



INPI
INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE
INDUSTRIAL
Assinado
Digitalmente

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA INDÚSTRIA, COMÉRCIO EXTERIOR E SERVIÇOS
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº PI 0215312-2

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: PI 0215312-2

(22) Data do Depósito: 20/12/2002

(43) Data da Publicação do Pedido: 10/07/2003

(51) Classificação Internacional: A61K 31/517; A61P 35/00; A61P 43/00

(30) Prioridade Unionista: EP 01403357.5 de 24/12/2001

(54) Título: COMPOSTO, USO DE UM COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO

(73) Titular: ASTRAZENECA AB, Empresa Sueca. Endereço: S-151 85 Södertälje, SUÉCIA(SE)

(72) Inventor: FREDERIC HENRI JUNG; GEORGES RENE PASQUET

Prazo de Validade: 10 (dez) anos contados a partir de 27/03/2018, observadas as condições legais

Expedida em: 27/03/2018

Assinado digitalmente por:
Júlio César Castelo Branco Reis Moreira
Diretor de Patente

15 de Novembro
REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
de 1889

“COMPOSTO, USO DE UM COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO”

5 A presente invenção diz respeito a certos derivados de quinazolina para uso no tratamento de certas doenças, em particular para doenças proliferativas tais como o câncer, e na preparação de medicamentos para uso no tratamento de doenças proliferativas, a novos compostos de quinazolina e a processos para sua preparação, bem como a composições farmacêuticas contendo-os como ingrediente ativo.

10 O câncer (e outras doenças hiperproliferativas) é caracterizado pela proliferação celular descontrolada. Esta perda da regulação normal da proliferação celular freqüentemente parece ocorrer como o resultado de anomalias genéticas nas vias celulares que controlam o desenvolvimento através do ciclo celular.

15 Nos eucariotas, julga-se que uma cascata ordenada de fosforilação protéica controle o ciclo celular. Várias famílias de proteínas quinases que desempenham papéis críticos nesta cascata foram agora identificadas. A atividade de muitas destas quinases é aumentada nos tumores humanos em comparação com o tecido normal. Isto pode ocorrer ou por
20 níveis aumentados de expressão da proteína (como resultado de amplificação de genes, por exemplo), ou por mudanças na expressão de coativadores ou proteínas inibidoras.

Os primeiros identificados, e mais amplamente estudados destes reguladores do ciclo celular, foram as quinases dependentes de ciclina
25 (ou CDKs). A atividade de CDKs específicas em tempos específicos é essencial tanto para o início quanto para o desenvolvimento coordenado através do ciclo celular. Por exemplo, a proteína CDK4 parece controlar a entrada no ciclo celular (a transição G0-G1-S) mediante fosforilação do

produto do gene da retinoblastoma pRb. Isto estimula a liberação do fator de transcrição E2F do pRb, o qual então atua para aumentar a transcrição de genes necessários para entrar na fase S. A atividade catalítica da CDK4 é estimulada pela ligação a uma proteína companheira, a Ciclina D. Uma das primeiras demonstrações de uma ligação direta entre o câncer e o ciclo celular foi feita com a observação de que o gene D1 da Ciclina foi amplificado e os níveis da proteína ciclina D foram aumentados (e, daí, a atividade de CDK4 foi aumentada) em muitos tumores humanos (Reexaminado em Sherr, 1996, *Science* 274: 1672-1677; Pines, 1995, *Seminars in Cancer Biology* 6: 63-72). Outros estudos (Loda *et al.*, 1997, *Nature Medicine* 3(2): 231-234; Gemma *et al.*, 1996, *International Journal of Cancer* 68(5): 605-611; Elledge *et al.*, 1996, *Trends in Cell Biology* 6: 388-392) têm mostrado que os reguladores negativos da função da CDK são freqüentemente infra-regulados ou deletados nos tumores humanos, novamente conduzindo à ativação imprópria destas quinases.

Mais recentemente, foram identificadas as proteínas quinases que são estruturalmente distintas da família das CDK, as quais desempenham papéis críticos na regulação do ciclo celular, e as quais parecem também ser importantes na oncogênese. Estas incluem os homólogos humanos recém-identificados das proteínas Ipl1 de *Drosophila* aurora e da *S. cerevisiae*. Os três homólogos humanos destes genes Aurora-A, Aurora-B e Aurora-C (também conhecidos como aurora2, auroral e aurora3 respectivamente) codificam as proteína quinases de serina-treonina reguladas pelo ciclo celular (reunido em Adams *et al.*, 2001, *Trends in Cell Biology*. 11(2): 49-54). Estes apresentam um pico da expressão e da atividade da quinase através de G2 e da mitose. Várias observações implicam o envolvimento das proteínas aurora humanas no câncer. Esta evidência é particularmente forte quanto à Aurora-A. Os mapas de genes de Aurora-A para o cromossoma 20q13, uma região que é freqüentemente amplificada nos tumores humanos, incluindo tanto os tumores

das mamas quanto do cólon. A Aurora-A pode ser o gene alvo principal deste
 amplicon, uma vez que o DNA da Aurora-A é amplificado e o mRNA é
 superexpresso em mais do que 50% dos cânceres colorretais humanos
 primários. Nestes tumores, os níveis da proteína Aurora-A parecem
 5 grandemente elevados em comparação com o tecido normal adjacente. Além
 disso, a transfecção de fibroblastos de roedores com a Aurora-A humana leva
 à transformação, conferindo a capacidade de desenvolver-se em ágar macio e
 formar tumores em camundongos desnudos (Bischoff *et al.*, 1998, *The EMBO*
Journal. 17(11): 3052-3065). Outro trabalho (Zhou *et al.*, 1998, *Nature*
 10 *Genetics*. 20(2): 189-193) mostrou que a superexpressão artificial da Aurora-
 A leva a um aumento no número de centrossomos e um aumento na
 aneuploidia, um evento conhecido no desenvolvimento do câncer. Outro
 trabalho mostrou um aumento na expressão da Aurora-B (Adams *et al.*, 2001,
Chromsoma. 110(2): 65-74) e da Aurora-C (Kimura *et al.*, 1999, *Journal of*
 15 *Biological Chemistry*, 274(11): 7334-7340) nas células tumorais em
 comparação com as células normais.

É também importante ter sido também demonstrado que a ab-
 rogação da expressão e da função da Aurora-A mediante o tratamento de
 oligonucleotídeos anti-sentido de linhagens celulares tumorais humanas (WO
 20 97/22702 e WO 99/37788) leva à interrupção do ciclo celular e exerce um
 efeito antiproliferativo nestas linhagens celulares tumorais. Adicionalmente,
 foi demonstrado que os inibidores de pequenas moléculas de Aurora-A e
 Aurora-B têm um efeito antiproliferativo nas células tumorais humanas (Keen
et al. 2001, Poster #2455, encontro anual de pesquisa da Associação
 25 Americana do Câncer). Isto indica que a inibição da função da Aurora-A (e
 possivelmente da Aurora-B) terá um efeito antiproliferativo que poderá ser
 útil no tratamento de tumores humanos e outras doenças hiperproliferativas.
 Além disso, a inibição das Aurora quinases como uma abordagem terapêutica
 para estas doenças pode ter vantagens significativas através das vias de

sinalização alvo a montante do ciclo celular [por exemplo, aquelas ativadas pelas tirosina quinases do receptor do fator de crescimento, tal como o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou outros receptores]. Tendo em vista que o ciclo celular situa-se finalmente a jusante de todos estes variados eventos de sinalização, as terapias dirigidas ao ciclo celular, tais como a inibição das Aurora quinases, devem ser previstas como sendo ativas através de todas as células tumorais em proliferação, enquanto abordagens direcionadas às moléculas específicas de sinalização (por exemplo, EGFR) devam ser previstas como sendo ativas apenas no subconjunto de células tumorais que expressem aqueles receptores. Acredita-se também que uma “linha cruzada” significativa exista entre estas vias de sinalização, significando que a inibição de um componente pode ser compensada pelo outro.

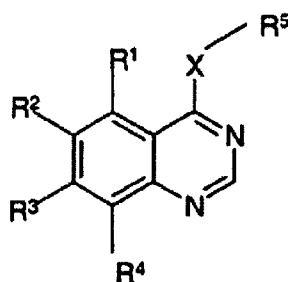
Diversos derivados de quinazolina foram até agora propostos para uso na inibição das várias quinases. Por exemplo, as WO 96/09294, WO 96/15118 and WO 99/06378 descrevem o uso de certos compostos de quinazolina como inibidores do receptor da tirosina quinase, os quais podem ser úteis no tratamento de doenças proliferativas, e a WO 00/21955 apresenta certos derivados de quinazolina como inibidores dos efeitos do VEGF.

Os derivados de quinazolina também têm sido apresentados para uso na inibição da Aurora-A quinase. A WO 02/00649 apresenta derivado de quinazolina carregando um anel heteroaromático de 5 membros, em que o anel, em particular, tiazol substituído ou tiofeno substituído. No entanto, não obstante os compostos da WO 02/00649, existe ainda a necessidade de outros compostos que tenham as propriedades inibidoras da Aurora quinase.

Os requerentes foram bem sucedidos em verificar uma nova série de compostos que inibem os efeitos das Aurora quinases e, em particular, da Aurora-A quinase, e os quais são, assim, de utilidade no

tratamento de doenças proliferativas tais como o câncer, em particular em doenças tais como o câncer colorretal ou de mamas, em que as Aurora quinases são conhecidas como sendo ativas.

Em conformidade com um aspecto da presente invenção, é estabelecido o uso de um composto de fórmula (I)



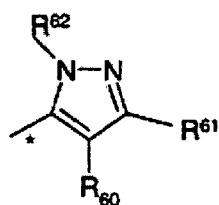
(I)

ou um seu sal, éster ou amida;

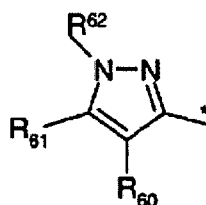
em que:

X é O ou S, S(O) ou S(O)₂, ou NR⁶ em que R⁶ é hidrogênio ou alquila C₁-C₆;

R⁵ é um grupo de fórmula (a) ou (b):



(a)



(b)

em que * indica o ponto de ligação ao grupo X na fórmula (I);

R¹, R², R³, R⁴ são independentemente selecionados de hidrogênio, halo, ciano, nitro, trifluorometila, alquila C₁₋₃, -NR⁷R⁺ ou -X¹R⁹;

R⁷ e R⁸ são independentemente hidrogênio ou alquila C₁₋₃;

X¹ é uma ligação direta, -O-, -CH₂-, -OCO-, carbonila, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR¹⁰CO-, -CONR¹¹-, -SO₂NR¹²-, -NR¹³SO₂- ou -NR¹⁴-;

R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ e R¹⁴ são independentemente hidrogênio,

alquila C_{1-3} ou alcóxi C_{1-3} alquila C_{1-3} ;

R^9 é selecionado de um dos seguintes grupos:

1) hidrogênio ou alquila C_{1-5} que pode ser não substituída ou que pode ser substituída com um ou mais grupos selecionados de hidróxi, flúor ou amino;

2) alquila $C_{1-5}X^2COR^{15}$ (em que X^2 representa -O- ou $-NR^{16}-$ (em que R^{15} representa hidrogênio, alquila C_{1-3} ou alcóxi C_{1-3} alquila C_{2-3}) e R^{16} representa alquila C_{1-3} , $-NR^{17}R^{18}$ ou $-OR^{19}$ (em que R^{17} , R^{18} e R^{19} , que podem ser os mesmos ou diferentes, representam, cada, hidrogênio, alquila C_{1-3} ou alcóxi C_{1-3} alquila C_{2-3} ;

3) alquila $C_{1-5}X^3R^{20}$ (em que X^3 representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OCO-, $-NR^{21}CO-$, $-CONR^{22}-$, $-SO_2NR^{23}-$, $-NR^{24}SO_2-$ ou $-NR^{25}-$ (em que R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} e R^{25} , cada um independentemente, representam hidrogênio, alquila C_{1-3} ou alcóxi C_{1-3} alquila C_{2-3}) e R^{20} representa hidrogênio, alquila C_{1-3} , ciclopentila, cicloexila ou um grupo heterocíclico saturado de 5 ou 6 membros com 1 ou 2 heteroátomos, selecionados independentemente de O, S e N, cujo grupo alquila C_{1-3} pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halo e alcóxi C_{1-4} e cujo grupo cíclico pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halo, alquila C_{1-4} , hidroxialquila C_{1-4} e alcóxi C_{1-4});

4) alquila $C_{1-5}X^4$ alquila $C_{1-5}X^5R^{26}$ (em que X^4 e X^5 , que podem ser os mesmos ou diferentes, são cada um -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, $-NR^{27}CO-$, $-CONR^{28}-$, $-SO_2NR^{29}-$, $-NR^{30}SO_2-$ ou $-NR^{31}-$ (em que R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} e R^{31} , cada um independentemente, representam hidrogênio, alquila C_{1-3} ou alcóxi C_{1-3} alquila C_{2-3}) e R^{26} representa hidrogênio ou alquila C_{1-3});

5) R^{32} (em que R^{32} é um grupo heterocíclico saturado de 5 ou 6 membros (ligado através de carbono ou de nitrogênio) com 1 ou 2 heteroátomos, selecionados independentemente de O, S e N, grupo heterocíclico este que pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo,

hidróxi, halo, alquila C₁₋₄, hidroxialquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₄, alcóxi C₁₋₄alquila C₁₋₄ e alquilsulfonil C₁₋₄alquila C₁₋₄);

6) alquila C₁₋₅R³² (em que R³² é como acima definido);

7) alquenila C₂₋₅R³² (em que R³² é como acima definido);

5 8) alquinila C₂₋₅R³² (em que R³² é como acima definido);

9) R³³ (em que R³³ representa um grupo piridona, um grupo

fenila ou um grupo heterocíclico aromático de 5 ou 6 membros (ligado através de carbono ou de nitrogênio) com 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados de O, N e S, cujo grupo piridona, fenila ou heterocíclico aromático pode carregar

10 até 5 substituintes sobre átomos de carbono disponíveis selecionados de hidróxi, halo, amino, alquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₄, hidroxialquila C₁₋₄, aminoalquila C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, hidroxialcóxi C₁₋₄, carbóxi, trifluorometila, ciano, -CONR³⁴R³⁵ e -NR³⁶COR³⁷ (em que R³⁴, R³⁵, R³⁶ e R³⁷, que podem ser os mesmos ou diferentes, representam, cada, hidrogênio, alquila C₁₋₄ ou alcóxi C₁₋₃alquila C₂₋₃));

10) alquila C₁₋₅R³³ (em que R³³ é como acima definido);

11) alquenila C₂₋₅R³³ (em que R³³ é como acima definido);

12) alquinila C₂₋₅R³³ (em que R³³ é como acima definido);

13) alquila C₁₋₅X⁶R³³ (em que X⁶ representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR³⁸CO-, -CONR³⁹-, -SO₂NR⁴⁰-, -NR⁴¹SO₂- ou -NR⁴²- (em que R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹ e R⁴², cada um independentemente, representam hidrogênio, alquila C₁₋₃ ou alcóxi C₁₋₃alquila C₂₋₃) e R³³ é como acima definido);

14) alquenila C₂₋₅X⁷R³³ (em que X⁷ representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁴³CO-, -CONR⁴⁴-, -SO₂NR⁴⁵-, -NR⁴⁶SO₂- ou -NR⁴⁷- (em que R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶ e R⁴⁷, cada um independentemente, representam hidrogênio, alquila C₁₋₃ ou alcóxi C₁₋₃alquila C₂₋₃) e R³³ é como acima definido);

15) alquinila C₂₋₅X⁸R³³ (em que X⁸ representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁴⁸CO-, -CONR⁴⁹-, -SO₂NR⁵⁰-, -NR⁵¹SO₂- ou -NR⁵² (em que R⁴⁸, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹ e R⁵², cada um independentemente, representam hidrogênio,

alquila C₁₋₃ ou alcóxi C₁₋₃alquila C₂₋₃) e R³³ é como acima definido);

16) alquila C₁₋₃X⁹alquila C₁₋₃R³³ (em que X⁹ representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁵³CO-, CONR⁵⁴-, -SO₂NR⁵⁵-, -NR⁵⁶SO₂- ou -NR⁵⁷- (em que R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶ e R⁵⁷, cada um independentemente, representam
5 hidrogênio, alquila C₁₋₃ ou alcóxi C₁₋₃alquila C₂₋₃) e R³³ é como acima definido);

17) alquila C₁₋₃X⁹alquila C₁₋₃R³² (em que X⁹ e R²⁸ are como acima definido);

18) alquila C₁₋₅ opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 halo;

10 19) alquila C₁₋₅X¹⁰alquila C₁₋₅X¹¹R⁹⁰ (em que X¹⁰ e X¹¹, que podem ser os mesmos ou diferentes, são cada um -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁹¹CO-, -CONR⁹²-, -SO₂NR⁹³-, NR⁹⁴SO₂- ou -NR⁹⁵- (em que R⁹¹, R⁹², R⁹³, R⁹⁴ e R⁹⁵, cada um independentemente, representam alquila C₁₋₅, alquila C₁₋₃ (substituído com 1, 2 ou 3 grupos halo, alquila C₁₋₄ ou alcóxi C₁₋₄ (e onde
15 existirem 2 grupos alcóxi C₁₋₄ os grupos alquila C₁₋₄ de alcóxi podem, juntos, formar um grupo heterocíclico saturado de 5 ou 6 membros tendo 2 átomos de oxigênio)), alquenila C₂₋₅, alquinila C₂₋₅, cicloalquila C₃₋₆ (opcionalmente substituído com halo, hidróxi, alquila C₁₋₃ ou hidroxialquila C₁₋₄), cicloalquila C₃₋₆alquila C₁₋₃ (opcionalmente substituído com halo, hidróxi, alquila C₁₋₃ ou
20 hidroxialquila C₁₋₄) ou alcóxi C₁₋₃alquila C₂₋₃) e R⁹⁰ representa hidrogênio ou alquila C₁₋₃);

20) cicloalquila C₃₋₆;

21) R⁹⁶ (em que R⁹⁶ é um grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros que pode ser saturado ou insaturado (ligado através de carbono ou
25 de nitrogênio) com 1 ou 2 heteroátomos, selecionados independentemente de O, S e N, grupo heterocíclico este que pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de hidroxialquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄, hidróxi e alcóxi C₁₋₄alquila C₁₋₄;

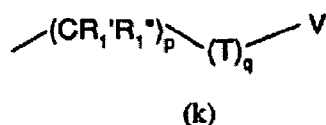
22) alquila C₁₋₅R⁹⁶ (em que R⁹⁶ é definido mais acima);

e em que:

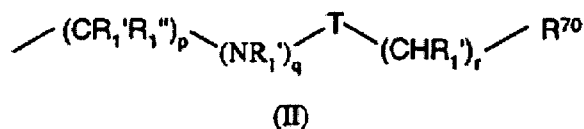
R^{60} , R^{61} e R^{62} são independentemente hidrogênio, nitro, ciano, halo, oxo, amino, trifluorometila, alcóxi C_{1-4} metila, di(alcóxi C_{1-4})metila ou alcanoíla C_{1-6} ou um grupo selecionado de alquila C_{1-10} , alquenila C_{2-10} , alquinila C_{2-10} , heterociclila, heterociclilalquila C_{1-10} , alcóxi C_{1-10} , arilalquila C_{1-10} , arila, cicloalquila C_{3-10} , cicloalquenila C_{3-10} e cicloalquinila C_{3-10} (cujo grupo é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de halo, alquila C_{1-4} (opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 halo), mercapto, hidróxi, carbóxi, alcóxi C_{1-10} , nitro, ciano, arila, heteroarila, heteroarilóxi, alquenilóxi C_{2-10} , alquinilóxi C_{2-10} , alcóxi C_{1-4} alcóxi C_{1-4} , arilóxi (em que o grupo arila pode ser substituído com halo, nitro ou hidróxi), amino, ciano, nitro, mono- ou di(alquila C_{1-6})amino, oximino ou $S(O)_y$ em que y é 0, 1, 2 ou 3), ou um grupo selecionado de $=CR^{78}R^{79}$, $C(O)_xR^{77}$, OR^{77} , $S(O)_yR^{77}$, $NR^{78}R^{79}$, $C(O)NR^{78}R^{79}$, $OC(O)NR^{78}R^{79}$, $=NOR^{77}$, $-NR^{77}C(O)_xR^{78}$, $-NR^{77}CONR^{78}R^{79}$, $-N=CR^{78}R^{79}$, $S(O)_yNR^{78}R^{79}$ ou $-NR^{77}S(O)_yR^{78}$ ou um grupo selecionado de fenila, benzila ou um grupo heterocíclico de 5 a 6 membros com 1, 2 ou 3 heteroátomos, selecionados independentemente de O, S e N, grupo heterocíclico este que pode ser aromático ou não aromático e pode ser saturado (ligado através de um átomo de carbono ou de nitrogênio do anel) ou insaturado (ligado através de um átomo de carbono do anel), cujo grupo fenila, benzila ou heterociclila pode carregar sobre um ou mais átomos do anel de carbono até 5 substituintes selecionados de hidróxi, halo, alquila C_{1-3} , alcóxi C_{1-3} , alcanoilóxi C_{1-3} , trifluorometila, ciano, amino, nitro, alcanoíla C_{2-4} , alcanoilamino C_{1-4} , clcoxycarbonila C_{1-4} , alquilsulfanila C_{1-4} , alquilsulfinila C_{1-4} , alquilsulfonila C_{1-4} , carbamoíla, N -alquil C_{1-4} -carbamoíla, N,N -di-(alquila C_{1-4})carbamoíla, aminossulfonila, N -alquil C_{1-4} -aminossulfonila, N,N -di(alquila C_{1-4})aminossulfonila, alquil C_{1-4} -sulfonilamino, e um grupo heterocíclico saturado selecionado de morfolino, tiomorfolino, pirrolidinila, piperazinila,

piperidinila, imidazolidinila e pirazolidinila, cujo grupo heterocíclico saturado pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halo, alquila C₁₋₃, alcóxi C₁₋₃, alcanoilóxi C₁₋₃, trifluorometila, ciano, amino, nitro e alcóxi C₁₋₄carbonila,

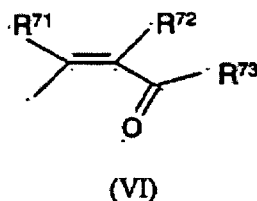
5 ou um grupo de subfórmula (k):



ou um grupo de subfórmula (II):



ou um grupo de subfórmula (VI):



em que:

- p e q são independentemente 0 ou 1; r é 0, 1, 2, 3 ou 4; R₁' e R₁'' são independentemente hidrogênio, hidróxi, halo, ciano, alquila C₁₋₁₀, cicloalquila C₃₋₁₀, alquenila C₂₋₁₀ ou alquinila C₂₋₁₀, (em que a alquila C₁₋₁₀, a cicloalquila C₃₋₁₀, a alquenila C₂₋₁₀ e a alquinila C₂₋₁₀ são opcionalmente substituídas com halo, nitro, ciano, hidróxi, trifluorometila, amino, carbóxi, carbamoíla, mercapto, sulfamoíla, alquila C₁₋₄, alquenila C₂₋₄, alquinila C₂₋₄, cicloalquila C₃₋₆, cicloalquenila C₃₋₆, alcóxi C₁₋₄, alcanoilóxi C₁₋₄, alcanoilamino C₁₋₄, N,N-di(alcanoila C₁₋₄)amino, N-(alquila C₁₋₄) carbamoíla, N,N-di(alquila C₁₋₄)carbamoíla, alquila C₁₋₄S, alquila C₁₋₄S(O), alquila C₁₋₄S(O)₂, alcoxicarbonil C₁₋₄, N-(alquila C₁₋₄)sulfamoíla, N,N-di(alquila C₁₋₄)sulfamoíla, alquil C₁₋₄sulfonilamino ou heterociclila);
- 20 ou R₁' e R₁'' podem, juntos, formar um anel de 3 a 6 membros,

que podem ser saturados ou insaturados;

T é C=O, SO_n (em que n é 0, 1 ou 2), C(=NOR)CO, C(O)C(O), C=NCN ou CV=NO; V é independentemente R⁶³ ou N(R⁶³)R⁶⁴;

R⁶³ e R⁶⁴ são independentemente selecionados de hidrogênio,
 5 -(CH₂)_qR⁷⁰ (q' é 0 ou 1), arila (opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3
 alquilas C₁₋₆ (opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 grupos hidróxi)),
 alquila C₁₋₁₀ (opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 grupos
 independentemente selecionados de arila ou grupo heterocíclico em que a
 arila e o grupo heterocíclico são opcionalmente substituídos com 1, 2, ou 3
 10 grupos independentemente selecionados de alquila C₁₋₆, nitro, ciano, halo,
 oxo, =CR⁷⁸R⁷⁹, C(O)_xR⁷⁷, OR⁷⁷, S(O)_yR⁷⁷, NR⁷⁸R⁷⁹, C(O)NR⁷⁸R⁷⁹,
 OC(O)NR⁷⁸R⁷⁹, =NOR⁷⁷, -NR⁷⁷C(O)_xR⁷⁸, -NR⁷⁷CONR⁷⁸R⁷⁹, -N=CR⁷⁸R⁷⁹,
 S(O)_yNR⁷⁸R⁷⁹, -NR⁷⁷S(O)_yR⁷⁸) ou um grupo selecionado de alquila C₁₋₁₀,
 alquenila C₂₋₁₀, alquinila C₂₋₁₀, heterociclila, alcóxi C₁₋₁₀, alquila C₁₋₁₀, arila,
 15 cicloalquila C₃₋₁₀, cicloalquenila C₃₋₁₀ e cicloalquinila C₃₋₁₀ (cujo grupo é
 opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 groups independentemente
 selecionados de alquila C₁₋₆, alcóxi C₁₋₄, trifluorometila, trifluorometóxi,
 difluorometila, difluorometóxi, nitro, ciano, halo, oxo, =CR⁷⁸R⁷⁹, C(O)_xR⁷⁷,
 OR⁷⁷, S(O)_yR⁷⁷, NR⁷⁸R⁷⁹, C(O)NR⁷⁸R⁷⁹, OC(O)NR⁷⁸R⁷⁹, =NOR⁷⁷,
 20 -NR⁷⁷C(O)_xR⁷⁸, -NR⁷⁷CONR⁷⁸R⁷⁹, -N=CR⁷⁸R⁷⁹, S(O)_yNR⁷⁸R⁷⁹,
 -NR⁷⁷S(O)_yR⁷⁸);

ou R⁶³ e R⁶⁴ juntos com o átomo de nitrogênio a que eles se
 acham ligados formam um anel heterocíclico, o qual é aromático ou não
 aromático, e que é opcionalmente substituído com hidróxi, alcóxi C₁₋₆ ou
 25 alquila C₁₋₆ (opcionalmente substituída com hidróxi);

R⁷⁰ é hidrogênio, hidróxi (outro que não quando q é 0), alquila
 C₁₋₆, alcóxi C₁₋₆, amino, N-alquilamino C₁₋₆, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino,
 hidroxialcóxi C₂₋₆, alcóxiC₁₋₆alcóxi C₂₋₆, aminoalcóxi C₂₋₆, N-alquilamino C₁₋₆
 alcóxi C₂₋₆, N,N-di(alquil C₁₋₆)aminoalcóxi C₂₋₆, cicloalquila C₃₋₇

(opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes oxo ou tioxo) ou de fórmula (III):



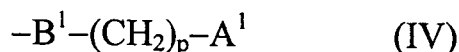
(III)

5 K é uma ligação, óxi, imino, N-(alquila C₁₋₆)imino, oxialquileno C₁₋₆, iminoalquileno C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)iminoalquileno C₁₋₆, -NHC(O)-, -SO₂NH-, -NHSO₂-, -NHC(O)-alquileno C₁₋₆-, -OCO- ou alquenileno C₂₋₄;

10 J é arila, heteroarila ou heterociclila (em que a heterociclila é opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes oxo ou tioxo);

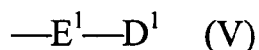
e em que qualquer grupo arila, heteroarila ou heterociclila em um grupo R⁷⁰ é opcionalmente substituído com 1, 2, 3 ou 4 grupos selecionados de hidróxi, halo, trifluorometila, ciano, mercapto, nitro, amino, carbóxi, carbamoíla, formila, aminossulfonila, alquila C₁₋₆, alquenila C₂₋₆,
15 alquinila C₂₋₆, alcóxi C₁₋₆, -O-(alquila C₁₋₃)-O-, alquila C₁₋₆S(O)_n- (em que n é 0, 1 ou 2), N-alquila C₁₋₆amino, N,N-di(alquila C₁₋₆)amino, alcoxicarbonila C₁₋₆, N-alquilcarbamoil C₁₋₆, N,N-di(alquil C₁₋₆)carbamoíla, alcanóila C₂₋₆, alcanoilóxi C₁₋₆, alcanoilamino C₁₋₆, N-alquil C₁₋₆aminossulfonila, N,N-di(alquil C₁₋₆)aminossulfonila, alquil C₁₋₆sulfonilamino e alquil C₁₋₆sulfonil-N-
20 (alquil C₁₋₆)amino ou por 1, 2, 3 ou 4 grupos selecionados de:

um grupo de fórmula (IV)



(em que A₁ é halo, hidróxi, alcóxi C₁₋₆, ciano, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, carbóxi, alcoxicarbonila C₁₋₆,
25 carbamoíla, N-alquil C₁₋₆carbamoíla ou N,N-di(alquil C₁₋₆)carbamoíla; p' é 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; e B¹ é uma ligação, óxi, imino, N-(alquil C₁₋₆)imino ou -NHC(O)-; com a condição de que p seja 2 ou mais, a menos que B¹ seja uma ligação ou -NHC(O)-);

e um grupo de fórmula (V)



(em que D^1 é arila, heteroarila ou heterociclila (em que heterociclila é opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes oxo ou tioxo) e E^1 é uma ligação, alquilenos C_{1-6} , oxialquilenos C_{1-6} , óxi, imino, *N*-(alquil C_{1-6})imino, iminoalquilenos C_{1-6} , *N*-(alquil C_{1-6})iminoalquilenos C_{1-6} , alquilenos C_{1-6} -oxialquilenos C_{1-6} , alquilenos C_{1-6} -iminoalquilenos C_{1-6} , alquilenos C_{1-6} -*N*-(alquil C_{1-6})-iminoalquilenos C_{1-6} , -NHC(O)-, -NH₂SO₂-, -SO₂NH- ou -NHC(O)-alquilenos C_{1-6} -, e qualquer grupo arila, heteroarila ou heterociclila em um substituinte em D^1 é opcionalmente substituído com 1, 2, 3 ou 4 grupos selecionados de hidróxi, halo, alquila C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} , carbóxi, alcoxicarbonila C_{1-6} , carbamoíla, *N*-alquil C_{1-6} carbamoíla, *N,N*-di(alquil C_{1-6})carbamoíla, alcanoíla C_{2-6} , amino, alquilamino C_{1-6} e di(alquil C_{1-6})amino);

e qualquer dos grupos R^{70} aqui definidos que compreendam um grupo CH₂ que seja ligado a 2 átomos de carbono ou um grupo CH₃ que seja ligado a um átomo de carbono, opcionalmente carrega em cada um dos referidos grupos CH₂ ou CH₃ um substituinte selecionado de hidróxi, amino, alcóxi C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , di(alquil C_{1-6})amino e heterociclila;

R^{71} e R^{72} são independentemente selecionados de hidrogênio ou alquila C_{1-4} ou R^{71} e R^{72} juntos formam uma ligação;

R^{73} é OR⁷⁴ ou NR⁷⁵R⁷⁶;

R^{74} , R^{75} e R^{76} são independentemente alquila C_{1-10} , alquenila C_{2-10} , alquinila C_{2-10} , arila, heterociclila, alcóxi C_{1-10} , arilalquila C_{1-10} , cicloalquila C_{3-10} , cicloalquenila C_{3-10} , cicloalquinila C_{3-10} , cada um dos quais sendo opcionalmente substituído com 1, 2, 3 ou 4 grupos selecionados de nitro, ciano, halo, oxo, =CR⁷⁸R⁷⁹, C(O)_xR⁷⁷, OR⁷⁷, S(O)_yR⁷⁷, NR⁷⁸R⁷⁹, C(O)NR⁷⁸R⁷⁹, OC(O)NR⁷⁸R⁷⁹, =NOR⁷⁷, -NR⁷⁷C(O)_xR⁷⁸, -NR⁷⁷CONR⁷⁸R⁷⁹, -N=CR⁷⁸R⁷⁹, S(O)_yNR⁷⁸R⁷⁹ ou -NR⁷⁷S(O)_yR⁷⁸ em que y é 0, 1, 2 ou 3; ou R^{74} , R^{75} e R^{76} são independentemente heterociclila opcionalmente substituída com alquila C_{1-4} , alquenila C_{2-4} , alquinila C_{2-4} e cicloalquila C_{3-6} ;

ou R^{75} e R^{76} , juntos com nitrogênio a que eles se acham ligados, formam um anel aromático ou não aromático que opcionalmente contém 1, 2 ou 3 outros heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S;

5 R^{77} , R^{78} e R^{79} são independentemente selecionados de hidrogênio ou um grupo selecionado de alquila C_{1-10} , alquenila C_{2-10} , alquinila C_{2-10} , arila, heterociclila, alcóxi C_{1-10} , arilalquila C_{1-10} , cicloalquila C_{3-10} , cicloalquenila C_{3-10} , cicloalquinila C_{3-10} em que o grupo é opcionalmente substituído com halo, per-haloalquila C_{1-4} tal como trifluorometila, mercapto, 10 hidróxi, carbóxi, alcóxi C_{1-10} , arila, heteroarila, heteroarilóxi, alquenilóxi C_{2-10} , alquinilóxi C_{2-10} , alcóxi C_{1-6} alcóxi C_{1-6} , arilóxi (em que o grupo arila pode ser substituído com halo, nitro ou hidróxi), ciano, nitro, amino, mono- ou di(alquil C_{1-6})amino, oximino ou $S(O)_y$ em que y é 0, 1, 2 ou 3;

ou R^{78} e R^{79} juntos formam um anel que opcionalmente 15 contém outros heteroátomos tais como $S(O)_y$ oxigênio e nitrogênio, x é um número inteiro de 1 ou 2, y é 0, 1, 2 ou 3 cujo anel é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 grupos independentemente selecionados de halo, per-haloalquila C_{1-4} tal como trifluorometila, mercapto, hidróxi, carbóxi, alcóxi C_{1-10} , arila, heteroarila, heteroarilóxi, alquenilóxi C_{2-10} , alquinilóxi C_{2-10} , alcóxi C_{1-6} alcóxi C_{1-6} , arilóxi (em que o grupo arila pode ser substituído 20 com halo, nitro ou hidróxi), ciano, nitro, amino, mono- ou di(alquila C_{1-6})amino, oximino ou $S(O)_y$ em que y é 0, 1, 2 ou 3;

na preparação de um medicamento para uso na inibição da Aurora quinase.

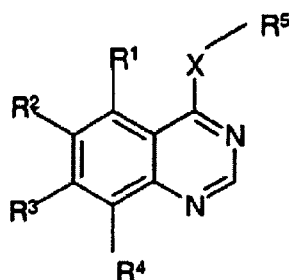
25 Igualmente fornecido é o uso de um composto de fórmula (I) na preparação de um medicamento para uso na inibição da Aurora-A quinase.

Igualmente fornecido é o uso de um composto de fórmula (1) na preparação de um medicamento para uso na inibição da Aurora-B quinase.

Em particular, os medicamentos contendo os compostos da

presente invenção são úteis no tratamento de doenças proliferativas tais como o câncer e, em particular, cânceres em que a Aurora-A é suprerregulada, tais como os cânceres de cólon e da mama.

Em outro aspecto, a presente invenção fornece o uso de um
5 composto de fórmula (I)

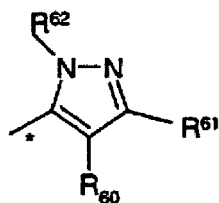


(I)

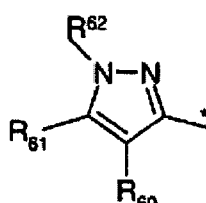
ou um seu sal, éster ou amida;

em que X é O, ou S, S(O) ou S(O)₂, ou NR⁶ em que R⁶ é hidrogênio ou alquila C₁₋₆;

R⁵ é um grupo de fórmula (a) ou (b):



(a)



(b)

10 R⁶⁰, R⁶¹ e R⁶² são independentemente selecionados de hidrogênio ou um grupo substituinte e * indica o ponto de ligação ao grupo X na fórmula (1);

15 R¹, R², R³, R⁴ são independentemente selecionados de halo, ciano, nitro, trifluorometila, alquila C₁₋₃, -NR⁷R⁸ (em que R⁷ e R⁸, que podem ser os mesmos ou diferentes, representam, cada, hidrogênio ou alquila C₁₋₃), ou -X¹R⁹ (em que X¹ representa uma ligação direta, -O-, -CH₂-, -OCO-, carbonila, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR¹⁰CO-, -CONR¹¹-, -SO₂NR¹²-, -NR¹³SO₂- ou -

NR^{14} - (em que R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} e R^{14} , cada um independentemente, representam hidrogênio, alquila C_{1-3} ou alcóxi C_{1-3} alquila C_{2-3}), e R^9 é selecionado de um dos seguintes grupos:

1) hidrogênio ou alquila C_{1-5} que pode ser não substituído ou
5 que pode ser substituído com um ou mais grupos selecionados de hidróxi, flúor ou amino,

2) alquila $\text{C}_{1-5}\text{X}^2\text{COR}^{15}$ (em que X^2 representa -O- ou $-\text{NR}^{16}$ - (em que R^{15} representa hidrogênio, alquila C_{1-3} ou alcóxi C_{1-3} alquila C_{2-3}) e R^{16} representa alquila C_{1-3} , $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ ou $-\text{OR}^{19}$ (em que R^{17} , R^{18} e R^{19} , que
10 podem ser os mesmos ou diferentes, representam, cada um, hidrogênio, alquila C_{1-3} ou alcóxi C_{1-3} alquila C_{2-3} ;

3) alquila $\text{C}_{1-5}\text{X}^3\text{R}^{20}$ (em que X^3 representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OCO-, $-\text{NR}^{21}\text{CO}$ -, $-\text{CONR}^{22}$ -, $-\text{SO}_2\text{NR}^{23}$ -, $-\text{NR}^{24}\text{SO}_2$ - ou $-\text{NR}^{25}$ - (em que R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} e R^{25} , cada um independentemente, representam
15 hidrogênio, alquila C_{1-3} ou alcóxi C_{1-3} alquila C_{2-3}) e R^{20} representa hidrogênio, alquila C_{1-3} , ciclopentila, cicloexila ou um grupo heterocíclico saturado de 5 ou 6 membros com 1 ou 2 heteroátomos, selecionados independentemente de O, S e N, cujo grupo alquila C_{1-3} pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halógeno e alcóxi C_{1-4} e cujo grupo
20 cíclico pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halógeno, alquila C_{1-4} , hidroxialquila C_{1-4} e alcóxi C_{1-4});

4) alquila C_{1-5}X^4 alquila $\text{C}_{1-5}\text{X}^5\text{R}^{26}$ (em que X^4 e X^5 , que podem ser os mesmos ou diferentes, são cada um, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, $-\text{NR}^{27}\text{CO}$ -, $-\text{CONR}^{28}$ -, $-\text{SO}_2\text{NR}^{29}$ -, $-\text{NR}^{30}\text{SO}_2$ - ou $-\text{NR}^{31}$ - (em que R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} e R^{31} ,
25 cada um independentemente, representam hidrogênio, alquila C_{1-3} ou alcóxi C_{1-3} alquila C_{2-3}) e R^{26} representa hidrogênio ou alquila C_{1-3});

5) R^{32} (em que R^{32} é um grupo heterocíclico saturado de 5 ou 6 membros (ligado através de carbono ou de nitrogênio) com 1 ou 2 heteroátomos, selecionados independentemente de O, S e N, grupo

heterocíclico este que pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halógeno, alquila C_{1-4} , hidroxialquila C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} alquila C_{1-4} e alquilsulfonil C_{1-4} alquila C_{1-4});

6) alquila $C_{1-5}R^{32}$ (em que R^{32} é como acima definido);

5 7) alquenila $C_{2-5}R^{32}$ (em que R^{32} é como acima definido);

8) alquinila $C_{2-5}R^{32}$ (em que R^{32} é como acima definido);

9) R^{33} (em que R^{33} representa um grupo piridona, um grupo fenila ou um grupo heterocíclico aromático de 5 ou 6 membros (ligado através de carbono ou nitrogênio) com 1 a 3 heteroátomos selecionados de O, N e S, cujo grupo piridona, fenila ou heterocíclico aromático pode carregar até 5 substituintes sobre átomos de carbono disponíveis selecionados de hidróxi, halógeno, amino, alquila C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} , hidroxialquila C_{1-4} , aminoalquila C_{1-4} , alquilamino C_{1-4} , hidroxialcóxi C_{1-4} , carbóxi, trifluorometila, ciano, -CONR³⁴R³⁵ e -NR³⁶COR³⁷ (em que R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} , que podem ser os mesmos ou diferentes, representam, cada um, hidrogênio, alquila C_{1-4} ou alcóxi C_{1-3} alquila C_{2-3}));

10) alquila $C_{1-5}R^{33}$ (em que R^{33} é como acima definido);

11) alquenila $C_{2-5}R^{33}$ (em que R^{33} é como acima definido);

12) alquinila $C_{2-5}R^{33}$ (em que R^{33} é como acima definido);

20 13) alquila $C_{1-5}X^6R^{33}$ (em que X^6 representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR³⁸CO-, -CONR³⁹-, -SO₂NR⁴⁰-, -NR⁴¹SO₂- ou -NR⁴²- (em que R^{38} , R^{39} , R^{40} , R^{41} e R^{42} , cada um independentemente, representam hidrogênio, alquila C_{1-3} ou alcóxi C_{1-3} alquila C_{2-3}) e R^{33} é como acima definido);

25 14) alquenila $C_{2-5}X^7R^{33}$ (em que X^7 representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁴³CO-, -CONR⁴⁴-, -SO₂NR⁴⁵-, -NR⁴⁶SO₂- ou -NR⁴⁷- (em que R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{46} e R^{47} , cada um independentemente, representam hidrogênio, alquila C_{1-3} ou alcóxi C_{1-3} alquila C_{2-3}) e R^{33} é como aqui anteriormente definido);

15) alquinila $C_{2-5}X^8R^{33}$ (em que X^8 representa -O-, -S-, -SO-,

-SO₂-, -NR⁴⁸CO-, -CONR⁴⁹-, -SO₂NR⁵⁰-, -NR⁵¹SO₂- ou -NR⁵² (em que R⁴⁸, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹ e R⁵², cada um independentemente, representam hidrogênio, alquila C₁₋₃ ou alcóxi C₁₋₃alquila C₂₋₃) e R³³ é como aqui definido);

5 16) alquila C₁₋₃X⁹alquila C₁₋₃R³³ (em que X⁹ representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁵³CO-, CONR⁵⁴-, -SO₂NR⁵⁵-, -NR⁵⁶SO₂- ou -NR⁵⁷- (em que R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶ e R⁵⁷, cada um independentemente, representam hidrogênio, alquila C₁₋₃ ou alcóxi C₁₋₃alquila C₂₋₃) e R³³ é como acima definido); e

10 17) alquila C₁₋₃X⁹alquila C₁₋₃R³² (em que X⁹ e R²⁸ are como acima definido);

na preparação de um medicamento para uso na inibição da aurora 2 quinase.

Neste relatório descritivo, o termo alquila, quando usado ou sozinho ou como um sufixo ou prefixo, inclui estruturas saturadas de cadeia
15 reta e de cadeia ramificada compreendendo átomos de carbono e de hidrogênio. A menos que de outra forma estabelecido, estes grupos podem conter até 10 átomos de carbono (alquila C₁₋₁₀), preferivelmente até 6 átomos de carbono (alquila C₁₋₆) e, mais preferível até 4 átomos de carbono (alquila C₁₋₄). As referências a grupos alquila individuais são específicas para a versão
20 de cadeia reta apenas, e as referências a grupos alquila de cadeia ramificada individuais, tais como *t*-butila, são específicas para a versão de cadeia ramificada apenas. Por exemplo, alquila C₁₋₄ inclui os exemplos de metila, etila, propila, butila e *terc*-butila, em que os grupos etila, propila e butila podem ser ligados na posição 1 ou 2 (por exemplo, prop-1-ila e prop-2-ila).
25 Uma análise semelhante de grupos alquila que tenham diferentes faixas de átomos de carbono pode ser realizada.

De forma semelhante, os termos alquenila e alquinila se referem a estruturas de cadeia reta insaturada ou de cadeia ramificada, contendo, por exemplo, de 2 a 10 átomos de carbono (alquenila C₂₋₁₀ e

alquinila C₂₋₁₀) e, preferivelmente, de 2 a 6 átomos de carbono (alquenila C₂₋₆ e alquinila C₂₋₆) e, mais preferível, de 2 a 4 átomos de carbono (alquenila C₂₋₄ e alquinila C₂₋₄). Novamente, as referências a grupos individuais são específicas para a versão de cadeia reta apenas e as referências a grupos de

5 cadeia ramificada individuais são específicas para a versão de cadeia ramificada apenas. O comentário acima concernente à posição de ligação da alquila é aplicável aos grupos alquenila e alquinila.

Porções cíclicas tais como cicloalquila, cicloalquenila e cicloalquinila são semelhantes por natureza, porém têm pelo menos 3 átomos

10 de carbono, os seguintes termos, assim, sendo usados no relatório descritivo para indicar o número mínimo e máximo de átomos de carbono nos anéis: cicloalquila C₃₋₁₀, cicloalquenila C₃₋₁₀ e cicloalquinila C₃₋₁₀ e preferivelmente cicloalquila C₃₋₆, cicloalquenila C₃₋₆ e cicloalquinila C₃₋₆ e o mais preferível cicloalquila C₃₋₄.

15 Termos tais como alcóxi compreendem grupos alquila como é entendido na técnica e assim contêm até 10 átomos de carbono (alcóxi C₁₋₁₀), preferivelmente até 6 átomos de carbono (alcóxi C₁₋₆) e, mais preferível, até 4 átomos de carbono (alcóxi C₁₋₄).

O termo halo inclui flúor, cloro, bromo e iodo.

20 As referências a grupos arila incluem grupos carbocíclicos aromáticos tais como fenila e naftila.

Os termos heterociclila e grupo heterocíclico incluem (a menos que especificamente estabelecido) anéis aromático ou não aromáticos, e podem compreender mais do que um anel (por exemplo eles são

25 monocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos e, preferivelmente, eles são monocíclicos e bicíclicos), por exemplo contendo de 4 a 20, adequadamente de 5 a 8 átomos no anel, pelo menos um dos quais é um heteroátomo tal como oxigênio, enxofre ou nitrogênio. Exemplos de tais grupos incluem furila, tienila, pirrolila, pirrolidinila, imidazolila, triazolila, tiazolila, tetrazolila,

oxazolila, isoxazolila, pirazolila, piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, triazinila, quinolinila, isoquinolinila, quinoxalinila, benzotiazolila, benzoxazolila, benzotienila ou benzofurila.

Heteroarila se refere àqueles grupos de heterociclila descritos
5 acima, que têm um caráter aromático.

O termo aralquila se refere a grupos alquila aril-substituídos, tais como benzila.

Outras expressões usadas no relatório descritivo incluem a hidrocarbila, que se refere a qualquer estrutura que compreenda átomos de
10 carbono e de hidrogênio. Por exemplo, estas podem ser alquila, alquenila, alquinila, arila, heterociclila, alcóxi, aralquila, cicloalquila, cicloalquenils ou cicloalquinila.

A expressão grupo funcional se refere a substituintes reativos tais como nitro, ciano, halo, oxo, $=CR^{78}R^{79}$, $C(O)_xR^{77}$, OR^{77} , $S(O)_yR^{77}$,
15 $NR^{78}R^{79}$, $C(O)NR^{78}R^{79}$, $OC(O)NR^{78}R^{79}$, $=NOR^{77}$, $-NR^{77}C(O)_xR^{78}$, $-NR^{77}CONR^{78}R^{79}$, $-N=CR^{78}R^{79}$, $S(O)_yNR^{78}R^{79}$ ou $-NR^{77}S(O)_yR^{78}$ em que R^{77} , R^{78} e R^{79} são independentemente selecionados de hidrogênio ou hidrocarbila opcionalmente substituída, ou R^{78} e R^{79} juntos formam um anel
20 opcionalmente substituído que opcionalmente contém outros heteroátomos tais como $S(O)_y$ oxigênio e nitrogênio, x é um número inteiro de 1 ou 2, y é 0, 1, 2 ou 3.

Substituintes opcionais adequados para os grupos hidrocarbila R^{77} , R^{78} e R^{79} incluem halo, per-haloalquila tal como trifluorometila, mercapto, hidróxi, carbóxi, alcóxi, arila, heteroarila, heteroarilóxi,
25 alquenilóxi, alquinilóxi, alcoxialcóxi, arilóxi (em que o grupo arila pode ser substituído com halo, nitro ou hidróxi), ciano, nitro, amino, mono- ou dialquilamino, oximino ou $S(O)_y$ em que y é como definido acima.

Substituintes opcionais adequados para qualquer grupo hidrocarbila, grupo heterociclila ou grupo alcóxi C_{1-10} (a menos que

especificamente estabelecido) incluem halo, per-haloalquila tal como trifluorometila, mercapto, hidróxi, carbóxi, alcóxi, arila, heteroarila, heteroarilóxi, alquenilóxi, alquililóxi, alcoxialcóxi, arilóxi (em que o grupo arila pode ser substituído com halo, nitro ou hidróxi), ciano, nitro, amino, mono- ou dialquilamino, oximino ou $S(O)_y$ em que y é como definido acima.

Quando os substituintes opcionais são escolhidos de um ou mais grupos ou substituintes, deve ficar entendido que esta definição inclui todos os substituintes que estejam sendo escolhidos de um dos grupos especificados, isto é, todos os substituintes sendo os mesmo, ou os substituintes sendo escolhidos de dois ou mais dos grupos especificados, isto é, os substituintes não sendo os mesmos. Preferivelmente um ou mais significa 1, 2, 3 ou 4, mas um ou mais pode também significar 1, 2 ou 3 ou 1 ou 2.

Quando um composto de fórmula (I), fórmula (IA) ou fórmula (IB) contiver mais do que um grupo R específico, deve ser entendido que cada seleção feita para um tal grupo é independente de qualquer outra seleção feita para o mesmo grupo, por exemplo quando um composto de fórmula (I) contiver mais do que um grupo R^{77} , cada grupo R^{77} podendo ser o mesmo de outros grupos R^{77} ou diferente.

Dentro deste relatório descritivo, termos compósitos são usados para descrever grupos compreendendo mais do que uma funcionalidade tal como alcóxi C_{1-3} alquila C_{2-3} . Tais termos devem ser interpretados como são entendidos na técnica.

A menos que especificamente estabelecido, o átomo de ligação de um grupo pode ser qualquer átomoo daquele grupo, de modo que, por exemplo, propila inclua prop-1-ila e prop-2-ila.

