



PI00175480

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

CARTA PATENTE Nº PI 0017548-0

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 0017548-0

(22) Data do Depósito: 08/02/2000

(43) Data da Publicação do Pedido: 17/08/2000

(51) Classificação Internacional: A61K 31/505; C07D 401/14; C07D 413/14; C07D 417/12; C07D 405/12; C07D 401/12

(30) Prioridade Unionista: 10/02/1999 EP 99400305.1

(62) Divisão do Pedido: PI 0008128-0 08/02/2000

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

(73) Titular: ASTRAZENECA AB. Endereço: SE-151 85 Södertälje, Suécia (SE).

(72) Inventor: ELAINE SOPHIE ELIZABETH STOKES; PATRICK PLE; DARREN MCKERRECHER; LAURENT FRANÇOIS ANDRE HENNEQUIN

Prazo de Validade: 10 (dez) anos contados a partir de 09/06/2015, observadas as condições legais.

Expedida em: 9 de Junho de 2015.

Assinado digitalmente por:

Júlio César Castelo Branco Reis Moreira
Diretor de Patentes



"COMPOSTO"**Dividido do PI0008128-0, depositado em 08/ 02/ 2000;**

A presente invenção diz respeito aos derivados de quinazolina, a processos para a sua preparação, a composições farmacêuticas que os contenham como o ingrediente ativo, a métodos para o tratamento de estados de doença associados com à angiogênese e/ou à permeabilidade vascular aumentada, ao seu uso como medicamentos ou ao seu uso na fabricação de medicamentos para o uso na produção de efeitos antiangiogênicos e/ou na redução da permeabilidade vascular em animais de sangue quente, tais como os seres humanos.

A angiogênese normal desempenha um papel importante em uma variedade de processos que incluem o desenvolvimento embrionário, a cura de ferimentos e diversos componentes da função reprodutora feminina. A angiogênese indesejável ou patológica foi associada com estados de doença que incluem a retinopatia diabética, psoríase, câncer, artrite reumatóide, ateroma, sarcoma de Kaposi e hemangioma (Fan *et al*, 1995, Trends Pharmacol. Sci. 16: 57 a 66; Folkman, 1995, Nature Medicine 1: 27 a 31). Pensa-se que a alteração da permeabilidade vascular desempenhe um papel tanto nos processos fisiológicos normais quanto nos patológicos (Cullinan-Bove *et al*, 1993, Endocrinology 133: 829 a 837; Senger *et al*, 1993, Cancer and Metastasis Reviews, 12: 303 a 324). Diversos polipeptídeos com a atividade promotora do desenvolvimento de célula endotelial *in vitro* foram identificados incluindo, os fatores de crescimento de fibroblasto ácidos e básicos (aFGF & bFGF) e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Em virtude da expressão restrita de seus receptores, a atividade do fator de desenvolvimento do VEGF, em comparação com aquele dos FGFs é relativamente específico em torno das células endoteliais. Evidências recentes indicam que o VEGF é um

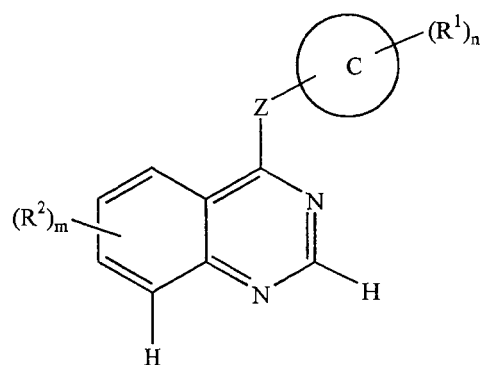
importante estimulador tanto da angiogênese normal quanto da patológica (Jakeman *et al*, 1993, *Endocrinology*, 133: 848 a 859; Kolch *et al*, 1995, *Breast Cancer Research and Treatment*, 36: 139 a 155) e da permeabilidade vascular (Connolly *et al*, 1989, *J. Biol. Chem.* 264: 20017 a 20024). O antagonismo da ação do VEGF pelo sequestro do VEGF com o anticorpo pode resultar na inibição do desenvolvimento do tumor (Kim *et al*, 1993, *Nature* 362: 841 - 844). O FGF básico (bFGF) é um potente estimulador da angiogênese (por exemplo, Hayek *et al*, 1987, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 147: 876 a 880) e os níveis aumentados de FGFs foram observados no soro (Fujimoto *et al*, 1991, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 180: 386 a 392) e na urina (Nguyen *et al*, 1993, *J. Natl. Cancer. Inst.* 85: 241 e 242) de pacientes com câncer.

Os receptores de tirosina quinases (RTKs) são importantes na transmissão de sinais bioquímicos através da membrana plasmática das células. Estas moléculas transmembranas consistem caracteristicamente de um domínio de ligação de ligando extracelular conectado através de um segmento na membrana plasmática a um domínio de tirosina quinase intracelular. A ligação do ligando ao receptor resulta no estímulo da atividade da tirosina quinase associada ao receptor que leva à fosforilação dos resíduos de tirosina tanto no receptor quanto em outras moléculas intracelulares. Estas mudanças na fosforilação da tirosina iniciam uma sinalização em cascata que leva a uma variedade de respostas celulares. Até esta data, pelo menos dezenove sub-famílias distintas de RTK, definidas pela homologia da sequência de aminoácido, foram identificadas. Uma destas sub-famílias está presentemente compreendida pelo receptor de tirosina quinase como *fms*, *Flt* ou *Flt1*, o receptor contendo o domínio inserido por quinase, *KDR* (também referido como *Flk-1*) e um outro receptor de tirosina quinase como *fms*. *Flt4*. Dois destes RTKs relacionados, *Flt* e *KDR*, mostraram-se ligar ao VEGF com alta afinidade (De Vries *et al*, 1992, *Science* 255: 989 a 991; Terman *et al*,

1992, Biochem. Biophys. Res. Comm. 1992, 187: 1579 a 1586). A ligação do VEGF a estes receptores expressos nas células heterólogas foi associada com as mudanças no estado da fosforilação da tirosina de proteínas celulares e fluxos de cálcio.

5 A presente invenção está fundamentada na verificação de compostos que inibem surpreendentemente os efeitos da VEGF, uma propriedade de valor no tratamento de estados de doença associados com a angiogênese e/ou permeabilidade vascular aumentada, tais como câncer, diabetes, psoríase, artrite reumatóide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatias agudas e crônicas, ateroma, restenose arterial, doenças autoimunes, inflamação aguda, formação excessiva de cicatrizes e adesões, endometriose, sangramento uterino disfuncional e doenças oculares com a proliferação de vaso retinal. Os compostos da presente invenção possuem, no geral, potência maior contra a tirosina quinase do receptor de VEGF do que
10 contra a tirosina quinase do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGF). Os compostos da invenção que foram testados possuem atividade contra a tirosina quinase do receptor de VEGF, tal que estes podem ser usados em uma quantidade suficiente para inibir a tirosina quinase do receptor de VEGF enquanto não demonstra nenhuma atividade significativa
15 contra a tirosina quinase do receptor de EGF. Os compostos da presente invenção possuem, no geral, potência maior contra a tirosina quinase do receptor de VEGF do que contra a tirosina quinase do receptor de FGF R1. Os compostos da invenção que foram testados possuem atividade contra a tirosina quinase do receptor de VEGF, tal que estes podem ser usados em
20 uma quantidade suficiente para inibir a tirosina quinase do receptor de VEGF enquanto não se demonstra nenhuma atividade significativa contra a tirosina quinase do receptor de FGF R1.
25

De acordo com um aspecto da presente invenção é fornecido o uso de um composto da fórmula I:



(I)

em que:

o C do anel é uma porção bicíclica ou tricíclica de 8, 9, 10, 12 ou 13 membros cuja porção pode ser saturada ou insaturada, que pode ser aromática ou não aromática e que podem conter opcionalmente 1 a 3 heteroátomos selecionados independentemente de O, N e S; Z é -O-, -NH-, -S-, -CH₂- ou uma ligação direta; n é um número inteiro de 0 a 5; m é um número inteiro de 0 a 3; R² representa hidrogênio, hidróxi, halogênio, ciano, nitro, trifluorometila, alquila C₁₋₃, alcóxi C₁₋₃, alquila C₁₋₃ sulfanila, -NR³R⁴ (em que R³ e R⁴, que podem ser os mesmos ou diferentes, cada um representa hidrogênio ou alquila C₁₋₃) ou R⁵X¹- (em que X¹ representa uma ligação direta, -O-, -CH₂-, -OC(O)-, -C(O)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁶C(O)-, -C(O)NR⁷-, -SO₂NR⁸-, -NR⁹SO₂- ou -NR¹⁰- (em que R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ e R¹⁰ cada um representa independentemente hidrogênio, alquila C₁₋₃ ou alcóxi C₁₋₃ alquila C₂₋₃) e R⁵ é selecionado de Um dos seguintes vinte e dois grupos:

1) hidrogênio, oxiranilalquila C₁₋₄ ou alquila C₁₋₅ que podem ser não substituídos ou que podem ser substituídos por um ou mais grupos selecionados de hidróxi, flúor, cloro, bromo e amino;

2) alquila C₁₋₅ X² C(O)R¹¹ (em que X² representa -O- ou -NR¹²- (em que R¹² representa hidrogênio, alquila C₁₋₃ ou alcóxi C₁₋₃ alquila C₂₋₃) e R¹¹ representa alquila C₁₋₃, -NR¹³R¹⁴ ou -OR¹⁵ (em que R¹³, R¹⁴ e R¹⁵ que podem ser os mesmos ou diferentes, cada um representa hidrogênio, alquila C₁₋₅ ou alcóxi C₁₋₃ alquila C₂₋₃));

3) alquila C₁₋₅ X³R¹⁶ (em que X³ representa -O-, -S-, -SO-, -

SO₂-, -OC(O)-, -NR¹⁷C(O)-, -C(O)NR¹⁸-, -SO₂NR¹⁹-, -NR²⁰SO₂- ou -NR²¹-
 (em que R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ e R²¹ cada um representa independentemente
 hidrogênio, alquila C₁₋₃ ou alcóxi C₁₋₃ alquila C₂₋₃) e R¹⁶ representa
 hidrogênio, alquila C₁₋₃, ciclopentila, ciclo-hexila ou um grupo heterocíclico
 saturado de 5 ou de 6 membros com 1 ou 2 heteroátomos, selecionados
 independentemente de O, S e N, cujo grupo alquila C₁₋₃ pode carregar 1 ou 2
 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halogênio e alcóxi C₁₋₄ e cujo
 grupo cíclico pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi,
 halogênio, ciano, cianoalquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄, hidroxialquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₄,
 alcóxi C₁₋₄ alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄ sulfonilalquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₄
 carbonila, aminoalquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄ amino, di(alquila C₁₋₄) amino,
 alquila C₁₋₄ amino-alquila C₁₋₄, di(alquila C₁₋₄) amino-alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄
 amino-alcóxi C₁₋₄, di(alquila C₁₋₄) amino-alcóxi C₁₋₄ e um grupo -(-O-)
)_f(alquila C₁₋₄)_ganel D (em que f é 0 ou 1, g é 0 ou 1 e o D do anel é um grupo
 heterocíclico saturado de 5 ou de 6 membros com 1 ou 2 heteroátomos,
 selecionados independentemente de O, S e N, cujo grupo cíclico pode
 carregar um ou mais substituintes selecionados de alquila C₁₋₄));

4) alquila C₁₋₅ X⁴ alquila C₁₋₅ X⁵R²² (em que X⁴ e X⁵ que
 podem ser os mesmos ou diferentes são cada -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -
 NR²³C(O)-, -C(O)NR²⁴-, -SO₂NR²⁵-, -NR²⁶SO₂- ou -NR²⁷- (em que R²³, R²⁴,
 R²⁵, R²⁶ e R²⁷ cada um representa independentemente hidrogênio, alquila C₁₋₃
 ou alcóxi C₁₋₃ alquila C₂₋₃) e R²² representa hidrogênio, alquila C₁₋₃ ou alcóxi
 C₁₋₃alquila C₂₋₃);

5) R²⁸ (em que R²⁸ é um grupo heterocíclico saturado de 5 ou
 de 6 membros (ligado por intermédio de carbono ou nitrogênio) com 1 ou 2
 heteroátomos, selecionados independentemente de O, S e N, cujo grupo
 heterocíclico pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi,
 halogênio, ciano, cianoalquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄, hidroxialquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₄,
 alcóxi C₁₋₄ alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄ sulfonil-alquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₄

carbonila, aminoalquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄ amino, di(alquila C₁₋₄ amino, alquila C₁₋₄ amino-alquila C₁₋₄, di(alquila C₁₋₄) aminoalquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄ amino alcóxi C₁₋₄, di(alquila C₁₋₄) amino-alcóxi C₁₋₄ e um grupo $-(O)_f(alquila C_{1-4})_g$ anelD (em que f é 0 ou 1, g é 0 ou 1 e o D do anel é um grupo heterocíclico saturado de 5 ou de 6 membros com 1 ou 2 heteroátomos, selecionados independentemente de O, S e N, cujo grupo cíclico pode carregar um ou mais substituintes selecionados de alquila C₁₋₄));

6) alquila C₁₋₅ R²⁸ (em que R²⁸ é como definido aqui);

7) alquenila C₂₋₅ R²⁸ (em que R²⁸ é como definido aqui);

10 8) alquinila C₂₋₅ R²⁸ (em que R²⁸ é como definido aqui);

9) R²⁹ (em que R²⁹ representa um grupo piridona, um grupo

fenila ou um grupo heterocíclico aromático de 5 ou de 6 membros (ligado por intermédio de carbono ou nitrogênio) com 1 a 3 heteroátomos selecionados

15 de O, N e S, cuja piridona, fenila ou grupo heterocíclico aromático pode carregar até 5 substituintes selecionados de hidróxi, halogênio, amino, alquila

C₁₋₄, alcóxi C₁₋₄, hidroxialquila, aminoalquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄ amino, hidroxialcóxi C₁₋₄, carbóxi, trifluorometila, ciano, -C(O)NR³⁰R³¹, -

NR³²C(O)R³³ (em que R³⁰, R³¹, R³² e R³³, que podem ser os mesmos ou diferentes, cada um representa hidrogênio, alquila C₁₋₄ ou alcóxi C₁₋₃ alquila

20 C₂₋₃) e um grupo $-(O)_f(alquila C_{1-4})_g$ anelD (em que f é 0 ou 1, g é 0 ou 1 e o D do anel é grupo heterocíclico saturado de 5 ou de 6 membros com 1 ou 2

heteroátomos, selecionados independentemente de O, S e N, cujo grupo cíclico pode carregar um ou mais substituintes selecionados de alquila C₁₋₄));

10) alquila C₁₋₅ R²⁹ (em que R²⁹ é como definido aqui);

25 11) alquenila C₂₋₅ R²⁹ (em que R²⁹ é como definido aqui);

12) alquinila C₂₋₅ R²⁹ (em que R²⁹ é como definido aqui);

13) alquila C₁₋₅ X⁶R²⁹ (em que X⁶ representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR³⁴C(O)-, -C(O)NR³⁵-, -SO₂NR³⁶-, -NR³⁷SO₂- ou -NR³⁸- (em que R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷ e R³⁸ cada um representa independentemente hidrogênio,

alquila C₁₋₃ ou alcóxi C₁₋₃ alquila C₂₋₃) e R²⁹ é como definido aqui);

14) alquenila C₂₋₅ X⁷R²⁹ (em que X⁷ representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR³⁹C(O)-, -C(O)NR⁴⁰-, -SO₂NR⁴¹-, -NR⁴²SO₂- ou -NR⁴³- (em que R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴² e R⁴³ cada um representa independentemente hidrogênio, alquila C₁₋₃ ou alcóxi C₁₋₃ alquila C₂₋₃) e R²⁹ é como definido aqui);

15) alquinila C₂₋₅ X⁸R²⁹ (em que X⁸ representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁴¹C(O)-, -C(O)NR⁴⁵-, -SO₂NR⁴⁶-, -NR⁴⁷SO₂- ou -NR⁴⁸- (em que R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷ e R⁴⁸ cada um representa independentemente hidrogênio, alquila C₁₋₃ ou alcóxi C₁₋₃ alquila C₂₋₃) e R²⁹ é como definido aqui);

16) alquila C₁₋₄X⁹ alquila C₁₋₄R²⁹ (em que X⁹ representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁴⁹C(O)-, -C(O)NR⁵⁰-, -SO₂NR⁵¹-, -NR⁵²SO₂- ou -NR⁵³- (em que R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵² e R⁵³ cada um representa independentemente hidrogênio, alquila C₁₋₃ ou alcóxi C₁₋₃ alquila C₂₋₃) e R²⁹ é como definido aqui);

17) alquila C₁₋₄ X⁹ alquila C₁₋₄ R²⁸ (em que X⁹ e R²⁸ são como definidos aqui);

18) alquenila C₂₋₅ que pode ser não substituída ou que pode ser substituída por um ou mais grupos selecionados de hidróxi, flúor, amino, alquila C₁₋₄ amino, N,N-di(alquila C₁₋₄)amino, aminossulfonila, N-alquila C₁₋₄ aminossulfonila e N,N-di(alquila C₁₋₄) aminossulfonila;

19) alquinila C₂₋₅ que pode ser não substituída ou que pode ser substituída por um ou mais grupos selecionados de hidróxi, flúor, amino, alquila C₁₋₄ amino, N,N-di(alquila C₁₋₄) amino, aminossulfonila, N-alquila C₁₋₄ aminossulfonila e N,N-di(alquila C₁₋₄) aminossulfonila;

20) alquenila C₂₋₅ X⁹ alquila C₁₋₄ R²⁸ (em que X⁹ e R²⁸ são como definidos aqui);

21) alquinila C₂₋₅ X⁹ alquila C₁₋₄ R²⁸ (em que X⁹ e R²⁸ são como definidos aqui); e

22) alquila C₁₋₄ R⁵⁴ (alquila C₁₋₄)_q(X⁹)_rR⁵⁵ (em que X⁹ é como

definido aqui, q é 0 ou 1, r é 0 ou 1, e R^{54} e R^{55} são cada independentemente selecionados de hidrogênio, alquila C_{1-4} , ciclopentila, ciclo-hexila e um grupo heterocíclico saturado de 5 ou de 6 membros com 1 ou 2 heteroátomos, selecionados independentemente de O, S e N, cujo grupo alquila C_{1-3} pode

5 carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halogênio e alcóxi C_{1-4} e cujo grupo cíclico pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halogênio, ciano, cianoalquila C_{1-4} , alquila C_{1-4} , hidroxialquila C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} alquila C_{1-4} , alquila C_{1-4} sulfonil-alquila C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} carbonila, aminoalquila C_{1-4} , alquila C_{1-4} amino, di(alquila C_{1-4})

10 amino, alquila C_{1-4} amino-alquila C_{1-4} , di(alquila C_{1-4}) aminoalquila C_{1-4} , alquila C_{1-4} aminoalcóxi C_{1-4} , di(alquila C_{1-4}) amino-alcóxi C_{1-4} e um grupo - (-O-)_f(alquila C_{1-4})_ganelD (em que f é 0 ou 1, g é 0 ou 1 e o D do anel é um grupo heterocíclico saturado de 5 ou de 6 membros com 1 ou 2 heteroátomos, selecionados independentemente de O, S e N, cujo grupo cíclico pode

15 carregar um ou mais substituintes selecionados de alquila C_{1-4}), com a condição de que R^{54} não possa ser hidrogênio); e adicionalmente em que qualquer grupo alquila C_{2-5} , alquenila C_{2-5} ou alquinila in R^5X^1 - pode carregar um ou mais substituintes selecionados de hidróxi, halogênio e amino);

R^1 representa hidrogênio, oxo, halogênio, hidróxi, alcóxi C_{1-4} ,

20 alquila C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} metila, alcanoila C_{1-4} , haloalquila C_{1-4} , ciano, amino, alquenila C_{2-5} , alquinila C_{2-5} , alcanoilóxi C_{1-3} , nitro, alcanoilamino C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} carbonila, alquila C_{1-4} sulfanila, alquila C_{1-4} sulfinila, alquila C_{1-4} sulfonila, carbamoila, N-alquila C_{1-4} carbamoila, N,N-di(alquila C_{1-4}) carbamoila, aminossulfonila, N-alquila C_{1-4} aminossulfonila, N,N-di(alquila C_{1-4}) amino-sulfonila, N-(alquila C_{1-4} sulfonil) amino, N-(alquila C_{1-4} sulfonil)-

25 N-(alquila C_{1-4}) amino, N,N-di(alquila C_{1-4} sulfonil) amino, uma cadeia de alquilenos C_{3-7} unida a dois átomos de carbono C do anel, alcanoila C_{1-4} aminoalquila C_{1-4} , carbóxi ou um grupo $R^{56}X^{10}$ (em que X^{10} representa uma ligação direta, -O-, -CH₂-, -OC(O)-, -C(O)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁵⁷C(O)-, -

$C(O)NR^{58}-$, $-SO_2NR^{59}-$, $-NR^{60}SO-$, ou $-NR^{61}-$ (em que R^{57} , R^{58} , R^{59} , R^{60} e R^{61} cada um representa independentemente hidrogênio, alquila C_{1-3} ou alcóxi C_{1-3} alquila C_{2-3}) e R^{56} é selecionado de um dos seguintes vinte e dois grupos:

5 1) hidrogênio, oxiranilalquila C_{1-4} ou alquila C_{1-5} que podem ser não substituídos ou que podem ser substituídos por um ou mais grupos selecionados de hidróxi, flúor, cloro, bromo e amino;

10 2) alquila C_{1-5} $X^{11}C(O)R^{62}$ (em que X^{11} representa $-O-$ ou $-NR^{63}-$ (em que R^{63} representa hidrogênio, alquila C_{1-3} ou alcóxi C_{1-3} alquila C_{2-3}) e R^{62} representa alquila C_{1-3} , $-NR^{64}R^{65}$ ou $-OR^{66}$ (em que R^{64} , R^{65} e R^{66} que podem ser os mesmos ou diferentes, cada um representa hidrogênio, alquila C_{1-5} ou alcóxi C_{1-3} alquila C_{2-3}));

15 3) alquila C_{1-5} $X^{12}R^{67}$ (em que X^{12} representa $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-OC(O)-$, $-NR^{68}C(O)-$, $-C(O)NR^{69}-$, $-SO_2NR^{70}-$, $-NR^{71}SO_2-$ ou $-NR^{72}-$ (em que R^{68} , R^{69} , R^{70} , R^{71} e R^{72} cada um representa independentemente hidrogênio, alquila C_{1-3} ou alcóxi C_{1-3} alquila C_{2-3}) e R^{67} representa hidrogênio, alquila C_{1-3} , ciclopentila, ciclo-hexila ou um grupo heterocíclico saturado de 5 ou de 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, halogênio e alcóxi C_{1-4} e cujo grupo cíclico pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halogênio, ciano, cianoalquila C_{1-4} , alquila C_{1-4} , hidroxialquila C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} alquila C_{1-4} , alquila C_{1-4} sulfonilalquila C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} carbonila, aminoalquila C_{1-4} , alquila C_{1-4} amino, di(alquila C_{1-4}) amino, alquila C_{1-4} amino-alquila C_{1-4} , di(alquila C_{1-4}) amino-alquila C_{1-4} , alquila C_{1-4} amino-alcóxi C_{1-4} , di(alquila C_{1-4}) amino-alcóxi C_{1-4} e um grupo $-(-O-)_f(alquila C_{1-4})_g$ anel D (em que f é 0 ou 1, g é 0 ou 1 e o D do anel é um grupo heterocíclico saturado de 5 ou de 6 membros com 1 ou 2 heteroátomos, selecionados independentemente de O, S e N, cujo grupo cíclico pode carregar um ou mais substituintes selecionados de alquila C_{1-4}));

20

25

4) alquila $C_{1-5} X^{13}$ alquila $C_{1-5} X^{14}R^{73}$ (em que X^{13} e X^{14} que podem ser os mesmos ou diferentes são cada -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁷⁴C(O)-, -C(O)NR⁷⁵-, -SO₂NR⁷⁶-, -NR⁷⁷SO₂- ou -NR⁷⁸- (em que R⁷⁴, R⁷⁵, R⁷⁶, R⁷⁷ e R⁷⁸ cada um representa independentemente hidrogênio, alquila C_{1-3} ou alcóxi C_{1-3} alquila C_{2-3}) e R⁷³ representa hidrogênio, alquila C_{1-3} ou alcóxi C_{1-3} alquila C_{2-3});

5) R⁷⁹ (em que R⁷⁹ é um grupo heterocíclico saturado de 5 ou de 6 membros (ligado por intermédio de carbono ou nitrogênio) com 1 ou 2 heteroátomos, selecionados independentemente de O, S e N, cujo grupo heterocíclico pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halogênio, ciano, cianoalquila C_{1-4} , alquila C_{1-4} , hidroxialquila C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} alquila C_{1-4} , alquila C_{1-4} sulfonil-alquila C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} carbonila, aminoalquila C_{1-4} , alquila C_{1-4} amino, di(alquila C_{1-4} amino, alquila C_{1-4} amino-alquila C_{1-4} , di(alquila C_{1-4}) aminoalquila C_{1-4} , alquila C_{1-4} amino-alcóxi C_{1-4} , di(alquila C_{1-4}) amino-alcóxi C_{1-4} e um grupo $-(O-)_f(alquila C_{1-4})_g$ anelD (em que f é 0 ou 1, g é 0 ou 1 e o D do anel é um grupo heterocíclico saturado de 5 ou de 6 membros com 1 ou 2 heteroátomos, selecionados independentemente de O, S e N, cujo grupo cíclico pode carregar um ou mais substituintes selecionados de alquila C_{1-4}));

6) alquila $C_{1-5} R^{79}$ (em que R⁷⁹ é como definido aqui);

7) alquenila $C_{2-5} R^{79}$ (em que R⁷⁹ é como definido aqui);

8) alquinila $C_{2-5} R^{79}$ (em que R⁷⁹ é como definido aqui);

9) R⁸⁰ (em que R⁸⁰ representa um grupo piridona, um grupo fenila ou um grupo heterocíclico aromático de 5 ou de 6 membros (ligado por intermédio de carbono ou nitrogênio) com 1 a 3 heteroátomos selecionados de O, N e S, cuja piridona, fenila ou grupo heterocíclico aromático pode carregar até 5 substituintes selecionados de hidróxi, halogênio, amino, alquila C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} , hidroxialquila C_{1-4} , aminoalquila C_{1-4} , alquila C_{1-4} amino, hidroxialcóxi C_{1-4} , carbóxi, trifluorometila, ciano, -C(O)NR⁸¹R⁸², -

