma solução de tert-butil 5-(6-acetóxi-2-(3-aminofenil)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,538g, 0,995mmol) em EtOAc:THF (80 mL:20 mL) foi acrescentado NaHCO₃ saturado (30 mL) seguido por by 2-cloroacetil cloreto (0,5 mL). A mistura resultante foi

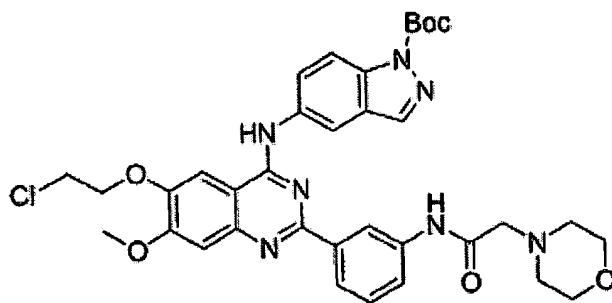
agitada à temperatura ambiente (RT) por 3h e, em seguida, foi acrescentada uma fração adicional de 2-cloroacetil cloreto (0,5 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por mais 2h. As camadas foram separadas, e a
 5 camada orgânica foi lavada com ácido cítrico 50% (2x50 mL), água (2x100 mL) e salmoura (1x50 mL), secadas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas em vácuo.

A mistura bruta foi dissolvida em DMF/THF (10 mL 1:1 v/v) e foi acrescentada morfolina (1,5 mL). A mistura foi
 10 agitada à temperatura ambiente (RT) por 4 h e, em seguida, foi diluído em água (200 mL) e extraído com EtOAc (2x300 mL). Os orgânicos combinados foram lavados com água (1x100 mL), secados (Na_2SO_4), filtrados e concentrados em vácuo.

O resíduo foi usado em MeOH (50 mL), e NH_4OH a 28%
 15 (0,8 mL) foi acrescentado. A mistura subsequente foi agitada à temperatura ambiente (RT) por 24h e, em seguida, os voláteis foram removidos em vácuo para produzir o tert-butil
 5-(6-hidróxi-7-metóxi-2-(3-(2-morfolinoacetamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-
 20 1-carboxilato (0,330g, 0,527 mmol, 53% pelas três etapas). Tempo de retenção HPLC 5.181 mins.

Exemplo 165

tert-Butil 5-(6-cloretóxi-7-metóxi-2-(3-(2-morfolinoacetamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-
 25 1-carboxilato

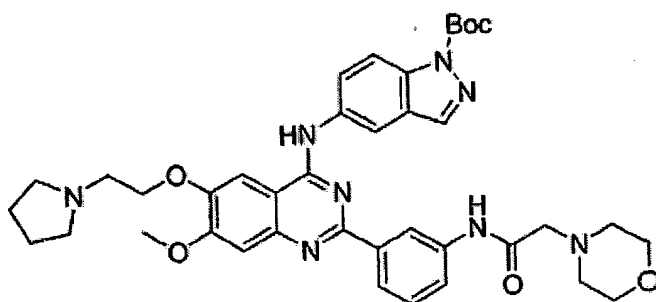


Uma mistura de tert-butil 5-(6-hidróxi-7-metóxi-2-(3-(2-morfolinoacetamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,330g, 0,527 mmol), 1-bromo-2-

cloroetano (0,287g, 2,00 mmol) e K_2CO_3 (0,330g, 2,39 mmol) em DMF (3 mL) foi aquecida a 85°C por 3 h. Foi permitido que a mistura resfriasse à temperatura ambiente (RT) e, em seguida, foi diluída com água (200 mL) e o precipitado
 5 resultante foi coletado via filtração. O sólido foi misturado em EtOAc (250 mL) e lavado com água (1x100 mL) e salmoura (1x100 mL), secado (Na_2SO_4), filtrado em vácuo para produzir o tert-butil 5-(6-(2-cloroetóxi)-7-metóxi-2-(3-(2-morfolinoacetamido)-fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-
 10 indazol-1-carboxilato que foi usado sem purificação adicional (0,300g, 0,436 mmol, 83%). Tempo de retenção HPLC 5.842 mins.

Exemplo 166

tert-Butil 5-(7-metóxi-2-(3-(2-morfolinoacetamido)fenil)-6-(2-(pirrolidin-1-il)etóxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-
 15 1-carboxilato



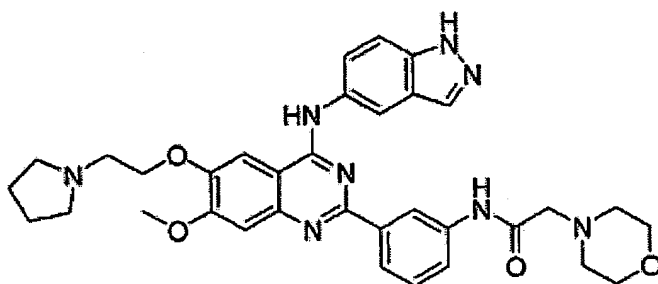
A uma mistura de tert-butil 5-(6-(2-cloroetóxi)-7-metóxi-2-(3-(2-morfolinoacetamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,280g, 0,407 mmol) em
 20 DMF (2 mL) e THF (3 mL) foi acrescentada pirrolidina (0,8 mL). A mistura resultante foi aquecida a 85°C por 2 h e, em seguida, foi permitido o resfriamento à temperatura ambiente (RT), os voláteis foram removidos em vácuo e o
 25 resíduo foi misturado em água gelada (200 mL). O precipitado resultante foi coletado via filtração e submetido ao TLC preparativo (SiO_2 , CH_2Cl_2 :MeOH 83:17) para produzir o tert-butil 5-(7-metóxi-2-(3-(2-

morfolinoacetamido)-fenil)-6-(2-(pirrolidin-1-il)etóxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,085g, 0,118 mmol, 29%). Tempo de retenção HPLC 3,81 minutos.

5

Exemplo 167

N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metóxi-6-(2-(pirrolidina-1-il)etóxi)quinazolina-2-il)fenil)-2-morfolinoacetamida

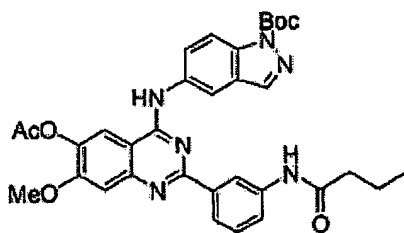


A uma mistura de tert-butil 5-(7-metóxi-2-(3-(2-
10 morfolinoacetamido)-fenil)-6-(2-(pirrolidin-1-il)etóxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,085g, 0,118 mmol) em CH₂Cl₂ (4 mL) foi acrescentado TFA (6 mL). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente (RT) por 1,25 h e, em seguida, foi removida em
15 vácuo, e o resíduo foi triturado com Et₂O para produzir N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metóxi-6-(2-(pirrolidin-1-il)etóxi)quinazolin-2-il)fenil)-2-morfolmoacetamida (0,090g, 0,112 mmol, 95 %). MS 623,2 (M+1). Tempo de retenção HPLC 3.806 mins.

20

Exemplo 168

tert-Butil 5-(6-acetóxi-2-(3-butiramidofenil)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato

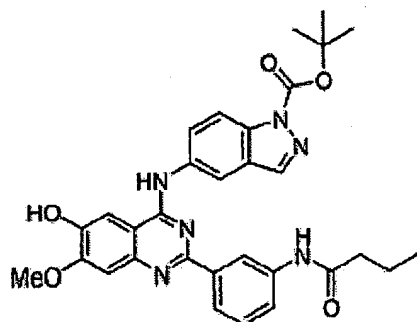


A uma solução de tert-butil 5-(6-acetóxi-2-(3-

aminofenil)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (2,51 g, 4,65 mmol) e DIEA (3,08 mL, 17,7 mmol) em diclorometano (60 mL) foi acrescentado butril cloreto (0,72 g, 6,76 mmol). A mistura da reação resultante foi agitada à temperatura ambiente por 8h e, em seguida, um sólido foi separado. O sólido foi coletado por filtração e secado sob vácuo (1,32 g). O filtrado foi concentrado em vácuo e, depois da trituração com água, foi obtido um produto adicional (1,0g). A combinação dos dois sólidos produziu o tert-butil 5-(6-acetóxi-2-(3-butiramidofenil)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (2,32g, 3,80 mmol, 82%). Tempo de retenção HPLC 7,079 min.

Exemplo 169

tert-butil 5-(2-(3-butiramidofenil)-6-hidróxi-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato



A uma mistura de tert-butil 5-(6-acetóxi-2-(3-aminofenil)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,205g, 0,38 mmol) em CH₂Cl₂ (10mL) foi acrescentado DIEA (0,180g, 1,4 mmol) e butril cloreto (0,055g, 0,52 mmol) respectivamente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente (RT) por 2 h. A mistura foi concentrada em vácuo e misturada em CH₂Cl₂ (60 mL), a camada orgânica foi lavada com água e salmoura e secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada em vácuo.

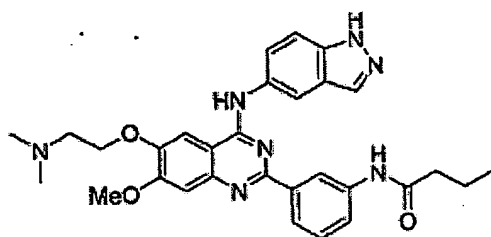
O resíduo foi misturado em MeOH (40 mL), e NH₄OH a 28% (0,25 mL) foi acrescentado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 24 h. Os voláteis foram removidos

em vácuo, e o resíduo foi triturado com Et₂O para produzir 5-(2-(3-butiramidofenil)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,130g, 0,24mmol, 63%). Tempo de retenção HPLC 6,49 min.

5

Exemplo 170

N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-(dimetilamino)etóxi)-7-metoxiquinazolina-2-il)fenil)butiramida



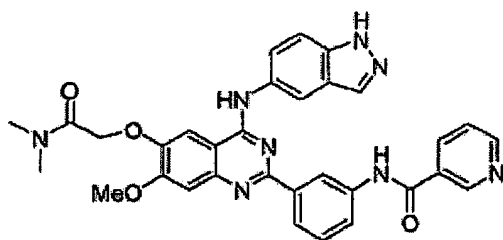
A uma mistura de tert-butil 5-(2-(3-butiramidofenil)-6-hidróxi-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,102g, 0,168 mmol), 2-cloro-N,N-dimetiletanamina hidrocloreto (0,053g, 0,37 mmol) e K₂CO₃ (0,090g, 0,65 mmol) em DMF (2,5 mL) foi aquecido a 85°C por 3 h. Foi permitido o resfriamento da mistura à temperatura ambiente (RT) e foi concentrado em vácuo. O resíduo foi submetido ao TLC preparativo (SiO₂, CH₂Cl₂ 9:1).

Depois do isolamento, o produto foi misturado imediatamente com CH₂Cl₂ (1 mL), e foi acrescentado TFA (2 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente (RT) por 3,5 e os voláteis foram removidos em vácuo, e o resíduo foi triturado com Et₂O e secado sob vácuo para produzir o produto

N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-(dimetilamino)etóxi)-7-metóxi quinazolin-2-il)fenil)butiramida desejado. MS 540,5 (M+1). Tempo de retenção HPLC 4,55 mins.

Exemplo 171

N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-(dimetilamino)-2-oxoetóxi)-7-metoxiquinazolina-2-il)fenil)nicotinamida

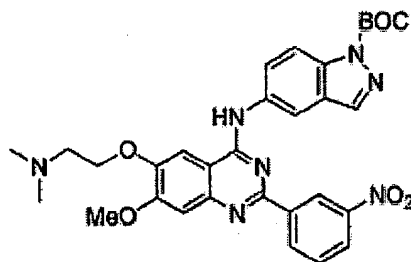


A mistura de tert-butil 5-(6-hidróxi-7-metóxi-2-(3-(nicotinamido)-fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,106g, 0,175 mmol), 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (0,051g, 0,418 mmol) e K₂CO₃ (0,053g, 0,383 mmol) em DMF (2 mL) foi aquecida a 85°C por 3 h. A mistura foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi submetido ao TLC preparativo (SiO₂ CH₂Cl₂:MeOH 9:1).

O produto acima foi misturado em CH₂Cl₂ (3 mL), e o TFA (2,5 mL) foi acrescentado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 h. Os voláteis foram removidos em vácuo, e o resíduo foi triturado com Et₂O e secado sob vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparativo (método 10-35-95) para obter o produto desejado N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi)-7-metoxiquinazolin-2-il)fenil) nicotinamida (0,021g, 35,7µmol, 20%). MS 589,3 (M+1). Tempo de retenção HPLC 4,31 mins.

Exemplo 172

tert-Butil 5-(6-(2-(dimetilamino)etóxi)-7-metóxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato



Uma mistura de tert-butil 5-(6-hidróxi-7-metóxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato

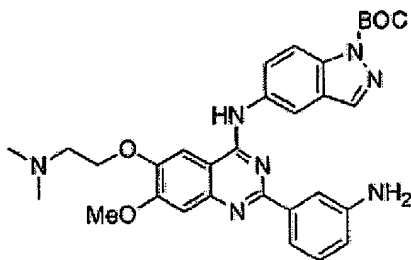
(0,475g, 0,898mmol), 2-cloro-N,N-dimetiletanamina (0,28g,

1,94 mmol) e K_2CO_3 (1,18g, 2,54 mmol) em DMF (8 mL) foi aquecida a 85°C por 3 h. Os voláteis foram removidos em vácuo, e o resíduo foi misturado em $CHCl_3/MeOH$. O sólido foi removido via filtração, e o filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (SiO_2 , $CHCl_3/MeOH$ 93:7 e 90:10) para produzir tert-butil 5-(6-(2-(dimetilamino)etóxi)-7-metóxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato. (0,087g, 0,145 mmol, 16%). MS 600,4 (M+1).

10

Exemplo 173

tert-Butil 5-(2-(3-aminofenil)-6-(2-(dimetilamino)etóxi)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato

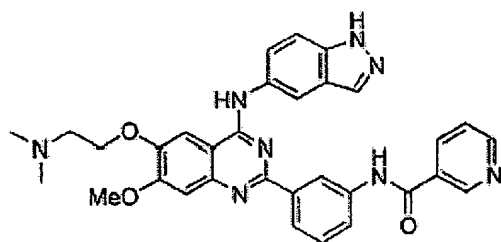


Uma mistura de tert-butil 5-(6-(2-(dimetilamino)etóxi)-7-metóxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,085g, 0,142mmol) e 10% Pd/C (0,100g) em MeOH (20 ml) foi hidrogenada à temperatura ambiente (RT) usando um balão cheio de hidrogênio. A reação foi aquecida a 55°C por 1 h. A mistura da reação foi filtrada por meio de Celite® lavando com MeOH. O filtrado foi concentrado em vácuo para produzir o tert-butil 5-(2-(3-aminofenil)-6-(2-(dimetilamino)etóxi)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato. (0,065g, 0,128mmol, 90%). Tempo de retenção HPLC 3,42 mins.

25

Exemplo 174

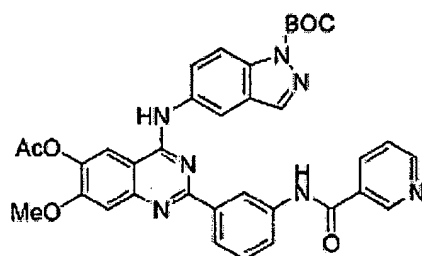
N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-(dimetilamino)etóxi)-7-metoxiquinazolina-2-il)fenil)nicotinamida



Ao 5-(2-(3-aminofenil)-6-(2-(dimetilamino)-etóxi)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,067g, 0,142 mmol) e di-iso-propiletilamina (0,075g, 0,58 mmol) em CH₂Cl₂ (20 ml) foi acrescentado nictinoil cloreto (0,032g, 0,18 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente (RT) por 8 h e, em seguida, os voláteis foram removidos em vácuo. O resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂ (1mL) e foi tratado com TFA (2,5mL). A mistura foi agitada 10 à temperatura ambiente (RT) por 2 h, os voláteis foram removidos em vácuo e o resíduo foi lavado com Et₂O e CH₂Cl₂. A purificação foi realizada usando o HPLC preparativo (método 10-35-90) para produzir N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-(dimetilamino)etóxi)-7-metoxiquinazolin-2-il)fenil)nicotinamida. (0,017g, 29,6 μmol, 21%). MS 575,3 (M+1). Tempo de retenção HPLC 3,81 mins.

Exemplo 175

tert-Butil 5-(6-acetóxi-7-metóxi-2-(3-(nicotinamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato

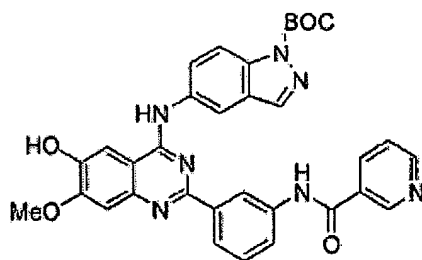


A uma mistura de tert-butil 5-(6-acetóxi-2-(3-aminofenil)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,230g, 0,43 mmol) e di-iso-propiletilamina (0,180g, 0,14 mmol) em CH₂Cl₂ (20 ml) foi acrescentado 25

nictinoil cloreto (0,097g, 0,54 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente (RT) por 6 h e, em seguida, os voláteis foram removidos em vácuo, e o resíduo foi purificado via TLC preparativo (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 9:1) para
 5 produzir tert-butil 5-(6-acetóxi-7-metoxi-2-(3-(nicotinamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato. (0,168g, 0,26mmol, 60%). Tempo de retenção HPLC 5.924 mins.

Exemplo 176

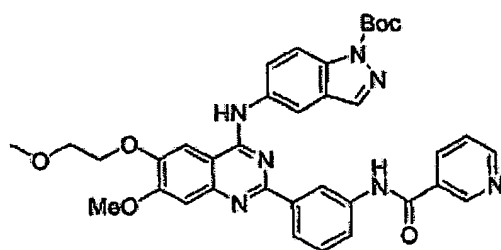
10 tert-Butil 5-(6-hidróxi-7-metóxi-2-(3-(nicotinamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato



A uma suspensão de tert-butil 5-(6-acetóxi-7-metóxi-2-(3-(nicotinamido)-fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,163g, 0,299 mmol) em MeOH (15 mL) foi acrescentada solução de NH₄OH aquosa (0,12 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente (RT) por 24 h. Os voláteis foram removidos em vácuo, e o resíduo foi
 20 triturado com Et₂O e secado sob vácuo para produzir o tert-butil 5-(6-hidróxi-7-metóxi-2-(3-(nicotinamido)fenil)-quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato. (0,102g, 0,188 mmol, 63%). Tempo de retenção HPLC 5,04 mins.

Exemplo 177

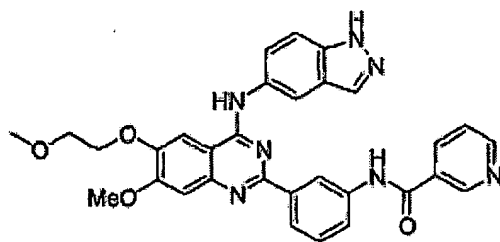
25 tert-Butil 5-(7-metóxi-6-(2-metoxietoxi)-2-(3-(nicotinamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato



A uma solução de tert-butil 5-(6-hidróxi-7-metóxi-2-(3-(nicotinamido)-fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,108g, 0,179 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (0,054g, 0,389 mmol) e K_2CO_3 (0,052g, 0,449 mmol) em DMF (2 mL) foram aquecidos a 85°C por 3 h. Foi permitido que a mistura resfriasse à temperatura ambiente (RT), e os voláteis foram removidos em vácuo. O resíduo foi purificado por tlc preparativo (SiO_2 , $CH_2Cl_2/MeOH$ 9:1) para produzir
 10 tert-butil 5-(7-metóxi-6-(2-metoxietoxi)-2-(3-(nicotinamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato. O material foi usado diretamente na etapa seguinte. Tempo de retenção HPLC 5.802 mins.

Exemplo 178

15 N-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)-7-metóxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-2-il)fenil)nicotinamida

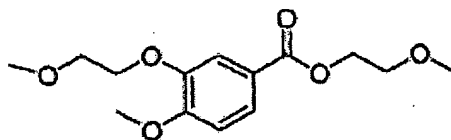


Uma solução de tert-butil 5-(7-metóxi-6-(2-metoxietoxi)-2-(3-(nicotinamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato em CH_2Cl_2 (15 mL) e TFA (2,2 mL) foi agitada à temperatura ambiente (RT) por 1 h. Os voláteis foram removidos em vácuo, e o resíduo foi lavado com Et_2O para produzir N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metóxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-2-il)fenil)nicotinamida sal trifluoroacetato (0,086g, 0,127
 25

mmol, 71% em duas etapas). MS 562,4 (M+1). Tempo de retenção HPLC 4,92 mins.

Exemplo 179

2-Metoxietil 4-metóxi-3-(2-metoxietoxi)benzoato

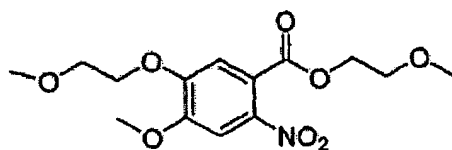


5

A uma mistura de 3-hidróxi-4-metóxi ácido benzóico (9,6g, 57,1 mmol) em DMF (110 mL) resfriada a 0°C sob uma atmosfera de N₂ foi acrescentado K₂CO₃ lentamente. A mistura foi agitada por 30 minutos e, em seguida, 2-bromoetil metil éter (10,7 mL, 114,2 mmol) foi acrescentado lentamente. A
10 mistura foi agitada à temperatura ambiente (RT) por 1 h e, em seguida, a 80°C por 12 horas, depois disso, outra porção de 2-bromoetil metil éter (8,0 mL, 85,7 mmol) foi acrescentada. O aquecimento continuou por 2 h e, em
15 seguida, o TLC indicou a reação concluída. Foi permitido que a mistura da reação resfriasse à temperatura ambiente (RT) e, em seguida, foi despejada em água gelada. A mistura foi extraída com EtOAc:hexano (4:1 v/v, 3x300 mL). Os extratos combinados foram lavados com salmoura (1x 300 mL),
20 secados (Na₂SO₄), filtrados e concentrados em vácuo para produzir 2-metoxietil 4-metóxi-3-(2-metoxietoxi)benzoato como um óleo de cor escura. (15,05g, 52,9mmol, 93%). MS 307,3 (M+Na). Tempo de retenção HPLC 5,80 mins.

Exemplo 180

25 2-Metoxietil 4-metóxi-5-(2-metoxietoxi)-2-nitrobenzoato

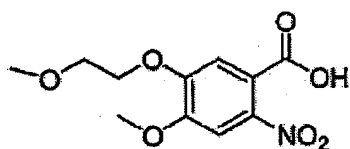


A uma solução de 2-metoxietil 4-metóxi-3-(2-metoxietoxi)benzoato (15,05g, 52,9 mmol) em AcOH (54 mL) sob uma atmosfera de N₂ foi acrescentado HNO₃ (13,5 mL)

concentrado em uma porção. A reação foi agitada à temperatura ambiente (RT) por 72 h. A mistura foi despejada em água gelada (ca. 800mL) e extraída com EtOAc (2x400 mL). Os orgânicos combinados foram lavados com água (2x 200 mL) e salmoura (1x 200 mL), secados (Na_2SO_4) e concentrados em vácuo. A resíduo foi constituído em azeótropo com heptano (2x300 mL) para remover AcOH residual, produzindo 2-metoxietil 4-metóxi-5-(2-metoxietoxi)-2-nitrobenzoato como um óleo de cor escura. (15,5g, 47,1mmol, 89%). Tempo de retenção HPLC 6,24 mins.

Exemplo 181

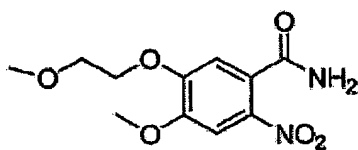
4-Metóxi-5-(2-metoxietoxi)-2-ácido nitrobenzóico



A uma solução de 2-metoxietil 4-metóxi-5-(2-metoxietoxi)-2-nitrobenzoato (5,0g, 15,2 mmol) em EtOH (40mL) foi acrescentado 2N NaOH (40mL, 76,0 mmol, 5 eq.). A mistura foi agitada à temperatura ambiente (RT) por 12 h. A mistura foi diluída com água (100 mL) e lavada com CH_2Cl_2 (1x100 mL). A camada aquosa foi acidificada para pH=1 usando 1N HCl (Um sólido começou a precipitar, foi dissolvido pela adição de EtOAc). A mistura aquosa foi extraída com EtOAc (2x200 mL). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura (1x100mL), secados com (Na_2SO_4), filtrados e concentrados em vácuo para produzir 4-metóxi-5-(2-metoxietoxi)-2-ácido nitrobenzóico como um sólido branco-sujo (3,55g, 12,4 mmol, 86%). Tempo de retenção HPLC 4,94 mins.

Exemplo 182

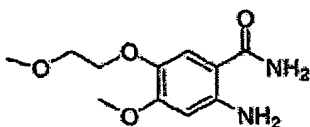
4-Metóxi-5-(2-metoxietoxi)-2-nitrobenzamida



A uma solução de 4-metóxi-5-(2-metoxietoxi)-2-ácido nitrobenzóico (3,35g, 12,4mmol) sob uma atmosfera de N₂ em THF anídrico (50 mL) foi acrescentado oxalil cloreto (2,25 mL, 1,7 eq. 25,5 mmol) e duas gotas de DMF. A mistura foi agitada à temperatura ambiente (RT) por 30 minutos e, em seguida, mais duas gotas de DMF foram acrescentadas, e a agitação à temperatura ambiente (RT) continuou por 1 hora. A análise por Tlc e HPLC indicaram formação completa do intermediário de cloreto de ácido, e a mistura foi concentrada em vácuo para produzir o intermediário de cloreto de ácido como um sólido amarelado. O sólido foi dissolvido em THF anídrico (50 mL) e a essa solução foi acrescentada uma solução saturada de NH₃ em THF (15 mL) por meio de uma cânula. O precipitado começou a se formar e a agitação continuou à temperatura ambiente (RT) por 12h. A mistura foi concentrada em vácuo para produzir 4-metóxi-5-(2-metoxiethoxi)-2-nitrobenzamida como um sólido branco-sujo. (4,5g, contém um pouco de NH₄Cl, a mistura foi usada diretamente na etapa seguinte). Tempo de retenção HPLC 8,55 mins.