Valores adequados para qualquer um dos grupos R (R^1 a R^{96}) ou qualquer parte ou substituintes para tais grupos, incluem:

para alquila C_{1-3} : metila, etila e propila

	para alquila C_{1-4} :	alquila C_{1-3} , butila e terc-butila
	para alquila C_{1-5} :	alquila C_{1-4} , pentila e 2,2-dimetilpropila
	para alquila C_{1-6} :	alquila C_{1-5} , hexila e 2,3-dimetilbutila
	para alquila C_{1-10} :	alquila C_{1-6} , octanila e decanila
5	para alquenila C_{2-4} :	vinila, alila e but-2-enila
	para alquenileno C_{2-4}	-CH=CH-, -CH ₂ -CH=CH-, -CH=CH-CH ₂ - e -CH=CH-CH ₂ -
	para alquenila C_{2-5} :	alquenila C_{2-4} e 3-metilbut-2-enila
	para alquenila C_{2-6} :	alquenila C_{2-5} e 3-metilpent-2-enila
10	para alquenila C_{2-10} :	alquenila C_{2-6} e octenila
	para alquinila C_{2-4} :	etinila, proparfila e prop-1-inila
	para alquinila C_{2-5} :	alquinila C_{2-4} e pent-4-inila
	para alquinila C_{2-6} :	alquinila C_{2-5} e 2-metilpent-4-inila
	para alquinila C_{2-10} :	alquinila C_{2-6} e oct-4-inila
15	para cicloalquila C_{3-6} :	ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e cicloexila
	para cicloalquila C_{3-7} :	cicloalquila C_{3-6} e ciclopentila
	para cicloalquila C_{3-10} :	cicloalquila C_{3-7} e ciclonoila
	para cicloalquenila C_{3-6} :	ciclobutenila, ciclopentenila, cicloexenila e cicloex-1,4-dienila
20	para cicloalquenila C_{3-10} :	cicloalquenila C_{3-6} , cicloeptenila e ciclo- octenila
	para cicloalquinila C_{3-10} :	ciclododecinila
	para cicloalquil C_{3-6} alquila C_{1-3} :	ciclopropilmetila, ciclobutilmetila, ciclo- pentilmetila, ciclopropiletila e ciclobutiletila
25	para alcóxi C_{1-3} :	metóxi, etóxi e propóxi
	para alcóxi C_{1-4} :	alcóxi C_{1-3} , butóxi e <i>terc</i> -butóxi
	para alcóxi C_{1-6} :	alcóxi C_{1-4} , 3,3-dimetilpentóxi e hexilóxi
	para alcóxi C_{1-10} :	alcóxi C_{1-6} , 2,2,4,4-tetrametilpentóxi

	para alquenilóxi C_{2-10} :	alilóxi, but-2-enilóxi, 3-metilbut-2-enilóxi, 3-metilpent-2-enilóxi e octenilóxi
	para alquinilóxi C_{2-10} :	propargilóxi, pent-4-inilóxi e oct-4-inilóxi
	para arila:	fenila e naftila
5	para arilalquila C_{1-10} :	benzila, fenetila, naftilmetila e naftiletila
	para arilalquila C_{1-6} :	benzila, fenetila, naftilmetila e naftiletila
	para arilóxi:	fenóxi e naftilóxi
	para heteroarila:	furila, tienila, pirrolila, pirazolila, piridila, pirazinila, piridazinila, pirimidinila e
10		quinolinila
	para heteroarilóxi:	piridilóxi e quinolinilóxi
	para heterociclila:	furila, tienila, pirrolila, pirrolidinila, imidazolila, triazolila, tiazolila, tetrazolila, oxazolila, isoxazolila, pirazolila, piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, triazinila, quino-
15		linila, isoquinolinila, quinoxalinila, benzotiazolila, benzoxazolila, benzotienila ou benzo-
		furila
	para heterociclilalquila C_{1-6} :	furilmetila, tieniletila, pirroliletila, piridil-
20		metila e pirimidiniletila
	para hidroxialquila C_{1-4} :	hidroximetila, 1-hidroxietila, 2-hidroxietila, 3-hidroxipropila, 1-hidroxiprop-2-ila e 1-hidróxi-2-metilprop-2-ila
	para alcóxi C_{1-3} alquila C_{2-3} :	metoxietila, etoxietila e metóxi-2-propila
25	para alcóxi C_{1-4} alquila C_{1-4} :	metoximetila, etoximetila, metoxietila, etóxi-2-etila metoxipropila e etoxibutila
	para alcoximetila C_{1-4} :	metoximetila, etoximetila, propoximetila e prop-2-oximetila
	para di(alcóxi C_{1-4})metila:	dimetoximetila e dietoximetila

	para hidroxialcóxi C ₁₋₄ :	2-hidroxietóxi, 3-hidroxipropóxi e 2-hidroxipropóxi
	para hidroxialcóxi C ₂₋₆ :	2-hidroxietóxi, 3-hidroxipropóxi e 4-hidroxibutóxi
5	para alcóxi C ₁₋₄ alcóxi C ₁₋₄ :	metoximetóxi, metoxietóxi, etoxietóxi, propoximetóxi e propoxietóxi
	para alcóxi C ₁₋₆ alcóxi C ₂₋₆ :	metoxietóxi e etoxibutoxi
	para aminoalquila C ₁₋₄ :	aminometila, aminoetila, 3-aminopropila e 2-aminopropila
10	para alquila C ₁₋₄ amino:	metilamino, etilamino e propilamino
	para alquila C ₁₋₆ amino:	alquilamino C ₁₋₄ e 2-metilbutilamino
	para di(alquil C ₁₋₄)amino:	dimetilamino, <i>N</i> -metil- <i>N</i> -etilamino e dietilamino
	para di(alquil C ₁₋₆)amino:	<i>N</i> -metil- <i>N</i> -pentilamino
15	para aminoalcóxi C ₂₋₆ :	aminoetóxi e 3-aminopropóxi
	para <i>N</i> -alquilamino C ₁₋₆ alcóxi C ₂₋₆ :	<i>N</i> -etilaminoetóxi
	para <i>N,N</i> -di(alquil C ₁₋₆)aminoalcóxi C ₂₋₆ :	<i>N,N</i> -dimetilaminoetóxi
	para alcanoila C ₂₋₄ :	acetila e propionila
	para alcanoila C ₁₋₄ :	acetila e propionila
20	para alcanoila C ₂₋₆ :	alcanoíla C ₂₋₄ e pentanoíla
	para alcanoila C ₁₋₆ :	alcanoíla C ₁₋₄ e hexanoíla
	para alcanoilóxi C ₁₋₃ :	acetilóxi e propionilóxi
	para alcanoilóxi C ₁₋₄ :	alcanoilóxi C ₁₋₃ e butanoilóxi
	para alcanoilóxi C ₁₋₆ :	alcanoilóxi C ₁₋₄ e hexanoilóxi
25	alcanoilamino C ₁₋₄ :	acetilamino e propionilamino
	alcanoilamino C ₁₋₆ :	alcanoilamino C ₁₋₄ e pentanoilamino
	para <i>N,N</i> -di(alcanoil C ₁₋₄)amino:	<i>N,N</i> -diacetilamino
	para alcoxicarbonila C ₁₋₄ :	metoxicarbonila, etoxicarbonila e <i>terc</i> -butoxicarbonila

- para alcóxicarbonila C_{1-6} : alcóxicarbonila C_{1-4} e pentóxicarbonila
- para *N*-alquílcabamoíla C_{1-6} : *N*-metílcabamoíla e *N*-etilcabamoíla
- para *N,N*-di(alquílcabamoíla) C_{1-6} : *N,N*-dimetílcabamoíla e *N,N*-dietílcabamoíla
- 5 para alquílsulfonilalquíla C_{1-4} : metílsulfonilmetila e metílsulfoniletila
- para alquílsulfanila C_{1-4} : metílsulfanila e etílsulfanila
- para alquílsulfinila C_{1-4} : metílsulfinila e etílsulfinila
- para alquílsulfonila C_{1-4} : metílsulfonila e etílsulfonila
- para *N*-alquílcabamoíla C_{1-4} : *N*-metílcabamoíla e *N*-etilcabamoíla
- 10 para *N,N*-di(alquílcabamoíla) C_{1-4} : *N,N*-dimetílcabamoíla e *N*-etil-*N*-metílcabamoíla
- para *N*-(alquílamínossulfonila) C_{1-4} : *N*-metílamínossulfonila e *N*-etilamínossulfonila
- para *N*-(alquílamínossulfonila) C_{1-6} : *N*-(alquílcabamoíla)amínossulfonila e *N*-hexílamínossulfonila
- 15 para *N,N*-di(alquílamínossulfonila) C_{1-4} : *N,N*-dimetílamínossulfonila
- para *N,N*-di(alquílamínossulfonila) C_{1-6} : *N,N*-di(alquílcabamoíla)amínossulfonila e *N*-hexil-*N*-metílamínossulfonila
- 20 para alquílsulfonilamínico C_{1-4} : metílsulfonilamínico e etílsulfonilamínico
- para alquílsulfonilamínico C_{1-6} : alquílcabamoíla C_{1-4} e hexílsulfonilamínico
- para alquílsulfonil-*N*-(alquílcabamoíla)amínico C_{1-6} : metílsulfonil-*N*-etilamínico
- para *N*-(alquílimínico) C_{1-6} : *N*-metílimínico e *N*-etilimínico
- 25 para imínicoalquíleno C_{1-6} : imínicoetilenico e imínicoetilenico
- para alquíleno C_{1-6} imínicoalquíleno C_{1-6} : metílenoimínicoetilenico
- para *N*-(alquílimínico)imínicoalquíleno C_{1-6} : *N*-etilimínicoetilenico
- para alquíleno C_{1-6} -*N*-(alquílimínico)imínicoalquíleno C_{1-6} : etilenico-*N*-metílimínicoetilenico

para alquilenos C_{1-6} : metileno, etileno e propileno
para oxialquilenos C_{1-6} : oximetileno, oxietileno e oxipropileno
para alquilenóxios C_{1-6} : metileno, etileno e propileno

Dentro da presente invenção, deve ficar entendido que um composto da fórmula (I), da fórmula (IA) ou da fórmula (IB) ou um seu sal, éster ou amida, podem apresentar o fenômeno do tautomerismo, e que os desenhos das fórmulas dentro deste relatório descritivo podem representar apenas uma das possíveis formas tautoméricas. Deve ficar entendido que a invenção abrange qualquer forma tautomérica que tenha a atividade de inibição da Aurora quinase e, em particular, a atividade de inibição da Aurora-A quinase ou da Aurora-B quinase, e não deve limitar-se meramente a qualquer uma forma tautomérica utilizada dentro dos desenhos das fórmulas. Os desenhos das fórmulas dentro deste relatório descritivo podem representar apenas uma das possíveis formas tautoméricas e deve ficar entendido que o relatório descritivo abrange todas as formas tautoméricas possíveis dos compostos delineados, não apenas aquelas formas que tenha podido mostrar graficamente neste relatório. A possibilidade das formas tautoméricas é particularmente apropriada para R^5 quando R^{62} for hidrogênio.

Deve também ficar entendido que, na medida em que certos compostos da invenção possam existir nas formas opticamente ativas ou racêmicas em virtude de um ou mais átomos racêmicos de carbono ou de enxofre, a invenção inclui em sua definição qualquer uma de tais formas opticamente ativas ou racêmicas que possuam a atividade inibidora da Aurora quinase e, em particular, a atividade inibidora da Aurora-A quinase. A síntese das formas opticamente ativas pode ser realizada por técnicas padrão da química orgânica bem conhecidas na prática, por exemplo mediante a síntese de materiais de partida opticamente ativos mediante resolução de uma forma racêmica.

Deve ficar entendido também que certos compostos da

fórmula (I), da fórmula (IA) ou da fórmula (IB), e seus sais, podem existir nas formas solvatadas, assim como nas não solvatadas, tais como, por exemplo, as formas hidratadas. Deve ficar entendido que a invenção abrange todas de tais formas solvatadas que tenham atividade de inibição da Aurora quinase e, em particular, a atividade de inibição da Aurora-A quinase. Os compostos da presente invenção foram designados usando-se o software de computador (ACD/Name versão 6.6 ou ACD/Name batch versão 6.0).

Valores preferidos de X , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são como segue: Tais valores podem ser utilizados, quando apropriado, com qualquer uma das definições, reivindicações ou formas de realização aqui anteriormente ou posteriormente definidas.

Em um aspecto da invenção, X é NR^6 ou O . Em outro aspecto, X é NH .

Em um aspecto da invenção, R^6 é hidrogênio ou alquila C_{1-3} .

Em outro aspecto, R^6 é hidrogênio.

Em um aspecto da invenção, R^1 é hidrogênio ou $-X^1R^9$. Em outro aspecto, R^1 é hidrogênio ou $-X^1R^9$, em que X^1 é uma ligação direta, $-O-$, $-NH-$ ou $-NMe-$ e R^9 é selecionado de um grupo 1), 3), 5), 9) ou 20) conforme definido acima. Em ainda um outro aspecto, R^1 é hidrogênio ou $-X^1R^9$, em que X^1 é uma ligação direta, $-O-$ ou $-NH-$ e R^9 é hidrogênio, alquila C_{1-5} , cicloalquila C_{3-6} , $-alquil\ C_{1-5}-O-alquila\ C_{1-3}$ ou um grupo heterocíclico saturado de 5 a 6 membros (ligado através de carbono ou de nitrogênio) com 1 ou 2 heteroátomos selecionados independentemente de O , S ou N cujos gruposo heterocíclicos são opcionalmente substituídos com alquila C_{1-4} ou um grupo heterocíclico aromático de 5 ou 6 membros (ligado através de carbono ou nitrogênio com 1, 2 ou 3 heteroátomos. Em um outro aspecto, R^1 é hidrogênio, metóxi, N -(alquil C_{1-5})piperidin-4-ilóxi, prop-2-ilóxi ou metoxietóxi. Em um outro aspecto ainda, R^1 é hidrogênio.

Em um aspecto da invenção, R^2 é hidrogênio, halo ou $-X^1R^9$.

Em um outro aspecto da invenção, R^2 é hidrogênio, halo ou $-X^1R^9$, em que X^1 é uma ligação direta ou $-O-$ e R^9 é um grupo 1) como acima definido. Em ainda outro aspecto, R^2 é hidrogênio, halo, hidróxi, metóxi ou $-O$ alquila C_{1-3} (opcionalmente substituída com 1 ou 2 hidróxi ou halo). Em um outro aspecto

5 R^2 é hidrogênio ou metóxi.

Em um aspecto R^3 é $-X^1R^9$. Em outro aspecto, R^3 é $-X^1R^9$, em que X^1 é $-O-$ e R^9 é selecionado de um grupo 3), 4), 6), 18), 19) ou 22) como definido acima. Em ainda outro aspecto, R^3 é $-X^1R^9$ em que X^1 é $-O-$ e R^9 é -alquila $C_{1-5}R^{32}$, -alquila $C_{1-5}R^{96}$, alquila C_{1-5} (opcionalmente substituída com

10 halo), -alquila $C_{1-5}OR^{20}$, -alquila $C_{1-5}NHR^{20}$, -alquila $C_{1-5}N$ (alquila C_{1-3})- R^{20} , -alquila $C_{1-5}NH$ -alquila $C_{1-5}OH$, -alquila $C_{1-5}N$ (alquila C_{1-3})-alquila $C_{1-5}OH$ e -alquila $C_{1-5}NR^{95}$ -alquila $C_{1-5}OH$. Em ainda outro aspecto, R^3 é $-X^1R^9$ em que X^1 é $-O-$ e R^9 é -alquila $C_{1-5}R^{32}$ (em que R^{32} é pirrolidinila, piperidinila ou piperazinila, cada uma sendo opcionalmente substituída com

15 hidróxi, hidroximetila, 2-hidroxietila, metila ou 2-(*terc*-butóxi)etila), -alquila $C_{1-5}NHR^{20}$, -alquila $C_{1-5}NH$ -alquila $C_{1-5}OH$, -alquila $C_{1-5}N$ (alquila C_{1-3})-alquila $C_{1-5}OH$ e -alquila $C_{1-5}NR^{95}$ -alquila $C_{1-5}OH$. Em um outro aspecto R^3 é

20 3-morfolinopropóxi, 3-cloropropóxi, 3-[*N*-etil-*N*-(2-hidroxietil)amino]propóxi, 3-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)propóxi, 3-(piperidin-1-il)propóxi, 3-(pirrolidin-1-il)propóxi, 3-(*N*-(2-hidroxietil)amino]propóxi, 3-[*N*-(2-hidróxi-1,1-dimetiletil)amino}propóxi, 3-[*N*-metil-*N*-(2-hidroxietil)amino]propóxi, 3-[*N*-(1-hidroximetil-2-metilpropil)amino]propóxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propóxi, 3-[*N*-(2-hidróxi-1-metiletil)amino]propóxi, 3-[*N*-(4-hidroxibutil)amino]propóxi, 3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propóxi, 3-[2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]propóxi, 3-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]propóxi, 3-[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]propóxi, 3-(3-hidroxipiperidin-1-il)propóxi, 3-[*N*-2-(hidroxibutil)amino]propóxi, 3-(4-hidroximetilpiperidin-1-il)propóxi, 3-[*N*-(3-hidróxi-2,2-dimetilpropil)amino]-propóxi, 3-[*N*-(1-hidroximetilciclopent-1-il)amino]propóxi, 3-[*N*-(2-

25

hidroxipropil)amino]propóxi, 3-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)propóxi, 3-[N-(2-fluoroetil)-N-(2-hidroxietil)amino]propóxi, 2-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]etóxi, 3-[N-(2-hidroxietil)-N-propilamino]propóxi, 3-[N-(2-hidroxietil)-N-(prop-2-il)amino]propóxi, 3-[N-(2-hidroxietil)-N-isobutilamino]propóxi, 3-[N-(2-hidroxietil)-N-neopentilamino]propóxi, 3-[N-alil-N-(2-hidroxietil)-amino]propóxi, 3-[N-(2-hidroxietil)-N-(prop-2-in-1-il)amino]propóxi, 3-[N-ciclopropila-N-(2-hidroxietil)amino]propóxi, 3-[N-ciclopropilmetil-N-(2-hidroxietil)amino]propóxi, 3-(N-ciclobutil-N-(2-hidroxietil)amino]propóxi, 3-[N-ciclopentil-N-(2-hidroxietil)amino]propóxi, 3-[N-(2,2-dimetoxietil)-N-(2-hidroxietil)amino]propóxi, 3-[N-(2,2-difluoroetil)-N-(2-hidroxietil)amino]propóxi, 3-[N-(2-hidroxietil)-N-(3,3,3-trifluoropropil)amino]propóxi, 3-[N-ciclobutilmetila-N-(2-hidroxietil)amino]propóxi, 3-[N-(2-hidroxietil)-N-(2-metoxietil)amino]propóxi, 3-[N-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-N-(2-hidroxietil)-amino]propóxi, 4-clorobutóxi, 4-[(2-hidroximetil)pirrolidin-1-il]butóxi, 4-[N-(2-hidroxietil)-N-isobutilamino]butóxi, 1-(2-*terc*-butoxietil)pirrolidin-2-ilmetóxi, 1-(2-hidroxietil)pirrolidin-2-ilmetóxi, 3-[N-2-(hidroxietil)-N-(*iso*-butil)amino]propóxi, 3-[N-2-(hidroxietil)-N-(neopentil)amino]propóxi, 3-[N-2-(hidroxietil)-N-(*terc*-butil)amino]propóxi, metóxi e metoxietóxi.

Em um aspecto da invenção, R³² é um grupo heterocíclico saturado de 5 ou 6 membros (ligado através de carbono ou de nitrogênio) com 1 ou 2 heteroátomos selecionados independentemente de O, S, e N, cujo grupo é opcionalmente substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados de hidroxialquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄, hidróxi e alcóxi C₁₋₄alquila C₁₋₄. Em outro aspecto, R³² é morfolino, pirrolidinila, piperidinila ou piperazinila, cada um sendo opcionalmente substituído com hidróxi, hidroximetila, 2-hidroxietila, metila ou 2-(*terc*-butóxi)etila. Em um outro aspecto, R³² é 2-hidroximetilpirrolidin-1-ila, piperidin-1-ila, pirrolidin-1-ila, 4-metilpiperazin-1-ila, 4-hidroxipiperidin-1-ila, 2-(2-hidroxietil)piperidin-1-ila, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ila, 4-(2-hidroxietil)piperidin-1-ila, 4-hidroximetil-

piperidin-1-ila, 3-hidroxipirrolidin-1-ila, 1-(2-hidroxietil)piperidin-4-ila, 1-(2-*tert*-butoxietil)pirrolidin-2-ila e 1-(2-hidroxietil)pirrolidin-2-ila.

Em um aspecto da invenção, R^{20} é alquila C_{1-3} (opcionalmente substituída com hidróxi) ou ciclopentila (opcionalmente substituída com hidroxialquila C_{1-4}). Em um outro aspecto, R^{20} é 2-hidroxietila, 1-hidroxiprop-2-ila, 2-hidroxiprop-1-ila e 1-hidroximetilciclopentila.

Em um aspecto da invenção, R^{95} é metila, etila, 2-fluoroetila, prop-1-ila, prop-2-ila, isobutila, neopentila, alila, propargila, ciclopropila, ciclopropilmetila, ciclobutila, ciclopentila, 2,2-difluoroetila, 2,2,2-trifluoroetila, ciclobutilmetila, metoxietila, 1,3-dioxolan-2-ilmetila e 2,2-dimetoxietila.

Em um aspecto da invenção, R^{96} é 4,5-diidro-1*H*-imidazolila opcionalmente substituída com hidróxi ou hidroxialquila C_{1-4} .

Em um aspecto da invenção R^4 é hidrogênio.

Em um aspecto da invenção X^1 é uma ligação direta, -O- ou -N(alquila C_{1-3})-. Em outro aspecto X^1 é -O-.

Em um aspecto da invenção R^9 é um grupo selecionado dos grupos 1), 3), 4), 5), 6), 9), 18), 19), 20) e 22). Em outro aspecto R^9 é hidrogênio, cicloalquila C_{3-6} , -alquila C_{1-5} -O-alquila C_{1-3} ou um grupo heterocíclico saturado de 5 a 6 membros (ligado através de carbono ou de nitrogênio) com 1 ou 2 heteroátomos selecionados independentemente de O, S ou N, grupo heterocíclico este que é opcionalmente substituído com alquila C_{1-4} ou R^9 é um grupo heterocíclico aromático de 5 ou 6 membros (ligado através de carbono ou nitrogênio) com 1, 2 ou 3 heteroátomos, ou R^9 é -alquila $C_{1-5}R^{32}$, -alquila $C_{1-5}R^{96}$, alquila C_{1-5} (opcionalmente substituída com halo), -alquila $C_{1-5}-OR^{20}$, -alquila $C_{1-5}-NHR^{20}$, -alquila $C_{1-5}-N(\text{alquila } C_{1-3})R^{20}$, -alquila $C_{1-5}-NH\text{-alquila } C_{1-5}-OH$, -alquila $C_{1-5}-N(\text{alquila } C_{1-3})\text{-alquila } C_{1-5}-OH$ e -alquila $C_{1-5}-NR^{95}\text{-alquila } C_{1-5}-OH$.

Em um aspecto da invenção R^{60} é hidrogênio, nitro, halo,

ciano, oxo ou alquila C_{1-3} . Em outro aspecto R^{60} é um grupo de subfórmula (k) como definido acima. Em um outro aspecto R^{60} é hidrogênio.

Em um aspecto da invenção R^{61} é um grupo selecionado de hidrogênio, ciano, nitro, halo, alquila C_{1-6} , arila, arilalquila C_{1-6} , heterociclila, heterociclilalquila C_{1-6} (em que arila e heterociclila dos últimos quatro grupos são opcionalmente substituídas com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de halo, hidróxi, mercapto, carbóxi, alquila C_{1-4} (opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 halos), arila, heteroarila, amino, ciano, nitro, alquilamino C_{1-4} , di(alquil C_{1-4})amino e $S(O)_y$ em que y é 0, 1 ou 2), um grupo de subfórmula (k) como definido acima, um grupo de subfórmula (II) como definido acima e um grupo de fórmula (VI) como definido acima. Em outro aspecto R^{61} é um grupo de subfórmula (k) como definido acima. Em ainda um outro aspecto da invenção R^{61} é J, $-(CH_2)-J$, $-(CH_2)_2-J$, $-O-J$, $-(CH_2)-O-J$, $-O-(CH_2)-J$, $-(CH_2)-O-(CH_2)-J$, $-CO-J$, $-(CH_2)-CO-J$, $-CO-(CH_2)-J$, $-(CH_2)-CO-CH_2-J$, $-S-J$, $-(CH_2)-S-J$, $-S-(CH_2)-J$, $-(CH_2)-S-(CH_2)-J$, $-SO-J$, $-(CH_2)-SO-J$, $-SO-(CH_2)-J$, $-(CH_2)-SO-(CH_2)-J$, $-SO_2-J$, $-(CH_2)-SO_2-J$, $-SO_2-(CH_2)-J$, $-(CH_2)-SO_2-(CH_2)-J$, $-(NR_1')CO-J$, $-(CH_2)-(NR_1')CO-J$, $-(NR_1')CO(CH_2)-J$, $-(CH_2)-(NR_1')CO-(CH_2)-J$, $-(NR_1')SO_2-J$, $-(CH_2)-(NR_1')SO_2-J$, $-(NR_1')SO_2(CH_2)-J$, $-(CH_2)-(NR_1')SO_2-(CH_2)-J$, $-NR^{64}-J$, $-(CH_2)-NR^{64}-J$, $-NR^{64}-(CH_2)-J$, $-(CH_2)-NR^{64}-(CH_2)-J$, $-CONR^{64}-J$, $-(CH_2)-CONR^{64}-J$, $-CONR^{64}-(CH_2)-J$, $-(CH_2)-CONR^{64}-(CH_2)-J$, $--SO_2NR^{64}-J$, $-(CH_2)-SO_2NR^{64}-J$, $-SO_2NR^{64}-(CH_2)-J$, $-(CH_2)-SO_2NR^{64}-(CH_2)-J$, $-NR_1'CO-NH-J$, $-(CH_2)-NR_1'CO-NH-J$, $-NR_1'CO-NH-(CH_2)-J$, $-(CH_2)-NR_1'CO-NH-(CH_2)-J$, $-NR_1'CO-N(alquila\ C_{1-4})-J$, $-(CH_2)-NR_1'CO-N(alquila\ C_{1-4})-J$, $-NR_1'CO-N(alquila\ C_{1-4})-(CH_2)-J$, $-(CH_2)-NR_1'CO-N(alquila\ C_{1-4})-(CH_2)-J$, $-NR_1'CO-O-J$, $-(CH_2)-NR_1'CO-O-J$, $-NR_1'CO-O-(CH_2)-J$, $-(CH_2)-NR_1'CO-O-(CH_2)-J$, $-OCO-J$, $-CH_2-OCO-J$, $-CH=CH-J$, $-CH_2-CH=CH-J$, $-CH=CH-CH_2-J$ e $-CH_2-CH=CH-CH_2-J$. Em ainda um outro aspecto R^{61} é $-CONR^{64}-J$ ou $-(CH_2)-CONR^{64}-J$. Em outro aspecto R^{61} é $-(CH_2)-CONR^{64}$.

Em um aspecto da invenção R^{62} é um grupo selecionado de hidrogênio, ciano, nitro, halo, alquila C_{1-6} , arila, arilalquila C_{1-6} , heterociclila, heterociclilalquila C_{1-6} (em que a arila e a heterociclila dos últimos quatro grupos são opcionalmente substituídos com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de halo, hidróxi, mercapto, carbóxi, alquila C_{1-4} (opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 halos), arila, heteroarila, amino, ciano, nitro, alquilamino C_{1-4} , di(alquil C_{1-4})amino e $S(O)_y$ em que y é 0, 1 ou 2), um grupo de subfórmula (K) como definido acima, um grupo de subfórmula (II) como definido acima e um grupo de fórmula (VI) como definido acima. Em outro aspecto R^{62} é um grupo de subfórmula (k) como definido acima. Em ainda outro aspecto da invenção R^{62} é hidrogênio, halo ou alquila C_{1-3} . Em um outro aspecto R_{62} é hidrogênio.

Valores preferidos de R_1' , R_1'' , p , T , V , r e R^{70} são como segue. Tais valores podem ser usados quando apropriado com qualquer uma das definições, reivindicações ou formas de realização aqui anteriormente ou posteriormente definidas.

Em um aspecto da invenção R_1' é hidrogênio ou alquila C_{1-3} .

Em um aspecto da invenção R_1'' é hidrogênio ou alquila C_{1-3} .

Em um aspecto da invenção p é 1.

Em um aspecto da invenção T é $C=O$, SO_n (em que n é 0, 1 ou 2), $C(=NOR)CO$, $C(O)C(O)$ ou $C=NCN$. Em outro aspecto T é $C=O$.

Em um aspecto da invenção q é 1.

Em um aspecto da invenção V é $N(R^{63})R^{64}$.

Em um aspecto da invenção R^{63} é $-(CH_2)_q \cdot R^{70}$ ou arila ou heteroarila em que estes últimos dois grupos são opcionalmente substituídos com 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de halo, alquila C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} , trifluorometila, trifluorometóxi, hidróxi, nitro, difluorometila, difluorometóxi e ciano. Em outro aspecto R^{63} é arila opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes independentemente

selecionados de halo, alquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₄, trifluorometila, trifluorometóxi, hidróxi, nitro, difluorometila, difluorometóxi e ciano.

Em um aspecto da invenção R⁶⁴ é hidrogênio ou alquila C₁₋₃. Em outro aspecto R⁶⁴ é hidrogênio.

5 Em um aspecto da invenção R⁷⁰ é um grupo de fórmula (III) - K-J.

Em um aspecto da invenção K é uma ligação, óxi, imino, N-(alquil C₁₋₄)imino, oxialquileno C₁₋₄, iminoalquileno C₁₋₄ e N-(alquila C₁₋₄)iminoalquileno C₁₋₄. Em outro aspecto K é uma ligação.

10 Em um aspecto da invenção J é arila ou heteroarila, ambos os quais sendo opcionalmente substituídos com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados de halo, alquila C₁₋₃, cicloalquila C₃₋₄, cicloalquila C₃₋₄alquila C₁₋₃, ciano e alcóxi C₁₋₃. Em outro aspecto J é um grupo selecionado de fenila, piridila, pirimidinila, furila, tienila e pirrolila, grupo este que é opcionalmente
15 substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados de halo, metila, etila, metóxi, ciano, ciclopropila e ciclopropilmetila. Em ainda outro aspecto J é fenila opcionalmente substituída com 1 ou 2 halos. Em um outro aspecto da invenção J é 3-fluorofenila, 2,3-difluorofenila, 3,5-difluorofenila, 3-clorofenila, 3-metoxifenila, fenila, 4-fluorofenila, 3,5-diclorofenila, 5-cloro-2-metoxifenila, 3-trifluorometilfenila, 3-hidroxifenila, 3-nitrofenila, 4-bromo-2-fluorofenila, 3,5-dimetoxifenila, 3-cloro-2-fluorofenila, 2-fluoro-3-trifluorometilfenila, 3,4-difluorofenila, 2,4-difluorofenila, 3-cloro-4-fluorofenila, 2-difluorometoxifenila, 3-cianofenila, 3-bromofenila, 5-indanzolila e 5-metilpiridin-2-ila.

25 Preferably R⁴ é hidrogênio.

Adequadamente R¹ é hidrogênio ou um grupo apresentado para R² ou R³ abaixo. Frequentemente, R¹ é hidrogênio.

Em uma forma de realização preferida, pelo menos um grupo R¹, R² ou R³, preferivelmente R³, compreende uma cadeia de pelo menos 3 e,

de preferência, 4 átomos de carbono opcionalmente substituídos ou heteroátomos tais como oxigênio, nitrogênio ou enxofre. O mais preferivelmente a cadeia é substituída com um grupo polar que ajude na solubilidade.

5 Adequadamente R^3 é um grupo X^1R^9 . Preferivelmente neste caso, X^1 é oxigênio e R^9 é selecionado de um grupo de fórmulas (1) ou (10) acima. Grupos R^9 particulares são aqueles do grupo (1) acima, especialmente alquila tal como metila ou alquila substituída com halo, ou aqueles do grupo (10) acima. Em uma modalidade preferida, pelo menos um de R^2 ou R^3 é um
10 grupo -Oalquila $C_{1-5}R^{33}$ e R^{33} é um anel heterocíclico tal como um anel morfolino N-ligado, tal como 3-morfolinopropóxi.

Adequadamente R^2 é selecionado de halo, ciano, nitro, trifluorometila, alquila C_{1-3} , $-NR^9R^{10}$ (em que R^9 e R^{10} , que podem ser os mesmos ou diferentes, representam, cada um, hidrogênio ou alquila C_{1-3}), ou
15 um grupo $-X^1R^{11}$. Exemplos preferidos de $-X^1R^{11}$ para R^2 incluem aqueles listados acima em relação a R^3 .

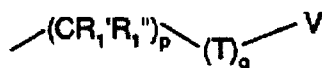
Outros exemplos para R^2 e R^3 incluem metóxi ou 3,3,3-trifluoroetóxi.

Preferivelmente X é NH ou O e é mais preferivelmente NH.

20 Em um aspecto da invenção, um dentre R^{60} , R^{61} ou R^{62} é um grupo substituinte e os outros são ou hidrogênio ou um substituinte pequeno tal como alquila C_{1-3} , por exemplo metila. Adequadamente, R^{62} é hidrogênio. Preferivelmente, R^{61} é outro que não hidrogênio.

25 Substituintes adequados para os grupos R^5 incluem hidrocarbila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída ou um grupo funcional conforme definido acima.

Em particular, R^{60} , R^{61} ou R^{62} é um grupo de subfórmula (k)



(k)

em que p e q são independentemente 0 ou 1 e em que R₁' e R₁'' são independentemente hidrogênio, hidróxi, alquila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, halógeno, ciano, alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída. A alquila ou alquinila opcionalmente substituídas podem ser substituídas com halo, nitro, ciano, hidróxi, trifluorometila, amino, carbóxi, carbamoíla, mercapto, sulfamoíla, alquila C₁₋₄, alquenila C₂₋₄, alquinila C₂₋₄, cicloalquila C₃₋₆, cicloalquenila C₃₋₆, alcóxi C₁₋₄, alcanoíla C₁₋₄, alcanoilóxi C₁₋₄, N-(alquila C₁₋₄), N(alquila C₁₋₄)₂, alcanoilamino C₁₋₄, (alcanoil C₁₋₄)₂amino, N-(alquila C₁₋₄)carbamoíla, N,N-(C₁₋₄)₂carbamoíla C₁₋₄)S, C₁₋₄S(O), (alquila C₁₋₄)S(O)₂, alcoxycarbonila C₁₋₄, N-(alquila C₁₋₄)sulfamoíla, N,N-(alquila C₁₋₄)sulfamoila, alquil C₁₋₄sulfonilamino ou heterociclila. R é preferivelmente alquila C₁₋₄, alquenila C₂₋₄ ou alquinila C₂₋₄, e R₁' pode formar com R₁'' um anel de 3 a 6 membros.

T é C=O, SO_n, C(=NOR)CO, C(O)C(O), C=NCN, CV=NO ou em que n = 0, 1 ou 2 e V é independentemente R⁶³ ou N(R⁶³)R⁶⁴ em que R⁶³ e R⁶⁴ são independentemente selecionados de hidrogênio, opcionalmente hidrocarbila substituída ou opcionalmente heterociclila substituída, ou R⁶³ e R⁶⁴ juntos com o átomo de nitrogênio a que eles se acham ligados formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído.

Exemplos de grupos para R⁶³ e R⁶⁴ incluem o grupo -(CH₂)_qR⁷⁰ em que q e R⁷⁰ são como definidos abaixo em relação à fórmula (II).

Adequadamente um dentre R⁶³ ou R⁶⁴ é hidrogênio, ou metila, etila ou propila opcionalmente substituída com hidróxi e preferivelmente um dentre R⁶³ ou R⁶⁴ é hidrogênio. Neste caso, o outro é adequadamente um

substituinte maior por exemplo de pelo menos 4 carbonos ou heteroáromos, e é opcionalmente hidrocarbila substituída ou heterociclila opcionalmente substituída. Grupos hidrocarbila particulares opcionalmente substituída para R^{63} ou R^{64} incluem alquila, cicloalquila, alquenila ou arila, qualquer das quais sendo opcionalmente substituída com um grupo funcional como definido acima, ou, no caso de grupos arila, com um grupo alquila e no caso de grupo alquila, com uma arila ou grupo heterocíclico, quaisquer dos quais podendo eles próprios ser opcionalmente substituídos com alquila ou um grupo funcional. Exemplos de grupos arila R^{63} ou R^{64} opcionalmente substituídos incluem fenila opcionalmente substituída com um ou mais grupos selecionados do grupo alquila C_{1-6} , tal como metila ou etila (quaisquer dos quais podendo ser opcionalmente substituídos com um grupo funcional tal como hidróxi), ou um grupo funcional como definido acima (tal como halo como flúor, cloro ou bromo, hidróxi, alcóxi tal como metóxi, trifluorometila, nitro, ciano, trifluorometóxi, $CONH_2$, $C(O)CH_3$, amino ou dimetilaamino).

Quando R^{63} ou R^{64} são um grupo alquila opcionalmente substituída, ele é adequadamente um grupo alquila C_{1-6} , opcionalmente substituído com um ou mais grupos funcionais (tais como ciano, hidróxi, alcóxi, em particular metóxi, COO alquila tal como $COOCH_3$), ou arila opcionalmente substituída com um grupo funcional como definido acima (em particular em relação aos próprios R^{63} ou R^{64} , ou um grupo heterocíclico opcionalmente substituído, tal como N-metil pirrol.

Quando R^{63} e R^{64} são cicloalquila opcionalmente substituída, ela é cicloexila adequada opcionalmente substituída com um grupo funcional tal como hidróxi.

Quando R^{63} e R^{64} são alquenila opcionalmente substituída, ela é adequadamente prop-2-enila.

Quando R^{63} ou R^{64} são heterociclila opcionalmente substituída, ou R^{63} e R^{64} juntos formam um grupo heterocíclico, então este pode ser

atomático ou não aromático e inclui, em particular, piperidina, piperazina, morfolino, pirrolidina ou piridina, qualquer um dos quais podendo ser opcionalmente substituído com um grupo funcional tal como hidróxi, alcóxi, tal como metóxi, ou alquila, tal como metila, que pode, ela própria, ser substituída, por exemplo, por um grupo hidróxi.

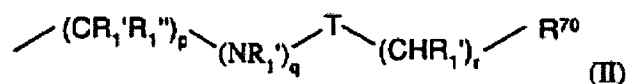
Alternativamente pelo menos um dentre R^{60} , R^{61} ou R^{62} é um grupo funcional e, em particular, um dentre R^{60} , R^{61} ou R^{62} é um grupo de fórmula $(CR_2)_pC(O)_xR^{77}$ em que R, p, x e R^{77} are como definidos acima e, em particular, x é 2 e R^{77} é hidrogênio ou alquila tal como metila.

Alternativamente, R^5 é substituído com um ou mais grupos selecionados de nitro, halo, alquila C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} opcionalmente substituído, alcoximetila C_{1-4} , di(alcóxi C_{1-4})metila, alcanóila C_{1-6} , trifluorometila, ciano, amino, alquenila C_{2-6} , alquinila C_{2-6} , um grupo fenila, um grupo benzila ou um grupo heterocíclico de 5 a 6 membros com 1 a 3 heteroátomos, selecionados independentemente de O, S e N, grupo heterocíclico este que pode ser aromático ou não aromático e pode ser saturado (ligado através de um átomo de carbono ou de nitrogênio no anel) ou insaturado (ligado através de um átomo de carbono no anel), e cujo grupo fenila, benzila ou heterocíclico pode carregar em um ou mais átomos de carbono do anel até 5 substituintes selecionados de hidróxi, halógeno, alquila C_{1-3} , alcóxi C_{1-3} , alcanoilóxi C_{1-3} , trifluorometila, ciano, amino, nitro, alcanóila C_{2-4} , alcanoilamino C_{1-4} , alcoxicarbonila C_{1-4} , alquilsulfanila C_{1-4} , alquilsulfinila C_{1-4} , alquilsulfonila C_{1-4} , carbamoíla, N-alquilcarbonila C_{1-4} , alquilsulfanila C_{1-4} , alquilsulfinila C_{1-4} , alquilsulfonila C_{1-4} , carbamoíla, N-alquilcarbamoíla C_{1-4} , N,N-di(alquila C_{1-4})carbamoíla, aminossulfonila, N-alquilaminossulfonila C_{1-4} , N,N-di(alquila C_{1-4})aminossulfonila, alquilsulfonilamino C_{1-4} , e grupo heterocíclico saturado selecionado de morfolino, tiomorfolino, pirrolidinila, piperazinila, piperidinila, imidazolidinila e pirazolidinila, grupo heterocíclico saturado este que pode

carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halógeno, alquila C₁₋₃, alcóxi C₁₋₃, alcanoilóxi C₁₋₃, trifluorometila, ciano, amino, nitro e alcóxi C₁₋₄carbonila.

5 Adequadamente R⁵ é substituído com pelo menos um grupo que tenha pelo menos 4 átomos, que pode ser carbono ou heteroátomos formando uma cadeia. Um exemplo particular de um tal substituinte é alcóxi opcionalmente substituído ou alcóximetila. Substituintes adequados para o grupo alcóxi incluem aqueles listados acima em relação a R⁷⁷, R⁷⁸ e R⁷⁹.

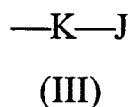
10 Um outro grupo substituinte particular para R⁵ é um grupo de subfórmula (II)



em que p e q são independentemente 0 ou 1, e r é 0, 1, 2, 3 ou 4 e R₁', R₁' e T são como anteriormente acima definidos.

15 R⁷⁰ é hidrogênio, hidróxi (outro que não quando q é 0), alquila C₁₋₆, alcóxi C₁₋₆, amino, N-alquilaamino C₁₋₆, N,N-(alquila C₁₋₆)₂amino, hidroxialcóxi C₂₋₆, alcóxi C₁₋₆alcóxi C₂₋₆, aminoalcóxi C₂₋₆, N-alquilamino C₁₋₆alcóxi C₂₋₆, N,N-(alquila C₁₋₆)₂aminoalcóxi C₂₋₆ ou cicloalquila C₃₋₇,

ou R⁷⁰ é da Fórmula (III):

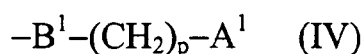


20 em que J é arila, heteroarila ou heterociclila e K é uma ligação, óxi, imino, N-(alquila C₁₋₆)imino, oxialquileno C₁₋₆, iminoalquileno C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)iminoalquileno C₁₋₆, -NHC(O)-, -SO₂NH-, -NH₂SO₂- ou -NHC(O)-alquileno C₁₋₆,

25 e qualquer grupo arila, heteroarila ou heterociclila em um grupo R⁷⁰ pode ser opcionalmente substituído com ou mais grupos selecionados de hidróxi, halo, trifluorometila, ciano, mercapto, nitro, amino, carbóxi, carbamoíla, formila, sulfamoíla, alquila C₁₋₆, alquenila C₂₋₆, alquinila

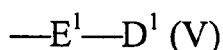
C₂₋₆, alcóxi C₁₋₆, -O-(alquila C₁₋₃)-O-, alquila C₁₋₆S(O)_n- (em que n é 0 a 2), *N*-alquilamino C₁₋₆, *N,N*-(alquila C₁₋₆)amino, alcoxicarbonila C₁₋₆, *N*-alquilcarbamoila C₁₋₆, *N,N*-(alquil C₁₋₆)₂carbamoíla, alcanoíla C₂₋₆, alcanoilóxi C₁₋₆, alcanoilamino C₁₋₆, *N*-alquilsulfamoíla C₁₋₆, *N,N*-(alquil C₁₋₆)₂sulfamoíla, alquilsulfonilamino C₁₋₆ e alquilsulfonil C₁₋₆-*N*-(alquil C₁₋₆)amino,

ou qualquer grupo arila, heteroarila ou heterociclila em um grupo R⁷⁰ pode ser opcionalmente substituído com um ou mais grupos de fórmula (IV):



em que A₁ é halo, hidróxi, alcóxi C₁₋₆, ciano, amino, alquilamino C₁₋₆, *N,N*-(alquil C₁₋₆)₂amino, carbóxi, alcoxicarbonila C₁₋₆, carbamoíla, *N*-alquil C₁₋₆carbamoíla ou *N,N*-(alquil C₁₋₆)₂carbamoíla; p é 1 a 6, e B¹ é uma ligação, óxi, imino, *N*-(alquil C₁₋₆)imino ou -NHC(O)-, com a condição de que p seja 2 ou mais, a menos que B¹ seja uma ligação ou -NHC(O)-;

ou qualquer grupo arila, heteroarila ou heterociclila em um grupo R⁷⁰ pode ser opcionalmente substituído com um ou mais grupos da fórmula (V)



em que D¹ é arila, heteroarila ou heterociclila e E¹ é uma ligação, alquileno C₁₋₆, oxialquileno C₁₋₆, óxi, imino, *N*-(alquil C₁₋₆)imino, iminoalquileno C₁₋₆, *N*-(alquil C₁₋₆)iminoalquileno C₁₋₆, alquileno C₁₋₆-oxialquileno C₁₋₆, alquileno C₁₋₆-iminoalquileno C₁₋₆, alquileno C₁₋₆-*N*-(alquil C₁₋₆)-iminoalquileno C₁₋₆, -NHC(O)-, -NHSO₂-, -SO₂NH- ou -NHC(O)-alquileno C₁₋₆-, e qualquer grupo arila, heteroarila ou heterociclila em um substituinte em D¹ pode ser opcionalmente substituído com um ou mais grupos selecionados de hidróxi, halo, alquila C₁₋₆, alcóxi C₁₋₆, carbóxi, alcoxicarbonila C₁₋₆, carbamoíla, *N*-alquil C₁₋₆carbamoíla, *N,N*-di(alquil C₁₋₆)₂carbamoíla, alcanoíla C₂₋₆, amino, *N*-alquilamino C₁₋₆ e *N,N*-(alquil C₁₋₆)₂

amino,

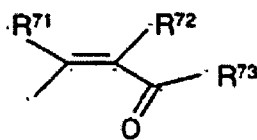
e qualquer grupo cicloalquila C_{3-7} ou heterociclila em um grupo R^{70} pode ser opcionalmente substituído com um ou dois substituintes oxo ou tioxo,

- 5 e qualquer um dos grupos R^{70} aqui acima definidos que compreendam um grupo CH_2 que seja ligado a 2 átomos de carbono ou um grupo CH_3 que seja ligado a um átomo de carbono, opcionalmente carrega em cada um dos referidos grupos CH_2 ou CH_3 um substituinte selecionado de hidróxi, amino, alcóxi C_{1-6} , *N*-alquilamino C_{1-6} , *N,N*-(alquil C_{1-6})₂amino e
10 heterociclila.

Um exemplo preferido de um substituinte de fórmula (II) é um grupo em que q seja 0.

Em exemplo particular de um grupo R^{70} na fórmula II é fenila.

- 15 Outro grupo substituinte preferido para R^{70} é um grupo de fórmula (VI)



(VI)

- em que R^{71} e R^{72} são independentemente selecionados de hidrogênio ou alquila C_{1-4} , ou R^{71} e R^{72} juntos formam uma ligação, e R^{73} é um grupo OR^{74} , $NR^{75}R^{76}$, em que R^{74} , R^{75} e R^{76} são independentemente selecionados de hidrocarbila opcionalmente substituída ou grupos
20 heterocíclicos opcionalmente substituídos, e R^{75} e R^{76} podem adicionalmente formar, juntamente com o átomo de nitrogênio a que eles são ligados, um anel heterocíclico aromático ou não aromático que pode conter outros heteroátomos.

- Substituintes opcionais adequados para os grupos hidrocarbila
25 ou heterocíclicos R^{74} , R^{75} e R^{76} incluem grupos funcionais como acima definidos. Os grupos heterocíclicos R^{74} , R^{75} e R^{76} podem ainda ser

substituídos com grupos hidrocarbila.

Em particular, R^{71} e R^{72} na subfórmula (VI) são hidrogênio.

Exemplos particulares de R^{73} são os grupos OR^{74} em que R^{74} é alquila C_{1-4} .

5 Outros exemplos de R^{73} são grupos de fórmula $NR^{75}R^{76}$ em que um dentre R^{75} ou R^{76} é hidrogênio e o outro é alquila C_{1-6} opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída.

10 Em particular, um de R^{75} ou R^{76} é hidrogênio e o outro é alquila C_{1-6} opcionalmente substituída com trifluorometila, alcóxi C_{1-3} tal como metóxi, ciano, tioalquila C_{1-4} tal como metiltio, ou heterociclila opcionalmente substituída com hidrocarbila, tal como indano, furano opcionalmente substituído com alquila C_{1-4} tal como metila.

15 Em outra forma de realização, um dentre R^{75} ou R^{76} é hidrogênio e outro é um grupo heterocíclico opcionalmente substituído tal como piridina, ou um grupo fenila opcionalmente substituído, por exemplo, por um ou mais grupos selecionados de halo, nitro, alquila tal como metila, ou alcóxi tal como metóxi.

20 Uma classe preferida de compostos pertence à fórmula (I), em que:

X é NH;

R^1 é hidrogênio, metóxi, *N*-(alquila C_{1-5})piperidin-4-ilóxi, prop-2-ilóxi ou metoxietóxi;

R^2 é hidrogênio ou metóxi;

25 R^3 é 3-morfolinopropóxi, 3-cloropropóxi, 3-[*N*-etil-*N*-(2-hidroxietil)amino]-propóxi, 3-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)propóxi, 3-(piperidin-1-il)propóxi, 3-(pirrolidin-1-il)propóxi, 3-(*N*-(2-hidroxietil)amino)propóxi, 3-[*N*-(2-hidróxi-1,1-dimetiletal)amino]propóxi, 3-[*N*-metil-*N*-(2-hidroxietil)amino]propóxi, 3-[*N*-(1-hidroximetil-2-

metilpropil)amino]propóxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)-propóxi, 3-[N-(2--
 hidróxi-1-metiletil)amino]propóxi, 3-[N-(4-hidroxibutil)-amino]propóxi, 3-(4-
 hidroxipiperidin-1-il)propóxi, 3-[2-(2-hidroxietyl)-piperidin-1-il]propóxi, 3-
 [4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]propóxi, 3-[4-(2-hidroxietyl)piperidin-1-il]
 5 propóxi, 3-(3-hidroxipiperidin-1-il)propóxi, 3-[N-2-
 (hidroxibutil)amino]propóxi, 3-(4-hidroximetilpiperidin-1-il)propóxi, 3-[N-(3-
 hidróxi-2,2-dimetilpropil)amino]propóxi, 3-[N-(1-hidroximetilciclopent-1-
 il)amino]propóxi, 3-[N-(2-hidroxipropil)amino]propóxi, 3-(3-hidroxi-
 pirrolidin-1-il)propóxi, 3-[N-(2-fluoroetyl)-N-(2-hidroxietyl)amino]propóxi, 2-
 10 [1-(2-hidroxietyl)piperidin-4-il]etóxi, 3-[N-(2-hidroxietyl)-N-propilamino]-
 propóxi, 3-[N-(2-hidroxietyl)-N-(prop-2-il)amino]propóxi, 3-[N-(2-
 hidroxietyl)-N-isobutilamino]propóxi, 3-[N-(2-hidroxietyl)-N-neopentilamino]
 propóxi, 3-[N-alil-N-(2-hidroxietyl)amino]propóxi, 3-[N-(2-hidroxietyl)-N-
 (prop-2-in-1-il)amino]propóxi, 3-[N-ciclopropila-N-(2hidroxietyl)amino]-
 15 propóxi, 3-[N-ciclopropilmetil-N-(2-hidroxietyl)amino]propóxi, 3-[N-ciclo-
 butil-N-(2-hidroxietyl)amino]propóxi, 3-[N-ciclopentil-N-(2hidroxietyl)amino]
 -propóxi, 3-[N-(2,2-dimetoxietyl)-N-(2-hidroxietyl)amino]propóxi, 3-[N-(2,2-
 difluoroetyl)-N-(2-hidroxietyl)amino]propóxi, 3-[N-(2-hidroxietyl)-N-(3,3,3-
 trifluoropropil)amino]propóxi, 3-[N-ciclobutilmetil-N-(2-hidroxietyl)amino]-
 20 propóxi, 3-[N-(2-hidroxietyl)-N-(2-metoxietyl)amino]propóxi, 3-[N-(1,3-
 dioxolan-2-ilmetil)-N-(2-hidroxietyl)amino]propóxi, 4-clorobutóxi, 4-[(2-
 hidroximetil)pirrolidin-1-il]butóxi, 4-[N-(2-hidroxietyl)-N-isobutilamino]-
 butóxi, 1-(2-*terc*-butoxietyl)pirrolidin-2-ilmetóxi, 1-(2-hidroxietyl)pirrolidin-2-
 ilmetóxi, 3-[N-2-(hidroxietyl)-N-(*iso*-butil)amino]propóxi, 3-[N-2-(hidroxi-
 25 etil)-N-(neopentil)amino]propóxi, 3-[N-2-(hidroxietyl)-N-(*terc*-butil)amino]-
 propóxi, metóxi e metoxietóxi;

R^4 é hidrogênio;

R^{60} é hidrogênio;

R^{61} é um grupo de subfórmula (k) como definido acima;

R^{62} é hidrogênio;

R_1' é hidrogênio ou alquila C_{1-3} ;

R_1'' é hidrogênio ou alquila C_{1-3} ;

p é 1;

5 T é $C=O$;

q é 1;

V é $N(R^{63})R^{64}$;

10 R^{63} é $-(CH_2)_1R^{70}$ ou arila ou heteroarila em que os últimos dois grupos são opcionalmente substituídos com 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de halo, alquila C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} , trifluorometila, trifluorometóxi, hidróxi, nitro, difluorometila, difluorometóxi e ciano;

R^{64} é hidrogênio;

R^{70} é um grupo de fórmula (III) $-K-J$;

15 K é uma ligação; e

J é 3-fluorofenila, 2,3-difluorofenila, 3,5-difluorofenila, 3-clorofenila, 3-metoxifenila, fenila, 4-fluorofenila, 3,5-diclorofenila, 5-cloro-2-metoxifenila, 3-trifluorometilfenila, 3-hidroxifenila, 3-nitrofenila, 4-bromo-2-fluorofenila, 3,5-dimetoxifenila, 3-cloro-2-fluorofenila, 2-fluoro-3-trifluorometilfenila, 3,4-difluorofenila, 2,4-difluorofenila, 3-cloro-4-fluorofenila, 2-difluorometoxifenila, 3-cianofenila, 3-bromofenila, 5-indanzolila e 5-metilpiridin-2-ila.