- $\text{NR}^{83}\text{C}(\text{O})\text{R}^{84}$ (em que R^{81} , R^{82} , R^{83} e R^{84} , que podem ser os mesmos ou diferentes, cada um representa hidrogênio, alquila C_{1-4} ou alcóxi C_{1-3} alquila C_{2-3}) e um grupo $\text{-(O)-}_f(\text{alquila } \text{C}_{1-4})_g\text{anelD}$ (em que f é 0 ou 1, g é 0 ou 1 e o D do anel é grupo heterocíclico saturado de 5 ou de 6 membros com 1 ou 2 heteroátomos, selecionados independentemente de O, S e N, cujo grupo cíclico pode carregar um ou mais substituintes selecionados de alquila C_{1-4}));
- 10) alquila C_{1-5} R^{80} (em que R^{80} é como definido aqui);
- 11) alquenila C_{2-5} R^{80} (em que R^{80} é como definido aqui);
- 12) alquinila C_{2-5} R^{80} (em que R^{80} é como definido aqui);
- 10 13) alquila C_{1-5} $\text{X}^{15}\text{R}^{80}$ (em que X^{15} representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁸⁵C(O)-, -C(O)NR⁸⁶-, -SO₂NR⁸⁷-, -NR⁸⁸SO₂- ou -NR⁸⁹- (em que R^{85} , R^{86} , R^{87} , R^{88} e R^{89} cada um representa independentemente hidrogênio, alquila C_{1-3} ou alcóxi C_{1-3} alquila C_{2-3}) e R^{80} é como definido aqui);
- 14) alquenila C_{2-5} $\text{X}^{16}\text{R}^{80}$ (em que X^{16} representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁹⁰C(O)-, -C(O)NR⁹¹-, -SO₂NR⁹²-, -NR⁹³SO₂- ou -NR⁹⁴- (em que R^{90} , R^{91} , R^{92} , R^{93} e R^{94} cada um representa independentemente hidrogênio, alquila C_{1-3} ou alcóxi C_{1-3} alquila C_{2-3}) e R^{80} é como definido aqui);
- 15 15) alquinila C_{2-5} $\text{X}^{17}\text{R}^{80}$ (em que X^{17} representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁹⁵C(O)-, -C(O)NR⁹⁶-, -SO₂NR⁹⁷-, -NR⁹⁸SO₂- ou -NR⁹⁹- (em que R^{95} , R^{96} , R^{97} , R^{98} e R^{99} cada um representa independentemente hidrogênio, alquila C_{1-3} ou alcóxi C_{1-3} alquila C_{2-3}) e R^{80} é como definido aqui);
- 20 16) alquila $\text{C}_{1-4}\text{X}^{18}$ alquila $\text{C}_{1-4}\text{R}^{80}$ (em que X^{18} representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR¹⁰⁰C(O)-, -C(O)NR¹⁰¹-, -SO₂NR¹⁰²-, -NR¹⁰³SO₂- ou -NR¹⁰⁴- (em que R^{100} , R^{101} , R^{102} , R^{103} e R^{104} cada um representa independentemente hidrogênio, alquila C_{1-3} ou alcóxi C_{1-3} alquila C_{2-3}) e R^{80} é como definido aqui);
- 25 17) alquila $\text{C}_{1-4}\text{X}^{18}$ alquila $\text{C}_{1-4}\text{R}^{79}$ (em que X^{18} e R^{79} são como definidos aqui);

18) alquenila C_{2-5} que pode ser não substituída ou que pode ser substituída por um ou mais grupos selecionados de hidróxi, flúor, amino, alquila C_{1-4} amino, N,N-di(alquila C_{1-4}) amino, aminossulfonila, N-alquila C_{1-4} aminossulfonila e N,N-di(alquila C_{1-4}) aminossulfonila;

5 19) alquinila C_{2-5} que pode ser não substituída ou que pode ser substituída por um ou mais grupos selecionados de hidróxi, flúor, amino, alquila C_{1-4} amino, N,N-di(alquila C_{1-4}) amino, aminossulfonila, N-alquila C_{1-4} aminossulfonila e N,N-di(alquila C_{1-4}) aminossulfonila;

10 20) alquenila C_{2-5} X^{18} alquila C_{1-4} R^{79} (em que X^{18} e R^{79} são como definidos aqui);

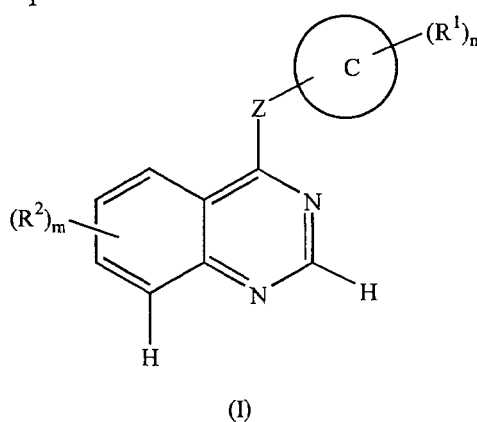
21) alquinila C_{2-5} X^{18} alquila C_{1-4} R^{79} (em que X^{18} e R^{79} são como definidos aqui); e

22) alquila C_{1-4} R^{105} (alquila C_{1-4}) $_x(X^{18})_yR^{106}$ (em que X^{18} é como definido aqui, x é 0 ou 1, y é 0 ou 1 e R^{105} e R^{106} são cada
 15 independentemente selecionados de hidrogênio, alquila C_{1-3} , ciclopentila, ciclo-hexila e um grupo heterocíclico saturado de 5 ou de 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, halogênio e alcóxi C_{1-4} e cujo grupo cíclico pode carregar 1 ou 2 substituintes
 20 selecionados de oxo, hidróxi, halogênio, ciano, cianoalquila C_{1-4} , alquila C_{1-4} , hidroxialquila C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} alquila C_{1-4} , alquila C_{1-4} sulfonil-alquila C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} carbonila, aminoalquila C_{1-4} , alquila C_{1-4} amino, di(alquila C_{1-4}) amino, alquila C_{1-4} amino-alquila C_{1-4} , di(alquila C_{1-4}) aminoalquila C_{1-4} , alquila C_{1-4} aminoalcóxi C_{1-4} , di(alquila C_{1-4}) amino-alcóxi
 25 C_{1-4} e um grupo $-(-O-)_f(alquila\ C_{1-4})_g\text{anelD}$ (em que f é 0 ou 1, g é 0 ou 1 e o D do anel é um grupo heterocíclico saturado de 5 ou de 6 membros com 1 ou 2 heteroátomos, selecionados independentemente de O, S e N, cujo grupo cíclico pode carregar um ou mais substituintes selecionados de alquila C_{1-4}), com a condição de que R^{105} não possa ser hidrogênio); e adicionalmente em

que qualquer grupo alquila C₂₋₅, alquenila C₂₋₅ ou alquinila em R⁵⁶X¹⁰- pode carregar um ou mais substituintes selecionados de hidróxi, halogênio e amino);

ou um sal deste ou um pró-medicação deste, por exemplo, um éster ou uma amida na fabricação de um medicamento para o uso na produção de efeito antiangiogênico e/ou de redução da permeabilidade vascular em animais de sangue quente, tais como os seres humanos.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção é fornecido o uso de compostos da fórmula 1:



em que:

o C do anel é uma porção bicíclica de 9 ou 10 membros que pode ser saturada ou insaturada, que pode ser aromática ou não aromática e que pode conter opcionalmente 1 a 3 heteroátomos selecionados independentemente de O, N e S; Z é -O-, -NH-, -S-, -CH₂- ou uma ligação direta;

R¹ representa hidrogênio, oxo, halogênio, hidróxi, alcóxi C₁₋₄, alquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₄ metila, alcanoíla C₁₋₄, haloalquila C₁₋₄, ciano, amino, alquenila C₂₋₅, alquinila C₂₋₅, alcanoilóxi C₁₋₃, nitro, alcanoila C₁₋₄ amino, alcóxi C₁₋₄ carbonila, alquila C₁₋₄ sulfanila, alquila C₁₋₄ sulfinila, alquila C₁₋₄ sulfonila, carbamoíla, N-alquila C₁₋₄ carbamoíla, N,N-di(alquila C₁₋₄) carbamoíla, aminossulfonila, N-alquila C₁₋₄ aminossulfonila, N,N-di(alquila C₁₋₄) aminossulfonila, N-(alquila C₁₋₄ sulfonil) amino, N-(alquila C₁₋₄ sulfonil)-N-(alquila C₁₋₄) amino, N,N-di(alquila C₁₋₄ sulfonil) amino ou uma

cadeia de alquilenos C_{3-7} unida aos dois átomos de carbono do C do anel;

n é um número inteiro de 0 a 5;

m é um número inteiro de 0 a 3;

R^2 representa hidrogênio, hidróxi, halogênio, ciano, nitro, trifluorometila, alquila C_{1-3} , alcóxi C_{1-3} , alquila C_{1-3} sulfanila, $-NR^3R^4$ (em que R^3 e R^4 , que podem ser os mesmos ou diferentes, cada um representa hidrogênio ou alquila C_{1-3}), ou R^5X^1 - (em que X^1 representa uma ligação direta, $-O-$, $-CH_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR_6C(O)-$, $-C(O)NR^7-$, $-SO_2NR^8-$, $-NR^9SO_2-$ ou $-NR^{10}-$ (em que R^6 , R^7 , R^8 , R^9 e R^{10} cada um representa independentemente hidrogênio, alquila C_{1-3} ou alquila C_{1-3} alcóxi C_{2-3}) e R^5 é selecionado de um dos seguintes vinte e um grupos:

1) hidrogênio ou alquila C_{1-5} que podem ser não substituídos ou que podem ser substituídos por um ou mais grupos selecionados de hidróxi, flúor e amino:

2) alquila C_{1-5} $X^2C(O)R^{11}$ (em que X^2 representa $-O-$ ou $-NR^{12}-$ (em que R^{12} representa hidrogênio, alquila C_{1-3} ou alcóxi C_{1-3} alquila C_{2-3}) e R^{11} representa alquila C_{1-3} , $-NR^{13}R^{14}$ ou $-OR^{15}$ (em que R^{13} , R^{14} e R^{15} que podem ser os mesmos ou diferentes, cada um representa hidrogênio, alquila C_{1-5} ou alcóxi C_{1-3} alquila C_{2-3}));

3) alquila C_{1-5} X^3R^{16} (em que X^3 representa $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-OC(O)-$, $-NR^{17}C(O)-$, $-C(O)NR^{18}-$, $-SO_2NR^{19}-$, $-NR^{20}SO_2-$ ou $-NR^{21}-$ (em que R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} e R^{21} cada um representa independentemente hidrogênio, alquila C_{1-3} ou alcóxi C_{1-3} alquila C_{2-3}) e R^{16} representa hidrogênio, alquila C_{1-3} , ciclopentila, ciclo-hexila ou um grupo heterocíclico saturado de 5 ou de 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, halogênio e alcóxi C_{1-4} e cujo grupo cíclico pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halogênio, alquila C_{1-4} , hidroxialquila C_{1-4} , alcóxi C_{1-4});

4) alquila C_{1-5} X^4 alquila C_{1-5} X^5R^{22} (em que X^4 e X^5 que podem ser os mesmos ou diferentes são cada -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR²³C(O)-, -C(O)NR²⁴-, -SO₂NR²⁵-, -NR²⁶SO₂- ou -NR²⁷- (em que R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ e R²⁷ cada um representa independentemente hidrogênio, alquila C_{1-3} ou alcóxi C_{1-3} alquila C_{2-3}) e R²² representa hidrogênio ou alquila C_{1-3});

5) R²⁸ (em que R²⁸ é um grupo heterocíclico saturado de 5 ou de 6 membros (ligado por intermédio de carbono ou nitrogênio) com 1 ou 2 heteroátomos, selecionados independentemente de O, S e N, cujo grupo heterocíclico pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halogênio, ciano, cianoalquila C_{1-4} , alquila C_{1-4} , hidroxialquila C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} alquila C_{1-4} , alquila C_{1-4} sulfonyl-alquila C_{1-4} ,

6) alquila C_{1-5} R²⁸ (em que R²⁸ é como definido aqui);

7) alquenila C_{2-5} R²⁸ (em que R²⁸ é como definido aqui);

8) alquinila C_{2-5} R²⁸ (em que R²⁸ é como definido aqui);

9) R²⁹ (em que R²⁹ representa um grupo piridona, um grupo fenila ou um grupo heterocíclico aromático de 5 ou de 6 membros (ligado por intermédio de carbono ou nitrogênio) com 1 a 3 heteroátomos selecionados de O, N e S, cuja piridona, fenila ou grupo heterocíclico aromático pode carregar até 5 substituintes ou um átomo de carbono disponível selecionado de hidróxi, halogênio, amino, alquila C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} , hidroxialquila C_{1-4} , aminoalquila C_{1-4} , alquila C_{1-4} amino, hidroxialcóxi C_{1-4} , carbóxi, trifluorometila, ciano, -C(O)NR³⁰R³¹ e -NR³²C(O)R³³ (em que R³⁰, R³¹, R³² e R³³, que podem ser os mesmos ou diferentes, cada um representa hidrogênio, alquila C_{1-4} ou alcóxi C_{1-3} alquila C_{2-3});

10) alquila C_{1-5} R²⁹ (em que R²⁹ é como definido aqui);

11) alquenila C_{2-5} R²⁹ (em que R²⁹ é como definido aqui);

12) alquinila C_{2-5} R²⁹ (em que R²⁹ é como definido aqui);

13) alquila C_{1-5} X^6R^{29} (em que X^6 representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR³⁴C(O)-, -C(O)NR³⁵-, -SO₂NR³⁶-, -NR³⁷SO₂- ou -NR³⁸- (em que

R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} e R^{38} cada um representa independentemente hidrogênio, alquila C_{1-3} ou alcóxi C_{1-3} alquila C_{2-3}) e R^{29} é como definido aqui);

14) alquenila C_{2-5} X^7R^{29} (em que X^7 representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR³⁹C(O)-, -C(O)NR⁴⁰-, -SO₂NR⁴¹-, -NR⁴²SO₂- ou -NR⁴³- (em que
5 R^{39} , R^{40} , R^{41} , R^{42} e R^{43} cada um representa independentemente hidrogênio, alquila C_{1-3} ou alcóxi C_{1-3} alquila C_{2-3}) e R^{29} é como definido aqui);

15) alquinila C_{2-5} X^8R^{29} (em que X^8 representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁴⁴C(O)-, -C(O)NR⁴⁵-, -SO₂NR⁴⁶-, -NR⁴⁷SO₂- ou -NR⁴⁸- (em que
10 R^{44} , R^{45} , R^{46} , R^{47} e R^{48} cada um representa independentemente hidrogênio, alquila C_{1-3} ou alcóxi C_{1-3} alquila C_{2-3}) e R^{29} é como definido aqui);

16) alquila C_{1-3} X^9 alquila C_{1-3} R^{29} (em que X^9 representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁴⁹C(O)-, -C(O)NR⁵⁰-, -SO₂NR⁵¹-, -NR⁵²SO₂- ou -NR⁵³- (em que R^{49} , R^{50} , R^{51} , R^{52} e R^{53} cada um representa independentemente
15 hidrogênio, alquila C_{1-3} ou alcóxi C_{1-3} alquila C_{2-3}) e R^{29} é como definido aqui);

17) alquila C_{1-3} X^9 alquila C_{1-3} R^{28} (em que X^9 e R^{28} são como definidos aqui);

18) alquenila C_{2-5} que pode ser não substituída ou que pode ser substituída por um ou mais grupos selecionados de hidróxi, flúor, amino,
20 alquila C_{1-4} amino, N,N-di(alquila C_{1-4}) amino, aminossulfonila, N-alquila C_{1-4} aminossulfonila e N,N-di(alquila C_{1-4}) aminossulfonila;

19) alquinila C_{2-5} que pode ser não substituída ou que pode ser substituída por um ou mais grupos selecionados de hidróxi, flúor, amino,
25 alquila C_{1-4} amino, N,N-di(alquila C_{1-4}) amino, aminossulfonila, N-alquila C_{1-4} aminossulfonila e N,N-di(alquila C_{1-4}) aminossulfonila;

20) alquenila C_{2-5} X^9 alquila C_{1-4} R^{28} (em que X^9 e R^{28} são como definidos aqui) e

21) alquinila C_{2-5} X^9 alquila C_{1-4} R^{28} (em que X^9 e R^{28} são como definidos aqui);

e seus sais e seus pró-medicamentos, por exemplo, ésteres, amidas e sulfetos, na fabricação de um medicamento para o uso na produção na produção de um efeito antiangiogênico e/ou de redução da permeabilidade vascular em animais de sangue quente, tais como seres humanos.

5 Preferivelmente, o C do anel é uma porção bicíclica aromática de 9 ou 10 membros que pode conter opcionalmente 1 a 3 heteroátomos selecionados independentemente de O, N e S.

Mais preferivelmente, o C do anel é uma porção bicíclica heteroaromática de 9 ou 10 membros que pode conter opcionalmente 1 a 3
10 heteroátomos selecionados independentemente de O, N e S.

Particularmente, o C do anel é uma porção bicíclica heteroaromática de 9 ou 10 membros que pode conter opcionalmente 1 a 3 heteroátomos selecionados independentemente de O, N e S.

De acordo com um aspecto da presente invenção o C do anel é
15 uma porção bicíclica heteroaromática de 9 membros que contém 1 ou 2 átomos de nitrogênio, por exemplo, indolila.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção o C do anel é uma porção bicíclica heteroaromática de 10 membros que contém 1 ou 2 átomos de nitrogênio, por exemplo, quinolinila.

20 Especialmente o C do anel é indolila ou quinolinila.

Preferivelmente Z é -O-, -NH-, -S- ou uma ligação direta.

Mais preferivelmente Z é -O-, -NH- ou -S-.

Particularmente Z é -O- ou -S-, especialmente -O-.

Vantajosamente X^{10} representa uma ligação direta, -O-, -S-, -
25 $NR^{57}C(O)-$, $-NR^{60}SO_2-$ ou $-NR^{61}-$ (em que R^{57} , R^{60} e R^{61} cada um representa independentemente hidrogênio, alquila C_{1-2} ou alcóxietila C_{1-2}).

Preferivelmente X^{10} representa uma ligação direta, -O-, -S-, -
 $NR^{57}C(O)-$, $-NR^{60}SO_2-$ (em que R^{57} e R^{60} cada um representa independentemente hidrogênio ou alquila C_{1-2}) ou NH.

Mais preferivelmente X^{10} representa $-O-$, $-S-$, $-NR^{57}C(O)-$ (em que R^{57} representa hidrogênio ou alquila C_{1-2}) ou NH .

Particularmente X^{10} representa $-O-$ ou $-NR^{57}C(O)-$ (em que R^{57} representa hidrogênio ou alquila C_{1-2} , mais particularmente $-O-$ ou -
5 $NHC(O)-$, especialmente $-O-$.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção X^{10} representa $-O-$ ou uma ligação direta.

Vantajosamente X^{12} representa $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, -
10 $NR^{68}C(O)-$, $-NR^{71}SO_2-$ ou $-NR^{72}-$ (em que R^{68} , R^{71} e R^{72} cada um representa independentemente hidrogênio, alquila C_{1-2} ou alcoxieta C_{1-2}).

Preferivelmente X^{12} representa $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$ ou $-NR^{72}-$ (em que R^{72} representa hidrogênio, alquila C_{1-2} ou alcoxieta C_{1-2}).

Mais preferivelmente X^{12} representa $-O-$ ou $-NR^{72}-$ (em que R^{72} representa hidrogênio ou alquila C_{1-2}).

De acordo com um outro aspecto da presente invenção X^{12}
15 representa $-O-$, $-SO_2-$, $-NR^{71}SO_2-$ ou $-NR^{72}-$ (em que R^{71} e R^{72} cada um representa independentemente hidrogênio, alquila C_{1-2} ou alcóxi C_{1-2} etila).

Vantajosamente X^{18} representa $-O-$, $-S-$ ou $-NR^{104}-$ (em que R^{104} representa hidrogênio, alquila C_{1-2} ou alcóxi C_{1-2} etila).

Preferivelmente X^{18} representa $-O-$ ou $-NR^{104}-$ (em que R^{104}
20 representa hidrogênio ou alquila C_{1-2}).

De acordo com um outro aspecto da presente invenção X^{18} representa $-O-$, $-CONR^{101}$ ou $-NR^{104}-$ (em que R^{101} e R^{104} cada um representa independentemente hidrogênio ou alquila C_{1-2}).

Vantajosamente R^{67} representa um grupo heterocíclico
25 saturado de 5 ou de 6 membros com 1 ou 2 heteroátomos, selecionados independentemente de O, S e N, cujo grupo cíclico pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halogênio, ciano, cianoalquila C_{1-3} , alquila C_{1-3} , hidroxialquila C_{1-3} , alcóxi C_{1-3} , alcóxi C_{1-2} alquila C_{1-3} , alquila

C₁₋₂ sulfonil-alquila C₁₋₃, alcóxi C₁₋₃ carbonila, alquila C₁₋₃ amino, di(alquila C₁₋₃)amino, alquila C₁₋₃ aminoalquila C₁₋₃, di(alquila C₁₋₃) aminoalquila C₁₋₃, alquila C₁₋₃ amino-alcóxi C₁₋₃, di(alquila C₁₋₃) aminoalcóxi C₁₋₃ e um grupo $-(O)_f$ (alquila C₁₋₃)_ganelD (em que f é 0 ou 1, g é 0 ou 1 e o D do anel é um grupo heterocíclico saturado de 5 ou de 6 membros com 1 ou 2 heteroátomos, selecionados independentemente de O, S e N, cujo grupo cíclico pode carregar um ou mais substituintes selecionados de alquila C₁₋₃).

Preferivelmente R⁶⁷ é pirrolidinila, piperazinila, piperidinila, imidazolidinila, azetidinila, morfolino ou tiomorfolino cujo grupo pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halogênio, ciano, cianoalquila C₁₋₃, alquila C₁₋₃, hidroxialquila C₁₋₃, alcóxi C₁₋₃, alcóxi C₁₋₂ alquila C₁₋₃, alquila C₁₋₂ sulfonil-alquila C₁₋₃, alcóxi C₁₋₃ carbonila, alquila C₁₋₃ amino, di(alquila C₁₋₃)amino, alquila C₁₋₃ aminoalquila C₁₋₃, di(alquila C₁₋₃) aminoalquila C₁₋₃, alquila C₁₋₃ amino-alcóxi C₁₋₃, di(alquila C₁₋₃) amino-alcóxi C₁₋₃ e um grupo $-(O)_f$ (alquila C₁₋₃)_ganelD (em que f é 0 ou 1, g é 0 ou 1 e o D do anel é um grupo heterocíclico selecionado de pirrolidinila, piperazinila, piperidinila, imidazolidinila, azetidinila, morfolino e tiomorfolino, cujo grupo cíclico pode carregar um ou mais substituintes selecionados de alquila C₁₋₃).

Mais preferivelmente R⁶⁷ é pirrolidinila, piperazinila, piperidinila, azetidinila, morfolino ou tiomorfolino cujo grupo pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halogênio, ciano, cianoalquila C₁₋₃, alquila C₁₋₃, hidroxialquila C₁₋₃, alcóxi C₁₋₃, alcóxi C₁₋₂ alquila C₁₋₃, alquila C₁₋₂ sulfonil-alquila C₁₋₃, alcóxi C₁₋₃ carbonila, alquila C₁₋₃ amino, di(alquila C₁₋₃)amino, alquila C₁₋₃ aminoalquila C₁₋₃, di(alquila C₁₋₃) aminoalquila C₁₋₃, alquila C₁₋₃ amino-alcóxi C₁₋₃, di(alquila C₁₋₃) amino-alcóxi C₁₋₃ e um grupo $-(O)_f$ (alquila C₁₋₃)_ganelD (em que f é 0 ou 1, g é 0 ou 1 e o D do anel é um grupo heterocíclico selecionado de pirrolidinila, metilpiperazinila, piperidinila, azetidinila, morfolino e tiomorfolino).

Particularmente R⁶⁷ é pirrolidinila, piperazinila, piperidinila,

azetidinila, morfolino ou tiomorfolino cujo grupo pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de um grupo $-(O)_f(alquila\ C_{1-3})_g\text{anelD}$ (em que f é 0 ou 1, g é 0 ou 1 e o D do anel é um grupo heterocíclico selecionado de pirrolidinila, metilpiperazinila, piperidinila, azetidinila, morfolino e tiomorfolino).

Preferivelmente R^{79} é pirrolidinila, piperazinila, piperidinila, imidazolidinila, azetidinila, morfolino ou tiomorfolino cujo grupo pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halogênio, ciano, cianoalquila C_{1-3} , alquila C_{1-3} , hidroxialquila C_{1-3} , alcóxi C_{1-3} , alcóxi C_{1-2} alquila C_{1-3} , alquila C_{1-2} sulfonil-alquila C_{1-3} , alcóxi C_{1-3} carbonila, alquila C_{1-3} amino, di(alquila C_{1-3})amino, alquila C_{1-3} aminoalquila C_{1-3} , di(alquila C_{1-3}) aminoalquila C_{1-3} , alquila C_{1-3} amino-alcóxi C_{1-3} , di(alquila C_{1-3}) amino-alcóxi C_{1-3} e um grupo $-(O)_f(alquila\ C_{1-3})_g\text{anelD}$ (em que f é 0 ou 1, g é 0 ou 1 e o D do anel é um grupo heterocíclico selecionado de pirrolidinila, piperazinila, piperidinila, imidazolidinila, azetidinila, morfolino e tiomorfolino, cujo grupo cíclico pode carregar um ou mais substituintes selecionados de alquila C_{1-3}).

Mais preferivelmente R^{79} é pirrolidinila, piperazinila, piperidinila, azetidinila, morfolino ou tiomorfolino cujo grupo pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halogênio, ciano, cianoalquila C_{1-3} , alquila C_{1-3} , hidroxialquila C_{1-3} , alcóxi C_{1-3} , alcóxi C_{1-2} alquila C_{1-3} , alquila C_{1-2} sulfonil-alquila C_{1-3} , alcóxi C_{1-3} carbonila, alquila C_{1-3} amino, di(alquila C_{1-3})amino, alquila C_{1-3} aminoalquila C_{1-3} , di(alquila C_{1-3}) aminoalquila C_{1-3} , alquila C_{1-3} amino-alcóxi C_{1-3} , di(alquila C_{1-3}) amino-alcóxi C_{1-3} e um grupo $-(O)_f(alquila\ C_{1-3})_g\text{anelD}$ (em que f é 0 ou 1, g é 0 ou 1 e o D do anel é um grupo heterocíclico selecionado de pirrolidinila, metilpiperazinila, piperidinila, azetidinila, morfolino e tiomorfolino).