Exemplo 183

2-Amino-4-metóxi-5-(2-metoxietoxi)benzamida

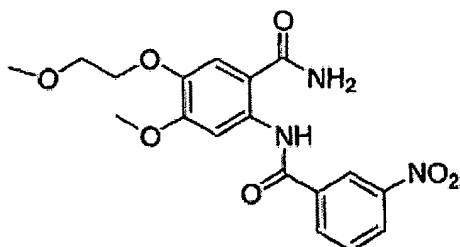


Uma mistura de 4-metóxi-5-(2-metoxietoxi)-2-nitrobenzamida (4,5g, contém um pouco de NH₄Cl) e 10% Pd/C (ca. 0,5g) em DME (200mL) e MeOH (200mL) foi hidrogenada sob um balão de H₂ à temperatura ambiente (RT) por 12 h. A mistura foi filtrada por meio de um filtro de Celite® e

concentrada em vácuo par aproduzir 2-amino-4-metoxi-5-(2-metoxietoxi)benzamida como um sólido branco-sujo (2,8g, 11,6 mmol). Tempo de retenção HPLC 2,80 mins.

Exemplo 184

5 4-Metóxi-5-(2-metoxietoxi)-(3-nitrofenil)aminobenzamida

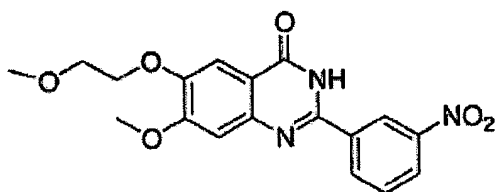


A uma mistura de 2-amino-4-metóxi-5-(2-metoxietoxi)benzamida (1,78g, 7,40 mmol) e piridina (2,40 mL, 29,6 mmol) em CHCl_3 (40 mL) foi acrescentado 3-nitrobenzoil cloreto (1,44g, 7,8 mmol). A mistura foi
10 agitada à temperatura ambiente (RT) por 2,5 e, em seguida, foi concentrada em vácuo para produzir o produto desejado que foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação.

Exemplo 185

15

7-Metóxi-6-(2-metoxietoxi)-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona



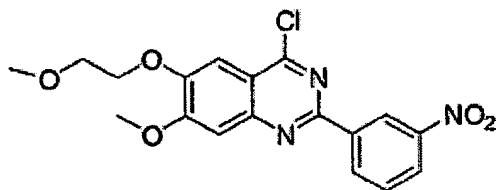
O produto bruto da etapa anterior (teoricamente, 7,4
20 mmol) foi misturado em 2N NaOH (40 mL) e refluxado por 4 h. Foi permitido que a mistura resfriasse à temperatura ambiente (RT) e neutralizasse para pH=7 com 6 e 1 N HCl. Depois da neutralização, um precipitado originou-se e foi coletado por filtração e lavado com Et_2O . O sólido foi
25 constituído em azeótropo com tolueno (2x50mL) para remover qualquer água residual e secado sob alto vácuo para

produzir 7-metóxi-6-(2-metoxietoxi)-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona como um sólido branco-sujo (2,60g, 7,00 mmol, 95% em duas etapas). Tempo de retenção HPLC 6,2 mins.

5

Exemplo 186

4-Cloro-7-metóxi-6-(2-metoxietoxi)-2-(3-nitrofenil)quinazolina

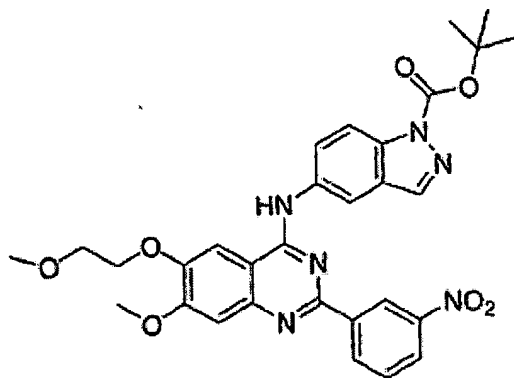


A uma suspensão de 7-metóxi-6-(2-metoxietoxi)-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona (1,65g, 4,46 mmol) em THF anídrico (30mL) foi acrescentado oxalil cloreto (1,3 mL, 14,7 mmol) e 2 gotas de DMF. A mistura foi refluxada por 2 h e, em seguida, a mistura foi concentrada em vácuo, misturada em CHCl₃ (100 mL) e lavada com NaHCO₃ saturado (3x50 mL), água (2x50 mL) e salmoura (1x50 mL). A camada orgânica foi secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada em vácuo para produzir 4-cloro-7-metóxi-6-(2-metoxietoxi)-2-(3-nitrofenil)quinazolina (1,18g, 3,03 mmol, 68%). Tempo de retenção HPLC 9,55 mins.

20

Exemplo 187

tert-Butil 5-(7-metóxi-6-(2-metoxietoxi)-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato

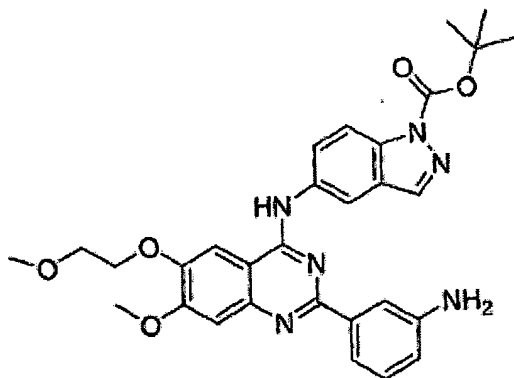


Uma mistura de 4-cloro-7-metóxi-6-(2-metoxietoxi)-2-

(3-nitrofenil)quinazolina (0,500g, 1,28 mmol) e 5-amino-1H-indazol-1-carboxilato (0,314g, 1,34mmol) em iso-propanol (30 mL) foi aquecida a 95°C por 30 minutos e a 95°C por 8 h. Foi permitido que a mistura resfriasse à temperatura ambiente (RT) e o sólido foi coletado via filtração. O bolo foi lavado com iso-propanol e Et₂O, triturado com CH₂Cl₂ e EtOAc e secado em vácuo para produzir tert-Butil 5-(7-metóxi-6-(2-metoxietoxi)-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,560g, 0,955 mmol, 71%). MS 587 (M+1). Tempo de retenção HPLC 7,21 mins.

Exemplo 188

tert-Butil 5-(2-(3-aminofenil)-7-metóxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato

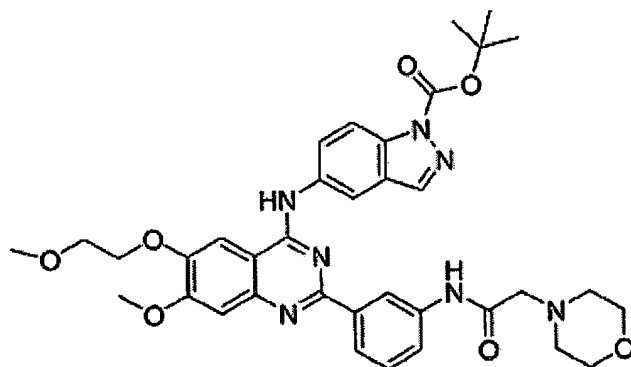


Uma mistura de tert-butil 5-(7-metóxi-6-(2-metoxietoxi)-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,560g, 0,95 mmol) e 10% Pd/C (ca. 0,1g) em DME (100mL) e MeOH (100mL) foi hidrogenada sob um balão de H₂ à temperatura ambiente (RT) por 12 h. A mistura foi filtrada por meio de um filtro de Celite® e concentrada em vácuo para produzir tert-butil 5-(2-(3-aminofenil)-7-metóxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato como um sólido branco-sujo (0,510g, 0,92 mmol, 97%). Tempo de retenção HPLC 5,62 mins.

Exemplo 189

tert-butil 5-(7-metóxi-6-(2-metoxietoxi)-2-(3-(2-morfolinoacetamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-

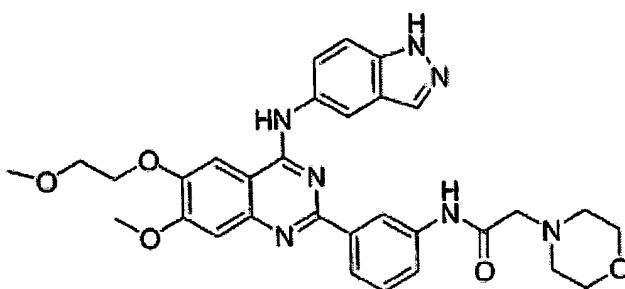
1-carboxilato



Uma mistura de 2-ácido morfolinoacético (0,034g, 0,24 mmol), DIEA (0,165 mL, 0,94 mmol) e PyBOP® (0,125g, 0,24 mmol) em CH₂Cl₂ (1 mL) foi agitada à temperatura ambiente (RT) por 10 minutos e, em seguida, foi acrescentada a uma solução de tert-Butil 5-(2-(3-aminofenil)-7-metóxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,260g, 0,47 mmol) em CH₂Cl₂ (10 mL). Em seguida, foi agitado à temperatura ambiente (RT) por 1 hora e, posteriormente, porções de 2-ácido morfolinoacético (0,034g, 0,24 mmol) e PyBOP® (0,125g, 0,24 mmol) foram acrescentadas. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente (RT) durante a noite e, em seguida, a mistura foi concentrada em vácuo e usada diretamente na etapa seguinte. Tempo de retenção HPLC 5,35 mins.

Exemplo 190

N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metóxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-2-il)fenil)-2-morfolinoacetamida



20

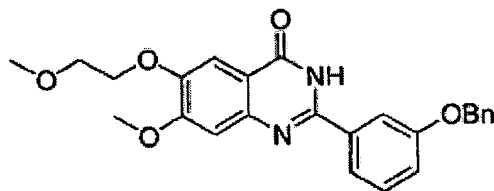
A uma suspensão de tert-butil 5-(7-metóxi-6-(2-metoxietoxi)-2-(3-(2-morfolinoacetamido) fenil) quinazolin-

4-ilamino)-1H-indazole-1-carboxilato. (0,321g, 0,47mmol) em CH₂Cl₂ (3 mL) foi acrescentado TFA (3 mL). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente (RT) por 1,5 h e, em seguida, foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo (método 10-35-90) para produzir N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metóxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-2-il)fenil)-2-morfolinoacetamida sal trifluoroacetato (0,141g, 0,202 mmol, 43% em duas etapas). MS 584 (M+1). Tempo de retenção HPLC 4,40 mins.

10

Exemplo 191

2-(3-(benzilóxi)fenil)-7-metóxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4(3H)-ona



À mistura de 2-amino-4-metóxi-5-(2-metoxietoxi)benzamida (2,20g, 9,16 mmol) e 3-(benzilóxi)benzoil cloreto (2,50 g, 10,1 mmol) em CHCl₃ (50 mL) foi acrescentada piridina 2,9 mL). A reação foi agitada à temperatura ambiente (RT) por 3 h e, em seguida, os voláteis foram removidos em vácuo.

20

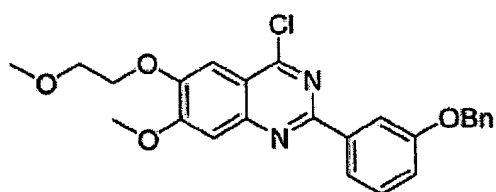
O resíduo foi misturado em 2N NaOH (60 mL) e aquecido em refluxo durante a noite. Foi permitido que a mistura resfriasse à temperatura ambiente e, em seguida, foi neutralizado com 1N HCl para pH=7. A mistura foi deixada em descanso por 2 h e, em seguida, o precipitado foi coletado via filtração. O sólido foi secado sob alto vácuo para produzir 2-(3-(benzilóxi)-fenil)-7-metóxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4(3H)-ona (3,28g, 7,58 mmol, 83%). MS 433 (M+1). Tempo de retenção HPLC 7,41 mins.

25

Exemplo 192

30

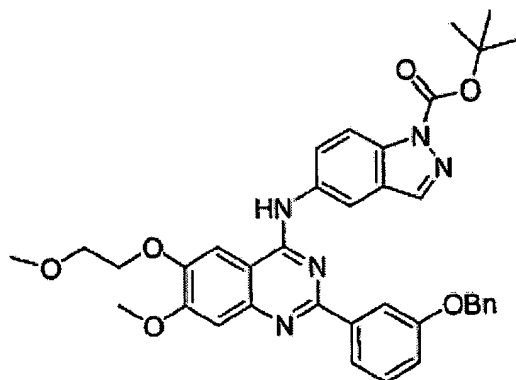
2-(3-(benzilóxi)fenil)-4-cloro-7-metóxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolina



A uma suspensão de 2-(3-(benziloxy)fenil)-7-metóxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4(3H)-ona (3,28g, 7,58 mmol) em CH_2Cl_2 (100mL) foi acrescentado oxalil cloreto (2,20 mL, 24,8 mmol) e 2 gotas de DMF. A mistura foi agitada à temperatura ambiente (RT) por 6 h. Uma fração adicional de oxalil cloreto (1,20 mL, 13,5 mmol) foi acrescentada. A agitação continuou à temperatura ambiente (RT) durante a noite e, depois disso, a mistura foi concentrada em vácuo, misturada em CHCl_3 (100 mL) e lavada com NaHCO_3 saturado (3x50 mL), água (2x50 mL) e salmoura (1x50 mL). A camada orgânica foi secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada em vácuo para produzir 2-(3-(benziloxy)fenil)-4-cloro-7-metóxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolina (1,52g, 3,37 mmol, 45%). MS 451 (padrão de isótopo $M+1$ Cl). Tempo de retenção HPLC 10,84 mins. (método 10-95-13).

Exemplo 193

tert-butil 5-(2-(3-(benziloxy)fenil)-7-metóxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato



20

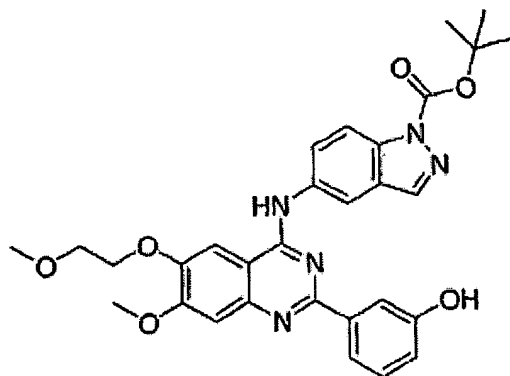
Uma mistura de 2-(3-(benziloxy)fenil)-4-cloro-7-metóxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolina (1,55g, 3,44 mmol) e tert-butil 5-amino-1H-indazol-1-carboxilato (0,842g, 3,61

mmol) em iso-propanol (100 mL) foi aquecida a 95°C por 2 h e, em seguida, a fração adicional de tert-butil 5-amino-1H-indazol-1-carboxilato (0,100g, 0,43 mmol) foi acrescentada. A agitação continuou a 95°C por mais 3 h e, em seguida, uma
 5 terceira fração de tert-butil 5-amino-1H-indazol-1-carboxilato (0,050g, 0,22 mmol) foi acrescentada. A agitação continuou a 95°C por mais 1 h e, em seguida, foi permitido o resfriamento da mistura à temperatura ambiente (RT), e o precipitado foi coletado via filtração. O sólido
 10 foi lavado com iso-propanol e secado sob vácuo para produzir tert-butil 5-(2-(3-(benzilóxi)fenil)-7-metóxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (2,35g, 3,44 mmol, 100%). MS 648 (M+1). Tempo de retenção HPLC 7,79 mins.

15

Exemplo 194

tert-Butil 5-(2-(3-hidroxifenil)-7-metóxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato

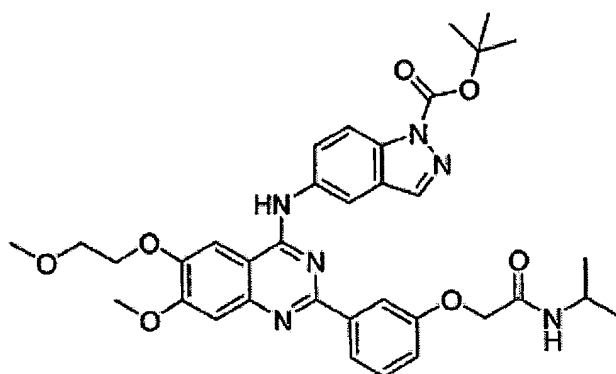


A uma suspensão de tert-butil 5-(2-(3-(benziloxi)fenil)-7-metóxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (2,70g, 4,17 mmol) em
 20 MeOH (400 mL) e DME (200 mL) foi acrescentado Pd/C (10%, molhado, 0,500g) sob uma atmosfera de N₂. O N₂ foi trocado por H₂ e a mistura foi agitada sob uma atmosfera de H₂
 25 (pressão de balão) durante a noite. A mistura foi filtrada por meio de um filtro de Celite® e o filtrado foi concentrado em vácuo para produzir tert-Butil 5-(2-(3-

hidroxifenil)-7-metóxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (2,25g, 4,04 mmol, 97 %). MS 558 (M+1). Tempo de retenção HPLC 6,44 mins.

Exemplo 195

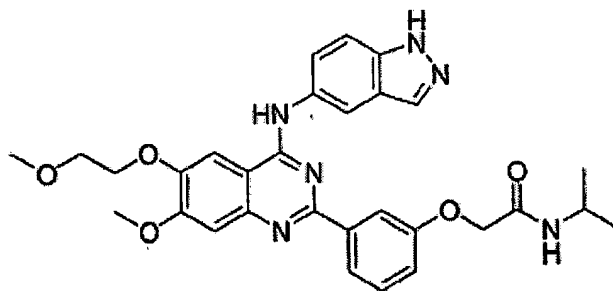
- 5 tert-butil 5-(2-(3-(2-(isopropilamino)-2-oxoetoxi)fenil)-7-metóxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato



- A uma solução de tert-Butil 5-(2-(3-hidroxifenil)-7-metóxi-6-(2-metoxietoxi) quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,400g, 0,72 mmol) e 2-cloro-N-isopropilacetamida (0,107g, 0,79 mmol) em DMF (16 mL) foi acrescentado K_2CO_3 (0,297g, 1,44 mmol). A mistura foi aquecida a 80°C por 72 h. A mistura foi concentrada em vácuo e usada diretamente na etapa seguinte. Tempo de retenção HPLC 6,76 mins.

Exemplo 196

2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metóxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolina-2-il)fenóxi)-N-isopropilacetamida



20

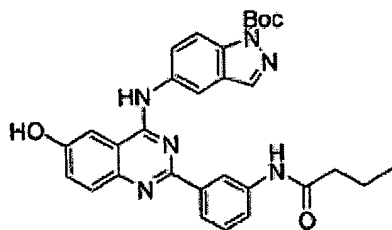
0 tert-butil 5-(2-(3-(2-(isopropilamino)-2-oxoetoxi)fenil)-7-metóxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-

ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato bruto da etapa anterior foi misturado em CH₂Cl₂ (2 mL) e TFA (5 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente (RT) por 2 h. A mistura foi concentrada em vácuo com uma parte do resíduo purificado por HPLC preparativo (métodos 10-35-90, 10-30-90, 0-15-90, 5-20-90 e 20-40-90) para produzir 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metóxi-6-(2-metoxietoxi)-quinazolin-2-il)fenóxi)-N-isopropilacetamida (0,039g, 68,4 µmol). MS 557 (M+1). Tempo de retenção HPLC 5,48 mins.

10

Exemplo 197

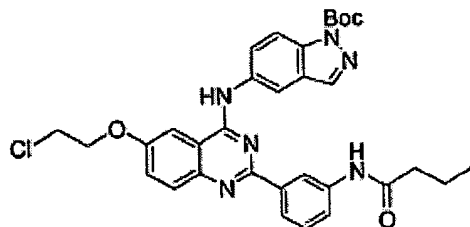
tert-butil 5-(2-(3-butiramidofenil)-6-hidroxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato



A uma solução de tert-butil 5-(6-acetóxi-2-(3-aminofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,57 g, 1,12 mmol) e DIEA (0,65 g, 5,03 mmol) em diclorometano (20 mL) foi acrescentado butiril cloreto (0,180 g, 1,69 mmol). A mistura da reação resultante foi agitada à temperatura ambiente por 4 h. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida, e o resíduo foi triturado com água, ocasionando a formação de um precipitado. O sólido foi coletado por filtração e secado sob vácuo. O sólido foi suspenso em metanol anídrico (50 mL) e foi acrescentado hidróxido de amônio a 28% (0,9 mL). A mistura da reação resultante foi agitada à temperatura ambiente por 24 h. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida, e o resíduo, após trituração com éter, produziu tert-butil 5-(2-(3-butiramidofenil)-6-hidroxyquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,354 g, 0,66 mmol, 59% em duas etapas). Tempo de retenção HPLC 6,342 min.

Exemplo 198

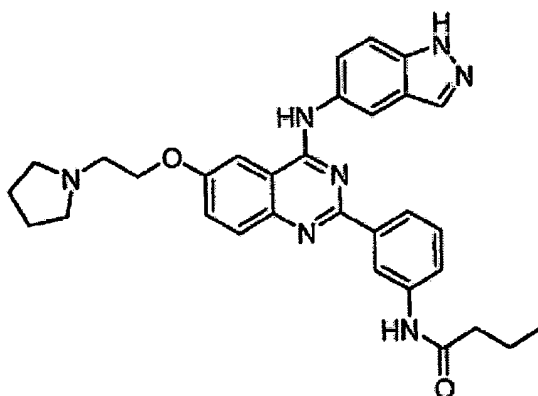
tert-butil 5-(2-(3-butiramidofenil)-6-(2-cloroetoxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato



5 A uma mistura de 5-(2-(3-butiramidofenil)-6-hidroxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (1,50 g, 2,79 mmol) e carbonato de potássio (1,64 g, 11,8 mmol) em DMF anídrico (5 mL) foi acrescentado 1-bromo-2-cloroetano (1,6 g, 11,2 mmol). A mistura subsequente foi
10 aquecida a 85°C por 4 h e, em seguida, foi permitido seu resfriamento à temperatura ambiente (RT) e foi despejado em água gelada. Um sólido foi precipitado, coletado via filtração e secado sob vácuo. O sólido foi purificado via cromatografia em coluna de sílica gel para produzir tert-
15 butil 5-(2-(3-butiramidofenil)-6-(2-cloroetoxi)-quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,94g, 1,56 mmol, 60%). Tempo de retenção de HPLC 7,479.

Exemplo 199

N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-(pirrolidina-1-il)etóxi)-quinazolina-2-il)fenil)butiramida



A uma solução de tert-butil 5-(2-(3-butiramidofenil)-6-(2-cloroetoxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-

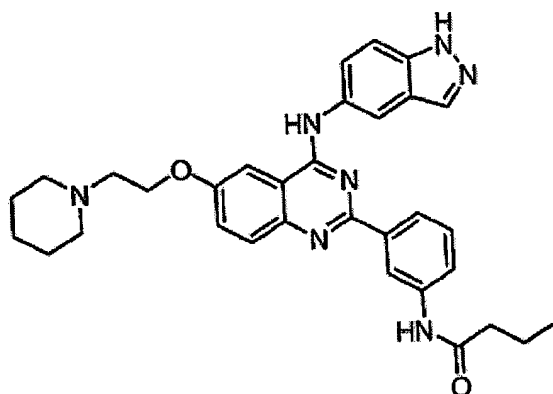
carboxilato (0,170g, 0,282 mmol) em DMSO (2 mL) foi acrescentada pirrolidina (0,5 mL). A mistura subsequente foi aquecida a 80°C por 1,5 h e, em seguida, foi permitido que resfriasse à temperatura ambiente (RT) e despejada em
 5 água gelada (100 mL). Foi formado um precipitado que foi coletado por filtração e secado sob vácuo. O precipitado foi purificado por TLC preparativo (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH 8:1).

O sólido purificado foi misturado em HCl (4M em 1,4 dioxano, 2 mL) e agitado à temperatura ambiente (RT) por 2
 10 h. Os voláteis foram removidos em vácuo para produzir N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-(pirrolidin-1-il)etóxi)quinazolin-2-il)fenil)butiramida sal de diidrocloreto (0,120g, 0,198 mmol, 70% em duas etapas). MS 536 (M+ 1). Tempo de retenção HPLC 4,61 mins.

15

Exemplo 200

N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-(piperidin-1-il)etóxi)-quinazolin-2-il)fenil)butiramida

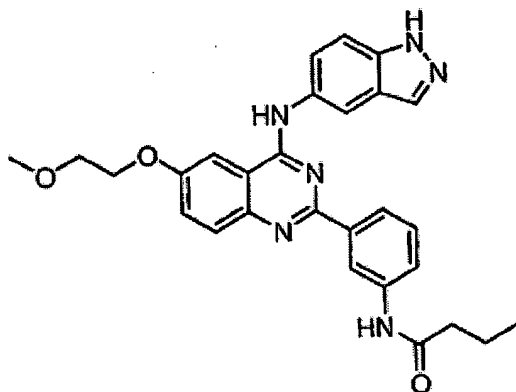


A uma solução de tert-butil 5-(2-(3-butiramidofenil)-
 20 6-(2-cloroetoxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,174 g, 0,290 mmol) em DMSO (1,5 mL) foi acrescentada piperidina (0,5 mL). A mistura subsequente foi aquecida a 80°C por 1,5 h e, em seguida, foi permitido que resfriasse à temperatura ambiente (RT) e despejada em água
 25 gelada (100 mL). Foi formado um precipitado que foi coletado por filtração e secado sob vácuo. O precipitado foi purificado por TLC preparativo (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH 8:1).