Uma outra classe de compostos é da fórmula (1), em que:

X é NR^6 ou O ;

25 R^6 é hidrogênio ou alquila C_{1-3} ;

R^1 é hidrogênio ou $-X^1R^9$ em que X^1 é uma ligação direta, $-O-$ ou $-NH-$, e R^9 é hidrogênio, alquila C_{1-5} , cicloalquila C_{3-6} , -alquila $C_{1-5}-O$ -alquila C_{1-3} ou um grupo heterocíclico saturado de 5 a 6 membros (ligado através de carbono ou de nitrogênio) com 1 ou 2 heteroátomos selecionados

independentemente de O, S ou N cujos grupos heterocíclicos são opcionalmente substituídos com alquila C₁₋₄ ou um grupo heterocíclico aromático de 5 ou 6 membros (ligado através de carbono ou de nitrogênio com 1, 2 ou 3 heteroátomos;

5 R² é hidrogênio, hidróxi, halo, metóxi ou -Oalquila C₁₋₃ (opcionalmente substituída com 1 ou 2 de hidróxi ou halo);

 R³ é -X¹R⁹ em que X¹ é -O- e R⁹ é -alquila C₁₋₅R³², -alquila C₁₋₅R⁹⁶, alquila C₁₋₅ (opcionalmente substituída com halo), -alquila C₁₋₅-OR²⁰, -alquila C₁₋₅-NHR²⁰, alquila C₁₋₅-N(alquila C₁₋₃-R²⁰, -alquila C₁₋₅-NH-alquila C₁₋₅-OH, -alquila C₁₋₅-N(alquila C₁₋₃)-alquila C₁₋₅-OH e -alquila C₁₋₅-NR⁹⁵-alquila C₁₋₅-OH;

 R³² é morfolino, pirrolidinila, piperidinila ou piperazinila opcionalmente substituída com hidroximetila, 2-hidroxietila, metila, hidróxi ou 2-(*terc*-butóxi)etila;

15 R²⁰ é alquila C₁₋₃ (opcionalmente substituída com hidróxi) ou ciclopentila (opcionalmente substituída com hidroxialquila C₁₋₄);

 R⁹⁵ é metila, etila, 2-fluoroetila, prop-1-ila, prop-2-ila, isobutila, neopentila, alila, propargila, ciclopropila, ciclopropilmetila, ciclobutila, ciclopentila, 2,2-difluoroetila, 2,2,2-trifluoroetila, ciclobutilmetila, metoxietila, 1,3-dioxolan-2-ilmetila e 2,2-dimetoxietila;

 R⁹⁶ é 4,5-diidro-1H-imidazoila opcionalmente substituída com hidroxialquila C₁₋₄;

 R⁴ é hidrogênio;

 R⁶⁰ é hidrogênio;

25 R⁶¹ é J, -(CH₂)-J, -(CH₂)₂-J, -O-J, -(CH₂)-O-J, -O-(CH₂)-J, -(CH₂)-O-(CH₂)-J, -CO-J, -(CH₂)-CO-J, -CO-(CH₂)-J, -(CH₂)-CO-(CH₂)-J, -S-J, -(CH₂)-S-J, -S-(CH₂)-J, -(CH₂)-S-(CH₂)-J, -SO-J, -(CH₂)-SO-J, -SO-(CH₂)-J, -(CH₂)-SO-(CH₂)-J, -SO₂-J, -(CH₂)-SO₂-J, -SO₂-(CH₂)-J, -(CH₂)-SO₂-(CH₂)-J, -(NR₁')CO-J, -(CH₂)-(NR₁')CO-J, -(NR₁')CO-(CH₂)-J -(CH₂)-

$(NR_1')CO-(CH_2)-J$, $-(NR_1')SO_2-J$, $-(CH_2)-(NR_1')SO_2-J$, $-(NR_1')SO_2-(CH_2)-J$, $-(CH_2)-(NR_1')SO_2-(CH_2)-J$, $-NR^{64}-J$, $-(CH_2)-NR^{64}-J$, $-NR^{64}-(CH_2)-J$, $-(CH_2)-NR^{64}-(CH_2)-J$, $-CONR^{64}-J$, $-(CH_2)-CONR^{64}-J$, $-CONR^{64}-(CH_2)-J$, $-(CH_2)-CONR^{64}-(CH_2)-J$, $-SO_2NR^{64}-J$, $-(CH_2)-SO_2NR^{64}-J$, $-SO_2NR^{64}-(CH_2)-J$, $-(CH_2)-SO_2NR^{64}-(CH_2)-J$, $-NR_1'CO-NH-J$, $-(CH_2)-NR_1'CO-NH-J$, $-NR_1'CO-NH-(CH_2)-J$, $-(CH_2)-NR_1'CO-NH-(CH_2)-J$, $-NR_1'CO-N(\text{alquila } C_{1-4})-J$, $-(CH_2)-NR_1'CO-N(\text{alquila } C_{1-4})-J$, $-NR_1'CO-N(\text{alquila } C_{1-4})-(CH_2)-J$, $-(CH_2)-NR_1'CO-N(\text{alquila } C_{1-4})-(CH_2)-J$, $-NR_1'CO-O-J$, $-(CH_2)-NR_1'CO-O-J$, $-NR_1'CO-O-(CH_2)-J$, $-(CH_2)-NR_1'CO-O-(CH_2)-J$, $-OCO-J$, $-CH_2-OCO-J$, $-CH=CH-J$, $-CH_2-CH=CH-J$, $-CH=CH-CH_2-J$ e $-CH_2-CH=CH-CH_2-J$;

R^{62} é hidrogênio, halo ou alquila C_{1-3} ;

R_1' é hidrogênio ou alquila C_{1-3} ;

R^{64} é hidrogênio ou alquila C_{1-3} ; e

J é um grupo selecionado de fenila, piridila, pirimidinila, furila, tienila e pirrolila, cujo grupo é opcionalmente substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados de halo, metila, etila, metóxi, ciano, ciclopropila e ciclopropilmetila.

Em outro aspecto da invenção, compostos preferidos são qualquer um dentre:

2-(3-{[6-metóxi-7-(3-morfolin-4-ilpropóxi)quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)-N-fenilacetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-(3-{[6-metóxi-7-(3-morfolin-4-ilpropóxi)quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)acetamida;

2-(3-{[7-(3-cloropropóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)-N-(3-fluorofenil)acetamida;

2-(3-{[7-(3-cloropropóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)-N-(3,5-difluorofenil)acetamida;

2-(3-{[7-(3-cloropropóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)-N-(2,3-difluorofenil)acetainida;

N-(3-clorofenil)-2-(3-{(7-(3-cloropropóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino}- 1*H*-pirazol-5-il)acetamida;

2-{3-[(7-{3-[etil(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)-amino]-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

5 *N*-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2*S*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-(3-{[6-metóxi-7-(3-piperidin-1-ilpropóxi)quinazolin-4-il] amino-1*H*-pirazol-5-il)acetamida;

10 *N*-(3-fluorofenil)-2-(3-{[6-metóxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropóxi)quinazolin-4-il] -amino}-1*H*-pirazol-5-il)acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)amino]propóxi)-6-metoxi-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

15 *N*-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidróxi-1,1-dimetiletil)amino]propóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il)acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(metil)amino]propóxi}-6-metoxi -quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

20 *N*-(3-fluorofenil)-2-(3-{[7-(3-{[1(hidroximetil)-2-metilpropil]amino}propóxi) -6-metoxiquinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-5-il)acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-[3-({6-metóxi-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propóxi]-quinazolin-4-il} amino)-1*H*-pirazol-5-il]acetamida;

25 *N*-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3[(2-hidróxi-1-metiletil)amino]propóxi}-6-metoxi quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(4-hidroxibutil)amino]propóxi}-6-metoxi-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-[3-({7-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propóxi]-6-metoxi-quinazolin-4-il} amino)-1*H*-pirazol-5-il]acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

5 *N*-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-[3-((7-[3-(3-hidroxipiperidin-1-il)propóxi]-6-metoxi-quinazolin-4-il) amino)-1*H*-pirazol-5-il] acetamida;

10 *N*-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxibutil)amino]propóxi)-6-metoxi-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

15 *N*-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(3-hidróxi-2,2-dimetilpropil)amino]propóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-(3-{[7-(3-{[1-(hidroximetil)ciclopentil] amino} propóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il] amino}-1*H*-pirazol-5-il) acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il) acetamida;

20 *N*-(3-fluorofenil)-2-{3-{[7-(3-{[(2*S*)-2-hidroxipropil] amino} propóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il] amino}-1*H*-pirazol-5-il) acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-(3-{[7-(3-{[(2*R*)-2-hidroxipropil] amino} propóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il] amino}-1*H*-pirazol-5-il) acetamida;

25 *N*-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(3*S*)-3-hidroxipirrolidin-1-il]propóxi}-6-metoxi-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(3*R*)-3-hidroxipirrolidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

2-{3-[(7-{3-[(2-fluoroetil)(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}-*N*-(3-fluorofenil) acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{2-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]etóxi)-6-metoxi-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(propil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il)acetamida;

5 *N*-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(isopropil)amino]propóxi}-6metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(isobutil)amino]propóxi}-6metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il)acetamida;

10 2-{3-[(7-{3-[(2,2-dimetilpropil)(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxi-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

2-{3-[(7-{3-[alil(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

15 *N*-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(prop-2-in-1-il)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida;

2-{3-[(7-{3-[ciclopropil(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

2-{3-[(7-{3-[(ciclopropilmetil)(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxi-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

20 2-{3-[(7-{3-[ciclobutil(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

2-{3-[(7-{3-[ciclopentil(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

25 2-{3-[(7-{3-[(2,2-dimetoxietil)(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquina-zolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

2-{3-[(7-{3-[(2,2-difluoroetil)(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquina-zolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]-propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-

5-il} acetamida;

2-{3-[(7-{3-[(ciclobutilmetil)(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquina-zolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(2-metoxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il)acetamida;

2-{3-[(7-{3-[(1,3-dioxolan-2-ilmetil)(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxi-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

2-(3-{[7-(4-clorobutóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{4-[(2*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]butóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{4-[(2-hidroxietil)(isobutil)amino]butóxi}-6-metoxi -quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

2-{3-[(7-{[(2*R*)-1-(2-*terc*-butoxietil)pirrolidin-2-il]metóxi}-6-metoxiquinazo-lin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{[(2*R*)-1-(2-hidroxietil)pirrolidin-2-il]metóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

N-(3,5-difluorofenil)-2-(3-{[6-metóxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropóxi)quinazolin-4-il]amino)-1*H*-pirazol-5 -il)acetamida;

N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxi-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il)acetamida;

N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidróxi-1,1-dimetiletil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-

il} acetamida;

N-(3,5-difluorofenil)-2-[3-({6-metóxi-7-[3-(4-metilapiperazin-1-il)propóxi]-quinazolin-4-il} amino)-1*H*-pirazol-5-il]acetamida;

N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[etil(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxi- quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

5 *N*-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

N-(3,5-difluorofenil)-2-[3-({7-[3-(3-hidroxipiperidin-1-il]propóxi]-6-metoxi-quinazolin-4-il} amino)-1*H*-pirazol-5-il]acetamida;

10 *N*-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxibutil)amino]propóxi}-6-metoxi-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida;

N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

15 *N*-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]-propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-propóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

20 *N*-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2*S*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

N-(3,5-difluorofenil)-2-(3-{[7-(3-{[(2*S*)-2-hidroxipropil]amino}propóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-5-il)acetamida;

25 *N*-(3,5-difluorofenil)-2-(3-{[7-(3-{[(2*R*)-2-hidroxipropil]amino}propóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-5-il)acetamida;

N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(3*S*)-3-hidroxipirrolidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida;

N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(3*R*)-3-hidroxipirrolidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(isobutil) amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(propil) amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

5 2-{3-[(7-{3-[alil(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)-amino]-1*H*-pirazol-5-il}-*N*-(3,5-difluorofenil) acetamida;

N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(prop-2-in-1-il)amino]-propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(isopropil) amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2,2-dimetilpropil)(2-hidroxietil)amino]-propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

2-{3-[(7-{3-[ciclobutil(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}-*N*-(3,5-difluorofenil) acetamida;

20 2-{3-[(7-{3-[(ciclopropilmetil)(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}-*N*-(3,5-difluorofenil) acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2*S*)-2-(hidroximetil) pirrolidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

25 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2,2-dimetilpropil)(2-hidroxietil)amino]-propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(propil) amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(isobutil) amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

2-{3-[(7-{3-[ciclobutil(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}-*N*-(2,3-difluorofenil)

5 acetamida;

2-{3-[(7-{3-[ciclopentil(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}-*N*-(2,3-difluorofenil)

acetamida;

10 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil) pirrolidin-1-il]-propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(prop-2-in-1-il)amino]-propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

15 2-{3-[(7-{3-[(ciclopropilmetil)(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}-*N*-(2,3-difluorofenil) acetamida;

2-{3-[(7-{3-[(ciclobutilmetil)(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}-*N*-(2,3-difluorofenil)

20 acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2,2-dimetoxietil)(2-hidroxietil)amino]-propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

25 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-[3-({7-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propóxi]-6-metoxiquinazolin-4-il} amino)-1*H*-pirazol-5-il] acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(2-metoxietil)amino]-propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il)acetamida;

5 2-{3-[(7-{3-[alil(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)-amino]-1*H*-pirazol-5-il}-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(1,3-dioxolan-2-ilmetil)(2-hidroxietil)-amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida;

10 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[etil(2-hidroxietil)amino]propóxi)-6-metoxi-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il)acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(isopropil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida;

15 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidróxi-1,1-dimetiletíl)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{[(2*R*)-1-(2-hidroxietil)pirrolidin-2-il]metóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida;

20 *N*-(3-clorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2*S*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida;

N-(3-clorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida;

N-(3-clorofenil)-2-[3-({7-[3-(3-hidroxipiperidin-1-il)propóxi]-6-metoxi-quinazolin-4-il} amino)-1*H*-pirazol-5-il]acetamida;

25 *N*-(3-clorofenil)-2-{3-[(7-{3-[etil(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6metoxi-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida;

2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il) amino]-1*H*-pirazol-5-il}-*N*-(3-metoxifenil)acetamida;

2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-

metoxiquinazolin-4-il) amino]-1*H*-pirazol-5-il}-*N*-fenilacetamida;

N-(4-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

N-(3,5-diclorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

N-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}-*N*-[3-(trifluorometil)fenil] acetamida;

2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}-*N*-(3-hidroxifenil)acetamida;

2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}-*N*-(3-nitrofenil)acetamida;

2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}-*N*-1*H*-indazol-5-il-acetamida;

N-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

N-(3-clorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

N-(2-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

N-(3,5-dimetoxifenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)-amino]-1*H*-pirazol-5-il}-*N*-(5-metilpiridin-2-il) acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

N-(3-cloro-2-fluorofenil)-2{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

N-(2,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

N-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

N-(3,4-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

N-(2,4-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

N-[2-(difluorometóxi)fenil]-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

N-(3-cianofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

N-(3-bromofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-[3-[(7-{3-[etil(2-hidroxietil)amino]propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(isopropil)amino]propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2{3-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)

pirrolidin-1-il]propóxi)-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il)acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(propil)

amino]propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il)acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(prop-2-in-1-

5 il)amino]-propóxi} quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il)acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(isobutil)

amino]propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il)acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2,2-dimetilpropil)(2-

hidroxietil)amino]-propóxi} quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il)

10 acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-[3-({5-{[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-

il]óxi}-7-[3-(4-metil-piperazin-1-il)propóxi]quinazolin-4-il)amino)-1*H*-
pirazol-5-il]acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-[5-({7-metóxi-5-[(1-metilpiperidin-4-

15 il]óxi]quinazolin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-3-il]acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(5,7-dimetoxiquinazolin-4-

il)amino]-1*H*-pirazol-5-il)acetamida;

2-(3-{[5,7-bis(2-metoxietóxi)quinazolin-4-il]amino)-1*H*-

pirazol-5-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida;

20 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-(3-{[5-isopropóxi-7-(2-metoxietóxi)

quinazolin-4-il] amino)-1*H*-pirazol-5-il)acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-(3-{[(5-isopropóxi-7-(2-metoxietóxi)

quinazolin-4-il]-amino)-1*H*-pirazol-5-il)acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{3[(5-{[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-

25 il]óxi}-7-metoxi-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il)acetamida;

2-{3-[(5,7-dimetoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-

(3-fluorofenil)-acetamida;

2-(3-{[5,7-bis(2-metoxietóxi)quinazolin-4-il]amino)-1*H*-

pirazol-5-il)-*N*-(3fluorofenil)acetamida;

N-(3-fluorofenil)-3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(isobutil)amino]propóxi}-6-metoxi-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-carboxamida; e

N-(2,3-difluorofenil)-3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(isobutil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-carboxamida.

5 Em um outro aspecto da invenção, composto ainda mais preferido é qualquer um dentre:

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2*S*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il)acetamida;

10 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2,2-dimetilpropil)(2-hidroxietil)amino]-propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(propil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il)acetamida;

15 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(isobutil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

2-{3-[(7-{3-[ciclobutil(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}-*N*-(2,3-difluorofenil) acetamida;

20 2-{3-[(7-{3-[ciclopentil(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}-*N*-(2,3-difluorofenil) acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-

25 il} acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(prop-2-in-1-il)amino]-propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il} acetamida;

2-{3-[(7-{3-[(ciclopropilmetil)(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-

metoxiquina-zolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)
acetamida;

2-{3-[(7-{3-[(ciclobutilmetil)(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-
metoxiquina-zolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}-*N*-(2,3-difluorofenil)

5 acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2,2-dimetoxietil)(2-
hidroxietil)amino]-propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-
il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3- [(7-{3 -[4-(2-hidroxietil)piperidin-
10 1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-[3-({7-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)
propóxi]-6-metoxi-quinazolin-4-il} amino)-1*H*-pirazol-5-il]acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(2-hidroxietil)piperazin-
1-il]propóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il]acetamida;

15 *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(2-
metoxietil)amino]-propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-
il)acetamida;

2-{3-[(7-{3-[alil(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-
metoxiquinazolin-4-il)-amino]-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)

20 acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2 {3-[(7-{3-[(1,3-dioxolan-2-ilmetil)(2-
hidroxietil)-amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-
il)acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[etil(2-hidroxietil)amino]
25 propóxi)-6-metoxi-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(isopropil)
amino]propóxi)-6metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidróxi-1,1-dimetiletil)
amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il)acetamida; e

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{[(2*R*)-1-(2-hidroxietil)pirrolidin-2-il]metóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida.

A presente invenção diz respeito aos compostos de fórmula (I),
 5 fórmula (IA) ou fórmula (IB) como definido neste relatório, assim como aos sais destes. Os sais para aplicação em composições farmacêuticas serão sais farmaceuticamente aceitáveis, mas outros sais podem ser úteis na produção de compostos de fórmula (1), fórmula (IA) ou fórmula (IB) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Sais farmaceuticamente aceitáveis adequados
 10 dos compostos de fórmula (I), fórmula (IA) ou fórmula (IB) incluem os sais de adição de ácido tais como o metansulfonato, o fumarato, o cloridreto, o bromidreto, o citrato, maleato e sais formados com o ácido fosfórico e o sulfúrico. Pode existir mais do que um cátion ou ânion, dependendo do número de funções carregadas e da valência dos cátions e dos ânions. Quando
 15 o composto de fórmula (1), fórmula (IA) ou fórmula (IB) incluem uma funcionalidade ácida, os sais podem ser sais de base tais como um sal de metal alcalino, por exemplo o sódio, um sal de metal terroso alcalino, por exemplo o cálcio ou o magnésio, um sal de amina orgânica, por exemplo a trietilamina, a morfolina, *N*-metilpiperidina, *N*-etilpiperidina, procaína,
 20 dibenzilamina, *N,N*-dibenziletilamina, etanolamina, dietanolamina ou aminoácidos, por exemplo a lisina. Um sal farmaceuticamente aceitável preferido é o sal sódico.

A invenção também leva em conta um éster hidrolisável *in vivo* de um composto de fórmula (1), fórmula (IA) ou fórmula (IB) contendo
 25 carbóxi ou grupo hidróxi. Um tal éster é, por exemplo, um éster farmaceuticamente aceitável que seja hidrolisado no corpo humano ou de animal para produzir um ácido ou álcool precursor.

Ésteres farmaceuticamente aceitáveis adequados para carbóxi incluem os ésteres alquílicos C₁₋₆ tais como os ésteres de metila ou de etila, os

ésteres de alcoximetila C₁₋₆, por exemplo a metoximetila, os ésteres de alcanoiloximetila C₁₋₆, por exemplo pivaloiloximetila, os ésteres ftalidílicos, os ésteres de cicloalcóxi C₃₋₈-carbonilóxialquila C₁₋₆, por exemplo 1-cicloexilcarbonilóxietila; os ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetila, por exemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetila; e os ésteres de alcóxi C₁₋₆carboniloxietila, por exemplo 1-metoxicarboniloxietila, e podem ser formados em qualquer grupo carbóxi nos compostos desta invenção.

Um éster hidrolisável *in vivo* de um composto de fórmula (I), fórmula (IA) ou fórmula (IB) contendo um grupo hidróxi inclui ésteres inorgânicos tais como os ésteres de fosfato e os ésteres α -aciloxialquílicos e compostos relacionados que, como resultado da hidrólise *in vivo* do éster, se decompõem para dar um grupo hidróxi precursor. Exemplos de ésteres α -aciloxialquílicos incluem o acetoximetóxi e o 2,2-dimetilpropioniloximetóxi. Uma seleção de grupos formadores de ésteres hidrolisáveis *in vivo* para hidróxi incluem alcanóila, benzoíla, fenilacetila e benzoíla substituída e fenilacetila, alcoxicarbonila (para dar carbamatos), dialquilaminoacetila e carboxiacetila.

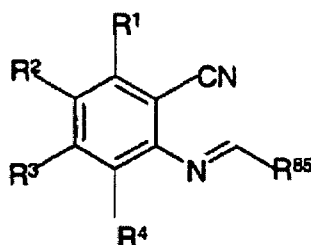
Amidas adequadas são derivadas de compostos de fórmula (I), fórmula (IA) ou fórmula (IB), os quais têm um grupo carbóxi que é derivado em uma amida, tal como uma *N*-alquila C₁₋₆ e *N,N*-di-(alquil C₁₋₆)amida, tal como *N*-metila, *N*-etila, *N*-propila, *N,N*-dimetila, *N*-etila-*N*-metila ou *N,N*-dietilamida.

Compostos preferidos de fórmula (I), fórmula (IA) ou fórmula (IB) são aqueles que são estáveis em soro de camundongo, rato ou humano, preferivelmente aqueles que são estáveis no soro humano.

Os ésteres que não são hidrolisáveis *in vivo* podem ser úteis como intermediários na produção dos compostos de fórmula (I), fórmula (IA) ou fórmula (IB).

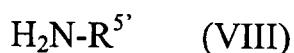
Os compostos de fórmula (I), fórmula (IA) ou fórmula (IB)

podem ser preparados por vários métodos, os quais devem ser evidentes da literatura. Por exemplo, os compostos de fórmula (I), fórmula (IA) ou fórmula (IB) em que X seja NH podem ser preparados pela reação de um compostos de fórmula (VII)



(VII)

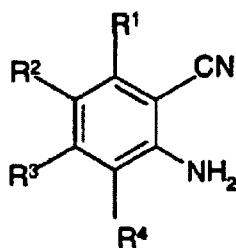
em que R¹, R², R³ e R⁴ são R¹, R², R³ e R⁴ como definidos em relação à fórmula (I) ou fórmula (IB) ou R^{1'}, R^{2'}, R^{3'} e R^{4'} como definido em relação à fórmula (IA), e R⁸⁵ é um grupo NR⁸⁶R⁸⁷ em que R⁸⁶ e R⁸⁷ são independentemente selecionados de alquila, tal como metila, com um composto de fórmula (VIII)



em que R^{5'} é um grupo R⁵ como definido em relação à fórmula (I) ou um grupo R^{5a} como definido em relação à fórmula (IA) ou um seu grupo precursor; e, depois disso, se desejável ou necessário, converter um grupo precursor R^{5'} em um grupo R⁵ ou R^{5a} e/ou modificar substituintes no grupo R⁵ ou R^{5a}. A reação é adequadamente efetuada em um solvente orgânico, tal como um ácido acético em temperaturas elevadas, convenientemente na temperatura de refluxo do solvente.

Exemplos de reações em que um grupo precursor R^{5'} é convertido em um grupo R⁵ ou R^{5a}, e/ou os substituintes no grupo R⁵ ou R^{5a} são modificados, são reações químicas padrão, tais como a conversão de ésteres em ácidos, e depois disso, se necessário, nas amidas preferidas. Exemplos de tais reações são daqui por diante fornecidas.

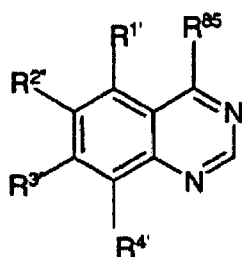
Os compostos de fórmula (VII) são adequadamente preparados pela reação de um composto de fórmula (IX)



(IX)

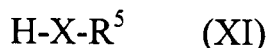
com um acetal apropriado, tal como o acetal dimetílico de *N,N*-dimetilformamida. A reação é adequadamente efetuada em um solvente orgânico tal como o benzeno, em temperatura elevada, convenientemente na temperatura de refluxo do solvente.

5 Alternativamente, os compostos de fórmula (1), fórmula (IA) ou fórmula (IB) podem ser preparados pela reação de um composto de fórmula (X)



(X)

em que R^{1'}, R^{2'}, R^{3'} e R^{4'} são equivalentes a um grupo R¹, R², R³ e R⁴ como definido em relação à fórmula (IA) ou um seu precursor, e R⁸⁵ é um grupo de partida, com um composto de fórmula (XI)



em que X é como definido em relação à fórmula (I) ou fórmula (IA) e R⁵ é R⁵ como definido em relação à fórmula (I) ou R^{5a} como definido em relação a fórmula (IA); e depois disso, se desejável ou necessário, converter um grupo R^{1'}, R^{2'}, R^{3'} ou R^{4'} em um grupo R¹, R², R³ e R⁴ respectivamente ou um grupo R^{1'}, R^{2'}, R^{3'} e R^{4'} respectivamente ou em um tal grupo diferente.

Grupos de partida adequados para R⁸⁵ incluem halo tal como

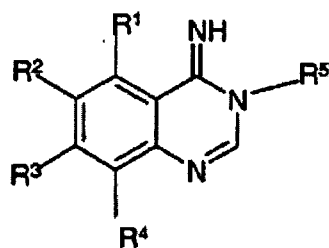
cloro, mesilato e tosilato. A reação é adequadamente efetuada em um solvente orgânico tal como um álcool como o isopropanol, em temperaturas elevadas, convenientemente na temperatura de refluxo do solvente.

A conversão de um grupo $R^{1'}$, $R^{2''}$, $R^{3''}$ ou $R^{4'}$ em um grupo R^1 , R^2 , R^3 e R^4 respectivamente, ou em um grupo $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ e $R^{4'}$ respectivamente, ou em um grupo tal diferente, pode ser particularmente útil com relação à preparação de compostos de fórmula (I), fórmula (IA) ou fórmula (IB) em que estes grupos são complexos por natureza, e exemplos destas preparações são daqui por diante fornecidas.

Em uma modalidade particular, $R^{1'}$, $R^{2''}$, $R^{3''}$ ou $R^{4'}$ são grupos R^1 , R^2 , R^3 e R^4 , respectivamente.

Os compostos de fórmulas (X) e (XI) são ou compostos conhecidos ou eles pode ser derivados de compostos conhecidos mediante métodos convencionais, os quais devem ser evidentes da literatura.

Alternativamente, os compostos de fórmula (1), fórmula (1A) ou fórmula (IB), em que X é NH, podem ser preparados pelo rearranjo de um composto de fórmula (XII)



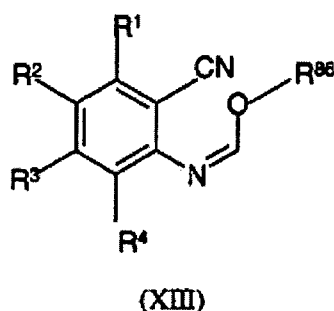
(XII)

em que R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são R^1 , R^2 , R^3 e R^4 como definidos em relação à fórmula (I) ou à fórmula (IB), ou $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ e $R^{4'}$ como definido em relação a fórmula (IA), e R^5 é como definido em relação a fórmula (VIII) acima, e depois disso, se desejável ou necessário, converter a grupo precursor R^5 em um grupo R^5 ou R^{5a} e/ou modificar substituintes no grupo R^5 ou R^{5a} , por exemplo como descrito de uma forma geral acima.

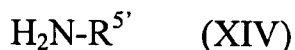
A reação do rearranjo é adequadamente efetuada em um

solvente orgânico tal como um álcool alquílico, em particular metanol, etanol ou cicloexanol, ácido acético, ou dimetilaformamida, usando-se uma base forte tal como o hidreto de sódio, o hidróxido de sódio, o acetato de sódio, o metilato de sódio ou a dimetilamina. Temperaturas elevadas, por exemplo, de
 5 20°C a 120°C, e preferivelmente de cerca de 75°C, são empregadas.

Os compostos de fórmula (XII) são adequadamente obtidos pela reação de um composto de fórmula (XIII)



em que R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são R^1 , R^2 , R^3 e R^4 como definidos em relação à fórmula (I) ou fórmula (IB) ou $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ e $R^{4'}$ como definido em
 10 relação à fórmula (IA), e R^{86} é um grupo alquila, tal como metila, com um composto de fórmula (XIV)

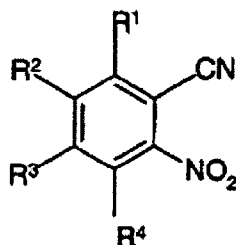


em que $R^{5'}$ é como definido em relação à fórmula (VIII). A reação é adequadamente efetuada em um solvente orgânico tal como cloreto de metileno, na presença de um sal tal como o cloridreto de piridínio. Temperaturas moderadas, por exemplo de 0°C a 50°C e, convenientemente, a
 15 temperatura ambiente, são empregadas.

Os compostos de fórmula (XIII) são adequadamente preparados pela reação de um composto de fórmula (IX) como definido
 20 acima, com um trialquilortoformiato, tal como o trimetilortoformiato. A reação é adequadamente efetuada em temperatura elevada, por exemplo de 50°C a 120°C, e, preferivelmente, em cerca de 100°C, na presença de uma quantidade catalítica de um ácido tal como o ácido p-tolueno sulfônico.

Os compostos de fórmula (IX) são ou compostos conhecidos

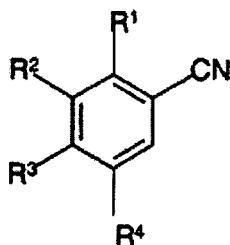
ou eles podem ser preparados por métodos convencionais. Em particular, os compostos de fórmula (IX) pode ser preparados por redução do composto de nitro correspondente de fórmula (XV)



(XV)

5 em que R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são R^1 , R^2 , R^3 e R^4 como definido em relação à fórmula (I) ou fórmula (IB) ou $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ e $R^{4'}$ como definido em relação à fórmula (IA). Condições de reação adequadas são ilustradas daqui por diante.

Os compostos de fórmula (XV) podem ser obtidos por nitração de um composto de fórmula (XVI)



(XVI)

10 por exemplo, com o uso de ácido nítrico como o agente de nitração. Novamente, as condições de reação adequadas são ilustradas daqui por diante.

A nitrila de fórmula (XVI) pode ser derivada pela reação da formamida correspondente com hidroxilamina, como ilustrado a seguir.

15 Observar-se-á que alguns dos vários substituintes do anel nos compostos da presente invenção podem ser introduzidos por reações padrão de substituição aromática ou gerados por modificações convencionais do grupo funcional, ou antes ou imediatamente a seguir dos processos

mencionados acima, e, como tal, são incluídos no aspecto do processo da invenção. Tais reações e modificações incluem, por exemplo, a introdução de um substituinte por meio de uma reação de substituição aromática, redução de substituintes, alquilação de substituintes e oxidação de substituintes. Os reagentes e as condições de reação para tais procedimentos são bem conhecidas na técnica química. Exemplos particulares de reações de substituição aromática incluem a introdução de um grupo nitro com o uso de ácido nítrico concentrado, a introdução de um grupo de acila usando, por exemplo, um haleto de acila e ácido de Lewis (tal como o tricloreto de alumínio) sob condições de Friedel Crafts; a introdução de um grupo de alquila usando um haleto de alquila e ácido de Lewis (tal como o tricloreto de alumínio) sob condições de Friedel Crafts; e a introdução de um grupo halógeno. Exemplos particulares de modificações incluem a redução de um grupo nitro em um grupo amino, por exemplo por hidrogenação catalítica com um catalisador de níquel ou tratamento com ferro na presença de ácido clorídrico com aquecimento; oxidação de alquiltio em alquilsulfinila ou alquilsulfonila. Observar-se-á também que, em algumas das reações aqui mencionadas, pode ser necessário/desejável proteger quaisquer grupos sensíveis nos compostos. Os casos em que a proteção é necessária ou desejável e métodos adequados para proteção, são conhecidos daqueles versados na técnica. Os grupos de proteção convencionais podem ser usados de acordo com a prática padrão (para ilustração, ver T. W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1991). Assim sendo, se os reagentes incluírem grupos tais como amino, carbóxi ou hidróxi, pode ser desejável proteger o grupo em algumas das reações aqui mencionadas.

Um grupo de proteção adequado para um grupo amino ou alquilamino é, por exemplo, um grupo acila, por exemplo um grupo alcanoíla tal como acetila, um grupo alcóxicarbonila, por exemplo um grupo metóxicarbonila, etóxicarbonila ou *t*-butoxicarbonila, um grupo

arilmetoxicarbonila, por exemplo benziloxicarbonila, ou um grupo aroíla, por exemplo benzoíla. As condições de desproteção para os grupos de proteção acima necessariamente variam com a escolha do grupo de proteção. Assim, por exemplo, um grupo acila tal como um grupo alcanoíla ou alcoxicarbonila

5 ou um grupo acila podem ser removidos, por exemplo, por hidrólise com uma base adequada, tal como um hidróxido de metal alcalino, por exemplo o lítio ou o hidróxido de sódio. Alternativamente, um grupo acila, tal como um grupo *t*-butoxicarbonila, pode ser removido, por exemplo, mediante o tratamento com um ácido adequado como o ácido clorídrico, sulfúrico ou

10 fosfórico, ou o ácido trifluoroacético e um grupo arilmetoxicarbonila tal como um grupo benziloxicarbonila, podem ser removidos, por exemplo, por hidrogenação através de um catalisador como o paládio-em-carbono, ou pelo tratamento com um ácido de Lewis, por exemplo o tris(trifluoroacetato) de boro. Um grupo de proteção alternativo adequado para um grupo amino

15 primário é, por exemplo, um grupo ftaloíla que possa ser removido pelo tratamento com uma alquilamina, por exemplo dimetilaminopropilamina, ou com hidrazina.

Um grupo de proteção adequado para um grupo hidróxi é, por exemplo, um grupo acila, por exemplo um grupo alcanoíla tal como acetila,

20 um grupo aroíla, por exemplo benzoíla, ou um grupo arilmetila, por exemplo benzila. As condições de desproteção para os grupos de proteção acima variação necessariamente com a escolha do grupo de proteção. Assim, por exemplo, um grupo acila tal como um grupo alcanoíla ou um aroíla pode ser removido, por exemplo, por hidrólise com uma base adequada, tal como um

25 hidróxido de metal alcalino, por exemplo lítio ou hidróxido de sódio. Alternativamente, um grupo arilmetila tal como um grupo benzila pode ser removido, por exemplo, por hidrogenação através de um catalisador tal como o paládio-em-carbono.

Um grupo de proteção adequado para um grupo carbóxi é, por

exemplo, um grupo de esterificação, por exemplo um grupo metila ou um etila que possa ser removido, por exemplo, por hidrólise com uma base tal como o hidróxido de sódio, ou, por exemplo, um grupo *t*-butila que possa ser removido, por exemplo, por tratamento com um ácido, por exemplo um ácido orgânico tal como o ácido trifluoroacético, ou por exemplo um grupo benzila que possa ser removido, por exemplo, por hidrogenação através de um catalisador tal como o paládio-em-carbono.

Os grupos de proteção podem ser removidos em qualquer estágio conveniente na síntese, com o uso de técnicas convencionais bem conhecidas na ciência química.

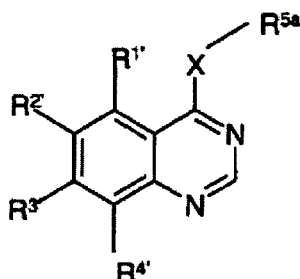
Os compostos de fórmula (I) e fórmula (IA) são inibidores da Aurora quinase e, em particular, da Aurora A quinase. Como resultado, estes compostos podem ser usados para tratar de doenças mediadas por estes agentes, em particular a doença proliferativa.

Em conformidade com um outro aspecto da presente invenção, é fornecido um método para inibir a Aurora quinase em um animal de sangue quente, tal como o homem, em necessidade de tal tratamento, o qual compreende administrar ao referido animal uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I), fórmula (IA) ou fórmula (IB), ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um seu éster hidrolisável *in vivo*. É ainda fornecido um método de inibir a Aurora-A quinase como descrito acima, e um método de inibir a Aurora-B quinase como descrito acima.

Um outro aspecto da invenção diz respeito a um método de tratamento de um ser humano que esteja sofrendo de uma doença em que a inibição da Aurora quinase seja benéfica, compreendendo as etapas de administrar a uma pessoa em sua necessidade, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I), fórmula (IA) ou fórmula (IB). Em particular, considera-se que a inibição da Aurora-A quinase seja benéfica, embora a inibição da Aurora-B quinase possa também ser

benéfica.

Alguns compostos de fórmula (I) são novos e estes constituem um outro aspecto da invenção. Assim, a invenção ainda compreende um composto de fórmula (IA)



(IA)

5 ou um seu sal, éster ou amida;

em que X é como definido em relação à fórmula (I);

R^{1'}, R^{2'}, R^{3'} e R^{4'} são equivalentes a R¹, R², R³ e R⁴ como definido em relação à formula (I), e R^{5a} é equivalente a R⁵ definido em relação à fórmula (I).

10 É também fornecido um composto de fórmula (IA) ou um seu sal, éster ou amida;

em que X é como definido em relação à fórmula (I);

R^{1'}, R^{2'}, R^{3'} e R^{4'} são equivalentes a R¹, R², R³ e R⁴ como definido em relação à formula (I); e R^{5a} é equivalente a R⁵ como definido em
15 relação à fórmula (I);

contanto que um dentre R⁶⁰, R⁶¹ e R⁶² de R^{5a} seja outro que não hidrogênio e que, se R⁶¹ for outro que não hidrogênio, ele não seja um grupo selecionado de:

20 • fenilalquila C₁₋₃, heteroarila ou fenila opcionalmente substituída; e

• cicloalquila C₃₋₅, cicloalquila C₃₋₅alquila C₁₋₃, alquenila C₂₋₅ ou alquila C₁₋₄ opcionalmente substituída, em que os substituintes opcionais para fenila e alquila C₁₋₄ são alquila C₁₋₄, halo, metóxi, nitro ou

trifluorometila.

Em um aspecto particular da invenção, R^{61} de um composto de fórmula (IA) é -O-J, -(CH₂)-O-J, -O-(CH₂)-J, -(CH₂)-O-(CH₂)-J, -CO-J, -(CH₂)-CO-J, -CO-(CH₂)-J, -(CH₂)-CO-(CH₂)-J, -S-J, -(CH₂)-S-J, -S-(CH₂)-J, -(CH₂)-S-(CH₂)-J, -SO-J, -(CH₂)-SO-J, -SO-(CH₂)-J, -(CH₂)-SO-(CH₂)-J, -SO₂-J, -(CH₂)-SO₂-J, -SO₂(CH₂)-J, -(CH₂)-SO₂-(CH₂)-J, -(NR₁')CO-J, -(CH₂)-(NR₁')CO-J, -(NR₁')CO-(CH₂)-J, -(CH₂)-(NR₁')CO-(CH₂)-J, -(NR₁')SO₂-J, -(CH₂)-(NR₁')SO₂-J, -(NR₁')SO₂-(CH₂)-J, -(CH₂)-(NR₁')SO₂-(CH₂)-J, -NR⁶⁴-J, -(CH₂)-NR⁶⁴-J, -NR⁶⁴-(CH₂)-J, -(CH₂)-NR⁶⁴-(CH₂)-J, -CONR⁶⁴-J, -(CH₂)-CONR⁶⁴-J, -CONR⁶⁴-(CH₂)-J, -(CH₂)-CONR⁶⁴-(CH₂)-J, SO₂NR⁶⁴-J, -SO₂NR⁶⁴-(CH₂)-J, -(CH₂)-SO₂NR⁶⁴-(CH₂)-J, -NR₁'CO-NH-J, -(CH₂)-NR₁'CO-NH-J, -NR₁'CO-NH-(CH₂)-J, -(CH₂)-NR₁'CO-NH-(CH₂)-J, -NR₁'CO-N(alquila C₁₋₄)-J, -(CH₂)-NR₁'CO-N(alquila C₁₋₄)-J, -NR₁'CO-N(alquila C₁₋₄)-(CH₂)-J, -(CH₂)-NR₁'CO-N(alquila C₁₋₄)-(CH₂)-J, -NR₁'CO-O-J, -(CH₂)-NR₁'CO-O-J, -NR₁'CO-O-(CH₂)-J, -(CH₂)-NR₁'CO-O-(CH₂)-J, -OCO-J, -CH₂-OCO-J, -CH=CH-J, -CH₂-CH=CH-J, -CH=CH-CH₂-J e -CH₂-CH=CH-CH₂-J. Outros aspectos da invenção com relação a um composto de fórmula (IA) são os valores preferidos de X, R¹, R², R³, R⁴ e R⁵ como descrito acima.

Em que R^{5a} é um grupo pirazol, carrega um substituinte de fórmulas (k), (II) de (VI) acima,

(ii) que quando x é NH e R^{5a} é uma pirazolona substituída ou grupo tetrazolila, pelo menos um de R^{1'}, R^{2'}, R^{3'} e R^{4'} é outro que não hidrogênio; ou

(iii) que quando X é O e R^{5a} é 1-metil-4-nitro-1H-imidazol-5-ila, pelo menos um de R^{1'}, R^{2'}, R^{3'} e R^{4'} é outro que não hidrogênio.

Preferivelmente pelo menos um de R^{1'}, R^{2'}, R^{3'} e R^{4'} é outro que não hidrogênio.

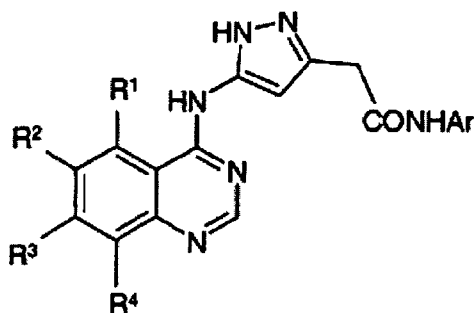
Em particular, R^{5a} é substituído com pelo menos um grupo de

fórmulas (k), (II) de (VI) acima.

Outros grupos preferidos ou particulares e substituintes na fórmula (IA) são como estabelecidos para os grupos equivalentes da fórmula (I) acima.

5

Adicionalmente, um composto de fórmula (IB) é fornecido:



(IB)

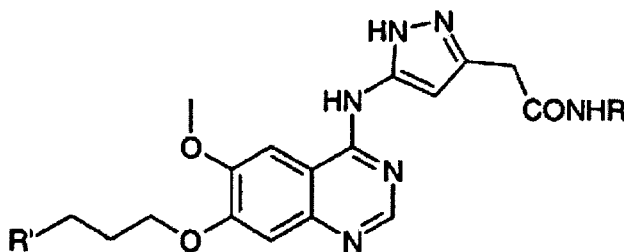
em que R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são como definidos em relação à fórmula (I); e

Ar é indazol ou piridina (opcionalmente substituída com metila) ou arila (opcionalmente substituída como 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de halo, metóxi, trifluorometila, hidróxi, nitro, ciano e difluorometóxi).

10

Valores preferidos de R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são como descritos acima.

É igualmente fornecido um composto de fórmula (XVa):



(xva)

15

em que R é fenila, 3-fluorofenila, 3,5-difluorofenila ou 3-clorofenila; e R' é morfolin-4-ila, etil-(2-hidroxi)etilamino, (2S)-2(hidroximetil)pirrolidin-1-ila, piperidin-1-ila, pirrolidin-1-ila, (2-

hidroxietil)amino, (2-hidróxi-1,1-dimetiletil)-amino, metil(2-hidroxietil)amino, (1-(hidroximetil)-2-metilpropil) amino, 4-metilpiperazin-1-ila, (2-hidróxi-1-metiletil)amino, (4-hidroxibutil)-amino, 4-hidroxipiperidin-1-ila 2-(2-hidroxietil)piperidin-1-ila, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ila, 4-(2-hidroxietil)piperidin-1-ila, 3-hidroxipiperidin-1-ila, (2-hidroxibutil)amino, 4-(hidroximetil)piperidin-1-ila, (3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino, (1-(hidroximetil)ciclopentil)amino, (2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il, ((2R)-2-hidroxipropil)amino, ((2S)-2-hidroxipropil)amino, (3R)-3-hidroxipirrolidin-1-ila (3S)-3-hidroxipirrolidin-1-ila, pirrolidin-1-ila, (2-hidroxietil)amino, (2-hidróxi-1,1-dimetiletil)amino, 4-metilpiperazin-1-ila, etil(2-hidroxietil)amino, 4-(2-hidroxietil)piperidin-1-ila, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ila, 4-(2-hidroxietil)piperidin-1-ila, 3-hidroxi-piperidin-1-ila, (2-hidroxibutil)amino, 4-(hidroximetil)piperidin-1-ila, (3hidróxi-2,2-dimetilpropil)amino, (2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-ila, (2S)-2(hidroximetil)pirrolidin-1-ila, ((2R)-2-hidroxipropil)amino, ((2S)-2-hidroxipropil)amino, (3R)-3-hidroxipirrolidin-1-ila, (3S)-3-hidroxipirrolidin-1-ila, (2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-ila, 3-hidroxipiperidin-1-ila, (2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-ila ou etil(2-hidroxietil)amino; ou a sal, éster ou amida farmacêuticamente aceitáveis destes.

É ainda fornecido um composto de fórmula (IA) como aqui definido, para uso como um medicamento.

Em conformidade ainda com um outro aspecto da invenção, é fornecido um composto da fórmula (IA) como aqui definida, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável ou um éster hidrolisável *in vivo*, para uso em um método de tratamento do corpo humano ou de animal, mediante terapia. Em particular, os compostos são usados em métodos de tratamento de doenças proliferativas tais como o câncer e, em particular, cânceres tais como o câncer colorretal ou mamário, em que Aurora-A é supra-regulada. Os compostos também são úteis no tratamento de doença em que a inibição da Aurora-B

quinase é benéfica.

Um composto de fórmula (IA) também tem aplicação na preparação de um medicamento para uso na inibição da Aurora quinase e, em particular, um medicamento para o tratamento de doença em que a inibição da Aurora quinase é benéfica. Preferivelmente, a Aurora-A quinase é inibida, porém a invenção também considera o uso onde a Aurora-B quinase é inibida.

A invenção também fornece uma composição farmacêutica que compreenda um composto de fórmula (IA) como definido neste relatório, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, ou um seu éster hidrolisável *in vivo*, em combinação com um carreador farmaceuticamente aceitável. Compostos preferidos ou particulares de fórmula (IA) para uso nas composições da invenção são como descrito acima em relação aos compostos preferidos de fórmula (I).

Um composto de fórmula (IB) também tem aplicação como um medicamento, aplicação em um método de tratamento de doenças proliferativas e aplicação na preparação de um medicamento para uso na inibição da Aurora quinase, com o que cada aplicação é distinta e é conforme descrito acima quanto a um composto de fórmula (IA).

As composições da invenção pode ser em uma forma adequada para uso oral (por exemplo como tabletes, pastilhas, cápsulas duras ou macias, suspensões aquosas ou oleosas, emulsões, pós ou grânulos dispersíveis, xaropes ou elixires), para uso tópico (por exemplo como cremes, ungüentos, géis ou soluções ou suspensões aquosas ou oleosas), para administração por inalação (por exemplo como um pó finamente dividido ou um aerossol líquido), para administração por insuflação (por exemplo como um pó finamente dividido) ou para administração parenteral (por exemplo como uma solução estéril aquosa ou oleosa para dosagem intravenosa, subcutânea, intramuscular ou intramuscular ou como um supositório para dosagem retal ou como uma forma de dosagem dispersa).

As composições da invenção podem ser obtidas por procedimentos convencionais, usando-se excipientes farmacêuticos convencionais bem conhecidos na técnica. Assim, as composições destinadas à aplicação oral podem conter, por exemplo, um ou mais agentes de coloração, edulcorantes, flavorizantes e/ou conservantes.