Particularmente R^{79} é pirrolidinila, piperazinila, piperidinila, azetidinila, morfolino ou tiomorfolino cujo grupo pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de um grupo $-(O)_f(alquila\ C_{1-3})_g\text{anelD}$ (em que f

é 0 ou 1, g é 0 ou 1 e o D do anel é um grupo heterocíclico selecionado de pirrolidinila, metilpiperazinila, piperidinila, azetidinila, morfolino e tiomorfolino).

Vantajosamente R^{105} e R^{106} são cada independentemente um grupo heterocíclico saturado de 5 ou de 6 membros com 1 ou 2 heteroátomos, selecionados independentemente de O, S e N, cujo grupo cíclico pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halogênio, ciano, cianoalquila C_{1-3} , alquila C_{1-3} , hidroxialquila C_{1-3} , alcóxi C_{1-3} , alcóxi C_{1-2} alquila C_{1-3} , alquila C_{1-2} sulfonil-alquila C_{1-3} , alcóxi C_{1-3} carbonila, alquila C_{1-3} amino, di(alquila C_{1-3}) amino, alquila C_{1-3} aminoalquila C_{1-3} , di(alquila C_{1-3}) aminoalquila C_{1-3} , alquila C_{1-3} amino-alcóxi C_{1-3} , di(alquila C_{1-3}) amino-alcóxi C_{1-3} e um grupo $(-O)_f(\text{alquila } C_{1-3})_g\text{anelD}$ (em que f é 0 ou 1, g é 0 ou 1 e o D do anel é um grupo heterocíclico saturado de 5 ou de 6 membros com 1 ou 2 heteroátomos, selecionados independentemente de O, S e N, cujo grupo cíclico pode carregar um ou mais substituintes selecionados de alquila C_{1-3}).

Preferivelmente R^{105} e R^{106} são cada independentemente selecionados de pirrolidinila, piperazinila, piperidinila, imidazolidinila, azetidinila, morfolino e tiomorfolino cujo grupo pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halogênio, ciano, cianoalquila C_{1-3} , alquila C_{1-3} , hidroxialquila C_{1-3} , alcóxi C_{1-3} , alcóxi C_{1-2} alquila C_{1-3} , alquila C_{1-2} sulfonil-alquila C_{1-3} , alcóxi C_{1-3} carbonila, alquila C_{1-3} amino, di(alquila C_{1-3}) amino, alquila C_{1-3} aminoalquila C_{1-3} , di(alquila C_{1-3}) aminoalquila C_{1-3} , alquila C_{1-3} amino-alcóxi C_{1-3} , di(alquila C_{1-3}) amino-alcóxi C_{1-3} e um grupo $(-O)_f(\text{alquila } C_{1-3})_g\text{anelD}$ (em que f é 0 ou 1, g é 0 ou 1 e o D do anel é um grupo heterocíclico selecionado de pirrolidinila, piperazinila, piperidinila, imidazolidinila, azetidinila, morfolino e tiomorfolino, cujo grupo cíclico pode carregar um ou mais substituintes selecionados de alquila C_{1-3}).

Mais preferivelmente R^{105} e R^{106} são cada independentemente selecionados de pirrolidinila, piperazinila, piperidinila, azetidinila, morfolino

e tiomorfolino cujo grupo pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halogênio, ciano, cianoalquila C_{1-3} , alquila C_{1-3} , hidroxialquila C_{1-3} , alcóxi C_{1-3} , alcóxi C_{1-2} alquila C_{1-3} , alquila C_{1-2} sulfonyl-alquila C_{1-3} , alcóxi C_{1-3} carbonila, alquila C_{1-3} amino, di(alquila C_{1-3})amino, alquila C_{1-3} aminoalquila C_{1-3} , di(alquila C_{1-3}) aminoalquila C_{1-3} , alquila C_{1-3} amino-alcóxi C_{1-3} , di(alquila C_{1-3}) amino-alcóxi C_{1-3} e um grupo $-(O)_f(\text{alquila } C_{1-3})_g\text{anelD}$ (em que f é 0 ou 1, g é 0 ou 1 e o D do anel é um grupo heterocíclico selecionado de pirrolidinila, metilpiperazinila, piperidinila, azetidinila, morfolino e tiomorfolino).

10 Particularmente R^{105} e R^{106} são cada independentemente selecionados de pirrolidinila, piperazinila, piperidinila, azetidinila, morfolino e tiomorfolino cujo grupo pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de um grupo $-(O)_f(\text{alquila } C_{1-3})_g\text{anel D}$ (em que f é 0 ou 1, g é 0 ou 1 e o D do anel é um grupo heterocíclico selecionado de pirrolidinila, metilpiperazinila, piperidinila, azetidinila, morfolino e tiomorfolino).

15 Vantajosamente R^1 representa oxo, halogênio, hidróxi, alcóxi C_{1-4} , alquila C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} metila, alcanóila C_{1-4} , haloalquila C_{1-4} , ciano, amino, alquênica C_{2-5} , alquênica C_{2-5} , alcanóilóxi C_{1-3} , nitro, alcanóilamino C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} carbonila, alquilsulfonila C_{1-4} , alquila C_{1-4} sulfonila, alquila C_{1-4} sulfonila, carbamóila, N-alquila C_{1-4} carbamóila, N,N-di(alquila C_{1-4}) carbamóila, aminossulfonila, N-alquila C_{1-4} aminossulfonila, N,N-di(alquila C_{1-4}) aminossulfonila, N-(alquila C_{1-4} sulfonyl) amino, N-(alquila C_{1-4} sulfonyl)-N-(alquila C_{1-4}) amino, N,N-di(alquila C_{1-4} sulfonyl) amino, uma cadeia de alquênica C_{3-7} unida aos dois átomos de carbono do C do anel, 20 alcanóila C_{1-4} amino-alquila C_{1-4} , carbóxi ou um grupo $R^{56}X^{10}$ (em que X^{10} é como definido aqui e R^{56} é selecionado de um dos seguintes nove grupos:

1) alquila C_{1-5} $X^{12}R^{67}$ (em que X^{12} e R^{67} são como definidos aqui);

2) R^{79} (em que R^{79} é como definido aqui);

- 3) alquila $C_{1-5} R^{79}$ (em que R^{79} é como definido aqui);
- 4) alquenila $C_{2-5} R^{79}$ (em que R^{79} é como definido aqui);
- 5) alquinila $C_{2-5} R^{79}$ (em que R^{79} é como definido aqui);
- 6) alquila $C_{1-3} X^{18}$ alquila $C_{1-3} R^{79}$ (em que X^{18} e R^{79} são como
- 5 definidos aqui);
- 7) alquenila $C_{2-5} X^{18}$ alquila $C_{1-4} R^{79}$ (em que X^{18} e R^{79} são como definidos aqui);
- 8) alquinila $C_{2-5} X^{18}$ alquila $C_{1-4} R^{79}$ (em que X^{18} e R^{79} são como definidos aqui); e
- 10 9) alquila $C_{1-3} R^{105}$ (alquila C_{1-3}) $_x(X^{18})_y R^{106}$ (em que X^{18} , x , y , R^{105} e R^{106} são como definidos aqui e adicionalmente em que qualquer grupo alquila C_{1-5} , alquenila C_{2-5} ou alquinila C_{2-5} em $R^{56}X^{10}$ - pode carregar um ou mais substituintes selecionados de hidróxi, halogênio e amino, com a condição de que quando X^{10} é uma ligação direta R^{56} não é R^{79}).
- 15 Preferivelmente R^1 representa oxo, halogênio, hidróxi, alcóxi C_{1-2} , alquila C_{1-2} , alcóxi C_{1-2} metila, alcanoila C_{2-3} , haloalquila C_{1-2} , ciano, amino, alquenila C_{2-4} , alquinila C_{2-4} , alcanoilóxi C_{1-3} , nitro, alcanoilamino C_{2-3} , alcóxi C_{1-2} carbonila, alquilsulfanila C_{1-2} , alquila C_{1-2} sulfinila, alquila C_{1-2} sulfonila, carbamoila, N-alquila C_{1-2} carbamoila, N,N-di(alquila C_{1-2})
- 20 carbamoila, aminossulfonila, N-alquila C_{1-2} aminossulfonila, N,N-di(alquila C_{1-2}) aminossulfonila, N-(alquila C_{1-2} sulfonil) amino, N-(alquila C_{1-2} sulfonil)-N-(alquila C_{1-2}) amino, uma cadeia de alquilenos C_{3-7} unida aos dois átomos de carbono do C do anel.
- Mais preferivelmente R^1 representa oxo, hidróxi, alcóxi C_{1-2}
- 25 metila, amino, halogênio, alquila C_{1-2} , alcóxi C_{1-2} , trifluorometila, ciano, nitro,
- Alcanoila C_{2-3} .
- Particularmente R^1 representa metila, etila, trifluorometila ou halogênio.

Especialmente R^1 representa metila, flúor, cloro ou bromo, mais especialmente metila ou flúor.

Preferivelmente n é um número inteiro de 0 a 3.

Mais preferivelmente n é 0, 1 ou 2.

5 Preferivelmente m é um número inteiro de 0 a 2, mais preferivelmente 1 ou 2, mais preferivelmente 2.

Vantajosamente X^1 representa uma ligação direta, -O-, -S-, -NR⁶C(O)-, -NR⁹SO₂- ou -NR¹⁰- (em que R⁶, R⁹ e R¹⁰ cada um representa independentemente hidrogênio, alquila C₁₋₂ ou alcóxietila C₁₋₂).

10 Preferivelmente X^1 representa uma ligação direta, -O-, -S-, -NR⁶C(O)-, -NR⁹SO₂- (em que R⁶ e R⁹ cada um representa independentemente hidrogênio ou alquila C₁₋₂) ou NH.

Mais preferivelmente X^1 representa -O-, -S-, -NR⁶C(O)- (em que R⁶ representa hidrogênio ou alquila C₁₋₂) ou NH.

15 Particularmente X^1 representa -O- ou -NR⁶C(O)- (em que R⁶ representa hidrogênio ou alquila C₁₋₂), mais particularmente -O- ou -NHC(O)-, especialmente -O-.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção X^1 representa -O- ou uma ligação direta.

20 Vantajosamente X^2 representa -O- ou NR¹² (em que R¹² representa hidrogênio, alquila C₁₋₃ ou alcóxi C₁₋₂ etila).

Vantajosamente X^3 representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR²⁰C(O)-, -NR²⁰SO₂- ou -NR²¹- (em que R¹⁷, R²⁰ e R²¹ cada um representa independentemente hidrogênio, alquila C₁₋₂ ou alcóxi C₁₋₂ etila).

25 Preferivelmente X^3 representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂- ou -NR²¹- (em que R²¹ representa hidrogênio, alquila C₁₋₂ ou alcóxi C₁₋₂ etila).

Mais preferivelmente X^3 representa -O- ou -NR²¹- (em que R²¹ representa hidrogênio ou alquila C₁₋₂).

De acordo com um outro aspecto da presente invenção X^3

representa -O-, -SO₂-, -NR²⁰SO₂- ou -NR²¹- (em que R²⁰ e R²¹ cada um representa independentemente hidrogênio, alquila C₁₋₂ ou alcóxi C₁₋₂ etila).

Vantajosamente X⁴ e X⁵ que podem ser os mesmos ou diferentes, cada um representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂- ou -NR²⁷- (em que R²⁷ representa hidrogênio, alquila C₁₋₃ ou alcóxi C₁₋₂ etila).

Preferivelmente X⁴ e X⁵ que podem ser os mesmos ou diferentes cada um representa -O-, -S- ou -NR²⁷ (em que R²⁷ representa hidrogênio, alquila C₁₋₂ ou alcóxi C₁₋₂ etila).

Mais preferivelmente X⁴ e X⁵ que podem ser os mesmos ou diferentes cada um representa -O- ou -NH-.

Vantajosamente X⁶ representa -O-, -S- ou -NR³⁸- (em que R³⁸ representa hidrogênio, alquila C₁₋₂ ou alcóxi C₁₋₂ etila).

Preferivelmente X representa -O- ou -NR³⁸- (em que R³⁸ representa hidrogênio ou alquila C₁₋₂).

Vantajosamente X⁷ representa -O-, -S- ou -NR⁴³- (em que R⁴³ representa hidrogênio, alquila C₁₋₂ ou alcóxi C₁₋₂ etila).

Preferivelmente X⁷ representa -O- ou -NR⁴³- (em que R⁴³ representa hidrogênio ou alquila C₁₋₂).

Vantajosamente X⁸ representa -O-, -S- ou -NR⁴⁸- (em que R⁴⁸ representa hidrogênio, alquila C₁₋₂ ou alcóxi C₁₋₂ etila).

Preferivelmente X⁸ representa -O- ou -NR⁴⁸- (em que R⁴⁸ representa hidrogênio ou alquila C₁₋₂).

Vantajosamente X⁹ representa -O-, -S- ou -NR⁵³- (em que R⁵³ representa hidrogênio, alquila C₁₋₂ ou alcóxi C₁₋₂ etila).

Preferivelmente X⁹ representa -O- ou -NR⁵³- (em que R⁵³ representa hidrogênio ou alquila C₁₋₂).

De acordo com um outro aspecto da presente invenção X⁹ representa -O-, -CONR⁵⁰- ou -NR⁵³- (em que R⁵⁰ e R⁵³ cada um representa independentemente hidrogênio ou alquila C₁₋₂).

Convenientemente R^{28} é pirrolidinila, piperazinila, piperidinila, imidazolidinila, azetidinila, morfolino ou tiomorfolino cujo grupo pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halogênio, ciano, cianoalquila C_{1-3} , alquila C_{1-3} , hidroxialquila C_{1-3} , alcóxi C_{1-3} , alcóxi C_{1-2} alquila C_{1-3} , alquila C_{1-2} sulfonil-alquila C_{1-3} , alcóxi C_{1-3} carbonila, alquila C_{1-3} amino, di(alquila C_{1-3})amino, alquila C_{1-3} aminoalquila C_{1-3} , di(alquila C_{1-3}) aminoalquila C_{1-3} , alquila C_{1-3} amino-alcóxi C_{1-3} , di(alquila C_{1-3}) amino-alcóxi C_{1-3} e um grupo $(-O-)_f(\text{alquila } C_{1-3})_g\text{anelD}$ (em que f é 0 ou 1, g é 0 ou 1 e o D do anel é um grupo heterocíclico selecionado de pirrolidinila, piperazinila, piperidinila, imidazolidinila, azetidinila, morfolino e tiomorfolino, cujo grupo cíclico pode carregar um ou mais substituintes selecionados de alquila C_{1-3}).

Vantajosamente R^{28} é pirrolidinila, piperazinila, piperidinila, azetidinila, morfolino ou tiomorfolino cujo grupo pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halogênio, ciano, cianoalquila C_{1-3} , alquila C_{1-3} , hidroxialquila C_{1-3} , alcóxi C_{1-3} , alcóxi C_{1-2} alquila C_{1-3} , alquila C_{1-2} sulfonil-alquila C_{1-3} , alcóxi C_{1-3} carbonila, alquila C_{1-3} amino, di(alquila C_{1-3})amino, alquila C_{1-3} aminoalquila C_{1-3} , di(alquila C_{1-3}) aminoalquila C_{1-3} , alquila C_{1-3} amino-alcóxi C_{1-3} , di(alquila C_{1-3}) amino-alcóxi C_{1-3} e um grupo $(-O-)_f(\text{alquila } C_{1-3})_g\text{anelD}$ (em que f é 0 ou 1, g é 0 ou 1 e o D do anel é um grupo heterocíclico selecionado de pirrolidinila, metilpiperazinila, piperidinila, azetidinila, morfolino e tiomorfolino).

Em uma modalidade da presente invenção R^{28} é pirrolidinila, piperazinila, piperidinila, azetidinila, morfolino ou tiomorfolino cujo grupo pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de um grupo $(-O-)_f(\text{alquila } C_{1-3})_g\text{anelD}$ (em que f é 0 ou 1, g é 0 ou 1 e o D do anel é um grupo heterocíclico selecionado de pirrolidinila, metilpiperazinila, piperidinila, azetidinila, morfolino e tiomorfolino).

Particularmente R^{28} é pirrolidinila, piperazinila, piperidinila,

azetidinila, morfolino ou tiomorfolino cujo grupo pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halogênio, ciano, cianoalquila C₁₋₃, alquila C₁₋₃, hidroxialquila C₁₋₃, alcóxi C₁₋₃, alcóxi C₁₋₂ alquila C₁₋₃, alquila C₁₋₂ sulfonil-alquila C₁₋₃.

5 De acordo com um outro aspecto da presente invenção, preferivelmente, R²⁸ é pirrolidinila, piperazinila, piperidinila, morfolino ou tiomorfolino cujo grupo pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halogênio, ciano, cianoalquila C₁₋₃, alquila C₁₋₃, hidroxialquila C₁₋₃, alcóxi C₁₋₃, alcóxi C₁₋₂ alquila C₁₋₃, alquila C₁₋₂ sulfonil-alquila C₁₋₃.

10 Quando R²⁹ é um grupo heterocíclico aromático de 5 ou de 6 membros, este tem preferivelmente 1 ou 2 heteroátomos, selecionados de O, N e S, dos quais, mais preferivelmente, um é N e pode ser substituído como definido aqui.

R²⁹ é particularmente um grupo piridona, fenila, piridila, 15 imidazolila, tiazolila, tienila, triazolila ou piridazinila cujo grupo pode ser substituído como definido aqui, mais particularmente, um grupo piridona, piridila, imidazolila, tiazolila ou triazolila, especialmente um grupo piridona, piridila, imidazolila ou triazolila cujo grupo pode ser substituído como definido aqui.

20 Em uma modalidade da invenção R²⁹ representa um grupo piridona, fenila ou heterocíclico aromático de 5 ou de 6 membros com 1 a 3 heteroátomos selecionados de O, N e S, cujo grupo pode carregar preferivelmente até 2 substituintes, mais preferivelmente até um substituinte selecionado do grupo de substituintes como definido aqui.

25 Na definição de R²⁹, convenientemente, os substituintes são selecionados de halogênio, alquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₄, ciano e de um grupo $(-O-)_f(alquila\ C_{1-3})_g\text{anelD}$ (em que f é 0 ou 1, g é 0 ou 1 e o D do anel é um grupo heterocíclico selecionado de pirrolidinila, piperazinila, piperidinila, imidazolidinila, azetidinila, morfolino e tiomorfolino, cujo grupo cíclico pode

carregar um ou mais substituintes selecionados de alquila C_{1-3}).

Na definição de R^{29} , mais convenientemente, os substituintes são selecionados de cloro, flúor, metila, etila e um grupo $-(-O-)_f(\text{alquila } C_{1-3})_g\text{anelD}$ (em que f é 0 ou 1, g é 0 ou 1 e o D do anel é um grupo heterocíclico selecionado de pirrolidinila, metilpiperazinila, piperidinila, azetidinila, morfolino e tiomorfolino).

De acordo com uma outra modalidade da presente invenção na definição de R^{29} , convenientemente, os substituintes são selecionados de halogênio, alquil C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} e ciano, mais convenientemente os substituintes são selecionados de cloro, flúor, metila e etila.

Vantajosamente R^{54} e R^{55} são cada, independentemente, um grupo heterocíclico saturado de 5 ou de 6 membros com 1 ou 2 heteroátomos, selecionados independentemente de O, S e N, cujo grupo cíclico pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halogênio, ciano, cianoalquila C_{1-3} , alquila C_{1-3} , hidroxialquila C_{1-3} , alcóxi C_{1-3} , alcóxi C_{1-2} alquila C_{1-3} , alquila C_{1-2} sulfonil-alquila C_{1-3} , alcóxi C_{1-3} carbonila e um grupo $-(-O-)_f(\text{alquila } C_{1-3})_g\text{anelD}$ (em que f é 0 ou 1, g é 0 ou 1 e o D do anel é um grupo heterocíclico saturado de 5 ou de 6 membros com 1 ou 2 heteroátomos, selecionados independentemente de O, S e N, cujo grupo cíclico pode carregar um ou mais substituintes selecionados de alquila C_{1-3}):

Preferivelmente R^{54} e R^{55} são cada selecionados de pirrolidinila, piperazinila, piperidinila, imidazolidinila, azetidinila, morfolino e tiomorfolino cujo grupo pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halogênio, ciano, cianoalquila C_{1-3} , alquila C_{1-3} , hidroxialquila C_{1-3} , alcóxi C_{1-3} , alcóxi C_{1-2} alquila C_{1-3} , alquila C_{1-2} sulfonil-alquila C_{1-3} , alcóxi C_{1-3} carbonila e um grupo $-(-O-)_f(\text{alquila } C_{1-3})_g\text{anelD}$ (em que f é 0 ou 1, g é 0 ou 1 e o D do anel é um grupo heterocíclico selecionado de pirrolidinila, piperazinila, piperidinila, imidazolidinila, azetidinila, morfolino e tiomorfolino, cujo grupo cíclico pode carregar um ou mais substituintes

selecionados de alquila C_{1-3}).

Mais preferivelmente R^{54} e R^{55} são cada selecionados de pirrolidinila, piperazinila, piperidinila, azetidinila, morfolino e tiomorfolino cujo grupo pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halogênio, ciano, cianoalquila C_{1-3} , alquila C_{1-3} , hidroxialquila C_{1-3} , alcóxi C_{1-3} , alcóxi C_{1-2} alquila C_{1-3} , alquila C_{1-2} sulfonil-alquila C_{1-3} , alcóxi C_{1-3} carbonila e um grupo $-(O-)_f(\text{alquila } C_{1-3})_s\text{anelD}$ (em que f é 0 ou 1, g é 0 ou 1 e o D do anel é um grupo heterocíclico selecionado de pirrolidinila, metilpiperazinila, piperidinila, azetidinila, morfolino e tiomorfolino).

Particularmente R^{54} e R^{55} são cada selecionados de pirrolidinila, piperazinila, piperidinila, azetidinila, morfolino e tiomorfolino cujo grupo pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de um grupo $-(O-)_f(\text{alquila } C_{1-3})_s\text{anelD}$ (em que f é 0 ou 1, g é 0 ou 1 e o D do anel é um grupo heterocíclico selecionado de pirrolidinila, metilpiperazinila, piperidinila, azetidinila, morfolino e tiomorfolino).

Mais particularmente R^{54} e R^{55} são cada selecionados de pirrolidinila, piperazinila, piperidinila, azetidinila, morfolino e tiomorfolino cujo grupo é não substituído.

Convenientemente R^2 representa hidróxi, halogênio, ciano, nitro, trifluorometila, alquila C_{1-3} , amino ou R^5X^1 - [em que X^1 é como definido aqui e R^5 é selecionados de um dos seguintes vinte e dois grupos:

1) oxiranilalquila C_{1-4} ou alquila C_{1-5} que podem ser não substituídos ou que podem ser substituídos por um ou mais grupos selecionados de flúor, cloro e bromo, ou alquila C_{2-5} que podem ser não substituída ou substituída por um ou mais grupos selecionados de hidróxi e amino;

2) alquila C_{2-3} $X^2 C(O)R^{11}$ (em que X^2 é como definido aqui e R^{11} representa alquila C_{1-3} , $-NR^{13}R^{14}$ ou $-OR^{15}$ (em que R^{13} , R^{14} e R^{15} que podem ser os mesmos ou diferentes são cada alquila C_{1-4} ou alcóxi C_{1-2}

etila));

3) alquila C_{2-4} X^3R^{16} (em que X^3 é como definido aqui e R^{16} representa hidrogênio, alquila C_{1-3} , ciclopentila, ciclo-hexila ou um grupo heterocíclico saturado de 5 ou de 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, halogênio e alcóxi C_{1-3} e cujo grupo cíclico pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halogênio, ciano, cianoalquila C_{1-4} , alquila C_{1-4} , hidroxialquila C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} alquila C_{1-4} , alquila C_{1-4} sulfonil-alquila C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} carbonila, alquila C_{1-4} amino, di(alquila C_{1-4})amino, alquila C_{1-4} aminoalquila C_{1-4} , di(alquila C_{1-4}) aminoalquila C_{1-4} , alquila C_{1-4} amino-alcóxi C_{1-4} , di(alquila C_{1-4}) amino-alcóxi C_{1-4} e um grupo $-(O-)_f(alquila\ C_{1-4})_g$ anel D (em que f é 0 ou 1; g é 0 ou 1 e o D do anel é um grupo heterocíclico saturado de 5 ou de 6 membros com 1 ou 2 heteroátomos, selecionados independentemente de O, S e N, cujo grupo cíclico pode carregar um ou mais substituintes selecionados de alquila C_{1-4}));

4) alquila C_{2-3} X^4 alquila C_{2-3} X^5R^{22} (em que X^4 e X^5 são como definidos aqui e R^{22} representa hidrogênio ou alquila C_{1-3});

5) R^{28} (em que R^{28} é como definido aqui);

6) alquila C_{1-5} R^{107} (em que R^{107} é um grupo heterocíclico saturado de 5 ou de 6 membros com 1 ou 2 heteroátomos, selecionados independentemente de O, S e N, cujo grupo heterocíclico é ligado a alquila C_{1-5} através de um átomo de carbono e cujo grupo heterocíclico pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halogênio, ciano, cianoalquila C_{1-4} , alquila C_{1-4} , hidroxialquila C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} alquila C_{1-4} , alquila C_{1-4} sulfonil-alquila C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} carbonila, alquila C_{1-4} amino, di(alquila C_{1-4})amino, alquila C_{1-4} aminoalquila C_{1-4} , di(alquila C_{1-4}) aminoalquila C_{1-4} , alquila C_{1-4} amino-alcóxi C_{1-4} , di(alquila C_{1-4}) amino-alcóxi C_{1-4} e um grupo $-(O-)_f(alquila\ C_{1-4})_g$ anelD (em que f é 0 ou 1, g é 0 ou 1 e o

D do anel é um grupo heterocíclico saturado de 5 ou de 6 membros com 1 ou 2 heteroátomos, selecionados independentemente de O, S e N, cujo grupo cíclico pode carregar um ou mais substituintes selecionados de alquila C₁₋₄)) ou alquila C₁₋₅ R¹⁰⁸ (em que R¹⁰⁸ é um grupo heterocíclico saturado de 5 ou de 6 membros com 1 ou 2 heteroátomos, dos quais um é N e o outro pode ser selecionado independentemente de O, S e N, cujo grupo heterocíclico está ligado a alquila C₂₋₅ através de um átomo de nitrogênio e cujo grupo heterocíclico pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halogênio, ciano, cianoalquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄, hidroxialquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₄, alcóxi C₁₋₄ alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄ sulfonil-alquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₄ carbonila, alquila C₁₋₄ amino, di(alquila C₁₋₄)amino, alquila C₁₋₄ aminoalquila C₁₋₄, di(alquila C₁₋₄) aminoalquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄ amino-alcóxi C₁₋₄, di(alquila C₁₋₄) amino-alcóxi C₁₋₄ e um grupo $-(O)_f$ (alquila C₁₋₄)_ganelD (em que f é 0 ou 1, g é 0 ou 1 e o D do anel é um grupo heterocíclico saturado de 5 ou de 6 membros com 1 ou 2 heteroátomos selecionados independentemente de O, S e N, cujo grupo cíclico pode carregar um ou mais substituintes selecionados de alquila C₁₋₄));

7) alquenila C₃₋₄ R¹⁰⁹ (em que R¹⁰⁹ representa R¹⁰⁷ ou R¹⁰⁸ como definido aqui);

8) alquinila C₃₋₄ R¹⁰⁹ (em que R¹⁰⁹ representa R¹⁰⁷ ou R¹⁰⁸ como definido aqui);

9) R²⁹ (em que R²⁹ é como definido aqui);

10) alquila C₁₋₅ R²⁹ (em que R²⁹ é como definido aqui);

11) alquenila C₃₋₅ R²⁹ (em que R²⁹ é como definido aqui);

12) alquinil C₃₋₅ R²⁹ (em que R²⁹ é como definido aqui);

13) alquila C₁₋₅ X⁶R²⁹ (em que X⁶ e R²⁹ são como definidos aqui);

14) alquenila C₄₋₅ X⁷R²⁹ (em que X⁷ e R²⁹ são como definidos aqui);

15) alquinila $C_{4-5} X^8 R^{29}$ (em que X^8 e R^{29} são como definidos aqui);

16) alquila $C_{2-3} X^9$ alquila $C_{1-3} R^{29}$ (em que X^9 e R^{29} são como definidos aqui);

5 17) alquila $C_{2-3} X^9$ alquila $C_{1-3} R^{28}$ (em que X^9 e R^{28} são como definidos aqui);

18) alquenila C_{2-5} que pode ser não substituída ou que podem ser substituída por um ou mais grupos selecionados de hidróxi, flúor, amino, alquila C_{1-4} amino, N,N-di(alquila C_{1-4}) amino, aminossulfonila, N-alquila C_{1-4} aminossulfonila e N,N-di(alquila C_{1-4}) aminossulfonila;

19) alquinila C_{2-5} que pode ser não substituída ou que podem ser substituída por um ou mais grupos selecionados de hidróxi, flúor, amino, alquila C_{1-4} amino, N,N-di(alquila C_{1-4}) amino, aminossulfonila, N-alquila C_{1-4} aminossulfonila e N,N-di(alquila C_{1-4}) aminossulfonila;

15 20) alquenila $C_{2-5} X^9$ alquila $C_{1-3} R^{28}$ (em que X^9 e R^{28} são como definidos aqui);

21) alquinila $C_{2-5} X^9$ alquila $C_{1-3} R^{28}$ (em que X^9 e R^{28} são como definidos aqui); e

22) alquila $C_{1-3} R^{54}$ (alquila C_{1-3})_q(X^9)_r R^{55} (em que X^9 , q, r, R^{54} e R^{55} são como definidos aqui); e adicionalmente em que qualquer grupo alquila C_{1-5} , alquenila C_{2-5} ou alquinila C_{2-5} em $R^5 X^1$ - pode carregar um ou mais substituintes selecionados de hidróxi, halogênio e amino].