O sólido purificado foi misturado em HCl (4M em 1,4 dioxano, 2 mL) e agitado à temperatura ambiente (RT) por 2 h. Os voláteis foram removidos em vácuo para produzir N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-(piperidina-1-il)etóxi)quinazolin-2-il)fenil)butiramida sal de diidrocloreto (0,085g, 0,137 mmol, 47% em duas etapas). MS 550 (M+1). Tempo de retenção HPLC 4,67 mins.

Exemplo 201

10 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-metoxietoxi)quinazolina-2-il)fenil)butiramida

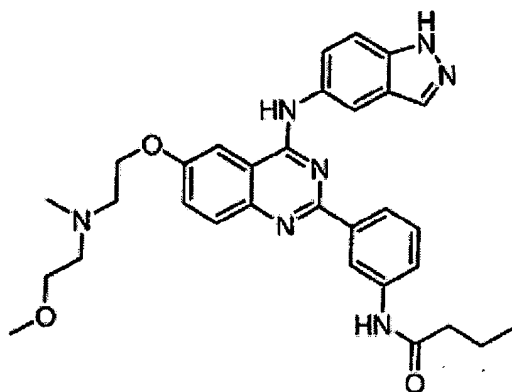


Uma mistura de tert-butil 5-(2-(3-butiramidofenil)-6-hidroxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,167g, 0,31 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (0,118g, 0,85 mmol) e K₂CO₃ (0,172g, 1,25 mmol) em DMF (2 mL) foi aquecida a 80°C por 2,5 h. Foi permitido o resfriamento da mistura à temperatura ambiente (RT) e, em seguida, foi despejada em água. Foi formado um precipitado que foi coletado via filtração, secado sob vácuo e purificado por 20 TLC preparativo (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH 95:5).

O sólido purificado foi misturado em HCl (4M em 1,4 dioxano, 30 mL) e agitado à temperatura ambiente (RT) por 4,5 h. Os voláteis foram removidos em vácuo, e o resíduo foi triturado com Et₂O para produzir N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-2-il)fenil)butiramida hidrocloreto (0,091g, 0,171mmol, 55% em duas etapas). MS 497 (M+1). Tempo de retenção HPLC 5.547 mins.

Exemplo 202

N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-((2-metoxietil)(metil)amino)etóxi)quinazolin-2-il)fenil)butiramida



5

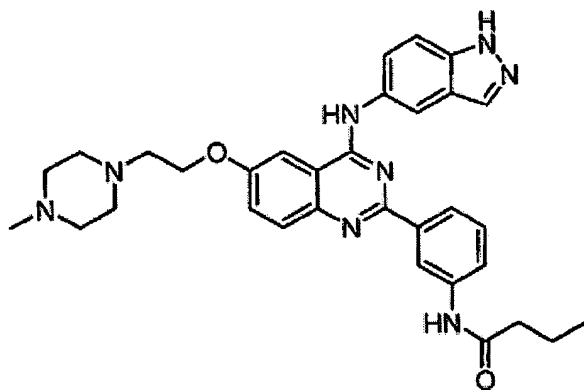
A uma solução de tert-butil 5-(2-(3-butiramidofenil)-6-(2-cloroetoxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,150g, 0,250,282 mmol) em DMSO (2 mL) foi acrescentada pirrolidina (0,5 mL). A mistura subsequente foi aquecida a 75°C por 1,5 h e, em seguida, foi permitido que resfriasse à temperatura ambiente (RT) e despejada em água gelada (100 mL). Foi formado um precipitado que foi coletado por filtração e secado sob vácuo. O precipitado foi purificado por TLC preparativo (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH 8:1). Dois compostos foram isolados e combinados.

Os compostos combinados foram misturados em CH₂Cl₂ (2mL) e HCl (4M em 1,4 dioxano, 25 mL) e agitados à temperatura ambiente (RT) por 7 h. Os voláteis foram removidos em vácuo, e o resíduo foi lavado com CH₂Cl₂ e Et₂O. O sólido foi secado sob vácuo para produzir N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-((2-metoxietil)(metil)amino)etóxi)-quinazolin-2-il)fenil)butiramida sal diidrocloreto (0,100 g, 0,160 mmol, 64% em duas etapas). MS 554 (M+1). Tempo de retenção HPLC 4,52 mins.

Exemplo 203

N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-(4-metilpiperazina-1-

il)etóxi)-(quinazolin-2-il)fenil)butiramida



A uma solução de tert-butil 5-(2-(3-butiramidofenil)-
6-(2-cloroetoxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-
5 carboxilato (0,150g, 0,250 mmol) em DMSO (2 mL) foi
acrescentada 1-metilpiperazina (0,5 mL). A mistura
subseqüente foi aquecida a 85°C por 2 h e, em seguida uma
fração adicional de 1-metilpiperazina (0,2 mL). O
aquecimento a 85°C continuou por mais 1,5 h e, em seguida,
10 foi permitido o resfriamento da mistura à temperatura
ambiente (RT) e despejada em água gelada (100 mL). Foi
formado um precipitado que foi coletado por filtração e
secado sob vácuo. O precipitado foi purificado via TLC
preparativo (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH 9:1:0.1) para produzir
15 dois compostos.

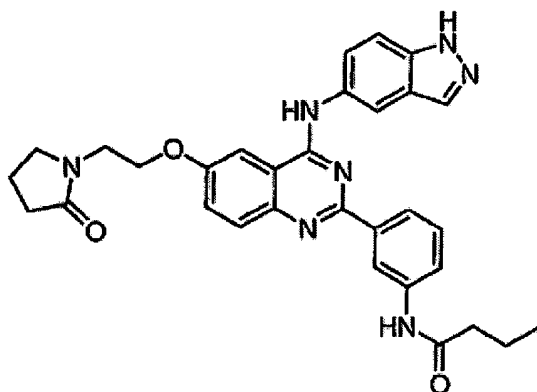
Os compostos combinados foram misturados em CH₂Cl₂
(2mL) e o TFA (4mL) foi acrescentado. A mistura da reação
foi agitada à temperatura ambiente (RT) por 4 h e, em
seguida, os voláteis foram removidos em vácuo. O resíduo
20 foi neutralizado com NaHCO₃ saturado e extraído com THF
(3x25 mL). Os orgânicos combinados foram lavados com
salmoura (1x20 mL), secados (Na₂SO₄) e purificados por TLC
preparativo (SiO₂, CH₂Cl₂ :MeOH:NH₄OH 9:1:0.1). O composto
purificado foi misturado em CH₂Cl₂ (2 mL) e HCl (4M em 1,4
25 dioxano, 10 mL) e foi agitado à temperatura ambiente (RT)
por 4 h. Os voláteis foram removidos em vácuo, e o resíduo
foi triturado com Et₂O, filtrado e secado em vácuo para

produzir N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi)quinazolin-2-il)fenil)butiramida sal diidrocloreto (0,067g, 0,105 mmol, 42% em duas etapas). MS 565 (M+1). Tempo de retenção HPLC 4,30 mins.

5

Exemplo 204

N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-(2-oxopirrolidina-1-il)etóxi)-quinazolina-2-il)fenil)butiramida



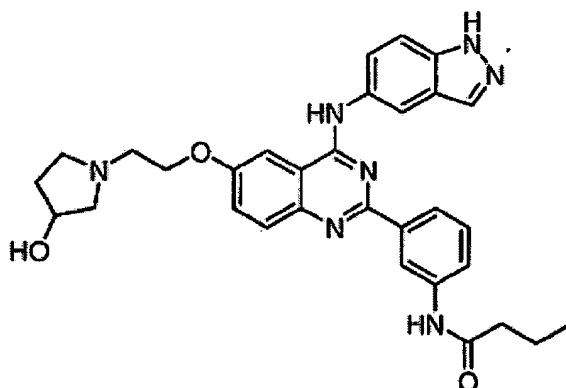
Uma mistura de tert-butil 5-(2-(3-butiramidofenil)-6-
10 hidroxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato
(0,120g, 0,186 mmol), 1-(2-bromoetil)pirrolidin-2-ona (0,25
g, 1,31 mmol) e K₂CO₃ (0,415g, 3,0 mmol) em DMF (1,5 mL)
foi aquecida a 75°C por 5 h. Foi permitido o resfriamento
da mistura à temperatura ambiente (RT) e, em seguida, foi
15 despejada em água. Foi formado um precipitado que foi
coletado via filtração, secado sob vácuo e purificado por
TLC preparativo (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH 95:5).

O sólido purificado foi misturado em HCl (4M em 1,4
dioxano, 30 mL) e agitado à temperatura ambiente (RT) por 4
20 h. Os voláteis foram removidos em vácuo e o resíduo foi
lavado com CH₂Cl₂ para produzir N-(3-(4-(1H-indazol-5-
ilamino)-6-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etóxi)quinazolin-2-
il)fenil)butiramida hidrocloreto (0,025g, 0,043mmol, 23% em
duas etapas). MS 550 (M+1). Tempo de retenção HPLC 5,30
25 mins.

Exemplo 205

N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-(3-hidroxipirrolidina-

1-il)etóxi)-quinazolina-2-il)fenil)butiramida

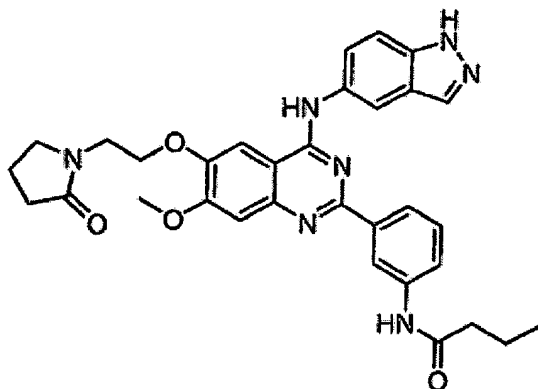


A uma solução de tert-butil 5-(2-(3-butiramidofenil)-
6-(2-cloroetoxi)-quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-
5 carboxilato (0,143 g, 0,240 mmol) em DMSO (1,5 mL) foi
acrescentada pirrolidin-3-ol (0,5 mL). A mistura
subseqüente foi aquecida a 75°C por 1,5 h e, em seguida,
foi permitido que resfriasse à temperatura ambiente (RT) e
despejada em água gelada (100 mL). Foi formado um
10 precipitado que foi coletado por filtração e secado sob
vácuo. O precipitado foi purificado por TLC preparativo
(SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH NH₄OH 9:1:0.1).

O sólido purificado foi misturado em MeOH/CH₂Cl₂ (3 mL
1:1) e HCl (4M em 1,4 dioxano, 2 mL) foi acrescentado. A
15 mistura foi agitada à temperatura ambiente (RT) por 4 h. Os
voláteis foram removidos em vácuo e o resíduo foi lavado
com CH₂Cl₂ para produzir N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-
(2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etóxi)quinazolin-2-il)fenil)
butiramida sal diidrocloreto (0,095g, 0,153 mmol, 64% em
20 duas etapas). MS 552 (M+1). Tempo de retenção HPLC 4.389
mins.

Exemplo 206

N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metóxi-6-(2-(2-
oxopirrolidina-1-il)etóxi)quinazolina-2-il)fenil)butiramida

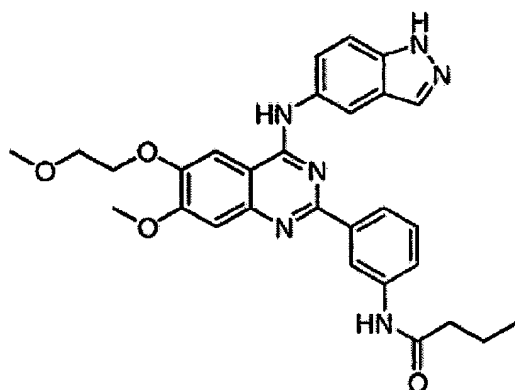


Uma mistura de tert-butil 5-(2-(3-butiramidofenil)-6-hidróxi-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,200 g, 0,35 mmol), 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil metanosulfonato (0,300 g, 1,48 mmol) e K₂CO₃ (0,410g, 2,97 mmol) em DMF (3 mL) foi aquecida a 75°C por 5 h. Foi permitido que a mistura esfriasse à temperatura ambiente (RT) e, em seguida, foi despejada em água, 50-80 mL). Foi formado um precipitado que foi coletado via
10 filtração, secado sob vácuo e purificado por TLC preparativo (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH 95:5).

O sólido purificado foi misturado em CH₂Cl₂/MeOH (3 mL 1:1) e HCl (4M em 1,4 dioxano, 30 mL) foi acrescentado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente (RT) por 5 h. Os
15 voláteis foram removidos em vácuo para produzir N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metóxi-6-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etóxi)quinazolin-2-il)fenil)butiramida hidrocloreto (0,108, 0,176 mmol, 50% em duas etapas). MS 580 (M+1). Tempo de retenção HPLC 5.523 mins.

20 Exemplo 207

N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metóxi-6-(2-metoxietoxi)-quinazolina-2-il)fenil)butiramida

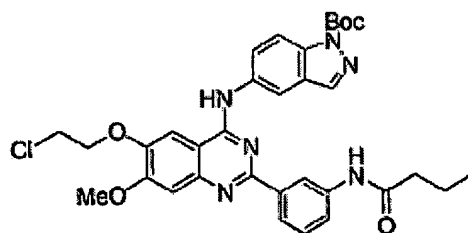


Uma mistura de tert-butil 5-(2-(3-butiramidofenil)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,176g, 0,31 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (0,120g, 0,86 mmol) e K₂CO₃ (0,120 g, 2,8 mmol) em DMF (1,5 mL) foi aquecida a 75°C por 1,5 h. Foi permitido o resfriamento da mistura à temperatura ambiente (RT) e, em seguida, foi despejada em água. Foi formado um precipitado que foi coletado por filtração e secado sob vácuo.

O sólido foi misturado em CH₂Cl₂ (8 mL) e HCl (4M em 1,4 dioxano, 18 mL) foi acrescentado. A mistura subsequente foi agitada à temperatura ambiente (RT) por 4 h. Os voláteis foram removidos em vácuo, e o resíduo foi triturado com Et₂O para produzir N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metóxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-2-il)fenil)butiramida hidrocloreto (0,09g, 0,160 mmol, 52% em duas etapas). MS 527 (M+1). Tempo de retenção HPLC 5,71 mins.

Exemplo 208

tert-Butil 5-(2-(3-butiramidofenil)-6-(2-cloroetóxi)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato

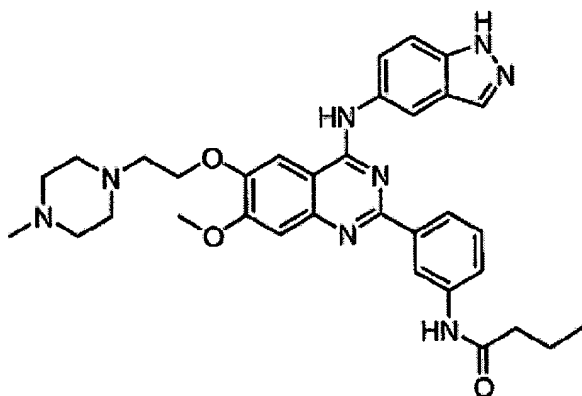


A uma mistura de tert-butil 5-(2-(3-butiramidofenil)-

6-hidroxi-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,855 g, 1,50 mmol) e carbonato de potássio (0,950g, 6,87 mmol) em DMF anídrico (8 mL) foi acrescentado 1-bromo-2-cloroetano (0,89 g, 6,20 mmol) e a mistura da
 5 reação resultante foi agitada a 85°C por 3,5 h. Foi permitido o resfriamento da mistura à temperatura ambiente e, em seguida, foi despejada em água gelada. Um sólido foi precipitado e coletado via filtração e secado sob vácuo para produzir o tert-butil 5-(2-(3-butiramidofenil)-6-(2-
 10 cloroetóxi)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,864g, 1,37 mmol, 91%). Tempo de retenção HPLC 7,694 min.

Exemplo 209

N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metóxi-6-(2-(4-
 15 metilpiperazin-1-il)etóxi)quinazolina-2-il)fenil)butiramida

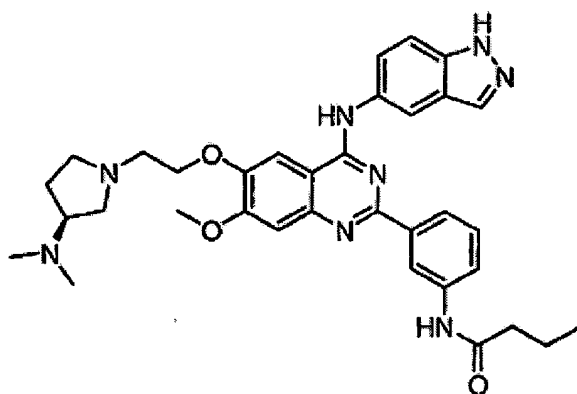


A uma solução de tert-butil 5-(2-(3-butiramidofenil)-6-(2-cloroetóxi)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,170g, 0,299 mmol) em DMSO (2 mL) foi acrescentado 1-metilpiperazina (0,5 mL). A mistura
 20 subsequente foi aquecida a 85°C por 2,5 h e, em seguida, foi permitido que resfriasse à temperatura ambiente (RT) e despejada em água gelada (100 mL). Foi formado um precipitado que foi coletado por filtração e secado sob
 25 vácuo. O precipitado foi purificado por TLC preparativo (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH 9:1:0,1). O composto purificado foi misturado em CH₂Cl₂ (2 mL) e HCl (4M em 1,4 dioxano, 10 mL)

e foi agitado à temperatura ambiente (RT) por 4 h. Os voláteis foram removidos em vácuo, e o resíduo foi triturado com Et₂O, filtrado e secado em vácuo para produzir N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metóxi-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi)quinazolin-2-il)fenil)butiramida sal diidrocloreto (0,085g, 0,128 mmol, 43% em duas etapas). MS 595 (M+1). Tempo de retenção HPLC 4.337 mins.

Exemplo 210

N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-((S)-3-(dimetilamino)pirrolidina-1-il)etóxi)-7-metoxiquinazolina-2-il)fenil)butiramida

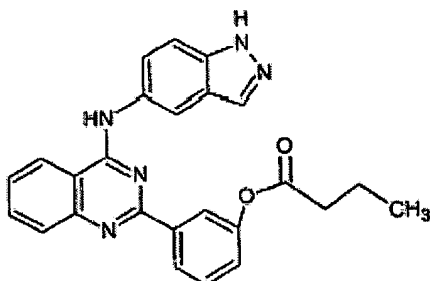


A uma solução de tert-butil 5-(2-(3-butiramidofenil)-6-(2-cloroetóxi)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,180g, 0,300 mmol) em DMSO (2 mL) foi acrescentado (S)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (0,5 mL). A mistura subsequente foi aquecida a 80°C por 1,5 h e, em seguida, foi permitido que resfriasse à temperatura ambiente (RT) e despejada em água gelada (100 mL). Foi formado um precipitado que foi coletado por filtração e secado sob vácuo. O precipitado foi purificado por TLC preparativo (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH 9:1:0,1).

O sólido purificado foi misturado em HCl (4M em 1,4 dioxano, 2 mL) e agitado à temperatura ambiente (RT) por 2 h. Os voláteis foram removidos em vácuo para produzir N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-((S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)etóxi)-7-metoxiquinazolin-2-

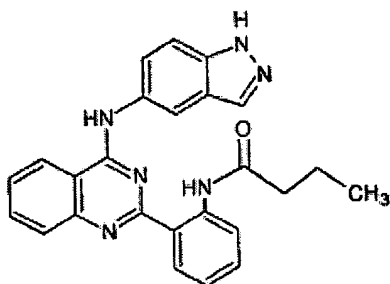
il)fenil)butiramida sal de diidrocloreto (0,090g, 0,132 mmol, 44% em duas etapas). MS 609 (M+1). Tempo de retenção HPLC 4,30 mins.

Exemplo 211

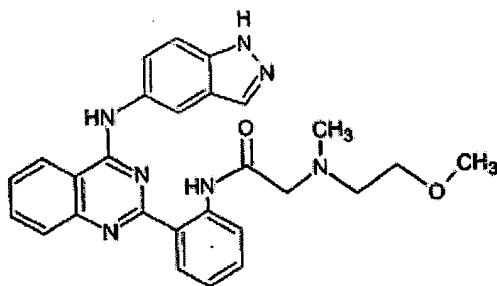


5

Exemplo 212

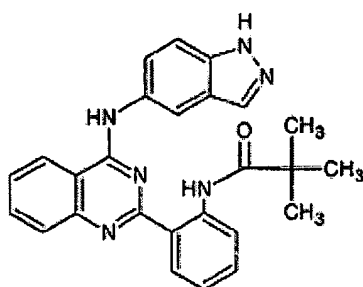


Exemplo 213

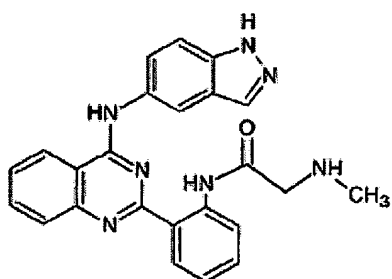
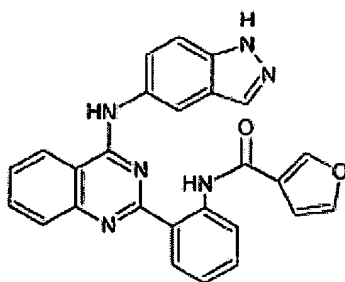
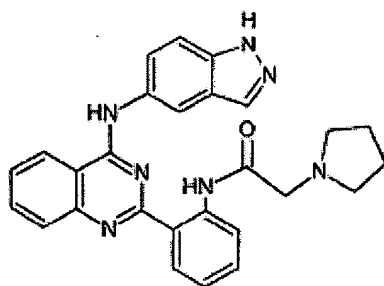


10

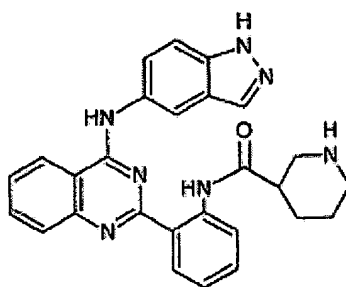
Exemplo 214

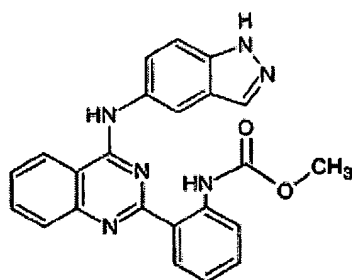
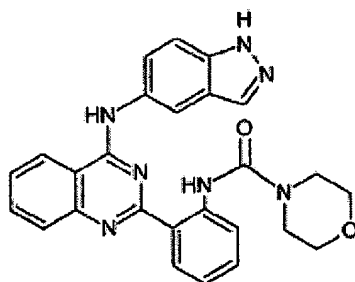
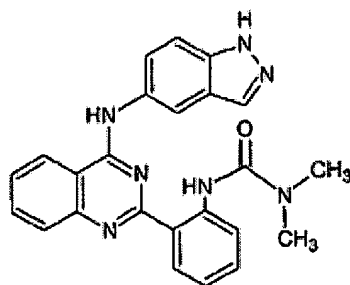
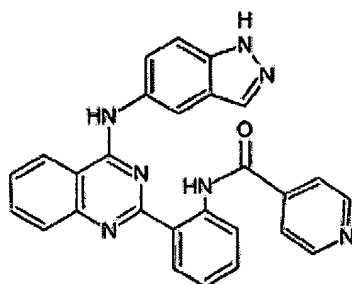


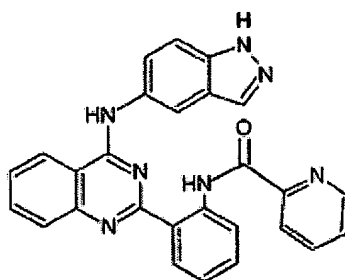
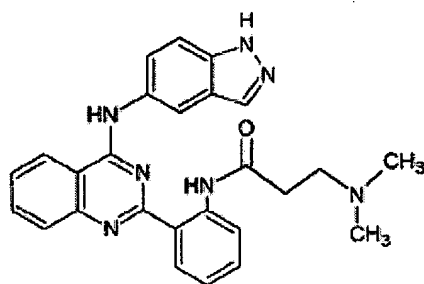
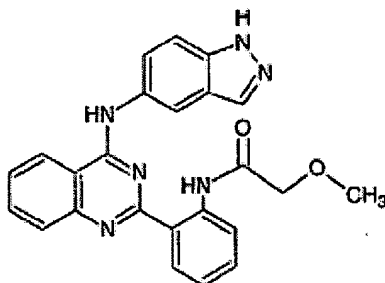
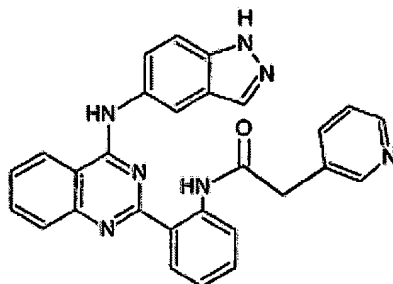
Exemplo 215

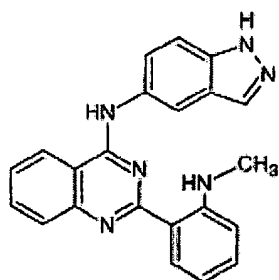
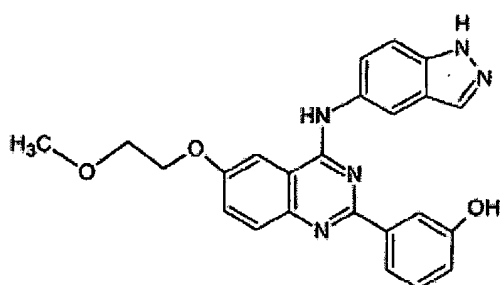
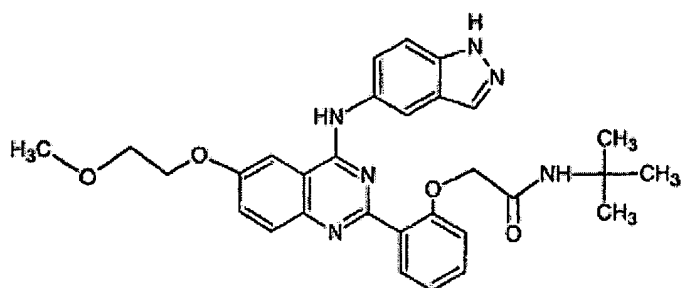
Exemplo 216Exemplo 217