Excipientes adequados farmacêuticamente aceitáveis para uma formulação em tabletes incluem, por exemplo, os diluentes inertes tais como a lactose, o carbonato de sódio, o fosfato de cálcio ou o carbonato de cálcio, agentes de granulação ou de desintegração tais como o amido de milho ou o ácido algênico; agentes de ligação tais como o amido; agentes lubrificantes tais como o estearato de magnésio, o ácido esteárico ou o talco; agentes conservantes tais como o *p*-hidroxibenzoato de etila ou de propila, e antioxidantes, tais como o ácido ascórbico. As formulações em tabletes podem ser não revestidas ou revestidas, ou para modificar sua desintegração e a subsequente absorção do ingrediente ativo dentro do trato gastrointestinal, ou para melhorar sua estabilidade e/ou aparência, em qualquer dos casos usando-se agentes e procedimentos de revestimento bem conhecidos na técnica.

As composições para aplicação oral podem ser na forma de cápsulas de gelatina dura em que o ingrediente ativo esteja misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo o carbonato de cálcio, o fosfato de cálcio ou o caulim, ou como cápsulas de gelatina macia em que o ingrediente ativo seja misturado com água ou um óleo como o óleo de amendoim, a parafina líquida, o óleo de soja, o óleo de coco ou, preferivelmente, o azeite, ou qualquer outro veículo aceitável.

As suspensões aquosas geralmente contêm o ingrediente ativo na forma reduzida a pó fino juntamente com um ou mais agentes de suspensão, tais como a carboximetilcelulose sódica, a metilcelulose, a hidroxipropilmetilcelulose, o alginato de sódio, a polivinilpirrolidona, a goma de tragacanto e a goma arábica; agentes dispersantes ou umectantes tais como

a lecitina ou os produtos de condensação de um óxido de alquilenos com ácidos graxos (por exemplo o estearato de polioxietileno), ou produtos de condensação de óxido de etileno com álcoois alifáticos de cadeia longa, por exemplo o heptadecaetilenoxicetanol, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e um hexitol tal como o monooleato sorbitol de polioxietileno, ou produtos de condensação de óxido de etileno com álcoois alifáticos de cadeia longa, por exemplo o heptadecaetilenoxicetanol, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e um hexitol tal como o monooleato sorbitol de polioxietileno, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol, por exemplo o monooleato sorbitano de polietileno. As suspensões aquosas também podem conter um ou mais conservantes (tais como o *p*-hidroxibenzoato de etila ou de propila, antioxidantes (tais como o ácido ascórbico), agentes colorantes, agentes flavorizantes e/ou agentes edulcorantes (tais como a sacarose, a sacarina ou o aspartame).

As suspensões oleosas podem ser formuladas por suspensão do ingrediente ativo em um óleo vegetal (por exemplo o óleo de amendoim, o azeite, o óleo de sésamo ou o óleo de coco) ou em um óleo mineral (tal como a parafina líquida). As suspensões oleosas podem também conter um agente espessante tal como a cera de abelhas, a parafina dura ou o álcool cetílico. Agentes edulcorantes tais como aqueles apresentados acima, e agentes flavorizantes, podem ser adicionados para produzir uma preparação oral palatável. Estas composições podem ser preservadas pela adição de um antioxidante tal como o ácido ascórbico.

Pós e grânulos dispersíveis ou liofilizados adequados para a preparação de uma suspensão ou solução aquosa pela adição de água, geralmente contêm o ingrediente ativo junto com um agente dispersante ou umectante, agente de suspensão e um ou mais conservantes. Agentes

dispersantes ou umectantes e agentes de suspensão adequados são exemplificados por aqueles já mencionados acima. Excipientes adicionais tais como agentes edulcorantes, flavorizantes e colorantes, também podem estar presentes.

5 As composições farmacêuticas da invenção também podem estar na forma de emulsões de óleo-em-água. A fase oleosa pode ser um óleo vegetal, tal como o azeite ou o óleo de amendoim, ou um óleo mineral, tal como, por exemplo, a parafinalíquida ou uma mistura de qualquer destes. Agentes emulsificantes adequados podem ser, por exemplo, as gomas de
10 ocorrência natural, tais como a goma arábica ou a goma de tragacanto, os fosfatídeos de ocorrência natural tais como o feijão soja, a lecitina e ésteres ou ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol (por exemplo o monooleato sorbitano) e produtos de condensação dos referidos ésteres parciais com óxido de etileno tal como o monooleato sorbitano de
15 polioxietileno. As emulsões podem também conter agentes edulcorantes, flavorizantes e conservantes.

Xaropes e elixires podem ser formulados com agentes edulcorantes tais como o glicerol, o propileno glicol, o sorbitol, o aspartame ou a sacarose, e também podem conter um agente demulcente, conservante,
20 flavorizante e/ou colorante.

As composições farmacêuticas também podem ser na forma de uma suspensão aquosa ou oleosa injetável estéril, soluções, emulsões ou sistemas particulares, os quais podem ser formulados de acordo com procedimentos conhecidos usando-se um ou mais dos agentes dispersantes ou
25 umectantes e agentes de suspensão apropriados, os quais tenham sido acima mencionados. Uma preparação injetável estéril também pode ser uma solução ou suspensão injetáveis estéreis em um diluente ou solvente não tóxico parenteralmente aceitável, por exemplo uma solução em polietileno glicol.

As formulações de supositórios podem ser preparadas pela

mistura do ingrediente ativo com um excipiente não irritante adequado que seja sólido nas temperaturas comuns, mas líquido na temperatura retal, e que, portanto, se liquefaça no reto para liberar o medicamento. Excipientes adequados incluem, por exemplo, a manteiga de cacau e os polietilenos glicóis.

As formulações tópicas, tais como os cremes, ungüentos, géis e soluções ou suspensões aquosas ou oleosas, podem geralmente ser obtidas pela formulação de um ingrediente ativo com um veículo ou diluente convencional topicamente aceitável, usando-se procedimento convencional bem conhecido na técnica.

As composições para administração por insuflação podem ser na forma de um pó finamente dividido contendo partículas de diâmetro médio de, por exemplo, 30 μm ou muito menos, preferivelmente de 5 μm ou menos, e mais preferivelmente entre 5 μm e 1 μm , o próprio pó compreendendo ou o ingrediente ativo sozinho ou diluído com um ou mais carreadores fisiologicamente aceitável, tal como a lactose. O pó para insuflação é então convenientemente contido em uma cápsula contendo, por exemplo, de 1 a 50 mg do ingrediente ativo para uso com um dispositivo turbo-inalador, tal como é usado para a insuflação do agente conhecido cromoglicato de sódio.

As composições para administração por inalação podem ser na forma de um aerossol pressurizado convencional disposto para dispensar o ingrediente ativo ou como um aerossol contendo sólido finamente dividido ou gotículas líquidas. Os propelentes de aerossol convencionais, tais como os hidrocarbonetos fluorados voláteis ou hidrocarbonetos podem ser usados, e o dispositivo de aerossol deve ser convenientemente preparado para dispensar uma quantidade medida do ingrediente ativo.

Para outras informações sobre a Formulação, o leitor é encaminhado ao Capítulo 25.2 do Volume 5 de *Comprehensive Medicinal Chemistry* (Corwin Hansch: Presidente do Conselho de Redatores), Pergamon

Press 1990.

A quantidade de ingrediente ativo que é combinada com um ou mais excipientes para produzir uma forma de dosagem única necessariamente variará na dependência do hospedeiro tratado e da via particular de administração. Por exemplo, uma formulação destinada à administração oral a seres humanos geralmente conterá, por exemplo, de 0,5 mg a 2 g do agente ativo composto com uma quantidade apropriada e conveniente de excipientes, a qual pode variar de cerca de 5 a cerca de 98 por cento em peso da composição total. As formas unitárias de dosagem geralmente conterão de cerca de 1 mg a cerca de 500 mg de um ingrediente ativo. Para mais informações sobre as Vias de Administração e os Regimes de Dosagem, o leitor é encaminhado ao Capítulo 25.3 do Volume 5 de *Comprehensive Medicinal Chemistry* (Corwin Hansch: Presidente do Conselho de Redatores), Pergamon Press 1990.

O volume da dose para fins terapêuticos ou profiláticos de um composto da fórmula (I), formula (IA) ou fórmula (IB) naturalmente variará de acordo com a natureza e a gravidade das condições, com a idade e sexo do animal ou paciente, e com a via de administração, de acordo com os princípios bem conhecidos da medicina. Como mencionado acima, os compostos da fórmula (I), formula (IB) ou fórmula (IA) são úteis no tratamento de doenças ou condições médicas que sejam devidas apenas, ou em parte, aos efeitos da Aurora-A quinase, e também devidas apenas, ou em parte, aos efeitos da Aurora-B quinase.

No uso de um composto da fórmula (I), formula (IA) ou fórmula (IB) para fins terapêuticos ou profiláticos, ele geralmente será administrado de modo que uma dose diária na faixa de, por exemplo, 0,5 mg a 75 mg por quilograma de peso corporal, seja recebida e mesmo que uma faixa de 0,1 mg a 75 mg possa também ser requerida, deve ser dada, se necessário, em doses divididas. Em geral, as doses menores serão administradas quando

uma via parenteral seja empregada. Assim, por exemplo, para a administração intravenosa, uma dose na faixa de, por exemplo, 0,5 mg a 30 mg por quilograma de peso corporal, geralmente será usada mesmo que uma faixa de 0,1 mg a 25 mg possa ser requerida. De forma semelhante, para a administração por inalação, uma dose na faixa de, por exemplo, 0,5 mg a 25 mg por quilograma de peso corporal será usada.

Um outro aspecto da invenção compreende um composto de fórmula (I), fórmula (IA) ou fórmula (IB) como definido acima, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável ou éster hidrolisável *in vivo*, para uso na preparação de um medicamento para o tratamento de doença proliferativa. Compostos preferidos de fórmula (I), formula (IA) ou fórmula (IB) para este fim acham-se descritos acima.

Além do seu uso na medicina terapêutica, um composto de fórmula (I) ou formula (IA) e o sal farmaceuticamente aceitável também são úteis como ferramenta farmacológica no desenvolvimento e padronização de sistemas de teste *in vitro* e *in vivo* para a avaliação dos efeitos de inibidores da atividade do ciclo celular em animais de laboratório, tais como gatos, cães, coelhos, macacos, ratos e camundongos, como parte da pesquisa de novos agentes terapêuticos.

O tratamento aqui anteriormente definido pode ser aplicado como uma terapia terapia exclusiva ou pode envolver, além do composto da invenção, cirurgia convencional ou radioterapia ou quimioterapia. Tal quimioterapia pode incluir uma ou mais das seguintes categorias de agentes antitumorais:

(i) medicamentos antiproliferativos/antineoplásticos e combinações destes, como aplicados na oncologia médica, tais como os agentes de alquilação (por exemplo a cisplatina, a carboplatina, a ciclofosfamida, a mostarda de nitrogênio, melfalan, clorambucil, busulfan e nitrosuréias); antimetabólitos (por exemplo antifolatos tais como as

fluoropirimidinas como 5-fluoruracil e tegafur, raltitrexado, metotrexato, citosina arabinosídeo e hidroxiuréia; antibióticos antitumorais (por exemplo antraciclinas como a adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina e mitramicina);
 5 agentes antimitóticos (por exemplo os alcalóides de vinca como a vincristina, a vinblastina, a vindesina e a vinorelbina e taxóides como o taxol e o taxotere); e inibidores da topoisomerase (por exemplo as epipodofilotoxinas como o etoposide e o teniposide, amsacrina, topotecan e camptotecin);

(ii) agentes titostáticos tais como os antiestrogênios (por
 10 exemplo o tamoxifeno, o toremifeno, o raloxifeno, o droloxifeno e o iodoxifeno), antiandrógenos (por exemplo a bicalutamida, a flutamida, a nilutamida e o acetato de ciproterona), antagonista do RH-LH ou agonistas do LH-RH (por exemplo a goserrelina, a leuprorrelina e a busserrelina), progestogênios (por exemplo o acetato de megestrol), os inibidores da
 15 aromatase (por exemplo como anastrozol, letrozol, vorazol e exemestano) e inibidores da 5 α -redutase, tal como a finasterida;

(iii) agentes que inibem a invasão celular de cânceres (por exemplo os inibidores da metaloproteinase como o marimastat, e inibidores da função do receptor ativador do plasminogênio da uroquinase);

20 (iv) inibidores da função do fator de crescimento, por exemplo tais inibidores incluem os anticorpos do fator de crescimento, os anticorpos do receptor do fator de crescimento (por exemplo o anticorpo anti-erbb2 trastuzumab [Herceptin[®]] e o anticorpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), os inibidores da farnesil transferase, os inibidores da tirosina quinase e os
 25 inibidores da serina-treonina quinase, por exemplo os inibidores da família do fator de crescimento epidérmico (por exemplo os inibidores da tirosina quinase da família de EGFR, tal como *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metóxi-6-(3-morfolinopropóxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), *N*-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietóxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) e

6-acrilamido-*N*-(3-cloro-4-fluorogenil)-7-(3-morfolinopropóxi)quinazolin-4-
amina (CI 1033)), por exemplo os inibidores da família do fator de
crescimento derivado de plaquetas e, por exemplo, os inibidores da família do
fator de crescimento de hepatócitos;

5 (v) agentes antiangiogênicos tais como aqueles que inibam os
efeitos do fator de crescimento endotelial vascular (por exemplo o anticorpo
do fator de crescimento de células endoteliais antivascolar bevacizumab
[Avastin[®]], compostos tais como aqueles apresentados nos Pedidos de
Patentes Internacionais WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 e WO
10 98/13354) e os compostos que funcionam por outros mecanismos (por
exemplo a linomida, os inibidores da função da integrina $\alpha v \beta 3$ e a
angiostatina);

(vi) agentes de danificação vascular tais como a
Combretastatina A4 e compostos apresentados nos Pedidos de Patentes
15 Internacionais WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224,
WO 02/04434 e WO 02/08213;

(vii) terapias anti-sentido, por exemplo aquelas que são
direcionadas aos alvos listados acima, tais como ISIS 2503, um anti-sentido
anti-ras;

20 (viii) as abordagens de terapia de genes, incluindo, por
exemplo, abordagens para substituir genes aberrantes tais como o p53
aberrante ou BRCA1 aberrante ou BRCA2, abordagens GDEPT (terapia de
pró-medicamento de enzimas gene-dirigidas) tais como aquelas com o uso de
citosina desaminase, timidina quinase ou uma enzima nitrorredutase
25 bacteriana e abordagens para aumentar a tolerância do paciente à
quimioterapia ou à radioterapia tal como a terapia de genes de resistência a
múltiplos medicamentos; e

(ix) abordagens de imunoterapia, incluindo, por exemplo, as
abordagens *ex vivo* e *in vivo* para aumentar a imunogenicidade de células

tumorais do paciente, tal como a transfecção com citocinas tais como a interleucina 2, a interleucina 4 ou o fator estimulante de colônias de granulócito-macrófago, abordagens para reduzir a anergia de células T, abordagens usando células imunes transfectadas tais como as células dendríticas transfectadas por citocina, abordagens usando as linhagens celulares tumorais transfectadas por citocina e abordagens com o uso de anticorpos anti-idiotípicos.

Esse tratamento conjunto pode ser obtido por meio da dosagem simultânea, seqüencial ou separada dos componentes individuais do tratamento. Tais produtos de combinação empregam os compostos desta invenção dentro da faixa de dosagem aqui acima descrita, e o outro agente farmacologicamente ativo dentro de sua faixa de dosagem aprovada.

Como estabelecido acima, os compostos da invenção inibem a atividade da serina-treonina quinase da Aurora quinase e, em particular, da Aurora-A quinase e/ou da Aurora-B quinase e, assim, inibem o ciclo celular e a proliferação celular. Estas propriedades podem ser avaliadas, por exemplo, usando-se um ou mais dos procedimentos apresentados abaixo:

(a) Teste de inibição da Aurora-A quinase *In Vitro*

Este ensaio determina a capacidade de um composto de teste em inibir a atividade da serina-treonina quinase. O DNA codificando Aurora-A pode ser obtido pela síntese total de genes ou por clonagem. Este DNA pode então ser expresso em um sistema de expressão adequado para se obter polipeptídeo com atividade de serina-treonina quinase. No caso da Aurora-A, a seqüência codificadora foi isolada o cDNA por reação em cadeia da polimerase (PCR) e clonada nos sítios de endonuclease de restrição BamH1 e NotI do vetor de expressão de baculovírus pFastBac HTc (GibcoBRL/Life Technologies). O preparador de PCR de 5' continha uma seqüência de reconhecimento para a endonuclease de restrição BamHI 5' para a seqüência codificadora de Aurora-A. Isto permitiu a introdução do gene de Aurora-A na

matriz com os 6 resíduos de histidina, a região espaçadora e o sítio de clivagem de rTEV protease codificado pelo vetor pGastBac HTc. O preparador de PCR 3' substituiu o códon de parada de Aurora-A com sequência codificadora adicional seguida por um códon de parada e uma
5 sequência de reconhecimento para a endonuclease de restrição Not1. Esta sequência codificadora adicional (5' TAC CCA TAC GAT GTT CCA GAT TAC GCT TCT TAA 3') codificou para a sequência de polipeptídeos YPYDVDPDYAS. Esta sequência, derivada da proteína de hemaglutina da influenza, é frequentemente usada como uma sequência de epítipo de rótulo
10 que pode ser identificada usando-se anticorpos monoclonais específicos. O vetor pFastBac recombinante, portanto, codificado por um N-terminalmente rotulado 6 his, a proteína de Aurora-A C-terminalmente rotulada do epítipo da hemaglutina de influenza. Detalhes dos métodos para a montagem das moléculas de DNA recombinantes podem ser encontrados em textos padrão,
15 por exemplo Sambrook *et al.*, 1989, *Molecular Cloning - A Laboratory Manual*, 2ª Edição, imprensa de Cold Spring Harbor Laboratory, e Ausubel *et al.* 1999, *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons Inc.

A produção de vírus recombinante pode ser realizada seguindo-se o protocolo do fabricante de GibcoBRL. Resumidamente, o vetor
20 pFastBac-1 carregando o gene de Aurora-A foi transformado nas células DH10Bac de *E. coli* contendo o genoma do baculovírus (bacmid DNA) e através de um evento de transposição nas células, uma região do vetor pFastBac contendo o gene de resistência à gentamicina e o gene de Aurora-A incluindo o promotor da poliedrina de baculovírus foi transposta diretamente
25 no bacmid DNA. Mediante seleção na gentamicina, canamicina, tetraciclina e X-gal, as colônias brancas resultantes devem conter o bacmid DNA recombinante codificando Aurora-A. O bacmid DNA foi extraído de uma cultura em pequena escala de várias colônias brancas de BH10Bac e transfectado em células de *Spodoptera frugiperda* Sf21 cultivadas em meio

TC100 (GibcoBRL) contendo soro a 10% usando o reagente CellFECTIN (GibcoBRL), seguindo-se as instruções do fabricante. As partículas virais foram colhidas por coleta do meio de cultura células 72 horas após a transfecção. 0,5 ml de meio foi usado para infectar 100 ml de cultura de suspensão de Sf21s contendo 1×10^7 células/ml. O meio de cultura celular foi colhido 48 horas após a infecção e o título viral foi determinado com o uso de procedimento de ensaio de placas padrão. Os estoques virais foram usados para infectar as células Sf9 e “High 5” em uma multiplicidade de infecções (MOI) de 3 para averiguar a expressão da proteína Aurora-A recombinante.

Para a expressão em larga escala da atividade da Aurora-A quinase, células de insetos Sf21 foram cultivadas a 28 °C em meio TC100 suplementado com soro a 10% (Viralex) e Pluronic F68 a 0,2% (Sigma) em um equipamento rolante Wheaton em 3 r.p.m. Quando a densidade celular alcançou $1,2 \times 10^6$ células ml^{-1} , elas foram infectadas com o vírus recombinante de Aurora-A puro na placa em uma multiplicidade de infecções de 1 e colhidas 48 horas mais tarde. Todas as etapas de purificação subsequêntes foram realizadas em 4 °C. As pelotas de células de insetos congeladas contendo um total de $2,0 \times 10^8$ células, foram descongeladas e diluídas com o tampão de lise (HEPES 25 mM (N-[2-hidroxietil]piperazina-N'-[2-ácido etanossulfônico]) pH 7,4, em 4 °C, KCl 100 mM, NaF 25 mM, Na_3VO_4 1 mM, PMSF (fluoreto de fenilmetilsulfonila) 1 mM, 2-mercaptoetanol 2 mM, imidazol 2 mM, 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de aprotinina, 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de pepstatina, 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de leupeptina), usando 1,0 ml por 3×10^7 células. A lise foi alcançada usando-se um homogeneizador *dounce*, em seguida ao que o lisado foi centrifugado em 41.000 g por 35 minutos. O sobrenadante aspirado foi bombeado para uma coluna de cromatografia de 5 mm de diâmetro contendo 500 μl de Ni NTA (nitrilo-ácido triacético) agarose (Qiagen, produto nº 30250), que havia sido equilibrado em tampão de lise. Um nível de linha de referência de absorbância de UV para o eluente foi obtido após a

lavagem da coluna com 12 ml de tampão de lise, seguidos por 7 ml de tampão de lavagem (HEPES 25 mM, pH 7,4 em 4 °C, KCl 100 mM, imidazol 20 mM, 2-mercaptoetanol 2 mM). A proteína de Aurora-A ligada foi eluída da coluna usando-se o tampão de eluição (HEPES 25 mM, pH 7,4 em 4 °C, KCl 100 mM, imidazol 400 mM, 2-mercaptoetanol 2 mM). Uma fração da eluição (2,5 ml), correspondente ao pico na absorbância de UV, foi coletada. A fração de eluição, contendo a Aurora-A quinase ativa, foi dialisada exaustivamente em relação ao tampão de diálise (HEPES 25 mM, pH 7,4 em 4 °C, glicerol a 45% (v/v), KCl 100 mM, Nonidet P40 a 0,25% (v/v), ditioneitol 1 mM).

Cada nova batelada da enzima de Aurora-A foi titulada no ensaio mediante diluição com o diluente enzimático (Tris 25 mM-HCl pH 7,5, KCl 12,5 mM, DTT 0,6 mM). Para uma batelada típica, a enzima de estoque é diluída a 1 em 666 com o diluente enzimático e 20 µl de enzima diluída são usados para cada reservatório de ensaio. Os compostos de teste (a 10 mM em dimetilsulfóxido (DMSO)) foram diluídos com água, e 10 µl de composto diluído foram transferidos para os reservatórios nas placas de ensaio. Os reservatórios de controle “Totais” e “brancos” continham DMSO a 2,5% em vez do composto. Vinte microlitros de enzima recém-diluída foram adicionados a todos os reservatórios, fora os reservatórios “brancos”. Vinte microlitros de diluente enzimático foram adicionados aos reservatórios “brancos”. Vinte microlitros da mistura de reação (Tris 25 mM-HCl, KCl 78,4 mM, NaF 2,5 mM, ditioneitol 0,6 mM, MnCl₂ 6,25 mM, ATP 6,25 mM, substrato de peptídeo 1,5 µM [biotina-LRRWSLGLRRWSLGLRRWSLGLRRWSLG]) contendo 0,2 µCi de [$\gamma^{33}\text{P}$]ATP (Amersham Pharmacia, atividade específica ≥ 2500 Ci/mmol) foram então adicionados a todos os reservatórios de teste para iniciar a reação. As placas foram incubadas em temperatura ambiente por 60 minutos. Para interromper a reação, 100 µl de ácido ortofosfórico a 20% v/v foram adicionados a todos os reservatórios. O substrato peptídico foi capturado

sobre filtermat P30 de nitrocelulose positivamente carregado (Whatman) usando-se uma colheitadeira de placas de 96 reservatórios (TomTek) e depois ensaiado por incorporação de ^{33}P com um contador de placas Beta. Os valores de controle de “Branco” (sem enzima) e “total” (sem composto) foram usados para se determinar a faixa de diluição do composto de teste, o que deu 50% de inibição da atividade enzimática.

Neste teste, os compostos da invenção deram 50% de inibição da atividade enzimática nas concentrações de 0,0001 μM a 1,5 μM e, em particular, o composto 8 na Tabela 3 deu 50% de inibição da atividade enzimática em uma concentração de 0,01 μM e o composto 13 na Tabela 3 deu 50% de inibição da atividade enzimática em uma concentração de 0,001 μM .

(b) Teste de inibição da Aurora-B quinase *In Vitro*

Este ensaio determina a capacidade de um composto de teste de inibir a atividade da serina-treonina quinase. O DNA codificando Aurora-B pode ser obtido pela síntese total de genes ou por clonagem. Este DNA pode então ser expresso em um sistema de expressão adequado para se obter polipeptídeo com atividade de serina-treonina quinase. No caso da Aurora-B, a sequência codificadora foi isolada do cDNA pela reação em cadeia da polimerase (PCR) e clonada no sistema pFastBac de uma maneira semelhante àquela descrita acima para Aurora-A (isto é, para dirigir a expressão de uma proteína de Aurora-B rotulada de 6-histidina).

Para a expressão em larga escala da atividade de Aurora-B quinase, células de insetos Sf21 foram cultivadas a 28°C em meio TC100 suplementado com soro fetal de bezerro a 10% (Viralex) e Pluronic F68 0,2% (Sigma) em um equipamento rolante Wheaton em 3 r.p.m. Quando a densidade celular alcançou $1,2 \times 10^6$ células ml^{-1} , elas foram infectadas com o vírus recombinante de Aurora-B puro na placa em uma multiplicidade de infecções de 1 e colhidas 48 horas mais tarde. Todas as etapas de purificação

subseqüentes foram realizadas em 4 °C. As pelotas de células de insetos congeladas contendo um total de $2,0 \times 10^8$ células, foram descongeladas e diluídas com o tampão de lise (HEPES 50 mM (N-[2-hidroxietil]piperazina-N'-[2-ácido etanossulfônico]) pH 7,5, a 4 °C, Na_3VO_4 1 mM, PMSF (fluoreto de fenilmetilsulfonila) 1 mM, ditioneitol 1 mM, 1 µg/ml de aprotinina, 1 µg/ml de pepstatina, 1 µg/ml de leupeptina), usando 1,0 ml por 2×10^7 células. A lise foi alcançada usando-se um homogeneizador de sonicação, em seguida ao que o lisado foi centrifugado em 41.000 g por 35 minutos. O sobrenadante aspirado foi bombeado para uma coluna de cromatografia de 5 mm de diâmetro contendo 1,0 ml de sefarose CM Fast Flow (Amersham Pharmacia Biotech), que havia sido equilibrado em tampão de lise. Um nível de linha de referência de absorvância de UV para o eluente foi obtido após a lavagem da coluna com 12 ml de tampão de lise, seguidos por 7 ml de tampão de lavagem (HEPES 50 mM, pH 7,4 em 4 °C, ditioneitol 1 mM). A proteína B de Aurora-B ligada foi eluída da coluna usando-se um gradiente de tampão de eluição (HEPES 50 mM, pH 7,4 em 4 °C, NaCl 0,6 M, ditioneitol 1 mM, desenvolvendo de 0% do tampão de eluição até 100% do tampão de eluição durante 15 minutos em uma taxa de fluxo de 0,5 ml/minuto). As frações de eluição (1,0 ml), correspondentes ao pico na absorvância de UV, foram coletadas. As frações de eluição foram dialisadas exaustivamente em relação ao tampão de diálise (HEPES 25 mM, pH 7,4 em 4 °C, glicerol a 45% (v/v), KCl 100 mM, IGEPAL CA630 a 0,05% (v/v) (Sigma Aldrich), ditioneitol 1 mM). As frações dialisadas foram ensaiadas quanto à atividade da Aurora-B quinase.

Cada nova batelada da enzima de Aurora-B foi titulada no ensaio mediante diluição com o diluente enzimático (Tris 25 mM-HCl pH 7,5, KCl 12,5 mM, DTT 0,6 mM). Para uma batelada típica, a enzima de estoque é diluída a 1 em 40 com o diluente enzimático e 20 µl de enzima diluída são usados para cada reservatório de ensaio. Os compostos de teste (a 10 mM em

dimetilsulfóxido (DMSO)) foram diluídos com água, e 10 µl de composto diluído foram transferidos para os reservatórios nas placas de ensaio. Os reservatórios de controle “Totais” e “brancos” continham DMSO a 2,5% em vez do composto. Vinte microlitros de enzima recém-diluída foram

5 adicionados a todos os reservatórios, fora os reservatórios “brancos”. Vinte microlitros de diluente enzimático foram adicionados aos reservatórios “brancos”. Vinte microlitros da mistura de reação (Tris 25 mM-HCl, KCl 78,4 mM, NaF 2,5 mM, ditioneitol 0,6 mM, MnCl₂ 6,25 mM, ATP 37,5 mM, substrato de peptídeo 25 µM [biotina-

10 LRRWSLGLRRWSLGLRRWSLGLRRWSLG]) contendo 0,2 µCi de [³³P]ATP (Amersham Pharmacia, atividade específica ≥ 2500 Ci/mmol) foram então adicionados a todos os reservatórios de teste para iniciar a reação. As placas foram incubadas em temperatura ambiente por 60 minutos. Para interromper a reação, 100 µl de ácido ortofosfórico a 20% v/v foram

15 adicionados a todos os reservatórios. O substrato peptídico foi capturado sobre filtermat P30 de nitrocelulose positivamente carregado (Whatman) usando-se uma colheitadeira de placas de 96 reservatórios (TomTek) e depois ensaiado por incorporação de ³³P com um contador de placas Beta. Os valores de controle de “Branco” (sem enzima) e “total” (sem composto) foram usados

20 para se determinar a faixa de diluição do composto de teste, o que deu 50% de inibição da atividade enzimática.

(c) Ensaio de proliferação celular *In Vitro*

Este e outros ensaios podem ser usados para determinar a capacidade de um composto de teste para inibir o crescimento de linhagens

25 celulares de mamífero aderentes, por exemplo a linhagem de células tumorais humanas SW620 (ATCC CCL-227). Este ensaio determina a capacidade de um composto de teste inibir a incorporação do análogo de timidina, o 5'-bromo-2'-deóxi-uridina (BrdU) no DNA celular. A SW620 ou outras células aderentes foram tipicamente semeadas em 1 x 10⁵ células por reservatório em

meios L-15 (GIBCO) mais soro fetal de bezerro a 5%, L-glutamina a 1% (100 µl/reservatório) em placas de 96 reservatórios tratadas com cultura de tecido de 96 reservatórios (Costar) e deixou-se aderir durante a noite. No dia seguinte, as células foram dosadas com o composto (diluído de estoque a 10 mM em DMSO usando-se L-15 (com FCS a 5%, L-glutamina a 1%). Os reservatórios de controle não tratados e os reservatórios contendo um composto conhecido por dar 100% de inibição de incorporação de BrdU foram incluídos em cada placa. Após 48 horas na presença/ausência do composto de teste, a capacidade das células de incorporarem BrdU durante um período de rotulagem de 2 horas, foi determinada usando-se um kit ELISA de BrdU de Proliferação Celular Boehringer (Roche) (catálogo nº 1 647 229) de acordo com as diretrizes dos fabricantes. Resumidamente, 15 µl de reagente de rotulagem de BrdU (diluído a 1:100 em meio – L-15, FCS a 5%, L-glutamina a 1%) foram adicionados a cada reservatório e a placa retornou a uma incubadora a 37 °C umedecida (CO₂ +5%) por 2 horas. Após 2 horas, o reagente de rotulagem foi removido por decantação e esvaziando-se a placa sobre uma toalha de papel. Solução FixDenat (50 µl por reservatório) foi adicionada e as placas foram incubadas em temperatura ambiente por 45 minutos com agitação. A solução FixDenat foi removida por decantação e esvaziando-se a placa invertida sobre uma toalha de papel. A placa foi então lavada uma vez com solução salina tamponada de fosfato (PBS) e adicionaram-se 100 µl/reservatório de solução de anticorpo Anti-BrdU-POD (diluída a 1:100 em tampão de diluição de anticorpos). A placa foi então incubada em temperatura ambiente com agitação por 90 minutos. O anticorpo Anti-BrdU-POD não ligado foi removido por decantação e lavagem da placa por 4 vezes com PBS antes de ser secada com mata-borrão. A solução de substrato de TMB foi adicionada (100 µl/reservatório) e incubada por aproximadamente 10 minutos em temperatura ambiente com agitação até que uma mudança de cor fosse visível. A densidade óptica dos reservatórios foi

então determinada em comprimento de onda de 690 nm usando-se uma leitora de placas Titertek Multiscan. Os valores do composto tratado, não tratado e os controles de inibição de 100% foram usados para se determinar a faixa de diluição de um composto de teste que tivesse dado inibição de 50% de incorporação de BrdU. Os compostos da invenção são ativos em 0,001 μ M a 10 μ M neste teste e, em particular, o composto 8 na tabela 3 ficou ativo em 0,086 μ M, e o composto 13 na tabela 3 ficou ativo em 0,079 μ M.

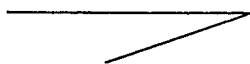
(d) Ensaio de análise do ciclo celular *In Vitro*

Este ensaio determina a capacidade de um composto de teste para controlar as células nas fases específicas do ciclo celular. Muitas diferentes linhagens celulares de mamíferos puderam ser usadas neste ensaio e as células SW620 estão aqui incluídas como um exemplo. As células SW620 foram semeadas em 7×10^5 células por frasco T25 (Costar) em 5 ml de L-15 (FCS 5%, L-glutamina 1%). Os frascos foram então incubados durante a noite em uma incubadora umedecida a 37 °C com CO₂ a 5%. No dia seguinte, 5 μ l de L-15 (FCS 5%, L-glutamina 1%), levando a concentração apropriada do composto de teste solubilizado em DMSO, foram adicionados ao frasco. Tratamentos de controle sem composto foram também incluídos (DMSO a 0,5%). As células foram então incubadas por um tempo definido (24 horas) com composto. Depois deste período, o meio foi aspirado das células e elas foram lavadas com 5 ml de PBSA estéril pré-aquecido (37 °C), depois retiradas do frasco por breve incubação com tripsina e seguida pela recolocação em suspensão em 5 ml de Albumina de Soro Bovino a 1% (BSA, Sigma-Aldrich Co.) em PBSA estéril. As amostras foram então centrifugadas em 2200 rpm por 10 minutos. O sobrenadante foi aspirado até deixar 200 μ l da solução de PBS/BSA. A pelora foi recolocada em suspensão nestes 200 μ l de solução mediante pipetagem por 10 vezes para produzir uma suspensão celular única. Um ml de etanol a 80% gelado foi lentamente acrescentado a cada suspensão celular e as amostras foram armazenadas em -20 °C durante a

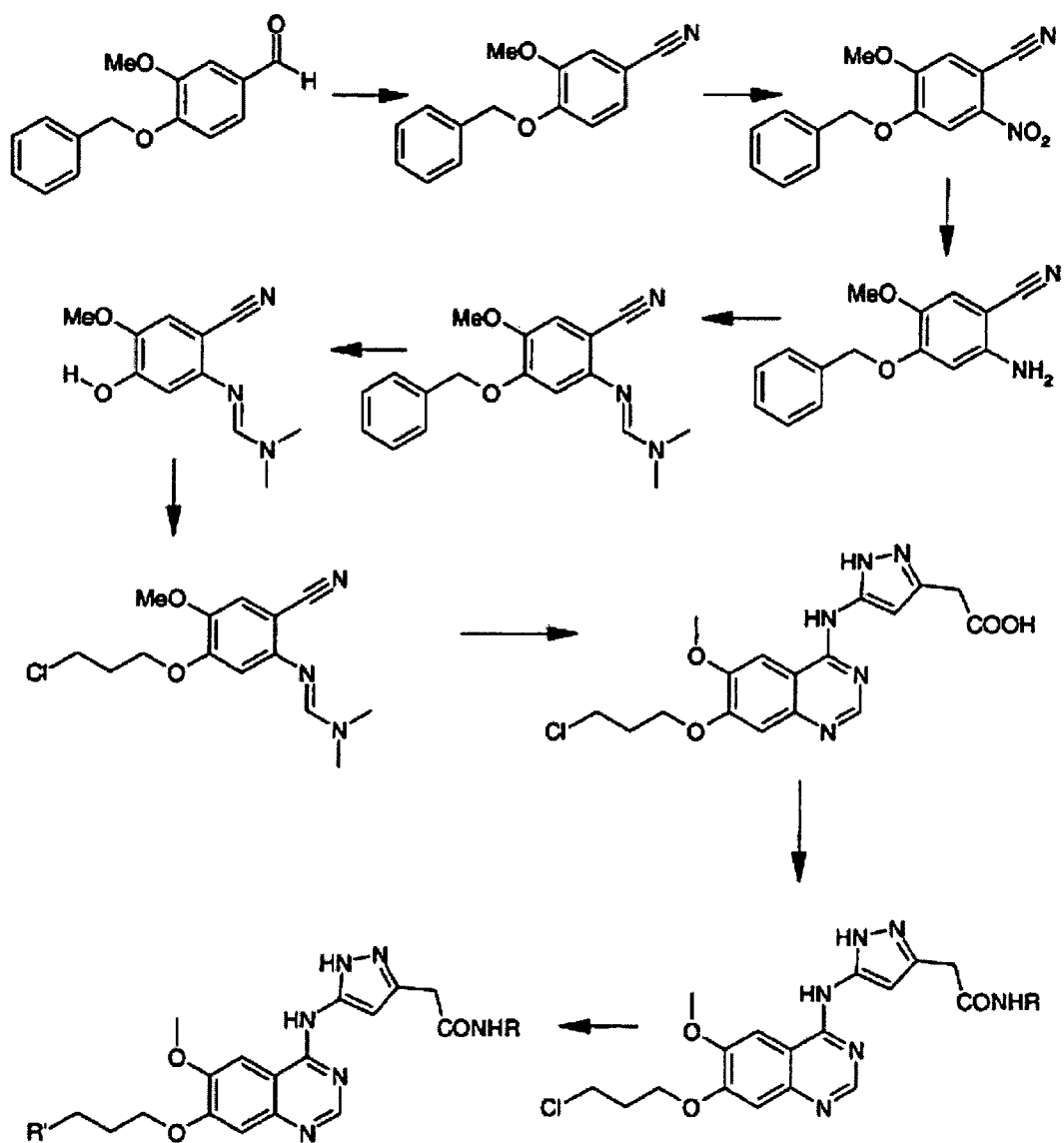
note ou até solicitadas para manchamento. As células foram peletizadas por centrifugação, o etanol foi retirado por aspiração e as pelotas recolocadas em suspensão em 200 µl de PBS contendo 100 µg/ml de RNase (Sigma Aldrich) e 10 µg/ml de Iodeto de Propídio (Sigma Aldrich). As suspensões celulares foram incubadas em 37 °C por 30 minutos, outros 200 µl de PBS foram adicionados e as amostras foram armazenadas no escuro em 4 °C durante a noite.

Cada amostra foi então seringada por 10 vezes usando-se agulha de calibre 21. As amostras foram então transferidas para tubos LPS e o conteúdo de DNA por célula foi analisado por separador celular ativado por fluorescência (FACS) usando-se um citômetro de fluxo FACScan (Becton Dickinson). Tipicamente 30.000 eventos foram contados e registrados usando-se o software CellQuest versão 1.1 (Verity Software). A distribuição do ciclo celular da população foi calculada usando-se o software Modfit (Verity Software) e expressa como o percentual de células com o conteúdo de DNA de 2N (G0/G1), 2N-4N (fase S) e com 4N (G2/M).

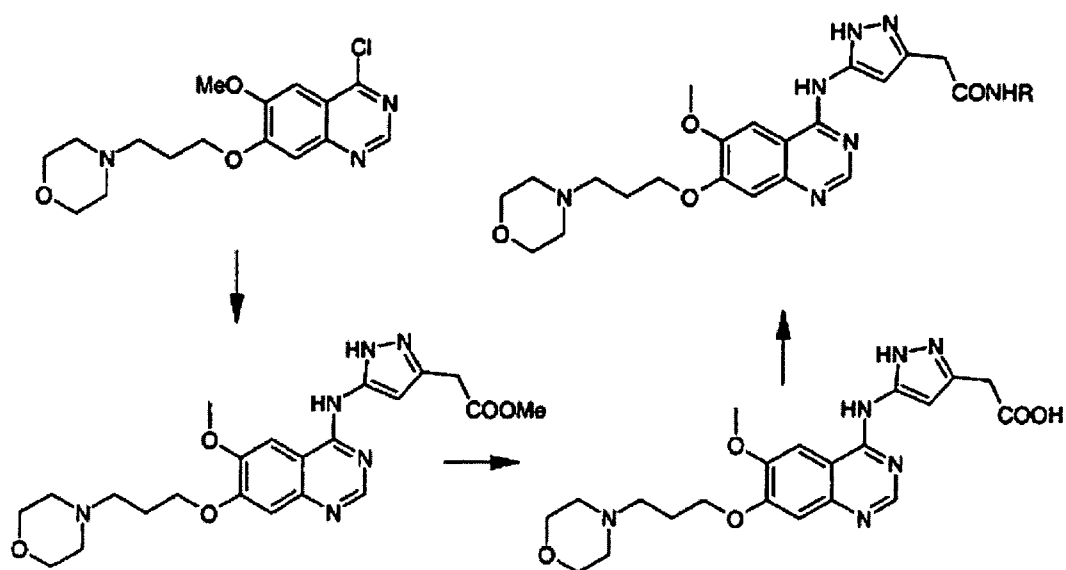
O seguinte Esquema ilustra o método geral para produzir os compostos da presente invenção.



Esquema 1



Esquema 2



A invenção será agora ilustrada nos seguintes exemplos não limitativos, em que a técnicas padrão conhecidas dos químicos habilitados e as técnicas análogas àquelas descritas nestes exemplos, poderão ser aplicadas quando apropriado, e em que, a menos que de outra forma estabelecido:

(i) as evaporações foram realizadas por evaporação rotativa *in vacuo* e os procedimentos de processamento foram realizados após a remoção de sólidos residuais, tais como os agentes de secagem, mediante filtração;

(ii) as operações foram realizadas em temperatura ambiente, tipicamente na faixa de 18 a 25 °C e ao ar, a menos que estabelecido, ou a menos que a pessoa habilitada pretenda operar de outra forma sob uma atmosfera de um gás inerte, tal como argônio;

(iii) a cromatografia de coluna (pelo procedimento cintilante) e a cromatografia líquida de pressão média (MPLC) foram realizadas sobre sílica Merck Kieselgel (Art. 9385);

(iv) os rendimentos são dados como ilustração apenas e não são necessariamente o máximo atingível;

(v) as estruturas dos produtos finais da fórmula (I) foram confirmados de uma forma geral por ressonância magnética nuclear (geralmente próton) (RMN) e técnicas espectrais de massa; os valores dos

desvios químicos da ressonância magnética protônica foram medidos em sulfóxido de dimetila deuterado (DMSO d_6) (a menos que de outra forma estabelecido) na escala delta (ppm a jusante do tetrametilsilano) usando um dos seguintes quatro instrumentos:

- 5 - Espectrometro Varian Gemini 2000 operando em um comprimento do campo de 300 MHz
- Espectrômetro Bruker DPX300 operando em um comprimento do campo de 300 MHz
- Espectrômetro JEOL EX 400 operando em um
- 10 comprimento do campo de 400 MHz
- Espectrômetro Bruker Avance 500 operando em um comprimento do campo de 500 MHz

As multiplicidades de picos são apresentadas como segue: s, singleto; d, dubleto; dd, dubleto duplo; t, tripleto; q, quarteto; qu, quinteto; m, multipletto; br s, singleto amplo;

(vi) a síntese robótica foi realizada usando-se um robô Zymate XP, com as adições da solução através de uma Zymate Master Laboratory Station, e agitadas através de uma Stem RS5000 Reacto-Station a 25 °C;

(vii) o processamento e a purificação das misturas de reação da síntese robótica foi realizada como segue: as evaporações foram realizadas *in vacuo* usando-se um Genevac HT 4; a cromatografia de coluna foi realizada com o uso ou de um sistemas de MPLC Anachem Sympur em sílica usando-se colunas de 27 mm de diâmetro enchidas com sílica Merck (60 μ m, 25 g); as estruturas dos produtos finais foram confirmadas por LCMS em um sistema de micromassa Waters 2890 / ZMD usando o seguinte, e são citadas como

25 tempo de retenção (RT) em minutos:

Coluna:	simetria waters C18 3,5 μ m 4,6 x 50 mm
Solvente A:	H ₂ O
Solvente B:	CH ₃ CN

Solvente C: MeOH + HCOOH 5%
 Taxa de fluxo: 2,5 ml / minuto
 Tempo de desenvolvimento: 5 minutos com um gradiente de 4,5 minutos de 0 a 100% C

- 5 Comprimento de onda: 254 nm, largura de faixa 10 nM
 Detector de massa: micromassa ZMD
 Volume de injeção: 0,005 ml

(viii) As LCMS analíticas para os compostos que não haviam

sido preparados pela síntese robótica foi realizada em um sistema Waters
 10 Alliance HT usando o seguinte, e são citadas como tempo de retenção (RT) em minutos:

Coluna: Phenomenex Max-RP 80A 2,0 mm x 5 cm

Solvente A: Água

Solvente B: Acetonitrila

- 15 Solvente C: Metanol / ácido fórmico 1% ou Água / ácido fórmico 1%

Taxa de fluxo: 1,1 ml / minuto

Tempo de desenvolvimento: 5 minutos com um gradiente de 4,5 minutos de 0 a 95% B + solvente C 5% constante

- 20 Comprimento de onda: 254 nm, largura de faixa 10 nM
 Volume de injeção: 0,005 ml
 Detector de massa: micromassa ZMD

(ix) A cromatografia líquida preparativa de alto desempenho (HPLC) foi realizada ou no

- 25 - instrumento de LCMS preparativa Waters, com tempo de retenção (RT) medido em minutos:

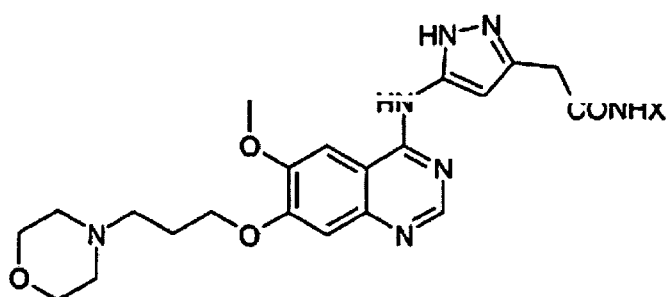
Coluna: Hypercil β -básico (21 x 100 mm) 5 μ m

Solvente A: Água / Carbonato de amônio 0,1%

Solvente B: Acetonitrila

- Taxa de fluxo: 25 ml / minuto
- Tempo de desenvolvimento: 10 minutos com um gradiente de 7,5 minutos de 0 a 100% B
- Comprimento de onda: 254 nm, largura de faixa 10 nM
- 5 Volume de injeção: 1 a 1,5 ml
- Detector de massa: micromassa ZMD
- instrumento de HPLC preparativa Gilson, com o tempo de reação (RT) medido em minutos:
- Coluna: Phenomenex Luna2 C18 de 21 mm x 15 mm
- 10 Solvente A: Água / ácido trifluoroacético 0,1%
- Solvente B: Acetonitrila + ácido trifluoroacético 0,1%
- Taxa de fluxo: 21 ml / minuto
- Tempo de desenvolvimento: 20 minutos com vários gradientes de 10 minutos de 5 a 100% B
- 15 Comprimento de onda: 254 nm, largura de faixa 10 nM
- Volume de injeção: 0,1 a 4,0 ml
- Detector de massa: micromassa ZMD
- (x) os intermediários não foram em geral completamente caracterizados e a pureza foi avaliada por análise de cromatografia de camada fina (TLC),
- 20 HPLC, infravermelho (IV), MS ou RMN.