Vantajosamente R^2 representa hidróxi, halogênio, ciano, nitro, trifluorometila, alquila C_{1-3} , amino ou $R^5 X^1$ - [em que X^1 é como definido aqui e R^5 é selecionado de um dos seguintes vinte e dois grupos:

1) alquila C_{1-4} que pode ser não substituída ou que pode ser substituída por um ou mais grupos selecionados de flúor, cloro e bromo ou alquila C_{2-5} que pode ser não substituída ou substituída por um ou mais grupos selecionados de hidróxi e amino;

2) alquila C_{2-3} $X^2C(O)R^{11}$ (em que X^2 é como definido aqui e R^{11} representa $-NR^{13}R^{14}$ ou $-OR^{15}$ (em que R^{13} , R^{14} e R^{15} que podem ser os mesmos ou diferentes são cada alquila C_{1-4} ou alcóxi C_{1-2} etila));

3) alquila C_{2-4} X^3R^{16} (em que X^3 é como definido aqui e R^{16} é um grupo selecionado de alquila C_{1-3} , ciclopentila, ciclo-hexila, pirrolidinila, piperazinila, piperidinila, imidazolidinila, azetidinila e tetraidropiranila, cujo grupo alquila C_{1-3} pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halogênio e alcóxi C_{1-2} e cujo grupo ciclopentila, ciclo-hexila, pirrolidinila, piperazinila, piperidinila, imidazolidinila, azetidinila ou tetraidropiranila grupo pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halogênio, ciano, cianoalquila C_{1-3} , alquila C_{1-3} , hidroxialquila C_{1-3} , alcóxi C_{1-3} , alcóxi C_{1-2} alquila C_{1-3} , alquila C_{1-2} sulfonyl-alquila C_{1-3} , alcóxi C_{1-3} carbonila, alquila C_{1-3} amino, di(alquila C_{1-3}) amino, alquila C_{1-3} aminoalquila C_{1-3} , di(alquila C_{1-3}) aminoalquila C_{1-3} , alquila C_{1-3} amino-alcóxi C_{1-3} , di(alquila C_{1-3}) amino-alcóxi C_{1-3} e um grupo $-(-O-)_f(alquila\ C_{1-3})_g\text{anelD}$ (em que f é 0 ou 1, g é 0 ou 1 e o D do anel é um grupo heterocíclico selecionado de pirrolidinila, piperazinila, piperidinila, imidazolidinila, azetidinila, morfolino e tiomorfolino, cujo grupo cíclico pode carregar um ou mais substituintes selecionados de alquila C_{1-3}));

4) alquila C_{2-3} X^4 alquila C_{2-3} X^5R^{22} (em que X^4 e X^5 são como definidos aqui e R^{22} representa hidrogênio ou alquila C_{1-3});

5) R^{28} (em que R^{28} é como definido aqui);

6) alquila C_{1-4} R^{110} (em que R^{110} é um grupo selecionado de pirrolidinila, piperazinila, piperidinila, imidazolidin-1-ila, azetidinila, 1,3-dioxolan-2-ila, 1,3-dioxan-2-ila, 1,3-ditiolan-2-ila e 1,3-ditian-2-ila, cujo grupo é ligado a alquila C_{1-4} através de um átomo de carbono e cujo grupo pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halogênio, ciano, cianoalquila C_{1-3} , alquila C_{1-3} , hidroxialquila C_{1-3} , alcóxi C_{1-3} , alcóxi C_{1-2} alquila C_{1-3} , alquila C_{1-2} sulfonyl-alquila C_{1-3} , alcóxi C_{1-3} carbonila,

- alquila C_{1-3} amino, di(alquila C_{1-3}) amino, alquila C_{1-3} aminoalquila C_{1-3} , di(alquila C_{1-3}) aminoalquila C_{1-3} , alquila C_{1-3} amino-alcóxi C_{1-3} , di(alquila C_{1-3}) amino-alcóxi C_{1-3} e um grupo $-(-O-)_f(\text{alquila } C_{1-3})_g\text{anelD}$ (em que f é 0 ou 1, g é 0 ou 1 e o D do anel é um grupo heterocíclico selecionado de pirrolidinila, piperazinila, piperidinila, imidazolidinila, azetidinila, morfolino e tiomorfolino, cujo grupo cíclico pode carregar um ou mais substituintes selecionados de alquila C_{1-3})) ou alquila C_{2-4} R^{111} (em que R^{111} é um grupo selecionado de morfolino, tiomorfolino, azetidin-1-ila, pirrolidin-1-ila, piperazin-1-ila e piperidino cujo grupo pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halogênio, ciano, cianoalquila C_{1-3} , alquila C_{1-3} , hidroxialquila C_{1-3} , alcóxi C_{1-3} , alcóxi C_{1-2} alquila C_{1-3} , alquila C_{1-2} sulfonilalquila C_{1-3} , alcóxi C_{1-3} carbonila, alquila C_{1-3} amino, di(alquila C_{1-3}) amino, alquila C_{1-3} aminoalquila C_{1-3} , di(alquila C_{1-3}) aminoalquila C_{1-3} , alquila C_{1-3} amino-alcóxi C_{1-3} , di(alquila C_{1-3}) amino-alcóxi C_{1-3} e um grupo $-(-O-)_f(\text{alquila } C_{1-3})_g\text{anel D}$ (em que f é 0 ou 1, g é 0 ou 1 e o D do anel é um grupo heterocíclico selecionado de pirrolidinila, piperazinila, piperidinila, imidazolidinila, azetidinila, morfolino e tiomorfolino, cujo grupo cíclico pode carregar um ou mais substituintes selecionados de alquila C_{1-3}));
- 7) alquenila C_{3-4} R^{112} (em que R^{112} representa R^{110} ou R^{111} como definido aqui);
- 8) alquinila C_{3-4} R^{112} (em que R^{112} representa R^{110} ou R^{111} como definido aqui);
- 9) R^{29} (em que R^{29} é como definido aqui);
- 10) alquila C_{1-4} R^{29} (em que R^{29} é como definido aqui);
- 11) 1- R^{29} prop-1-en-3-ila ou 1- R^{29} but-2-en-4-ila (em que R^{29} é como definido aqui com a condição de que quando R^5 é 1- R^{29} prop-1-en-3-ila, R^{29} é ligado ao grupo alquenila por intermédio de um átomo de carbono);
- 12) 1- R^{29} prop-1-in-3-ila ou 1- R^{29} but-2-in-4-ila (em que R^{29} é como definido aqui com a condição de que quando R^5 é 1- R^{29} prop-1-en-3-ila,

R^{29} é ligado ao grupo alquinila por intermédio de um átomo de carbono);

13) alquila C_{1-5} $X^6 R^{29}$ (em que X^6 e R^{29} são como definidos aqui);

14) 1-($R^{29} X^7$)but-2-en-4-ila (em que X^7 e R^{29} são como definidos aqui);

15) 1-($R^{29} X^8$)but-2-in-4-ila (em que X^8 e R^{29} são como definidos aqui);

16) alquila C_{2-3} X^9 alquila C_{1-3} R^{29} (em que X^9 e R^{29} são como definidos aqui);

17) alquila C_{2-3} X^9 alquila C_{1-3} R^{28} (em que X^9 e R^{28} são como definidos aqui);

18) alquenila C_{2-5} que pode ser não substituída ou que pode ser substituída por um ou mais átomos de flúor ou por um dois grupos seleccionados de hidróxi, flúor, amino, alquila C_{1-4} amino, N,N-di(alquila C_{1-4})amino, aminossulfonila, N-alquila C_{1-4} aminossulfonila e N,N-di-(alquila C_{1-4}) aminossulfonila;

19) alquinila C_{2-5} que pode ser não substituída ou que pode ser substituída por um ou mais átomos de flúor ou com um ou dois grupos seleccionados de hidróxi, flúor, amino, alquila C_{1-4} amino, N,N-di(alquila C_{1-4}) amino, aminossulfonila, N-alquila C_{1-4} aminossulfonila e N,N-di(alquila C_{1-4}) aminossulfonila;

20) alquenila C_{2-4} X^9 alquila C_{1-3} R^{29} (em que X^9 e R^{28} são como definidos aqui);

21) alquinila C_{2-4} X^9 alquila C_{1-3} R^{28} (em que X^9 e R^{28} são como definidos aqui); e

22) alquila C_{1-3} R^{54} (alquila C_{1-3}) $_q(X^9)_r R^{55}$ (em que X^9 , q, r, R^{54} e R^{55} são como definidos aqui); e adicionalmente em que qualquer grupo alquila C_{1-5} , alquenila C_{2-5} ou alquinila C_{2-5} em $R^5 X^1$ - pode carregar um ou mais substituintes seleccionados de hidróxi, halogênio e amino].

Preferivelmente R^2 representa hidróxi, halogênio, nitro, trifluorometila, alquila C_{1-3} , ciano, amino ou R^5X^1 - [em que X^1 é como definido aqui e R^5 é selecionado de um dos seguintes vinte grupos:

1) alquila C_{1-3} que pode ser não substituída ou que pode ser substituída por um ou mais grupos selecionados de flúor, cloro e bromo ou alquila C_{1-3} que pode ser não substituída ou substituída por um ou mais grupos selecionados de hidróxi e amino;

2) 2-(3,3-dimetilureido)etila, 3-(3,3-dimetilureido)propila, 2-(3-metil-ureido)etila, 3-(3-metilureido)propila, 2-ureidoetila, 3-ureidopropila, 2-(N,N-dimetilcarbamoilóxi)etila, 3-(N,N-dimetilcarbamoilóxi)propila, 2-(N-metilcarbamoilóxi)etila, 3-(N-metilcarbamoilóxi)propila, 2-(carbamoilóxi)etila, 3-(carbamoilóxi)propila ou 2-(Nmetil-N-(butóxi-carbonil)amino)etila;

3) alquila C_{2-3} X^3R^{16} (em que X^3 é como definido aqui e R^{16} é um grupo selecionado de alquila C_{1-3} , ciclopentila, ciclo-hexila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, azetidinila, imidazolidinila e tetraidropiranila cujo grupo é ligado a X^3 através de um átomo de carbono e cujo grupo alquila C_{1-3} pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de hidróxi, halogênio e alcóxi C_{1-2} e cujo grupo ciclopentila, ciclo-hexila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, azetidinila, imidazolidinil ou tetraidropiranila pode carregar um substituinte selecionado de oxo, hidróxi, halogênio, ciano, cianoalquila C_{1-2} , alquila C_{1-2} , hidroxialquila C_{1-2} , alcóxi C_{1-2} , alcóxi C_{1-2} alquila C_{1-3} , alquila C_{1-2} sulfonil-alquila C_{1-3} , alcóxi C_{1-3} carbonila, alquila C_{1-3} amino, di(alquila C_{1-3}) amino, alquila C_{1-3} aminoalquila C_{1-3} , di(alquila C_{1-3}) aminoalquila C_{1-3} , alquila C_{1-3} amino-alcóxi C_{1-3} , di(alquila C_{1-3}) amino-alcóxi C_{1-3} e um grupo -(-O-)_f(alquila C_{1-3})_ganelD (em que f é 0 ou 1, g é 0 ou 1 e o D do anel é um grupo heterocíclico selecionado de pirrolidinila, metilpiperazinila, piperidinila, azetidinila, morfolino e tiomorfolino));

4) alquila C_{2-3} X^4 alquila X^5R^{22} (em que X^4 e X^5 são como

definido aqui e R^{22} representa hidrogênio ou alquila C_{1-2});

5) R^{28} (em que R^{28} é como definido aqui);

6) alquila C_{1-3} R^{110} (em que R^{110} é um grupo selecionado de pirrolidinila, piperazinila, piperidinila, azetidinila, imidazolidinila, 1,3-dioxolan-2-ila, 1,3-dioxan-2-ila, 1,3-ditiolan-2-ila e 1,3-ditian-2-ila, cujo grupo é ligado a alquila C_{1-3} através de um átomo de carbono e cujo grupo pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halogênio, ciano, cianoalquila C_{1-2} , alquila C_{1-2} , hidroxialquila C_{1-2} , alcóxi C_{1-2} , alcóxi C_{1-2} alquila C_{1-3} , alquila C_{1-2} sulfonil-alquila C_{1-3} , alcóxi C_{1-3} carbonila, alquila C_{1-3} amino, di(alquila C_{1-3}) amino, alquila C_{1-3} aminoalquila C_{1-3} , di(alquila C_{1-3}) aminoalquila C_{1-3} , alquila C_{1-3} amino-alcóxi C_{1-3} , di(alquila C_{1-3}) amino-alcóxi C_{1-3} e um grupo $-(-O-)_f(\text{alquila } C_{1-3})_g\text{anelD}$ (em que f é 0 ou 1, g é 0 ou 1 e o D do anel é um grupo heterocíclico selecionado de pirrolidinila, metilpiperazinila, piperidinila, azetidinila, morfolino e tiomorfolino)) ou alquila C_{2-3} R^{111} (em que R^{111} é um grupo selecionado de morfolino, tiomorfolino, azetidin-1-ila, pirrolidin-1-ila, piperazin-1-ila e piperidino cujo grupo pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halogênio, ciano, cianoalquila C_{1-2} , alquila C_{1-2} , hidroxialquila C_{1-2} , alcóxi C_{1-2} , alcóxi C_{1-2} alquila C_{1-3} , alquila C_{1-2} sulfonil-alquila C_{1-3} , alcóxi C_{1-3} carbonila, alquila C_{1-3} amino, di(alquila C_{1-3}) amino, alquila C_{1-3} aminoalquila C_{1-3} , di(alquila C_{1-3}) aminoalquila C_{1-3} , alquila C_{1-3} amino-alcóxi C_{1-3} , di(alquila C_{1-3}) amino-alcóxi C_{1-3} e um grupo $-(-O-)_f(\text{alquila } C_{1-3})_g\text{anelD}$ (em que f é 0 ou 1, g é 0 ou 1 e o D do anel é um grupo heterocíclico selecionado de pirrolidinila, metilpiperazinila, piperidinila, azetidinila, morfolino e tiomorfolino));

7) R^{29} (em que R^{29} é como definido aqui);

8) alquila C_{1-4} R^{29} (em que R^{29} é como definido aqui);

9) 1- R^{29} but-2-en-4-ila (em que R^{29} é como definido aqui);

- 10) 1- R^{29} but-2-in-4-ila (em que R^{29} é como definido aqui);
- 11) alquila $C_{1-3} X^6 R^{29}$ (em que X^6 e R^{29} são como definidos aqui);
- 5 12) 1-($R^{29}X^7$)but-2-en-4-ila (em que X^7 e R^{29} são como definidos aqui);
- 13) 1-($R^{29}X^8$)but-2-in-4-ila (em que X^8 e R^{29} são como definidos aqui);
- 14) alquila $C_{2-3} X^9$ alquila $C_{1-3} R^{29}$ (em que X^9 e R^{29} são como definidos aqui);
- 10 15) alquila X^9 alquila $C_{1-3} R^{28}$ (em que X^9 e R^{28} são como definidos aqui);
- 16) alquenila C_{2-5} que pode ser não substituída ou que pode ser substituída por um ou mais átomos de flúor ou com um ou dois grupos selecionados de hidróxi, flúor, amino, alquila C_{1-4} amino, N,N-di(alquila C_{1-4}) amino, aminossulfonila, N-alquila C_{1-4} aminossulfonila e N,Ndi(alquila C_{1-4}) aminossulfonila;
- 15 17) alquinila C_{2-5} que pode ser não substituída ou que pode ser substituída por um ou mais átomos de flúor ou com um ou dois grupos selecionados de hidróxi, flúor, amino, alquila C_{1-4} amino, N,N-di(alquila C_{1-4}) amino, aminossulfonila, N-alquila C_{1-4} aminossulfonila e N,Ndi(alquila C_{1-4}) aminossulfonila;
- 20 18) alquenila $C_{2-3} X^9$ alquila $C_{1-3} R^{28}$ (em que X^9 e R^{28} são como definidos aqui);
- 19) alquinila $C_{2-3} X^9$ alquila $C_{1-3} R^{28}$ (em que X^9 e R^{28} são como definidos aqui); e
- 25 20) alquila $C_{1-3} R^{54}$ (alquila C_{1-3}) $_q(X^9)_r R^{55}$ (em que X^9 , q, r, R^{54} e R^{55} são como definidos aqui); e adicionalmente em que qualquer grupo alquila C_{1-5} , alquenila C_{2-5} ou alquinila C_{2-5} em R^5X^1 - pode carregar um ou mais substituintes selecionados de hidróxi, halogênio e amino].

Mais preferivelmente R^2 representa hidróxi, alquila C_{1-3} , amino ou R^5X^1 - [em que X^1 é como definido aqui e R^5 representa metila, etila, benzila, trifluorometila, 2,2,2-trifluoroetila, 2-hidroxietila, 3-hidroxipropila, 2-metoxietila, 3-metoxipropila, 2(metilsulfinil)etila, 2-

5 (metilsulfonil)etila, 2-(etilsulfinil)etila, 2-(etil-sulfonil)etila, 2-(N,N-dimetilsulfamoil)etila, 2-(N-metilsulfamoil)etila, 2sulfamoiletila, 2-(metilamino)etila, 3-(metilamino)propila, 2-(etilamino)etila, 3-(etilamino)propila, 2-(N,N-dimetilamino)etila, 3-(N,N-dimetil-amino)propila, 2-(N,N-dietilamino)etila, 3-(N,N-dietilamino)propila, 2-(N-metil-N-

10 metilsulfonilamino)etila, 3-(N-metil-N-metilsulfonilamino)-propila, 2-morfolinoetila, 3-morfolinopropila, 2-piperidinoetila, 3-piperidinopropila, 2-(metilpiperidino)etila, 3-(metilpiperidino)propila, 2-(etilpiperidino)etila, 3-(etilpiperidino)propila, 2-((2-metoxietil)-piperidino)etila, 3-((2-metoxietil)piperidino)propila, 2-((2-metilsulfonil)-etilpiperidino)etila, 3-((2-

15 metilsulfonil)etilpiperidino)propila, piperidin-3-ilmetila, piperidin-4-ilmetila, 2-(piperidin-3-il)etila, 2-(piperidin-4-il)etila, 3-(piperidin-3-il)propila, 3-(piperidin-4-il)propila, 2-(piperidin-2-il)etila, 3-(piperidin-2-il)propila, (1-metilpiperidin-3-il)metila, (1-metil-piperidin-4-il)metila, (1-cianometilpiperidin-3-il)metila, (1-cianometil-piperidin-4-il)metila, 2-

20 (metilpiperidin-3-il)etila, 2-(metilpiperidin-4-il)etila, 2-(1-cianometilpiperidin-3-il)etila, 2-(1-cianometilpiperidin-4-il)etila, 3-(metilpiperidin-3-il)propila, 3-(metilpiperidin-4-il)propila, 3-(1-cianometilpiperidin-3-il)propila, 3-(1-cianometilpiperidin-4-il)propila, 2-(etil-piperidin-3-il)etila, 2-(etilpiperidin-4-il)etila, 3-(etilpiperidin-3-il)propila, 3-

25 (etilpiperidin-4-il)propila, ((2-metoxietil)piperidin-3-il)metila, ((2-metóxi-etil)piperidin-4-il)metila, 2-((2-metoxietil)piperidin-3-il)etila, 2-((2-metóxi-etil)piperidin-4-il)etila, 3-((2-metoxietil)piperidin-3-il)propila, 3-((2-metóxi-etil)piperidin-4-il)propila, (1-(2-metilsulfoniletil)piperidin-3-il)metila, (1-(2-metilsulfoniletil)piperidin-4-il)metila, 2-((2-metilsulfoniletil)-piperidin-3-

il)etila, 2-((2-metilsulfoniletil)piperidin-4-il)etila, 3-((2-metilsulfonil-
 etil)piperidin-3-il)propila, 3-((2-metilsulfoniletil)piperidin-4-il)propila, 1-
 isopropilpiperidin-2-ilmetila, 1-isopropilpiperidin-3-ilmetila, 1-isopropil-
 piperidin-4-ilmetila, 2-(1-isopropilpiperidin-2-il)etila, 2-(1-isopropil-
 5 piperidin-3-il)etila, 2-(1-isopropilpiperidin-4-il)etila, 3-(1-isopropil-piperidin-
 2-il)propila, 3-(1-isopropilpiperidin-3-il)propila, 3-(1-isopropil-piperidin-4-
 il)propila, 2-(piperidin-4-ilóxi)etila, 3-(piperidin-4-ilóxi)propila, 2-(1-
 (cianometil)piperidin-4-ilóxi)etila, 3-(1-(cianometil)piperidin-4-ilóxi)-
 propila, 2-(1-(2-cianoetil)piperidin-4-ilóxi)etila, 3-(1-(2-cianoetil)-piperidin-
 10 4-ilóxi)propila, 2-(piperazin-1-il)etila, 3-(piperazin-1-il)propila, (pirrolidin-2-
 il)metila, 2-(pirrolidin-1-il)etila, 3-(pirrolidin-1-il)propila, (2-oxo-tetraidro-
 2H-pirrolidin-5-il)metila, 5(R)-(2-oxotetraidro-2H-pirrolidin-5-il)metila,
 (5S)-(2-oxo-tetraidro-2H-pirrolidin-5-il)metila, (1,3-dioxolan-2-il)metila, 2-
 (1,3-dioxolan-2-il)etila, 2-(2-metoxietilamino)etila, 2-(N-(2-metoxietil)-N-
 15 metilamino)etila, 2-(2-hidróxi-etilamino)etila, 3-(2-metoxietilamino)propila,
 3-(N-(2-metoxietil)-N-metilamino)propila, 3-(2-hidroxietilamino)propila, 2-
 metiltiazol-4-ilmetila, 2-acetamidotiazol-4-ilmetila, 1-metilimidazol-2-
 ilmetila, 2-(imidazol-1-il)etila, 2-(2-metilimidazol-1-il)etila, 2-(2-
 etilimidazol-1-il)etila, 3-(2-metilimidazol-1-il)propila, 3-(2-etilimidazol-1-
 20 il)propila, 2-(1,2,3-triazol-1-il)etila, 2-(1,2,3-triazol-2-il)etila, 2-(1,2,4-triazol-
 1-il)etila, 2-(1,2,4-triazol-4-il)etila, 4-piridilmetila, 2-(4-piridil)etila, 3-(4-
 piridil)-propila, 2-(4-piridilóxi)etila, 2-(4-piridilamino)etila, 2-(4-oxo-1,4-
 diidro-1-piridil)etila, 2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etila, 3-(2-oxo-imidazolidin-
 1-il)propila, 2-tiomorfolinoetila, 3-tiomorfolinopropila, 2-(1,1-dioxo-
 25 tiomorfolino)etila, 3-(1,1-dioxotiomorfolino)propila, 2-(2-metoxietóxi)-etila,
 2-(4-metilpiperazin-1-il)etila, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propila, 3-
 (metilsulfinil)propila, 3-(metilsulfonil)propila, 3-(etilsulfinil)-propila, 3-
 (etilsulfonil)propila, 2-(5-metil-1,2,4-triazol-1-il)etila, morfolino, 2-((N-(1-
 metilimidazol-4-il-sulfonil)-N-metil)amino)etila, 2-((N-(3-

morfolinopropilsulfonil)-N-metil)amino)etila, 2-((N-metil-N-4-piridil)-
 amino)etila, 3-(4-oxidomorfolino)propila, 2-(2-(4-metil-piperazin-1-
 il)etóxi)etila, 3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi)propila, 2-(2-morfolino-
 etóxi)etila, 3-(2-morfolinoetóxi)propila, 2-(tetraidropiran-4-ilóxi)etila, 3-
 5 (tetraidropiran-4-ilóxi)propila, 2-((2-(pirrolidin-1-il)etil)carbamoil)vinila, 3-
 ((2-(pirrolidin-1-il)etil)carbamoil)prop-2-en-1-ila, 1-(2-pirrolidiniletil)-
 piperidin-4-ilmetila, 1-(3-pirrolidinilpropil)piperidin-4-ilmetila, 1-(2-
 piperidiniletil)piperidin-4-ilmetila, 1-(3-piperidinilpropil)piperidin-4-ilmetila,
 1-(2-morfolinoetil)piperidin-4-ilmetila, 1-(3morfolinopropil)piperidin-4-
 10 ilmetila, 1-(2-tiomorfolinoetil)piperidin-4-ilmetila, 1-(3-tiomorfolino-
 propil)piperidin-4-ilmetila, 1-(2-azetidiniletil)piperidin-4-ilmetila ou 1-(3-
 azetidinilpropil)piperidin-4-ilmetila, 3-morfolino-2-hidroxipropila, (2R)-3-
 morfolino-2-hidroxipropila, (2S)-3-morfolino-2-hidroxipropila, 3-piperidino-
 2-hidroxipropila, (2R)-3-piperidino-2-hidroxipropila, (2S)-3-piperidino-2-
 15 hidroxipropila, 3-pirrolidin-1-il-2-hidroxipropila, (2R)-3-pirrolidin-1-il-2-
 hidroxipropila, (2S)-3-pirrolidin-1-il-2-hidroxipropila, 3-(1-metilpiperazin-4-
 il)-2-hidroxipropila, (2R)-3-(1-metilpiperazin-4-il)-2-hidroxipropila, (2S)-3-
 (1-metilpiperazin-4-il)-2-hidroxipropila, 3(N,N-dietilamino)-2-
 hidroxipropila, (2R)-3-(N,N-dietilamino)-2-hidroxipropila, (2S)-3-(N,N-
 20 dietilamino)-2-hidroxipropila, 3-(isopropil-amino)-2-hidroxipropila, (2R)-3-
 (isopropilamino)-2-hidroxipropila, (2S)-3-(isopropilamino)-2-hidroxipropila,
 3-(N,N-diisopropil-amino)-2-hidroxipropila, (2R)-3-(N,N-diisopropilamino)-
 2-hidroxipropila ou (2S)-3-(N,N-diisopropilamino)-2-hidroxipropila].