5

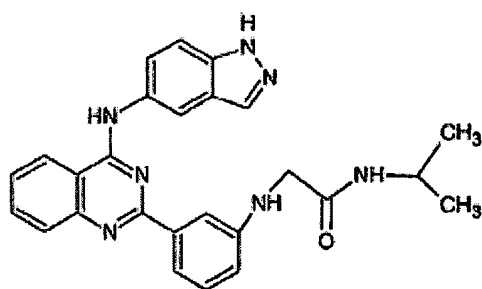
Exemplo 218Exemplo 219

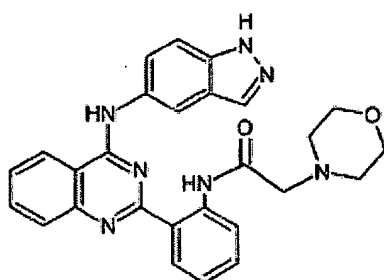
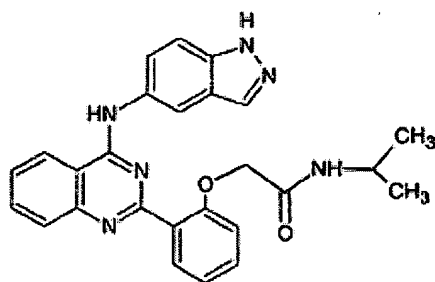
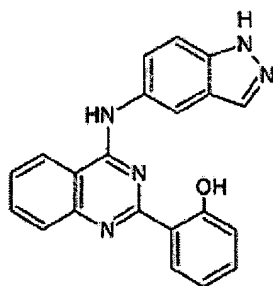
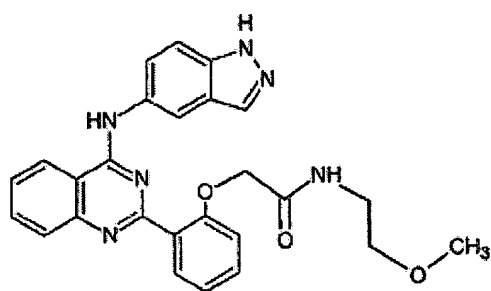
Exemplo 220Exemplo 221Exemplo 222Exemplo 223

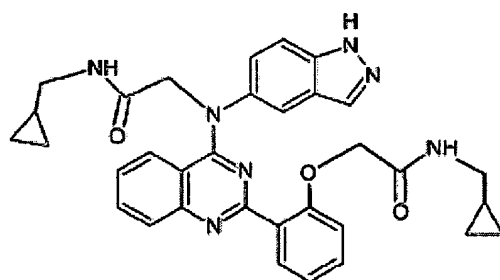
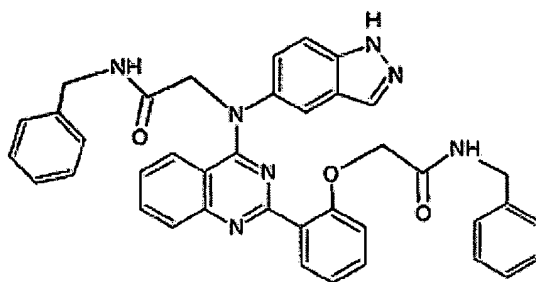
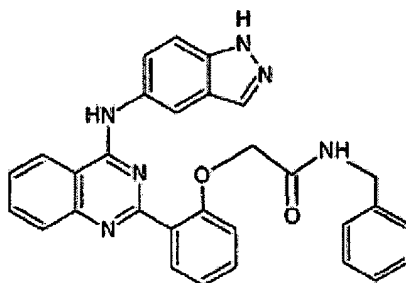
Exemplo 224Exemplo 225Exemplo 226Exemplo 227

Exemplo 228Exemplo 229

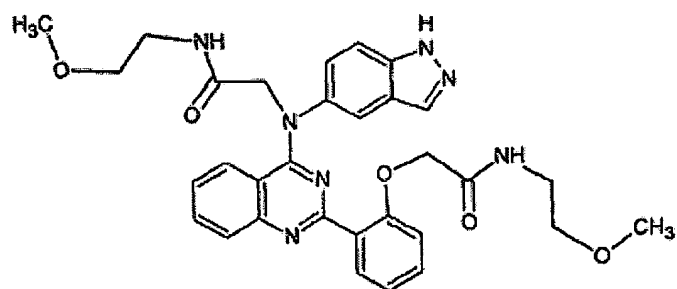
5

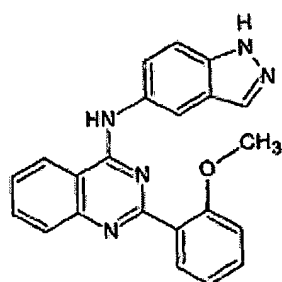
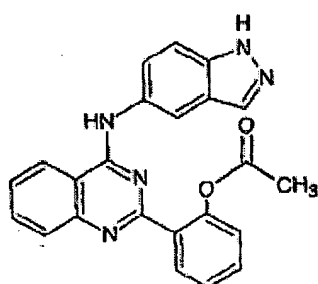
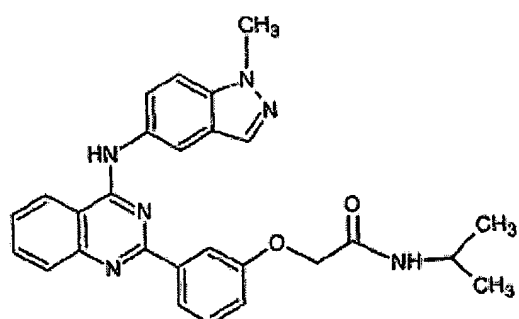
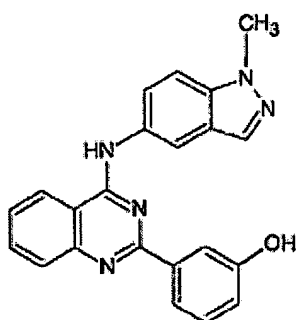
Exemplo 230Exemplo 231

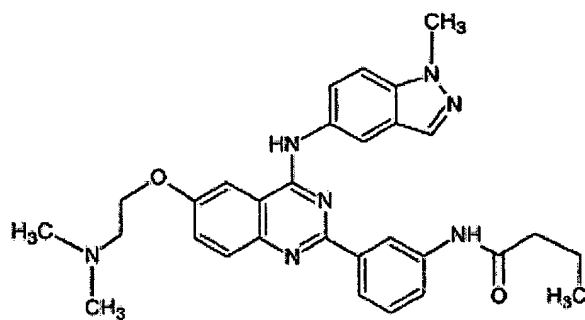
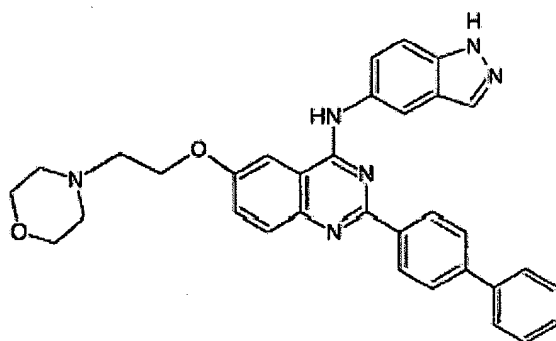
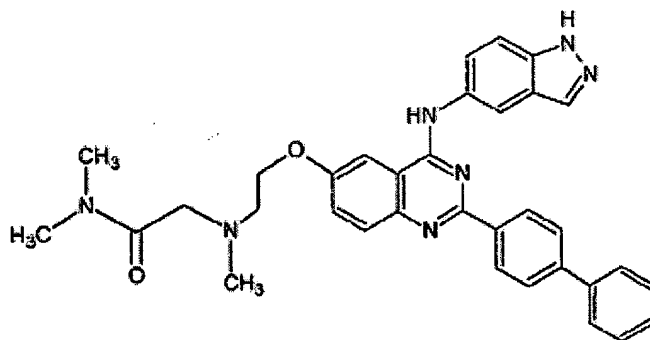
Exemplo 232Exemplo 233Exemplo 234Exemplo 235

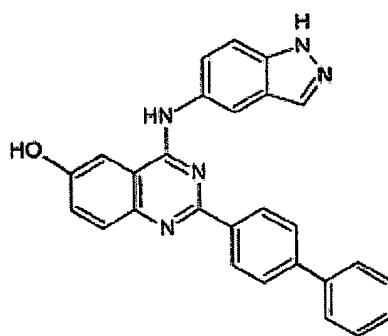
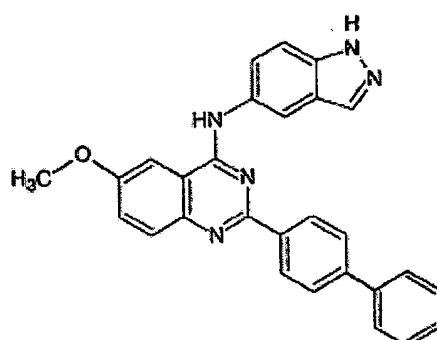
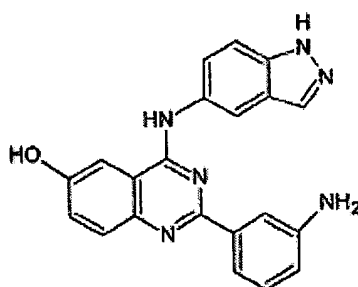
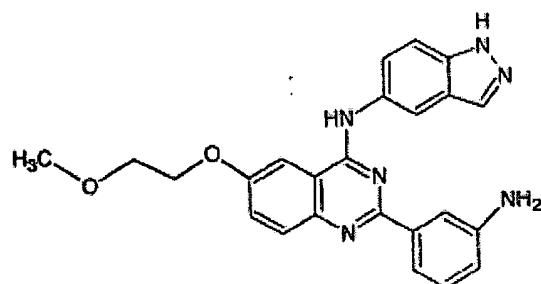
Exemplo 236Exemplo 237

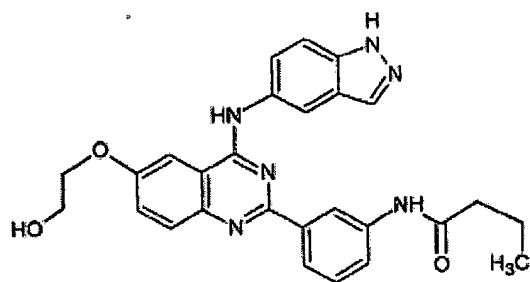
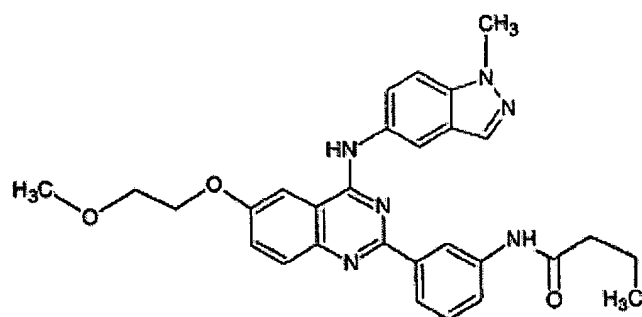
5

Exemplo 238Exemplo 239

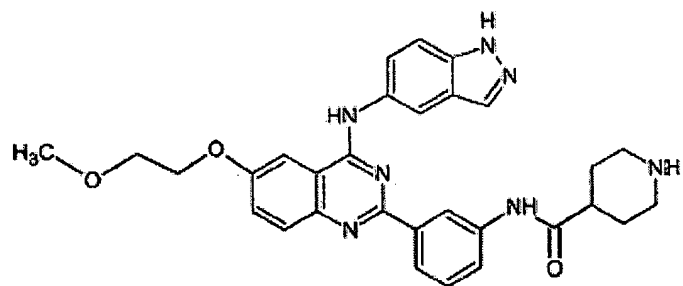
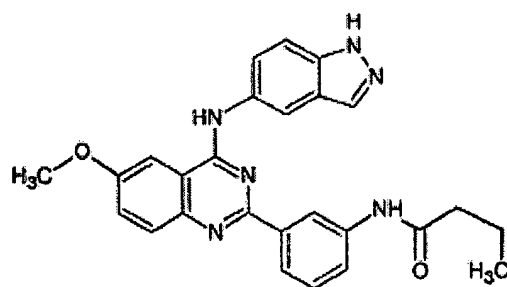
Exemplo 240Exemplo 241Exemplo 242Exemplo 243

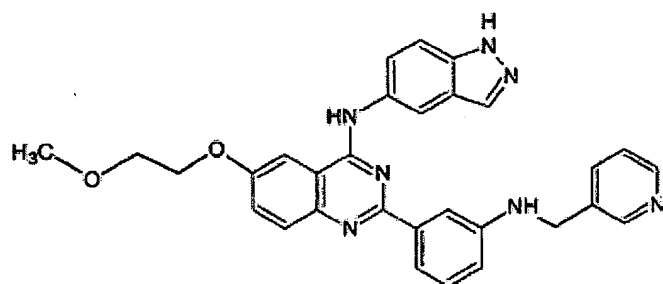
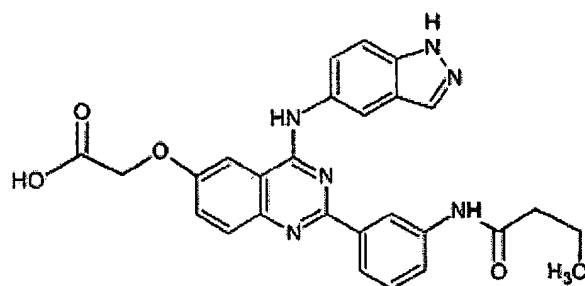
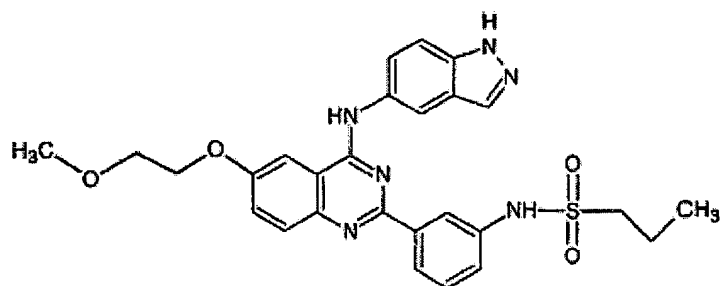
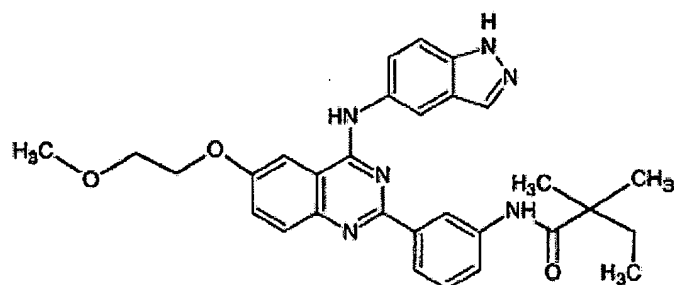
Exemplo 244Exemplo 245Exemplo 246

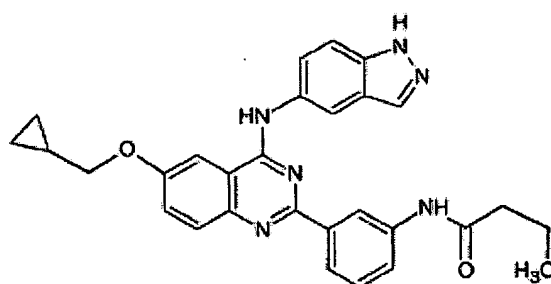
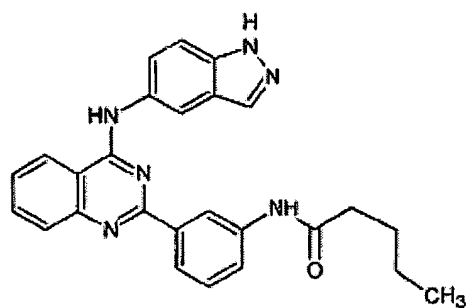
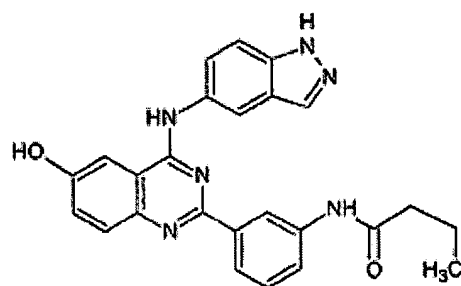
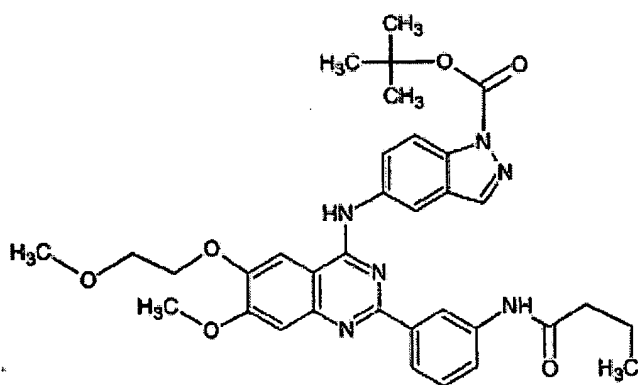
Exemplo 247Exemplo 248Exemplo 249

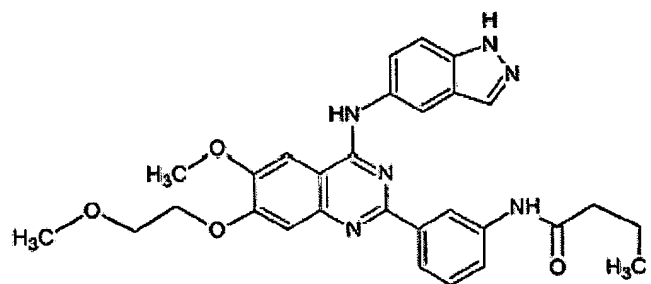
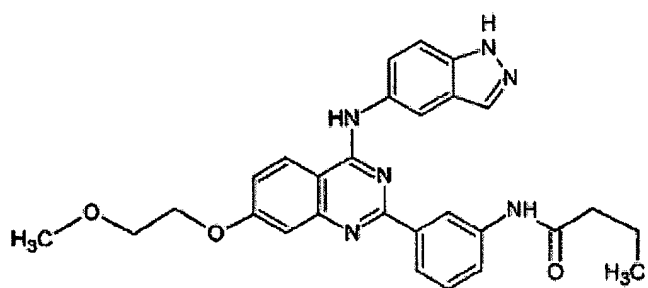
Exemplo 250Exemplo 251

5

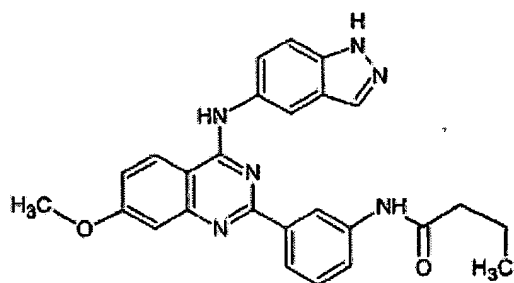
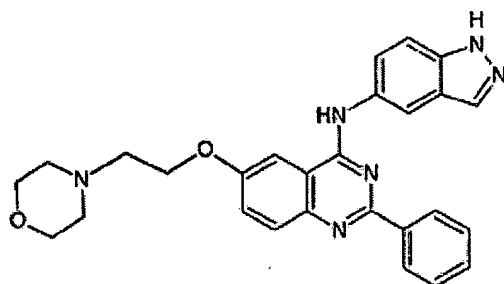
Exemplo 252Exemplo 253Exemplo 254

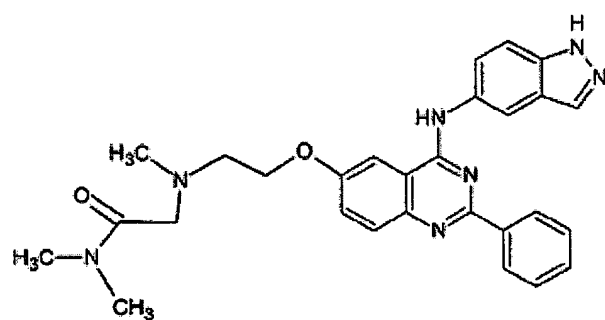
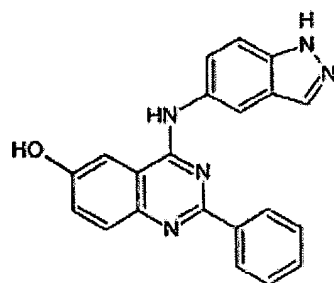
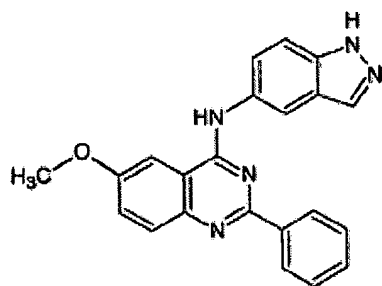
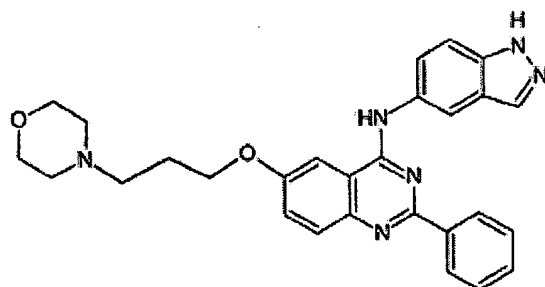
Exemplo 255Exemplo 256Exemplo 257Exemplo 258

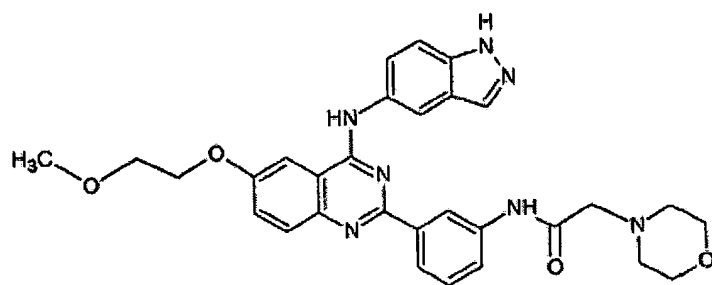
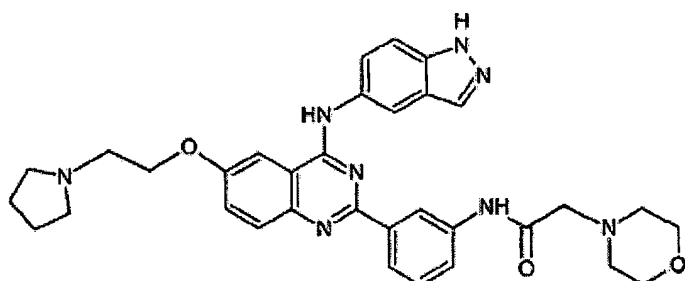
Exemplo 259Exemplo 260Exemplo 261

Exemplo 262Exemplo 263

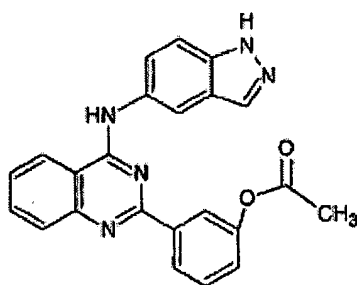
5

Exemplo 264Exemplo 265Exemplo 266

Exemplo 267Exemplo 268Exemplo 269

Exemplo 270Exemplo 271

5

Exemplo 272Exemplo 273

1. Ensaio de ligação ROCK

10 A atividade inibitória pode ser medida usando o Kit de Ensaio ROCK-II (Molecular Devices, inc.; Sunnyvale, CA).

2. Uma medida funcional de atividade ROCK nas células

Fosforilação MLC

A fosforilação de cadeia leve regulatório de miosina pode ser medida nas células do músculo liso vascular (VSM).

As células VSM são isoladas da artéria pulmonar de novilhos recém-nascidos e usados na segunda e na quarta passagens. As células são mantidas em DME de baixa glucose (JRH Biosciences) complementadas com glutamina 2 mM, 100 U/ml penicilina 100 U/ml estreptomicina, 10 mM Hepes (Life Technologies) e 10% de soro bovino fetal (Hyclone) em 10% CO₂. As monocamadas confluentes necessitam de soro por 72 horas no DME que contém 0,4% de soro bovino fetal antes dos experimentos. As monocamadas de célula quiescentes são dissociadas em células simples e laminadas na inferior. Para manipulação experimental, as células são laminadas em DME contendo 1% de albumina de soro bovino, transferrina (5 µg/ml; Pesquisa Colaborativa), lipoproteína de alta densidade humana (10 µg/ml; hitracel), 20 mM Hepes, piruvato de sódio (110 mg/L), penicilina G (100 units/ml), estreptomicina (100 µg/ml) e L- glutamina (0,292 mg/ml). As células são cultivadas em 10% de ácido tricloroacético gelado complementado com 10 mM de ditiotreitol (Sigma) e centrifugadas a 13.000 rpm por 15 minutos a 4°C. Os péletes são lavados uma vez com água destilada gelada e uma vez com acetona fria. As amostras são colocadas no mesmo tampão (10 M uréia [#161-0730, Bio-Rad], IX Tris-glicina em uso no buffer, 150 mM ditiotreitol, 0,01% bromofenol azul), sonicadas, carregadas e em uso em géis eletroforéticos a 6 mA. As proteínas são transferidas para nitrocelulose em 1X tampão Tris/glicina com 20% de metanol, bloqueadas 3% por cento de albumina de soro bovino em Salina de Tampão Tris e sondada com anticorpos para detectar isoformas fosforiladas de cadeia leve reguladora de miosina (Cell Signaling Technologies) por duas horas à temperatura ambiente. Os sinais são detectados usando um anticorpo secundário conjugado por peroxidase de rábano silvestre (NA-131, Amersham; 1:4000) e Reagente Luminol Intensificado Renaissance (NEN Life Sciences Products) como um substrato

de quimioluminescência. A intensidade do sinal é normalizada e analisada usando a Imagem NIH.