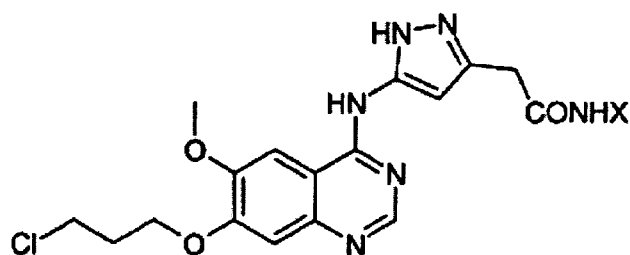
TABELA 1



(xvii)

Composto	X
1	fenila
2	3-fluorofenila

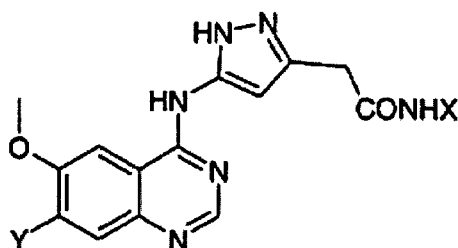
TABELA 2



(xviii)

Composto	X
3	3-fluorofenila
4	3,5-difluorofenila
5	2,3-difluorofenila
6	3-clorofenila

TABELA 3



(xix)

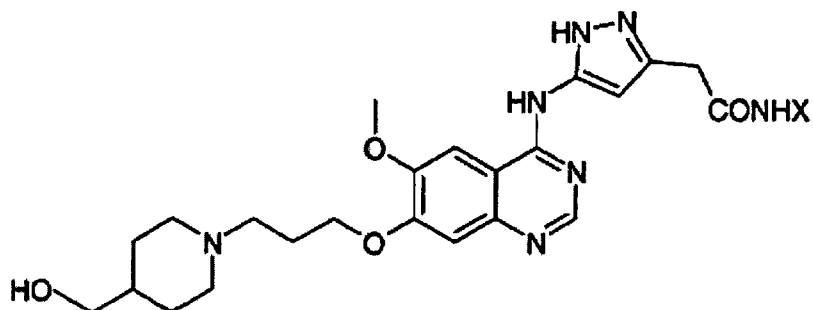
Composto	X	Y
7	3-fluorofenila	3-[etil(2-hidroxietil) amino]propóxi
8	3-fluorofenila	3-[(2S)-2-(hidroximetil) pirrolidin-1-il-propóxi
9	3-fluorofenila	3-piperidin-1-ilpropóxi
10	3-fluorofenila	3-piperidin-1-ilpropóxi
11	3-fluorofenila	3-[(2-hidroxietil) amino]propóxi
12	3-fluorofenila	3-[(2-hidróxi-1,1-dimetiletíl)amino]propóxi
13	3-fluorofenila	3-[(2-hidroxietil)(metil) amino]propóxi
14	3-fluorofenila	3-[[1-(hidroximetil)-2-metilpropil]amino]-propóxi
15	3-fluorofenila	3-(4-metilpiperazin-1-il) propóxi
16	3-fluorofenila	3-[(2-hidróxi-1-metiletíl) amino]propóxi
17	3-fluorofenila	3-[(4-hidroxibutil) amino]propóxi
18	3-fluorofenila	3-(4-hidroxipiperidin-1-il) propóxi
19	3-fluorofenila	3-[2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]propóxi
20	3-fluorofenila	3-[4-(2-hidroxietil) piperazin-1-il]propóxi
21	3-fluorofenila	3-[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]propóxi
22	3-fluorofenila	3-(3-hidroxipiperidin-1-il]propóxi
23	3-fluorofenila	3-[(2-hidroxibutil) amino]propóxi

Composto	X	Y
24	3-fluorofenila	3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi
25	3-fluorofenila	3-[(3-hidróxi-2,2-dimetilpropil)amino]propóxi
26	3-fluorofenila	3-[[1-(hidroximetil)ciclopentil]amino]propóxi
27	3-fluorofenila	3-[(2 <i>R</i>)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propóxi
28	3-fluorofenila	3-[(2 <i>S</i>)-2-hidroxipropil]amino]propóxi
29	3-fluorofenila	3-[(2 <i>R</i>)-2-hidroxipropil]amino]propóxi
30	3-fluorofenila	3-[(3 <i>S</i>)-3-hidroxipirrolidin-1-il]propóxi
31	3-fluorofenila	3-[(3 <i>S</i>)-3-hidroxipirrolidin-1-il]propóxi
32	3-fluorofenila	3-[(2-fluoroetil)(2-hidroxietil)amino]propóxi
33	3-fluorofenila	2-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]etóxi
34	3-fluorofenila	3-[(2-hidroxietil) (propil)amino]propóxi
35	3-fluorofenila	3-[(2-hidroxietil) (isopropil)amino]propóxi
36	3-fluorofenila	3-[(2-hidroxietil) (isobutil)amino]propóxi
37	3-fluorofenila	3-[(2,2-dimetilpropil)(2-hidroxietil)amino]propóxi
38	3-fluorofenila	3-[alil(2-hidroxietil) amino]propóxi
39	3-fluorofenila	3-[(2-hidroxietil) (prop-2-in-il)amino]propóxi
40	3-fluorofenila	3-[ciclopropil(2-hidroxietil) amino]propóxi
41	3-fluorofenila	3-[(ciclopropilmetil)(2-hidroxietil)amino]propóxi
42	3-fluorofenila	3-[ciclobutil(2-hidroxietil) amino]propóxi
43	3-fluorofenila	3-[ciclopentil(2-hidroxietil) amino]propóxi
44	3-fluorofenila	3-[(2,2-dimetoxietil)(2-hidroxietil)amino]propóxi
45	3-fluorofenila	3-[(2,2-difluoroetil)(2-hidroxietil)amino]propóxi
46	3-fluorofenila	3-[(2-hidroxietil) (3,3,3-trifluoropropil) amino]propóxi
47	3-fluorofenila	3-[(ciclobutilmetil)(2-hidroxietil)amino]propóxi
48	3-fluorofenila	3-[(2-hidroxietil)(2-metoxietil)amino]propóxi
49	3-fluorofenila	3-[(1,3-dioxolan-2-ilmetil) (2-hidroxietil)amino]propóxi
50	3-fluorofenila	4-clorobutóxi
51	3-fluorofenila	4-[(2 <i>R</i>)-2-(hidroximetil) pirrolidin-1-il]butóxi
52	3-fluorofenila	4-[(2-hidroxietil) (isobutil) amino]butóxi
53	3-fluorofenila	(2 <i>R</i>)-1-(2- <i>terc</i> -butoxietil) pirrolidin-2-il]metóxi
54	3-fluorofenila	(2 <i>R</i>)-1-(2-hidroxietil) pirrolidin-2-il]metóxi
55	3,5-difluorofenila	3-pirrolidin-1-ilpropóxi
56	3,5-difluorofenila	3-[(2-hidroxietil)amino] propóxi
57	3,5-difluorofenila	3-[(2-hidróxi-1,1-dimetiletil)amino]propóxi
58	3,5-difluorofenila	3-(4-metilpiperazin-1-il) propóxi
59	3,5-difluorofenila	3-[etil(2-hidroxietil) amino]propóxi
60	3,5-difluorofenila	3-[2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]propóxi
61	3,5-difluorofenila	3-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]propóxi
62	3,5-difluorofenila	3-[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]propóxi
63	3,5-difluorofenila	3-(3-hidroxipiperidin-1-il) propóxi

Composto	X	Y
64	3,5-difluorofenila	3-[(2-hidroxibutil) amino]propóxi
65	3,5-difluorofenila	3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi
66	3,5-difluorofenila	3-[(3-hidróxi-2,2-dimetilpropil)amino]propóxi
67	3,5-difluorofenila	3[(2 <i>R</i>)-2-(hidroximetil) pirrolidin-1-il]propóxi
68	3,5-difluorofenila	3[(2 <i>S</i>)-2-(hidroximetil) pirrolidin-1-il]propóxi
69	3,5-difluorofenila	3-[(2 <i>S</i>)-2-hidroxipropil] amino}propóxi
70	3,5-difluorofenila	3-[(2 <i>R</i>)-2-hidroxipropil] amino}propóxi
71	3,5-difluorofenila	3-[(3 <i>S</i>)-3-hidroxipirrolidin-1-il]propóxi
72	3,5-difluorofenila	3-[(3 <i>R</i>)-3-hidroxipirrolidin-1-il]propóxi
73	3,5-difluorofenila	3-[(2-hidroxietil)(isobutil) amino]propóxi
74	3,5-difluorofenila	3-[(2-hidroxietil)(propil) amino]propóxi
75	3,5-difluorofenila	3-[alil(2-hidroxietil)amino] propóxi
76	3,5-difluorofenila	3-[(2-hidroxietil)prop-2-in-1-il]amino]propóxi
77	3,5-difluorofenila	3-[(2-hidroxietil)(isopropil) amino]propóxi
78	3,5-difluorofenila	3-[(2,2-dimetilpropil)(2-hidroxietil)amino] propóxi
79	3,5-difluorofenila	3-[ciclobutil(2-hidroxietil) amino]propóxi
80	3,5-difluorofenila	3-[(ciclopropilmetil)(2-hidroxietil)amino] propóxi
81	2,3-difluorofenila	3-[(2 <i>S</i>)-2-(hidroximetil) pirrolidin-1-il]propóxi
82	2,3-difluorofenila	3-[(2,2-dimetilpropil)(2-hidroxietil)amino] propóxi
83	2,3-difluorofenila	3-[(2-hidroxietil)(propil) amino]propóxi
84	2,3-difluorofenila	3-[(2-hidroxietil)(isobutil) amino]propóxi
85	2,3-difluorofenila	3-[ciclobutil(2-hidroxietil) amino]propóxi
86	2,3-difluorofenila	3-[ciclopentil(2-hidroxietil) amino]propóxi
87	2,3-difluorofenila	3-[(2 <i>R</i>)-2-(hidroximetil) pirrolidin-1-il]propóxi
88	2,3-difluorofenila	3-[(2-hidroxietil)(prop-2-in-1-il)amino]propóxi
89	2,3-difluorofenila	3-[(ciclopropilmetil)(2-hidroxietil)amino] propóxi
90	2,3-difluorofenila	3-[(ciclobutilmetil)(2-hidroxietil)amino]propóxi
91	2,3-difluorofenila	3-[(2,2-dimetoxietil)(2-hidroxietil)amino] propóxi
92	2,3-difluorofenila	3-[4[(2-hidroxietil) piperidin-1-il]propóxi
93	2,3-difluorofenila	3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propóxi
94	2,3-difluorofenila	3-[4[(2-hidroxietil)piperazin-1-il]propóxi
95	2,3-difluorofenila	3-[(2-hidroximetil)(2-metoxietil)amino]propóxi
96	2,3-difluorofenila	3-[alil(2-hidroxietil) amino]propóxi
97	2,3-difluorofenila	3-[(1,3-dioxolan-2-ilmetil)(2-hidroxietil)amino] propóxi
98	2,3-difluorofenila	3-[etil(2-hidroxietil) amino]propóxi
99	2,3-difluorofenila	3-[(2-hidroxietil)(isopropil) amino]propóxi
100	2,3-difluorofenila	3-[(2-hidroxietil)(1,1-dimetiletal) amino]propóxi
101	2,3-difluorofenila	(2 <i>R</i>)-1-(2-hidroxietil) pirrolidin-2-il]metóxi
102	3-clorofenila	3-[(2 <i>S</i>)-2-(hidroximetil) pirrolidin-1-il]propóxi
103	3-clorofenila	3-[(2 <i>R</i>)-2-(hidroximetil) pirrolidin-1-il]propóxi

Composto	X	Y
104	3-clorofenila	3-(3-hidroxipiperidin-1-il) propóxi
105	3-clorofenila	3-[etil(2-hidroxietil) amino]propóxi

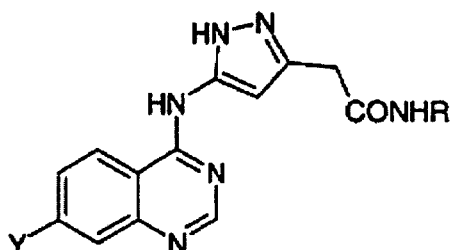
TABELA 4



(xx)

Composto	X	Composto	X
106	3-metoxifenila	118	3,5-dimetoxifenila
107	fenila	119	6-(3-picolinila)
108	4-fluorofenila	120	2,3-difluorofenila
109	3,5-diclorofenila	121	2-fluoro-3-clorofenila
110	2-metóxi-5-clorofenila	122	2,5-difluorofenila
111	3-(trifluorometil)fenila	123	2-fluoro-5-(trifluorometil) fenila
112	3-hidroxifenila	124	3,4-difluorofenila
113	3-nitrofenila	125	2,4-difluorofenila
114	5-indazolila	126	3-cloro-4-fluorofenila
115	2-fluoro-4-bromofenila	127	2-(difluorometóxi)fenila
116	3-clorofenila	128	3-cianofenila
117	2-fluorofenila	129	3-bromofenila

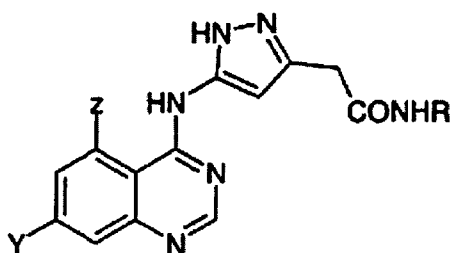
TABELA 5



(xxi)

Composto	R	Y
130	2,3-difluorofenila	3-[etil(2-hidroxietil)amino]propóxi
131	2,3-difluorofenila	3-[isopropil(2-hidroxietil)amino]propóxi
132	2,3-difluorofenila	3-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il-propóxi]
133	2,3-difluorofenila	3-[propil(2-hidroxietil)amino]propóxi
134	2,3-difluorofenila	3-[propargil(2-hidroxietil)amino]propóxi
135	2,3-difluorofenila	3-[isobutil(2-hidroxietil)amino]propóxi
136	2,3-difluorofenila	3-[neopentil(2-hidroxietil)amino]propóxi

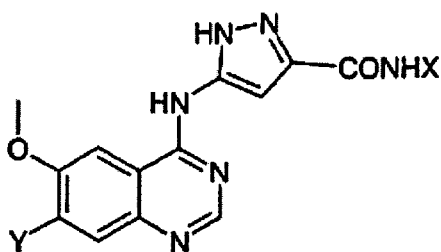
TABELA 6



(xxii)

Composto	R	Y	Z
137	3-fluorofenila	3-(4-metilpiperazin-1-il)propóxi	(1-(2-hidroxietil)-piperidin-4-il)óxi
138	3-fluorofenila	metóxi	(1-metil-piperidin-4-il) óxi
139	2,3-difluorofenila	metóxi	metóxi
140	2,3-difluorofenila	2-metoxietóxi	2-metoxietóxi
141	2,3-difluorofenila	2-metoxietóxi	isopropóxi
142	3-fluorofenila	2-metoxietóxi	isopropóxi
143	3-fluorofenila	metóxi	(1-metil-piperidin-4-il) óxi
144	3-fluorofenila	metóxi	metóxi
145	3-fluorofenila	2-metoxietóxi	2-metoxietóxi

TABELA 7



(xxiii)

Composto	X	Y
146	3-fluorofenila	3-[(2-hidroxietil)(isobutil) amino]propóxi
147	2,3-difluorofenila	3-[(2-hidroxietil)(isobutil) amino]propóxi

Exemplo 1 - Preparação do Composto 1 da Tabela 1 - 2-(3-{[6-metóxi-7-morfolin-4-ilpropóxi]quinazolin-4-il}amino)-1H-pirazol)-N-fenilacetamida

5

O ácido (5-((6-metóxi-7-(3-morfolin-4-ilpropóxi)quinazolin-4-il)-amino)-1H-pirazol-3-il) acético (300 mg, 0,68 mmol) em dimetilformamida (5 ml) foi reagido com anilina (62 µl, 0,68 mmol) na

presença de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)N,N,N',N'-tetrametil-urônio (260 mg, 0,68 mmol) e diisopropiletilamina (420 µl, 2,38 mmoles) em 40°C por 36 horas. O solvente foi evaporado *in vacuo*, água foi adicionada ao resíduo e a mistura foi acidificada (com ácido clorídrico a 6,0 N) até pH 3 a 4. A água foi evaporada e o resíduo foi dissolvido em metanol, adsorvido em gel de sílica, e purificado por cromatografia em gel de sílica. Eluição com metanol: amônia: diclorometano (9:1:90) para produzir o composto 1 da tabela 1 (216 mg, rendimento de 62%): ¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,92 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,55-7,62 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 3H), 7,03 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,28 (m, 2H), 3,95-4,05 (m, 2H), 3,97 (m, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,45-3,55 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,20-2,30 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 518,6 (M+H)⁺.

O ácido (5-((6-metóxi-7-(3-morfolin-4-ilpropóxi)quinazolin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-3-il) acético, usado como o material de partida, foi obtido como segue:

a) 4-cloro-6-metóxi-7-(3-morfolin-4-ilpropóxi)quinazolina (227 mg, 0,64 mmol) em pentan-2-ol (12 ml) e ácido clorídrico a 6,0 N (0,25 ml, 1,5 mmol) foi aquecido a 120 ° C por 2 horas na presença de (5-amino-1*H*-pirazol-3-il)acetato de metila (100 mg, 0,64 mmol). A mistura de reação foi esfriada, o sólido foi coletado por filtração, secado e purificado por cromatografia em gel de sílica, eluindo com metanol: amônia: diclorometano (9:1:90) para produzir (5-((6-metóxi-7-(3-morfolin-4-ilpropóxi)quinazolin-4-il)amino)-1*H*pirazol-3-il) acetato de metila (251 mg, rendimento de 85%):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,32 (m, 2H), 4,01-4,10 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,70-3,80 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,50-3,60 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,28-2,40 (m, 2H): MS (+ve ESI): 457,6 (M+H)⁺.

b) (5-((6-metóxi-7-(3-morfolin-4-ilpropóxi)quinazolin-4-

il)amino)-1*H*-pirazol-3-il)acetato de metila (2,44 g, 5,35 mmoles) em metanol (61 ml) e solução aquosa de hidróxido de sódio a 2,0 N (61 ml, 122 mmoles) foi aquecido a 80 ° C por 4 horas. A mistura de reação foi esfriada, o metanol foi evaporado *in vacuo* e ácido clorídrico a 6,0 N foi adicionado (para acidificar a mistura até pH 3 a 4). O metanol residual foi evaporado *in vacuo*, e o sólido foi purificado por cromatografia através de um copolímero Oasis (Waters) para produzir o ácido 5-((6-metóxi-7-(3-morfolin-4-ilpropóxi)quinazolin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-3-il) acético (1,64 g, rendimento de 36%):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,97 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,09 (m, 2 H), 4,08 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,50-3,60 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,20-2,38 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 443,6 (M+H)⁺.

Exemplo 2 - Preparação do Composto 2 da Tabela 1 - N-(3-fluorofenil-2(3-{[6-metóxi-7-(3-morfolin-4-ilpropóxi)quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-5-il)-acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no Exemplo 1, mas iniciando-se com 3-fluoroanilina (37 µl, 0,41 mmol) produziu o composto 2 da tabela 1 (34 mg, rendimento de 19%):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,60-7,70 (m, 1H), 7,32-7,42 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,85-6,92 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,00-4,10 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,50-3,60 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,25-2,40 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 536,6 (M+H)⁺.

Exemplo 3 - Preparação do Composto 3 da tabela 2 - 2-(3-{[7-(3-cloropropóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-5-il)-N-(3-fluorofenil)acetamida

O ácido (5-((7-(3-cloropropóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-3-il) acético (7,83 g, 20 mmoles) em dimetilformamida

(78 ml) foi reagido com 3-fluoroanilina (2,44 g, 22 mmoles) na presença de cloridreto de 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida (4,2 g, 22 mmoles), 2-hidroxipiridin-1-óxido (2,22 g, 20 mmoles) e diisopropiletilamina (2,8 g, 22 mmoles) em 50 °C por 1,7 hora. O solvente foi removido por evaporação *in vacuo*, o resíduo foi triturado com água (duas vezes), e purificado por cromatografia em gel de sílica, eluindo com diclorometano: metanol (95:3 a 85:15) para dar o composto 3 da tabela 2 (4,5 g, 46% de rendimento) como um sólido bege:

¹H-RMN (DMSO d₆): 8,47 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,60-7,68 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,20-7,30 (s, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,27 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,84 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,26 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 485,6 (M+H)⁺.

O ácido (5-((7-(3-cloropropóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-3-il) acético, usado como o material de partida, foi obtido como segue:

a) Uma mistura de acetato de 4-benzilóxi-3-metoxibenzaldeído (157 g, 649 mmoles), acetato de sódio (106 g, 1,29 mol), cloridreto de hidroxilamina (90 g, 1,29 mol) e ácido acético (500 ml) foi aquecida em refluxo por 21 horas. O solvente foi evaporado e água gelada (1000 ml) foi adicionada ao resíduo formando um sólido pegajoso. A mistura foi neutralizada com solução aquosa de hidróxido de sódio, depois extraída com diclorometano (2 x 500 ml). A solução orgânica foi lavada com hidróxido de sódio 1,0 N (100 ml), salmoura (100 ml) e depois secada através de sulfato de magnésio. A evaporação do solvente *in vacuo*, a trituração do resíduo com hexano: acetato de etila (3:1) e a coleta do sólido por filtração de sucção produziram 4-benzilóxi-3-metoxibenzonitrila (123 g, 80% de rendimento) como um sólido marrom:

¹H-RMN (DMSO d₆): 7,38 (m, 7H), 7,19 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,80 (s, 3H):

MS (-ve ESI): 238 (M-H)⁻.

b) Ácido acético (17 ml) foi adicionado lentamente a ácido nítrico (40 ml, 440 mmoles) a 5 ° C. 4-benzilóxi-3-metoxibenzonitrila em pó (10 g, 42 mmoles) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 23 °C durante 10 minutos. Um exoterma ocorreu e a temperatura foi conrolada em < 30 °C usando-se um banho gelado. A mistura foi agitada a 23 °C por 20 horas, depois escoada em água gelada (1000 ml). Após a agitação por duas horas, o sólido amarelo foi coletado por filtração de sucção, lavado com água e secado para produzir 4-benzilóxi-3-metóxi-6-nitrobenzonitrila (10,1 g, rendimento de 85%) como um sólido amarelo:

¹H-RMN (DMSO d₆): 7,95 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,40 (m, 5H), 5,30 (s, 2H), 3,95 (s, 3H):

MS (-ve ESI): 283 (M-H)⁻.

c) Uma mistura de 4-benzilóxi-3-metóxi-6-nitrobenzonitrila (46 g, 162 mmoles), bicarbonato de sódio (95 g, 1,13 mol), água (750 ml), diclorometano (550 ml) e cloreto de tetrabutylamônio (30 g, 108 mmoles) foi rapidamente agitada em 20 °C e tratada às porções com ditionita sódica (66 g, 379 mmoles) durante 2 horas. A mistura foi agitada por mais uma hora, depois as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 200 ml) e a solução orgânica combinada foi lavada com água (300 ml) e secada através de sulfato de magnésio. A solução foi concentrada até 250 ml e ácido clorídrico 4,0 N em 1,4-dioxano (150 ml, 0,6 mol) foi adicionado. A reação foi então diluída com éter dietílico (1000 ml) e esfriada sobre gelo. O sólido resultante foi coletado por filtração de sucção e lavado com éter dietílico. O sólido foi agitado em metanol (1000 ml) e solução de bicarbonato de sódio (800 ml) foi adicionada (pH 8) e a mistura foi agitada por 1 hora. O sólido foi coletado por filtração de sucção, lavado com água, metanol e secado *in vacuo* para produzir 2-amino-4-(benzilóxi)-5-metoxibenzonitrila (34 g, 82% de rendimento) como um sólido marrom claro:

^1H -RMN (DMSO d_6): 7,40 (m, 5H), 6,90 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,60 (br s, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,65 (s, 3H):

MS (+ve ESI): 254 (M+H) $^+$.

d) 2-amino-4-(benzilóxi)-5-metoxibenzonitrila (100 g, 394 mmoles) em tolueno (1400 ml) foi tratada com dimetilformamida dimetilacetal (100 ml, 940 mmoles) em refluxo com destilação lenta do solvente para manter a temperatura interna em 105 °C. Após 3 horas, a solução foi esfriada e filtrada para remover uma pequena quantidade de sólido. O filtrado foi evaporado *in vacuo*, o resíduo foi triturado com éter dietílico, o sólido foi coletado por filtração de sucção e secado *in vacuo* para produzir *N'*-(5-(benzilóxi)-2-ciano-4-metoxifenil)-*N,N*-dimetilimidoformamida (110 g, 90% de rendimento) como um sólido marrom:

^1H -RMN (DMSO d_6): 7,90 (s, 1H), 7,40 (m, 5H), 7,10 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,95 (s, 3H):

MS (+ve ESI): 310 (M+H) $^+$

MS (-ve ESI): 308 (M-H) $^-$.

e) *N'*-(5-(benzilóxi)-2-ciano-4-metoxifenil)-*N,N*-dimetilimidoformamida (110 g, 356 mmoles) e ácido trifluoroacético (600 ml) foram aquecidos em refluxo por 15 minutos. A reação foi evaporada *in vacuo* e depois submetida a azeotropia com tolueno. O resíduo foi triturado com éter dietílico e o sólido foi coletado por filtração de sucção. O sólido foi secado *in vacuo* para produzir *N'*-(2-ciano-5-hidróxi-4-metoxifenil)-*N,N*-dimetilimidoformamida (112 g, 95% de rendimento) como um sal trifluoroacetato marrom claro:

^1H -RMN (DMSO d_6): 8,39 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,17 (s, 3H):

MS (+ve ESI): 220 (M+H) $^+$

MS (-ve ESI): 218 (M-H) $^-$.

f) Uma mistura de *N'*-(2-ciano-5-hidróxi-4-metoxifenil)-*N,N*-

dimetilimido-formamida (21,9 g, 66 mmoles), carbonato de cézio (998 g, 300 mmoles) e 1-bromo-3-cloropropano (11 ml, 110 mmoles) em acetonitrila (300 ml) foi aquecida em refluxo por 1 hora. A mistura de reação foi esfriada e o solvente evaporado *in vacuo*. Água (200 ml) foi adicionada e esta foi extraída com diclorometano (2 x 150 ml). A solução orgânica foi lavada com salmoura (50 ml) e secada através de sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado *in vacuo* e o resíduo foi triturado com éter dietílico. O sólido foi coletado por filtração de sucção e secado *in vacuo* para produzir *N'*-(5-(3-cloropropóxi)-2-ciano-4-metoxifenil)-*N,N*-dimetilimidoformamida (17,7 g, rendimento de 91%) como um sólido branco:

^1H -RMN (DMSO d_6): 8,89 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,77 (t, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,18 (m, 2H)

MS (+ve ESI): 296,4 (M+H) $^+$.

g) *N'*-(5-(3-cloropropóxi)-2-ciano-4-metoxifenil)-*N,N*-dimetilimidoformamida (230 mg, 0,78 mmol) em ácido acético (0,7 ml) foi aquecida com (5-amino-1H-pirazol-3-il)acetato de metila (110 mg, 0,74 mmol) em refluxo por 1 hora. A mistura foi esfriada, o ácido acético foi evaporado *in vacuo*, e o resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica, eluindo com metanol: amônia: diclorometano (9:1:90), para produzir (5-((7-(3-cloro-propóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)acetato de metila (219 mg, 69% de rendimento) como um sólido creme:

^1H -RMN (DMSO d_6 , TFA): 8,93 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,02 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,75-3,85 (m, s, 4H), 3,65 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 1,90 (s, 3H):

MS (+ve ESI): 406,5 (M+H) $^+$.

h) (5-((7-(3-cloropropóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)-acetato de metila (100 mg, 0,247 mmol) em tetraidrofurano (1,2 ml) / água (0,6 ml), foi agitado com hidróxido de lítio (21 mg, 0,493 mmol) em temperatura ambiente por 18 horas. A mistura foi acidificada com

ácido clorídrico a 6,0 N até pH 4 e o sólido foi recuperado por filtração, lavado com água e secado para produzir o ácido (5-((7-(3-cloropropóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)acético (72 mg, rendimento de 75%) como um sólido bege:

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,95 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,33 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,83 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,40-2,50 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 392,5, 394,5 (M+H)⁺.

Alternativamente, N'-(5-(3-cloropropóxi)-2-ciano-4-metoxifenil)-N,N-dimetil-imidoformamida (14,78 g, 50 mmoles) em ácido acético (40 ml) foi aquecido em refluxo com o ácido (5-amino-1H-pirazol-3-il)acético (8,1 g, 57,5 mmoles) por 1,5 hora. A mistura de reação foi esfriada até temperatura ambiente, água (250 ml) foi adicionada à mistura e o sólido foi recuperado por filtração de sucção. O sólido foi lavado com i) água, ii) acetato de etila, e iii) éter dietílico, e secado *in vacuo* em 50 °C para produzir o ácido (5-((7-(3-cloropropóxi)-6-metóxi-quinazolin-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)acético como um sólido amarelo (13,6 g, 69% de rendimento):

i) ácido (5-amino-1H-pirazol-3-il)acético (3,02 g, 0,022 mmol) em metanol (32 ml) foi adicionado a uma mistura de metanol e cloreto de tionila (3,15 ml) a 0 °C. A mistura resultante foi agitada por 18 horas, evaporada e o resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica, eluindo com metanol: amônia: diclorometano (9:1:90), para produzir (5--amino-1H-pirazol-3-il)acetato de metila (1,58 g, 48% de rendimento):

¹H-RMN (CDCl₃): 5,52 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,61 (s, 2H).

Exemplo 4 - Preparação do Composto 4 da Tabela 2 - 2-(3-{[7-(3-cloropropóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)-N-(3,5-difluorofenil)acetamida

Uma suspensão de ácido 3-{[7-(3-cloropropóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino)-1H-pirazol-5-il)acético (3,91 g, 10 mmoles) em

dimetilformamida (20 ml) foi reagida com 3,5-difluoroanilina (1,42 g, 11 mmoles) na presença de cloridreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3- etilcarbodiimida (2,01 g, 10,5 mmoles) e 2-hidroxipiridina-1-óxido (1,11 g, 10 mmoles) a 60 °C por 1,75 hora. O solvente foi evaporado *in vacuo* e o resíduo
 5 foi triturado por duas vezes com água. A pasta úmida resultante foi dissolvida em uma mistura de diclorometano: metanol (80:20), adsorvida sobre gel de sílica e purificada por cromatografia em gel de sílica com diclorometano: metanol (95:5 a 85:15) para produzir o composto 4 da tabela 2 (2,45 g, 49% de rendimento) como um sólido bege:

10 ^1H -RMN (DMSO d_6): 8,47 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,94 (t, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,27 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,83 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,27 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 503,5, 505,5 (M+H)⁺.

Exemplo 5 - Preparação do composto 5 da tabela 2 - 2-(3-{[7-(3-cloropropóxi)-6-metóxiquinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)-N-(2,3-difluorofenil)acetamida

15 O ácido 3-{[7-(3-cloropropóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino}- 1H-pirazol-5-il)acético (3,91 g, 10 mmoles) foi colocado em suspensão em piridina (20 ml) na presença de 2,3-difluoroanilina (1,55 g, 12 mmoles) sob argônio a 0 °C. Óxicleto de fósforo (1,53 g, 10 mmoles) em acetato de etila (2 ml) foi lentamente adicionado a 0 °C e a mistura resultante foi deixada aquecer até a temperatura ambiente durante 1,5 hora. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (150 ml) e éter dietílico (50 ml), resultando na precipitação de um sólido vermelho. O sólido foi recuperado por
 20 filtração de sucção, secado e recolocado em suspensão em água (100 ml). A mistura foi esfriada a 0 °C e o pH foi ajustado a 7 pela adição de solução aquosa de hidróxido de amônio 1,5 N. Depois de 15 minutos de agitação, o sólido foi recuperado, secado e purificado por cromatografia sobre gel de sílica. A eluição com diclorometano: metanol (95/5) e a polaridade aumentada

para diclorometano: amônia metanólica (95:2) produziu o composto 5 da tabela 2 como um sólido cor de rosa (2,55 g, rendimento de 50%):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,94 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,15-7,22 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 3,84 (m, 2H), 2,30 (m, 2H)

MS (+ve ESI): 503,9 (M+H)⁺.

Exemplo 6 - Preparação do Composto 6 da Tabela 2 - N-(3-clorofenil)-2-(3-{[7-(3cloropropóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)-acetamida

O ácido 3-{[7-(3-cloropropóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino} -1H-pirazol-5-il)acético (1,3 g, 3 mmoles) foi dissolvido em dimetil-formamida (13 ml) e reagido com 3-cloroanilina (536 mg, 4,2 mmoles) na presença de cloridreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (919 mg, 3,9 mmoles) e 2-hidroxipiridina-1-óxido (433 mg, 3,9 mmoles) a 50 °C por 1,5 hora. O solvente foi evaporado *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica. A eluição com diclorometano: metanol (95:5) e a polaridade aumentada para diclorometano: metanol (9:1) produziu o composto 6 da tabela 2 (710 mg, 47% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,94 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,32 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,84 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 2,30 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 501,44 (M+H)⁺.

Exemplo 7 - Preparação do Composto 7 da Tabela 3 - 2-{3-[(7-{3-[etil(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3-fluorofenil)acetamida

2-(5-((7-(3-cloropropóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)-N-(3-fluorofenil)acetamida (97 mg, 0,2 mmol) em dimetil-acetamida (1 ml) foi reagida com 2-(etilamino)etanol (53 mg, 0,6 mmol) a 90

°C por 8 horas. A mistura foi esfriada e purificada por LCMS preparativa para produzir o composto 7 da tabela 3 (36 mg, 33% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,95 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,62-7,65 (m, 1H), 7,25-7,40 (m, 3H), 6,83-6,90 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,20-3,40 (m, 6H), 2,25 (m, 2H), 1,26 (t, 3H)

MS (+ve ESI): 538,6 (M+H)⁺.

Exemplo 8 - Preparação do Composto 8 da Tabela 3 - N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquina-zolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 7, porém iniciando-se com L-prolinol (121 mg, 0,25 mmol), produziu o composto 8 da tabela 3 (86 mg, rendimento de 62%) como um sólido branco amarelado:

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,95 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,60-7,70 (m, 1H), 7,28-7,40 (m, 3H), 6,85-6,92 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,50-3,70 (m, 4H), 3,10-3,30 (m, 2H), 2,20-2,40 (m, 2H), 2,05-2,20 (m, 1H), 1,95-2,10 (m, 1H), 1,85-1,95 (m, 1H), 1,70-1,85 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 550,6 (M+H)⁺.

Exemplo 9 - Preparação do Composto 9 da Tabela 3 - N-(3-fluorofenil)-2-(3-{[6-metóxi-7-(3-piperidin-1-ilpropóxi)quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 7, porém iniciando-se com piperidina (85 mg, 1 mmol) produziu o composto 9 da tabela 3 (31 mg, 23% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,54 (d, 2H), 3,27 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,60-1,80 (m, 3H), 1,42 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 534,6 (M+H)⁺.

Exemplo 10 - Preparação do Composto 10 da Tabela 3 - N-(3-fluorofenil)-2(3-{[6-metóxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropóxi)quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)acetamida

5 Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 7, porém iniciando-se com pirrolidina (71 mg, 1 mmol) produziu o composto 10 da tabela 3 (58 mg, 45% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 1,91 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 520,6 (M+H)⁺.

Exemplo 11 - Preparação do Composto 11 da Tabela 3 - N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-(3-[(2-hidroxietil)amino]propóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida

15 Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 7, porém iniciando-se com etanolamina (61 mg, 1 mmol) produziu o composto 11 da tabela 3 (80 mg, 77% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,95 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,21 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 509,5 (M+H)⁺.

Exemplo 12 - Preparação do Composto 12 da Tabela 3 - N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidróxi-1,1-dimetiletil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida

25 Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 7, porém iniciando-se com 2-amino-2-metil-1-propanol (89 mg, 1 mmol) produziu o composto 12 da tabela 3 (47 mg, 35% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,62

(m, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,88 (m., 1H), 6,84 (s, 1H), 4,32 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,24 (s, 6H)

MS (+ve ESI): 538,6 (M+H)⁺.

5 Exemplo 13 - Preparação do Composto 13 da Tabela 3 - N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(metil)amino]propóxi}-6-metoxi-quinazolin-4-il)-amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 7, porém iniciando-se com 2(metilamino)etanol (75 mg, 1 mmol) produziu o composto
10 13 da tabela 3 (88 mg, 67% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,77 (t, 2H), 3,15-3,45 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,30 (m, 2H):

15 MS (+ve ESI): 524,6 (M+H)⁺.

Exemplo 14 - Preparação do Composto 14 da Tabela 3 - N-(3-fluorofenil)-2-(3-{[7-(3-{[1-(hidroximetil)-2-metilpropil]amino}propóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 7, porém
20 iniciando-se com 2-amino-3-metilbutan-1-ol (103 mg, 1 mmol) produziu o composto 14 da tabela 3 (40 mg, 29% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,32 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,75 (dd, 1H), 3,66 (dd, 1H), 3,23 (m, 2H), 3,03 (m,
25 2H), 2,27 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,02 (d, 3H), 0,97 (d, 3H):

MS (+ve ESI): 552,6 (M+H)⁺.

Exemplo 15 - Preparação do Composto 15 da Tabela 3 - N-(3-fluorofenil)-2-[3-({6-metóxi-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxiquinazolin-4-il]amino)-1H-pirazol-5-il]acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 7, porém iniciando-se com 1-metilpiperazina (100 mg, 1 mmol) produziu o composto 15 da tabela 3 (51 mg, 37% de rendimento)

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,31 (m, 2H), 3,20-4,10 (m, 8H), 4,01 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,30 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 549,6 (M+H)⁺.

Exemplo 16 - Preparação do Composto 16 da Tabela 3 - N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidróxi-1-metiletil)amino]propóxi}-6-metoxi-quinazolin-4-il)-amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 7, porém iniciando-se com 2-amino-1-propanol (75,1 mg, 1 mmol) produziu o composto 16 da tabela 3 (80 mg, 61% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,32 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,69 (dd, 1H), 3,50 (dd, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 1,23 (d, 3H):

MS (+ve ESI): 524,6 (M+H)⁺.

Exemplo 17 - Preparação do Composto 17 da Tabela 3 - N-(3-fluorofenil)-2-{3[(7-{3-[(4-hidroxibutil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazo-lin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 7, porém iniciando-se com 4-aminobutan-1-ol (89 mg, 1 mmol) produziu o composto 17 da tabela 3 (56 mg, 42% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,45 (t, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,50 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 538,6 (M+H)⁺.

Exemplo 18 - Preparação do Composto 18 da Tabela 3 - *N*-(3-fluorofenil)-2-[3-({7-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propóxi]-6-metoxiquina-zolin-4-il} amino)-1*H*-pirazol-5-il]acetamida

5 Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 7, porém iniciando-se com piperidin-4-ol (101 mg, 1 mmol) produziu o composto 18 da tabela 3 (75 mg, 57% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,29 (t, 2H),
10 4,00 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,55 (d, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,12-3,35 (m, 3H), 3,00 (t, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,75-1,95 (m, 2H), 1,60 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 550,6 (M+H)⁺.

Exemplo 19 - Preparação do Composto 19 da Tabela 3 - *N*-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxi quinazolin-4-il)-amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 7, mas iniciando-se com 2-(2-hidroxietil)piperidina (129 mg, 1 mmol) produziu o composto 19 da tabela 3 (63 mg, 44% de rendimento):

20 ¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,10-3,70 (m, 7H), 2,20-2,30 (m, 2H), 2,00-2,20 (m, 1H), 1,60-1,90 (m, 6H), 1,50 (m, 1H).

MS (+ve ESI): 578,7 (M+H)⁺.

25 Exemplo 20 - Preparação do Composto 20 da Tabela 3 - *N*-(3-fluoro-fenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]propóxi}-6-metoxiqui-nazolin-4-il)-amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 7, porém iniciando-se com 2-piperazin-1-iletanol (130 mg, 1 mmol), produziu o

composto 20 da tabela 3 (69 mg, 48% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,31 (m, 2H), 2,70-4,10 (m, 8H), 4,01 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,79 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,29 (m, 2H)

MS (+ve ESI): 579,6 (M+H)⁺.

Exemplo 21 - Preparação do Composto 21 da Tabela 3 - N-(3-fluoro-fenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquina-zolin-4-il)-amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 7, porém iniciando-se com 4-(2-hidroxietil)piperidina (129 mg, 1 mmol) produziu o composto 21 da tabela 3 (91 mg, 63% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,40 (m, 4H):

MS (+ve ESI): 578,7 (M+H)⁺.

Exemplo 22 - Preparação do Composto 22 da Tabela 3 - N-(3-fluoro-fenil)-2-[3-({7-[3-(3-hidroxipiperidin-1-il)propóxi]-6-metoxiquinazolin-4-il} amino)-1H-pirazol-5-il]acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 7, porém iniciando-se com piperidin-3-ol (101 mg, 1 mmol) produziu o composto 22 da tabela 3 (65 mg, 47% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,28 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 2,80-3,50 (m, 6H), 1,30-2,40 (m, 6H)

MS (+ve ESI): 550,6 (M+H)⁺.

Exemplo 23 - Preparação do Composto 23 da Tabela 3 - N-(3-fluoro-fenil)-

2-{3-[(7-{3[(2-hidroxibutil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il) amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 7, porém iniciando-se com 1-aminobutan-2-ol (89 mg, 1 mmol) produziu o composto 23 da tabela 3 (79 mg, 59% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,32-7,41 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,30 (t, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,16 (t, 2H), 3,09 (d, 1H), 2,83 (t, 1H), 2,25 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 0,92 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 538,6 (M+H)⁺.

Exemplo 24 - Preparação do Composto 24 da Tabela 3 - N-(3-fluoro-fenil)-2-{3-[(7-(3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi)-6-metoxiquina-zolin-4-il)-amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 7, porém iniciando-se com 4-(hidroximetil)piperidina (115 mg, 1 mmol) produziu o composto 24 da tabela 3 (80 mg, 57% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,36 (m, 3H), 6,90 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,30 (t, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,62 (d, 2H), 3,32 (d, 2H), 3,27 (m, 2H), 2,98 (t, 2H), 2,29 (m, 2H), 1,90 (d, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,42 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 564,6 (M+H)⁺.

Exemplo 25 - Preparação do Composto 25 da Tabela 3 - N-{3-fluoro-fenil-2-{3-[(7-{3-[(3-hidróxi-2,2-dimetilpropil)amino]propóxi}-6-metoxi-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 7, porém partindo-se com 3-amino-2,2-dimetilpropan-1-ol (103 mg, 1 mmol) produziu o composto 25 da tabela 3 (63 mg, 46% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,31-7,41 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,30 (t, 2H),

4,01 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,29 (s, 2H), 3,16 (t, 2H), 2,92 (t, 2H), 2,28 (m, 2H), 0,95 (s, 6H):

MS (+ve ESI): 552,7 (M+H)⁺.

Exemplo 26 - Preparação do Composto 26 da Tabela 3 - *N*-{3-fluoro-fenil-2-(3-{[7-(3-{[1-(hidroximetil)ciclopentil]amino}propóxi)-6-metoxi-quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 7, porém iniciando-se com (1-amino-ciclopentil)metanol (115 mg, 1 mmol) produziu o composto 26 da tabela 3 (69 mg, 49% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,32-7,41 (m, 3H), 6,90 (t, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,32 (t, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 1,68-1,83 (m, 6H), 1,59 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 564,6 (M+H)⁺.

Exemplo 27 - Preparação do Composto 27 da Tabela 3 - *N*-{3-fluoro-fenil-2-{3-[(7-(3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propóxi}-6-metoxi-quinazolin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 7, porém iniciando-se com D-prolinol (101 mg, 1 mmol) produziu o composto 27 da tabela 3 (61 mg, 44% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,31-7,41 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,31 (t, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,53-3,68 (m, 4H), 3,15-3,30 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,78 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 550,6 (M+H)⁺.

Exemplo 28 - Preparação do Composto 28 da Tabela 3 - *N*-{3-fluoro-fenil-2-(3-{[7-(3-{[(2*S*)-2-(hidroxipropil]amino}propóxi}-6-metoxiquina-zolin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-5-il)acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 7, porém

iniciando-se com (S)-(+)-1-aminopropan-2-ol (75 mg, 1 mmol) produziu o composto 28 da tabela 3 (70 mg, 53% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,95 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,31-7,40 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,30 (t, 2H),
5 4,01 (s, 3H), 3,95 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,15 (t, 2H), 3,05 (dd, 1H), 2,83 (dd, 1H), 2,23 (m, 2H), 1,15 (d, 3H):

MS (+ve ESI): 524,6 (M+H)⁺.

Exemplo 29 - Preparação do Composto 29 da Tabela 3 - N-(3-fluoro-fenil)-2-(3-
10 {7-(3-[(2R)-2-(hidroxipropil]amino}propóxi)-6-metoxiquina-zolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il)acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 7, mas iniciando-se com (R)-(-)-1-aminopropan-2-ol (75 mg, 1 mmol) produziu o composto 29 da tabela 3 (80 mg, 61% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,95 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,31-7,40 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,30 (t, 2H),
15 4,01 (s, 3H), 3,95 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,06 (d, 1H), 2,83 (dd, 1H), 2,24 (m, 2H), 1,14 (d, 3H):

MS (+ve ESI): 524,6 (M+H)⁺.

Exemplo 30 - Preparação do Composto 30 da Tabela 3 - N-(3-fluoro-fenil)-2-
20 {3-[(7-(3-[(3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il]propóxi})-6-metoxiquinazo-lin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 7, porém começando-se com (S)-(-)-3-hidroxipirrolidina (87 mg, 1 mmol) produziu o composto 30 da tabela 3 (84 mg, rendimento de 63%):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,30-7,40 (m, 3H), 6,88 (t, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,43-4,51 (m, 1H), 4,29 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,02-3,53 (m, 4H), 2,27 (m, 3H), 1,85-2,04 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 536,6 (M+H)⁺.

Exemplo 31 - Preparação do Composto 31 da Tabela 3 - *N*-(3-fluoro-fenil-2-{3-[(7-{3-[(3*R*)-3-hidroxipirrolidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquina-zolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 7, porém começando-se com (R)-(+)-3-hidroxipirrolidina (87 mg, 1 mmol) produziu o composto 31 da tabela 3 (70 mg, 52% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 10,45 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,98 (br s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,32-7,41 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,83 (br s, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,15-4,24 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 2,72 (dd, 1H), 2,41-2,64 (m, 4H), 2,34 (dd, 1H), 1,91-2,04 (m, 3H), 1,55 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 536,6 (M+H)⁺.

Exemplo 32 - Preparação do Composto 32 da Tabela 3 - 2-{3-[(7-{3-[(2-fluoroetil)(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}-*N*-(3-fluorofenil)acetamida.

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 7, porém iniciando-se com 2-((2-fluoroetil)amino)etanol (180 mg, 1,68 mmol) e realizando-se a reação em *N*-metil pirrolidinona a 100 °C por 8 horas, produziu o composto 32 da tabela 3 (12 mg, 5% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆): 10,45 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,54 (t, 1H), 4,43 (t, 1H), 4,37 (t, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,77 (s, 2H), 3,46 (dd, 2H), 2,78 (t, 1H), 2,70 (t, 1H), 2,60 (t, 2H), 2,52 (t, 2H), 1,92 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 556,4 (M+H)⁺.

O 2-((2-fluoroetil)amino)etanol usado como material de partida foi obtido como segue: Carbonato de potássio (22 g, 159 mmoles) foi adicionado a uma solução de etanolamina (4,75 ml, 78,7 mmoles) e 1-bromo-2-fluoretano (10,0 g, 78,7 mmoles) em dioxano (100 ml) e a mistura de reação

foi aquecida a 80 ° C por 10 horas. A reação foi concentrada e purificada por cromatografia em gel de sílica. A eluição com diclorometano:metanol (95:5) e a polaridade aumentada para diclorometano: metanol: amônia (90:5:5) produziu 2-((2-fluoroetil)amino)etanol (7,94 g, 74% de rendimento). Este composto foi ainda purificado por destilação sob pressão reduzida para dar 2-((2-fluoroetil)amino)etanol (3,44 g, rendimento de 32%):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 9,94 (br s, 1H), 4,79 (t, 1H), 4,68 (t, 1H), 3,67 (t, 2H), 3,37 (d, 1H), 3,30 (d, 1H), 3,07 (d, 2H).

Exemplo 33 - Preparação do Composto 33 da Tabela 3 - N-(3-fluoro-fenil)-2-{3-[(7-{2-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]etóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida.

2-{3-[(7-{2-[1-(2-*terc*-butoxietil)piperidin-4-il]etóxi}-6-metoxi-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3-fluorofenil)acetamida (160 mg, 0,25 mmol) foi reagido com ácido trifluoroacético (3 ml) em diclorometano (3 ml) em 40 °C por 1 hora. O solvente foi evaporado, o resíduo foi dissolvido em uma mistura de diclorometano: metanol. Cloreto de hidrogênio (2,0 N em éter, 0,4 ml) foi adicionado, resultando na precipitação de um sólido bege, que foi isolado e purificado por LCMS preparativa para produzir o composto 33 da tabela 3 como um sólido bege (95 mg, 58% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,94 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,35 (m, 3H), 6,89 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,24 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,52 (d, 2H), 3,26 (m, 1H), 3,14 (m, 2H), 2,98 (t, 2H), 1,94 (d, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,57 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 564,2 (M+H)⁺.

O 2-{3-[(7-[2-[1-(2-*terc*-butoxietil)piperidin-4-il]etóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3-fluorofenil)acetamida usado como material de partida foi obtido como segue:

a) 4-(2-hidroxietil)piperidina (1,94 g, 15 mmoles) em

dimetilformamida (20 ml) foi reagido com 2-(2-bromoetóxi)-2-metilpropano (3,13 g, 17,3 mmoles) a 50 °C por 15 horas. A mistura foi esfriada e o sólido removido por filtração. O sólido foi lavado com acetato de etila e os orgânicos foram lavados com água, secados (sulfato de magnésio) e concentrados para dar 2-(1-(2-*terc*-butóxi etila)piperidin-4-il)etanol como um óleo amarelo (2,35 g, 100% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 3,63 (m, 2H), 3,40-3,50 (m, 4H), 3,20 (m, 2H), 2,93 (t, 2H), 1,84 (d, 2H), 1,50-1,70 (m, 1H), 1,30-1,45 (4H), 1,18 (s, 9H).

10 b) N'-(2-ciano-5-hidróxi-4-metoxifenil)-N,N-dimetilimidoformamida (876 mg, 4 mmoles) em diclorometano (2 ml) foi reagido com 2-(1-(2-*terc*-butoxietil)piperidin-4-il)etanol (916 mg, 4,4 mmoles) na presença de trifenilfosfina (1,2 g, 4,6 mmoles) mediante adição lenta de uma solução de azodicarboxilato de di-*terc*-butila (1,058 g, 4,6 mmoles) em diclorometano
15 (5 ml). A mistura foi agitada por 2 horas em temperatura ambiente e purificada por cromatografia. A eluição com diclorometano: acetato de etila: metanol (5:4:1) produziu N'-(5-{2-[1-(2-*terc*-butoxietil)piperidin-4-il]etóxi}-2-ciano-4-metoxifenil)-N,N-dimetilimidoformamida (720 mg, 42% de rendimento):

20 ¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,54 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,14 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,64 (m, 2H), 3,53 (d, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,21 (m, 2H), 2,98 (t, 2H), 1,80-2,00 (m, 2H), 1,60-1,80 (m, 2H), 1,30-1,60 (m, 2H), 1,18 (s, 9H):

MS (+ve ESI): 431,28 (M+H)⁺.

25 c) N-(5-{2-[1-(2-*terc*-butoxietil)piperidin-4-il]etóxi}-2-ciano-4-metoxifenil)N,N-dimetilimidoformamida (654 mg, 1,5 mmol) em ácido acético (1,35 ml) foi aquecida com ácido (3-amino-1H-pirazol-5-il)acético (214 mg, 1,52 mmol) em refluxo por 45 minutos. O ácido acético foi evaporado e o resíduo foi absorvido em uma mistura de

diclorometano:metanol. Excesso de diisopropiletilamina foi adicionado, e o solvente foi evaporado *in vacuo*. Diclorometano foi adicionado ao sólido, que foi filtrado e secado para produzir o ácido {3-[(7-{2-[1-(2-*terc*-butoxietil)piperidin-4-il]etóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acético como um pó branco (530 mg, 66% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆): 8,94 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,27 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,52 (d, 2H), 3,20-3,30 (m, 3H), 2,99 (t, 2H), 1,98 (d, 2H), 1,9-1,7 (m, 2H), 1,5 (m, 2H), 1,82 (s, 9H):

10 MS (+ve ESI): 527,2 (M+H)⁺.

d) ácido {3-[(7-{2-[1-(2-*terc*-butoxietil)piperidin-4-il]etóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acético (210 mg, 0,4 mmol) em dimetil-formamida (2,1 ml) foi reagido com 3-fluoroanilina (58 mg, 0,52 mmol) na presença de cloridreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (107 mg, 0,56 mmol) e 2-hidroxipiridina-1-óxido (53 mg, 0,48 mmol) a 55 °C por 1,5 hora. A mistura de reação foi esfriada, diluída com diclorometano (7 ml) e purificada por cromatografia em gel de sílica. A eluição com diclorometano: metanol (9:1) e a polaridade aumentada para diclorometano: metanol: amônia (9:1:0,1) produziu 2-{3-[(7-{2-[1-(2-*terc*-butoxietil)piperidin-4-il]etóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}-*N*-(3-fluorofenil)-acetamida (162 mg, 65% de rendimento) como um sólido cor de rosa:

25 ¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,94 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,32-7,40 (m, 3H), 6,89 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,51 (d, 2H), 3,10-3,30 (m, 3H), 2,99 (t, 2H), 1,97 (d, 2H), 1,60-1,95 (m, 2H), 1,78 (s, 9H); 1,51 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 620,3 (M+H)⁺.

Exemplo 34 - Preparação do Composto 34 da Tabela 3 - *N*-(3-fluoro-fenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(propil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-

il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida.

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 7, porém partindo-se com 2-(propilamino)etanol (160 mg, 1,55 mmol) e realizando-se a reação em N-metil pirrolidinona (2,5 ml) na presença de iodeto de potássio (103 mg, 0,62 mmol) em 60 °C por 8 horas produziu o composto 34 da tabela 3 (21 mg, 12% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,98 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,35-7,41 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,32 (t, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 1,73 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 552,2 (M+H)⁺.

Exemplo 35 - Preparação do Composto 35 da Tabela 3 - N-(3-fluoro-fenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(isopropil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida.

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 34, porém iniciando-se com 2-(isopropilamino)etanol (160 mg, 1,55 mmol) produziu o composto 35 da tabela 3 (98 mg, 57% de rendimento):

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8,98 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,32-7,41 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,33 (t, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,79 (m, 2H), 3,33 (m, 4H), 3,17 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 1,31 (t, 6H):

MS (+ve ESI): 552,2 (M+H)⁺.

Exemplo 36 - Preparação do Composto 36 da Tabela 3 - N-(3-fluoro-fenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(isobutil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida.

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 36, porém iniciando-se com 2-(isobutilamino)etanol (181 mg, 1,55 mmol) produziu o composto 36 da tabela 3 (101 mg, 57% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,63 (d,

1H), 7,32-7,41 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,30 (t, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,37 (t, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,00-3,15 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,00 (d, 6H):

MS (+ve ESI): 566,3 (M+H)⁺.