Particularmente R^2 representa alquila C_{1-3} , amino ou R^5X^1 -
 25 [em que X^1 é como definido aqui e R^5 representa etila, benzila,
 trifluorometila, 2,2,2-trifluoroetila, 2-hidroxietila, 3-hidroxipropila, 2-
 metoxietila, 3-metoxipropila, 2-(metilsulfinil)etila, 2-(metilsulfonil)etila, 2-
 (etilsulfinil)etila, 2-(etilsulfonil)etila, 2-(N,N-dimetilsulfamoil)etila, 2-(N-
 metilsulfamoil)etila, 2-sulfamoiletila, 2-(metilamino)etila, 3-

(metilamino)propila, 2-(etilamino)etila, 3-(etilamino)propila, 2(N,N-dimetilamino)etila, 3-(N,N-dimetilamino)propila, 2-(N,N-dietilamino)etila, 3-(N,N-dietilamino)propila, 2-(N-metil-N-metilsulfonil-amino)etila, 3-(N-metil-N-metilsulfonilamino)propila, 2-morfolinoetila, 3-morfolinopropila, 2-

5 piperidinoetila, 3-piperidinopropila, 2-(metil-piperidino)etila, 3-(metilpiperidino)propila, 2-(etilpiperidino)etila, 3-(etilpiperidino)propila, 2-((2-metoxietil)piperidino)etila, 3-((2-metóxi-etil)piperidino)propila, 2-((2-metilsulfonil)etilpiperidino)etila, 3-((2metilsulfonil)etilpiperidino)propila, piperidin-3-ilmetila, piperidin-4-ilmetila, 2-(piperidin-3-il)etila, 2-(piperidin-

10 4-il)etila, 3-(piperidin-3-il)propila, 3-(piperidin-4-il)propila, 2-(piperidin-2-il)etila, 3-(piperidin-2-il)propila, (1-metilpiperidin-3-il)metila, (1-metilpiperidin-4-il)metila, (1-cianometil-piperidin-3-il)metila, (1-cianometilpiperidin-4-il)metila, 2-(metil-piperidin-3-il)etila, 2-(metilpiperidin-4il)etila, 2-(1-cianometil-piperidin-3-il)etila, 2-(1-

15 cianometilpiperidin-4-il)etila, 3-(metilpiperidin-3-il)propila, 3-(metilpiperidin-4-il)propila, 3-(1-cianometilpiperidin-3il)propila, 3-(1-cianometilpiperidin-4-il)propila, 2-(etilpiperidin-3-il)etila, 2(etilpiperidin-4-il)etila, 3-(etilpiperidin-3-il)propila, 3-(etilpiperidin-4-il)propila, ((2-metoxietil)piperidin-3-il)metila, ((2-metoxietil)piperidin-4-il)metila, 2-((2-

20 metoxietil)piperidin-3-il)etila, 2-((2-metoxietil)-piperidin-4-il)etila, 3-((2-metoxietil)piperidin-3-il)propila, 3-((2-metoxietil)-piperidin-4-il)propila, (1-(2metilsulfoniletil)piperidin-3-il)metila, (1-(2-metilsulfoniletil)piperidin-4-il)metila, 2-((2-metilsulfoniletil)-piperidin-3-il)etila, 2-((2-metilsulfoniletil)piperidin-4-il)etila, 3-((2-metilsulfoniletil)-piperidin-3-

25 il)propila, 3-((2-metilsulfoniletil)piperidin-4-il)propila, 1-isopropilpiperidin-2-ilmetila, 1-isopropilpiperidin-3-ilmetila, 1-isopropil-piperidin-4-ilmetila, 2-(1-isopropilpiperidin-2-il)etila, 2-(1-isopropil-piperidin-3-il)etila, 2-(1-isopropilpiperidin-4-il)etila, 3-(1-isopropil-piperidin-2-il)propila, 3-(1-isopropilpiperidin-3-il)propila, 3-(1-isopropil-piperidin4-il)propila, 2-

(piperidin-4-ilóxi)etila, 3-(piperidin-4-ilóxi)propila, 2-(1-
 (cianometil)piperidin-4-ilóxi)etila, 3-(1-(cianometil)piperidin-4-ilóxi)propila,
 2-(1-(2-cianoetil)piperidin-4-ilóxi)etila, 3-(1-(2-cianoetil)-piperidin-4-
 ilóxi)propila, 2-(piperazin-1-il)etila, 3-(piperazin-1-il)propila, (pirrolidin-2-
 5 il)metila, 2-(pirrolidin-1-il)etila, 3-(pirrolidin-1-il)propila, (2-oxo-tetraidro-
 2H-pirrolidin-5-il)metila, 5(R)-(2-oxotetraidro-2H-pirrolidin-5-il)metila,
 (5S)-(2-oxo-tetraidro-2H-pirrolidin-5-il)metila, (1,3-dioxolan-2-il)metila, 2-
 (1,3-dioxolan-2-il)etila, 2-(2-metóxi-etilamino)etila, 2-(N-(2-metoxietil)-N-
 metilamino)etila, 2-(2-hidróxi-etilamino)etila, 3-(2-metoxietilamino)propila,
 10 3-(N-(2-metoxietil)-N-metilamino)propila, 3-(2-hidroxietilamino)propila, 2-
 metiltiazol-4-ilmetila, 2-acetamidotiazol-4-ilmetila, 1-metilimidazol-2-
 ilmetila, 2-(imidazol-1-il)etila, 2-(2-metilimidazol-1-il)etila, 2-(2-
 etilimidazol-1-il)etila, 3-(2-metilimidazol-1-il)propila, 3-(2-etilimidazol-1-
 il)propila, 2-(1,2,3-triazol-1-il)etila, 2-(1,2,3-triazol-2-il)etila, 2-(1,2,4-
 15 triazol-1-il)etila, 2-(1,2,4-triazol-4-il)etila, 4-piridilmetila, 2-(4-piridil)etila,
 3-(4-piridil)propila, 2-(4-piridilóxi)etila, 2-(4-piridilamino)etila, 2-(4-oxo-
 1,4-diidro-1-piridil)etila, 2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etila, 3-(2-oxo-
 imidazolidin-1-il)propila, 2-tiomorfolinoetila, 3-tiomorfolinopropila, 2-(1,1-
 dioxotiomorfolino)etila, 3-(1,1-dioxotiomorfolino)propila, 2-(2-
 20 metoxietóxi)etila, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etila, 3-(4-metil-piperazin-1-
 il)propila, 3-(metilsulfinil)propila, 3-(metilsulfonil)propila, 3-(etilsulfinil)-
 propila, 3-(etilsulfonil)propila, 2-(5-metil-1,2,4-triazol-1-il)etila, morfolino,
 2-((N-(1-metilimidazol-4-ilsulfonil)-N-metil)amino)etila, 2-((N-(3-
 morfolinopropilsulfonil)-N-metil)amino)etila, 2-((N-metil-N-4-piridil)-
 25 amino)etila, 3-(4-oxidomorfolino)propila, 2-(2-(4-metilpiperazin-1-
 il)etóxi)etila, 3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi)propila, 2-(2-morfolino-
 etóxi)etila, 3-(2-morfolinoetóxi)propila, 2-(tetraidropiran-4-ilóxi)etila, 3-
 (tetraidropiran-4-ilóxi)propila, 2-((2-(pirrolidin-1-il)etil)carbamoil)vinila, 3-
 ((2-(pirrolidin-1-il)etil)carbamoil)prop-2-en-1-ila, 1-(2-pirrolidiniletil)-

piperidin-4-ilmetila, 1-(3-pirrolidinilpropil)piperidin-4-ilmetila, 1-(2-piperidiniletil)piperidin-4-ilmetila, 1-(3-piperidinilpropil)piperidin-4-ilmetila, 1-(2-morfolinoetil)piperidin-4-ilmetila, 1-(3-morfolinopropil)-piperidin-4-ilmetila, 1-(2-tiomorfolinoetil)piperidin-4-ilmetila, 1-(3-tiomorfolinopropil)piperidin-4-ilmetila, 1-(2-azetidiletil)piperidin-4-ilmetila ou 1-(3-azetidilpropil)piperidin-4-ilmetila, 3-morfolino-2-hidroxipropila, (2R)-3-morfolino-2-hidroxipropila, (2S)-3-morfolino-2-hidroxipropila, 3-piperidino-2-hidroxipropila, (2R)-3-piperidino-2-hidroxipropila, (2S)-3-piperidino-2-hidroxipropila, 3-pirrolidin-1-il-2-hidroxipropila, (2R)-3-pirrolidin-1-il-2-hidroxipropila, (2S)-3-pirrolidin-1-il-2-hidroxipropila, 3-(1-metilpiperazin-4-il)-2-hidroxipropila, (2R)-3-(1-metilpiperazin-4-il)-2-hidroxipropila, (2S)-3-(1-metilpiperazin-4-il)-2-hidroxipropila, 3-(N,N-dietilamino)-2-hidroxipropila, (2R)-3-(N,N-dietilamino)-2-hidroxipropila, (2S)-3-(N,N-dietilamino)-2-hidroxipropila, (2R)-3-(isopropilamino)-2-hidroxipropila, (2R)-3-(isopropilamino)-2-hidroxipropila, (2S)-3-(isopropilamino)-2-hidroxipropila, 3-(N,N-diisopropilamino)-2-hidroxipropila ou (2S)-3-(N,N-diisopropilamino)-2-hidroxipropila].

Mais particularmente R^2 representa alquila C_{1-3} , amino ou R^5X^1 - [em que X^1 é como definido aqui e R^5 representa etila, trifluorometila, 2,2,2-trifluoroetila, 2-hidroxietila, 3-hidroxipropila, 2-metoxietila, 3-metoxipropila, 2-(metilsulfinil)etila, 2-(metilsulfonil)etila, 2-(etilsulfinil)etila, 2-(etilsulfonil)etila, 2-(N,N-dimetilsulfamoil)etila, 2-(N-metilsulfamoil)etila, 2-sulfamoiletila, 2-(metilamino)etila, 3-(metilamino)propila, 2-(etilamino)etila, 3-(etilamino)propila, 2-(N,N-dimetilamino)etila, 3-(N,N-dimetilamino)propila, 2-(N,N-dietil-amino)etila, 3-(N,N-dietilamino)propila, 2-(N-metil-N-metilsulfonil-amino)etila, 3-(N-metil-N-metilsulfonilamino)propila, 2-morfolinoetila, 3-morfolinopropila, 2-piperidinoetila, 3-piperidinopropila, 2-(metil-piperidino)etila, 3-

(metilpiperidino)propila, 2-(etilpiperidino)etila, 3-(etilpiperidino)propila, 2-
 ((2-metoxietil)piperidino)etila, 3-((2-metoxietil)piperidino)propila, 2-((2-
 metilsulfonil)etilpiperidino)etila, 3-((2-metilsulfonil)etilpiperidino)propila,
 piperidin-3-ilmetila, piperidin-4-ilmetila, 2-(piperidin-3-il)etila, 2-(piperidin-
 5 4-il)etila, 3-(piperidin-3-il)propila, 3-(piperidin-4-il)propila, 2-(piperidin-2-
 il)etila, 3-(piperidin-2-il)propila, (1-metilpiperidin-3-il)metila, (1-
 metilpiperidin-4-il)metila, (1-ciano-metilpiperidin-3-il)metila, (1-
 cianometilpiperidin-4-il)metila, 2-(metil-piperidin-3-il)etila, 2-
 (metilpiperidin-4-il)etila, 2-(1-cianometilpiperidin-3-il)etila, 2-(1-
 10 cianometilpiperidin-4-il)etila, 3-(metilpiperidin-3-il)propila, 3-
 (metilpiperidin-4-il)propila, 3-(1-cianometilpiperidin-3-il)propila, 3-(1-
 cianometilpiperidin-4-il)propila, 2-(etilpiperidin-3-il)etila, 2-(etilpiperidin-4-
 il)etila, 3-(etilpiperidin-3-il)propila, 3-(etilpiperidin-4-il)propila, ((2-
 metoxietil)piperidin-3-il)metila, ((2-metoxietil)piperidin-4-il)metila, 2-((2-
 15 metoxietil)piperidin-3-il)etila, 2-((2-metoxietil)-piperidin-4-il)etila, 3-((2-
 metoxietil)piperidin-3-il)propila, 3-((2-metoxietil)-piperidin-4-il)propila, (1-
 (2-metilsulfoniletil)piperidin-3-il)metila, (1-(2-metilsulfoniletil)piperidin-4-
 il)metila, 2-((2-metilsulfoniletil)piperidin-3-il)etila, 2-((2-
 metilsulfoniletil)piperidin-4-il)etila, 3-((2-metilsulfoniletil)-piperidin-3-
 20 il)propila, 3-((2-metilsulfoniletil)piperidin-4-il)propila, 1-isopropilpiperidin-
 2-ilmetila, 1-isopropilpiperidin-3-ilmetila, 1-isopropil-piperidin-4-ilmetila, 2-
 (1-isopropilpiperidin-2-il)etila, 2-(1-isopropil-piperidin-3-il)etila, 2-(1-
 isopropilpiperidin-4-il)etila, 3-(1-isopropil-piperidin-2-il)propila, 3-(1-
 isopropilpiperidin-3-il)propila, 3-(1-isopropil-piperidin-4-il)propila, 2-
 25 (piperidin-4-ilóxi)etila, 3-(piperidin-4-ilóxi)propila, 2-(1-
 (cianometil)piperidin-4-ilóxi)etila, 3-(1-(cianoetil)piperidin-4-ilóxi)propila,
 2-(1-(2-cianoetil)piperidin-4-ilóxi)etila, 3-(1-(2-cianoetil)-piperidin-4-
 ilóxi)propila, 2-(piperazin-1-il)etila, 3-(piperazin-1-il)propila, (pirrolidin-2-
 il)metila, 2-(pirrolidin-1-il)etila, 3-(pirrolidin-1-il)propila, (2-oxo-tetraidro-

2H-pirrolidin-5-il)metila, 5(R)-(2-oxotetraidro-2H-pirrolidin-5-il)metila,
 (5S)-(2-oxo-tetraidro-2H-pirrolidin-5-il)metila, (1,3-dioxolan-2-il)metila, 2-
 (1,3-dioxolan-2-il)etila, 2-(2-metoxietil-amino)etila, 2-(N-(2-metoxietil)-N-
 metilamino)etila, 2-(2-hidroxietil-amino)etila, 3-(2-metoxietilamino)propila,
 5 3-(N-(2-metoxietil)-N-metilamino)propila, 3-(2-hidroxietilamino)propila, 2-
 (1,2,3-triazol-1-il)etila, 2-(1,2,3-triazol-2-il)etila, 2-(1,2,4-triazol-1-il)etila, 2-
 (1,2,4-triazol-4-il)etila, 4-piridilmetila, 2-(4-piridil)etila, 3-(4-piridil)propila,
 2-(4-piridilóxi)etila, 2-(4-piridilamino)etila, 2-(4-oxo-1,4-diidro-1-
 piridil)etila, 2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)etila, 3-(2-oxo-imidazolidin-1-
 10 il)propila, 2-tiomorfolinoetila, 3-tiomorfolinopropila, 2-(1,1-dioxo-
 tiomorfolino)etila, 3-(1,1-dioxotiomorfolino)propila, 2-(2-metoxietóxi)-etila,
 2-(4-metilpiperazin-1-il)etila, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propila, 3-
 (metilsulfinil)propila, 3-(metilsulfonil)propila, 3-(etilsulfinil)propila, 3-
 (etilsulfonil)propila, 2-(5-metil-1,2,4-triazol-1-il)etila, morfolino, 2-((N-(3-
 morfolinopropilsulfonil)-N-metil)amino)etila, 2-((N-metil-N-4-
 15 piridil)amino)etila, 3-(4-oxidomorfolino)propila, 2-(2-(4-metilpiperazin-1-
 il)etóxi)etila, 3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi)propila, 2-(2-morfolino-
 etóxi)etila, 3-(2-morfolinoetóxi)propila, 2-(tetraidropiran-4-ilóxi)etila, 3-
 (tetraidropiran-4-ilóxi)propila, 2-((2-(pirrolidin-1-il)etil)carbamoil)vinila, 3-
 20 ((2-(pirrolidin-1-il)etil)carbamoil)prop-2-en-1-ila, 1-(2-pirrolidiniletíl)-
 piperidin-4-ilmetila, 1-(3-pirrolidinilpropil)piperidin-4-ilmetila, 1-(2-
 piperidiniletíl)piperidin-4-ilmetila, 1-(3-piperidinilpropil)piperidin-4-ilmetila,
 1-(2-morfolinoetil)piperidin-4-ilmetila, 1-(3-morfolinopropil)-piperidin-4-
 ilmetila, 1-(2-tiomorfolinoetil)piperidin-4-ilmetila, 1-(3-tiomorfolino-
 25 propil)piperidin-4-ilmetila, 1-(2-azetidiniletíl)piperidin-4-ilmetila ou 1-(3-
 azetidinilpropil)piperidin-4-ilmetila, 3-morfolino-2-hidroxipropila, (2R)-3-
 morfolino-2-hidroxipropila, (2S)-3-morfolino-2-hidroxipropila, 3-piperidino-
 2-hidroxipropila, (2R)-3-piperidino-2-hidroxipropila, (2S)-3-piperidino-2-
 hidroxipropila, 3-pirrolidin-1-il-2-hidroxipropila, (2R)-3-pirrolidin-1-il-2-

hidroxipropila, (2S)-3-pirrolidin-1-il-2-hidroxipropila, 3-(1-metilpiperazin-4-il)-2-hidroxipropila, (2R)-3-(1-metilpiperazin-4-il)-2-hidroxipropila, (2S)-3-(1-metilpiperazin-4-il)-2-hidroxipropila, 3-(N,N-dietilamino)-2-hidroxipropila, (2R)-3-(N,N-dietilamino)-2-hidroxipropila, (2S)-3-(N,N-dietilamino)-2-hidroxipropila, 3-(isopropil-amino)-2-hidroxipropila, (2R)-3-(isopropilamino)-2-hidroxipropila, (2S)-3-(isopropilamino)-2-hidroxipropila, 3-(N,N-diisopropilamino)-2-hidroxipropila, (2R)-3-(N,N-diisopropilamino)-2-hidroxipropila ou (2S)-3-(N,N-diisopropilamino)-2-hidroxipropila].

Em um outro aspecto R^2 representa etóxi, trifluorometóxi, 2,2,2-trifluoroetóxi, 2-hidroxietóxi, 3-hidroxipropóxi, 2-metoxietóxi, 3-metoxipropóxi, 2-(metilsulfinil)etóxi, 2-(metilsulfonil)etóxi, 2-(etilsulfinil)etóxi, 2-(etilsulfonil)etóxi, 2-(N,N-dimetilsulfamoil)etóxi, 2-(N-metilsulfamoil)etóxi, 2-sulfamoiletóxi, 2-(metilamino)etóxi, 3-(metilamino)propóxi, 2-(etilamino)etóxi, 3-(etilamino)propóxi, 2-(N,N-dimetilamino)etóxi, 3-(N,N-dimetilamino)propóxi, 2-(N,N-dietilamino)etóxi, 3-(N,N-dietilamino)propóxi, 2-(N-metil-N-metilsulfonilamino)etóxi, 3-(N-metil-N-metilsulfonilamino)propóxi, 2-morfolinoetóxi, 3-morfolino-propóxi, 2-piperidinoetóxi, 3-piperidinopropóxi, 2-(metilpiperidino)etóxi, 3-(metilpiperidino)propóxi, 2-(etilpiperidino)etóxi, 3-(etilpiperidino)-propóxi, 2-((2-metoxietil)piperidino)etóxi, 3-((2-metoxietil)-piperidino)-propóxi, 2-((2-metilsulfonil)etilpiperidino)etóxi, 3-((2-metilsulfonil)-etilpiperidino)propóxi, piperidin-3-ilmetóxi, piperidin-4-ilmetóxi, 2-(piperidin-3-il)etóxi, 2-(piperidin-4-il)etóxi, 3-(piperidin-3-il)propóxi, 3-(piperidin-4-il)propóxi, 2-(piperidin-2-il)etóxi, 3-(piperidin-2-il)propóxi, (1-metilpiperidin-3-il)metóxi, (1-metilpiperidin-4-il)metóxi, (1-cianometilpiperidin-3-il)metóxi, (1-cianometilpiperidin-4-il)metóxi, 2-(metilpiperidin-3-il)etóxi, 2-(metilpiperidin-4-il)etóxi, 2-(1-cianometilpiperidin-3-il)etóxi, 2-(1-cianometilpiperidin-4-il)etóxi, 3-(metilpiperidin-3-il)propóxi, 3-(metilpiperidin-4-il)propóxi, 3-(1-cianometilpiperidin-3-il)propóxi, 3-(1-ciano-

metilpiperidin-4-il)propóxi, 2-(etilpiperidin-3-il)etóxi, 2-(etilpiperidin-4-il)-
 etóxi, 3-(etilpiperidin-3-il)propóxi, 3-(etilpiperidin-4-il)propóxi, ((2-
 metoxietil)piperidin-3-il)metóxi, ((2-metoxietil)piperidin-4-il)metóxi, 2-((2-
 metoxietil)piperidin-3-il)etóxi, 2-((2-metoxietil)piperidin-4-il)etóxi, 3-((2-
 5 metoxietil)piperidin-3-il)propóxi, 3-((2-metoxietil)piperidin-4-il)propóxi, (1-
 (2metilsulfoniletil)piperidin-3-il)metóxi, (1-(2-metil-sulfoniletil)piperidin-4-
 il)metóxi, 2-((2-metilsulfoniletil)piperidin-3-il)etóxi, 2-((2-
 metilsulfoniletil)piperidin-4-il)etóxi, 3-((2-metilsulfoniletil)piperidin-3-
 il)propóxi, 3-((2-metilsulfoniletil)piperidin-4-il)propóxi, 1-isopropil-
 10 piperidin-2-ilmetóxi, 1-isopropilpiperidin-3-ilmetóxi, 1-isopropilpiperidin-4-
 ilmetóxi, 2-(1-isopropilpiperidin-2-il)etóxi, 2-(1-isopropilpiperidin-3-il)etóxi,
 2-(1-isopropilpiperidin-4-il)etóxi, 3-(1-isopropilpiperidin-2-il)propóxi, 3-(1-
 isopropilpiperidin-3-il)propóxi, 3-(1-isopropil-piperidin-4-il)propóxi, 2-
 (piperidin-4-ilóxi)etóxi, 3-(piperidin-4-ilóxi)-propóxi, 2-(1-
 15 (cianometil)piperidin-4-ilóxi)etóxi, 3-(1-(cianometil)-piperidin-4-
 ilóxi)propóxi, 2-(1-(2-cianoetil)piperidin-4-ilóxi)etóxi, 3-(1-(2-
 cianoetil)piperidin-4-ilóxi)propóxi, 2-(piperazin-1-il)etóxi, 3-(piperazin-1-
 il)propóxi, (pirrolidin-2-il)metóxi, 2-(pirrolidin-1-il)etóxi, 3-(pirrolidin-1-
 il)propóxi, (2-oxo-tetraidro-2H-pirrolidin-5-il)metóxi, 5(R)-(2-oxo-tetraidro-
 20 2H-pirrolidin-5-il)metóxi, (5S)-(2-oxotetraidro-2H-pirrolidin-5-il)metóxi,
 (1,3-dioxolan-2-il)metóxi, 2-(1,3-dioxolan-2il)etóxi, 2-(2-
 metoxietilamino)etóxi, 2-(N-(2-metoxietil)-N-metil-amino)etóxi, 2-(2-
 hidroxietilamino)etóxi, 3-(2-metoxietilamino)propóxi, 3-(N-(2-metoxietil)-N-
 metilamino)propóxi, 3-(2-hidroxietilamino)propóxi, 2-(1,2,3-triazol-1-
 25 il)etóxi, 2-(1,2,3-triazol-2-il)etóxi, 2-(1,2,4-triazol-1-il)etóxi, 2-(1,2,4-triazol-
 4-il)etóxi, 4-piridilmetóxi, 2-(4-piridil)etóxi, 3-(4-piridil)propóxi, 2-(4-
 piridilóxi)etóxi, 2-(4-piridilamino)etóxi, 2-(4-oxo-1,4-diidro-1-piridil)etóxi,
 2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)etóxi, 3-(2-oxo-imidazolidin-1-il)propóxi, 2-
 tiomorfolinoetóxi, 3-tiomorfolino-propóxi, 2-(1,1-dioxotiomorfolino)etóxi, 3-