Motilidade

A motilidade celular pode ser avaliada usando um
 5 ensaio de migração. As células de fibrosarcoma humano HT1080 etiquetada de maneira fluorescente são semeadas em uma lâmina de 96 poços de poro de 8µM Fluoroblok Transwell (Becton Dickenson) à densidade de 40.000 células por poço em MEM livre de soro e livre de fenol. Os compostos são
 10 acrescentados às células nas inserções transwell a uma concentração final de 0,5% de dimetilsulfóxido. Os compostos também são acrescentados nos poços inferiores em MEM livre de fenol contendo 10% de soro bovino fetal como o quimioattractante. As células são incubadas a 37°C por 4 h,
 15 e a fluorescência é medida parte inferior da lâmina em um leitor de lâmina fluorescente (Analyst, LJI Biosystems).

3. Estudos de Xenotransplante

Procedimentos:

- Designe camundongos nu/nu fêmeas HRLN com 1 mm³ de
 20 fragmentos tumorais sc no flanco.
- Determine uma correspondência em par quando os tumores atingirem um tamanho médio de 80-120 mg, e inicie o tratamento.
- Prepare as soluções da dosagem:
- 25 o controles positivos (dependendo da linhagem celular)
 - diariamente, armazene à temperatura ambiente.
- o Q01 - diariamente
- Peso Corporal: qd x5 e 2x/semana até o final
- Medição de Calibre: 2x/semana até o final
- 30 •Término: TGD. Os animais devem ser monitorados individualmente. O término do experimento é um volume de tumor de 1000 mm³ ou 60 dias, o que ocorrer primeiro; os respondedores podem ser acompanhados por mais tempo. Quando o término é atingido, os animais devem ser submetidos à

eutanásia.

•Relate qualquer reação adversa ou morte ao TL, PM, RD ou CEO imediatamente.

5 •Devolva o composto restante e a solução de dosagem ao cliente.

•Realize a necropsia de um animal/grupo no término para examinar a toxicidade ou a metástase evidente.

•O relatório deve consistir somente em dados, estatísticas e gráficos.

10 Instruções de Dosagem:

•Volume de dosagem =10 mL/kg (0,2 mL/20 g camundongo).
Ajuste o volume conforme o peso do corpo.

•Interrompa a dosagem e monitore os animais, se o grupo apresentar perda de peso >20% ou >1 dos animais morrerem.

15 Exemplo 274

A inibição de ROCK2 por vários compostos foi determinada. Os valores de IC₅₀ são indicados na Tabela. A inibição diferencial de ROCK1 e ROCK2 também foi observada para vários dos compostos conforme mostrado na Tabela 2.

Tabela 1 - Inibição de ROCK2						
Composto (N° do Exemplo)	Peso molecular	IC ₅₀ (µM) (ROCK2)		Composto (N° do Exemplo)	Peso molecular	IC ₅₀ (µM) (ROCK2)
230	451.523	>3,00E-06		200	549.666	1,40E-08
211	423.467	1,29E-07		200		3,20E-08
231	479.533	>3,00E-06		200		1,70E-08
212	422.482	>1,00E-04		200		1,20E-08
212		>1,00E-05		201	496.560	3,50E-08
213	481.549	>1,00E-		201		6,80E-

		04				08
213		>1,00E-05		201		3,20E-08
232	452.508	>1,00E-04		201		1,10E-08
232		>3,00E-06		201		9,50E-08
233	353.377	2,00E-06		201		1,20E-07

Tabela 1 - Inibição de ROCK2

Composto (N° do Exemplo)	Peso molecular	IC ₅₀ (μM) (ROCK2)		Composto (N° do Exemplo)	Peso molecular	IC ₅₀ (μM) (ROCK2)
233		2,50E-06		201		5,10E-08
214	436.508	>1,00E-04		201		6,40E-08
214		>1,00E-05		258	492.572	2,55E-07
215	423.470	1,70E-05		258		1,82E-07
215		>1,00E-05		203	564.680	1,20E-08
234	468.507	>1,00E-04		203		1,20E-08
234		>3,00E-06		203		1,20E-08
235	575.660	>1,00E-04		203		9,50E-09
216	446.460	>1,00E-04		204	549.623	1,51E-07
236	647.724	>1,00E-04		204		1,06E-07

217	463.534	3,60E-05		204		6,70E-08
237	500.551	>1,00E-04		205	551.639	1,10E-08
237		>1,00E-04		205		1,20E-08
238	583.638	>1,00E-04		205		8,00E-09
238		>1,00E-04		205		1,30E-08
218	463.534	>1,00E-04		206	579.649	4,80E-08
218		>1,00E-04		206		6,40E-08
219	410.428	2,90E-06		207	526.586	6,10E-08
220	465.507	>1,00E-04		207		4,40E-08
221	423.470	4,90E-05		207		2,90E-08
239	367.403	>1,00E-04		209	594.707	1,60E-08
222	457.486	>1,00E-04		209		1,40E-08
222		>1,00E-04		210	608.733	1,80E-08
223	457.487	>1,00E-04		210		1,00E-08
223		8,30E-06		259	436.508	2,90E-08
224	451.523	5,30E-06		261	625.717	>3,00E-07
225	424.455	1,70E-		243	523.629	>3,00E-

		06				07
240	395.413	2,30E-05		243		4,00E-06
199	535.639	9,60E-09		262	526.586	2,40E-08
199		2,60E-08		265	466.534	6,50E-06
199		1,20E-08		265		7,30E-06
199		1,00E-08		267	353.377	3,90E-06

A atividade inibitória para cínase Rho foi determinada para exemplos de compostos da presente invenção. A inibição de cínase Rho pode ser analisada conforme descrito. Para cada um destes compostos, sua atividade inibitória para ROCK 1 e ROCK 2 foi determinada. As tabelas 2.1, 2.2, 2.3 e 2.4 a seguir mostra a inibição da cínase Rho, ROCK 1 e ROCK 2, pelos compostos da invenção que são baseados no Exemplo 82 e os compostos que são modificados na posição 6, na posição 7 ou nas posições 6 e 7 de compostos baseados no Exemplo 82. Os valores IC₅₀ (em μM) para cada um desses compostos mostram uma seletividade para inibição de ROCK2.

Tabela 2.1: Inibição de ROCK 1 e ROCK 2 com compostos da invenção com base no exemplo 82

Exemplo	IC ₅₀ para ROCK 1 (μM)	IC ₅₀ para ROCK 2 (μM)
272	>10	0,57
54	>10	0,15
55	>10	0,09
84	2,6	0,52

Tabela 2.2: Inibição de ROCK 1 e ROCK 2 com compostos da invenção baseados no exemplo 82 com modificações na posição

Exemplo	IC50 para ROCK 1 (μ M)	IC50 para ROCK 2 (μ M)
167	>3	0,06
160	>3	0,05

Tabela 2.3: Inibição de ROCK 1 e ROCK 2 com compostos da invenção baseados no exemplo 82 com modificações na posição

6

Exemplo	IC50 para ROCK 1 (μ M)	IC50 para ROCK 2 (μ M)
141	>1	0,04

Tabela 2,4: Inibição de ROCK 1 e ROCK 2 com compostos da invenção baseados no exemplo 82 com modificações na posição

7

Exemplo	IC50 para ROCK 1 (μ M)	IC50 para ROCK 2 (μ M)
263	>3	0,09

Inclusão para referência

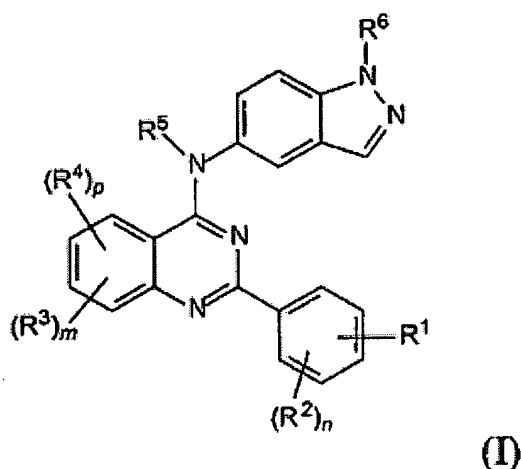
Todas as patentes e publicações citadas aqui foram incluídas para referência integralmente.

Equivalentes

Os especialistas na arte reconhecerão, ou serão capazes de determinar, usando nada mais do que experimento de rotina, muitos equivalentes das representações específicas da invenção descritas. Tais equivalentes devem estar incluídos nas reivindicações a seguir.

Reivindicações

1. Um composto de fórmula I:



ou seu sal ou hidrato aceitável farmacêuticamente, em que:

- 5 R^1 é selecionado do grupo que consiste em aril, $-(CH_2)_y-$, $NR^{13}R^{14}$, $-X-R^{12}$, $-O-(CH_2)_y-CO_2R^{12}$, $-O-(CH_2)_y-C(=O)NR^{13}R^{14}$, $-O-(CH_2)_y$ -heteroaril, $-O-(CH_2)_y$ -cicloalquil, $-O-C(=O)-(CH_2)_y-$, $NR^{13}R^{14}$, $-O-(CH_2)_z-NR^{13}R^{14}$, $-NH-C(=O)-(CH_2)_y-NR^{13}R^{14}$, $-NH-C(=O)-X-R^{15}$, $-NH-(CH_2)_y-NR^{13}R^{14}$;
- 10 R^{12} é selecionado do grupo que consiste em C_1-C_6 alquil, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-NR^{16}R^{17}$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-C(=O)NR^{16}R^{17}$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, aril, aralquil, heteroaril, C_3-C_7 cicloalquil, uma árvore de anel heterocíclico de três a
- 15 doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um que pode ser substituído em um ou mais átomos de carbono por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoro alquil;
- 20 R^{13} e R^{14} são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C_1-C_8 alquil, C_2-C_8 alquenil, C_2-C_8 alquinil, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-NR^{16}R^{17}$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-C(=O)NR^{16}R^{17}$, aril, aralquil, heteroaril, C_3-C_7 cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze
- 25 membros que contém até 3 heteroátomos, cada um pode ser substituído por 1 a 3 substituintes selecionados

independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₃-C₇ cicloalquil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

ou R¹³ e R¹⁴ podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, C₃-C₇ cicloalquil, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

10 X é selecionado de uma ligação co-valente, O, NH, e C₁-C₆ alquil;

R¹⁵ é selecionado do grupo que consiste em H, aril, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil,

ou R¹⁵ é selecionado de -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR¹⁶R¹⁷, -CO₂R¹⁸, -O-(CH₂)_x-CO₂R¹⁸ e -C(O)NR¹⁶R¹⁷; R¹⁶ e R¹⁷ selecionados independentemente do grupo que

consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₁-C₈ alquínil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico com três a doze membros, contendo até 3 heteroátomos, cada um pode ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados de maneira independente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil; ou R¹⁶ e R¹⁷ podem ser usados juntos em um

30 anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos que pode ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados de maneira independente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

- R^{18} é selecionado do grupo que consiste em H, aril, aralquil, heteroaril, C_1-C_6 alquil, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-NR^{16}R^{17}$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, sendo que cada um pode ser
- 5 opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoroalquil;
- x é selecionado de 0 a 6;
- y é selecionado de 0 a 6;
- 10 z é selecionado de 2 a 6;
- cada R^2 é selecionado independentemente do grupo que consiste em alquil inferior, CN, halo, hidróxi, alcóxi inferior, amino e perfluoro alquil inferior;
- cada R^3 é selecionado independentemente do grupo que
- 15 consiste em alquil inferior, CN, halo, hidróxi, alcóxi inferior, amino e perfluoro alquil inferior;
- R^4 é selecionado de $-(CH_2)_a-NR^{43}R^{44}$, $-Y-R^{42}$, $-O-(CH_2)_a-CO_2R^{42}$, $-O-(CH_2)_a-C(=O)NR^{43}R^{44}$, $-O-(CH_2)_a$ -heteroaryl, $-O-(CH_2)_a$ -cycloalkyl, $-O-C(=O)-(CH_2)_a-NR^{43}R^{44}$, $-O-(CH_2)_c-NR^{43}R^{44}$, $-NH-C(=O)-(CH_2)_a-NR^{43}R^{44}$, $-NH-C(=O)-Y-R^{45}$, $-NH-C(=O)-(CH_2)_a-NR^{43}R^{44}$;
- 20 R^{42} é selecionado do grupo que consiste em C_1-C_6 alquil, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-NR^{46}R^{47}$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-C(=O)NR^{46}R^{47}$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, sendo que cada um pode ser opcionalmente substituído
- 25 em um ou mais átomos de carbono por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoro alquil;
- R^{43} e R^{44} são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C_1-C_8 alquil, C_2-C_8 alquenil, C_1-C_8 alquinil, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-NR^{46}R^{47}$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-C(=O)NR^{46}R^{47}$, aril, aralquil, heteroaril, C_3-C_7 cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, sendo que cada um pode ser
- 30 opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes

selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₃-C₇ cicloalquil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

ou R⁴³ e R⁴⁴ podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

Y é selecionado de uma ligação co-valente, O, NH, e C₁-C₆ alquil;

R⁴⁵ é selecionado do grupo que consiste em H, aril -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR¹⁶R¹⁷, -CO₂R¹⁸, -O-(CH₂)_b-CO₂R¹⁸ e -C(=O)NR⁴⁶R⁴⁷;

R⁴⁶ e R⁴⁷ são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₁-C₈ alquinil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

ou R⁴⁶ e R⁴⁷ podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

R⁴⁸ é selecionado do grupo que consiste em H, aril, aralquil, heteroaril, C₁-C₆ alquil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR⁴⁶R⁴⁷, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), sendo que cada um pode ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes

selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoroalquil;

a é selecionado de 0 a 6;

b é selecionado de 0 a 6;

5 c é selecionado de 2 a 6;

R⁵ é selecionado do grupo que consiste em H, C₁-C₆ alquil, -
(CH₂)_d-C(=O)-NR⁵³R⁵⁴ -C(=O)-(CH₂)_d-NR⁵³R⁵⁴, -C(=O)-X-R⁵⁵ e -
C(=O)-(CH₂)_d-NR⁵³R⁵⁴;

10 R⁵³ e R⁵⁴ são selecionados independentemente do grupo que
consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₂-C₈ alquinil,
-(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR⁵⁶R⁵⁷, -
(C₁-C₆ alquil)-C(=O)NR⁵⁶R⁵⁷, aril, aralquil, heteroaril, C₃-
C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze
15 membros que contém até 3 heteroátomos, cada um pode ser
substituído por 1 a 3 substituintes selecionados
independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil,
C₃-C₇ cicloalquil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-
C₃ perfluoro alquil;

ou R⁵³ e R⁵⁴ podem ser usados juntos de um anel
20 heterocíclico com três a doze membros com até 3
heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3
substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆
alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, C₃-C₇ cicloalquil,
oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

25 R⁵⁵ é selecionado do grupo que consiste em H, aril, -(C₁-C₆
alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR⁵⁶R⁵⁷, -CO₂R⁵⁸, -O-
(CH₂)_e-CO₂R⁵⁸ e -C(=O)NR⁵⁶R⁵⁷,

R⁵⁶ e R⁵⁷ são selecionados independentemente do grupo que
consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₁-C₈ alquinil,-
30 (C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), aril, aralquil, heteroaril,
C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze
membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser
opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes
selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆,

alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

ou R⁵⁶ e R⁵⁷ podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

R⁵⁸ é selecionado do grupo que consiste em H, aril, aralquil, heteroaril, C₁-C₆ alquil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR⁵⁶R⁵⁷, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), sendo que cada um pode ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoroalquil;

d é selecionado de 0 a 6;

e é selecionado de 0 a 6;

R⁶ é selecionado do grupo que consiste em H, C₁-C₆ alquil, -(CH₂)_r-C(=O)-NR⁶³R⁶⁴, -C(=O)-(CH₂)_r-NR⁶³R⁶⁴, -C(=O)-X-R⁶⁵ e -C(=O)-(CH₂)_r-NR⁶³R⁶⁴;

R⁶³ e R⁶⁴ são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₂-C₈ alquinil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR⁶⁶R⁶⁷, -(C₁-C₆ alquil)-C(=O)NR⁶⁶R⁶⁷, aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, sendo que cada um pode ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₃-C₇ cicloalquil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

ou R⁶³ e R⁶⁴ podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆

alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, C₃-C₇ cicloalquil, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

R⁶⁵ é selecionado do grupo que consiste em H, aril, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR⁶⁶R⁶⁷, -CO₂R⁶⁸, -O-

5 (CH₂)_s-CO₂R⁶⁸ e -C(=O)NR⁶⁶R⁶⁷,

R⁶⁶ e R⁶⁷ são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₁-C₈ alquinil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze

10 membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

15 ou R⁶⁶ e R⁶⁷ podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

20 R⁶⁸ é selecionado do grupo que consiste em H, aril, aralquil, heteroaril, C₁-C₆ alquil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR⁶⁶R⁶⁷, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), sendo que cada um pode ser
25 opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoroalquil;

r é selecionado de 0 a 6;

s é selecionado de 0 a 6;

30 n é selecionado de 0 a 4;

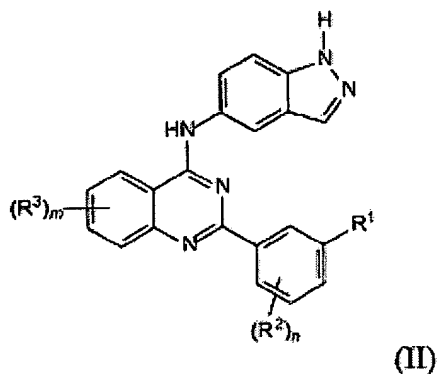
m é selecionado de 0 a 3; e

p é selecionado de 0 e 1.

2. O composto da fórmula I, caracterizado por R⁴ e R⁵ serem selecionados independentemente de H e alquil.

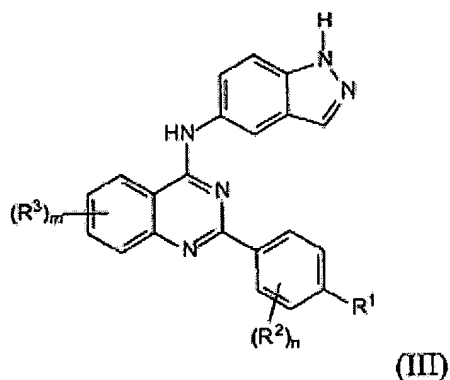
3. O composto da fórmula I, caracterizado por R^4 e R^5 serem H.

4. O composto da fórmula I, com a fórmula II:



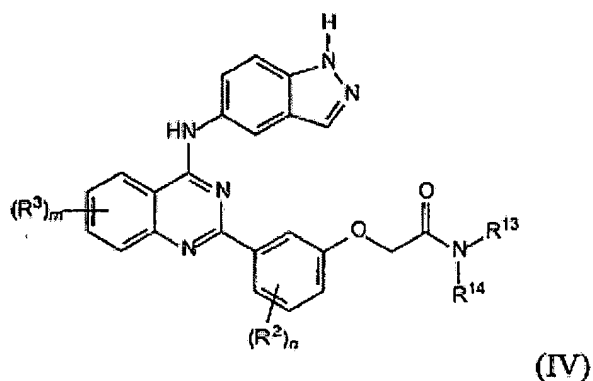
5 ou seu sal ou hidrato aceitável farmaceuticamente, em que R^1 , R^2 , R^3 , n e m são de acordo com o composto da fórmula I.

5. O composto da fórmula I, com a fórmula III:



10 ou seu sal ou hidrato aceitável farmaceuticamente, em que R^1 , R^2 , R^3 , n e m são de acordo com o composto da fórmula I.

6. O composto da fórmula I, com a fórmula II,



ou seu sal ou hidrato aceitável farmaceuticamente, em que:
 R^{13} e R^{14} são selecionados independentemente do grupo que
 15 consiste em H, C_1 - C_8 alquil, C_2 - C_8 alquenil, C_2 - C_8 alquinil,

$-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-NR^{16}R^{17}$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-C(=O)NR^{16}R^{17}$, aril, aralquil, heteroaril, C_3-C_7 cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um pode ser substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 , alquenil, C_3-C_7 cicloalquil, C_1-C_6 alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoro alquil;

ou R^{13} e R^{14} podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 , alquenil, C_1-C_6 alcóxi, C_3-C_7 cicloalquil, oxo, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoro alquil;

X é selecionado de uma ligação co-valente, O, NH, e C_1-C_6 alquil;

R^{16} e R^{17} são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C_1-C_8 alquil, C_2-C_8 alquenil, C_1-C_8 alquinil, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, aril, aralquil, heteroaril, C_3-C_7 cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 , alquenil, C_1-C_6 alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoro alquil;

ou R^{16} e R^{17} podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 , alquenil, C_1-C_6 alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoro alquil;

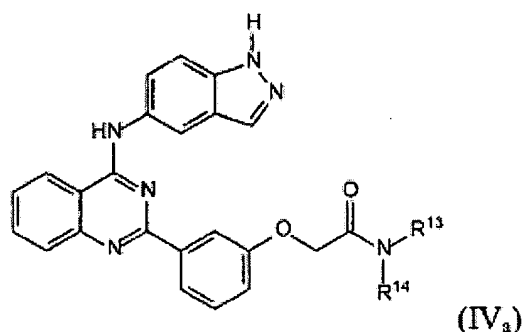
cada R^2 é selecionado independentemente do grupo que consiste em alquil inferior, CN, halo, hidróxi, alcóxi inferior, amino e perfluoro alquil inferior;

cada R^3 é selecionado independentemente do grupo que consiste em alquil inferior, CN, halo, hidróxi, alcóxi inferior, amino e perfluoro alquil inferior;

n é selecionado de 0 a 4; e

5 m é selecionado de 0 a 3.

7. O composto da fórmula I, com a fórmula IV_a:



ou seu sal ou hidrato aceitável farmacêuticamente, em que:

10 R^{13} e R^{14} são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₂-C₈ alquinil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR¹⁶R¹⁷, -(C₁-C₆ alquil)-C(=O)NR¹⁶R¹⁷, aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três ou doze membros que contém até 3 heteroátomos, sendo que cada um pode ser

15 opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₃-C₇ cicloalquil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

ou R^{13} e R^{14} podem ser usados juntos de um anel

20 heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

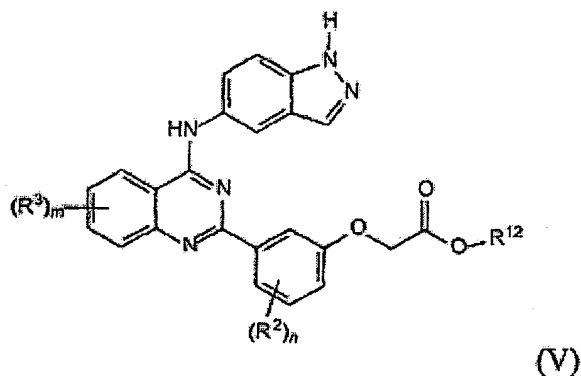
25 R^{16} e R^{17} são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₁-C₈ alquinil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze

membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃

5 perfluoro alquil;

ou R¹⁶ e R¹⁷ podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil.

8. O composto da fórmula I, com a fórmula V:



ou seu sal ou hidrato aceitável farmacêuticamente, em que:

15 R¹² é selecionado do grupo que consiste em C₁-C₆ alquil, - (C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR¹⁶R¹⁷, - (C₁-C₆ alquil)-C(=O)NR¹⁶R¹⁷, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, uma árvore de anel heterocíclico de três a

20 doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um que pode ser substituído em um ou mais átomos de carbono por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

25 cada R² é selecionado independentemente do grupo que consiste em alquil inferior, CN, halo, hidróxi, alcóxi inferior, amino e perfluoro alquil inferior;

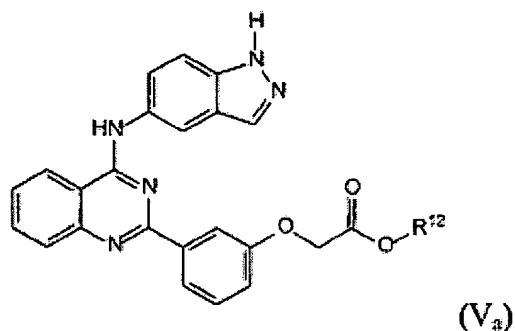
cada R³ é selecionado independentemente do grupo que

consiste em alquil inferior, CN, halo, hidróxi, alcóxi inferior, amino e perfluoro alquil inferior;

n é selecionado de 0 a 4; e

m é selecionado de 0 a 3.

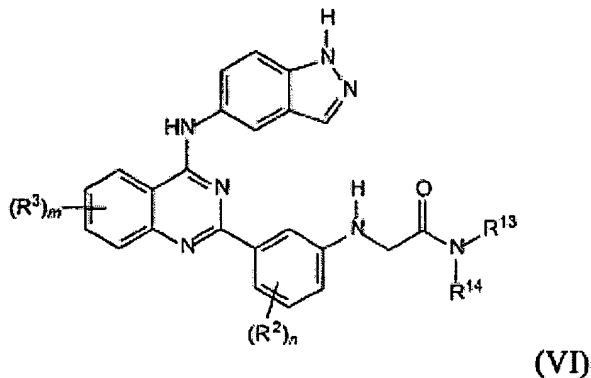
5 9. O composto da fórmula I, com a fórmula V_a:



ou seu sal ou hidrato aceitável farmacêuticamente, em que:

R¹² é selecionado do grupo que consiste em C₁-C₆ alquil, -
 (C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR¹⁶R¹⁷, -
 10 (C₁-C₆ alquil)-C(=O)NR¹⁶R¹⁷, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil)-
 O-(C₁-C₆ alquil), aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇
 cicloalquil, uma árvore de anel heterocíclico de três a
 doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um que
 pode ser substituído em um ou mais átomos de carbono por 1
 15 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo,
 C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro
 alquil.