5 O 2-(isobutilamino)etanol usado como material de partida foi obtido como segue:

O óxido de etileno (5,28 g, 120 mmoles) em metanol (14 ml), esfriado a -60 °C, foi lentamente adicionado a uma solução de isobutilamina (30,7 g, 420 mmoles) em metanol (100 ml) a -65 °C sob argônio. A mistura
10 foi deixada em agitação em temperatura ambiente por 14 horas, concentrada e o óleo residual foi purificado por destilação (130 °C a 0,5 mm Hg) para produzir 2-(isobutilamino)etanol (11 g, 78% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆): 4,40 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,30 (d, 2H), 1,63 (m, 1H), 0,85 (d, 6H).

15 Exemplo 37 - Preparação do Composto 37 da Tabela 3 - 2-{3-[(7-{3-[(2,2-dimetilpropil)(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3-fluorofenil)acetamida.

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 34, porém iniciando-se com 2-(2,2-dimetilpropil)amino)etanol (203 mg, 1,55 mmol)
20 produziu o composto 37 da tabela 3 (111 mg, 61% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,32-7,41 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,31 (t, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,83 (t, 2H), 3,42 (t, 2H), 3,32 (t, 2H), 3,20 (dd, 2H), 2,35 (m, 2H), 1,07 (s, 9H):

25 MS (+ve ESI): 580,3 (M+H)⁺.

O 2-((2,2-dimetilpropil)amino)etanol usado como material de partida foi obtido como segue:

Óxido de etileno (2,5 ml, 5,0 mmoles) esfriado a -20 °C foi lentamente adicionado a uma solução de (2,2-dimetilpropil)amina (13 g, 150

mmoles) em metanol (15 ml) a -30 °C sob argônio. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado por destilação (ponto de ebulição: 132 °C a 9 mmHg) para produzir 2-((2,2-dimetilpropil)amino)etanol (6,4 g, 97% de rendimento):

5 ^1H -RMN (DMSO d_6 , TFA): 3,70 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 0,98 (s, 9H).

Exemplo 38 - Preparação do Composto 38 da Tabela 3 - 2-{3-[(7-{3-[alil(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}-*N*-(3-fluorofenil)acetamida.

10 Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 34, porém iniciando-se com 2-(alilamino)etanol (156 mg, 1,55 mmol) produziu o composto 38 da tabela 3 (33 mg, 19% de rendimento):

^1H -RMN (DMSO d_6 , TFA): 8,98 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,34-7,43 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,01 (m, 1H),
15 5,64 (d, 1H), 5,58 (d, 1H), 4,31 (t, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,92 (t, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,81 (t, 2H), 3,20-3,40 (m, 4H), 2,31 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 550,2 (M+H)⁺.

O 2-(alilamino)etanol usado como o material de partida foi obtido como segue:

20 Óxido de etileno (2,5 ml, 50 mmoles) esfriado a -20 °C foi adicionado a uma solução de alilamina (14 g, 250 mmoles) em metanol (20 ml) a -20 °C. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 14 horas, o solvente foi evaporado, e o óleo residual foi purificado por destilação (ponto de ebulição: 140 °C em 14 mmHg) para produzir 2-(alilamino)etanol (4,2 g,
25 84% de rendimento):

^1H -RMN (DMSO d_6): 5,80-5,86 (m, 1H), 5,14 (m, 1H), 5,02 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,50 (m, 2H).

Exemplo 39 - Preparação do Composto 39 da Tabela 3 - *N*-(3-fluoro-fenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(prop-2-in-1-il)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-

4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 34, porém iniciando-se com 2-(prop-2-in-1-ilamino)etanol (153 mg, 1,55 mmol) produziu o composto 39 da tabela 3 (48 mg, 28% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,32-7,41 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,31 (t, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,90 (s, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,79 (t, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 2,30 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 548,2 (M+H)⁺.

o 2-(prop-2-in-1-ilamino)etanol usado como material de partida foi obtido como segue:

Óxido de etileno (3,3 g, 75 mmoles) em metanol (10 ml) esfriado a -40 ° C foi lentamente adicionado a uma solução de propargilamina (16,5 g, 300 mmoles) em metanol (60 ml) esfriado a -65 °C sob argônio. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas, o solvente foi evaporado, e o resíduo purificado por destilação para produzir 2-(prop-2-in-1-ilamino)etanol (5 g, 67% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 3,91 (m, 2H), 3,65 (m, 3H), 3,06 (m, 2H).

Exemplo 40 - Preparação do Composto 40 da Tabela 3 - 2-{3-[(7-{3-[ciclopropil(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]}-1*H*-pirazol-5-il}-*N*-(3-fluorofenil)acetamida.

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 34, porém iniciando-se com 2-(ciclopropilamino)etanol (156 mg, 1,55 mmol, obtido como descrito por Morrow, D. F. *et al* em *J. Med Chem.* 1973, 16, 736-739), produziu o composto 40 da tabela 3 (22 mg, 13% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,97 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,33-7,42 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,33 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,79 (t, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,42 (t, 2H), 2,97 (m,

1H), 2,36 (m, 2H), 1,04 (m, 2H), 0,94 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 550,2 (M+H)⁺.

Exemplo 41 - Preparação do Composto 41 da Tabela 3 - 2-{3-[(7-{3-[(ciclopropilmetil)(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3-fluorofenil)acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 34, porém iniciando-se com 2-((ciclopropilmetil)amino)etanol (178 mg, 1,55 mmol) produziu o composto 41 da tabela 3 (19 mg, 11% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,97 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,33-7,42 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,32 (t, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,81 (t, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,18 (t, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,16 (m, 1H), 0,61 (m, 2H), 0,46 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 564,2 (M+H)⁺.

O 2-((ciclopropilmetil)amino)etanol usado como material de partida foi obtido como segue:

a) Uma solução de oxalil cloreto de etila (4,2 ml, 37,6 mmoles) em diclorometano (35 ml) foi adicionada durante 30 minutos a uma solução de ciclopropilmetilamina (3 ml, 34,6 mmol) e trietilamina (7 ml) em diclorometano (35 ml) a 0 °C. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. Água (20 ml) foi adicionada e o pH foi ajustado a 3 usando-se ácido clorídrico 2,0 N. A fase orgânica foi separada, secada (sulfato de magnésio) e concentrada, para produzir [(ciclopropilmetil)amino](oxo)acetato de etila (5,9 g, 100% de rendimento): ¹H-RMN (CDCl₃): 7,24 (br s, 1H), 3,24 (m, 2H), 1,43 (t, 3H), 1,04 (m, 1H), 0,59 (m, 2H), 0,29 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 172 (M+H)⁺.

b) Uma solução de [(ciclopropilmetil)amino](oxo)acetato de etila (5,9 g, 34,6 mmoles) em tetraidrofurano (30 ml) foi adicionada em temperatura ambiente a uma mistura do complexo de borano-tetraidrofurano

(130 ml de uma solução a 1,0 N em THF, 130 mmoles) e clorotrimetilsilano (34 ml, 268 mmoles). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 48 horas. Metanol (20 ml) foi adicionado e a reação foi agitada por outros 30 minutos antes da diluição com diclorometano, seguida pela
 5 adição de uma solução concentrada de ácido clorídrico (4 ml). A mistura foi agitada por 30 minutos, basificada com amônia metanólica (7 N) e o sólido resultante foi filtrado e lavado com diclorometano. As fases orgânicas foram recuperadas, concentradas e purificadas por cromatografia em gel de sílica. A eluição com diclorometano, seguida por uma polaridade aumentada a
 10 diclorometano: metanol (95:5), diclorometano: amônia metanólica (9:1), produziu 2-((ciclopropilmetil)amino)etanol como um líquido amarelo pálido (2,99 g, 75% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 3,66 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,84 (d, 2H), 1,06 (m, 1H), 0,58 (m, 2H), 0,35 (m, 2H).

15 Exemplo 42 - Preparação do Composto 42 da Tabela 3 - 2-{3-[(7-{3-[(ciclobutil(2-hidroxi)etil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3-fluorofenil)acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 34, porém iniciando-se com 2-(ciclobutilamino)etanol (178 mg, 1,55 mmol - obtido
 20 como descrito por D. F. Morrow *et al.*, *J. Med. Chem.* 1973, 16, 736-739), produziu o composto 42 da tabela 3 (42 mg, 24% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,29 (t, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,94 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,17 (m, 2H),
 25 2,08-2,39 (m, 6H), 1,76 (m, 1H), 1,69 (m, 1H)

MS (+ve ESI): 564,2 (M+H)⁺.

Exemplo 43 - Preparação do Composto 43 da Tabela 3 - 2-{3-[(7-{3-[ciclopentil(2-hidroxi)etil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3-fluorofenil)acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 34, porém iniciando-se com 2-(ciclopentilamino)etanol (200 mg, 1,55 mmol - obtida como descrito por D. F. Morrow *et al.*, *J. Med. Chem.* 1973, 16, 736-739) produziu o composto 43 da tabela 3 (30 mg, 17% de rendimento):

5 ^1H -RMN (DMSO d_6 , TFA): 8,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,34-7,42 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,31 (t, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,48 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,72 (m, 3H), 1,58 (m, 3H):

MS (+ve ESI): 578,3 (M+H)⁺.

10 Exemplo 44 - Preparação do Composto 44 da Tabela 3 - 2-{3-[(7-{3-[(2,2-dimetoxietil)(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3-fluorofenil)acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 34, porém iniciando-se com 2-((2,2-dimetoxietil)amino)etanol (231 mg, 1,55 mmol) produziu o composto 44 da tabela 3 (89 mg, 48% de rendimento):

15 ^1H -RMN (DMSO d_6 , TFA): 8,95 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,31-7,40 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,85 (t, 1H), 4,28 (t, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,41 (s, 6H), 3,37 (m, 6H), 2,29 (m, 2H):

20 MS (+ve ESI): 598,2 (M+H)⁺.

O 2-((2,2-dimetoxietil)amino)etanol usado como material de partida foi obtido como segue:

25 Etanolamina (4 ml, 66,3 mmoles) em dioxano (50 ml) na presença de carbonato de potásio (6,9 g, 50 mmoles) foi reagido com 2-bromo-1,1-dimetoxietano (5 ml, 42,3 mmoles) a 75 °C por 6 horas. O sólido foi filtrado e lavado com dioxano. A fase orgânica recuperada foi concentrada e purificada por cromatografia em gel de sílica. A eluição com diclorometano seguida por uma polaridade aumentada para diclorometano: metanol (97:3), diclorometano: amônia metanólica (94:6) produziu 2-((2,2-

dimetoxietil)amino)etanol (2,4 g, 38% de rendimento) como um líquido amarelo pálido:

^1H -RMN (DMSO d_6 , AcOD): 4,64 (t, 1H), 3,61 (t, 2H), 3,34 (s, 6H), 2,99 (m, 2H), 2,93 (m, 2H).

5 Exemplo 45 - Preparação do Composto 45 da Tabela 3 - 2-{3-[(7-{3-[(2,2-difluorometil)(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3-fluorofenil)acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 34, porém iniciando-se com 2-((2,2-difluoroetil)amino)etanol (194 mg, 1,55 mmol) produziu o composto 45 da tabela 3 (27 mg, 15% de rendimento):

^1H -RMN (DMSO d_6 , TFA): 8,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,33-7,40 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,61 (t, 1H), 4,30 (t, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,90 (t, 2H), 3,85 (m, 4H), 3,48 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,34 (m, 2H):

15 MS (+ve ESI): 574,3 (M+H)⁺,

O 2-((2,2-difluoroetil)amino)etanol usado como material de partida foi obtido como segue:

a) difluoroacetato de metila (5 g, 45 mmoles) em acetonitrila (50 ml) foi reagido com etanolamina (2,66 ml, 45,4 mmoles) em temperatura ambiente por 24 horas. O solvente foi evaporado e óleo residual foi purificado por cromatografia em gel de sílica, eluindo com diclorometano: metanol (96:4), depois com diclorometano: amônia metanólica (94:6) para produzir 2,2-difluoro-N-(2-hidroxietil)acetamida (6,16 g, 98% de rendimento):

25 ^1H -RMN (DMSO d_6): 8,76 (br s, 1H), 6,21 (t, 1H), 4,78 (t, 1H), 3,46 (t, 2H), 3,22 (t, 2H):

MS (+ve ESI): 140 (M+H)⁺.

b) o complexo de borano-tetraidrofurano (40 ml de uma solução a 1,0 N em THF, 40 mmoles) foi adicionado por gotejamento a 0 °C a uma solução de 2,2-difluoro-N-(2-hidroxietil)acetamida (2,78 g, 20 mmoles)

em tetraidrofurano (30 ml). A mistura foi aquecida à temperatura ambiente e depois aquecida em refluxo por 18 horas. A mistura de reação foi esfriada até temperatura ambiente e ácido clorídrico concentrado (6 ml) foi adicionado às gotas. O solvente foi evaporado e produto bruto foi purificado por cromatografia em gel de sílica. A eluição com diclorometano: amônia metanólica (96:4), depois diclorometano: amônia metanólica (94:6) produziu 2-((2,2-difluoroetil)amino)etanol (0,97 g, 39% de rendimento):

^1H -RMN (DMSO d_6 , TFA): 6,40 (m, 1H), 3,69 (t, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,11 (t, 2H).

10 Exemplo 46 - Preparação do Composto 46 da Tabela 3 - *N*-(3-fluoro-fenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 34, porém iniciando-se com 2-((3,3,3-trifluoropropil)amino)etanol (221 mg, 1,55 mmol) produziu o composto 46 da tabela 3 (77 mg, 41% de rendimento):

^1H -RMN (DMSO d_6 , TFA): 8,96 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,31-7,40 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,29 (t, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,79 (t, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,29 (m, 2H)

MS (+ve ESI): 606,2 (M+H) $^+$.

O 2-((3,3,3-trifluoropropil)amino)etanol usado como material de partida foi obtido como segue:

3-bromo-1,1,1-trifluoropropano (5,5 ml, 51,65 mmoles) em dioxano (50 ml) na presença de carbonato de potássio (14,15 g, 102,5 mmoles) foi reagido com etanolamina (3,0 ml, 51 mmoles) a 60 °C por 36 horas. O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica. A eluição com diclorometano: metanol (95:5), depois a polaridade aumentada para diclorometano: amônia metanólica (95:5) produziu 2-((3,3,3-trifluoropropil)amino)etanol (4,47 g, 55% de rendimento)

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 3,56 (t, 2H), 2,97 (t, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,57 (m, 2H).

Exemplo 47 - Preparação do Composto 47 da Tabela 3 - 2-{3-[(7-{3-[(ciclobutilmetil)(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)-amino]-1*H*-pirazol-5-il}-*N*-(3-fluorofenil)acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 34, porém iniciando-se com 2-((ciclobutilmetil)amino)etanol (200 mg, 1,55 mmol) produziu o composto 47 da tabela 3 (87 mg, 49% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,32-7,43 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,29 (t, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,77 (t, 2H), 3,19-3,34 (m, 6H), 2,75-3,03 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,85 (m, 6H):

MS (+ve ESI): 578,3 (M+H)⁺.

o 2-((ciclobutilmetil)amino)etano usado como material de partida foi obtido como segue:

a) carbonil cloreto de ciclobutano (5 ml, 43,8 mmoles) foi lentamente adicionado a uma solução de glicinato de etila (5,86 g, 42 mmoles) em diclorometano (100 ml) e trietilamina (14,6 ml, 105 mmoles) a 0 °C. A mistura foi então agitada em temperatura ambiente por 14 horas. A mistura de reação foi lavada com ácido clorídrico 1,0 e a fase orgânica foi separada, secada (sulfato de magnésio) e evaporada *in vacuo* para produzir um sólido amarelo. A recristalização a partir de diclorometano: éter de petróleo, produziu *N*-(ciclobutilcarbonila)glicinato de etila como um sólido branco (7,78 g, 100% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆): 8,08 (t, 1H), 4,09 (q, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,07 (m, 1H), 2,00-2,18 (m, 4H), 1,89 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,20 (t, 3H).

b) *N*-(ciclobutilcarbonila)glicinato de etila (7,6 g, 41 mmoles) em tetraidrofurano (40 ml) foi adicionado ao complexo de borano-tetraidrofurano (100 ml de uma solução a 1,0 N em tetraidrofurano, 100

moles) e aquecida a 60 °C por 24 horas. O complexo adicional de borano-tetraidrofurano (20 ml) foi adicionado à mistura e o aquecimento continuou por outras 8 horas. A mistura de reação foi então diluída lentamente com metanol (20 ml) e agitada em temperatura ambiente por 0,5 hora. A solução concentrada de ácido clorídrico (6 ml) foi lentamente adicionada em seguida à diluição com diclorometano. O sólido que se precipitou foi removido por filtração e lavado com diclorometano. A fase orgânica foi secada (sulfato de magnésio), concentrada e purificada por cromatografia em gel de sílica. A eluição com diclorometano: metanol (96:4), depois diclorometano: amônia metanólica (94:6) produziu 2-((ciclobutilmetil)amino)etano (4,16 g, 78% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,38 (br s, 1H), 3,65 (t, 2H), 2,98 (m, 4H), 2,62 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,72-1,94 (m, 4H).

Exemplo 48 - Preparação do Composto 48 da Tabela 3 - N-(3-fluoro-fenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietyl)(metoxietyl)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 34, porém iniciando-se com 2-((2-metóxi etila)amino)etanol (184 mg, 1,55 mmol - obtida de acordo com A. A. Santilli *et al. J. Heterocycl Chem.* 1972, 9, 309-313) produziu o composto 48 da tabela 3 (37 mg, 21% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,95 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,31-7,42 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,29 (t, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,78 (t, 1H), 3,71 (t, 1H), 3,65 (t, 1H), 3,59 (t, 1H), 3,35-3,53 (m, 4H), 3,14 (t, 1H), 3,02 (t, 1H), 2,29 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 568,2 (M+H)⁺.

Exemplo 49 - Preparação do Composto 49 da Tabela 3 - 2-{3-[(7-{3-[(1,3-dioxolan-2-ilmetil)(2-hidroxietyl)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3-fluorofenil)-acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 34, porém

iniciando-se com 2-((1,3-dioxolan-2-ilmetil)amino)etanol (227 mg, 1,55 mmol) produziu o composto 49 da tabela 3 (105 mg, 57% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,95 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,31-7,41 (m, 2H), 6,88 (t, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,31 (t, 1H), 4,29 (t, 2H), 4,00 (s, 3H), 4,00 (t, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,81 (t, 2H), 3,34-3,55 (m, 6H), 2,31 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 596,3 (M+H)⁺.

O 2-((1,3-dioxolan-2-ilmetil)amino)etanol usado como material de partida foi obtido como segue:

2-(bromometil)-1,3-dioxolano (4,4 ml, 42,5 mmoles) em dioxano (60 ml) foi reagido com etanolamina (4 ml, 66,3 mmoles) na presença de carbonato de potássio (6,9 g, 50 mmoles) at 75 °C por 7 horas. A mistura foi concentrada e purificada por cromatografia em gel de silica, eluindo com diclorometano: metanol (97:3), depois diclorometano: amônia metanólica (94:6), para produzir 2-((1,3-dioxolan-2-ilmetil)amino)etanol (1,90 g, 24% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 5,17 (t, 1H), 3,86-4,04 (m, 4H), 3,67 (t, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,06 (m, 2H).

Exemplo 50 - Preparação do Composto 50 da Tabela 3 - 2-{3-[(7-(4-clorobutóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3-fluorofenil)acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 3, porém iniciando-se com o ácido (3-{[7-(4-clorobutóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)acético (2,05 g, 5 mmoles) produziu o composto 50 da tabela 3 como um sólido branco amarelado (1,45 g, 58% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,94 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,33-7,40 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 6,72-6,88 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,27 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,76 (m, 2H), 1,92-1,99 (m, 4H):

MS (+ve ESI): 499,1 (M+H)⁺.

o ácido (3-{[7-(4-clorobutóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-5-il)acético usado como material de partida foi obtido como segue:

5 a) Uma solução de *N'*-(2-ciano-5-hidróxi-4-metoxifenil)-*N,N*-dimetilimido-formamida (3,29 g, 1,5 mmol) em dimetilformamida (33 ml) e carbonato de potássio (4,14 g, 30 mmoles) foi reagido com 1-bromo-4-clorobutano (3,86 g, 2,5 mmoles) em 60 °C por 2 horas. Água foi adicionada à mistura de reação, que foi então extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi secada (sulfato de magnésio), concentrada e o resíduo foi
10 purificado por cromatografia em gel de sílica. A eluição com diclorometano: acetato de etila (8:2), depois a polaridade aumentada para (6:4) produziu *N'*-[5-(4-clorobutóxi)-2-ciano-4-metoxifenil]-*N,N*-dimetilimidoformamida como um sólido branco (3,7 g, 80% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO *d*₆): 7,97 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,74 (s, 1H),
15 4,07 (m, 2H), 3,73 (m, 5H), 3,06 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 1,87 (m, 4H).

b) *N'*-[5-(4-clorobutóxi)-2-ciano-4-metoxifenil]-*N,N*-dimetilimidoformamida

(464 g, 15 mmoles) em ácido acético (13,5 ml, 225 mmoles) foi reagido com ácido (3-amino-1*H*-pirazol-5-il)acético (2,22 g, 15,8 mmoles)
20 em refluxo por 1 hora. A mistura foi esfriada, diluída com etanol (25 ml) e precipitado resultante foi recuperado por filtração de sucção. O sólido foi agitado em água por 1 hora, coletado por filtração de sucção e secado para produzir o ácido (3-{[7-(4-clorobutóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-5-il)acético (4,5 g, 74% de rendimento):

25 ¹H-RMN (DMSO *d*₆, TFA): 8,47 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,76 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 1,93 (m, 4H):

MS (+ve ESI): 406,14 (M+H)⁺.

Exemplo 51 - Preparação do Composto 51 da Tabela 3 - *N*-(3-fluoro-fenil)-2-

{3-[(7-{4-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]butóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 7, porém iniciando-se com 2-(3-{[7-(4-clorobutóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)-N-(3-fluorofenil)acetamida (125 mg, 0,25 mmol) e D-prolinol (76 mg, 0,75 mmol) na presença de iodeto de potássio (83 mg, 0,5 mmol) e aquecendo-se por 3 horas, produziu o composto 51 da tabela 3 como um sólido amarelo pálido (68 mg, 48% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,34-7,40 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,58-3,65 (m, 3H), 3,40-3,50 (m, 1H), 3,14 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,80-1,95 (m, 5H), 1,75 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 564,3 (M+H)⁺.

15 Exemplo 52 - Preparação do Composto 52 da Tabela 3 - N-(3-fluoro-fenil)-2-{3-[(7-{4-[(2-hidroxietil)(isobutil)amino]butóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida

20 Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 51, porém iniciando-se com 2-(isobutil amino)etanol (117 mg, 0,75 mmol) produziu o composto 52 da tabela 3 como um sólido amarelo (88 mg, 60% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,33-7,38 (m, 3H), 6,89 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,26 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,79 (m, 2H), 3,23-3,29 (m, 2H), 3,09 (m, 1H), 2,98 (m, 25 1H), 2,10 (m, 1H), 1,91 (m, 4H), 0,99 (d, 6H):

MS (+ve ESI): 580,2 (M+H)⁺.

Exemplo 53 - Preparação do Composto 53 da Tabela 3 - 2-{3-[(7-{[(2R)-1-(2-terc-butoxietil)pirrolidin-2-il]metóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3-fluorofenil)acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 3, porém iniciando-se com o ácido 3-[(7-{[(2*R*)-1-(2-*terc*-butoxietil)pirrolidin-2-il]-metóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acético (450 mg, 0,9 mmol) produziu o composto 53 da tabela 3 (130 mg, 24% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO *d*₆): 10,45 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,93 (m, 4H), 3,73 (s, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,00 (m, 4H), 2,36 (m, 2H), 1,75 (m, 3H), 1,11 (s, 9H):

MS (+ve ESI): 592,2 (M+H)⁺.

O ácido 3-[(7-{[(2*R*)-1-(2-*terc*-butoxietil)pirrolidin-2-il]metóxi}-6-metoxi-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acético usado como material de partida foi obtido como segue:

a) Uma solução de N'-(2-ciano-5-hidróxi-4-metoxifenil)-N,N-dimetilimido-formamida (3,00 g, 13,7 mmoles) em diclorometano (30 ml) foi reagida com (2*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (3,03 g, 15 mmoles) na presença de trifenilfosfina (5,38 g, 20,5 mmoles) e azodicarboxilato de dietila (3,23 ml, 20,5 mmoles). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas, o solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica. A eluição com acetato de etila: éter de petróleo (2:8), depois (1:1), produziu o (2*R*)-2-[(4-ciano-5-{[(1*E*)-(dimetilamino)metileno]amino}2-metoxifenóxi)metil]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (5,4 g, 99% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO *d*₆): 7,88-8,00 (m, 1H), 6,92-7,10 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,26 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,41 (s, 9H):

MS (+ve ESI): 403,3 (M+H)⁺.

b) (2*R*)-2-[(4-ciano-5-{[(1*E*)-(dimetilamino)metileno]amino}-2-metóxi-fenóxi)metil]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (5,4 g, 13 mmoles) foi reagido com a mistura de diclorometano / ácido trifluoroacético

(5:1) em temperatura ambiente por 14 horas. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica, eluindo com diclorometano: metanol (9:1) depois diclorometano: amônia metanólica (9:1), para produzir *N'*-{2-ciano-4-metóxi-5-[(2*R*)-pirrolidin-2-ilmetóxi]fenil}-*N,N*-dimetilimido-formamida (1,5 g, 35% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,56 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,27 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,75 (m, 1H); MS (+ve ESI): 330,2 (M+H)⁺.

10 c) *N'*-{2-ciano-4-metóxi-5-[(2*R*)-pirrolidin-2-ilmetóxi]fenil}-*N,N*-dimetil-imidoformamida (1,23 g, 4,06 nmoles) em dimetilformamida (13 ml) foi reagido com 2-(2-bromoetóxi)-2-metilpropane (809 mg, 4,47 nmoles) na presença de carbonato de potássio (842 mg, 6,1 nmoles) a 50 °C por 5 horas. O solvente foi então evaporado, e o resíduo foi purificado por
15 cromatografia em gel de sílica, eluindo com diclorometano: metanol (98:2), depois (95:5), para produzir *N'*-(5-{[(2*R*)-1-(2-*terc*-butoxietil)pirrolidin-2-il]metóxi}-2-ciano-4-metoxifenil)-*N,N*-dimetilimidoformamida (908 mg, 56% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆): 7,91 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,74 (s, 1H),
20 3,97 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,39 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 1,57 (m, 1H), 1,11 (s, 9H):

MS (+ve ESI): 403,25 (M+H)⁺.

d) *N'*-(5-{[(2*R*)-1-(2-*terc*-butoxietil)pirrolidin-2-il]metóxi}-2-ciano-4-metóxi-fenil)-*N,N*-dimetilimidoformamida (300 mg, 0,74 mmol) em
25 ácido acético (0,64 ml) foi reagido com ácido (3-amino-1*H*-pirazol-5-il)acético (110 mg, 0,78 mmol) a 120 °C por 20 minutos. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi triturado com diclorometano para produzir o ácido {3-[(7-{[(2*R*)-1-(2-*terc*-butoxietil)pirrolidin-2-il]metóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il)acético (183 mg, 47% de rendimento):

^1H -RMN (DMSO d_6): 10,25 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,93 (m, 4H), 3,64 (s, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,36 (m, 2H), 1,75 (m, 3H), 1,11 (s, 9H):

MS (+ve ESI): 499,17 (M+H) $^+$.

5 Exemplo 54 - Preparação do Composto 54 da Tabela 3 - *N*-(3-fluoro-fenil)-2-{3-[(7-{[(2*R*)-1-(2-hidroxietil)pirrolidin-2-il]metóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida

2-{3-[(7-{[(2*R*)-1-(2-*terc*-butoxietyl)pirrolidin-2-il]metóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}-*N*-(3-fluorofenil)acetamida

10 (120 mg, 0,2 mmol) foi reagido com a mistura de diclorometano / ácido trifluoroacético (5:2) em temperatura ambiente por 18 horas. O solvente foi evaporado *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica, eluindo com diclorometano: metanol (9:1), depois diclorometano: amônia metanólica (95:5), para produzir o composto 54 da tabela 3 (40 mg, 15 37% de rendimento):

^1H -RMN (DMSO d_6): 11,00 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,93 (m, 4H), 3,76 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,09 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,65 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 536,2 (M+H) $^+$.

Exemplo 55 - Preparação do Composto 55 da Tabela 3 - *N*-(3,5-difluoro-fenil)-2-(3-{[6-metóxi-7-{3-pirrolidin-1-ilpropóxi)quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida

25 Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 7, porém partindo-se com 2-(5-((7-(3-cloropropóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-3-il)-*N*-(3,5-difluorofenil)acetamida (130 mg, 0,26 mmol) e pirrolidina (71 mg, 1 mmol) produziu o composto 55 da tabela 3 (24 mg, 17% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,25-7,45 (m, 3H), 6,91 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,60-3,75 (m, 2H), 3,30-3,45 (m, 2H), 3,00-3,15 (m, 2H), 2,20-2,32 (m, 2H), 2,00-2,15 (m, 2H), 1,80-2,00 (m, 2H):

5 MS (+ve ESI): 538,5 (M+H)⁺.

Exemplo 56 - Preparação do Composto 56 da Tabela 3 - N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)amino]butóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida

10 Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 55, mas iniciando-se com etanolamina (61 mg, 1 mmol) produziu o composto 56 da tabela 3 (50 mg, 36% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,95 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,30 (t, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,69 (t, 2H), 3,16 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,23 (m, 2H):

15 MS (+ve ESI): 528,5 (M+H)⁺.

Exemplo 57 - Preparação do Composto 57 da Tabela 3 - N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidro-1,1-dimetiletil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida

20 Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 55, porém iniciando-se com 2-amino-2-metil-1-propanol (89 mg, 1 mmol) produziu o composto 57 da tabela 3 (50 mg, 35% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,32 (t, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 1,25 (s, 6H)

25 MS (+ve ESI): 556,5 (M+H)⁺.

Exemplo 58 - Preparação do Composto 58 da Tabela 3 - N-(3,5-difluorofenil)-2-[3-({6-metóxi-7-[3-(4-metilpiperazina-1-il)propóxi]-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il]acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 55, porém

iniciando-se com 1-metilpiperazina (100 mg, 1 mmol) produziu o composto 58 da tabela 3 (60 mg, 41% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,31 (t, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,20-3,95 (m, 8H), 3,44 (t, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,30 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 567,5 (M+H)⁺.

Exemplo 59 - Preparação do Composto 59 da Tabela 3 - N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[etil(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 55, porém iniciando-se com 2-(etilamino)etanol (89 mg, 1 mmol) produziu o composto 59 da tabela 3 (124 mg, 86% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,30 (m, 6H), 2,29 (m, 2H), 1,27 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 556,5 (M+H)⁺.

Exemplo 60 - Preparação do Composto 60 da Tabela 3 - N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 55, porém iniciando-se com 2-(2-hidroxietil)piperidina (129 mg, 1 mmol) produziu o composto 60 da tabela 3 (58 mg, 37% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,95 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,36 (m, 3H), 6,95 (t, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,10-3,70 (m, 7H), 2,25 (m, 2H), 1,80 (m, 6H), 1,50 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 596,6 (M+H)⁺.

Exemplo 61 - Preparação do Composto 61 da Tabela 3 - N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 55, porém iniciando-se com 2-piperazin-1-iletanol (130 mg, 1 mmol) produziu o composto 61 da tabela 3 (80 mg, 52% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,36 (m, 3H), 6,95 (t, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,30-3,90 (m, 14H), 2,30 (m, 2H)

MS (+ve ESI): 597,5 (M+H)⁺.

Exemplo 62 - Preparação do Composto 62 da Tabela 3 - N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 55, porém iniciando-se com 4-(2-hidroxietil)piperidina (129 mg, 1 mmol) produziu o composto 62 da tabela 3 (67 mg, 43% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,45 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,34 (t, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,45 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,40 (t, 2H), 1,90 (m, 4H), 1,62 (d, 2H), 1,36 (m, 3H), 1,15 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 596,6 (M+H)⁺.

Exemplo 63 - Preparação do Composto 63 da Tabela 3 - N-(3,5-difluorofenil)-2-[3-({7-[3-(3-hidroxipiperidin-1-il]propóxi]-6-metoxiquinazolin-4-il}amino)-1H-pirazol-5-il]acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 55, porém iniciando-se com piperidin-3-ol (101 mg, 1 mmol) produziu o composto 63 da tabela 3 (105 mg, rendimento de 71%):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,97 (m, 3H), 6,92 (t, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 2,80-3,60 (m, 6H), 1,70-2,30 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 568,5 (M+H)⁺.

Exemplo 64 - Preparação do Composto 64 da Tabela 3 - N-(3,5-difluoro-

fenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxibutil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 55, porém iniciando-se com 1-aminobutan-2-ol (89 mg, 1 mmol) produziu o composto 64 da tabela 3 (80 mg, 55% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,37 (m, 3H), 6,90 (t, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,70 (m, 1H), 2,80-3,20 (m, 4H), 2,25 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 0,90 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 556,5 (M+H)⁺.

10 Exemplo 65 - Preparação do Composto 65 da Tabela 3 - *N*-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-hidroximetil]piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 55, porém iniciando-se com 4-(hidroximetil)piperidina (115 mg, 1 mmol) produziu o composto 65 da tabela 3 (54 mg, 35% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,37 (m, 3H), 6,92 (t, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,30 (t, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,61 (d, 2H), 3,30 (m, 4H), 3,00 (t, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,90 (d, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,40 (m, 2H):

20 MS (+ve ESI): 582,6 (M+H)⁺.

Exemplo 66 - Preparação do Composto 66 da Tabela 3 - *N*-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida

25 Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 55, porém iniciando-se com 3-amino-2,2-dimetilpropan-1-ol (103 mg, 1 mmol) produziu o composto 66 da tabela 3 (53 mg, rendimento de 36%):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,36 (m, 3H), 6,92 (t, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,30 (t, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,28 (s, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,91 (s, 2H), 2,26 (m, 2H), 0,94 (s, 6H):

MS (+ve ESI): 570,6 (M+H)⁺.

Exemplo 67 - Preparação do Composto 67 da Tabela 3 - *N*-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2*R*)-2(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida

5 Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 55, porém começando-se com D-prolinol (101 mg, 1 mmol) produziu o composto 67 da tabela 3 (83 mg, 56% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,30-7,40 (m, 3H), 6,85-6,95 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,01 (s, 3H),
10 3,86 (s, 2H), 3,72-3,82 (m, 1H), 3,50-3,70 (m, 4H), 3,15-3,30 (m, 2H), 2,25-2,40 (m, 2H), 1,95-2,20 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 1H), 1,70-1,85 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 568,5 (M+H)⁺.

Exemplo 68 - Preparação do Composto 68 da Tabela 3 - *N*-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2*S*)-2(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida

15 Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 55, porém iniciando-se com L-prolinol (101 mg, 1 mmol) produziu o composto 68 da tabela 3 (85 mg, 57% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,30-7,40 (m, 3H), 6,85-6,95 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,01 (s, 3H),
20 3,86 (s, 2H), 3,72-3,82 (m, 1H), 3,50-3,70 (m, 4H), 3,15-3,30 (m, 2H), 2,25-2,40 (m, 2H), 1,95-2,20 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 1H), 1,70-1,85 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 568,5 (M+H)⁺.

Exemplo 69 - Preparação do Composto 69 da Tabela 3 - *N*-(3,5-difluorofenil)-2-(3-{[7-(3-{[(2*S*)-2-hidroxipropil]amino}propóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-5-il)acetamida

25 Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 55, porém iniciando-se com (S)-(+)-1-aminopropan-2-ol (75 mg, 1 mmol) produziu o composto 69 da tabela 3 (67 mg, 48% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,36 (m, 3H), 6,90 (t, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,31 (t, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,95 (m, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,16 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 1,15 (d, 3H):

MS (+ve ESI): 542,5 (M+H)⁺.

Exemplo 70 - Preparação do Composto 70 da Tabela 3 - *N*-(3,5-difluorofenil)-2-(3-{[7-(3-{[(2*R*)-2-hidroxipropil]amino}propóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-5-il)acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 55, porém iniciando-se com (R)-(-)-1-aminopropan-2-ol (75 mg, 1 mmol) produziu o composto 70 da tabela 3 (52 mg, 37% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,36 (m, 3H), 6,91 (t, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,29 (t, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,95 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 1,15 (d, 3H):

MS (+ve ESI): 542,5 (M+H)⁺.

Exemplo 71 - Preparação do Composto 71 da Tabela 3 - *N*-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(3*S*)-3-hidroxipirrolidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 55, porém iniciando-se com (S)-(-)-3-hidroxipirrolidina (87 mg, 1 mmol) produziu o composto 71 da tabela 3 (76 mg, 53% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,34 (m, 3H), 6,91 (t, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,00-3,80 (m, 6H), 2,25 (m, 2H), 1,95 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 554,5 (M+H)⁺.

Exemplo 72 - Preparação do Composto 72 da Tabela 3 - *N*-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2*R*)-3-hidroxipirrolidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 55, porém iniciando-se com (R)-(+)-3-hidroxi-pirrolidina (87 mg, 1 mmol) produziu o composto 72 da tabela 3 (76 mg, 53% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,35 (m, 3H), 6,90 (t, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,00-3,80 (m, 6H), 2,25 (m, 2H), 1,95 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 554,5 (M+H)⁺.

Exemplo 73 - Preparação do Composto 73 da Tabela 3 - N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2(hidroxietil)(isobutil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida

2-(3-{[7-(3-cloropropóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)-N-(3,5-difluorofenil)acetamida (2 g, 4 mmoles) em 1-metil-2-pirrolidinona (20 ml) foi reagida com iodeto de potássio (1,33 g, 8 mmoles) e 2-(isobutilamino)etanol (1,88 g, 16 mmoles) sob argônio, a 60 °C por 8 horas. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica, eluindo com diclorometano: metanol (95:5), depois diclorometano.- amônia metanólica (95:5), para produzir o composto 73 da tabela 3 (1,05 g, rendimento de 45%):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,95 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,82 (t, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,17-2,98 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 1,01 (d, 6H):

MS (+ve ESI): 584,3 (M+H)⁺.

Exemplo 74 - Preparação do Composto 74 da Tabela 3 - N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(propil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 73, porém iniciando-se com 2-(propilamino)etanol (1,83 ml, 16 mmoles) produziu o composto 74 da tabela 3 (900 mg, 39% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆): 10,63 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,94 (t, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,35 (br s, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,46 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 0,83 (t, 3H):

5 MS (+ve ESI): 570,3 (M+H)⁺.

Exemplo 75 - Preparação do Composto 75 da Tabela 3 - 2-{3-[(7-{3-[alil(2-hidroxi)etil]amino}propóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3,5-difluorofenil)acetamida

10 Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 73, porém iniciando-se com 2-(alilamino)etanol (101 mg, 1 mmol) em dimetilacetamida (1,4 ml) a 110 °C por 2,5 horas, produziu o composto 75 da tabela 3 (52 mg, 33% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,90-6,10 (m, 1H), 5,50-15 5,75 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,86-4,00 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,79 (m, 2H), 3,20-3,40 (m, 4H), 2,20-2,40 (m, 2H)

MS (+ve ESI): 568,2 (M+H)⁺.

20 Exemplo 76 - Preparação do Composto 76 da Tabela 3 - N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxi)etil](prop-2-in-1-il)amino}propóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 73, porém iniciando-se com 2-(prop-2-in-1-ilamino)etanol (99 mg, 1 mmol) e aquecendo-se a 105 °C por 12 horas, produziu o composto 76 da tabela 3 (50 mg, 31% de rendimento):

25 ¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,95 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,29 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 3,89 (m, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 2,30 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 566,2 (M+H)⁺.

Exemplo 77 - Preparação do Composto 77 da Tabela 3 - *N*-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietyl)(isopropil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 73, porém iniciando-se com 2-(isopropilamino)etanol (130 mg, 1 mmol) e aquecendo-se a 105 °C por 12 horas e a 125 °C por 8 horas, produziu o composto 77 da tabela 3 (40 mg, 25% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,30-7,40 (m, 3H), 6,89 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,35 (m, 4H), 3,18 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 1,30 (m, 6H):

MS (+ve ESI): 570,3 (M+H)⁺.

Exemplo 78 - Preparação do Composto 78 da Tabela 3 - *N*-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2,2-dimetilpropil)(2-hidroxietyl)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 73, porém iniciando-se com 2-((2,2-dimetilpropil)amino)etanol (131 mg, 1 mmol) e aquecendo-se a 130 °C por 2 horas, produziu o composto 78 da tabela 3 (42 mg, 25% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,95 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,30-7,40 (m, 3H), 6,88 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,78-3,85 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,30 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 598,2 (M+H)⁺.

Exemplo 79 - Preparação do Composto 79 da Tabela 3 - 2-{3-[(7-{3-[ciclobutil(2-hidroxietyl)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}-*N*-(3,5-difluorofenil)acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 73, porém iniciando-se com 2-(ciclobutilamino)etanol (115 mg, 1 mmol) e aquecendo-se a 80 °C por 6 horas na presença de iodeto de potássio (93 mg, 0,56 mmol),

produziu o composto 79 da tabela 3 (33 mg, 20% de rendimento)

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,95 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,29 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,87-3,99 (m, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,20 (m, 4H), 1,85 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 582,3 (M+H)⁺.

Exemplo 80 - Preparação do Composto 80 da Tabela 3 - 2-{3-[(7-{3-[ciclopropilmetil(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3,5-difluorofenil)acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 79, porém começando-se com 2((ciclopropilmetil)amino)etanol (115 mg, 1 mmol), produziu o composto 80 da tabela 3 (33 mg, 20% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,95 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,20-3,45 (m, 4H), 3,15 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,12 (m, 1H), 0,68 (m, 2H), 0,42 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 582,3 (M+H)⁺.

Exemplo 81 - Preparação do Composto 81 da Tabela 3 - N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 73, porém iniciando-se com L-prolinol (1,3 ml, 13,17 mmoles) e 2-(3-{[7-(3-cloropropóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)-N-(2,3-difluorofenil)acetamida (1,63 g, 3,24 mmoles), produziu o composto 81 da tabela 3 (1,64 g, 89% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,19 (t, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,31 (t, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 3,77 (q, 1H), 3,64 (m, 4H), 3,22 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,78 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 568,3 (M+H)⁺.

Exemplo 82 - Preparação do Composto 82 da Tabela 3 - N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2,2-dimetilpropil)(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida

5 Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 81, porém iniciando-se com 2-((2,2-dimetilpropil)amino)etanol (131 mg, 1 mmol) em dimetilacetamida a 70 °C por 10 horas, produziu o composto 82 da tabela 3 (64 mg, 33% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,31 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,3 (m, 2H), 3,22 (d, 1H), 3,15 (d, 1H), 3,13 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 1,09 (s, 9H):

MS (+ve ESI): 598,3 (M+H)⁺.

15 Exemplo 83 - Preparação do Composto 83 da Tabela 3 - N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(propil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida

20 Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 81, porém iniciando-se com 2-(propilamino)etanol (700 mg, 68 mmol) e aquecendo-se a 85 °C por 5 horas, produziu o composto 83 da tabela 3 como um sólido branco amarelado (650 mg, 67% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,18-7,22 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,30-3,45 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,15-3,20 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 0,95 (t, 3H):

25 MS (+ve ESI): 570,3 (M+H)⁺.

Exemplo 84 - Preparação do Composto 84 da Tabela 3 - N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(isobutil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 81, porém

iniciando-se com 2-(isobutilamino)etanol (936 mg, 80 mmoles) e aquecendo-se a 90 °C por 3,5 horas, produziu o composto 84 da tabela 3 como um sólido branco amarelado (810 mg, 69% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,31 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 1,01 (d, 6H):

MS (+ve ESI): 584,3 (M+H)⁺.

Exemplo 85 - Preparação do Composto 85 da Tabela 3 - 2-{3-[(7-{3-[ciclobutil(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(2,3-difluorofenil)acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 81, porém iniciando-se com 2-(ciclobutilamino)etanol (117 mg, 1 mmol) e iodeto de potássio (103 mg, 0,62 mmol) em dimetilacetamida (2 ml) a 95 °C por 4 horas sob argônio, produziu o composto 85 da tabela 3 (97 mg, 56% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,92 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,15-7,20 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,98 (m, 3H), 3,68-3,80 (m, 2H), 3,20-3,30 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,22 (m, 4H), 1,65-1,82 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 582,2 (M+H)⁺.

Exemplo 86 - Preparação do Composto 86 da Tabela 3 - 2-{3-[(7-{3-[ciclopentil(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(2,3-difluorofenil)acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 85, porém iniciando-se com 2-(ciclopentilamino)etanol (129 mg, 1 mmol), produziu o composto 86 da tabela 3 (86 mg, 48% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,93 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 4,29 (m, 2H), 3,98 (s, 3H),

3,93 (s, 2H), 3,78 (m, 3H), 3,37 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,74 (m, 4H), 1,72 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 596,2 (M+H)⁺.

Exemplo 87 - Preparação do Composto 87 da Tabela 3 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2*R*)-(2-hidroximetil)pirrolidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 81, porém iniciando-se com (2*R*)pirrolidin-2-ilmetanol (101 mg, 1 mmol), produziu o composto 87 da tabela 3 (134 mg, 79% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,95 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 3,70-3,85 (m, 1H), 3,52-3,70 (m, 4H), 3,15-3,30 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,75-2,20 (m, 4H):

MS (+ve ESI): 568,2 (M+H)⁺.

Exemplo 88 - Preparação do Composto 88 da Tabela 3 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(prop-2-in-1-il)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 81, porém iniciando-se com 2-(prop-2-in-1-ilamino)etanol (99 mg, 1 mmol), produziu o composto 88 da tabela 3 (128 mg, rendimento de 75%):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,95 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 4,30 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,30 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 566,2 (M+H)⁺.

Exemplo 89 - Preparação do Composto 89 da Tabela 3 - 2-{3-[(7-{3-[ciclopropilmetil](2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 81, mas

iniciando-se com 2-(ciclopropilmetil)amino)etanol (115 mg, 1 mmol), produziu o composto 89 da tabela 3 (6 mg, 3% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆): 10,23 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,45 (m, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,58 (t, 2H), 2,35 (d, 2H), 1,90 (m, 2H), 0,83 (m, 1H), 0,41 (m, 2H), 0,08 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 582,2 (M+H)⁺.

Exemplo 90 - Preparação do Composto 90 da Tabela 3 - 2-{3-[(7-{3-[ciclobutilmetil](2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)-amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(2,3-difluorofenil)acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 81, porém iniciando-se com 2-((ciclobutilmetil)amino)etanol (129 mg, 1 mmol) produziu o composto 90 da tabela 3 (134 mg, 75% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆): 8,49 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,70-7,78 (m, 1H), 7,15-7,30 (m, 3H), 6,75 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,60-3,80 (m, 2H), 3,00-3,40 (m, 4H), 2,50-2,80 (m, 4H), 1,61-2,40 (m, 7H):

MS (+ve ESI): 596,2 (M+H)⁺.

Exemplo 91 - Preparação do Composto 91 da Tabela 3 - N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2,2-dimetoxietil)(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 81, porém iniciando-se com 2-((2,2-dimetoxietil)amino)etanol (149 mg, 1 mmol), produziu o composto 91 da tabela 3 (94 mg, 51% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,95 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,70-7,80 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,85 (t, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,30-3,55 (m, 10H), 2,30 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 616,2 (M+H)⁺.

Exemplo 92 - Preparação do Composto 92 da Tabela 3 - N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(2-hidroxietil)(piperidin-1-il)]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida

5 Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 81, porém iniciando-se com 4-(2-hidroxietil)piperidina (129 mg, 1 mmol), produziu o composto 92 da tabela 3 (113 mg, 63% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,94 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,10-7,20 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 3,99 (s, 10 3H), 3,93 (s, 2H), 3,56 (d, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,75-1,95 (m, 2H), 1,60-1,75 (m, 1H), 1,30-1,45 (m, 4H):

MS (+ve ESI): 596,2 (M+H)⁺.

Exemplo 93 - Preparação do Composto 93 da Tabela 3 - N-(2,3-difluorofenil)-2-[3-({7-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il} amino)-1H-pirazol-5-il]acetamida

15 Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 81, porém iniciando-se com piperidin-4-ol (101 mg, 1 mmol), produziu o composto 93 da tabela 3 (146 mg, 86% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,95 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 20 3,94 (s, 2H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,55-3,70 (m, 2H), 3,35-3,45 (m, 1H), 3,25-3,35 (m, 2H), 2,95-3,10 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 1,95-2,05 (m, 1H), 1,75-1,95 (m, 2H), 1,55-1,70 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 568,2 (M+H)⁺.

25 Exemplo 94 - Preparação do Composto 94 da Tabela 3 - N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(2-hidroxietil)(piperazin-1-il)]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 81, porém iniciando-se com 2-piperazin-1-iletanol (130 mg, 1 mmol), produziu o

composto 94 da tabela 3 (52 mg, 29% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,95 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,33 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,45-3,78 (m, 8H), 3,44 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,30 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 597,2 (M+H)⁺.

Exemplo 95 - Preparação do Composto 95 da Tabela 3 - N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(2-metoxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 81, porém partindo-se com o 2-((2-metoxietil)amino)etanol (119 mg, 1 mmol), produziu o composto 95 da tabela 3 (124 mg, 71% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,97 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,31 (t, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,45 (m, 4H), 3,36 (m, 5H), 2,31 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 586,2 (M+H)⁺.

Exemplo 96 - Preparação do Composto 96 da Tabela 3 - 2-{3-[(7-{3-[alil(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(2,3-difluorofenil)acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 81, porém iniciando-se com 2-(alilamino)etanol (101 mg, 1 mmol), produziu o composto 96 da tabela 3 (99 mg, 58% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,97 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,01 (m, 1H), 5,60 (m, 2H), 4,31 (t, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,94 (m, 4H), 3,82 (t, 2H), 3,35 (m, 4H), 2,34 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 568,2 (M+H)⁺.

Exemplo 97 - Preparação do Composto 97 da Tabela 3 - N-(2,3-difluoro-

fenil)-2-{3-[(7-{3-[(1,3-dioxolan-2-ilmetil)(2-hidroxietyl)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 81, porém iniciando-se com 2-((1,3-dioxolan-2-ilmetil)amino)etanol (147 mg, 1 mmol) produziu o composto 97 da tabela 3 (126 mg, 68% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,94 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,01 (m, 5H), 3,99 (s, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,45 (m, 6H), 2,30 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 614,2 (M+H)⁺.

Exemplo 98 - Preparação do Composto 98 da Tabela 3 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[etil(2-hidroxietyl)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 81, porém iniciando-se com 2-(etilamino)etanol (89 mg, 1 mmol), produziu o composto 98 da tabela 3 (94 mg, 56% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,94 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 4,31 (m, 2H); 3,99 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,30 (m, 6H), 2,26 (m, 2H), 1,25 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 556,2 (M+H)⁺.

Exemplo 99 - Preparação do Composto 99 da Tabela 3 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietyl)(isopropil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 81, porém iniciando-se com 2-(isopropilamino)etanol (103 mg, 1 mmol), produziu o composto 99 da tabela 3 (84 mg, rendimento de 49%):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,97 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 4,34 (t, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 3,81 (m, 3H), 3,40 (m, 3H), 3,20 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 1,33 (m,

6H):

MS (+ve ESI): 570,2 (M+H)⁺.

Exemplo 100 - Preparação do Composto 100 da Tabela 3 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 81, porém iniciando-se com 2-amino-2-metilpropan-1-ol (101 mg, 1 mmol), produziu o composto 100 da tabela 3 (165 mg, 99% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆): 8,48 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,22 (m, 4H), 4,25 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,16 (s, 6H):

MS (+ve ESI): 556,2 (M+H)⁺.