(1,1-dioxotiomorfolino)-propóxi, 2-(2-metoxietóxi)etóxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propóxi, 3-(metilsulfinil)propóxi, 3-(metilsulfonil)-propóxi, 3-(etilsulfinil)propóxi, 3-(etilsulfonil)propóxi, 2-(5-metil-1,2,4-triazol-1-il)etóxi, 2-((N-(3-morfolinopropilsulfonil)-N-metil)amino)etóxi, 2-((N-metil-N-4-piridil)amino)etóxi, 3-(4-oxidomorfolino)propóxi, 2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi)etóxi, 3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi)-propóxi, 2-(2-morfolinoetóxi)etóxi, 3-(2-morfolinoetóxi)propóxi, 2-(tetra-hidropiran-4-ilóxi)etóxi, 3-(tetraidropiran-4-ilóxi)propóxi, 2-((2-(pirrolidin-1-il)etil)carbamoil)vinila, 3-((2-(pirrolidin-1-il)etil)carbamoil)-prop-2-en-1-ilóxi, 1-(2-pirrolidiniletíl)piperidin-4-ilmetóxi, 1-(3-pirrolidinilpropil)piperidin-4-ilmetóxi, 1-(2-piperidiniletíl)piperidin-4-ilmetóxi, 1-(3-piperidinilpropil)piperidin-4-ilmetóxi, 1-(2-morfolino-etil)piperidin-4-ilmetóxi, 1-(3-morfolinopropil)piperidin-4-ilmetóxi, 1-(2-tiomorfolinoetil)piperidin-4-ilmetóxi, 1-(3-tiomorfolinopropil)-piperidin-4-ilmetóxi, 1-(2-azetidiniletíl)piperidin-4-ilmetóxi ou 1-(3-azetidinilpropil)piperidin-4-ilmetóxi, 3-morfolino-2-hidroxipropóxi, (2R)-3-morfolino-2-hidroxipropóxi, (2S)-3-morfolino-2-hidroxipropóxi, 3-piperidino-2-hidroxipropóxi, (2R)-3-piperidino-2-hidroxipropóxi, (2S)-3-piperidino-2-hidroxipropóxi, 3-pirrolidin-1-il-2-hidroxipropóxi, (2R)-3-pirrolidin-1-il-2-hidroxipropóxi, (2S)-3-pirrolidin-1-il-2-hidroxipropóxi, 3-(1-metilpiperazin-4-il)-2-hidroxipropóxi, (2R)-3-(1-metilpiperazin-4-il)-2-hidroxipropóxi, (2S)-3-(1-metil-piperazin-4-il)-2-hidroxipropóxi, 3-(N,N-dietilamino)-2-hidroxipropóxi, (2R)-3(N,N-dietilamino)-2-hidroxipropóxi, (2S)-3-(N,N-dietilamino)-2-hidroxipropóxi, 3-(isopropilamino)-2-hidroxipropóxi, (2R)-3-(isopropilamino)-2-hidroxipropóxi, (2S)-3-(isopropilamino)-2-hidroxipropóxi, 3-(N,N-diisopropilamino)-2-hidroxipropóxi, (2R)-3-(N,N-diisopropil-amino)-2-hidroxipropóxi ou (2S)-3-(N,N-diisopropilamino)-2-hidroxipropóxi.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção convenientemente R^2 representa hidróxi, halogênio, nitro, trifluorometila, alquila C_{1-3} , ciano, amino ou R^5X^1 - [em que X^1 é como definido aqui e R^5 é selecionados de um dos seguintes vinte e um grupos:

- 5 1) alquila C_{1-5} que pode ser não substituída ou substituída por um ou mais átomos de flúor ou alquila C_{2-5} que podem ser não substituídos ou substituídos por um ou mais grupos selecionados de hidróxi e amino;
- 2) alquila C_{2-3} $X^2C(O)R^{11}$ (em que X^2 é como definido aqui e R^{11} representa alquila C_{1-2} , $-NR^{13}R^{14}$ ou $-OR^{15}$ (em que R^{13} , R^{14} e R^{15} que podem ser os
10 mesmos ou diferentes são cada alquila C_{1-2} ou alcóxi C_{1-2} etila));
- 3) alquila C_{2-4} X^3R^{16} (em que X^3 é como definido aqui e R^{16} representa hidrogênio, alquila C_{1-3} , ciclopentila, ciclo-hexila ou um grupo heterocíclico saturado de 5 ou de 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
15 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halogênio e alcóxi C_{1-3} e cujo grupo cíclico pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halogênio, alquila C_{1-4} , hidroxialquila C_{1-4} e alcóxi C_{1-4});
- 4) alquila C_{1-3} X^4 alquila C_{2-3} X^5R^{22} (em que X^4 e X^5 são como definido aqui e R^{22} representa hidrogênio ou alquila C_{1-3});
- 20 5) alquila C_{1-5} R^{129} (em que R^{129} é um grupo heterocíclico saturado de 5 ou de 6 membros com 1 ou 2 heteroátomos, selecionados independentemente de O, S e N, cujo grupo heterocíclico é ligado a alquila C_{1-5} através de um átomo de carbono e cujo grupo heterocíclico pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halogênio, ciano, cianoalquila C_{1-4} , alquila C_{1-4} ,
25 hidroxialquila C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} alquila C_{1-4} e alquila C_{1-4} sulfonilalquila C_{1-4}) ou alquila C_{2-5} R^{130} (em que R^{130} é um grupo heterocíclico de 5 ou de 6 membros com 1 ou 2 heteroátomos, dos quais um é N e o outro é selecionado independentemente de O, S e N, cujo grupo heterocíclico é ligado a alquila C_{1-5} através de um átomo de nitrogênio e cujo

grupo heterocíclico pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halogênio, ciano, cianoalquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄, hidroxialquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₄, alcóxi C₁₋₄ alquila C₁₋₄ e alquila C₁₋₄ sulfonilalquila C₁₋₄);

- 6) alquenila C₃₋₄ R¹³¹ (em que R¹³¹ representa R¹²⁹ ou R¹³⁰ como definido aqui);
- 7) alquinila C₃₋₄ R¹³¹ (em que R¹³¹ representa R¹²⁹ ou R¹³⁰ como definido aqui);
- 8) R²⁹ (em que R²⁹ é como definido aqui);
- 9) alquila C₁₋₅ R²⁹ (em que R²⁹ é como definido aqui);
- 10 10) alquenila C₃₋₅ R²⁹ (em que R²⁹ é como definido aqui);
- 11) alquinila C₃₋₅ R²⁹ (em que R²⁹ é como definido aqui);
- 12) alquila C₁₋₅ X⁶R²⁹ (em que X⁶ e R²⁹ são como definidos aqui);
- 13) alquenila C₄₋₅ X⁷R²⁹ (em que X⁷ e R²⁹ são como definidos aqui);
- 14) alquinila C₄₋₅ X⁸R²⁹ (em que X⁸ e R²⁹ são como definidos aqui);
- 15 15) alquila C₂₋₃ X⁹ alquila C₁₋₂ R²⁹ (em que X⁹ e R²⁹ são como definidos aqui);
- 16) R²⁸ (em que R²⁸ é como definido aqui);
- 17) alquila C₂₋₃ X⁹ alquila C₁₋₂ R²⁸ (em que X⁹ e R²⁸ são como definidos aqui);
- 20 18) alquenila C₂₋₅ que pode ser não substituída ou que pode ser substituída por um ou mais grupos selecionados de hidróxi, flúor, amino, alquila C₁₋₄ amino, N,N-di(alquila C₁₋₄)amino, aminossulfonila, N-alquila C₁₋₄ aminossulfonila e N,N-di(alquila C₁₋₄) aminossulfonila;
- 19) alquinila C₂₋₅ que pode ser não substituída ou que pode ser substituída
- 25 por um ou mais grupos selecionados de hidróxi, flúor, amino, alquila C₁₋₄ amino, N,N-di(alquila C₁₋₄)amino, aminossulfonila, N-alquila C₁₋₄ aminossulfonila e N,N-di(alquila C₁₋₄) aminossulfonila;
- 20) alquenila C₂₋₅ X⁹ alquila C₁₋₃ R²⁸ (em que X⁹ e R²⁸ são como definidos aqui); e

21) alquinila C_{2-5} X^9 alquila C_{1-3} R^{28} (em que X^9 e R^{28} são como definidos aqui)].

De acordo com um outro aspecto da presente invenção, vantajosamente R^2 representa hidróxi, halogênio, nitro, trifluorometila, alquila C_{1-3} , ciano, amino ou R^5X^1 - [em que X^1 é como definido aqui e R^5 é selecionado de um dos seguintes vinte e um grupos:

1) alquila C_{1-4} que pode ser não substituída ou substituída por um ou mais átomos de flúor, ou alquila C_{1-4} que podem ser não substituídos ou substituídos por 1 ou 2 grupos selecionados de hidróxi e amino;

10 2) alquila C_{2-3} $X^2C(O)R^{11}$ (em que X^2 é como definido aqui e R^{11} representa - $NR^{13}R^{14}$ ou $-OR^{15}$ (em que R^{13} , R^{14} e R^{15} que podem ser os mesmos ou diferentes são cada alquila C_{1-2} ou alcóxi C_{1-2} etila));

3) alquila C_{2-4} X^3R^{16} (em que X^3 é como definido aqui e R^{16} é um grupo selecionado de alquila C_{1-3} , ciclopentila, ciclo-hexila, pirrolidinila, piperidinila e tetraidropiranila cujo grupo é ligado a X^3 através de um átomo de carbono e cujo grupo alquila C_{1-3} pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halogênio e alcóxi C_{1-2} e cujo grupo ciclopentila, ciclo-hexila, pirrolidinila ou piperidinila pode carregar um substituinte selecionado de oxo, hidróxi, halogênio, alquila C_{1-2} , hidroxialquila C_{1-2} e alcóxi C_{1-2});

4) alquila C_{2-3} X^4 alquila C_{2-3} X^5R^{22} (em que X^4 e X^5 são como definidos aqui e R^{22} representa hidrogênio ou alquila C_{1-3});

5) alquila C_{1-4} R^{132} (em que R^{132} é um grupo selecionado de pirrolidinila, piperazinila, piperidinila, 1,3-dioxolan-2-ila, 1,3-dioxan-2-ila, 1,3-ditiolan-2-ila e 1,3-ditian-2-ila, cujo grupo é ligado a alquila C_{1-4} através de um átomo de carbono e cujo grupo pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halogênio, ciano, cianoalquila C_{1-3} , alquila C_{1-3} , hidroxialquila C_{1-3} , alcóxi C_{1-3} , alcóxi C_{1-2} alquila C_{1-3} e alquila C_{1-2} sulfonilalquila C_{1-3}) ou alquila C_{2-4} R^{133} (em que R^{133} é u grupo selecionado de morfolino,

tiomorfolino, pirrolidin-1-ila, piperazin-1-ila e piperidino cujo grupo pode carregar 1 ou 2 substituintes seleccionados de oxo, hidróxi, halogênio, ciano, cianoalquila C_{1-3} , alquila C_{1-3} , hidroxialquila C_{1-3} , alcóxi C_{1-3} , alcóxi C_{1-2} alquila C_{1-3} e alquila C_{1-2} sulfonilalquila C_{1-3});

- 5 6) alquenila C_{3-4} R^{134} (em que R^{134} representa R^{132} ou R^{133} como definido aqui);
- 7) alquinila C_{3-4} R^{134} (em que R^{134} representa R^{132} ou R^{133} como definido aqui);
- 8) R^{29} (em que R^{29} é como definido aqui);
- 10 9) alquila C_{1-4} R^{29} (em que R^{29} é como definido aqui);
- 10) 1- R^{29} prop-1-en-3-ila ou 1- R^{29} but-2-en-4-ila (em que R^{29} é como definido aqui com a condição de que quando R^5 for 1- R^{29} prop-1-en-3-ila, R^{29} está ligado ao grupo alquenila por intermédio de um átomo de carbono);
- 11) 1- R^{29} prop-1-in-3-ila ou 1- R^{29} but-2-in-4-ila (em que R^{29} é como definido
- 15 aqui com a condição de que quando R^5 for 1- R^{29} prop-1-in-3-ila, R^{29} está ligado ao grupo alquenila por intermédio de um átomo de carbono);
- 12) alquila C_{1-5} X^6R^{29} (em que X^6 e R^{29} são como definidos aqui);
- 13) 1-($R^{29}X^7$)but-2-en-4-ila (em que X^7 e R^{29} são como definidos aqui);
- 14) 1-($R^{29}X^7$)but-2-in-4-ila (em que X^7 e R^{29} são como definidos aqui);
- 20 15) alquila C_{2-3} X^9 alquila C_{1-2} R^{29} (em que X^9 e R^{29} são como definidos aqui);
- 16) R^{28} (em que R^{28} é como definido aqui);
- 17) alquila C_{2-3} X^9 alquila C_{1-2} R^{28} (em que X^9 e R^{28} são como definidos aqui);
- 25 18) alquenila C_{2-5} que pode ser não substituída ou que pode ser substituída por um ou mais átomos de flúor ou por um ou dois grupos seleccionados de hidróxi, amino, alquila C_{1-4} amino, N,N-di(alquila C_{1-4}) amino, aminossulfonila, N-alquila C_{1-4} aminossulfonila e N,N-di(alquila C_{1-4}) aminossulfonila;

- 19) alquinila C_{2-5} que pode ser não substituída ou que pode ser substituída por um ou mais átomos de flúor ou por um ou dois grupos selecionados de hidróxi, amino, alquila C_{1-4} amino, N,N-di(alquila C_{1-4}) amino, aminossulfonila, N-alquila C_{1-4} aminossulfonila e N,N-di(alquila C_{1-4}) aminossulfonila; 20) alquenila C_{2-4} X^9 alquila C_{1-3} R^{28} (em que X^9 e R^{28} são como definidos aqui); e
- 21) alquinila C_{2-4} X^9 alquila C_{1-3} R^{28} (em que X^9 e R^{28} são como definidos aqui)).

De acordo com um outro aspecto da presente invenção preferivelmente R^2 representa hidróxi, halogênio, nitro, trifluorometila, alquila C_{1-3} , ciano, amino ou R^5X^1 - [em que X^1 é como definido aqui e R^5 é selecionado de um dos seguintes dezenove grupos:

- 1) alquila C_{1-3} que pode ser não substituída ou substituída por um ou mais átomos de flúor ou alquila C_{1-3} que podem ser não substituídos ou substituídos por 1 ou 2 grupos selecionados de hidróxi e amino;
- 2) 2-(3,3-dimetilureido)etila, 3-(3,3-dimetilureido)propila, 2-(3-metilureido)etila, 3-(3-metilureido)propila, 2-ureidoetila, 3-ureidopropila, 2-(N,N-dimetilcarbamoilóxi)etila, 3-(N,N-dimetilcarbamoilóxi)propila, 2-(N-metilcarbamoilóxi)etila, 3-(N-metilcarbamoilóxi)propila, 2-(carbamoilóxi)etila, 3-(carbamoilóxi)propila;
- 3) alquila C_{2-3} X^3R^{16} (em que X^3 é como definido aqui e R^{16} é um grupo selecionado de alquila C_{1-2} , ciclopentila, ciclo-hexila, pirrolidinila, piperidinila e tetraidropiranila cujo grupo é ligado a X^3 através de um átomo de carbono e cujo grupo alquila C_{1-2} grupo pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de hidróxi, halogênio e alcóxi C_{1-2} e cujo grupo ciclopentila, ciclo-hexila, pirrolidinila ou piperidinila pode carregar um substituinte selecionado de oxo, hidróxi, halogênio, alquila C_{1-2} , hidroxialquila C_{1-2} e alcóxi C_{1-2});
- 4) alquila C_{2-3} X^4 alquila C_{2-3} X^5R^{22} (em que X^4 e X^5 são como definidos aqui

e R^{22} representa hidrogênio ou alquila C_{1-2});

- 5) alquila C_{1-2} R^{132} (em que R^{132} é um grupo selecionado de pirrolidinila, piperazinila, piperidinila, 1,3-dioxolan-2-ila, 1,3-dioxan-2-ila, 1,3-ditiolan-2-ila e 1,3-ditian-2-ila, cujo grupo é ligado a alquila C_{1-2} através de um átomo de carbono e cujo grupo pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halogênio, ciano, cianoalquila C_{1-3} , alquila C_{1-3} , hidroxialquila C_{1-3} , alcóxi C_{1-3} , alcóxi C_{1-2} alquila C_{1-3} e alquila C_{1-2} sulfonilalquila C_{1-3}) ou alquila C_{2-4} R^{133} (em que R^{133} é um grupo selecionado de morfolino, tiomorfolino, pirrolidin-1-ila, piperazin-1-ila e piperidino cujo grupo pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halogênio, ciano, cianoalquila C_{1-3} , alquila C_{1-3} , hidroxialquila C_{1-3} , alcóxi C_{1-3} , alcóxi C_{1-2} alquila C_{1-3} e alquila C_{1-2} sulfonilalquila C_{1-3});
- 6) R^{29} (em que R^{29} é como definido aqui);
- 7) alquila C_{1-4} R^{29} (em que R^{29} é como definido aqui);
- 8) 1- R^{29} but-2-en-4-ila (em que R^{29} é como definido aqui);
- 9) 1- R^{29} but-2-in-4-ila (em que R^{29} é como definido aqui);
- 10) alquila C_{1-5} X^6R^{29} (em que X^6 e R^{29} são como definidos aqui);
- 11) 1-($R^{29}X^7$)but-2-en-4-ila (em que X^7 e R^{29} são como definidos aqui);
- 12) 1-($R^{29}X^8$)but-2-in-4-ila (em que X^8 e R^{29} são como definidos aqui);
- 13) etil X^9 metil R^{29} (em que X^9 e R^{29} são como definidos aqui);
- 14) R^{28} (em que R^{28} é como definido aqui);
- 15) etil X^9 alquila C_{1-2} R^{28} (em que X^9 e R^{28} são como definidos aqui);
- 16) alquenila C_{2-5} que pode ser não substituída ou que pode ser substituída por um ou mais átomos de flúor ou por um ou dois grupos selecionados de hidróxi, amino, alquila C_{1-4} amino, N,N-di(alquila C_{1-4}) amino, aminossulfonila, N-alquila C_{1-4} aminossulfonila e N,N-di(alquila C_{1-4}) aminossulfonila;
- 17) alquinila C_{2-5} que pode ser não substituída ou que pode ser substituída por um ou mais átomos de flúor ou por um ou dois grupos selecionados de

hidróxi, amino, alquila C₁₋₄ amino, N,N-di(alquila C₁₋₄) amino, aminossulfonila, N-alquila C₁₋₄ aminossulfonila e N,N-di(alquila C₁₋₄) aminossulfonila;

18) alquênila C_{2-3} X^9 alquila C_{1-3} R^{28} (em que X^9 e R^{28} são como definidos aqui); e

19) alquinila C₂₋₃ X⁹ alquila C₁₋₃ R²⁸ (em que X⁹ e R²⁸ são como definidos aqui)].

De acordo com um outro aspecto da presente invenção mais, preferivelmente, R^2 representa hidróxi, alquila C_{1-3} , amino ou R^5X^1 - (em que

X¹ é como definido aqui e R⁵ representa metila, etila, benzila, trifluorometila, 2,2,2-trifluoroetila, 2-hidroxietila, 3-hidroxipropila, 2-metoxietila, 3-metoxipropila, 2-(metilsulfonil)etila, 2-(metilsulfonil)propila, 2-(N,N-dimetilsulfamoi)etila, 2-(N-metilsulfamoi)etila, 2-sulfamoiletila, 2-(N,N-dimetilamino)etila, 3-(N,N-dimetilamino)propila, 2-morfolinoetila, 3-morfolinopropila, 2-piperidinoetila, 3-piperidinopropila, 2-(etilpiperidino)etila, 3-(etilpiperidino)propila, 2-((2-metoxietil)piperidino)etila, 3-((2-metoxietil)-piperidino)propila, 2-((2-metilsulfonil)etilpiperidino)etila, 3-((2-metilsulfonil)etilpiperidino)propila, piperidin-3-ilmetila, piperidin-4-ilmetila, 2-(piperidin-3-il)etila, 2-(piperidin-4-il)etila, 3-(piperidin-3-il)propila, 3-(piperidin-4-il)propila, (1-metilpiperidin-3-il)metila, (1-metilpiperidin-4-il)metila, (1-cianometilpiperidin-3-il)metila, (1-cianometilpiperidin-4-il)metila, 2-(metilpiperidin-3-il)etila, 2-(metilpiperidin-4-il)etila, 2-(1-cianometilpiperidin-3-il)etila, 2-(1-cianometilpiperidin-4-il)etila, 3-(metilpiperidin-3-il)propila, 3-(metilpiperidin-4-il)propila, 3-(1-cianometilpiperidin-3-il)propila, 3-(1-cianometilpiperidin-4-il)propila, 2-(etilpiperidin-3-il)etila, 2-(etilpiperidin-4-il)etila, 3-(etilpiperidin-3-il)propila, 3-(etilpiperidin-4-il)propila, ((2-metoxietil)piperidin-3-il)metila, ((2-metoxietil)-piperidin-4-il)metila, 2-((2-metoxietil)piperidin-3-il)etila, 2-((2-metoxietil)-

piperidin-4-il)etila, 3-((2-metoxietil)piperidin-3-il)propila, 3-((2-metoxietil)-
 piperidin-4-il)propila, (1-(2-metilsulfonietil)piperidin-3-il)metila, (1-(2-
 metilsulfonietil)piperidin-4-il)metila, 2-((2-metilsulfonietil)piperidin-3-il)-
 etila, 2-((2-metilsulfonietil)piperidin-4-il)etila, 3-((2-metilsulfonietil)-
 5 piperidin-3-il)propila, 3-((2-metilsulfonietil)piperidin-4-il)propila, 1-
 isopropilpiperidin-2-ilmetila, 1-isopropilpiperidin-3-ilmetila, 1-isopropil-
 piperidin-4-ilmetila, 2-(1-isopropilpiperidin-2-il)etila, 2-(1-isopropil-
 piperidin-3-il)etila, 2-(1-isopropilpiperidin-4-il)etila, 3-(1-isopropil-
 piperidin-2-il)propila, 3-(1-isopropilpiperidin-3-il)propila, 3-(1-isopropil-
 10 piperidin-4-il)propila, 2-(piperazin-1-il)etila, 3-(piperazin-1-il)propila,
 (pirrolidin-2-il)metila, 2-(pirrolidin-1-il)etila, 3-(pirrolidin-1-il)propila, (2-
 oxo-tetraidro-2H-pirrolidin-5-il)metila, (1,3-dioxolan-2-il)metila, 2-(1,3-
 dioxolan-2-il)etila, 2-(2-metoxietilamino)etila, 2-(N-(2-metoxietil)-N-
 metilamino)etila, 2-(2-hidroxietilamino)etila, 3-(2-metoxietilamino)-propila,
 15 3-(N-(2-metoxietil)-N-metilamino)propila, 3-(2-hidroxietil-amino)propila, 2-
 metiltiazol-4-ilmetila, 2-acetamidotiazol-4-ilmetila, 1-metilimidazol-2-
 ilmetila, 2-(imidazol-1-il)etila, 2-(2-metilimidazol-1-il)etila, 2-(2-
 etilimidazol-1-il)etila, 3-(2-metilimidazol-1-il)propila, 3-(2-etilimidazol-1-
 il)propila, 2-(1,2,3-triazol-1-il)etila, 2-(1,2,3-triazol-2-il)etila, 2-(1,2,4-triazol-
 20 1-il)etila, 2-(1,2,4-triazol-4-il)etila, 4-piridilmetila, 2-(4-piridil)etila, 3-(4-
 piridil)propila, 2-(4-piridilóxi)etila, 2-(4-piridil-amino)etila, 2-(4-oxo-1,4-
 diidro-1-piridil)etila, 2-tiomorfolinoetila, 3-tio-morfolinopropila, 2-(1,1-
 dioxotiomorfolino)etila, 3-(1,1-dioxotio-morfolino)propila, 2-(2-
 metoxietóxi)etila, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etila, 3-(4-metilpiperazin-1-
 25 il)propila, 3-(metilsulfinil)propila, 3-(metilsulfonil)-propila, 2-(5-metil-1,2,4-
 triazol-1-il)etila, morfolino, 2-((N-(1-metil-imidazol-4-il)sulfonil)-N-
 metil)amino)etila, 2-((-N-(3-morfolinopropil-sulfonil)-N-metil)amino)etila,
 2-((N-metil-N-4-piridil)amino)etila, 3-(4-oxidomorfolino)propila, 2-(2-(4-
 metilpiperazin-1-il)etóxi)etila, 3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi)propila, 2-(2-

morfolinoetóxi)etila, 3-(2morfolinoetóxi)propila, 2-(tetraidropiran-4-ilóxi)etila, 3-(tetraidropiran-4ilóxi)propila, 2-((2-(pirrolidin-1-il)etil)carbamoil)vinila ou 3-((2-(pirrolidin-1il)etil)carbamoil)prop-2-en-1-ila].