10. O composto da fórmula I, com a fórmula VI:



20 ou seu sal ou hidrato aceitável farmacêuticamente, em que:
 R¹³ e R¹⁴ são selecionados independentemente do grupo que
 consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₂-C₈ alquinil,

-(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR¹⁶R¹⁷, -(C₁-C₆ alquil)-C(=O)NR¹⁶R¹⁷, aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um pode ser substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₃-C₇ cicloalquil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

ou R¹³ e R¹⁴ podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, C₃-C₇ cicloalquil, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

R¹⁶ e R¹⁷ são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₁-C₈ alquinil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

ou R¹⁶ e R¹⁷ podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

cada R² é selecionado independentemente do grupo que consiste em alquil inferior, CN, halo, hidróxi, alcóxi inferior, amino e perfluoro alquil inferior;

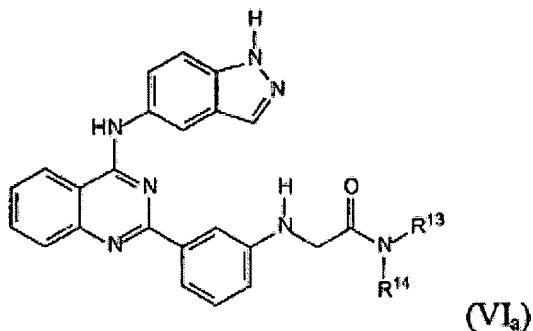
cada R³ é selecionado independentemente do grupo que consiste em alquil inferior, CN, halo, hidróxi, alcóxi

inferior, amino e perfluoro alquil inferior;

n é selecionado de 0 a 4; e

m é selecionado de 0 a 3.

11. O composto da fórmula I, com a fórmula VI_a:



5

ou seu sal ou hidrato aceitável farmaceuticamente, em que:

R¹³ e R¹⁴ são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₂-C₈ alquinil,

10 -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR¹⁶R¹⁷, -(C₁-C₆ alquil)-C(=O)NR¹⁶R¹⁷, aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um pode ser substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil,

15 C₃-C₇ cicloalquil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

ou R¹³ e R¹⁴ podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3

20 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, C₃-C₇ cicloalquil, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

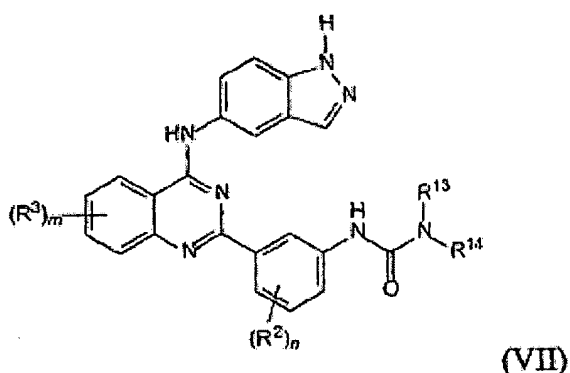
R¹⁶ e R¹⁷ são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₁-C₈ alquinil,-

25 (C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, sendo que cada um pode ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆,

alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

ou R¹⁶ e R¹⁷ podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil.

12. O composto da fórmula I, com a fórmula VII:



ou seu sal ou hidrato aceitável farmacêuticamente, em que:

R¹³ e R¹⁴ são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₂-C₈ alquinil, -

(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR¹⁶R¹⁷, -(C₁-C₆ alquil)-C(=O)NR¹⁶R¹⁷, aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três ou doze membros que contém até 3 heteroátomos, sendo que cada um pode ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₃-C₇ cicloalquil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

ou R¹³ e R¹⁴ podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

R¹⁶ e R¹⁷ são selecionados independentemente do grupo que

consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₁-C₈ alquinil, -
 (C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), aril, aralquil, heteroaril,
 C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze
 5 membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser
 opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes
 selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆,
 alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃
 perfluoro alquil;

ou R¹⁶ e R¹⁷ podem ser usados juntos de um anel
 10 heterocíclico com três a doze membros com até 3
 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3
 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆
 alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino,
 ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

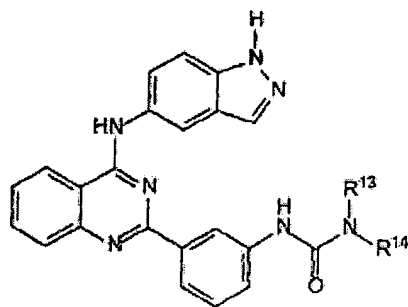
15 cada R² é selecionado independentemente do grupo que
 consiste em alquil inferior, CN, halo, hidróxi, alcóxi
 inferior, amino e perfluoro alquil inferior;

cada R³ é selecionado independentemente do grupo que
 consiste em alquil inferior, CN, halo, hidróxi, alcóxi
 20 inferior, amino e perfluoro alquil inferior;

n é selecionado de 0 a 4; e

m é selecionado de 0 a 3.

13. O composto da fórmula I, com a fórmula VII_a:



(VII_a)

25 ou seu sal ou hidrato aceitável farmaceuticamente, em que:
 R¹³ e R¹⁴ são selecionados independentemente do grupo que
 consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₂-C₈ alquinil, -
 (C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR¹⁶R¹⁷, -(C₁-C₆
 alquil)-C(=O)NR¹⁶R¹⁷, aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇

cicloalquil, um anel heterocíclico de três ou doze membros que contém até 3 heteroátomos, sendo que cada um pode ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆,
 5 alquenil, C₃-C₇ cicloalquil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

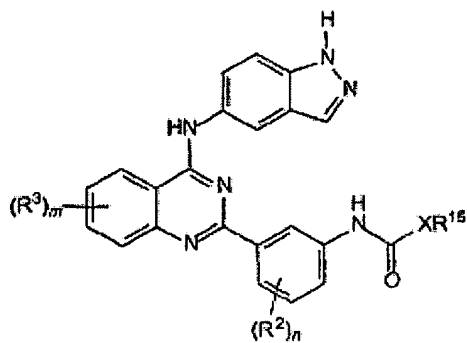
ou R¹³ e R¹⁴ podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3
 10 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

R¹⁶ e R¹⁷ são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₁-C₈ alquinil,-

15 (C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆,
 20 alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

ou R¹⁶ e R¹⁷ podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3
 25 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil.

14. O composto da fórmula I, com a fórmula VIII:



ou seu sal ou hidrato aceitável farmacêuticamente, em que:
X é selecionado de uma ligação co-valente, O, NH, e C₁-C₆ alquil;

- 5 R¹⁵ é selecionado do grupo que consiste em H, aril, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano
10 e C₁-C₃ perfluoro alquil,

ou R¹⁵ é selecionado de -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR¹⁶R¹⁷, -CO₂R¹⁸, -O-(CH₂)_x-CO₂R¹⁸ e -C(=O)NR¹⁶R¹⁷;

- 15 R¹⁶ e R¹⁷ são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₁-C₈ alquinil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser
20 opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

- ou R¹⁶ e R¹⁷ podem ser usados juntos de um anel
25 heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino,

ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

R¹⁸ é selecionado do grupo que consiste em H, aril, aralquil, heteroaril, C₁-C₆ alquil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR¹⁶R¹⁷, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), sendo que cada um pode ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoroalquil;

x é selecionado de 0 a 6,

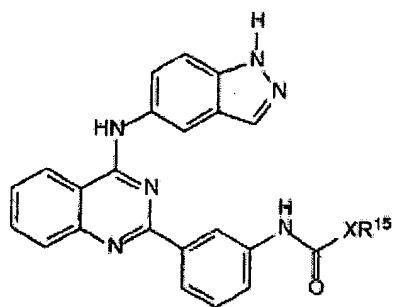
10 cada R² é selecionado independentemente do grupo que consiste em alquil inferior, CN, halo, hidróxi, alcóxi inferior, amino e perfluoro alquil inferior;

cada R³ é selecionado independentemente do grupo que consiste em alquil inferior, CN, halo, hidróxi, alcóxi inferior, amino e perfluoro alquil inferior;

n é selecionado de 0 a 4; e

m é selecionado de 0 a 3.

15. O composto da fórmula I, com a fórmula VIII_a:



(VIII_a)

20 ou seu sal ou hidrato aceitável farmaceuticamente, em que:
X é selecionado de uma ligação co-valente, O, NH, e C₁-C₆ alquil;

R¹⁵ é selecionado do grupo que consiste em H, aril, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de 25 três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil,

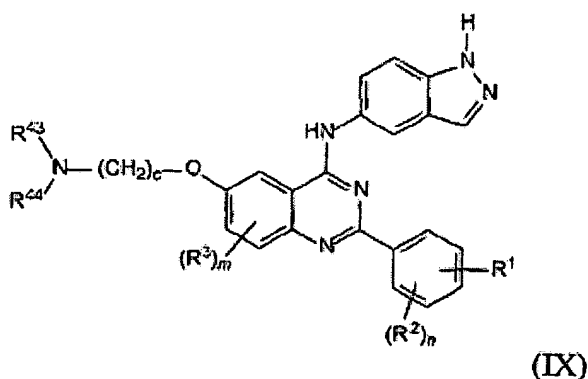
ou R^{15} é selecionado de $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-NR^{16}R^{17}$, $-CO_2R^{18}$, $-O-(CH_2)_x-CO_2R^{18}$ e $-C(=O)NR^{16}R^{17}$;

R^{16} e R^{17} são selecionados independentemente do grupo que
 5 consiste em H, C_1-C_8 alquil, C_2-C_8 alquenil, C_1-C_8 alquinil, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, aril, aralquil, heteroaril, C_3-C_7 cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser
 10 opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 , alquenil, C_1-C_6 alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoro alquil;

ou R^{16} e R^{17} podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3
 15 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 , alquenil, C_1-C_6 alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoro alquil;

R^{18} é selecionado do grupo que consiste em H, aril,
 20 aralquil, heteroaril, C_1-C_6 alquil, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-NR^{16}R^{17}$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, sendo que cada um pode ser
 25 opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoroalquil; e
 x é selecionado de 0 a 6.

16. O composto da fórmula I, com a fórmula IX:



ou seu sal ou hidrato aceitável farmacêuticamente, em que:

R^1 é selecionado do grupo que consiste em aril, $-(CH_2)_y-$
 $NR^{13}R^{14}$, $-X-R^{12}$, $-O-(CH_2)_y-CO_2R^{12}$, $-O-(CH_2)_y-C(=O)NR^{13}R^{14}$, $-O-(CH_2)_y-$
 5 heteroaril , $-O-(CH_2)_y-\text{cicloalquil}$, $-O-C(O)-(CH_2)_y-NR^{13}R^{14}$, $-O-(CH_2)_y-$
 $NR^{13}R^{14}$, $-NH-C(=O)-(CH_2)_y-NR^{13}R^{14}$, $-NH-CO=O-X-R^{15}$, $-NH-$
 $(CH_2)_y-NR^{13}R^{14}$;

R^{12} é selecionado do grupo que consiste em C_1-C_6 alquil, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-NR^{16}R^{17}$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-C(=O)NR^{16}R^{17}$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, aril, aralquil, heteroaril, C_3-C_7 cicloalquil, um
 10 anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, sendo que cada um pode ser opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono por 1 a 3
 15 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoro alquil;

R^{13} e R^{14} são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C_1-C_8 alquil, C_2-C_8 alquenil, C_2-C_8 alquinil, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-NR^{16}R^{17}$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-C(=O)NR^{16}R^{17}$, aril, aralquil, heteroaril, C_3-C_7
 20 cicloalquil, um anel heterocíclico de três ou doze membros que contém até 3 heteroátomos, sendo que cada um pode ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 ,
 25 alquenil, C_3-C_7 cicloalquil, C_1-C_6 alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoro alquil;

ou R^{13} e R^{14} podem ser usados juntos de um anel

heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

X é selecionado de uma ligação co-valente, O, NH, e C₁-C₆ alquil;

R¹⁵ é selecionado do grupo que consiste em H, aril, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil,

ou R¹⁵ é selecionado de -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR¹⁶R¹⁷, -CO₂R¹⁸, -O-(CH₂)_x-CO₂R¹⁸ e -C(=O)NR¹⁶R¹⁷;

R¹⁶ e R¹⁷ são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₁-C₈ alquínil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

ou R¹⁶ e R¹⁷ podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

R¹⁸ é selecionado do grupo que consiste em H, aril, aralquil, heteroaril, C₁-C₆ alquil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆

alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR¹⁶R¹⁷, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), sendo que cada um pode ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alcóxi, 5 hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoroalquil;

x é selecionado de 0 a 6;

y é selecionado de 0 a 6;

z é selecionado de 2 a 6;

cada R² é selecionado independentemente do grupo que 10 consiste em alquil inferior, CN, halo, hidróxi, alcóxi inferior, amino e perfluoro alquil inferior;

cada R³ é selecionado independentemente do grupo que consiste em alquil inferior, CN, halo, hidróxi, alcóxi inferior, amino e perfluoro alquil inferior;

15 R⁴³ e R⁴⁴ são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₁-C₈ alquinil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR⁴⁶R⁴⁷, -(C₁-C₆ alquil)-C(=O)NR⁴⁶R⁴⁷, aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros 20 que contém até 3 heteroátomos, sendo que cada um pode ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₃-C₇ cicloalquil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

25 ou R⁴³ e R⁴⁴ podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino, 30 ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

R⁴⁶ e R⁴⁷ são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₁-C₈ alquinil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze

membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser
opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes
selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆,
alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃
perfluoro alquil;

ou R⁴⁶ e R⁴⁷ podem ser usados juntos de um anel
heterocíclico com três a doze membros com até 3
heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3
substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆
alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino,
ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

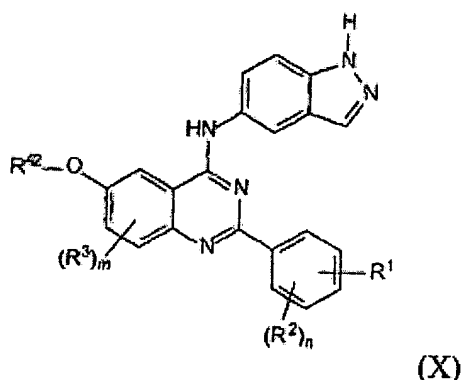
R⁴⁸ é selecionado do grupo que consiste em H, aril,
aralquil, heteroaril, C₁-C₆ alquil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆
alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR⁴⁶R⁴⁷, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆
alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), sendo que cada um pode ser
opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes
selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alcóxi,
hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoroalquil;

c é selecionado de 2 a 6;

n é selecionado de 0 a 4; e

m é selecionado de 0 a 3.

17. O composto da fórmula I, com a fórmula X:



ou seu sal ou hidrato aceitável farmaceuticamente, em que:

R¹ é selecionado do grupo que consiste em aril, -(CH₂)_y-
NR¹³R¹⁴, -X-R¹², -O-(CH₂)_y-CO₂R¹², -O-(CH₂)_y-C(=O)NR¹³R¹⁴, -O-(CH₂)_y-heteroaril, -O-(CH₂)_y-cicloalquil, -O-C(=O)-(CH₂)_y-NR¹³R¹⁴, -

$O-(CH_2)_2-NR^{13}R^{14}, -NH-C(=O)-(CH_2)_y-NR^{13}R^{14}, -NH-C(=O)-X-R^{15}, -NH-(CH_2)_y-NR^{13}R^{14};$

R^{12} é selecionado do grupo que consiste em C_1-C_6 alquil, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-NR^{16}R^{17}$,
 5 $(C_1-C_6 \text{ alquil})-C(=O)NR^{16}R^{17}$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, aril, aralquil, heteroaril, C_3-C_7 cicloalquil, uma árvore de anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um que pode ser substituído em um ou mais átomos de carbono por 1
 10 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoro alquil;

R^{13} e R^{14} são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C_1-C_8 alquil, C_2-C_8 alquenil, C_2-C_8 alquinil,
 15 $(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-NR^{16}R^{17}$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-C(=O)NR^{16}R^{17}$, aril, aralquil, heteroaril, C_3-C_7 cicloalquil, um anel heterocíclico de três ou doze membros que contém até 3 heteroátomos, sendo que cada um pode ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes
 20 selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 , alquenil, C_3-C_7 cicloalquil, C_1-C_6 alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoro alquil;

ou R^{13} e R^{14} podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3
 25 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 , alquenil, C_1-C_6 alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoro alquil;

X é selecionado de uma ligação co-valente, O, NH, e C_1-C_6
 30 alquil;

R^{15} é selecionado do grupo que consiste em H, aril, heteroaril, C_3-C_7 cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser opcionalmente substituído por 1 a 3

substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil,

ou R¹⁵ é selecionado de -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -
 5 (C₁-C₆ alquil)-NR¹⁶R¹⁷, -CO₂R¹⁸, -O-(CH₂)_x-CO₂R¹⁸ e -
 C(=O)NR¹⁶R¹⁷;

R¹⁶ e R¹⁷ são selecionados independentemente do grupo que
 consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₁-C₈ alquinil, -
 (C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), aril, aralquil, heteroaril,
 10 C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze
 membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser
 opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes
 selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆,
 alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃
 15 perfluoro alquil;

ou R¹⁶ e R¹⁷ podem ser usados juntos de um anel
 heterocíclico com três a doze membros com até 3
 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3
 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆
 20 alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino,
 ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

R¹⁸ é selecionado do grupo que consiste em H, aril,
 aralquil, heteroaril, C₁-C₆ alquil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆
 alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR¹⁶R¹⁷, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆
 25 alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), sendo que cada um pode ser
 opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes
 selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alcóxi,
 hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoroalquil;

x é selecionado de 0 a 6;

30 y é selecionado de 0 a 6;

z é selecionado de 2 a 6;

cada R² é selecionado independentemente do grupo que
 consiste em alquil inferior, CN, halo, hidróxi, alcóxi
 inferior, amino e perfluoro alquil inferior;

cada R^3 é selecionado independentemente do grupo que consiste em alquil inferior, CN, halo, hidróxi, alcóxi inferior, amino e perfluoro alquil inferior;

R^{42} é selecionado do grupo que consiste em C_1-C_6 alquil, -
 5 $(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-NR^{46}R^{47}$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-C(=O)NR^{46}R^{47}$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, sendo que cada um pode ser opcionalmente substituí em um ou mais átomos de carbono por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoro alquil;
 10

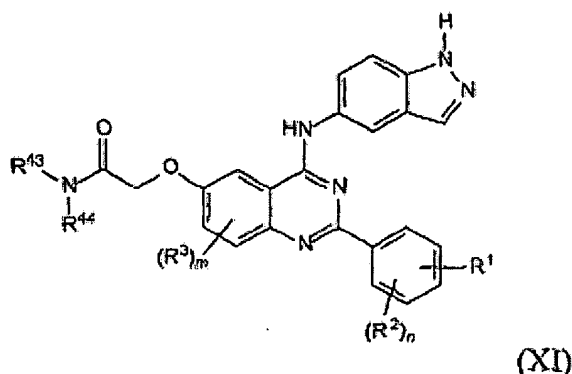
R^{46} e R^{47} são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C_1-C_8 alquil, C_2-C_8 alquenil, C_1-C_8 alquinil, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, aril, aralquil, heteroaril, C_3-C_7 cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze
 15 membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 , alquenil, C_1-C_6 alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoro alquil;

ou R^{46} e R^{47} podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 , alquenil, C_1-C_6 alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoro alquil;
 20

n é selecionado de 0 a 4; e

m é selecionado de 0 a 3.

18. O composto da fórmula I, com a fórmula XI:



ou seu sal ou hidrato aceitável farmacêuticamente, em que:

R^1 é selecionado do grupo que consiste em aril, $-(CH_2)_y-$, $NR^{13}R^{14}$, $-X-R^{12}$, $-O-(CH_2)_y-CO_2R^{12}$, $-O-(CH_2)_y-C(=O)NR^{13}R^{14}$, $-O-$

5 $(CH_2)_y$ -heteroaril, $-O-(CH_2)_y$ -cicloalquil, $-O-C(=O)-(CH_2)_y-$, $NR^{13}R^{14}$, $-O-(CH_2)_z-NR^{13}R^{14}$, $-NH-C(=O)-(CH_2)_y-NR^{13}R^{14}$, $-NH-C(=O)-X-$, R^{15} , $-NH-(CH_2)_y-NR^{13}R^{14}$;

R^{12} é selecionado do grupo que consiste em C_1-C_6 alquil, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-NR^{16}R^{17}$, $-(C_1-C_6$
 10 $\text{alquil})-C(=O)NR^{16}R^{17}$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6$
 $\text{alquil})$, aril, aralquil, heteroaril, C_3-C_7 cicloalquil, um
 anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3
 heteroátomos, sendo que cada um pode ser opcionalmente
 substituído em um ou mais átomos de carbono por 1 a 3
 15 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1-C_6
 alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoro alquil;

R^{13} e R^{14} são selecionados independentemente do grupo que
 consiste em H, C_1-C_8 alquil, C_2-C_8 alquenil, C_2-C_8 alquinil, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-NR^{16}R^{17}$, $-(C_1-C_6$
 20 $\text{alquil})-C(=O)NR^{16}R^{17}$, aril, aralquil, heteroaril, C_3-C_7
 cicloalquil, um anel heterocíclico de três ou doze membros
 que contém até 3 heteroátomos, sendo que cada um pode ser
 opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes
 selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 ,
 25 alquenil, C_3-C_7 cicloalquil, C_1-C_6 alcóxi, hidróxi, amino,
 ciano e C_1-C_3 perfluoro alquil;

ou R^{13} e R^{14} podem ser usados juntos de um anel

heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alqueneil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

X é selecionado de uma ligação co-valente, O, NH, e C₁-C₆ alquil;

R¹⁵ é selecionado do grupo que consiste em H, aril, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alqueneil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil,

ou R¹⁵ é selecionado de -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR¹⁶R¹⁷, -CO₂R¹⁸, -O-(CH₂)_x-CO₂R¹⁸ e -C(=O)NR¹⁶R¹⁷;

R¹⁶ e R¹⁷ são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alqueneil, C₁-C₈ alquênil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alqueneil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

ou R¹⁶ e R¹⁷ podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alqueneil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

R¹⁸ é selecionado do grupo que consiste em H, aril, aralquil, heteroaril, C₁-C₆ alquil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆

alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR¹⁶R¹⁷, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), sendo que cada um pode ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoroalquil;

5 x é selecionado de 0 a 6;
 y é selecionado de 0 a 6;
 z é selecionado de 2 a 6;

cada R² é selecionado independentemente do grupo que
 10 consiste em alquil inferior, CN, halo, hidróxi, alcóxi inferior, amino e perfluoro alquil inferior;

cada R³ é selecionado independentemente do grupo que consiste em alquil inferior, CN, halo, hidróxi, alcóxi inferior, amino e perfluoro alquil inferior;

15 R⁴³ e R⁴⁴ são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₁-C₈ alquinil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR⁴⁶R⁴⁷, -(C₁-C₆ alquil)-C(=O)NR⁴⁶R⁴⁷, aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros

20 que contém até 3 heteroátomos, sendo que cada um pode ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₃-C₇ cicloalquil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

25 ou R⁴³ e R⁴⁴ podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

30 R⁴⁶ e R⁴⁷ são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₁-C₈ alquinil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze

membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser
 opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes
 selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆,
 alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃
 5 perfluoro alquil;

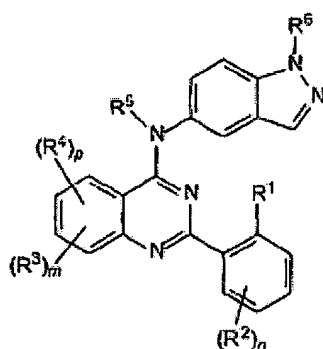
ou R⁴⁶ e R⁴⁷ podem ser usados juntos de um anel
 heterocíclico com três a doze membros com até 3
 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3
 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆
 10 alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino,
 ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

R⁴⁸ é selecionado do grupo que consiste em H, aril,
 aralquil, heteroaril, C₁-C₆ alquil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆
 alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR⁴⁶R⁴⁷, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆
 15 alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), sendo que cada um pode ser
 opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes
 selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alcóxi,
 hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoroalquil;

n é selecionado de 0 a 4; e

20 m é selecionado de 0 a 3.