Exemplo 101 - Preparação do Composto 101 da Tabela 3 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{[(2*R*)-1-(2-hidroxietil)pirrolidin-2-il]metóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 54, porém iniciando-se com 2-{3-[(7-{[(2*R*)-1-(2-*terc*-butoxietil)pirrolidin-2-il]metóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}-*N*-(2,3-difluorofenil)-acetamida (67 mg, 0,11 mmol), produziu o composto 101 da tabela 3 (36 mg, 59% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,98 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,96 (s, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 2,34 (m, 1H), 2,11 (m, 2H), 1,91 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 554,1 (M+H)⁺.

O 2-{3-[(7-{[(2*R*)-1-(2-*terc*-butoxietil)pirrolidin-2-il]metóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}-*N*-(2,3-difluorofenil)-acetamida usado como material de partida foi obtido como segue:

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 5, porém

iniciando-se com o ácido (3-[(7-[(2*R*)-1-(2-*terc*-butoxietil)pirrolidin-2-il]-metóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il]acético (240 mg, 0,48 mmol), produziu 2-{3-[(7-[(2*R*)-1-(2-*terc*-butoxietil)pirrolidin-2-il]metóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida (72 mg, 25% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO *d*₆, TFA): 8,98 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 3,72 (m, 4H), 3,40 (m, 2H), 2,34 (m, 1H), 2,11 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,20 (s, 9H):

MS (+ve ESI): 610,2 (M+H)⁺.

Exemplo 102 - Preparação do Composto 102 da Tabela 3 - *N*-(3-clorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2*S*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 7, porém iniciando-se com 2-(5-((7-(3-cloropropóxi)-6-metóxi-quinazolin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-3-il)-*N*-(3-clorofenil)acetamida (100 mg, 0,2 mmol) e L-prolinol (71 mg, 0,7 mmol), produziu o composto 102 da tabela 3 (73 mg, 64% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO *d*₆, TFA): 8,95 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,40-7,50 (m, 1H), 7,30-7,40 (m, 2H), 7,10-7,15 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,47-3,70 (m, 4H), 3,12-3,35 (m, 2H), 2,20-2,40 (m, 2H), 1,97-2,20 (m, 2H), 1,85-1,97 (m, 1H), 1,70-1,85 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 566,5 (M+H)⁺.

Exemplo 103 - Preparação do Composto 103 da Tabela 3 - *N*-(3-clorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 102, porém iniciando-se com D-prolinol (71 mg, 0,7 mmol), produziu o composto 103 da

tabela 3 (75 mg, 66% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TTA): 8,94 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,20 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,95 (m, 4H):

MS (+ve ESI): 566,5 (M+H)⁺.

Exemplo 104 - Preparação do Composto 104 da Tabela 3 - N-(3-clorofenil)-2-[3-({7-[3-(3-hidroxipiperidin-1-il)propóxi]-6-metoxiquinazolin-4-il} amino)-1H-pirazol-5-il]acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 102, porém iniciando-se com piperidin-3-ol (71 mg, 0,7 mmol), produziu o composto 104 da tabela 3 (82 mg, 72% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,94 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,28 (m, 2H), 4,09 (m, 0,5H), 3,99 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,70 (m, 0,5H), 2,60-3,55 (m, 6H), 1,15-3,40 (m, 6H)

MS (+ve ESI): 566,5 (M+H)⁺.

Exemplo 105 - Preparação do Composto 105 da Tabela 3 - N-(3-clorofenil)-2-{3-[(7-(3-[etil(2-hidroxietil)amino]propóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 102, porém iniciando-se com 2-(etilamino)etanol (78 mg, 0,87 mmol), produziu o composto 105 da tabela 3 (72 mg, rendimento de 52%):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,95 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,45-7,52 (m, 1H), 7,25-7,30 (m, 2H), 7,08-7,15 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,29 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,70-3,82 (m, 2H), 3,20-3,45 (m, 6H), 2,20-2,35 (m, 2H), 1,26 (t, 3H)

MS (+ve ESI): 554,5 (M+H)⁺.

Exemplo 106 - Preparação do Composto 106 da Tabela 4 - 2-{3-[(7-{3-[4-

(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}-*N*-(3-metoxifenil)acetamida

O ácido {3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il)acético (118 mg, 0,25 mmol) em dimetilformamida (1,2 ml) foi reagido com 3-metoxianilina (46 mg, 0,37 mmol) na presença de cloridreto de 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida (81 mg, 0,42 mmol), 2-hidroxipiridin-1-óxido (42 mg, 0,37 mmol) a 55 °C por 2 horas. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado por LCMS preparativa para produzir o composto 106 da tabela 4 (50 mg, 35% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,66 (m, 1H), 4,30 (t, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,60 (d, 2H), 3,30 (m, 4H), 2,98 (t, 2H), 2,28 (m, 2H), 1,87 (d, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,44 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 576,6 (M+H)⁺.

O ácido {3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acético usado como material de partida foi obtido como segue::

Ácido (3-{[7-(3-cloropropóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-5-il)acético (7,83 g, 20 mmoles) em dimetilacetamida (30 ml) foi reagido com 4-(hidroximetil)piperidina (8,05 g, 70 mmoles) a 100 °C por 2 horas. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi triturado com a mistura de diclorometano: acetato de etila (1:1). A pasta foi recuperada e dissolvida em a mistura de diclorometano: metanol. HCl etanólico (7,0 N) (10 ml, 70 mmoles) foi adicionado à mistura e os solventes foram evaporados. Metanol (200 ml) foi adicionado ao sólido e a mistura foi agitada por 0,5 hora. A mistura de reação foi reduzida em volume e diclorometano foi adicionado. O sólido resultante foi recuperado por filtração e secado para produzir o ácido {3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-

metoxiquinazolin-4-il)-amino]-1*H*-pirazol-5-il}acético (6,5 g, 60% de rendimento) como um sólido amarelo:

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 3,59 (d, 2H), 3,24-3,30 (m, 4H), 2,97 (t, 2H), 2,35 (m, 2H), 1,86-1,91 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,47 (m, 2H).

Exemplo 107 - Preparação do Composto 107 da Tabela 4 - 2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}-*N*-fenilacetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 106, porém iniciando-se com anilina (35 mg, 0,37 mmol), produziu o composto 107 da tabela 4 (106 mg, 75% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,94 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,31 (t, 3H), 7,05 (t, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,27 (t, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,60 (d, 2H), 3,30 (m, 4H), 2,97 (t, 2H), 2,27 (m, 2H), 1,89 (d, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,44 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 546,5 (M+H)⁺.

Exemplo 108 - Preparação do Composto 108 da Tabela 4 - *N*-(4-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 106, porém iniciando-se com 4-fluoranilina (42 mg, 0,37 mmol), produziu o composto 108 da tabela 4 (127 mg, 88% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,94 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,14 (t, 2H), 6,82 (s, 1H), 4,27 (t, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,60 (d, 2H), 3,30 (m, 4H), 2,97 (t, 2H), 2,27 (m, 2H), 1,89 (d, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,44 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 564,5 (M+H)⁺.

Exemplo 109 - Preparação do Composto 109 da Tabela 4 - *N*-(3,5-

diclorofenil)-2-{3-[(7-(3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 106, porém iniciando-se com 3,5-dicloroanilina (62 mg, 0,37 mmol), produziu o composto 109 da tabela 4 (46 mg, rendimento de 28%):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,95 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,27 (t, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,60 (d, 2H), 3,30 (m, 4H), 2,97 (t, 2H), 2,27 (m, 2H), 1,89 (d, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,44 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 614,4 (M+H)⁺.

Exemplo 110 - Preparação do Composto 110 da Tabela 4 - *N*-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 106, porém iniciando-se com 5-cloro-2-metoxianilina (60 mg, 0,37 mmol), produziu o composto 110 da tabela 4 (65 mg, 41% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,95 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 4,27 (t, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,60 (d, 2H), 3,30 (m, 4H), 2,97 (t, 2H), 2,27 (m, 2H), 1,69 (d, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,44 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 610,5 (M+H)⁺.

Exemplo 111 - Preparação do Composto 111 da Tabela 4 - 2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}-*N*-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 106, porém iniciando-se com 3-trifluorometilanilina (61 mg, 0,37 mmol), produziu o composto 111 da tabela 4 (75 mg, 47% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,95 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,29

(t, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 3,60 (d, 2H), 3,30 (m, 4H), 2,97 (t, 2H), 2,27 (m, 2H), 1,89 (d, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,44 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 614,5 (M+H)⁺.

Exemplo 112 - Preparação do Composto 112 da Tabela 4 - 2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3-hidroxifenil)acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 106, porém iniciando-se com 3-hidroxianilina (41 mg, 0,37 mmol), produziu o composto 112 da tabela 4 (118 mg, 82% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,95 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,45 (d, 1H), 4,28 (t, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,58 (d, 2H), 3,30 (m, 4H), 2,97 (t, 2H), 2,27 (m, 2H), 1,89 (d, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,44 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 562,5 (M+H)⁺.

Exemplo 113 - Preparação do Composto 113 da Tabela 4 - 2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3-nitrofenil)acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 106, porém iniciando-se com 3-nitroanilina (52 mg, 0,37 mmol), produziu o composto 113 da tabela 4 (62 mg, 40% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,95 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,62 (t, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,29 (t, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,58 (d, 2H), 3,30 (d, 2H), 2,97 (t, 2H), 2,27 (m, 2H), 1,89 (d, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,44 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 591,5 (M+H)⁺.

Exemplo 114 - Preparação do Composto 114 da Tabela 4 - 2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-1H-indazol-5-ilacetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 106, porém

iniciando-se com 1H-indazol-5-amina (51 mg, 0,37 mmol), produziu o composto 114 da tabela 4 (95 mg, 63% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,94 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,28 (t, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,60 (d, 2H), 3,30 (m, 4H), 2,97 (t, 2H), 2,27 (m, 2H), 1,89 (d, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,44 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 586,5 (M+H)⁺.

Exemplo 115 - Preparação do Composto 115 da Tabela 4 - N-(-bromo-2-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 106, porém iniciando-se com 4-bromo-2-fluoroanilina (72 mg, 0,37 mmol), produziu o composto 115 da tabela 4 (28 mg, 16% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,94 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,28 (t, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 3,60 (d, 2H), 3,30 (m, 4H), 2,97 (t, 2H), 2,27 (m, 2H), 1,89 (d, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,44 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 644,4 (M+H)⁺.

Exemplo 116 - Preparação do Composto 116 da Tabela 4 - N-(5-clorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 106, porém iniciando-se com 3-cloroanilina (48 mg, 0,37 mmol), produziu o composto 116 da tabela 4 (96 mg, 64% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,95 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,28 (t, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,60 (d, 2H), 3,30 (m, 4H), 2,97 (t, 2H), 2,27 (m, 2H), 1,89 (d, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,44 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 580,5 (M+H)⁺.

Exemplo 117 - Preparação do Composto 117 da Tabela 4 - *N*-(5-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 106, porém iniciando-se com 2-fluoroanilina (42 mg, 0,37 mmol), produziu o composto 117 da tabela 4 (74 mg, 50% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,95 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 4,28 (t, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 3,60 (d, 2H), 3,30 (m, 4H), 2,97 (t, 2H), 2,27 (m, 2H), 1,89 (d, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,44 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 564,5 (M+H)⁺.

Exemplo 118 - Preparação do Composto 118 da Tabela 4 - *N*-(3,5-dimetoxifenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 106, porém iniciando-se com 3,5-dimetoxianilina (58 mg, 0,37 mmol), produziu o composto 118 da tabela 4 (89 mg, 57% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,95 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,89 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,24 (m, 1H), 4,29 (t, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,60 (m, 2H), 3,30 (m, 4H), 3,00 (t, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,40 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 606,5 (M+H)⁺.

Exemplo 119 - Preparação do Composto 119 da Tabela 4 - 2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}-*N*-(5-metilpiridin-2-il)acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 106, porém iniciando-se com 2-amino-5-picolina (41 mg, 0,37 mmol), produziu o composto 119 da tabela 4 (89 mg, rendimento de 62%):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,94 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,26 (s,

1H), 8,05 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,29 (t, 2H), 4,00 (m, 5H), 3,60 (d, 2H), 3,30 (m, 4H), 3,00 (t, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,40 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 561,6 (M+H)⁺.

5 Exemplo 120 - Preparação do Composto 120 da Tabela 4 - *N*-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida

10 Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 81, porém iniciando-se com 4-(hidroximetil)piperidina (115 mg, 1 mmol), produziu o composto 120 da tabela 4 (138 mg, 79% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,95 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 4,29 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 3,60 (d, 2H), 3,30 (m, 4H), 3,00 (t, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,40 (m, 2H):

15 MS (+ve ESI): 582,2 (M+H)⁺.

Exemplo 121 - Preparação do Composto 121 da Tabela 4 - *N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida

20 Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 106, porém iniciando-se com 3-cloro-2-fluoroanilina (55 mg, 0,37 mmol), produziu o composto 121 da tabela 4 (16 mg, 9% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,95 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,29 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 3,59 (d, 2H), 3,30 (m, 4H), 2,97 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,86 (m, 25 2H), 1,68 (m, 1H), 1,40 (m, 2H)

MS (+ve ESI): 598,5 (M+H)⁺.

Exemplo 122 - Preparação do Composto 122 da Tabela 4 - *N*-(2,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 106, porém iniciando-se com 2,5-difluoroanilina (49 mg, 0,37 mmol), produziu o composto 122 da tabela 4 (15 mg, 8% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,94 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,25-7,40 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,95 (m, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 3,59 (d, 2H), 3,30 (m, 4H), 2,97 (t, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,43 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 582,5 (M+H)⁺.

Exemplo 123 - Preparação do Composto 123 da Tabela 4 - N-(2-fluoro-5-trifluorometil)fenil]-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 106, porém iniciando-se com 2-fluoro-5-trifluorometilanilina (68 mg, 0,37 mmol), produziu o composto 123 da tabela 4 (6 mg, 1% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,94 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,20-3,35 (m, 4H), 2,98 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,42 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 632,5 (M+H)⁺.

Exemplo 124 - Preparação do Composto 124 da Tabela 4 - N-(3,4-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 106, porém iniciando-se com 3,4-difluoroanilina (49 mg, 0,37 mmol), produziu o composto 124 da tabela 4 (85 mg, 56% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,95 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,60 (d, 2H), 3,30 (m, 4H), 2,98 (t, 2H), 2,31 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,44 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 582,5 (M+H)⁺.

Exemplo 125 - Preparação do Composto 125 da Tabela 4 - N-(2,4-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida

5 Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 106, porém iniciando-se com 2,4-difluoroanilina (49 mg, 0,37 mmol), produziu o composto 125 da tabela 4 (62 mg, 41% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,30 (m, 2H),
10 4,00 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 3,61 (d, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,31 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,42 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 582,5 (M+H)⁺.

Exemplo 126 - Preparação do Composto 126 da Tabela 4 - N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida

15 Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 106, porém iniciando-se com 3-cloro-4-fluoroanilina (55 mg, 0,37 mmol), produziu o composto 126 da tabela 4 (84 mg, 54% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,95 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,30 (m, 2H),
20 4,00 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,61 (d, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 2,98 (t, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,45 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 598,5 (M+H)⁺.

Exemplo 127 - Preparação do Composto 127 da Tabela 4 - N-[2-(difluorometóxi)fenil]-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida

25 Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 106, porém iniciando-se com 2-difluorometoxianilina (60 mg, 0,37 mmol), produziu o composto 127 da tabela 4 (49 mg, 30% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,93 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,10-7,30 (m, 3H), 6,84 (s, 1H), 4,3 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 3,59 (d, 2H), 3,20-3,30 (m, 4H), 2,97 (t, 2H), 2,26 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,42 (m, 2H):

5 MS (+ve ESI): 612,5 (M+H)⁺.

Exemplo 128 - Preparação do Composto 128 da Tabela 4 - N-(3-cianofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida

10 Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 106, porém iniciando-se com 3-cianoanilina (45 mg, 0,37 mmol), produziu o composto 128 da tabela 4 (65 mg, 43% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,93 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,28 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,59 (d, 2H), 3,20-3,35 (m, 4H), 2,96 (t, 2H), 2,30 (m, 15 2H), 1,88 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,44 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 571,6 (M+H)⁺.

Exemplo 129 - Preparação do Composto 129 da Tabela 4 - N-(3-bromofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida

20 Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 106, porém iniciando-se com 3-bromoanilina (65 mg, 0,37 mmol), produziu o composto 129 da tabela 4 (62 mg, 32% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,95 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,26-7,31 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,29 (m, 2H), 25 4,00 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,20-3,35 (m, 4H), 2,98 (t, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,44 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 626,4 (M+H)⁺.

Exemplo 130 - Preparação do Composto 130 da Tabela 5 - N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[etil(2-hidroxietil)amino]propóxi}quinazolin-4-

il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida

2-(3-{[7-(3-cloropropóxi)quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida (300 mg, 0,634 mmol), iodeto de potássio (210 mg, 1,27 mmol), dimetilamina (2 ml) e 2-(etilamino)etanol (226 mg, 2,54 mmoles) foram combinados e aquecidos a 50 °C por 72 horas. A reação foi diluída com diclorometano (20 ml) e carregada em uma coluna biotage de sílica 40S. A eluição com diclorometano seguida por uma polaridade aumentada para diclorometano: metanol (9:1), depois diclorometano: metanol: amônia (9:1:0,8) produziu o composto 130 da tabela 5 como um sólido cor de rosa pálida (181 mg, 54% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO *d*₆): 12,35 (s, 1H), 10,25 (s, 2H), 8,52 (s, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,16 (m, 4H), 6,78 (s, 1H), 4,33 (t, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,43 (m, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,49 (m, 4H), 1,88 (m, 2H), 0,96 (t, 3H):

MS (-ve ESI): 524 (M-H)⁻,

MS (+ve ESI): 526 (M+H)⁺.

O 2-(3-{[7-(3-cloropropóxi)quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida, usado como o material de partida, foi obtido como segue:

a) o ácido 2-amino-4-fluorobenzóico (15 g, 96 mmoles) foi dissolvido em 2-metoxietanol (97 ml). Acetato de formamidina (20,13 g, 193,4 mmoles) foi adicionado e a mistura foi aquecida até refluxo por 18 horas. A reação foi esfriada, concentrada e o resíduo foi agitado em hidróxido de amônio aquoso (0,01 N, 250 ml) por 1 hora. A suspensão foi filtrada, lavada com água e secada através de pentóxido de fósforo para produzir 7-fluoroquinazolin-4(3H)-ona como um sólido branco amarelado (10,35 g, rendimento de 65%):

¹H-RMN (DMSO *d*₆): 12,32 (br s, 1H), 8,19 (dd, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,39 (m, 1H):

MS (-ve ESI): 163 (M-H)⁻,

MS (+ve ESI): 165 (M+H)⁺.

b) Hidreto de sódio (14,6 g, 365 mmoles) foi adicionado a 0 °C a uma solução de 1,3-propanodiol (27,8 g, 365 mmoles) em dimetilformamida (70 ml). 7-fluoroquinazolin-4(3H)-ona (10 g, 60,9 mmoles) foi adicionada às porções e a mistura de reação foi aquecida a 60 °C, depois a 110 °C por 3 horas. A reação foi esfriada a 0 °C, extinta com água (280 ml) e ajustada a pH 5,9. A suspensão resultante foi filtrada, lavada com água, depois com éter e secada através de pentóxido de fósforo para produzir 7-(3-hidroxipropóxi)quinazolin-4(3H)-ona como um pó branco (12,41 g, 92% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆): 11,90 (br s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,10 (m, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,58 (t, 2H), 1,92 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 221 (M+H)⁺.

c) 7-(3-hidroxipropóxi)quinazolin-4(3H)-ona (10,5 g, 47,7 mmoles) e cloreto de tionila (100 ml, 137 mmoles) foram combinados. Dimetilformamida (1 ml) foi adicionada e a mistura de reação foi aquecida a 85 °C por uma hora. A mistura foi esfriada até temperatura ambiente, diluída com tolueno e evaporada em até a secura. Isto foi repetido até que todo o cloreto de tionila fosse removido. O resíduo foi dissolvido em diclorometano e lavado com uma solução de bicarbonato de sódio saturada. A camada aquosa foi extraída com diclorometano. Os orgânicos foram combinados, secados (sulfato de magnésio) e concentrados, para deixar um sólido amarelo. A trituração com éter removeu uma impureza menos solúvel e o filtrado de éter foi concentrado para deixar 4-cloro-7-(3-cloropropóxi)quinazolina como um sólido branco amarelado (8,5 g, 70% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆): 13,25 (br s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,17 (m, 2H), 4,21 (t, 2H), 3,83 (t, 2H), 2,23 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 257, 259 (M+H)⁺.

d) 4-cloro-7-(3-cloropropóxi)quinazolina (2,5 g, 9,72 mmoles)

e ácido (3-amino-1*H*-pirazol-5-il)acético (1,37 g, 9,72 mmol) foram combinados em dimetilformamida (25 ml). Uma solução de HCl 4M em dioxano (1,25 ml, 4,8 mmoles) foi adicionada e a reação foi aquecida a 90 °C por 40 minutos. A solução foi esfriada até temperatura ambiente, diluída com
 5 água (250 ml) e filtrada através de celita. A solução acídica foi basificada até pH 4,9 e o pó amarelo foi filtrado. (Em pH 3, um sólido vermelho se precipitou, o qual foi isolado, colocado em suspensão em água e basificado a pH 12. O ajuste cuidadoso de volta ao pH 4,8 resultou na precipitação do pó amarelo, que foi combinado com o primeiro grupo). O sólido foi lavado com
 10 éter dietílico e secado através de pentóxido de fósforo, para produzir o ácido (3-{[7-(3-cloropropóxi)quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-5-il)acético como um sólido laranja pálido (2,88 g, 82% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO *d*₆): 12,60 (br s, 2H), 10,78 (br s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,28 (t, 2H),
 15 3,83 (t, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,24 (m, 2H):

MS (-ve ESI): 360, 362 (M-H)⁻,

MS (+ve ESI): 362, 364 (M+H)⁺.

e) 2,3-difluoroanilina (1,15 g, 8,95 mmoles) foi adicionado a uma suspensão de ácido (3-{[7-(3-cloropropóxi)quinazolin-4-il]amino}-1*H*-
 20 pirazol-5-il)-acético (2,70 g, 7,46 mmoles) em piridina (30 ml) e a reação foi esfriada a 0 °C. Oxicloreto de fósforo (1,14 g, 7,46 mmoles) foi adicionado às gotas e a reação foi agitada a 0 °C por 1 hora. A reação foi aquecida até temperatura ambiente e mais oxicloreto de fósforo (0,5 ml) foi adicionado. A reação foi agitada por 4,5 horas. A mistura de reação foi diluída com acetato
 25 de etila: éter (100 ml: 37 ml) e foi agitada por 18 horas. O precipitado foi filtrado, colocado em suspensão em água e neutralizado com hidróxido de amônio (7%, 15 ml). A suspensão amarela resultante foi filtrada, lavada com água e secada (pentóxido de fósforo) para produzir 2-(3-{[7-(3-cloropropóxi)quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)-

acetamida como um pó laranja (3,15 g, 89% de rendimento):

^1H -RMN (DMSO d_6): 10,64 (br s, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,20 (m, 6H), 6,68 (s, 1H), 4,27 (t, 2H), 3,83 (m, 4H), 2,25 (m, 2H):

5 MS (-ve ESI): 471, 473 (M-H) $^-$,
MS (+ve ESI): 473, 475 (M+H) $^+$.

Exemplo 131 - Preparação do Composto 131 da Tabela 5 - N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(isopropil)amino]propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida

10 Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 130, porém iniciando com 2-(isopropilamino)etanol (262 mg, 2,54 mmoles), produziu o composto 131 da tabela 5 como um sólido cor de rosa (182 mg, 53% de rendimento):

15 ^1H -RMN (DMSO d_6): 12,35 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,50 (s, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 6,78 (s, 1H), 4,29 (br s, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,38 (dt, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,55 (t, 2H), 2,45 (t, 2H), 1,82 (m, 2H), 0,93 (d, 6H):

MS (-ve ESI): 538 (M-R) $^-$,
MS (+ve ESI): 540 (M+H) $^+$.

20 Exemplo 132 - Preparação do Composto 132 da Tabela 5 - N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2R)-2-(hidroximetil)piperidin-1-il]-propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida

25 Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 130, porém iniciando-se com D-prolinol (257 mg, 2,54 mmoles), produziu o composto 132 da tabela 5 como um sólido cor de rosa (206 mg, 60% de rendimento):

^1H -RMN (DMSO d_6 , AcOD): 11,60 (br s, 7H), 10,25 (s, 1H), 8,52 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,16 (m, 4H), 6,67 (s, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,50 (d, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,60-1,90 (m, 4H):

MS (-ve ESI): 536 (M-H)⁻,

MS (+ve ESI): 538 (M+H)⁺.

Exemplo 133 - Preparação do Composto 133 da Tabela 5 - N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-(hidroxietil)(propil)amino]propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 130, porém iniciando-se com 2-(*n*-propilamino)etanol (262 mg, 2,54 mmoles), produziu o composto 133 da tabela 5 como um sólido cor de rosa (168 mg, 49% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆): 12,35 (s, 1H), 10,22 (s, 2H), 8,51 (s, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 6,78 (s, 1H), 4,30 (t, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,43 (m, 2H), 2,59 (t, 2H), 2,49 (m, 2H), 2,39 (t, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,39 (m, 2H), 0,82 (t, 3H):

MS (-ve ESI): 538 (M-H)⁻,

MS (+ve ESI): 540 (M+H)⁺.

Exemplo 134 - Preparação do Composto 134 da Tabela 5 - N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-(hidroxietil)(prop-2-in-1-il)amino]propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 130, porém iniciando-se com 2-(prop-2-in-1-ilamino)etanol (220 mg, 2,22 mmoles), produziu o composto 134 da tabela 5 como um sólido bege (162 mg, 48% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆): 12,40 (s, 1H), 10,22 (br s, 1H), 8,50 (s, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,17 (m, 4H), 6,78 (br s, 1H), 4,52 (br s, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,49 (s, 4H), 3,17 (s, 1H), 2,70 (s, 2H), 2,60 (s, 2H), 1,93 (m, 2H):

MS (-ve ESI): 534 (M-H)⁻,

MS (+ve ESI): 536 (M+H)⁺.

Exemplo 135 - Preparação do Composto 135 da Tabela 5 - N-(2,3-

difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(isobutil)amino]propóxi}-6-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 130, porém iniciando-se com 2-(isobutilamino)etanol (260 mg, 2,22 mmoles), produziu o composto 135 da tabela 5 como um sólido bege (168 mg, 48% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆): 12,35 (s, 1H), 10,28 (br s, 2H), 8,50 (s, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,16 (m, 4H), 6,78 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,45 (m, 2H), 2,57 (br s, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,16 (d, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 0,83 (d, 6H):

MS (-ve EST): 552 (M-H)⁻,

MS (+ve ESI): 554 (M+H)⁺.

Exemplo 136 - Preparação do Composto 136 da Tabela 5 - N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2,2-dimetilpropil)(2-hidroxietil)amino]-propóxi}quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 130, porém iniciando-se com 2-[(2,2-dimetilpropil)amino]etanol (291 mg, 2,22 mmoles), produziu o composto 136 da tabela 5 como um sólido bege (93 mg, 26% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆): 12,36 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 8,52 (s, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,19 (m, 4H), 6,77 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,45 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,21 (s, 2H), 1,89 (m, 2H), 0,83 (s, 9H):

MS (-ve ESI): 566 (M-H)⁻,

MS (+ve ESI): 568 (M+H)⁺.

Exemplo 137 - Preparação do Composto 137 da Tabela 6 - N-(3-fluorofenil)-2-[3-({5-({1-((2-hidroxietil)piperidin-4-il)óxi}-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propóxi}quinazolin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-5-il}acetamida

2-[3-({5-([1-(2-*terc*-butoxietil)piperidin-4-il]óxi}-7-[3-(4-

metil-piperazin-1-il)propóxi]quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-5-il]-*N*-(3-fluoro-fenil)acetamida (102 mg, 0,117 mmol) foi tratado com uma mistura de diclorometano: ácido trifluoroacético (5:1) em temperatura ambiente por 16 horas. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado por LCMS preparativa para produzir o composto 137 da tabela 6 (55 mg, rendimento de 71%):

¹H-RMN (DMSO *d*₆): 10,44 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,31-7,39 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,87 (br s, 1H), 4,40 (t, 1H), 4,13 (t, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,19-2,47 (m, 14H), 2,14 (s, 3H), 2,09 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,84 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 662,3 (M+H)⁺.

2-[3-(5-{[1-(2-*terc*-butoxietyl)piperidin-4-il]óxi}-7-[3-(4-metil-piperazin-1-il)propóxi]quinazolin-4-il}amino)-1*H*-pirazol-5-il]-*N*-(3-fluoro-fenil)acetamida usado como material de partida foi obtido como segue:

a) Uma solução de 5,7-difluoroquinazolin-4(3*H*)-ona (1,82 g, 10 mmoles) e 1-(2-*terc*-butoxietyl)piperidin-4-ol (1,91 g, 9,5 mmoles) em tetraidrofurano (40 ml) foi tratada com *terc*-butóxido de potássio (3,36 g, 30 mmoles). A mistura foi aquecida a 70 °C por 5 horas. O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica. A eluição com diclorometano: amônia metanólica (95:5) produziu 5-{[1-(2-*terc*-butoxietyl)piperidin-4-il]óxi}-7-fluoroquinazolin-4(3*H*)-ona (2,88 g, 83% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO *d*₆): 7,98 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,58 (br s, 1H), 3,43 (t, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,43 (t, 2H), 2,34 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,13 (s, 9H)

MS (+ve ESI): 364,3 (M+H)⁺.

b) 5-{[1-(2-*terc*-butoxietyl)piperidin-4-il]óxi}-7-fluoroquinazolin-4(3*H*)-ona (5,45 mg, 1,5 mmol) em diglima anidra (15 ml)

foi reagido com 3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ol (474 mg, 3 mmoles) na presença de *terc*-butóxido de potássio (11,77 g, 10 mmoles) a 100 °C por 4 horas. A mistura de reação foi diluída com diclorometano (10 ml) e água (10 ml) e o pH foi ajustado em 7,7. A mistura foi extraída por várias vezes com diclorometano e a fase orgânica foi secada (sulfato de magnésio), evaporada e o resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica. A eluição com diclorometano: amônia metanólica (9:1) produziu 5-{[1-(2-*terc*-butoxietil)piperidin-4-il]óxi}-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propóxi]quinazolin-4(3*H*)-ona (411 mg, 55% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO *d*₆): 7,89 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,49 (br s, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,40 (t, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 2,22-2,43 (m, 12H), 2,14 (s, 3H), 1,88 (m, 4H), 1,69 (m, 2H), 1. 12 (s, 9H):

MS (+ve ESI): 502,4 (M+H)⁺.

c) 5-{[1-(2-*terc*-butoxietil)piperidin-4-il]óxi}-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propóxi]quinazolin-4(3*H*)-ona (400 mg, 0,8 mmol) em dicloroetano (8 ml) foi reagido com trifetilfosfina (420 mg, 1,6 mmol) e tetracloreto de carbono (0,78 ml, 8 mmoles) a 70 °C por 1,5 hora. O solvente foi evaporado, o resíduo foi dissolvido em isopropanol (8 ml) e reagido com ácido (3-amino-1*H*-pirazol-5-il)acético (124 mg, 0,88 mmol) a 80 °C sob argônio por 2 horas. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado por LCMS preparativa para produzir o ácido [3-({5-{[1-(2-*terc*-butoxietil)piperidin-4-il]óxi}-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propóxi]quinazolin-4-il} amino)-1*H*-pirazol-5-il]acético (270 mg, 54% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO *d*₆): 8,99 (s, 1H), 7,09-7,15 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 5,08-5,38 (m, 1H), 4,30 (t, 2H), 3,29-3,95 (m, 21H), 3,22 (t, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,08-2,39 (m, 6H), 1,20 (m, 9H):

MS (+ve ESI): 625,3 (M+H)⁺.

d) ácido [3-({5-{[1-(2-*terc*-butoxietil)piperidin-4-il]óxi}-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propóxi]quinazolin-4-il} amino)-1*H*-pirazol-5-

il]acético (140 mg, 0,22 mmol) em dimetilformamida (1 ml) foi reagida com 3-fluoroanilina (24 µl, 0,25 mmol) na presença de cloridreto de 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida hydrochloride (48 mg, 0,25 mmol) e 2-hidroxipiridin-1-óxido (27 mg, 0,24 mmol) a 50 °C por 45 minutos. O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica. A eluição com diclorometano: metanol (97:3), depois diclorometano: amônia metanólica (95:5) produziu 2-[3-({5-[1-(2-*terc*-butoxietil)piperidin-4-il]óxi}-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propóxi]quinazolin-4-il} amino)-1*H*-pirazol-5-il]-*N*-(3-fluorofenil)acetamida (109 mg, 58% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO *d*₆): 10,44 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,30-7,38 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,86 (br s, 1H), 4,13 (t, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,41 (t, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,20-2,48 (m, 12H), 2,17 (t, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,90 (t, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,11 (s, 9H):

MS (+ve ESI): 718,1 (M+H)⁺.

Exemplo 138 - Preparação do Composto 138 da Tabela 6 - *N*-(3-fluorofenil)-2-[5-({7-metóxi-5-[(1-metilpiperidin-4-il)óxi]quinazolin-4-il} amino)-1*H*-pirazol-3-il]acetamida

Ácido [5-({7-metóxi-5-[(1-metilpiperidin-4-il)óxi]quinazolin-4-il} amino)-1*H*-pirazol-3-il]acético (95 mg, 0,2 mmol) em dimetilformamida (1 ml) foi reagido com 3-fluoroanilina (21 µl, 0,22 mmol) na presença de cloridreto de 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida (46 mg, 0,24 mmol) e 2-hidroxipiridin-1-óxido (24 mg, 0,22 mmol) a 60 °C por 2,5 horas. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica. A eluição com diclorometano, depois a polaridade aumentada para diclorometano: amônia metanólica (9:1) produziu o composto 138 da tabela 6 (30 mg, 30% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO *d*₆): 8,47 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 6,90 (m, 2H), 6,80 (m, 2H), 4,88 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,77 (s, 2H), 2,68 (m,

2H), 2,39 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,90 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 506,2 (M+H)⁺.

O ácido [5-({7-metóxi-5-[(1-metilpiperidin-4-il)óxi]quinazolin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-3-il]acético usado como material de partida foi obtido como segue:

a) cloridreto de 3,5-dimetoxianilina (80,21 g, 0,424 mol) foi adicionado cuidadosamente ao cloreto de oxalila (136 ml, 1,56 mol) e a solução foi aquecida em refluxo por 3 horas. A solução foi esfriada e concentrada *in vacuo*. Metanol (300 ml) foi adicionado ao resíduo e a mistura foi aquecida em refluxo por 1 hora. A reação foi deixada esfriar, e o precipitado resultante foi filtrado e lavado com metanol para produzir 4,6-dimetoxiisatina (40,4 g, 46%) como um sólido amarelo:

¹H-RMN (DMSO d₆): 10,86 (br s, 1H), 6,17 (d, 1H), 6,00 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,83 (s, 3H).

b) 4,6-dimetoxiisatina (5,00 g, 24,0 mmoles) was dissolvida em solução aquosa de hidróxido de sódio a 33% (p/v) (42 ml) a 75 °C. A esta solução foi adicionado peróxido de hidrogênio (30%, 8 ml) às gotas durante 30 minutos. A reação foi agitada por uma hora a 75 °C e depois esfriada até temperatura ambiente. Gelo foi adicionado, e a mistura de reação foi acidificada com ácido clorídrico concentrado. O precipitado resultante foi filtrado, lavado com água e secado *in vacuo* para produzir o sal cloridreto de ácido 2-amino-4,6-dimetoxibenzóico (3,3 g, 59% de rendimento) como um sólido amarelo pálido:

¹H-RMN (DMSO d₆): 5,92 (d, 1H), 5,77 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,69 (s, 3H):

MS (+ve ESI): 198 (M+H)⁺.

c) sulfato de dimetila (1,04 ml, 11,0 mmoles) foi adicionado por gotejamento a mistura de carbonato de potássio (3,34 g, 24,2 mmoles) e ácido 2-amino-4,6-dimetoxibenzóico (2,56 g, 11,0 mmoles) em

dimetilformamida (70 ml) a 0 °C. A reação foi agitada por 1 hora, depois escoada em água. O precipitado resultante foi filtrado, lavado com água e secado *in vacuo*. O filtrado foi extraído com acetato de etila, e os extratos orgânicos combinados foram secados (sulfato de magnésio) e concentrados *in vacuo*. Os sólidos combinados foram secados *in vacuo* para produzir 2-amino-4,6-dimetoxibenzoato de metila (1,8 g, 77% de rendimento) como um sólido cristalino amarelo:

^1H -RMN (DMSO d_6): 6,13 (s, 2H), 5,90 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,66 (s, 3H).

d) Uma solução de 2-amino-4,6-dimetoxibenzoato de metila (600 mg, 2,8 mmoles) e acetato de formamida (650 mg, 6,3 mmoles) em 2-metoxietanol (7 ml) foi aquecida a 120 °C por 16 horas. A reação foi esfriada, concentrada *in vacuo*, e o resíduo foi triturado com metanol para dar 5,7-dimetóxi-3,4-diidroquinazolin-4(3H)-ona como um sólido bege (290 mg, 58% de rendimento):

^1H -RMN (DMSO d_6): 11,62 (br s, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,80 (s, 3H):

MS (+ve ESI): 207 (M+H)⁺.

e) Brometo de magnésio (3,83 g, 20,8 mmoles) foi adicionado cuidadosamente a 5,7-dimetóxi-3,4-diidroquinazolin-4(3H)-ona (4,29 g, 20,8 mmoles) em piridina (60 ml) e a solução foi aquecida em refluxo por 1 hora. A mistura de reação foi esfriada, concentrada *in vacuo* e o resíduo foi triturado com água e filtrado para produzir 7-metoxiquinazolina-4,5-diol (3,72 g, 93% de rendimento) como um sólido branco amarelado:

MS (+ve ESI): 193 (M+H)⁺.

f) Hidreto de sódio (60 mg, 1,49 mmoles) foi adicionado às porções durante 5 minutos a 7-metoxiquinazolina-4,5-diol (260 mg, 1,35 mmol) em dimetilformamida (2 ml) a 0 °C. Pivalato de clorometila (200 μl , 1,36 mmol) foi adicionado às gotas durante 15 minutos para dar uma solução

laranja claro. A mistura de reação foi deixada aquecer até temperatura ambiente e foi agitada por outras 18 horas. A reação incompleta foi observada por tlc, portanto a reação foi esfriada a 0 °C e hidreto de sódio (10 mg, 0,25 mmol) foi adicionado, seguido por pivalato de clorometila (26 µl, 0,18 mmol). A reação ficou completa após agitação por 1 hora em temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada *in vacuo* e purificada por cromatografia em gel de sílica, eluindo com metanol a 2 a 10% em diclorometano, para produzir o pivalato de (5-hidróxi-7-metóxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)metila (170 mg, 41% de rendimento) como um sólido creme:

¹H-RMN (DMSO d₆): 11,42 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 5,86 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,11 (s, 9H):

MS (+ve ESI): 305 (M+H)⁺.

g) pivalato de (5-hidróxi-7-metóxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)metila (500 mg, 1,63 mmol), 4-hidróxi-*N*-metilpiperidina (280 mg, 2,45 mmoles) e trifenilfosfina (640 mg, 2,45 mmoles) foram dissolvidos em diclorometano anidro (8 ml), sob uma atmosfera de nitrogênio a 0 °C. Uma solução de azodicarboxilato de di-*terc*-butila (560 mg, 2,45 mmoles) em diclorometano (1 ml) foi adicionada às gotas durante 5 minutos e a solução amarela resultante foi deixada aquecer até temperatura ambiente e agitada por 18 horas. Um outro equivalente 1 de todos os reagentes foi adicionado na mesma sequência como acima, sob as mesmas condições de reação, e foi deixada em agitação por outras 12 horas em temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica, eluindo com metanol a 2 a 8% em diclorometano, para produzir o pivalato de (7-metóxi-5-((1-metilpiperidin-4-il)óxi)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)metila (370 mg, 56% de rendimento) como um sólido creme:

¹H-RMN (DMSO d₆): 8,16 (s, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,61 (d, 1H),

5,79 (s, 2H), 4,52 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,57 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,87 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,11 (s, 9H):

MS (+ve ESI): 405 (M+H)⁺.

h) Amônia 7,0 N em metanol (25 ml) foi adicionada a
 5 pivalato de (7-metóxi-5-((1-metilpiperidin-4-il)óxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-
 il)metila (370 mg, 0,92 mmol) e a solução foi agitada em temperatura
 ambiente por 18 horas. A mistura de reação foi concentrada *in vacuo* para dar
 um óleo, que foi triturado com éter dietílico para dar um sólido laranja, o qual
 foi coletado por filtração de sucção e secado *in vacuo* para produzir 7-metóxi-
 10 5-((1-metilpiperidin-4-il)óxi)quinazolin-4(3H)-ona (200 mg, 75% de
 rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆): 11,60 (br s, 1H), 7,86 (s, 1H), 6,64 (d, 2H), 6,53 (d, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,61 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,68 (m, 2H):

15 MS (+ve ESI): 290 (M+H)⁺.

i) uma solução de 7-metóxi-5-((1-metilpiperidin-4-il)óxi)-
 quinazolin-4(3H)-ona (3,00 g, 10,4 mmoles) e diisopropil etilamina (5 ml) em
 diclorometano (300 ml) foi agitada em temperatura ambiente sob uma
 atmosfera de nitrogênio. Cloreto de fosforila (10 ml) foi adicionado, e a
 20 solução laranja resultante foi aquecida em refluxo por 20 horas. A mistura de
 reação foi então esfriada em temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. O
 cloreto de fosforila residual foi então removido por azeotropismo com tolueno
 para dar o produto bruto como um óleo laranja. A purificação por
 cromatografia em gel de sílica, eluindo com trietilamina a 5% em
 25 diclorometano, deu um sólido laranja, que foi ainda purificado por trituração
 sob acetonitrila, e depois secado *in vacuo* para produzir 4-cloro-5-(N-
 metilpiperidin-4-ilóxi)-7-metoxiquinazolina (2,4 g, 75% de rendimento) como
 um sólido amorfo amarelo pálido:

¹H-RMN (CDCl₃) 8,80 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 4,58

(s, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,74 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,10 (m, 4H):

MS (+ve ESI): 308, 310 (M+H)⁺.

j) 4-cloro-7-metóxi-5-[(1-metilpiperidin-4-il)óxi]quinazolina (307 mg, 0,85 mmol) foi condensado com (3-amino-1H-pirazol-5-il) ácido acético (132 mg, 0,93 mmol) em dimetilacetamida (3 ml) e ácido clorídrico em dioxano (solução a 4,0 N, 467 µl) a 90 °C por 1 hora. O solvente foi evaporado, e o óleo residual foi triturado com etanol: éter dietílico para produzir o ácido (5-({7-metóxi-5-[(1-metilpiperidin-4-il)óxi]quinazolin-4-il}amino)-1H-pirazol-3-yl]-acético como um sólido bege (320 mg, 78% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆): 8,88 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 5,05-5,45 (m, 1H), 3,96 (m, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,10-3,60 (m, 4H), 2,80 (m, 3H), 2,00-2,50 (m, 4H):

MS (+ve ESI): 413,2 (M+H)⁺.

15 Exemplo 139 - Preparação do Composto 139 da Tabela 6 - N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(5,7-dimetóxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 137d, porém iniciando-se com o ácido {3-[(5,7-dimetoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acético (165 mg, 0,5 mmol) e 2,3-difluoroanilina (70 µl, 0,6 mmol) a 50 °C por 10 horas, produziu o composto 139 da tabela 6 (30 mg, 14% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,82 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,09-7,16 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,85 (s, 2H):

MS (+ve ESI): 441,0 (M+H)⁺.

O ácido {3-[(5,7-dimetoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acético usado como material de partida foi obtido como segue:

a) uma reação análoga àquela descrita no exemplo 137c,

porém iniciando-se com 5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (618 mg, 3 mmoles - ver patente WO 0194341), produziu o ácido {3-[(5,7-dimetoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acético (913 mg, 92% de rendimento):

5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO d_6): 10,72 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,72 (s, 2H):

MS (+ve ESI): 330,1 (M+H)⁺.

Exemplo 140 - Preparação do Composto 140 da Tabela 6 - 2-(3-{[5,7-bis(2-metoxietóxi)quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)

10 acetamida

Uma solução de cloreto de fosforila (51 μl , 0,55 mmol) em diclorometano (0,5 ml) foi adicionada lentamente a 0 °C a uma solução de ácido (3-{[5,7-bis(2-metoxietóxi)quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-5-il)-acético (209 mg, 0,5 mmol) e 2,3-difluoroanilina (61 μl , 0,6 mmol) em piridina (2 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 6 horas. Gelo foi então adicionado à mistura de reação a 0 °C, e o solvente foi evaporado. O produto bruto foi purificado por LCMS preparativa para produzir o composto 140 da tabela 6 (26 mg, 10% de rendimento):

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO d_6): 10,22 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,71 (t, 1H), 7,14-7,23 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,24 (t, 2H), 3,84 (s, 4H), 3,71 (t, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,33 (s, 3H):

MS (+ve ESI): 529,1 (M+H)⁺.

25 O ácido (3-{[5,7-bis(2-metoxietóxi)quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-5-il)acético usado como o material de partida foi obtido como segue:

a) 5,7-difluoroquinazolin-4(3H)ona (728 mg, 4 mmoles) em diglima (15 ml) e *terc*-butóxido de potássio (4,48 g, 32 mmoles) foram reagidos com 2-metoxietanol (2,52 ml, 32 mmoles) a 110 °C por 1 hora. A

mistura foi esfriada e purificada por cromatografia em gel de sílica. A eluição com diclorometano: metanol (96:4), depois a polaridade aumentada para diclorometano: amônia metanólica (95:5), produziu 5,7-bis(2-metoxietóxi)-quinazolin-4(3*H*)-ona (982 mg, 99% de rendimento):

5 ^1H -RMN (DMSO d_6): 11,71 (br s, 1H), 7,90 (s, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 4,20 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,69 (m, 4H), 3,36 (s, 3H), 3,32 (s, 3H):

MS (+ve ESI): 295,1 (M+H)⁺.

10 b) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 137c, porém iniciando-se com 5,7-bis(2-metoxietóxi)quinazolin-4(3*H*)-ona (648 mg, 2,2 mmoles) produziu o ácido (3-{[5,7-bis(2-metoxietóxi)quinazolin-4-il]amino} -1*H*-pirazol-5-il)acético (632 mg, 68% de rendimento) como um sólido bege:

15 ^1H -RMN (DMSO d_6): 10,90 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,52 (t, 2H), 4,31 (t, 2H), 3,85 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,33 (s, 3H):

MS (+ve ESI): 418,1 (M+H)⁺.

Exemplo 141 - Preparação do Composto 141 da Tabela 6 - N-2,3-difluorofenil)-2-(3-{[5-isopropóxi-7-(2-metoxietóxi)quinazolin-4-il]-amino}-
- 20 1*H*-pirazol-5-il)acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 140, porém iniciando-se com o ácido (3-{[5-isopropóxi-7-(2-metoxietóxi)quinazolin-4-il] amino}-1*H*-pirazol-5-il)acético (230 mg, 0,5 mmol), produziu o composto 141 da tabela 6 (68 mg, 31% de rendimento) como um sólido bege:

25 ^1H -RMN (DMSO d_6 , TFA): 8,92 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,17-7,23 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,19 (m, 1H), 4,33 (t, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,75 (t, 2H), 3,54 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,51 (s, 3H):

MS (+ve ESI): 513,16 (M+H)⁺.

O ácido (3-{[5-isopropóxi-7-(2-metoxietóxi)quinazolin-4-il]-

amino}-1*H*-pirazol-5-il)acético usado como material de partida foi obtido como segue:

a) o ácido 5,7-difluoroquinazolin-4(3*H*)-ona (2,73 g, 15 mmoles) em dimetilformamida (20 ml) foi reagido com isopropanol (1,26 ml, 16,4 mmoles) e hidreto de sódio (1,8 g, 45 mmoles) a 0 °C sob argônio. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 14 horas, acidificada com ácido acético e concentrada. O resíduo foi lavado com água e secado para produzir 7-fluoro-5-isopropoxiquinazolin-4(3*H*)-ona (3,17 g, 95% de rendimento) como um sólido bege:

¹H-RMN (DMSO *d*₆): 11,92 (br s, 1H), 7,97 (s, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,89 (dd, 1H), 4,73 (m, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,31 (s, 3H):

MS (+ve ESI): 223,1 (M+H)⁺.

b) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 137b, porém iniciando-se com 7-flúor-5-isopropoxiquinazolin-4(3*H*)-ona (444 mg, 2 mmoles) e 2-metoxietanol (0,32 ml, 4,06 mmoles), e aquecendo-se a 120 °C por 1,5 hora, produziu 5-isopropóxi-7-(2-metoxietóxi)quinazolin-4(3*H*)-ona (155 mg, 28% de rendimento) como um sólido bege:

¹H-RMN (DMSO *d*₆): 11,62 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,66 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 1,30 (s, 3H), 1,29 (s, 3H):

MS (+ve ESI): 279,2 (M+H)⁺.

c) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 137c, porém iniciando-se com 5-isopropóxi-7-(2-metoxietóxi)quinazolin-4(3*H*)-ona (935 mg, 3,36 mmoles), produziu o ácido (3-{[5-isopropóxi-7-(2-metoxietóxi)-quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-5-il)acético como um sólido bege (1,0 g, 74% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO *d*₆): 11,06 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,17 (m, 1H), 4,31 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,49 (s, 3H):

MS (+ve ESI): 402,1 (M+H)⁺.

Exemplo 142 - Preparação do Composto 142 da Tabela 6 - *N*-(3-fluorofenil)-2-(3-{[5-isopropóxi-7-(2-metoxietóxi)quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-5-il)acetamida

5 Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 140, porém iniciando-se com o ácido (3-{[5-isopropóxi-7-(2-metoxietóxi)quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-5-il)acético (308 mg, 0,7 mmol) e 3-fluoroanilina (81 µl, 0,84 mmol), produziu o composto 142 da tabela 6 como um sólido branco (62 mg, 18% de rendimento):

10 ¹H-RMN (DMSO d₆): 10,44 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,30-7,39 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,24 (t, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,71 (t, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,46 (s, 3H)

MS (+ve ESI): 495,1 (M+H)⁺.

15 Exemplo 143 - Preparação do Composto 143 da Tabela 6 - *N*-(3-fluorofenil)-2-{3-[(5-{[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]óxi}-7-metoxi-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il)acetamida

20 Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 137, porém iniciando-se com 2-(3-[(5-{[1-(2-*terc*-butoxietil)piperidin-4-il]óxi}-7-metoxi-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-(3-fluorofenil)acetamida (39 mg, 0,066 mmol), produziu o composto 143 da tabela 6 como um sólido bege (26 mg, 74% de rendimento):

25 ¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 8,94 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,29-7,37 (m, 2H), 7,12-7,18 (m, 1H), 6,91-6,85 (m, 3H), 5,10-5,35 (s, 0,5H), 3,97 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,79 (t, 1H), 3,76 (t, 1H), 3,71 (d, 1H), 3,60 (d, 1H), 3,41 (t, 1H), 3,32 (s, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,19 (t, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,14 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 536,1 (M+H)⁺.