5 De acordo com um outro aspecto da presente invenção particularmente R^2 representa alquila C_{1-3} , amino ou R^5X^1 - [em que X^1 é como definido aqui e R^5 representa etila, benzila, trifluorometila, 2,2,2-trifluoroetila, 2-hidroxietila, 3-hidroxipropila, 2-metoxietila, 3metoxipropila, 2-(metilsulfinil)etila, 2-(metilsulfonil)etila, 2-(N,Ndimetilsulfamoil)etila, 2-
 10 (N-metilsulfamoil)etila, 2-sulfamoiletila, 2-(N,Ndimetilamino)etila, 3-(N,N-dimetilamino)propila, 2-morfolinoetila, 3morfolinopropila, 2-piperidinoetila, 3-piperidinopropila, 2-(metil-piperidino)etila, 3-(etilpiperidino)propila, 2-(etilpiperidino)etila, 3-(etil-piperidino)propila, 2-((2-metoxietil)piperidino)etila, 3-((2-metoxietil)-piperidino)propila, 2-((2-
 15 metilsulfonil)etilpiperidino)etila, 3-((2-metil-sulfonil)etilpiperidino)propila, piperidin-3-ilmetila, piperidin-4-ilmetila, 2-(piperidin-3-il)etila, 2-(piperidin-4-il)etila, 3-(piperidin-3-il)propila, 3-(piperidin-4-il)propila, (1-metilpiperidin-3-il)metila, (1-metil-piperidin-4-il)metila, (1-cianometilpiperidin-3-il)metila, (1-cianometil-piperidin-4-il)metila, 2-
 20 (metilpiperidin-3-il)etila, 2-(metilpiperidin-4-il)etila, 2-(1-cianometilpiperidin-3-il)etila, 2-(1-cianometilpiperidin-4-il)etila, 3-(metilpiperidin-3-il)propila, 3-(metilpiperidin-4-il)propila, 3-(1-cianometilpiperidin-3-il)propila, 3-(1-cianometilpiperidin-4-il)propila, 2-(etilpiperidin-3-il)etila, 2-(etilpiperidin-4-il)etila, 3-(etilpiperidin-3-il)propila, 3-(etilpiperidin-4-il)propila, ((2-metoxietil)piperidin-3-il)metila, ((2-metoxietil)piperidin-4-il)metila, 2-((2-metoxietil)piperidin-3-il)etila, 2-((2-metoxietil)piperidin-4-il)etila, 3-((2-metoxietil)piperidin-3-il)propila, 3-((2-metoxietil)piperidin-4-il)propila, (1-(2-metil-sulfoniletil)-piperidin-3-il)metila, (1-(2-metilsulfoniletil)piperidin-4-il)metila, 2-((2-metil-

sulfoniletil)piperidin-3-il)etila, 2-((2-metilsulfoniletil)piperidin-4-il)etila, 3-
 ((2-metilsulfoniletil)piperidin-3-il)propila, 3-((2-metilsulfoniletil)-piperidin-
 4-il)propila, 1-isopropilpiperidin-2-ilmetila, 1-isopropil-piperidin-3-ilmetila,
 1-isopropilpiperidin-4-ilmetila, 2-(1-isopropilpiperidin-2-il)etila, 2-(1-
 5 isopropilpiperidin-3-il)etila, 2-(1-isopropilpiperidin-4-il)etila, 3-(1-
 isopropilpiperidin-2-il)propila, 3-(1-isopropilpiperidin-3-il)propila, 3-(1-
 isopropilpiperidin-4-il)propila, 2-(piperazin-1-il)etila, 3-(piperazin-1-
 il)propila, (pirrolidin-2-il)metila, 2-(pirrolidin-1-il)etila, 3-(pirrolidin-1-
 il)propila, (2-oxo-tetraidro-2H-pirrolidin-5-il)metila, (1,3-dioxolan-2-
 10 il)metila, 2-(1,3-dioxolan-2-il)etila, 2-(2-metoxietilamino)etila, 2-(N-(2-
 metoxietil)-N-metilamino)etila, 2-(2-hidroxietilamino)etila, 3-(2-
 metoxietilamino)propila, 3-(N-(2-metoxietil)-N-metilamino)propila, 3-(2-
 hidroxietilamino)propila, 2-metiltiazol-4-ilmetila, 2-acetamido-tiazol-4-
 ilmetila, 1-metilimidazol-2-ilmetila, 2-(imidazol-1-il)etila, 2-(2-metilimidazol-
 15 1-il)etila, 2-(2-etilimidazol-1-il)etila, 3-(2-metilimidazol-1-il)propila, 3-(2-
 etilimidazol-1-il)propila, 2-(1,2,3-triazol-1-il)etila, 2-(1,2,3-triazol-2-il)etila,
 2-(1,2,4-triazol-1-il)etila, 2-(1,2,4-triazol-4-il)etila, 4-piridilmetila, 2-(4-
 piridil)etila, 3-(4-piridil)propila, 2-(4-piridilóxi)etila, 2-(4-piridilamino)etila,
 2-(4-oxo-1,4-diidro-1-piridil)etila, 2-tiomorfolino-etila, 3-
 20 tiomorfolinopropila, 2-(1,1-dioxotiomorfolino)etila, 3-(1,1-dioxo-
 tiomorfolino)propila, 2-(2-metoxietóxi)etila, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etila, 3-
 (4-metilpiperazin-1-il)propila, 3-(metilsulfinil)propila, 3-(metil-
 sulfonil)propila, 2-(5-metil-1,2,4-triazol-1-il)etila, morfolino, 2-((N-(1-
 metilimidazol-4-ilsulfonil)-N-metil)amino)etila, 2-((N-(3-morfolino-
 25 propilsulfonil)-N-metil)amino)etila, 2-((N-metil-N-4-piridil)amino)etila, 3-
 (4-oxidomorfolino)propila, 2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi)etila, 3-(2-(4-
 metilpiperazin-1-il)etóxi)propila, 2-(2-morfolinoetóxi)etila, 3-(2-
 morfolinoetóxi)propila, 2-(tetraidropiran-4-ilóxi)etila, 3-(tetraidropiran-4-
 ilóxi)propila, 2-((2-(pirrolidin-1-il)etil)carbamoil)vinila ou 3-((2-(pirrolidin-

1-il)etil)carbamoil)prop-2-en-1-ila].

De acordo com um outro aspecto da presente invenção mais particularmente R^2 representa alquila C_{1-3} , amino ou R^5X^1 - [em que X^1 é como definido aqui e R^5 representa etila, trifluorometila, 2,2,2-trifluoroetila, 2-hidroxietila, 3-hidroxipropila, 2-metoxietila, 3metoxipropila, 2-(metilsulfinil)etila, 2-(metilsulfonil)etila, 2-(N,Ndimetilsulfamoil)etila, 2-(N-metilsulfamoil)etila, 2-sulfamoiletila, 2-(N,Ndimetilamino)etila, 3-(N,N-dimetilamino)propila, 2-morfolinoetila, 3morfolinopropila, 2-piperidinoetila, 3-piperidinopropila, 2-(metil-piperidino)etila, 3-(metilpiperidino)propila, 2-(etilpiperidino)etila, 3-(etilpiperidino)propila, 2-((2-metoxietil)piperidino)etila, 3-((2-metoxietil)-piperidino)propila, 2-((2-metilsulfonil)etilpiperidino)etila, 3-((2-metil-sulfonil)etilpiperidino)propila, piperidin-3-ilmetila, piperidin-4-ilmetila, 2-(piperidin-3-il)etila, 2-(piperidin-4-il)etila, 3-(piperidin-3-il)propila, 3-(piperidin-4-il)propila, (1-metilpiperidin-3-il)metila, (1-metil-piperidin-4-il)metila, (1-cianometilpiperidin-3-il)metila, (1-cianometilpiperidin4-il)metila, 2-(metilpiperidin-3-il)etila, 2-(metilpiperidin-4-il)etila, 2-(1-cianometilpiperidin-3-il)etila, 2-(1-cianometilpiperidin-4-il)etila, 3-(metilpiperidin-3-il)propila, 3-(metilpiperidin-4-il)propila, 3-(1-cianometilpiperidin-3-il)propila, 3-(1-cianometilpiperidin-4-il)propila, 2-(etil-piperidin-3-il)etila, 2-(etilpiperidin-4-il)etila, 3-(etilpiperidin-3-il)propila, 3-(etilpiperidin-4-il)propila, ((2-metoxietil)piperidin-3-il)metila, ((2-metóxi-etil)piperidin-4-il)metila, 2-((2-metoxietil)piperidin-3-il)etila, 2-((2-metóxi-etil)piperidin-4-il)etila, 3-((2-metoxietil)piperidin-3-il)propila, 3-((2-metoxietil)piperidin-4-il)propila, (1-(2-metilsulfoniletil)piperidin-3-il)metila, (1-(2-metilsulfoniletil)piperidin-4-il)metila, 2-((2-metilsulfoniletil)piperidin-3-il)etila, 2-((2-metilsulfoniletil)piperidin-4-il)etila, 3-((2-metilsulfonil-etil)piperidin-3-il)propila, 3-((2-metilsulfoniletil)piperidin-4-il)propila, 1-isopropilpiperidin-2-ilmetila, 1-isopropilpiperidin-3-ilmetila, 1-isopropil-

piperidin-4-ilmetila, 2-(1-isopropilpiperidin-2-il)etila, 2-(1-isopropilpiperidin-3-il)etila, 2-(1-isopropilpiperidin-4-il)etila, 3-(1-isopropilpiperidin-2-il)propila, 3-(1-isopropilpiperidin-3-il)propila, 3-(1-isopropilpiperidin-4-il)propila, 2-(piperazin-1-il)etila, 3-(piperazin-1-il)propila, (pirrolidin-2-il)metila, 2-(pirrolidin-1-il)etila, 3-(pirrolidin-1-il)propila, (2-oxo-tetraidro-2H-pirrolidin-5-il)metila, (1,3-dioxolan-2-il)metila, 2-(1,3-dioxolan-2-il)etila, 2-(2-metoxietilamino)etila, 2-(N-(2-metóxi-etil)-N-metilamino)etila, 2-(2-hidroxietilamino)etila, 3-(2-metóxi-etilamino)propila, 3-(N-(2-metoxietil)-N-metilamino)propila, 3-(2-hidróxi-etilamino)propila, 2-tiomorfolinoetila, 3-tiomorfolinopropila, 2-(1,1-dioxotiomorfolino)etila, 3-(1,1-dioxotiomorfolino)propila, 2-(2-metóxi-etóxi)etila, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etila, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propila, 3-(metilsulfinil)propila, 3-(metilsulfonil)propila, morfolino, 2-((N-(3-morfolinopropilsulfonil)-N-metil)amino)etila, 2-((N-metil-N-4-piridil)-amino)etila, 3-(4-oxidomorfolino)propila, 2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-etóxi)etila, 3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi)propila, 2-(2-morfolino-etóxi)etila, 3-(2-morfolinoetóxi)propila, 2-(tetraidropiran-4-ilóxi)etila, 3-(tetraidropiran-4-ilóxi)propila, 2-((2-(pirrolidin-1-il)etil)carbamoil)vinila ou 3-((2-(pirrolidin-1-il)etil)carbamoil)prop-2-en-1-ila].

De acordo com uma modalidade da presente invenção, em um outro aspecto R^2 representa metóxi, 2-metoxietóxi, 2-(2-metoxietóxi)etóxi, 3-metoxipropóxi, 2-metilsulfoniletóxi, 3-metil-sulfonilpropóxi, benzilóxi, 2-(tetraidropiran-4-ilóxi)etóxi, 3-(tetra-hidropiran-4-ilóxi)propóxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi, 3-(4-metil-piperazin-1-il)propóxi, 2-morfolinoetóxi, 3-morfolinopropóxi, 2-(imidazol-1-il)etóxi, 3-(imidazol-1-il)propóxi, 2-(1,1-dioxo-tiomorfolino)etóxi, 3-(1,1-dioxotiomorfolino)propóxi, 2-(1,2,3-triazol-1-il)etóxi, 3-(1,2,3-triazol-1-il)propóxi, 2-(1,2,4-triazol-1-il)etóxi, 2-((N-metil-N-4-piridil)amino)etóxi, 2-(N,N-dimetilamino)etóxi, 3-(N,N-dimetilamino)propóxi, 2-(N-metoxiacetil-

N-metilamino)etóxi, 3-(N-metoxiacetil-N-metilamino)propóxi, 1-
 metilpiperidin-3-ilmetóxi, 1-metil-piperidin-4-ilmetóxi, (1-
 cianometilpiperidin-3-il)metóxi, (1-ciano-metilpiperidin-4-il)metóxi, 2-(1-
 cianometilpiperidin-3-il)etóxi, 2-(1 cianometilpiperidin-4-il)etóxi, 3-(1-
 5 cianometilpiperidin-3-il)propóxi, 3-(1 cianometilpiperidin-4-il)propóxi, ((2-
 metoxietil)piperidin-3-il)metóxi, ((2metoxietil)piperidin-4-il)metóxi, 2-(N-
 (2-metoxietil)-N-metilamino)etóxi, 4(pirrolidin-1-il)but-2-en-ilóxi, 2-(2-
 oxopirrolidin-1-il)etóxi, 3-(2-oxo-pirrolidin-lil)propóxi, (pirrolidin-2-
 il)metóxi, 2-(pirrolidin-1-il)etóxi, 3-(pirrolidin-1-il)propóxi, 2-(2-(pirrolidin-
 10 1-il)etóxi)etóxi, (2-oxo-tetraidro-2H-pirrolidin-5-il)metóxi, 2-(2-(4-
 metilpiperazin-1-il)etóxi)etóxi, 2-piperidinoetóxi, 3-piperidinopropóxi, 2-
 (metilpiperidino)etóxi, 3-(metil-piperidino)propóxi, 2-(etilpiperidino)etóxi,
 3-(etilpiperidino)propóxi, 2-((2-metoxietil)piperidino)etóxi, 3-((2-
 metoxietil)piperidino)propóxi, 1-(2-metilsulfoniletil)piperidin-3-ilmetóxi, 1-
 15 (2-metilsulfoniletil)piperidin-4-ilmetóxi, 2-((2-
 metilsulfonil)etilpiperidino)etóxi, 3-((2-metilsulfonil)-etilpiperidino)propóxi,
 piperidin-3-ilmetóxi, piperidin-4-ilmetóxi, 2-(piperidin-3-il)etóxi, 2-
 (piperidin-4-il)etóxi, 3-(piperidin-3-il)propóxi, 3(piperidin-4-il)propóxi, 2-
 (metilpiperidin-3-il)etóxi, 2-(metilpiperidin-4-il)etóxi, 3-(metilpiperidin-3-
 20 il)propóxi, 3-(metilpiperidin-4-il)propóxi, 2-(etilpiperidin-3il)etóxi, 2-
 (etilpiperidin-4-il)etóxi, 3-(etilpiperidin-3-il)propóxi, 3-(etilpiperidin-4-
 il)propóxi, 2-((2-metoxietil)piperidin-3-il)etóxi, 2-((2-metoxietil)piperidin-4-
 il)etóxi, 3-((2-metoxietil)-piperidin-3-il)propóxi, 3-((2-metoxietil)piperidin-
 4-il)propóxi, 2-((2-metilsulfonil-etil)piperidin-3-il)etóxi, 2-((2-
 25 metilsulfoniletil)piperidin-4-il)etóxi, 3-((2-metilsulfoniletil)piperidin-3-
 il)propóxi, 3-((2-metilsulfoniletil)-piperidin-4-il)propóxi, 1-
 isopropilpiperidin-2-ilmetóxi, 1-isopropilpiperidin-3-ilmetóxi, 1-
 isopropilpiperidin-4-ilmetóxi, 2-(1-isopropilpiperidin-2-il)etóxi, 2-(1-
 isopropilpiperidin-3-il)etóxi, 2-(1-isopropilpiperidin-4-il)etóxi, 3-(1-

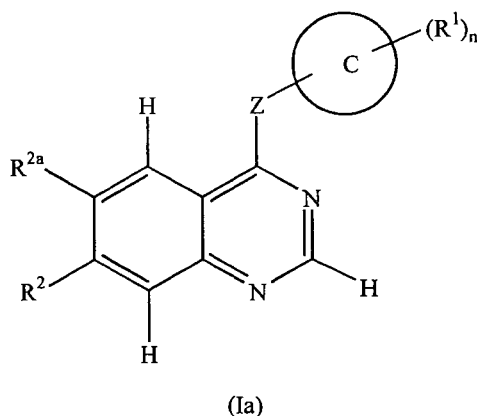
isopropilpiperidin-2-il)propóxi, 3-(1-isopropilpiperidin-3-il)propóxi, 3-(1-isopropilpiperidin-4-il)propóxi, 2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi)etóxi, 3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi)propóxi, 2-(2-morfolinoetóxi)etóxi, 3-(2-morfolinoetóxi)propóxi, 2-((2-(pirrolidin-1-il)etil)carbamoil)vinila ou 3-((2-(pirrolidin-1-il)etil)carbamoil)prop-2-en-1-ila.

Aonde um dos substituintes de R^2 é R^5X^1 - o substituinte R^5X^1 - está preferivelmente na posição 6 ou 7 do anel de quinazolina, mais preferivelmente na posição 7 do anel de quinazolina.

Quando um dos substituintes de R^2 está na posição 6 do anel de quinazolina este é preferivelmente hidrogênio, halogênio, alquila C_{1-3} , trifluorometila, alcóxi C_{1-3} , alquila C_{1-3} sulfanila ou $-NR^3R^4$ (em que R^3 e R^4 são como definidos aqui).

Quando um dos substituintes de R^2 está na posição 6 do anel de quinazolina este é mais preferivelmente alcóxi C_{1-3} , especialmente metóxi.

Em um outro aspecto da presente invenção é fornecido o uso de compostos da fórmula Ia:



[em que:

o C do anel, R^1 , R^2 , n e Z são como definidos aqui com a condição de que R^2 não seja hidrogênio e que Z não seja CH_2 ou uma ligação direta; e

R^{2a} representa hidrogênio, halogênio, alquila C_{1-3} , trifluorometila, alcóxi C_{1-3} , alquila C_{1-3} sulfanila, $-NR^{3a}R^{4a}$ (em que R^{3a} e R^{4a} , que podem ser os mesmos ou diferentes, cada um representa hidrogênio ou

alquila C₁₋₃), ou R^{5a}(CH₂)_{za}X^{1a} (em que R^{5a} é um grupo heterocíclico saturado de 5 ou de 6 membros com 1 ou 2 heteroátomos, selecionados independentemente de O, S e N, cujo grupo heterocíclico pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halogênio, ciano, cianoalquila

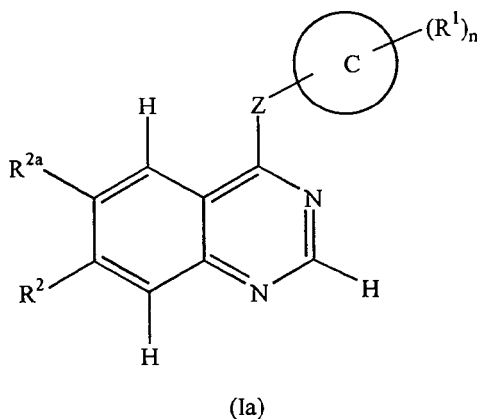
5 C₁₋₄, alquila C₁₋₄, hidroxialquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₄, alcóxi C₁₋₄ alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄ sulfonil-alquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₄ carbonila, aminoalquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄ amino, di(alquila C₁₋₄)amino, alquila C₁₋₄ aminoalquila C₁₋₄, di(alquila C₁₋₄) aminoalquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄ amino-alcóxi C₁₋₄, di(alquila C₁₋₄) amino-alcóxi C₁₋₄ e um grupo $-(O)_f(alquila\ C_{1-4})_g\text{anelD}$ (em que f é 0 ou

10 1, g é 0 ou 1 e o D do anel é um grupo heterocíclico saturado de 5 ou de 6 membros com 1 ou 2 heteroátomos, selecionados independentemente de O, S e N, cujo grupo cíclico pode carregar um ou mais substituintes selecionados de alquila C₁₋₄), za é um número inteiro de 0 a 4 e X^{1a} representa uma ligação direta, -O-, -CH₂-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR^{6a}C(O)-, -C(O)NR^{7a}-, -SO₂NR^{8a}-, -

15 NR^{9a}SO₂- ou -NR^{10a}- (em que R^{6a}, R^{7a}, R^{8a}, R^{9a} e R^{10a} cada um, independentemente representa hidrogênio, alquila C₁₋₃ ou alcóxi C₁₋₃ alquila C₂₋₃)) e seus sais e seus pró-medicamentos, por exemplo, ésteres e amidas, na fabricação de um medicamento para o uso na produção de um efeito antiangiogênico e/ou de redução da permeabilidade vascular em animais de

20 sangue quente, tais como os seres humanos.

Em um outro aspecto da presente invenção é fornecido o uso de compostos da fórmula Ia:



[em que:

o C do anel, R^1 , R^2 , n e Z são como definidos aqui com a condição de que R^2 não seja hidrogênio e que Z não seja CH_2 ou uma ligação direta; e

R^{2a} representa hidrogênio, halogênio, alquila C_{1-3} , trifluorometila, alcóxi C_{1-3} , alquila C_{1-3} sulfanila, $-NR^{3a}R^{4a}$ (em que R^{3a} e R^{4a} , que podem ser os mesmos ou diferentes, cada um representa hidrogênio ou alquila C_{1-3}), ou $R^{5a}(CH_2)_{za}X^{1a}$ (em que R^{5a} é um grupo heterocíclico saturado de 5 ou de 6 membros com 1 ou 2 heteroátomos, selecionados independentemente de O, S e N, cujo grupo heterocíclico pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halogênio, alquila C_{1-4} , hidroxialquila C_{1-4} e alcóxi C_{1-4} , za é um número inteiro de 0 a 4 e X^{1a} representa uma ligação direta, -O-, $-CH_2-$, -S-, -SO-, $-SO_2-$, $-NR^{6a}C(O)-$, $-C(O)NR^{7a}-$, $-SO_2NR^{8a}-$, $-NR^{9a}SO_2-$ ou $-NR^{10a}-$ (em que R^{6a} , R^{7a} , R^{8a} , R^{9a} e R^{10a} cada um, independentemente representa hidrogênio, alquila C_{1-3} ou alcóxi C_{1-3} alquila C_{2-3})) e seus sais e seus pró-medicamentos, por exemplo, ésteres amidas e sulfetos, na fabricação de um medicamento para o uso na produção de um efeito antiangiogênico e/ou de redução da permeabilidade vascular em animais de sangue quente, tais como os seres humanos.

Vantajosamente X^{1a} representa -O-, -S-, $-NR^{6a}C(O)-$, $-NR^{9a}SO_2-$ ou $-NR^{10a}-$ (em que R^{6a} , R^{9a} e R^{10a} cada um representa independentemente hidrogênio, alquila C_{1-2} ou alcóxi C_{1-2} etila).

Preferivelmente X^{1a} representa -O-, -S-, $-NR^{6a}C(O)-$, $-NR^{9a}SO_2-$ (em que R^{6a} e R^{9a} cada um representa independentemente hidrogênio ou alquila C_{1-2}).

Mais preferivelmente X^{1a} representa -O-, -S-, $-NR^{6a}C(O)-$, (em que R^{6a} representa hidrogênio ou alquila C_{1-2}) ou NH.

Particularmente X^{1a} representa -O-, ou $-NR^{6a}C(O)-$, (em que R^{6a} representa hidrogênio ou alquila C_{1-2}), mais particularmente -O- ou $-NHCO-$, especialmente -O-.

Preferivelmente z é um número inteiro de 1 a 3.

Preferivelmente R^{5a} é um grupo selecionados de pirrolidinila, piperazinila, piperidinila, imidazolidinila, azetidinila, morfolino e tiomorfolino cujo grupo pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halogênio, ciano, cianoalquila C_{1-3} , alquila C_{1-3} , hidroxialquila C_{1-3} , alcóxi C_{1-3} , alcóxi C_{1-2} alquila C_{1-3} , alquila C_{1-2} sulfonyl-alquila C_{1-3} , alcóxi C_{1-3} carbonila, alquila C_{1-3} amino, di(alquila C_{1-3}) amino, alquila C_{1-3} aminoalquila C_{1-3} , di(alquila C_{1-3}) aminoalquila C_{1-3} , alquila C_{1-3} amino-alcóxi C_{1-3} , di(alquila C_{1-3}) amino-alcóxi C_{1-3} e um grupo $-(O-)_f(alquila\ C_{1-3})_g\text{anelD}$ (em que f é 0 ou 1, g é 0 ou 1 e o D do anel é um grupo heterocíclico selecionado de pirrolidinila, piperazinila, piperidinila, imidazolidinila, azetidinila, morfolino e tiomorfolino, cujo grupo cíclico pode carregar um ou mais substituintes selecionados de alquila C_{1-3}).

Mais preferivelmente R^{5a} é um grupo selecionado de pirrolidinila, piperazinila, piperidinila, azetidinila, morfolino e tiomorfolino cujo grupo pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halogênio, ciano, cianoalquila C_{1-3} , alquila C_{1-3} , hidroxialquila C_{1-3} , alcóxi C_{1-3} , alcóxi C_{1-2} alquila C_{1-3} , alquila C_{1-2} sulfonyl-alquila C_{1-3} , alcóxi C_{1-3} carbonila, alquila C_{1-3} amino, di(alquila C_{1-3}) amino, alquila C_{1-3} aminoalquila C_{1-3} , di(alquila C_{1-3}) aminoalquila C_{1-3} , alquila C_{1-3} amino-alcóxi C_{1-3} , di(alquila C_{1-3}) amino-alcóxi C_{1-3} e um grupo $-(O-)_f(alquila\ C_{1-3})_g\text{anelD}$ (em que f é 0 ou 1, g é 0 ou 1 e o D do anel é um grupo heterocíclico selecionado de pirrolidinila, piperazinila, piperidinila, imidazolidinila, azetidinila, morfolino e tiomorfolino).

Particularmente R^{5a} é pirrolidinila, piperazinila, piperidinila, azetidinila, morfolino ou tiomorfolino cujo grupo pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de um grupo $-(O-)_f(alquila\ C_{1-3})_g\text{anelD}$ (em que f é 0 ou 1, g é 0 ou 1 e o D do anel é um grupo heterocíclico selecionado de pirrolidinila, metilpiperazinila, piperidinila, azetidinila, morfolino e

tiomorfolino).

De acordo com um outro aspecto da presente invenção preferivelmente R^{5a} é um grupo selecionado de pirrolidinila, piperazinila, piperidinila, morfolino e tiomorfolino cujo grupo pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halogênio, alquila C_{1-2} , hidroxialquila C_{1-2} e alcóxi C_{1-2} .

Vantajosamente R^{2a} representa alquila C_{1-3} , alcóxi C_{1-3} , amino ou $R^{5a}(CH_2)_{za}X^{1a}$ (em que R^{5a} , X^{1a} e za são como definidos aqui). Um outro valor vantajoso de R^{2a} é hidrogênio.

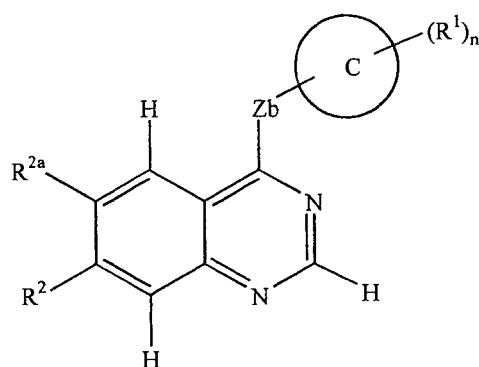
Preferivelmente R^{2a} é metila, etila, metóxi, etóxi ou $R^{5a}(CH_2)_{za}X^{1b}$ (em que R^{5a} , X^{1a} e za são como definidos aqui). Um outro valor preferido de R^{2a} é hidrogênio.