19. O composto da fórmula I, com a fórmula XII:



XII

ou seu sal ou hidrato aceitável farmaceuticamente, em que:

R¹ é selecionado do grupo que consiste em aril, -(CH₂)_y-
 25 NR¹³R¹⁴, -X-R¹², -O-(CH₂)_y-CO₂R¹², -O-(CH₂)_y-C(=O)NR¹³R¹⁴, -O-
 (CH₂)_y-heteroaril, -O-(CH₂)_y-cicloalquil, -O-C(=O)-(CH₂)_y-
 NR¹³R¹⁴, -O-(CH₂)_z-NR¹³R¹⁴, -NH-C(=O)-(CH₂)_y-NR¹³R¹⁴, -NH-C(=O)-X-

R^{15} , $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_y-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$;

R^{12} é selecionado do grupo que consiste em $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})$, aril, aralquil, heteroaril, $\text{C}_3\text{-C}_7$ cicloalquil, um
 5 anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, sendo que cada um pode ser opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, $\text{C}_1\text{-C}_6$
 10 alcóxi, hidróxi, amino, ciano e $\text{C}_1\text{-C}_3$ perfluoro alquil;

R^{13} e R^{14} são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquil, $\text{C}_2\text{-C}_8$ alquenil, $\text{C}_2\text{-C}_8$ alquinil, $-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, aril, aralquil, heteroaril, $\text{C}_3\text{-C}_7$
 15 cicloalquil, um anel heterocíclico de três ou doze membros que contém até 3 heteroátomos, sendo que cada um pode ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquenil, $\text{C}_3\text{-C}_7$ cicloalquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e $\text{C}_1\text{-C}_3$ perfluoro alquil;

ou R^{13} e R^{14} podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, $\text{C}_1\text{-C}_6$
 25 alquil, $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquenil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi, $\text{C}_3\text{-C}_7$ cicloalquil, oxo, hidróxi, amino, ciano e $\text{C}_1\text{-C}_3$ perfluoro alquil;

X é selecionado de uma ligação co-valente, O, NH, e $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil;

R^{15} é selecionado do grupo que consiste em H, aril, heteroaril, $\text{C}_3\text{-C}_7$ cicloalquil, um anel heterocíclico de
 30 três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquenil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi, hidróxi, amino, ciano

e C₁- C₃ perfluoro alquil,

ou R¹⁵ é selecionado de -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR¹⁶R¹⁷, -CO₂R¹⁸, -O-(CH₂)_x-CO₂R¹⁸ e -C(=O)NR¹⁶R¹⁷;

5 R¹⁶ e R¹⁷ são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₁-C₈ alquinil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser
10 opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

ou R¹⁶ e R¹⁷ podem ser usados juntos de um anel
15 heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

20 R¹⁸ é selecionado do grupo que consiste em H, aril, aralquil, heteroaril, C₁-C₆ alquil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR¹⁶R¹⁷, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), sendo que cada um pode ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes
25 selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoroalquil;

x é selecionado de 0 a 6;

y é selecionado de 0 a 6;

z é selecionado de 2 a 6;

30 cada R² é selecionado independentemente do grupo que consiste em alquil inferior, CN, halo, hidróxi, alcóxi inferior, amino e perfluoro alquil inferior;

cada R³ é selecionado independentemente do grupo que consiste em alquil inferior, CN, halo, hidróxi, alcóxi

inferior, amino e perfluoro alquil inferior;

R^4 é selecionado de $-(CH_2)_a-NR^{43}R^{44}$, $-Y-R^{42}$, $-O-(CH_2)_a-CO_2R^{42}$, $-O-(CH_2)_a-C(=O)NR^{43}R^{44}$, $-O-(CH_2)_a$ -heteroaril, $-O-(CH_2)_a$ -cicloalquil, $-O-C(=O)-(CH_2)_c-NR^{43}R^{44}$, $-O-(CH_2)_e-NR^{43}R^{44}$, $-NH-$

5 $C(=O)-(CH_2)_a-NR^{43}R^{44}-NH-C(=O)-Y-R^{45}$, $-NH-C(=O)-(CH_2)_a-NR^{43}R^{44}$;

R^{42} é selecionado do grupo que consiste em C_1-C_6 alquil, $-(C_1-C_6$ alquil)- $O-(C_1-C_6$ alquil), $-(C_1-C_6$ alquil)- $NR^{46}R^{47}$, $-(C_1-C_6$ alquil)- $C(=O)NR^{46}R^{47}$, $-(C_1-C_6$ alquil)- $O-(C_1-C_6$ alquil)- $O-(C_1-C_6$ alquil), sendo que cada um pode ser opcionalmente substituí

10 em um ou mais átomos de carbono por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoro alquil;

R^{43} e R^{44} são selecionados independentemente do grupo que

15 $-(C_1-C_6$ alquil)- $O-(C_1-C_6$ alquil), $-(C_1-C_6$ alquil)- $NR^{46}R^{47}$, $-(C_1-C_6$ alquil)- $C(=O)NR^{46}R^{47}$, aril, aralquil, heteroaril, C_3-C_7 cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, sendo que cada um pode ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes

20 selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 , alquenil, C_3-C_7 cicloalquil, C_1-C_6 alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoro alquil;

ou R^{43} e R^{44} podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3

25 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 , alquenil, C_1-C_6 alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoro alquil;

Y é selecionado de uma ligação co-valente, O , NH , e C_1-C_6

30 alquil;

R^{45} é selecionado do grupo que consiste em H , aril $-(C_1-C_6$ alquil)- $O-(C_1-C_6$ alquil), $-(C_1-C_6$ alquil)- $NR^{16}R^{17}$, $-CO_2R^{18}$, $-O-(CH_2)_b-CO_2R^{18}$ e $-C(=O)NR^{46}R^{47}$;

R^{46} e R^{47} são selecionados independentemente do grupo que

consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₁-C₈ alquinil, -
 (C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), aril, aralquil, heteroaril,
 C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze
 5 membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser
 opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes
 selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆,
 alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃
 perfluoro alquil;

ou R⁴⁶ e R⁴⁷ podem ser usados juntos de um anel
 10 heterocíclico com três a doze membros com até 3
 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3
 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆
 alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino,
 ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

15 R⁴⁸ é selecionado do grupo que consiste em H, aril,
 aralquil, heteroaril, C₁-C₆ alquil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆
 alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR⁴⁶R⁴⁷, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆
 alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), sendo que cada um pode ser
 opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes
 20 selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alcóxi,
 hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoroalquil;

a é selecionado de 0 a 6;

b é selecionado de 0 a 6;

c é selecionado de 2 a 6;

25 R⁵ é selecionado do grupo que consiste em H, C₁-C₆ alquil, -
 (CH₂)_d-C(=O)-NR⁵³R⁵⁴ -C(=O)-(CH₂)_d-NR⁵³R⁵⁴, -C(=O)-X-R⁵⁵ e -
 C(=O)-(CH₂)_d-NR⁵³R⁵⁴;

R⁵³ e R⁵⁴ são selecionados independentemente do grupo que
 consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₂-C₈ alquinil,
 30 -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR⁵⁶R⁵⁷, -
 (C₁-C₆ alquil)-C(=O)NR⁵⁶R⁵⁷, aril, aralquil, heteroaril, C₃-
 C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze
 membros que contém até 3 heteroátomos, cada um pode ser
 substituído por 1 a 3 substituintes selecionados

independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₃-C₇ cicloalquil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

ou R⁵³ e R⁵⁴ podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, C₃-C₇ cicloalquil, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

10 R⁵⁵ é selecionado do grupo que consiste em H, aril, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR⁵⁶R⁵⁷, -CO₂R⁵⁸, -O-(CH₂)_e-CO₂R⁵⁸ e -C(=O)NR⁵⁶R⁵⁷,

R⁵⁶ e R⁵⁷ são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₁-C₈ alquinil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

ou R⁵⁶ e R⁵⁷ podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

25 R⁵⁸ é selecionado do grupo que consiste em H, aril, aralquil, heteroaril, C₁-C₆ alquil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR⁵⁶R⁵⁷, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), sendo que cada um pode ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoroalquil;

d é selecionado de 0 a 6;

e é selecionado de 0 a 6;

R^6 é selecionado do grupo que consiste em H, C_1-C_6 alquil, $-(CH_2)_x-C(=O)-NR^{63}R^{64}$, $-C(=O)-(CH_2)_x-NR^{63}R^{64}$, $-C(=O)-X-R^{65}$ e

5 $C(=O)-(CH_2)_x-NR^{63}R^{64}$;

R^{63} e R^{64} são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C_1-C_8 alquil, C_2-C_8 alquenil, C_2-C_8 alquinil, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-NR^{66}R^{67}$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-C(=O)NR^{66}R^{67}$, aril, aralquil, heteroaril, C_3-

10 C_7 cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um pode ser substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 , alquenil, C_3-C_7 cicloalquil, C_1-C_6 alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C_1-
15 C_3 perfluoro alquil;

ou R^{63} e R^{64} podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1-C_6
20 alquil, C_2-C_6 , alquenil, C_1-C_6 alcóxi, C_3-C_7 cicloalquil, oxo, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoro alquil;

R^{65} é selecionado do grupo que consiste em H, aril, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-NR^{66}R^{67}$, $-CO_2R^{68}$, $-O-(CH_2)_s-CO_2R^{68}$ e $-C(=O)NR^{66}R^{67}$,

25 R^{66} e R^{67} são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C_1-C_8 alquil, C_2-C_8 alquenil, C_1-C_8 alquinil, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, aril, aralquil, heteroaril, C_3-C_7 cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser
30 opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 , alquenil, C_1-C_6 alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoro alquil;

ou R^{66} e R^{67} podem ser usados juntos de um anel

heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

R⁶⁸ é selecionado do grupo que consiste em H, aril, aralquil, heteroaril, C₁-C₆ alquil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR⁶⁶R⁶⁷, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), sendo que cada um pode ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoroalquil;

r é selecionado de 0 a 6;

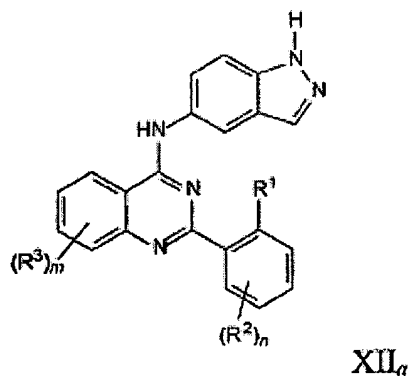
s é selecionado de 0 a 6;

15 n é selecionado de 0 a 4;

m é selecionado de 0 a 3; e

p é selecionado de 0 e 1.

20. O composto da fórmula I, com a fórmula XII_a:



20 ou seu sal ou hidrato aceitável farmaceuticamente, em que:

R¹ é selecionado do grupo que consiste em aril, -(CH₂)_y-NR¹³R¹⁴, -X-R¹², -O-(CH₂)_y-CO₂R¹², -O-(CH₂)_y-C(=O)NR¹³R¹⁴, -O-(CH₂)_y-heteroaril, -O-(CH₂)_y-cicloalquil, -O-C(=O)-(CH₂)_y-NR¹³R¹⁴, -O-(CH₂)_z-NR¹³R¹⁴, -NH-C(=O)-(CH₂)_y-NR¹³R¹⁴, -NH-C(=O)-X-R¹⁵, -NH-(CH₂)_y-NR¹³R¹⁴;

R¹² é selecionado do grupo que consiste em C₁-C₆ alquil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR¹⁶R¹⁷, -

(C₁-C₆ alquil)-C(=O)NR¹⁶R¹⁷, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, uma árvore de anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um que
 5 pode ser substituído em um ou mais átomos de carbono por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

R¹³ e R¹⁴ são selecionados independentemente do grupo que
 10 consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₂-C₈ alquinil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR¹⁶R¹⁷, -(C₁-C₆ alquil)-C(=O)NR¹⁶R¹⁷, aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um pode ser
 15 substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₃-C₇ cicloalquil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

ou R¹³ e R¹⁴ podem ser usados juntos de um anel
 20 heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, C₃-C₇ cicloalquil, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

25 X é selecionado de uma ligação co-valente, O, NH, e C₁-C₆ alquil;

R¹⁵ é selecionado do grupo que consiste em H, aril, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um
 30 podendo ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil,

ou R¹⁵ é selecionado de -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -

$(C_1-C_6 \text{ alquil})-NR^{16}R^{17}$, $-CO_2R^{18}$, $-O-(CH_2)_x-CO_2R^{18}$ e $-C(=O)NR^{16}R^{17}$;

R^{16} e R^{17} são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C_1-C_8 alquil, C_2-C_8 alquenil, C_1-C_8 alquinil, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, aril, aralquil, heteroaril, C_3-C_7 cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, sendo que cada um pode ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 , alquenil, C_1-C_6 alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoro alquil;

ou R^{16} e R^{17} podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 , alquenil, C_1-C_6 alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoro alquil;

R^{18} é selecionado do grupo que consiste em H, aril, aralquil, heteroaril, C_1-C_6 alquil, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-NR^{16}R^{17}$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})-O-(C_1-C_6 \text{ alquil})$, sendo que cada um pode ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C_1-C_6 alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C_1-C_3 perfluoroalquil;

x é selecionado de 0 a 6;

y é selecionado de 0 a 6;

z é selecionado de 2 a 6;

cada R^2 é selecionado independentemente do grupo que consiste em alquil inferior, CN, halo, hidróxi, alcóxi inferior, amino e perfluoro alquil inferior;

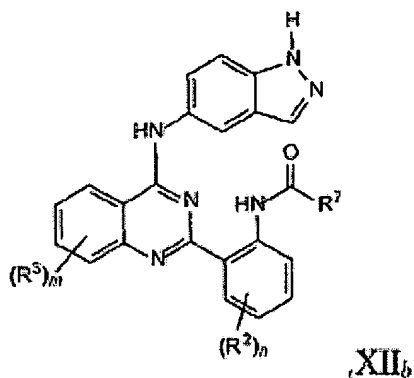
cada R^3 é selecionado independentemente do grupo que consiste em alquil inferior, CN, halo, hidróxi, alcóxi inferior, amino e perfluoro alquil inferior;

n é selecionado de 0 a 4; e

m é selecionado de 0 a 3.

21. O composto da fórmula XII_a caracterizado por R¹ ser selecionado de -NR¹³R¹⁴, -NH-R¹², -NH-C(=O)-(CH₂)_y-NR¹³R¹⁴, -NH-C(=O)-X-R¹⁵, e -NH-(CH₂)_y-NR¹³R¹⁴.

5 22. O composto da fórmula I, com a fórmula XII_b:



ou seu sal ou hidrato aceitável farmacêuticamente, em que:

R⁷ é selecionado do grupo que consiste em -(CH₂)_y-NR¹³R¹⁴, e X-R¹⁵;

10 R¹³ e R¹⁴ são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₂-C₈ alquinil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR¹⁶R¹⁷, -(C₁-C₆ alquil)-C(=O)NR¹⁶R¹⁷, aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze

15 membros que contém até 3 heteroátomos, cada um pode ser substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₃-C₇ cicloalquil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

20 ou R¹³ e R¹⁴ podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, C₃-C₇ cicloalquil,

25 oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

X é selecionado de uma ligação co-valente, O, NH, e C₁-C₆ alquil;

R¹⁵ é selecionado do grupo que consiste em H, aril,

heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil,

ou R¹⁵ é selecionado de -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR¹⁶R¹⁷, -CO₂R¹⁸, -O-(CH₂)_x-CO₂R¹⁸, e -C(=O)NR¹⁶R¹⁷; R¹⁶ e R¹⁷ são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquenil, C₁-C₈ alquinil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), aril, aralquil, heteroaril, C₃-C₇ cicloalquil, um anel heterocíclico de três a doze membros que contém até 3 heteroátomos, cada um podendo ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alquenil, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

ou R¹⁶ e R¹⁷ podem ser usados juntos de um anel heterocíclico com três a doze membros com até 3 heteroátomos, que é substituído opcionalmente por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alquil, C₂-C₆, alqueneil, C₁-C₆ alcóxi, oxo, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoro alquil;

R¹⁸ é selecionado do grupo que consiste em H, aril, aralquil, heteroaril, C₁-C₆ alquil, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), -(C₁-C₆ alquil)-NR¹⁶R¹⁷, -(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil)-O-(C₁-C₆ alquil), sendo que cada um pode ser opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de halo, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, amino, ciano e C₁-C₃ perfluoroalquil;

x é selecionado de 0 a 6;

y é selecionado de 0 a 6;

cada R² é selecionado independentemente do grupo que consiste em alquil inferior, CN, halo, hidróxi, alcóxi

inferior, amino e perfluoro alquil inferior;
 cada R^3 é selecionado independentemente do grupo que
 consiste em alquil inferior, CN, halo, hidróxi, alcóxi
 inferior, amino e perfluoro alquil inferior;

5 n é selecionado de 0 a 4; e
 m é selecionado de 0 a 3.

23. O composto de acordo com a reivindicação 1,
 caracterizado pelo composto ser selecionado do grupo que
 consiste em

- 10 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenóxi)-N-
 isopropilacetamida,
 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenóxi)-N-
 (2-metoxietil)acetamida,
 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenóxi)-N-
 15 (piridina-3-il)acetamida,
 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenóxi)-1-
 (4-metilpiperazina-1-il)etanona,
 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenóxi)-1-
 morfolinoetanona,
 20 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenóxi)-N-
 metilacetamida,
 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenóxi)-N-
 ((R)-pirrolidina-3-il)acetamida,
 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenóxi)-N-
 25 ((S)-pirrolidina-3-il)acetamida,
 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenóxi)-N-
 ((R)-tetrahidrofurano-3-il)acetamida,
 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenóxi)-1-
 (piperidina-1-il)etanona,
 30 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenóxi)-N-
 tert-butilacetamida,
 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenóxi)-N-
 etilacetamida,
 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenóxi)-N-

- (cianometil)acetamida,
 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenóxi)-N-ciclobutilacetamida,
 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenóxi)-N-
 5 isobutilacetamida,
 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenóxi)-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida,
 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenóxi)-N-ciclohexilacetamida,
 10 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenóxi)-N-neopentilacetamida,
 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenóxi)-N-(prop-2-inil)acetamida,
 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenil)-4-
 15 metilpiperazina-1-carboxamida,
 3-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenil)-1,1-dimetilurea,
 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)-2-metoxiacetamida, metil 2-(3-(4-(1H-indazol-5-
 20 ilamino)quinazolin-2-il)fenilamino)-2-oxoacetato,
 1-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenil)-3-(2-(dimetilamino)etil)uréia,
 3-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenil)-2-morfolinoacetamida,
 25 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolina-2-il)fenil)-3-(4-isopropilpiperazina-1-il)propanamida e
 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)piperidina-4-carboxamida

24. Uma composição farmacêutica caracterizada por um
 30 composto de acordo com as reivindicações 1 a 23 junta com um portador aceitável farmacêuticamente.

25. Um método de inibição da atividade da cínase Rho, caracterizado pelo contato da cínase Rho com um composto de acordo com as reivindicações 1 a 23.

26. Um método de tratamento de câncer, degeneração neuronal (periférica ou central), lesão no cordão espinhal, disfunção erétil, aterosclerose, hipertensão, hipertensão, vasospasmo cerebral, isquemia cerebral, restenose, asma, glaucoma, asma, osteoporose, doença fibrótica (fígado e rim), diálise do rim (estabilidade epitelial) degeneração e inflamação neuronal que consiste na administração a um paciente de uma quantidade efetiva de um composto de acordo com as reivindicações 1 a 23.