O 2-{3-[(5-{[1-(2-*terc*-butoxietil)piperidin-4-il]óxi}-7-metoxi-

quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-(3-fluorofenil)acetamida utilizado como material de partida foi obtido como segue:

a) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 137b, porém iniciando-se com 5-{[1-(2-*terc*-butoxietil)piperidin-4-il]óxi}-7-fluoro-quinazolin-4(3*H*)-ona (363 mg, 1 mmol) e metanol (162 µl, 4 mmoles) em 110 °C por 2 horas, produziu 5-{[1-(2-*terc*-butoxietil)piperidin-4-il]óxi}-7-metoxiquinazolin-4(3*H*)-ona (237 mg, 63% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO *d*₆): 11,64 (br s, 1H), 7,91 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,40 (t, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,41 (t, 2H), 2,29 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,12 (s, 9H):

MS (+ve ESI): 376,2 (M+H)⁺.

b) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 137c, porém iniciando-se com 5-{[1-(2-*terc*-butoxietil)piperidin-4-il]óxi}-7-metóxi-quinazolin-4(3*H*)-ona (458 mg, 1,22 mmol), e aquecendo-se por 4 horas, produziu o ácido {3-[(5-{[1-(2-*terc*-butoxietil)piperidin-4-il]óxi}-7-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acético como um sólido bege (386 mg, 63% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO *d*₆): 8,97 (s, 1H), 7,14-7,20 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,86 (m, 1H), 5,10-5,35 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,67-3,80 (m, 3H), 3,75 (s, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,27-3,46 (m, 3H), 3,22 (t, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,34 (brs, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,21 (s, 3H), 1,16 (s, 3H):

MS (+ve ESI): 499,1 (M+H)⁺.

c) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 137d, porém iniciando-se com o ácido {3-[(5-{[1-(2-*terc*-butoxietil)piperidin-4-il]óxi}-7-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}acético (250mg, 0,5 mmol) e aquecendo-se por 4 horas, produziu 2-{3-[(5-{[1-(2-*terc*-butoxietil)piperidin-4-il]óxi}-7-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il}-*N*-(3-fluorofenil)-acetamida como um sólido amarelo (44 mg, 15% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆): 12,36 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,31-7,37 (m, 2H), 6,89 (t, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,85 (br s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 3,41 (t, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,46 (m, 4H), 2,07 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,11 (s, 9H):

5 MS (+ve ESI): 592,2 (M+H)⁺.

Exemplo 144 - Preparação do Composto 144 da Tabela 6 - 2-(3-[(5,7-dimetoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-(3-fluorofenil)-acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 140, porém iniciando-se com o ácido {3-[(5,7-dimetoxiquinazolin-4-il)amino]-1*H*-
10 pirazol-5-il}acético (230 mg, 0,70 mmol) e 3-fluoroanilina (81 µl, 0,84 mmol), produziu o composto 144 da tabela 6 como um sólido laranja pálido (43 mg, 15% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆): 12,39 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,30-7,39 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,89 (t, 1H),
15 6,82 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,76 (s, 2H):

MS (+ve ESI): 423 (M+H)⁺.

Exemplo 145 - Preparação do Composto 145 da Tabela 6 - 2-(3-{[5,7-bis(2-metoxietóxi)quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-(3-fluorofenil)-
- 20 acetamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 140, porém iniciando-se com o ácido (3-{[5,7-bis(2-metoxietóxi)quinazolin-4-il]amino}-1*H*-pirazol-5-il)acético (222 mg, 0,70 mmol) e 3-fluoroanilina (81 µl, 0,84 mmol), produziu o composto 145 da tabela 6 como um sólido bege (108 mg,
25 30% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆): 8,90 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,30-7,38 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,53 (t, 2H), 4,32 (t, 2H), 3,85 (t, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,33 (s, 3H)

MS (+ve ESI): 511,1 (M+H)⁺.

Exemplo 146 - Preparação do Composto 146 da Tabela 7 - *N*-(3-fluorofenil)-3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(isobutil)amino]propóxi}-6-metoxi-quinazolin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-5-carboxamida

5 Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 7, porém iniciando-se com 2-(isobutilamino)etanol (110 mg, 0,94 mmol) e 3-{[7-(3-cloropropóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino}-*N*-(3-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida (120 mg, 0,23 mmol) na presença de iodeto de potássio (78 mg, 0,47 mmol) e aquecendo-se por 3 horas, produziu o composto 146 da
10 tabela 7 (96 mg, 73% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 9,04 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,84 (t, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 1,04 (d, 6H)

15 MS (+ve ESI): 552,2 (M+H)⁺.

A 3-{[7-(3-cloropropóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino}-*N*-(3-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida usada como material de partida foi obtida como segue:

a) O ácido 3-nitro-1*H*-pirazol-5-carboxílico (1 g, 6,36
- 20 mmoles) em dimetilformamida (10 ml) foi reagido com 3-fluoroanilina (673 µl, 7 mmoles) na presença de cloridreto de 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida (1,34 g, 7 mmoles) e 2-hidróxi-piridin-1-óxido (778 mg, 7 mmoles) a 40 °C por 1,5 hora. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica. A eluição com diclorometano:
25 metanol (99:1), depois (97:3), produziu *N*-(3-fluorofenil)-3-nitro-1*H*-pirazol-5-carboxamida (668 mg, 42% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆): 7,86 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,01 (m, 1H).

b) *N*-(3-fluorofenil)-3-nitro-1*H*-pirazol-5-carboxamida (100

mg, 0,4 mmol) em acetato de etila: etanol (10:4), foi agitada com dióxido de platina (10 mg) sob uma atmosfera de hidrogênio [70 psi (483 kPa)] por 3 horas. O catalisador foi separado por filtração e o solvente foi *evaporado in*

vacuo para produzir 3-amino-N-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-carboxamida (65 mg, 73% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆): 7,76 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,22 (s, 2H):

MS (+ve ESI): 221,2 (M+H)⁺.

c) 3-amino-N-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-carboxamida (153 mg, 0,69 mmol) em dimetilacetamida (1,8 ml) e HCl em dioxano (solução a 4 M em dioxano, 174 µl, 0,69 mmol), foi reagida com 4-cloro-7-(3-cloropropóxi)-6-metoxiquinazolina (200 mg, 0,69 mmol) a 90 °C por 1,5 hora. Diclorometano (35 ml) foi adicionado à mistura de reação esfriada, e o sólido foi recuperado por filtração, lavado com diclorometano e secado para produzir 3-{[7-(3-cloropropóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino}-N-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-carboxamida (286 mg, 81% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 9,03 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 4,36 (t, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,85 (t, 2H), 2,33 (t, 2H):

MS (+ve ESI): 471,0 (M+H)⁺.

4-cloro-7-(3-cloropropóxi)-6-metoxiquinazolina foi ele próprio produzido como segue:

d) Uma mistura de 2-amino-4-benzilóxi-5-metoxibenzamida (10 g, 0,04 mol), (preparada de acordo com *J. Med. Chem.* 1977, 20, 146-149), e reagente Gold's (7,4 g, 0,05 mol) em dioxano (100 ml) foi agitada e aquecida em refluxo por 24 horas. Acetato de sódio (3,02 g, 0,037 mol) e ácido acético (1,65 ml, 0,029 mol) foram adicionados à mistura de reação e ela foi aquecida por outras 3 horas. Os voláteis foram removidos por evaporação, água foi adicionada ao resíduo, o sólido foi coletado por filtração,

lavado com água e secado. A recristalização a partir do ácido acético produziu 7-benzilóxi-6-metóxi-3,4-diidroquinazolin-4-ona (8,7 g, 84% de rendimento) como um sólido branco.

e) Pivalato de clorometila (225 ml, 1,56 mol) foi adicionado às gotas a uma mistura agitada de 6-metóxi-7-benziloxiquinazol-4-ona (400 g, 1,42 mol) e carbonato de potássio (783 g, 5,67 moles) em dimetilacetamida (5500 ml). A reação foi aquecida a 90 °C por 4 horas. A reação foi esfriada e filtrada para remover os sais inorgânicos. O filtrado foi concentrado *in vacuo* para produzir, o 2-[7-(benzilóxi)-6-metóxi-4-oxo-3(4H)-quinazolinil] acetato de *terc*-butila bruto (562 g, 100% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆): 8,33 (s, 1H), 7,30-7,50 (m, 6H), 7,25 (s, 1H), 5,90 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,10 (s, 9H):

MS (+ve ESI): 397 (M+H)⁺.

f) paládio em carbono a 10% (56 g, 53 mmoles) foi adicionado a uma solução de 2-[7-(benzilóxi)-6-metóxi-4-oxo-3(4H)-quinazolinil] acetato de *terc*-butila (562 g, 1,42 mmol) em dimetilacetamida (3500 ml) em temperatura ambiente e agitado por 3 horas sob uma atmosfera de hidrogênio (1 bar). A reação foi filtrada através de uma base de celita e o solvente foi evaporado *in vacuo*. O sólido resicual foi dissolvido em metanol a 20% em diclorometano e passado através de uma base de gel de sílica. A evaporação do solvente *in vacuo*, seguida por trituração com metanol produziu o 2-[7-(hidróxi)-6-metóxi-4-oxo-3(4H)-quinazolinil]acetato de *terc*-butila (188 g, 43% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆): 8,25 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,04 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,10 (s, 9H):

MS (+ve ESI): 307 (M+H)⁺.

g) Uma mistura de 2-[7-(hidróxi)-6-metóxi-4-oxo-3(4H)-quinazolinil]-acetato de *terc*-butila (100g, 0,327 mol), 3-bromopropanol (49,3 g, 0,355 mol) e carbonato de potássio (133 g, 0,967 mol) em

dimetilformamida (500 ml) foi agitada a 80 °C por 20 horas. A reação foi esfriada e concentrada à quarta parte do volume *in vacuo*. O resíduo foi escoado em água gelada (1500 ml) e o sólido resultante foi coletado por filtração de sucção. A purificação por cristalização do etanol produziu o 2-[7-(3-hidróxi-
 5 (3-hidróxi-*propóxi*)-6-metóxi-4-oxo-3(4H)-quinazolinil]acetato de *terc*-butila bruto (33,8 g, 41% de rendimento) como um sólido bege:

^1H -RMN (DMSO d_6): 7,95 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,86 (m, 5H), 2,08 (t, 2H), 1,12 (s, 9H):

MS (+ve ESI): 365 (M+H)⁺.

10 h) Solução de hidróxido de sódio aquosa (100 ml, 0,2 mol) foi adicionada a uma solução de 2-[7-(3-hidroxipropóxi)-6-metóxi-4-oxo-3(4H)-quinazolinil]acetato de *terc*-butila (33,8 g, 93 mmoles) em metanol (300 ml) e a solução foi aquecida até refluxo por 1 hora. O metanol foi evaporado *in vacuo*, o resíduo foi acidificado com ácido clorídrico aquoso,
 15 adicionou-se bicarbonato de sódio, e o sólido foi coletado por filtração de sucção. A lavagem com água e a secagem produziu 7-(3-hidroxipropóxi)-6-metóxi-4-quinazolona (26 g, 95% de rendimento):

^1H -RMN (DMSO d_6): 7,96 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,14 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,55 (t, 2H), 1,90 (t, 2H):

20 MS (+ve ESI): 251 (M+H)⁺.

i) 7-(3-hidroxipropóxi)-6-metóxi-4-quinazolona (25 g, 100 mmoles) foi adicionada lentamente a uma solução de dimetilformamida (1 ml) em cloreto de tionila (250 ml). A mistura foi aquecida até refluxo por 4 horas, depois esfriada e os solventes foram evaporados *in vacuo*. O resíduo foi
 25 dissolvido em diclorometano e lavado com bicarbonato de sódio aquoso, secado através de sulfato de magnésio e evaporado. A trituração e a coleta do sólido por filtração de sucção produziu 4-cloro-6-metóxi-7-(3-cloroxipropóxi)quinazolina (19,5 g, 68% de rendimento) como um sólido amarelo:

^1H -RMN (CDCl_3): 8,85 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,38 (t, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,80 (t, 2H), 2,40 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 287 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 147 - Preparação do Composto 147 da Tabela 7 - *N*-(2,3-difluorofenil)-3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(isobutil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il) amino]-1*H*-pirazol-5-carboxamida

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 146, porém iniciando-se com 3-{[7-(3-cloropropóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino}-*N*-(2,3-difluorofenil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida (120 mg, 0,23 mmol), produziu o composto 147 da tabela 7 (59 mg, 45% de rendimento):

^1H -RMN ($\text{DMSO } d_6$, TFA): 9,03 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,30 (m, 3H), 4,33 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,82 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,03 (d, 6H):

MS (+ve ESI): 570,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

O 3-{[7-(3-cloropropóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino}-*N*-(2,3-difluorofenil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida usado como material de partida foi obtido como segue:

a) Uma reação análoga àquela descrita em 146a, porém iniciando-se com 2,3-difluoroanilina (212 μl , 2,1 mmoles), produziu *N*-(2,3-difluorofenil)-3-nitro-1*H*-pirazol-5-carboxamida (200 mg, 0,74 mmol) (230 mg, 45% de rendimento):

^1H -RMN ($\text{DMSO } d_6$): 7,86 (s, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,29 (m, 1H).

b) Uma reação análoga àquela descrita em 146b, porém iniciando-se com *N*-(2,3-difluorofenil)-3-nitro-1*H*-pirazol-5-carboxamida (200 mg, 0,74 mmol), produziu 3-amino-*N*-(2,3-difluorofenil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida (161 mg, 91% de rendimento):

^1H -RMN ($\text{DMSO } d_6$): 9,50 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,20 (m, 2H),

5,72 (s, 1H), 5,28 (s, 2H).

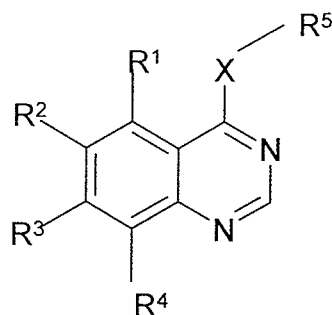
c) Uma reação análoga àquela descrita em 146c, porém iniciando-se com 3-amino-N-(2,3-difluorofenil)-1H-pirazol-5-carboxamida (124 mg, 0,52 mmol), produziu 3-{[7-(3-cloropropóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino}-N-(2,3-difluorofenil)-1H-pirazol-5-carboxamida (246 mg, 89% de rendimento):

¹H-RMN (DMSO d₆, TFA): 9,02 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,27 (m, 2H), 4,36 (t, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,85 (t, 2H), 2,33 (m, 2H)

10 MS (+ve ESI): 489,0 (M+H)⁺.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de ter a fórmula (I):



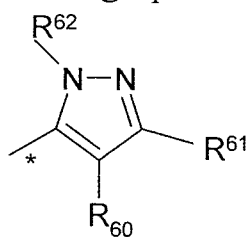
(I)

ou um seu sal, éster ou amida do mesmo;

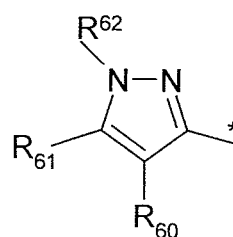
em que X é O ou S, S(O) ou S(O)₂, ou NR⁶ onde R⁶ é

5 hidrogênio ou alquila C₁₋₆.

R⁵ é um grupo de fórmula (a) ou (b):



(a)



(b)

em que * indica o ponto de ligação ao grupo X na fórmula (I);

10 R¹, R², R³, R⁴ são independentemente selecionados de hidrogênio, halo, ciano, nitro, trifluorometila, alquila C₁₋₃, -NR⁷R⁺ ou -X¹R⁹;

R⁷ e R⁸ são independentemente hidrogênio ou alquila C₁₋₃;

X¹ é uma ligação direta, -O-, -CH₂-, -OCO-, carbonila, -S-,
-SO-, -SO₂-, -NR¹⁰CO-, -CONR¹¹, -SO₂NR¹²-, -NR¹³SO₂- ou -NR¹⁴-;

15 R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ e R¹⁴ são independentemente hidrogênio, alquila C₁₋₃ ou alcóxi C₁₋₃alquila C₁₋₃;

R⁹ é selecionado de um dos seguintes grupos:

1) hidrogênio ou alquila C₁₋₅ que pode ser não substituída ou que pode ser

substituída com um ou mais grupos selecionados de hidróxi, flúor ou amino;

2) alquila $C_{1-5}X^2COR^{15}$ (em que X^2 representa -O- ou $-NR^{16}$ - (em que R^{15} representa hidrogênio, alquila C_{1-3} ou alcóxi C_{1-3} alquila C_{2-3}) e R^{16} representa alquila C_{1-3} , $-NR^{17}R^{18}$ ou $-OR^{19}$ (em que R^{17} , R^{18} e R^{19} , que podem ser os
5 mesmos ou diferentes, representam, cada, hidrogênio, alquila C_{1-3} ou alcóxi C_{1-3} alquila C_{2-3});

3) alquila $C_{1-5}X^3R^{20}$ (em que X^3 representa -O-, -S-, -SO-,
-SO₂-, -OCO-, $-NR^{21}CO$ -, $-CONR^{22}$ -, $-SO_2NR^{23}$ -, $-NR^{24}SO_2$ - ou $-NR^{25}$ - (em
10 que R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} e R^{25} , cada um independentemente, representam
hidrogênio, alquila C_{1-3} ou alcóxi C_{1-3} alquila C_{2-3}) e R^{20} representa
hidrogênio, alquila C_{1-3} , ciclopentila, cicloexila ou um grupo heterocíclico
saturado de 5 ou 6 membros com 1 ou 2 heteroátomos, selecionados
independentemente de O, S e N, cujo grupo alquila C_{1-3} pode carregar 1 ou 2
substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halo e alcóxi C_{1-4} e cujo grupo
15 cíclico pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halo,
alquila C_{1-4} , hidroxialquila C_{1-4} e alcóxi C_{1-4});

4) alquila $C_{1-5}X^4$ alquila $C_{1-5}X^5R^{26}$ (em que X^4 e X^5 , que podem ser os mesmos
ou diferentes, são cada um -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, $-NR^{27}CO$ -,
-CONR²⁸-, -SO₂NR²⁹-, $-NR^{30}SO_2$ - ou $-NR^{31}$ - (em que R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} e R^{31} ,
20 cada um independentemente, representam hidrogênio, alquila C_{1-3} ou alcóxi
 C_{1-3} alquila C_{2-3}) e R^{26} representa hidrogênio ou alquila C_{1-3});

5) R^{32} (em que R^{32} é um grupo heterocíclico saturado de 5 ou 6 membros
(ligado através de carbono ou de nitrogênio) com 1 ou 2 heteroátomos,
selecionados independentemente de O, S e N, grupo heterocíclico este que
25 pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halo, alquila
 C_{1-4} , hidroxialquila C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} alquila C_{1-4} e alquilsulfonil C_{1-4}
alquila C_{1-4});

6) alquila $C_{1-5}R^{32}$ (em que R^{32} é como acima definido);

7) alquenila $C_{2-5}R^{32}$ (em que R^{32} é como acima definido);

- 8) alquinila $C_{2-5}R^{32}$ (em que R^{32} é como acima definido);
- 9) R^{33} (em que R^{33} representa um grupo piridona, um grupo fenila ou um grupo heterocíclico aromático de 5 ou 6 membros (ligado através de carbono ou de nitrogênio) com 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados de O, N e S, cujo grupo piridona, fenila ou heterocíclico aromático pode carregar até 5 substituintes sobre átomos de carbono disponíveis selecionados de hidróxi, halo, amino, alquila C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} , hidroxialquila C_{1-4} , aminoalquila C_{1-4} , alquilamino C_{1-4} , hidroxialcóxi C_{1-4} , carbóxi, trifluorometila, ciano, -CONR³⁴R³⁵ e -NR³⁶COR³⁷ (em que R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} , que podem ser os mesmos ou diferentes, representam, cada, hidrogênio, alquila C_{1-4} ou alcóxi C_{1-3} alquila C_{2-3}));
- 10) alquila $C_{1-5}R^{33}$ (em que R^{33} é como acima definido);
- 11) alquenila $C_{2-5}R^{33}$ (em que R^{33} é como acima definido);
- 12) alquinila $C_{2-5}R^{33}$ (em que R^{33} é como acima definido);
- 15 13) alquila $C_{1-5}X^6R^{33}$ (em que X^6 representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR³⁸CO-, -CONR³⁹-, -SO₂NR⁴⁰-, -NR⁴¹SO₂- ou -NR⁴²- (em que R^{38} , R^{39} , R^{40} , R^{41} e R^{42} , cada um independentemente, representam hidrogênio, alquila C_{1-3} ou alcóxi C_{1-3} alquila C_{2-3}) e R^{33} é como acima definido);
- 20 14) alquenila $C_{2-5}X^7R^{33}$ (em que X^7 representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁴³CO-, -CONR⁴⁴-, -SO₂NR⁴⁵-, -NR⁴⁶SO₂- ou -NR⁴⁷- (em que R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{46} e R^{47} , cada um independentemente, representam hidrogênio, alquila C_{1-3} ou alcóxi C_{1-3} alquila C_{2-3}) e R^{33} é como acima definido);
- 25 15) alquinila $C_{2-5}X^8R^{33}$ (em que X^8 representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁴⁸CO-, -CONR⁴⁹-, -SO₂NR⁵⁰-, -NR⁵¹SO₂- ou -NR⁵² (em que R^{48} , R^{49} , R^{50} , R^{51} e R^{52} , cada um independentemente, representam hidrogênio, alquila C_{1-3} ou alcóxi C_{1-3} alquila C_{2-3}) e R^{33} é como acima definido);
- 16) alquila $C_{1-3}X^9$ alquila $C_{1-3}R^{33}$ (em que X^9 representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁵³CO-, -CONR⁵⁴-, -SO₂NR⁵⁵-, -NR⁵⁶SO₂- ou -NR⁵⁷- (em

que R^{53} , R^{54} , R^{55} , R^{56} e R^{57} , cada um independentemente, representam hidrogênio, alquila C_{1-3} ou alcóxi C_{1-3} alquila C_{2-3}) e R^{33} é como acima definido);

17) alquila $C_{1-3}X^9$ alquila $C_{1-3}R^{32}$ (em que X^9 e R^{28} are como acima definido);

5 18) alquila C_{1-5} opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 halo;

19) alquila $C_{1-5}X^{10}$ alquila $C_{1-5}X^{11}R^{90}$ (em que X^{10} e X^{11} , que podem ser os mesmos ou diferentes, são cada um -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁹¹CO-, -CONR⁹²-, -SO₂NR⁹³-, NR⁹⁴SO₂- ou -NR⁹⁵- (em que R^{91} , R^{92} , R^{93} , R^{94} e R^{95} , cada um independentemente, representam alquila C_{1-5} , alquila C_{1-3}

10 (substituído com 1, 2 ou 3 grupos halo, alquila C_{1-4} ou alcóxi C_{1-4} (e onde existirem 2 grupos alcóxi C_{1-4} os grupos alquila C_{1-4} de alcóxi podem, juntos, formar um grupo heterocíclico saturado de 5 ou 6 membros tendo 2 átomos de oxigênio)), alquenila C_{2-5} , alquinila C_{2-5} , cicloalquila C_{3-6} (opcionalmente substituído com halo, hidróxi, alquila C_{1-3} ou hidroxialquila C_{1-4}), cicloalquila C_{3-6} alquila C_{1-3} (opcionalmente substituído com halo, hidróxi, alquila C_{1-3} ou hidroxialquila C_{1-4}) ou alcóxi C_{1-3} alquila C_{2-3}) e R^{90} representa hidrogênio ou alquila C_{1-3});

20) cicloalquila C_{3-6} ;

21) R^{96} (em que R^{96} é um grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros que pode ser saturado ou insaturado (ligado através de carbono ou de nitrogênio) com 1 ou 2 heteroátomos, selecionados independentemente de O, S e N, grupo heterocíclico este que pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de hidroxialquila C_{1-4} , alquila C_{1-4} , hidróxi e alcóxi C_{1-4} alquila C_{1-4} ;

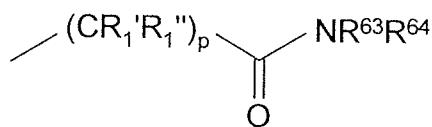
22) alquila $C_{1-5}R^{96}$ (em que R^{96} é definido mais acima);

25

e onde:

R^{60} é hidrogênio, nitro, halo, ciano, oxo ou alquila C_{1-3} ;

R^{61} é um grupo da sub-fórmula (k):



(k)

Onde:

- 5 p é 0 ou 1;
 $\text{R}^{1'}$ e $\text{R}^{1''}$ são independentemente hidrogênio ou alquila C_{1-3} ;
 R^{63} é $-(\text{CH}_2)_{q'}\text{R}^{70}$ ou arila ou heteroarila onde os dois últimos grupos são
opcionalmente substituídos por 1 ou 2 substituintes independentemente
selecionados de halo, alquila C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} , trifluormetil, trifluorometóxi,
10 hidróxi, nitro, difluormetil, difluorometóxi e ciano;
 R^{64} é hidrogênio ou alquila C_{1-3} ;
 q' é 0 ou 1;
 R^{70} é $-\text{K}-\text{J}$;
 K é uma ligação;
15 J é arila ou heteroarila que são ambos opcionalmente substituídos por 1, 2 ou
3 substituintes selecionados de halo, alquila C_{1-3} , cicloalquila C_{3-4} , cicloalquila
 C_{3-4} -alquila C_{1-3} , ciano e alcoxi C_{1-3} ; e
 R^{62} é hidrogênio, halo ou alquila C_{1-3} .

20 2. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal, éster
ou amida do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^{60} e R^{62} são ambos
hidrogênio.

25 3. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações
1 ou 2 ou um sal, éster, ou amida do mesmo, caracterizado pelo fato de que
 R^{63} é arila opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes
independentemente selecionados de halo, alquila C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} ,
trifluorometil, trifluorometóxi, hidróxi, nitro, difluorometil, difluorometóxi e
ciano.

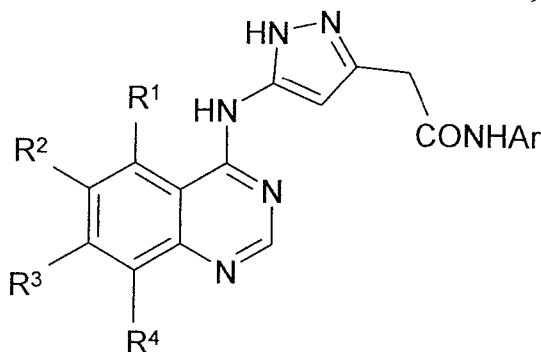
4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, ou um sal, éster ou amida do mesmo, caracterizado pelo fato de que J é fenila opcionalmente substituída por 1 ou 2 halo.

5 5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, ou sal, éster ou amida do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^{61} é $-\text{CH}_2-\text{CONR}^{64}-\text{J}$ e J é fenila opcionalmente substituída por 1 ou 2 halo.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, ou sal, éster ou amida do mesmo, caracterizado pelo fato de que X é NR^6 ou O.

10 7. Composto de acordo com a reivindicação 6, ou sal, éster ou amida do mesmo, caracterizado pelo fato de que X é NH.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1 de fórmula (IB)



(IB)

15 ou um sal, ou éster ou amida do mesmo
caracterizado pelo fato de que Ar é indazol ou piridina (opcionalmente substituída por metila) ou arila (opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de halo, metóxi, trifluorometil, hidróxi, nitro, ciano e difluorometóxi;
20 e R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são como definidos na reivindicação 1.

9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou sal, éster ou amida do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^9 é um grupo selecionado do grupo 1), 3), 4), 5), 6), 9), 18), 20) e 22) como

definidos na reivindicação 1.

10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, ou um sal, éster, ou amida do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^9 é hidrogênio, cicloalquila C3-6, -alquila C₁₋₅-O-alquila C₁₋₃ ou um grupo heterocíclico saturado de 5 a 6 membros (ligado através de carbono ou de nitrogênio) com 1 ou 2 heteroátomos selecionados independentemente de O, S ou N, grupo heterocíclico este que é opcionalmente substituído com alquila C₁₋₄ ou R^9 é um grupo heterocíclico aromático de 5 ou 6 membros (ligado através de carbono ou nitrogênio) com 1, 2 ou 3 heteroátomos, ou R^9 é -alquila C₁₋₅ R^{32} , -alquila C₁₋₅ R^{96} , alquila C₁₋₅ (opcionalmente substituída com halo), -alquila C₁₋₅-OR²⁰, -alquila C₁₋₅-NHR²⁰, -alquila C₁₋₅-N(alquila C₁₋₃)-R²⁰, -alquila C₁₋₅-NH-alquila C₁₋₅-OH, -alquila C₁₋₅-N(alquila C₁₋₃)-alquila C₁₋₅-OH e -alquila C₁₋₅-NR⁹⁵-alquila C₁₋₅-OH, e em que R^{32} , R^{96} , R²⁰ e R⁹⁵ são como definidos na reivindicação 1.

11. Composto de acordo com a qualquer uma das reivindicações 1 a 10, ou sal, éster ou amida do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^4 é hidrogênio.

12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, ou sal, éster ou amida do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^2 é hidrogênio, halo, ou $-X^1R^9$ onde X^1 é uma ligação direta ou $-O-$ e R^9 é um grupo 1) como definido na reivindicação 1.

13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, ou sal, éster ou amida do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^2 é hidrogênio, halo, hidróxi, metóxi ou $-O$ alquilaC₁₋₃ (opcionalmente substituída por 1 ou 2 hidróxi ou halo).

14. Composto de acordo com a reivindicação 13, ou sal, éster, ou amida do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^2 é hidrogênio ou

metóxi.

15. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, ou sal, éster ou amida do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^1 é hidrogênio ou $-X^1R^9$.

5 16. Composto de acordo com a reivindicação 15 ou sal, éster ou amida do mesmo, caracterizado pelo fato de que X^1 é uma ligação direta, -O-, -NH- ou -NMe-, e R^9 é selecionado do grupo 1), 3), 5), 9) ou 20) como definido na reivindicação 1.

10 17. Composto de acordo com a reivindicação 16, ou sal, éster, ou amida do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^1 é hidrogênio ou X^1R^9 onde X^1 é uma ligação direta, -O- ou -NH- e R^9 é hidrogênio, alquila C_{1-5} , cicloalquila C_{3-6} , $-C_{1-5}-O-$ alquila C_{1-3} ou um grupo heterocíclico saturado de 5 ou 6 membros (ligado via carbono ou nitrogênio) com 1 ou 2 heteroátomos selecionados independentemente de O, S ou N em que o grupo heterocíclico
15 é opcionalmente substituído por alquila C_{1-4} ou por um grupo heterocíclico aromático de 5 ou 6 membros (ligado via carbono ou nitrogênio com 1, 2 ou 3 heteroátomos).

18. Composto de acordo com a reivindicação 17, ou sal, éster ou amida do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^1 é hidrogênio, metóxi,
20 *N*-(alquila C_{1-5})piperidina-4-ilóxi, prop-2-ilóxi ou metóxi-etóxi.

19. Composto de acordo com a reivindicação 18, ou sal, éster, ou amida do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^1 é hidrogênio.

20. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, ou sal, éster ou amida do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^3 é $-X^1R^9$.
25

21. Composto de acordo com a reivindicação 20, ou sal, éster, ou amida do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^3 é $-X^1R^9$ onde X^1 é -O- e R^9 é selecionado do grupo 3), 4), 6), 18, 19) ou 22) como definido na

reivindicação 1.

22. Composto de acordo com a reivindicação 21 ou a sal, éster ou amida do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^3 é $-X^1R^9$ em que X^1 é -O- e R^9 é -alquila $C_{1-5}R^{32}$, -alquila $C_{1-5}R^{96}$, alquila C_{1-5} (opcionalmente substituída com halo), -alquila $C_{1-5}-OR^{20}$, -alquila $C_{1-5}-NHR^{20}$, -alquila $C_{1-5}-N(\text{alquila } C_{1-3})-R^{20}$, -alquila $C_{1-5}-NH\text{-alquila } C_{1-5}-OH$, -alquila $C_{1-5}-N(\text{alquila } C_{1-3})\text{-alquila } C_{1-5}-OH$ e -alquila $C_{1-5}-NR^{95}\text{-alquila } C_{1-5}-OH$.

23. Composto de acordo com a reivindicação 22 ou um sal, éster, ou amida do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^3 é $-X^1R^9$ em que X^1 é -O- e R^9 é -alquila $C_{1-5}R^{32}$ (em que R^{32} é pirrolidinila, piperidinila ou piperazinila, cada uma sendo opcionalmente substituída com hidróxi, hidroximetila, 2-hidroxietila, metila ou 2-(*terc*-butóxi)etila), -alquila $C_{1-5}-NHR^{20}$, -alquila $C_{1-5}-NH\text{-alquila } C_{1-5}-OH$, -alquila $C_{1-5}-N(\text{alquila } C_{1-3})\text{-alquila } C_{1-5}-OH$ e -alquila $C_{1-5}-NR^{95}\text{-alquila } C_{1-5}-OH$.

24. Composto de acordo com a reivindicação 20 ou um sal, éster, ou amida do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^3 é 3-morfolinopropóxi, 3-cloropropóxi, 3-[*N*-etil-*N*-(2-hidroxietil)amino]propóxi, 3-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)propóxi, 3-(piperidin-1-il)propóxi, 3-(pirrolidin-1-il)propóxi, 3-[*N*-(2-hidroxietil)amino]propóxi, 3-[*N*-(2-hidróxi-1,1-dimetiletil)amino]propóxi, 3-[*N*-metil-*N*-(2-hidroxietil)amino]propóxi, 3-[*N*-(1-hidroximetil-2-metilpropil)amino]propóxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propóxi, 3-[*N*-(2-hidróxi-1-metiletil)amino]propóxi, 3-[*N*-(4-hidróxibutil)amino]propóxi, 3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propóxi, 3-[2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]propóxi, 3-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]propóxi, 3-[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]propóxi, 3-(3-hidroxipiperidin-1-il)propóxi, 3-[*N*-2-(hidróxibutil)amino]propóxi, 3-(4-hidroximetilpiperidin-1-il)propóxi, 3-[*N*-(3-hidróxi-2,2-dimetilpropil)amino]propóxi, 3-[*N*-(1-hidroximetilciclopent-1-il)amino]propóxi, 3-[*N*-(2-

hidróxipropil)amino]propóxi, 3-(3-hidróxipirrolidin-1-il)propóxi, 3-[*N*-(2-fluoroetil)-*N*-(2-hidróxietil)amino]propóxi, 2-[1-(2-hidróxietil)piperidin-4-il]etóxi, 3-[*N*-(2-hidróxietil)-*N*-propilamino]propóxi, 3-[*N*-(2-hidróxietil)-*N*-(prop-2-il)amino]propóxi, 3-[*N*-(2-hidróxietil)-*N*-isobutilamino]propóxi, 3-
 5 [*N*-(2-hidróxietil)-*N*-neopentilamino]propóxi, 3-[*N*-alil-*N*-(2-hidróxietil)amino]propóxi, 3-[*N*-(2-hidróxietil)-*N*-(prop-2-in-1-il)amino]propóxi, 3-[*N*-ciclopropil-*N*-(2-hidróxietil)amino]propóxi, 3-[*N*-ciclopropilmetil-*N*-(2-hidróxietil)amino]propóxi, 3-[*N*-ciclobutil-*N*-(2-hidróxietil)amino]propóxi, 3-[*N*-ciclopentil-*N*-(2-hidróxietil)amino]propóxi,
 10 3-[*N*-(2,2-dimetóxietil)-*N*-(2-hidróxietil)amino]propóxi, 3-[*N*-(2,2-difluoroetil)-*N*-(2-hidróxietil)amino]propóxi, 3-[*N*-(2-hidróxietil)-*N*-(3,3,3-trifluoropropil)amino]propóxi, 3-[*N*-ciclobutilmetil-*N*-(2-hidroxi-
 15 etil)amino]propóxi, 3-[*N*-(2-hidróxietil)-*N*-(2-metóxietil)amino]propóxi, 3-[*N*-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-*N*-(2-hidróxietil)amino]propóxi, 4-clorobutóxi, 4-[(2-hidróximetil)pirrolidin-1-il]butóxi, 4-[*N*-(2-hidróxietil)-*N*-isobutilamino]butóxi, 1-(2-*tert*-
 20 butóxietil)pirrolidin-2-ilmetóxi, 1-(2-hidróxietil)pirrolidin-2-ilmetóxi, 3-[*N*-2-(hidróxietil)-*N*-(*iso*-butil)amino]propóxi, 3-[*N*-2-(hidróxietil)-*N*-(neopentil)amino]propóxi, 3-[*N*-2-(hidróxietil)-*N*-(*tert*-butil)amino]propóxi,
 metóxi e metóxietóxi.

25. Composto, caracterizado pelo fato de ser selecionado de:

2-(3-{[6-metóxi-7-(3-morfolin-4-ilpropóxi)quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)-*N*-fenilacetamida;

25 *N*-(3-fluorofenil)-2-(3-{[6-metóxi-7-(3-morfolin-4-ilpropóxi)quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)acetamida;

2-(3-{[7-(3-cloropropóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)-*N*-(3-fluorofenil)acetamida;

2-(3-{[7-(3-cloropropóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino}-

- 1H-pirazol-5-il)-N-(3,5-di fluorofenil)acetamida;
 2-(3-{[7-(3-cloropropóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino}-
 1H-pirazol-5-il)-N-(2,3-di fluorofenil)acetainida;
 N-(3-clorofenil)-2-(3-{(7-(3-cloropropóxi)-6-
 5 metoxiquinazolin-4-il]amino}- 1H-pirazol-5-il)acetamida;
 2-{3-[(7-{3-[etil(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-
 metoxiquinazolin-4-il)-amino]-1H-pirazol-5-il)-N-(3-fluorofenil)acetamida;
 -N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2S)-2-
 (hidroximetil)pirrolidin-1-il]propóxi}-6 -metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-
 10 pirazol-5-il}acetamida;
 N-(3-fluorofenil)-2-(3-{[6-metóxi-7-(3-piperidin-1-
 ilpropóxi)quinazolin-4-il] amino-1H-pirazol-5-il)acetamida;
 N-(3-fluorofenil)-2-(3-{[6-metóxi-7-(3-pirrolidin-1-
 ilpropóxi)quinazolin-4-il] -amino}-1H-pirazol-5-il)acetamida;
 15 N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)amino]propóxi)-
 6-metoxi-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;
 N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidróxi-1,1-
 dimetiletil)amino]propóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-
 il)acetamida;
 20 N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(metil)
 amino]propóxi}-6-metoxi -quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-
 il}acetamida;
 N-(3-fluorofenil)-2-(3-{[7-(3-{[1(hidroximetil)-2-
 metilpropil]amino}propóxi) -6-metoxiquinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-
 25 il)acetamida;
 N-(3-fluorofenil)-2-[3-({6-metóxi-7-[3-(4-metilpiperazin-1-
 il)propóxi]-quinazolin-4-il} amino)-1H-pirazol-5-il]acetamida;
 N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3[(2-hidróxi-1-

metiletil)amino]propóxi}-6-metoxi-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(4-hidroxibutil)amino]propóxi}-6-metoxi-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

5 N-(3-fluorofenil)-2-[3-({7-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propóxi]-6-metoxi-quinazolin-4-il}amino)-1H-pirazol-5-il]acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[2-(2-hidroxietil)piperidin-1-yl]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

10 N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-[3-({7-[3-(3-hidroxipiperidin-1-il)propóxi]-6-metoxi-quinazolin-4-il}amino)-1H-pirazol-5-il]acetamida;

15 N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxibutil)amino]propóxi}-6-metoxi-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

-N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

20 N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(3-hidróxi-2,2-dimetilpropil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-(3-{[7-(3-{[1-(hidroximetil)ciclopentil]amino}propóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)acetamida;

25 N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{3-({7-(3-{[(2S)-2-hidroxipropil]amino}propóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-(3-{[7-(3-{[(2R)-2-hidroxipropil]amino}

- propóxi)-6-(metoxiquinazolin-4-il)amino}-1H-pirazol-5-il)acetamida;
 N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]propóxi}-6-(metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;
 N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]propóxi}-6-(metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;
 5 2-{3-[(7-{3-[(2-fluoroetil)(2-hidroxi-etil)amino]propóxi}-6-(metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3-fluorofenil)acetamida;
 N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{2-[1-(2-hidroxi-etil)piperidin-4-il]etóxi}-6-(metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;
 10 N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxi-etil)(propil)amino]propóxi}-6-(metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il)acetamida;
 N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxi-etil)(isopropil)amino]propóxi}-6-(metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;
 N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxi-etil)(isobutil)amino]propóxi}-6-(metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il)acetamida;
 15 2-{3-[(7-{3-[(2,2-dimetilpropil)(2-hidroxi-etil)amino]propóxi}-6-(metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3-fluorofenil)acetamida;
 2-{3-[(7-{3-[alil(2-hidroxi-etil)amino]propóxi}-6-(metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3-fluorofenil)acetamida;
 20 N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxi-etil)(prop-2-in-1-il)amino]propóxi}-6-(metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;
 2-{3-[(7-{3-[ciclopropil(2-hidroxi-etil)amino]propóxi}-6-(metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3-fluorofenil)acetamida;
 25 2-{3-[(7-{3-[(ciclopropilmetil)(2-hidroxi-etil)amino]propóxi}-6-(metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3-fluorofenil)acetamida;

2-{3-[(7-{3-[ciclobutil(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3-fluorofenil)acetamida;

2-{3-[(7-{3-[ciclopentil(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3-fluorofenil)acetamida;

5 2-{3-[(7-{3-[(2,2-dimetoxietil)(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquina-zolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3-fluorofenil)acetamida;

2-{3-[(7-{3-[(2,2-difluoroetil)(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquina-zolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3-fluorofenil)acetamida;

10 N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]-propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

2-{3-[(7-{3-[(ciclobutilmetil)(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquina-zolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il)-N-(3-fluorofenil)acetamida;

15 N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(2-metoxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

2-{3-[(7-{3-[(1,3-dioxolan-2-ilmetil)(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxi-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3-fluorofenil)acetamida;

20 2-(3-{[7-(4-clorobutóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)-N-(3-fluorofenil)acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{4-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]butóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

25 N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{4-[(2-hidroxietil)(isobutil)amino]butóxi}-6-metoxi-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

2-{3-[(7-{[(2R)-1-(2-terc-butoxietil)pirrolidin-2-il]metóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3-fluorofenil)acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{[(2R)-1-(2-hidroxietil)pirrolidin-2-

- il]metóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;
 N-(3,5-difluorofenil)-2-(3-{[6-metóxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropóxi)quinazolin-4-il]amino)-1H-pirazol-5-il}acetamida;
 N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxi-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;
 5 N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidróxi-1,1-dimetiletil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;
 N-(3,5-difluorofenil)-2-[3-({6-metóxi-7-[3-(4-metilapiperazin-1-il)propóxi]-quinazolin-4-il}amino)-1H-pirazol-5-il]acetamida;
 10 N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[etil(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxi-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;
 N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;
 15 N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;
 N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;
 N-(3,5-difluorofenil)-2-[3-({7-[3-(3-hidroxipiperidin-1-il)propóxi]-6-metoxi-quinazolin-4-il}amino)-1H-pirazol-5-il]acetamida;
 20 N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxibutil)amino]propóxi}-6-metoxi-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;
 N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;
 25 N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]-propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;
 N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2R)-2-(hidroximetil)

pirrolidin-1-il]-propóxi)-6- $\neg$ metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}
acetamida;

N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2S)-2-(hidroximetil)
pirrolidin-1-il]-propóxi}-6- $\neg$ metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-
5 il}acetamida;

N-(3,5-difluorofenil)-2-(3-{[7-(3-{[(2S)-2-hidroxipropil]
amino}propóxi)-6 $\neg$ metoxiquinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)acetamida;

N-(3,5-difluorofenil)-2-(3-{[7-(3-{[(2R)-2-hidroxipropil]
amino}propóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)acetamida;

10 N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(3S)-3-hidroxipirrolidin-1-
il]propóxi}-6 $\neg$ metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il)acetamida;

$\neg$ N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-
1-il]propóxi}-6 $\neg$ metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(isobutil)
15 amino]propóxi}-6 $\neg$ metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(propil)
amino]propóxi}-6 $\neg$ metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

2-{3-[(7-{3-[alil(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-
metoxiquinazolin-4-il)-amino]-1H- $\neg$ pirazol-5-il}-N-(3,5-difluorofenil)

20 acetamida;

N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(prop-2-in-1-
il)amino]-propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}
acetamida;

N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(isopropil)
25 amino]propóxi}-6 $\neg$ metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2,2-dimetilpropil)(2-
hidroxietil)amino]-propóxi}-6 $\neg$ metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-
il}acetamida;

2-{3-[(7-{3-[ciclobutil(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3,5-difluorofenil) acetamida;

5 2-{3-[(7-{3-[(ciclopropilmetil)(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquina-zolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3,5-difluorofenil) acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2S)-2-(hidroximetil) pirrolidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il} acetamida;

10 N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2,2-dimetilpropil)(2-hidroxietil)amino]-propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il} acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(propil) amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il} acetamida;

15 N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(isobutil) amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il} acetamida;

2-{3-[(7-{3-[ciclobutil(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(2,3-difluorofenil) acetamida;

20 2-{3-[(7-{3-[ciclopentil(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(2,3-difluorofenil) acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2R)-2-(hidroximetil) pirrolidin-1-il]-propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il} acetamida;

25 N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(prop-2-in-1-il)amino]-propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il} acetamida;

2-{3-[(7-{3-[(ciclopropilmetil)(2-hidroxietyl)amino]propóxi)-6-metoxiquina-zolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(2,3-difluorofenil)acetamida;

5 2-{3-[(7-{3-[(ciclobutilmetil)(2-hidroxietyl)amino]propóxi}-6-metoxiquina-zolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(2,3-difluorofenil)acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2,2-dimetoxietyl)(2-hidroxietyl)amino]-propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

10 N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(2-hidroxietyl)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-[3-[(7-{3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propóxi}-6-metoxi-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il]acetamida;

15 N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietyl)(2-metoxietyl)amino]-propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

20 2-{3-[(7-{3-[alil(2-hidroxietyl)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)-amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(2,3-difluorofenil)acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(1,3-dioxolan-2-ilmetil)(2-hidroxietyl)-amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

25 N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[etil(2-hidroxietyl)amino]propóxi)-6-metoxi-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietyl)(isopropil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidróxi-1,1-dimetiletil) amino]propóxi}-6- $\neg$ -metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{[(2R)-1-(2-hidroxietil) pirrolidin-2-il]metóxi}-6- $\neg$ -metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il} acetamida;

N-(3-clorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

N-(3-clorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propóxi}-6- $\neg$ -metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

N-(3-clorofenil)-2-[3-({7-[3-(3-hidroxipiperidin-1-il)propóxi]-6-metoxi-quinazolin-4-il} amino)-1H-pirazol-5-il]acetamida;

N-(3-clorofenil)-2-{3-[(7-{3-[etil(2-hidroxietil)amino] propóxi}-6- $\neg$ -metoxi-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6- metoxiquinazolin-4-il) amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3-metoxifenil)acetamida;

2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6- metoxiquinazolin-4-il) amino]-1H-pirazol-5-il}-N-fenilacetamida;

N-(4-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

N-(3,5-diclorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6- $\neg$ -metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

N-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil) piperidin-1-il]-propóxi}-6- $\neg$ -metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il} acetamida;

2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6- metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-[3-(trifluorometil)fenil] acetamida;

2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3-hidroxifenil)acetamida;

2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3-nitrofenil)acetamida;

5 2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)aminol]-1H-pirazol-5-il}-N-1H-indazol-5-il-acetamida;

N-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il} acetamida;

10 N-(3-clorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il} acetamida;

N-(2-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il} acetamida;

15 N-(3,5-dimetoxifenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il} acetamida;

2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)-amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(5-metilpiridin-2-il) acetamida;

20 -N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il} acetamida;

N-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il} acetamida;

25 N-(2,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il} acetamida;

N-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il} acetamida;

N-(3,4-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

N-(2,4-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

5 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

10 N-[2-(difluorometóxi)fenil]-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

N-(3-cianofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

N-(3-bromofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

15 N-(2,3-difluorofenil)-2-[3-[(7-{3-[etil(2-hidroxietil)amino]propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(isopropil)amino]propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

20 N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(propil)amino]propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(prop-2-in-1-il)amino]-propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

25 N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(isobutil)amino]propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2,2-dimetilpropil)(2-hidroxietil)amino]-propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}

acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-[3-({5-([1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]óxi)}-7-[3-(4-metil-piperazin-1-il)propóxi]quinazolin-4-il}amino)-1H-pirazol-5-il]acetamida;

5 N-(3-fluorofenil)-2-[5-({7-metóxi-5-[(1-metilpiperidin-4-il]óxi]quinazolin-4-il}amino)-1H-pirazol-3-il]acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(5,7-dimetoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

10 2-(3-{[5,7-bis(2-metoxietóxi)quinazolin-4-il]amino)-1H-pirazol-5-il)-N-(2,3-difluorofenil)acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-(3-{[5-isopropóxi-7-(2-metoxietóxi)quinazolin-4-il] amino}-1H-pirazol-5-il)acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-(3-{[(5-isopropóxi-7-(2-metoxietóxi)quinazolin-4-il]-amino}-1H-pirazol-5-il)acetamida;

15 N-(3-fluorofenil)-2-{3[(5-([1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]óxi)}-7-metoxi-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

2-{3-[(5,7-dimetoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3-fluorofenil) -acetamida;

20 2-(3-{[5,7-bis(2-metoxietóxi)quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)-N-(3-fluorofenil)acetamida;

N-(3-fluorofenil)-3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(isobutil)amino]propóxi}-6-metoxi-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-carboxamida; e

N-(2,3-difluorofenil)-3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(isobutil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-carboxamida

25 ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

26. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 25, caracterizado pelo fato de ser como um medicamento.

27. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das

reivindicações 1 a 25, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para aplicação na inibição de Aurora quinase.

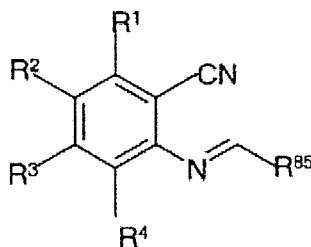
28. Uso de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que a Aurora quinase é a Aurora-A quinase.

5 29. Uso de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que a Aurora quinase é a Aurora-B quinase.

30. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 25, ou seu sal farmaceuticamente aceitável, em combinação
10 com um carreador farmaceuticamente aceitável.

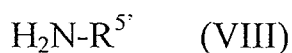
31. Processo para a preparação de um composto, como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende a etapa de:

a) quando X é NH, reagir um composto de fórmula (VII)



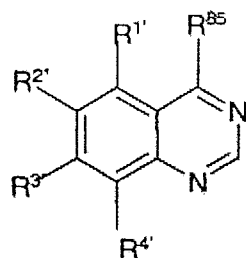
(VII)

15 em que R¹, R², R³ e R⁴ são como definidos na reivindicação 1, e R⁸⁵ é um grupo NR⁸⁶R⁸⁷ em que R⁸⁶ e R⁸⁷ são independentemente selecionados de alquila C₁₋₄, com um composto de fórmula (VIII)



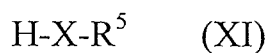
20 em que R^{5'} é um grupo R⁵ como definido na reivindicação 1, ou um seu grupo precursor; e, depois disso, se desejável ou necessário, converter um grupo precursor R^{5'} em um grupo R⁵ ou R⁵ e/ou modificar substituintes no grupo R⁵; ou

b) quando X é como definido na reivindicação 1, reagir um composto de fórmula (X)



(X)

em que $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ e $R^{4'}$ são equivalentes a um grupo R^1 , R^2 , R^3 e R^4 como definidos na reivindicação 1 ou em seu precursor, e R^{85} é um grupo de partida, com um composto de fórmula (XI)



e R^5 é R^{5a} como definido na reivindicação 1: e depois disso, se desejável ou necessário, converter um grupo $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ e $R^{4'}$ em um grupo R^1 , R^2 , R^3 e R^4 respectivamente, ou em um tal grupo diferente.