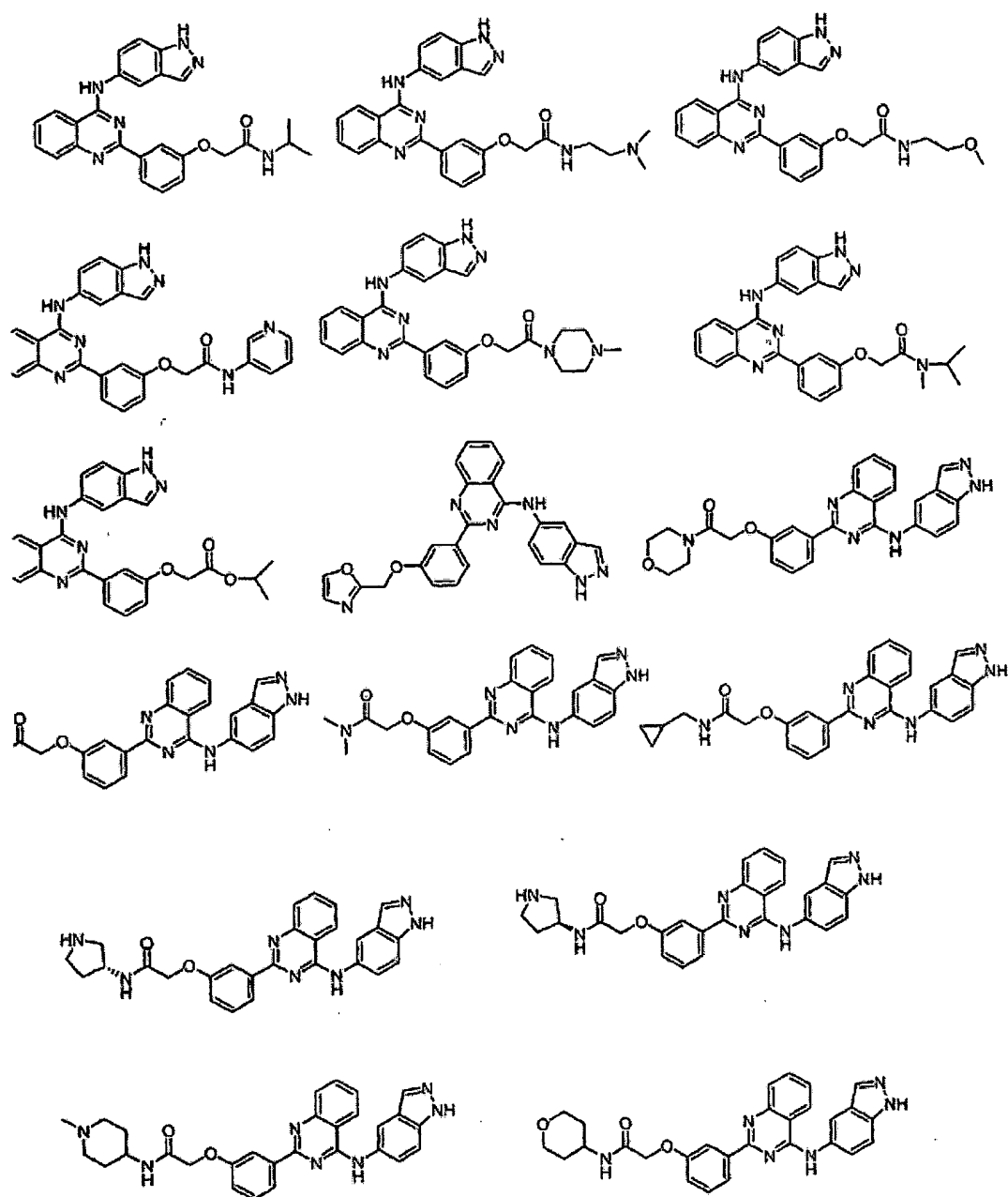


Fig. 1

Figura 2

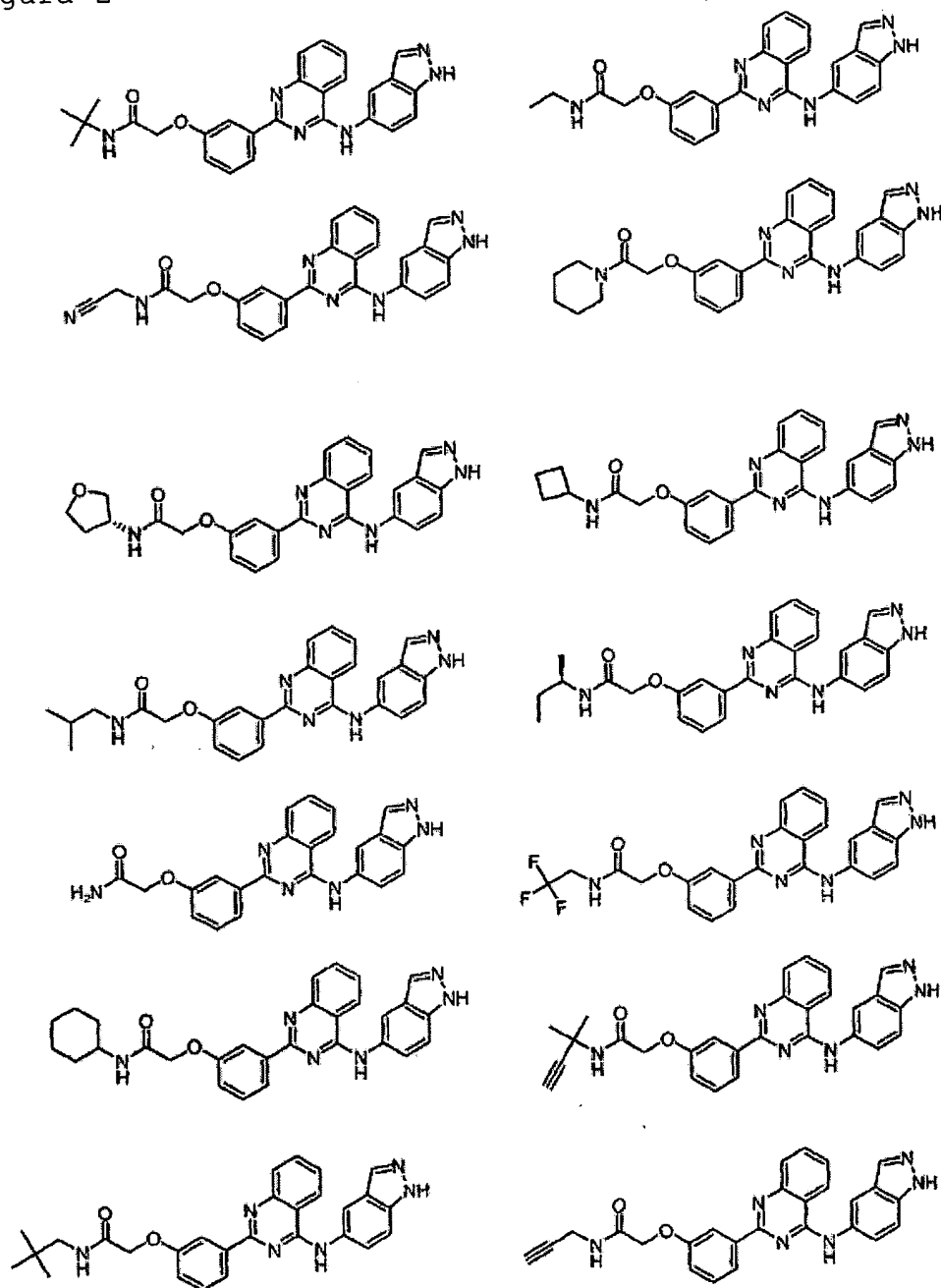


Fig. 2

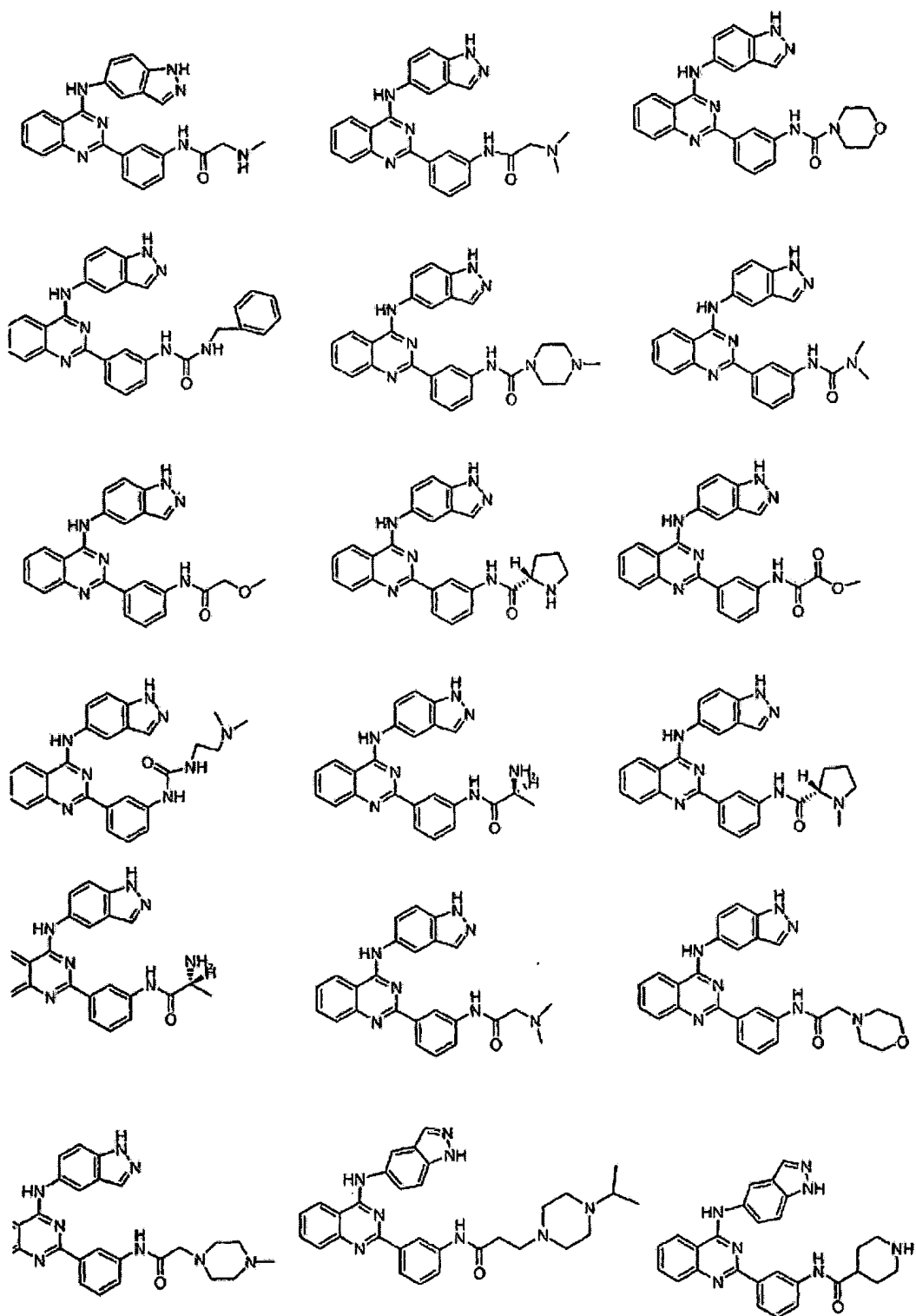


Fig. 3

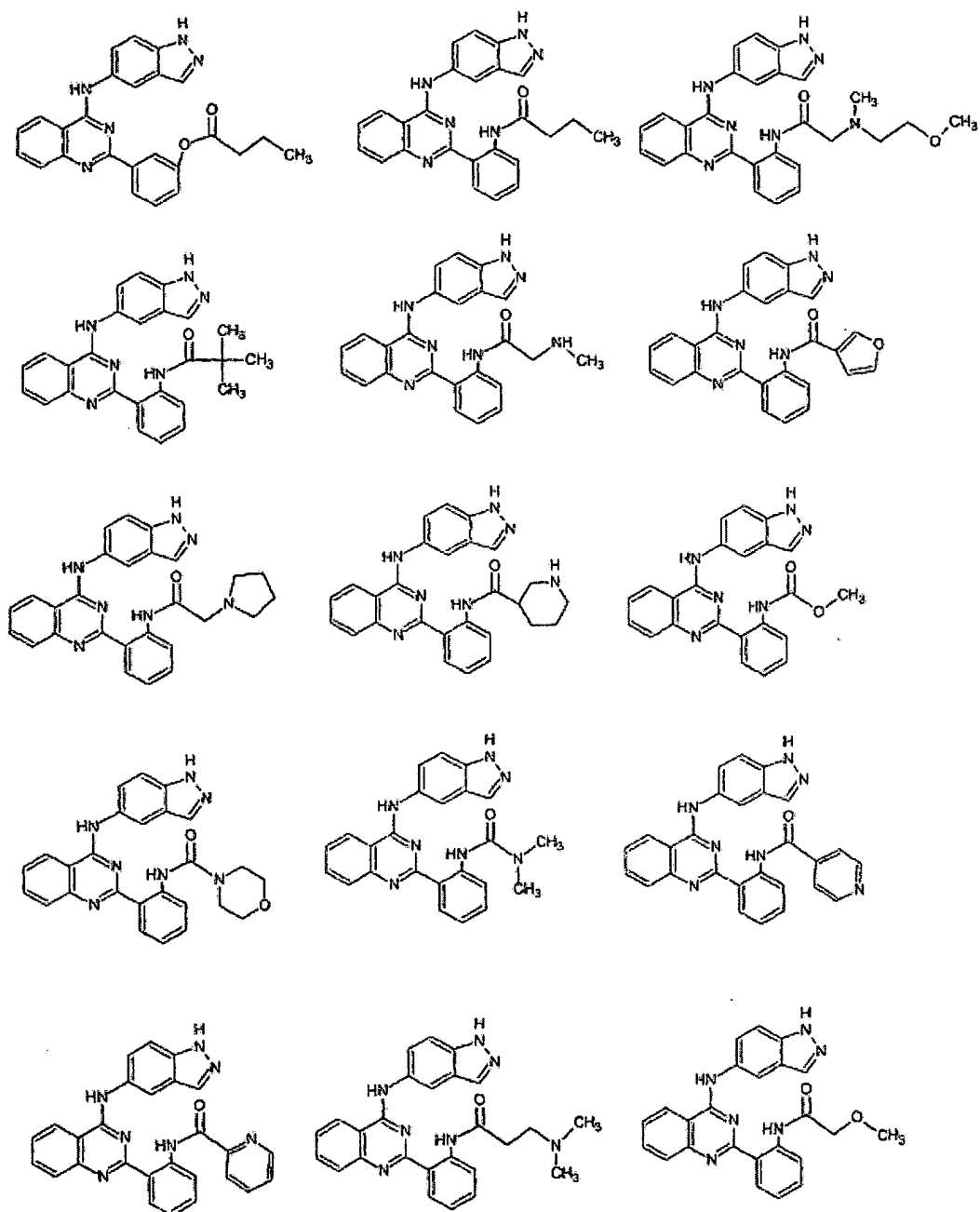


Fig. 4

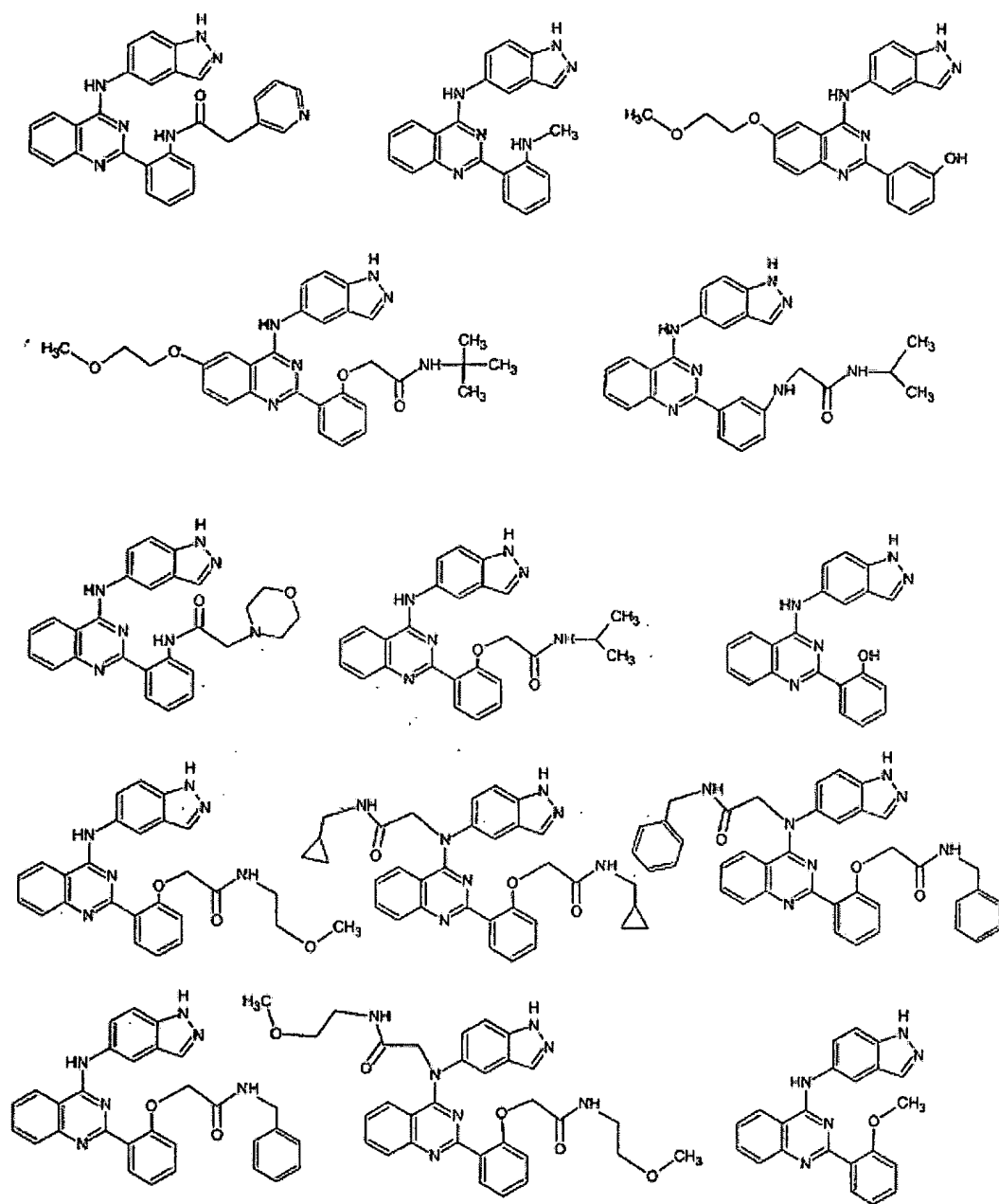


Fig.5

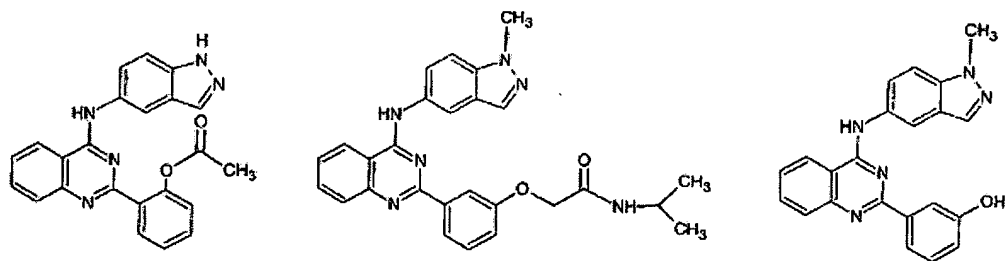


Fig. 6

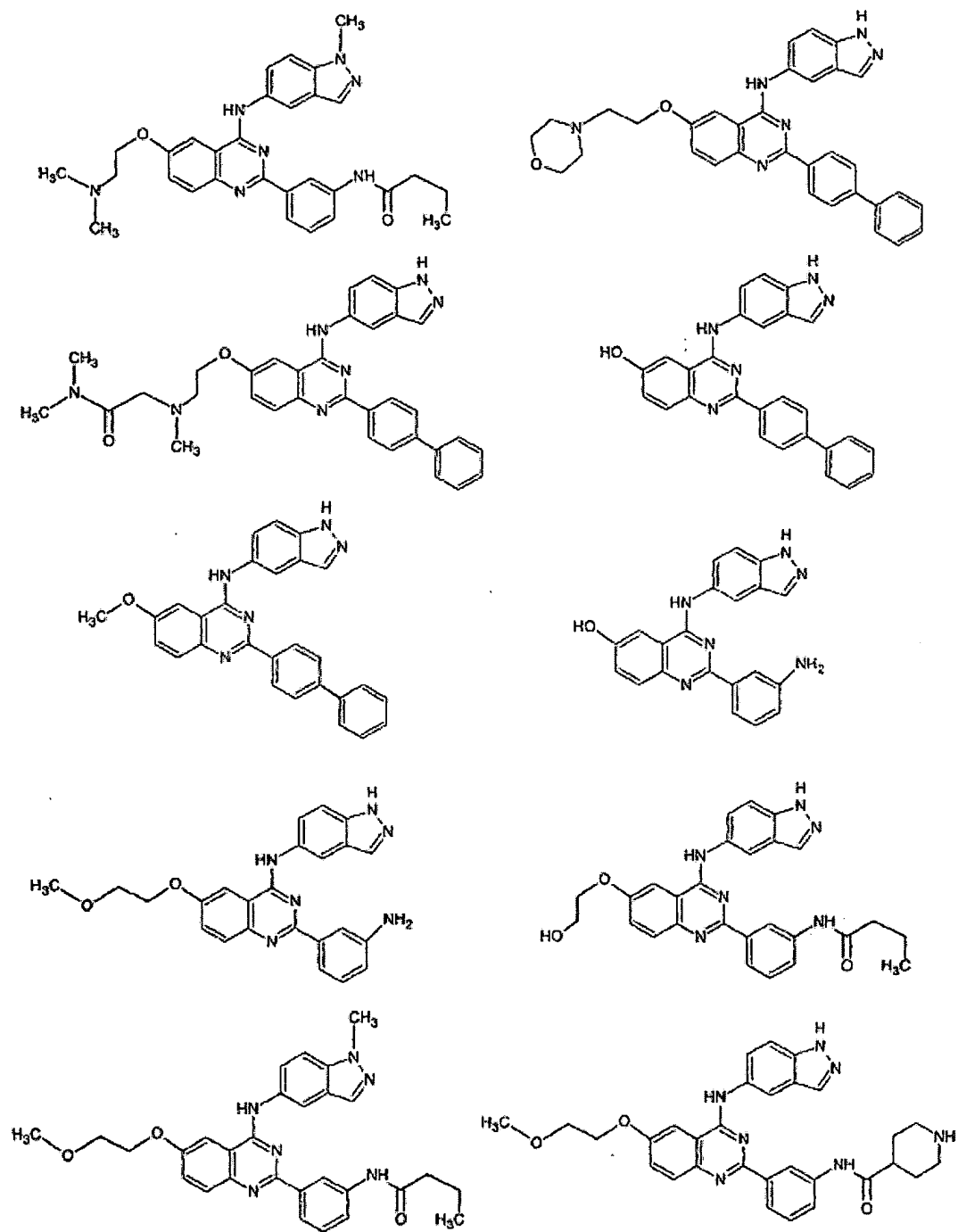


Fig. 7

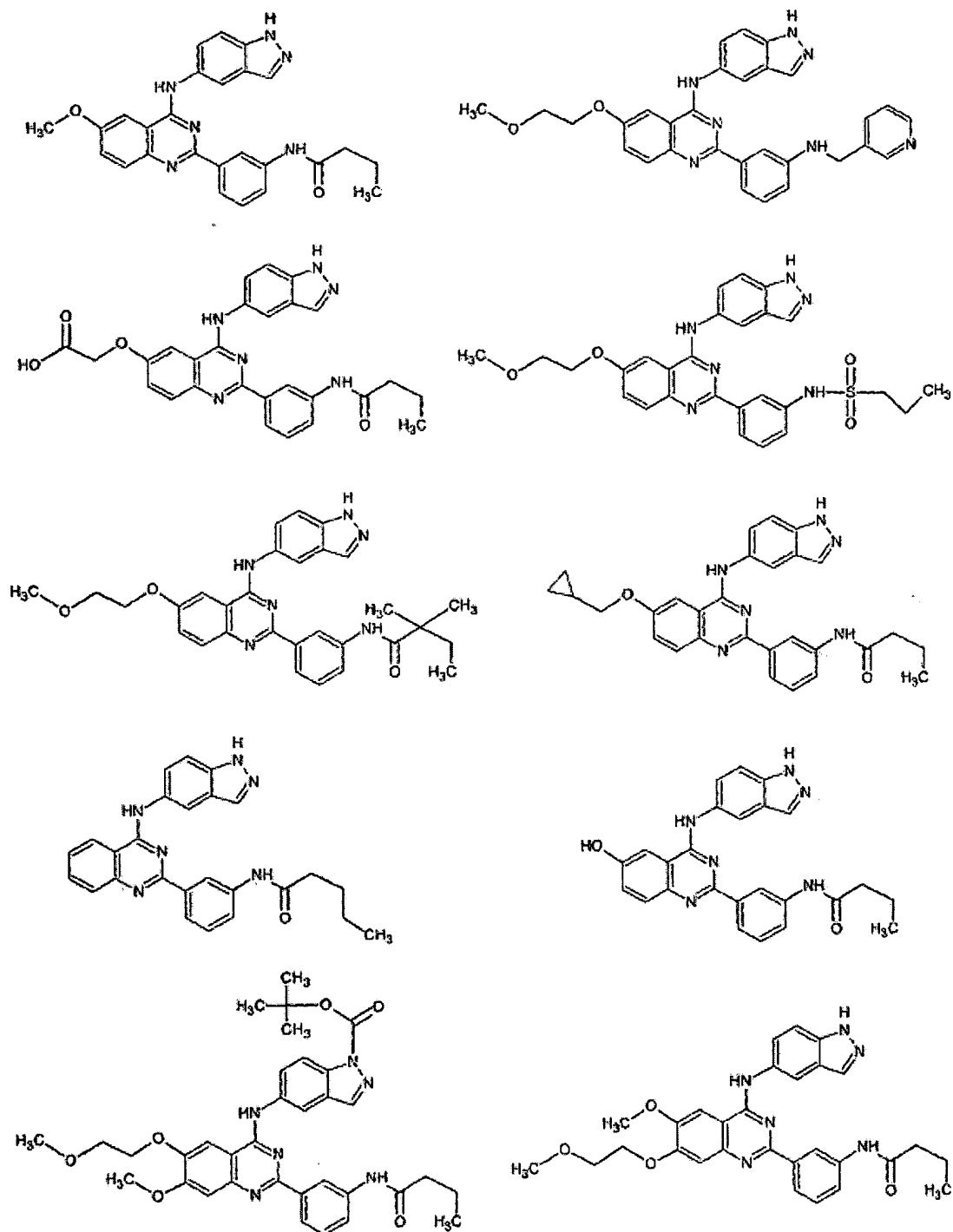


Fig. 8

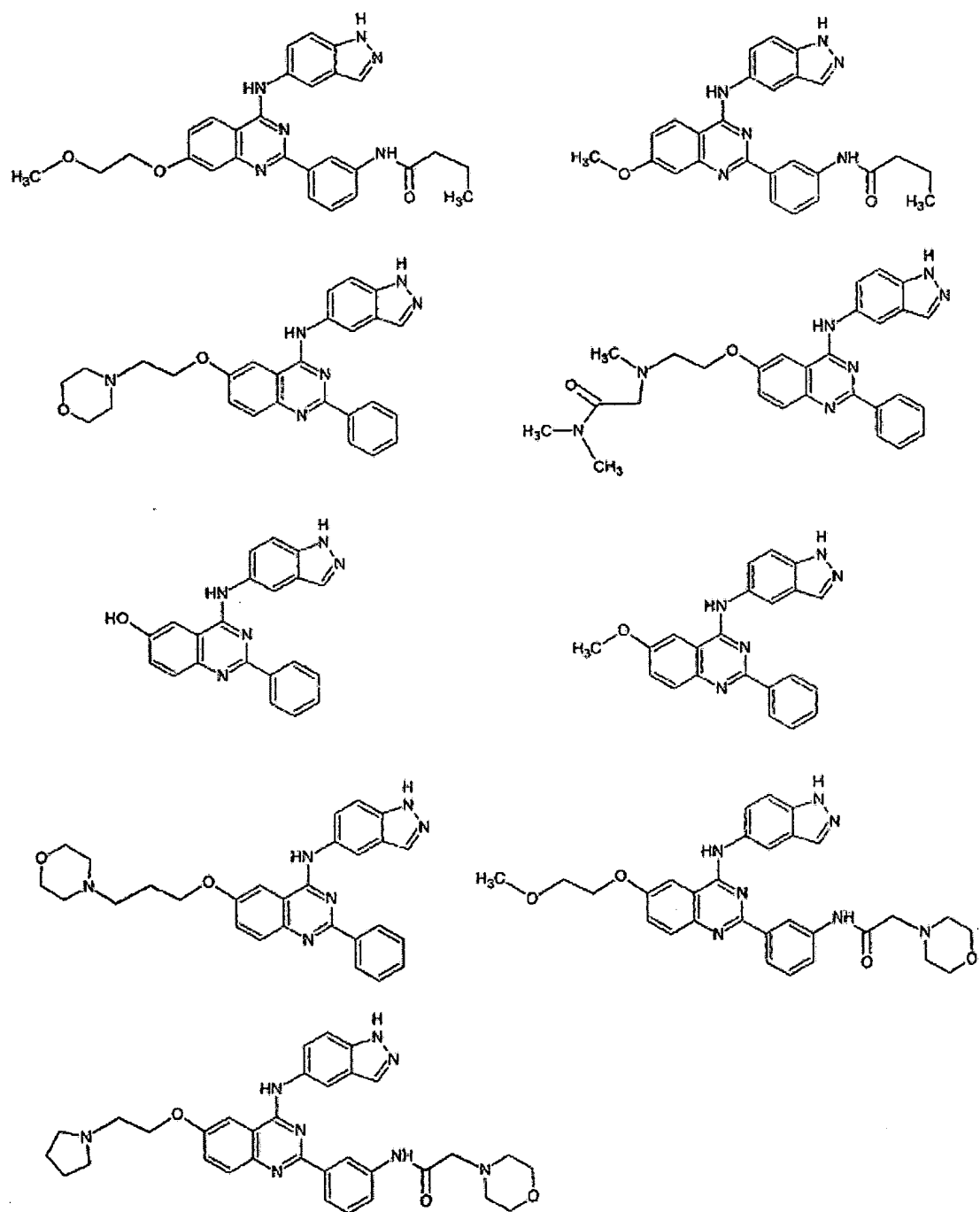
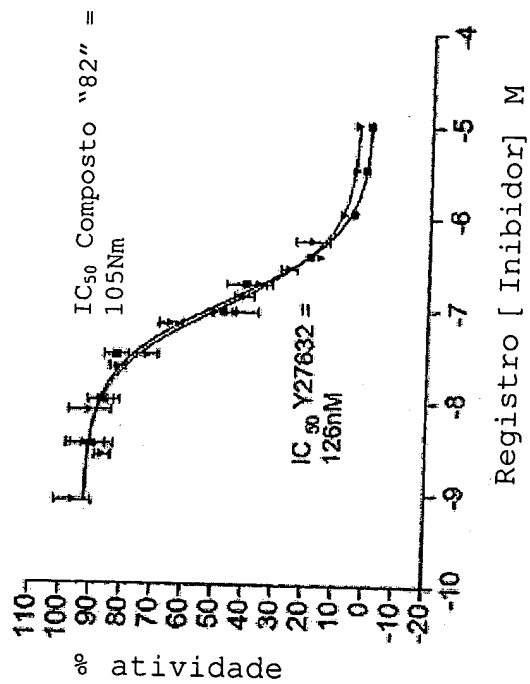


Fig. 9

Rock 2



Rock 1

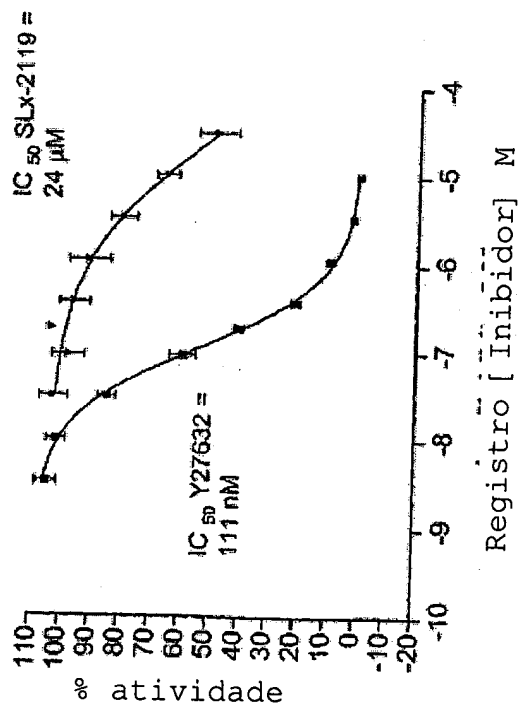


Fig. 10

COMPOSTOS APERFEIÇOADOS FARMACOCINETICAMENTE

A presente invenção refere-se a inibidores de ROCK1 e ROCK2 e métodos de modulação de propriedades farmacocinéticas e/ou farmacodinâmicas de tais compostos. Também são fornecidos métodos de inibição de ROCK1 e ROCK2 que são úteis para o tratamento de doenças.