Mais preferivelmente R^{2a} é metila, etila, metóxi, etóxi ou $R^{5a}(CH_2)_{za}X^{1a}$ (em que R^{5a} é um grupo selecionado de pirrolidinila, piperazinila, piperidinila, morfolino e tiomorfolino cujo grupo pode carregar 1 ou 2 substituintes selecionados de oxo, hidróxi, halogênio, alquila C_{1-2} , hidroxialquila C_{1-2} e alcóxi C_{1-2} , X^{1a} é -O-, -S-, -NR^{6a}C(O)-, -NR^{9a}SO₂- (em que R^{6a} e R^{9a} cada um representa independentemente hidrogênio ou alquila C_{1-2}) ou NH e za é um número inteiro de 1 a 3).

Particularmente R^{2a} representa metila, metóxi ou $R^{5a}(CH_2)_{za}X^{1a}$ (em que R^{5a} , X^{1a} e za são como definidos aqui).

Mais particularmente R^{2a} representa metóxi.

Em um outro aspecto da presente invenção é fornecido o uso de compostos da fórmula Ib:



(Ib)

[em que:

o C do anel, R^1 , R^2 , R^{2a} e n são como definidos aqui com a condição de que R^2 não seja hidrogênio;

e

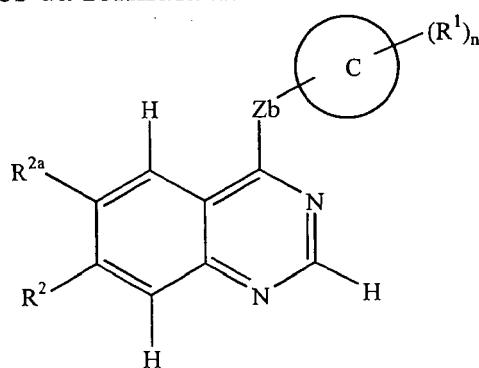
5 Zb é -O- ou -S-;

e seus sais e seus pró-medicamentos, por exemplo, ésteres, amidas e sulfetos, preferivelmente ésteres e amidas, na fabricação de um medicamento para o uso na produção de um efeito antiangiogênico e/ou de redução da permeabilidade vascular em animais de sangue quente, tais como os seres

10 humanos.

Preferivelmente Zb é -O-.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção são fornecidos os compostos da fórmula II:



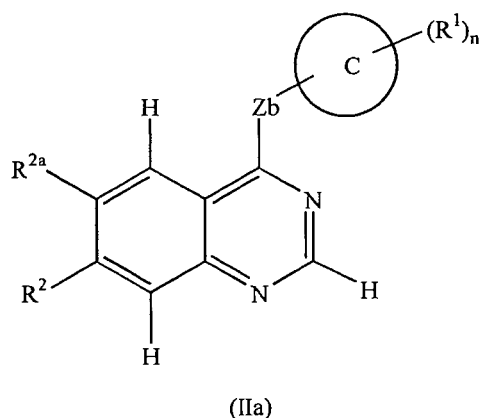
(II)

[em que:

15 o C do anel, R^1 , R^2 , R^{2a} , Zb e n são como definidos aqui com a condição de que R^2 não seja hidrogênio e excluindo os compostos: 6,7-

dimetóxi-4-(1-naftilsulfanil)quinazolina, 6,7-dimetóxi-4-(2-naftilsulfanil)quinazolina, 6,7-dimetóxi-4-(1-naftilóxi)quinazolina e 6,7-dimetóxi-4-(2-naftilóxi)quinazolina; e seus sais e seus pró-medicamentos, por exemplo, ésteres, amidas e sulfetos, preferivelmente ésteres e amidas.

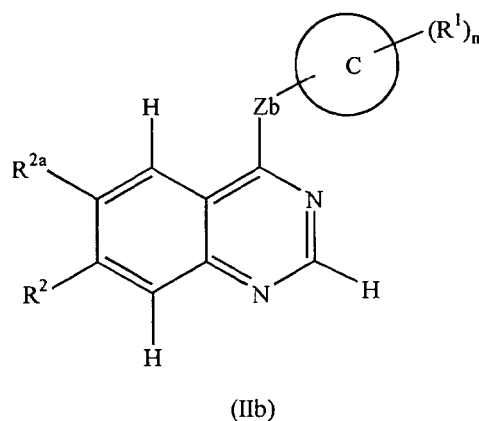
5 De acordo com um outro aspecto da presente invenção são fornecidos os compostos da fórmula IIa:



[em que:

o C do anel, R^1 , R^Z , R^{2a} , Zb e n são como definidos aqui com a condição de que R^2 não tenha qualquer um dos seguintes valores: hidrogênio, alquila C_{1-5} substituída ou não substituída, halogênio ou fenóxi e excluindo os compostos: 6,7-dimetóxi-4-(1-naftilsulfanil)quinazolina, 6,7-dimetóxi-4-(2-naftilsulfanil)quinazolina, 6,7-dimetóxi-4-(1-naftilóxi)quinazolina e 6,7-dimetóxi-4-(2-naftilóxi)quinazolina; e seus sais e seus pró-medicamentos, por exemplo, ésteres, amidas e sulfetos, preferivelmente ésteres e amidas.

15 De acordo com um outro aspecto da presente invenção são fornecidos compostos da fórmula IIb:



[em que:

o C do anel, R¹, R², R^{2a}, Zb e n são como definidos aqui com a condição de que R² não tenha qualquer um dos seguintes valores: hidrogênio, alquila substituída ou não substituída, halogênio, alcóxi C₁₋₅, alquenila C₂₋₅, fenóxi ou fenilalcóxi C₁₋₅ e seus sais e seus pró-medicamentos, por exemplo, ésteres, amidas e sulfetos, preferivelmente ésteres e amidas. Os compostos da presente invenção incluem:

- 6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)metóxi)-4-(2-naftilóxi)quinazolina, 6-
metóxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)metóxi)-4-(quinolin-7-ilóxi)quinazolina, 7-
10 (3-(1,1-dioxotiomorfolino)propóxi)-6-metóxi-4-(quinolin-7-ilóxi)-
quinazolina, 6-metóxi-7-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propóxi)-4-(quinolin-7-
ilóxi)-quinazolina, 6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-3-il)metóxi)-4-(quinolin-7-
ilóxi)quinazolina, 4-(4-cloroquinolin-7-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-morfolino-
propóxi)quinazolina, 6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)-metóxi)-4-(4-
15 etilquinolin-7-ilóxi)-quinazolina, 6-metóxi-4-(4-metilquinolin-7-ilóxi)-7-(3-
(pirrolidin-1-il)propóxi)-quinazolina, 6-metóxi-7-(2-(2-metoxietóxi)-etóxi)-
4-(quinolin-7-ilóxi)quinazolina, 6-metóxi-7-((1-(2-metilsulfoniletil)-
piperidin-4-il)metóxi)-4-(quinolin-7-ilóxi)quinazolina, 4-(2,3-dimetilindol-5-
ilóxi)-6-metóxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetóxi)-quinazolina, 4-(2,3-dimetil-
20 indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropóxi)-quinazolina, 6-metóxi-7-
(1-metilpiperidin-4-ilmetóxi)-4-(2-trifluorometilindol-5-ilóxi)-quinazolina,
6-metóxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropóxi)-4-(2-trifluorometilindol-5-ilóxi)-
quinazolina, (R,S)-4-(3-fluoroquinolin-7-ilóxi)-6-metóxi-7-((1-
metilpiperidin-3-il)metóxi)quinazolina, 4-(indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-
25 metilsulfonilpropóxi)quinazolina, 7-(3-N,N-dimetilaminopropóxi)-6-metóxi-
4-(2-metilindol-5-ilóxi)-quinazolina, 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(2-
(2-morfolinoetóxi)etóxi)quinazolina, 7-(2-(N,N-dietilamino)etóxi)-6-metóxi-
4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina, 6-metóxi-7-(3-piperidinopropóxi)-4-
(quinolin-7-ilóxi)quinazolina, 4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(3-

morfolinopropóxi)quinazolina, 4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(2-(piperidin-1-il)etóxi)quinazolina, 4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etóxi)quinazolina, 6-metóxi-(3-piperidinopropóxi)-4-(6-trifluorometilindol-5-ilóxi)-quinazolina, 7-(3-(metilsulfonil)propóxi)-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina, 7-(3-(N,N-dimetilamino)propóxi)-4-(2,3-dimetilindol-5-ilóxi)-6-metóxi-quinazolina, 4-(2,3-dimetilindol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(1-metilpiperidin-3-ilmetóxi)-quinazolina, 7-(2-(N,N-dietilamino)etóxi)-4-(indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina, 4-(indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(2-(piperidin-2-il)etóxi)quinazolina, 4-(indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(2-(piperidin-1-il)etóxi)quinazolina, 4-(indol-6-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)quinazolina, 7-(3-(etilsulfonil)propóxi)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina, 6-metóxi-4-(3-metilindol-5-ilóxi)-7-(3-piperidinopropóxi)quinazolina, 7-(2-hidróxi-3-piperidinopropóxi)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-quinazolina, 7-(2-hidróxi-3-(4-metilpiperazin-1-il)propóxi)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina, 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(2-(N-metilamino)etóxi)quinazolina, e 7-(2-hidróxi-3-(isopropilamino)propóxi)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-quinazolina, e seus sais, especialmente os seus sais de cloridreto e seus pró-medicamentos, por exemplo, ésteres e amidas.

Os compostos especialmente preferidos da presente invenção incluem

6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)-4-(quinolin-7-ilóxi)quinazolina, 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-((1-metilpiperidin-4-il)metóxi)quinazolina, 4-(indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetóxi)quinazolina, 4-(indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropóxi)quinazolina, 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(3-metilsulfonilpropóxi)quinazolina, 7-((1-cianometil)piperidin-4-ilmetóxi)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-quinazolina, 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(2-morfolinoetóxi)quinazolina, 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(2-

pirrolidin-1-iletóxi)quinazolina, 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(1-metilpiperidin-3-ilmetóxi)-quinazolina, 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(2-piperidinoetóxi)quinazolina, 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(2-(N-metil-N-(4-piridil)amino)-etóxi)quinazolina, 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(3-morfolinopropóxi)quinazolina, 6-metóxi-7-(2-(2-metoxietóxi)etóxi)-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina, 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etóxi)quinazolina, 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi)etóxi)-quinazolina, 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(3-piperidinopropóxi)quinazolina, 4-(indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-piperidinopropóxi)quinazolina, 6-metóxi-7-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-ilmetóxi)-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina, 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-((2-(2-pirrolidin-1-iletíl)carbamoil)-iletíl)quinazolina, 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(3-(4-metipiperazin-1-il)propóxi)-quinazolina, 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(piperidin-4-ilmetóxi)quinazolina, 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(2-(piperidin-4-ilóxi)etóxi)quinazolina, 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(2-(N-metil-N-metilsulfonilamino)-etóxi)quinazolina, 7-(2-(1-(2-cianoetil)piperidin-4-ilóxi)etóxi)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina, 4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(3-(pirrolidin-il)propóxi)quinazolina, 4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(3-(1,1-dioxotiomorfolino)propóxi)quinazolina, 4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(piperidin-4-ilmetóxi)quinazolina, 4-(indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(2-(2-metoxietóxi)etóxi)quinazolina, 7-(3-(N,N-dimetilamino)propóxi)-4-(indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina, 7-(3-(N,N-dietilamino)propóxi)-4-(indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina, 7-(3-(1,1-dioxotiomorfolino)propóxi)-4-(indol-5-ilóxi)-6-metóxi-quinazolina, 4-(indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(2-(4-piridilóxi)etóxi)quinazolina, 4-(indol-6-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-piperidinopropóxi)quinazolina, 7-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-ilmetóxi)-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina, 7-(2-hidróxi-3-morfolinopropóxi)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-quinazolina, 7-(2-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-

- il)etóxi)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina, 7-(2-hidróxi-3-pirrolidin-1-ilpropóxi)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina, 7-(3-(N,N-dietilamino)-2-hidroxipropóxi)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina, 7-(3-(1,1-dioxotiomorfolino)propóxi)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-quinazolina, 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(2-(4-piridilóxi)etóxi)quinazolina, 4-(indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)quinazolina, (2R)-6-metóxi-(2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-7-(2-hidróxi-3-piperidino-propóxi)quinazolina, (5R)-6-metóxi-4-(2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-7-(2-oxopirrolidin-5-ilmetóxi)-quinazolina, 4-(4-bromoindol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-piperidinopropóxi)quinazolina, 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-piperidin-4-ilmetóxi)quinazolina, (2R)-7-(2-hidróxi-3-(pirrolidin-1-il)propóxi)-4-(indol-5-ilóxi)-6-metóxi-quinazolina, (2R)-7-(2-hidróxi-3-morfolinopropóxi)-4-(indol-5-ilóxi)-6-metóxi-quinazolina, (2R)-7-(2-hidróxi-3-piperidinopropóxi)-4-(indol-5-ilóxi)-6-metóxi-quinazolina, (2S)-7-(2-hidróxi-3-((N,N-diisopropil)amino)propóxi)-4-(indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina, (2S)-7-(2-hidróxi-3-piperidinopropóxi)-4-(indol-5-ilóxi)-6-metóxi-quinazolina, (2R)-7-(2-hidróxi-3-piperidinopropóxi)-6-metóxi-4-(3-metilindol-5-ilóxi)-quinazolina, (2R)-7-(2-hidróxi-3-(pirrolidin-1-il)propóxi)-6-metóxi-4-(3-metilindol-5-ilóxi)quinazolina, (2R)-7-(2-hidróxi-3-(pirrolidin-1-il)propóxi)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina, (2R)-7-(2-hidróxi-3-(4-metilpiperazin-1-il)propóxi)-6-metóxi-4-(2-metil-indol-5-ilóxi)quinazolina, 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(1-(2-morfolinoetil)piperidin-4-ilmetóxi)quinazolina, 4-(3-fluoro-quinolin-7-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-piperidinopropóxi)quinazolina, 4-(3-fluoro-quinolin-7-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)-propóxi)-quinazolina, 6-metóxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)propóxi)-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilóxi)quinazolina, (2S)-6-metóxi-(2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-7-(2-hidróxi-3-piperidino-propóxi)quinazolina e 4-(6-fluoro-2-metilindol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-

(pirrolidin-1-il)propóxi)-quinazolina e seus sais, especialmente os seus sais de cloridreto e seus pró-medicamentos, por exemplo, ésteres e amidas. Mais especialmente, os compostos da presente invenção incluem

6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(3-(pirrolidin-1-il)propóxi)quinazolina,
 5 4-(4-fluoroindol-5-ilóxi)-6-metóxi-(1-metilpiperidin-4-ilmetóxi)quinazolina,
 4-(4-fluoroindol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propóxi)-
 quinazolina, 4-(6-fluoroindol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-(pirrolidin-1-
 il)propóxi)-quinazolina, 4-(4-fluoroindol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-(pirrolidin-
 1-il)propóxi)-quinazolina, 4-(4-fluoroindol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-
 10 piperidinopropóxi)quinazolina, 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-
 (3-(pirrolidin-1-il)propóxi)-quinazolina, 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-ilóxi)-6-
 metóxi-7-(3-piperidinopropóxi)-quinazolina, 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-
 ilóxi)-6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-4 il) metóxi)quinazolina, 4-(4-fluoro-2-
 metilindol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propóxi)quinazolina,
 15 4-(4-fluoroindol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(2-(1-metilpiperidin-4-il)etóxi)-
 quinazolina, (2R)-7-(2-hidróxi-3-(pirrolidin-1-il)propóxi)-4-(4-fluoro-2-
 metilindol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina e 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-ilóxi)-
 6-metóxi-7-(2-(1-metilpiperidin-4il)etóxi)quinazolina, e seus sais,
 especialmente seus sais de cloridreto e seus pró-medicamentos, por exemplo,
 20 ésteres e amidas.

Desta maneira, os compostos da presente invenção incluem aqueles, a preparação dos quais é descrita nos Exemplos 23, 10, 5, 176, 7, 22, 13, 15, 177, 12, 35, 47, 44, 45, 157, 52, 62, 66, 75, 159, 87, 88, 89, 167, 83, 97, 101, 108, 113, 114, 121, 124, 178, 162, 165, 150 e 166, e seus sais,
 25 especialmente seus sais de cloridreto e seus pró-medicamentos, por exemplo, ésteres e amidas.

Desta maneira, os ompostos especialmente preferidos da presente invenção incluem aqueles, a preparação dos quais é descrita nos exemplos 2, 11, 34, 36, 186, 151, 57, 54, 55, 58, 56, 60, 61, 64, 65, 67, 68,

71, 72, 74, 70, 77, 79, 80, 82, 86, 122, 107, 110, 112, 117, 118, 119, 123, 161, 147, 163, 164, 63, 78, 115, 320, 318, 290, 252, 292, 293, 294, 301, 299, 279, 280, 305, 269, 246, 266, 267, 182, 321 e 250, e seus sais, especialmente seus sais de cloridreto e seus pró-medicamentos, por exemplo, ésteres e amidas.

Desta maneira, os compostos mais especialmente preferidos compostos da presente invenção incluem aqueles, a preparação dos quais é descrita nos Exemplos 9, 243, 251, 245, 247, 249, 240, 238, 237, 239, 241, 258 e 322 e seus sais, especialmente seus sais de cloridreto e seus pró-medicamentos, por exemplo, ésteres e amidas.

Em uma outra modalidade, os compostos preferidos da presente invenção incluem

6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)-4-(quinolin-6-ilóxi)quinazolina, (S)-6-metóxi-((1-metilpiperidin-3-il)metóxi)-4-(quinolin-7-ilóxi)-quinazolina, 6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)-4-(1-naftilóxi)quinazolina, 4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)quinazolina, 6,7-dimetóxi-4-(quinolin-7-ilóxi)quinazolina, 6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)metóxi)-4-(2,2,4-trimetil-1,2-diidro-quinolin-6-ilóxi)quinazolina, 6-metóxi-7-((2-piperidin-1-il)etóxi)-4-(quinolin-7-ilóxi)quinazolina, 6-metóxi-4-(2-metilquinolin-7-ilóxi)-7-(3-pirrolidin-1-il-propóxi)-quinazolina, 6-metóxi-4-(2-metilquinolin-7-ilóxi)-7-((1-(2-metilsulfoniletil)piperidin-4-il)metóxi)quinazolina, 6-metóxi-4-(2-metilquinolin-7-ilóxi)-7-((1-metilpiperidin-4-il)metóxi)-quinazolina, 4-(2-cloro-1H-benzimidazol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)-metóxi)quinazolina, 4-(2,4-dimetilquinolin-7-ilóxi)-6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)-metóxi)quinazolina, 4-(1H-indazol-6-ilamino)-6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)quinazolina, 4-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)-quinazolina, 6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)metóxi)-4-(3-oxo-2H-4H-1,4-benzoxazin-6-ilóxi)quinazolina, 7-hidróxi-6-metóxi-4-

- (quinolin-7-ilóxi)quinazolina, 6-metóxi-4-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-ilóxi)-7-(3-metilsulfonilpropóxi)-quinazolina, 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(2-(tetraidropiran-4-ilóxi)etóxi)-quinazolina, 6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)-metóxi)-4-(1,2-ciclo-heptano-benzimidazol-5-ilóxi)quinazolina, 6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)-4-(quinolin-2-ilóxi)quinazolina, 6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)-4-(3-oxo-1,2-diidro-3H-indazol-1-il)quinazolina, 4-(2,3-diidro-1H-indan-5-ilamino)-6-metóxi-7-(3-morfolino-propóxi)-quinazolina, 6-metóxi-4-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-7-ilóxi)-7-((1-metilpiperidin-4il)metóxi)quinazolina, 6-metóxi-4-(4-metil-4H-1,4-benzoxazin-6-ilóxi)-7-((1-metilpiperidin-4il)metóxi)quinazolina, 6-metóxi-4-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-7-ilóxi)-7-((3-pirrolidin-1-il)-propóxi)quinazolina, 6-metóxi-4-(4-metil-3,4-diidro-2H-1,4-benzoxazin-6-ilóxi)-7-(3-pirrolidin-1-ilpropóxi)quinazolina, 7-benzilóxi-6-metóxi-4-(quinolin-7-ilóxi)quinazolina, 4-(2,4-dimetilquinolin-7-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropóxi)-quinazolina, 6-metóxi-7-(3-metilsulfonilpropóxi)-4-(2-trifluorometilindol-5-ilóxi)-quinazolina, 6-metóxi-4-(2-metilquinolin-7-ilóxi)-7-(3-metilsulfonilpropóxi)quinazolina, 6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)-4-(quinazolin-7-ilóxi)quinazolina, 6-metóxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropóxi)-4-(3-oxo-2H-4H-1,4-benzoxazin-6ilóxi)quinazolina, 7-hidróxi-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina, 6,7-dimetóxi-4-(2-metil-1H-benzimidazol-5-ilóxi)quinazolina e seus sais, especialmente seus sais de cloridreto e seus pró-medicamentos, por exemplo, ésteres, amidas e sulfetos, preferivelmente ésteres e amidas. Em uma outra modalidade mais preferida, os compostos da presente invenção incluem
- 6-metóxi-4-(4-metilquinolin-7-ilóxi)-7-(3-morfolinopropóxi)quinazolina, 6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)metóxi)-4-(quinolin-6-ilóxi)quinazolina, 6-metóxi-4-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-ilóxi)-7-(3-morfolino-propóxi)-quinazolina, (R)-6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-3-il)metóxi)-4-(quinolin-7-ilóxi)-quinazolina, 6-metóxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropóxi)-4-(2,2,4-trimetil-

1,2-diidroquinolin-6-ilóxi)quinazolina, 6-metóxi-7-(2-morfolinoetóxi)-4-(quinolin-7-ilóxi)quinazolina, 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-((1-(2-metilsulfoniletil)piperidin-4-il)metóxi)quinazolina, 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilamino)-7-((1-metilpiperidin-4-il)metóxi)-quinazolina, 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilamino)-7-(3-pirrolidin-1-ilpropóxi)-quinazolina, 4-(4-cloroquinolin-7-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-metilsulfonilpropóxi)quinazolina, 4-(7-hidróxi-2-naftilóxi)-6-metóxi-7-(3-metilsulfonilpropóxi)quinazolina, 6-metóxi--(3-pirrolidin-1-ilpropóxi)-4-(2-trifluorometilindol-5-ilóxi)-quinazolina, 7-(2-(N,N-dimetilamino)etóxi)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-quinazolina, 6-metóxi-7-(2-(N-(2-metoxietil)-N-metilamino)etóxi)-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina, 4-(2,3-dimetilindol-5-ilamino)-6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)-metóxi)quinazolina, 4-(2,3-dimetilindol-5-ilamino)-6-metóxi-7-(3-pirrolidin-1-il-propóxi)-quinazolina, (S)-6-metóxi-7-((2-oxotetraidro-2H-pirrolidin-5-il)metóxi)-4-(quinolin-7-ilóxi)quinazolina, e seus sais, especialmente seus sais de cloridreto e seus pró-medicamentos, por exemplo, ésteres, amidas e sulfetos, preferivelmente ésteres e amidas.

Em uma outra modalidade de compostos especialmente preferidos da presente invenção incluem

6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(3-pirrolidin-1-ilpropóxi)quinazolina, 4-(2,3-dimetilindol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropóxi)-quinazolina, 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(3-metilsulfonilpropóxi)quinazolina, 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-((1-metilpiperidin-3-il)-metóxi)-quinazolina, 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(2-(piperidin-1-il)etóxi)quinazolina, 6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)metóxi)-4-(quinolin-7-ilóxi)quinazolina, 6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-3-il)metóxi)-4-(quinolin-7-ilóxi)quinazolina, 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-((1-metilpiperidin-4-il)-metóxi)-quinazolina, 4-(indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)metóxi)quinazolina, 4-(indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropóxi)quinazolina, 6-metóxi-7-(3-metilsulfonilpropóxi)-4-

(quinolin-7-ilóxi)quinazolina, 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(2-(pirrolidin-1-il)etóxi)quinazolina, 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(2-(N-metil-N-(4-piridil)amino)etóxi)-quinazolina, 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(3-morfolinopropóxi)quinazolina, 6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)-

5 4-(quinolin-7-ilóxi)quinazolina, 6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)metóxi)-4-(2-naftilóxi)quinazolina, 7-(3-(1,1-dioxotiomorfolino)propóxi)-6-metóxi-4-(quinolin-7-ilóxi)-quinazolina, 6-metóxi-7-(3-(1-metilpiperazin-4-il)propóxi)-4-(quinolin-7-ilóxi)-quinazolina, 4-(4-cloroquinolin-7-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)quinazolina, 6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-4-

10 il)metóxi)-4-(4-metilquinolin-7-ilóxi)-quinazolina, 6-metóxi-7-(2-(2-metoxietóxi)etóxi)-4-(quinolin-7-ilóxi)quinazolina, 6-metóxi-7-((1-(2-metilsulfoniletil)piperidin-4-il)metóxi)-4-(quinolin-7-ilóxi)quinazolina, 7-((1-cianometilpiperidin-4-il)metóxi)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-quinazolina, 6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)metóxi)-4-(2-

15 trifluorometilindol-5-ilóxi)quinazolina, 4-(3-fluoroquinolin-7-ilóxi)-6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-3-il)metóxi)-quinazolina, 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(2-morfolinoetóxi)quinazolina, 6-metóxi-7-(2-(2-metoxietóxi)etóxi)-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina, 7-(3-(N,N-dimetilamino)propóxi)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-quinazolina, 7-(3-(1,1-

20 dioxotiomorfolino)propóxi)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-quinazolina, 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(2-(2-(1-metilpiperazin-4-il)etóxi)-etóxi)quinazolina, 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(2-(2-morfolinoetóxi)etóxi)quinazolina, 6-metóxi-4-(4-metilquinolin-7-ilóxi)-7-(3-pirrolidin-1-il)propóxi)-quinazolina, 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(2-

25 (1,2,4-triazol-1-il)etóxi)quinazolina, 4-(2,3-dimetilindol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)-metóxi)-quinazolina, 4-(indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-metilsulfonilpropóxi)quinazolina, e seus sais, especialmente seus sais de cloridreto e seus pró-medicamentos, por exemplo, ésteres, amidas e sulfetos, preferivelmente ésteres e amidas.

Em um outro aspecto da presente invenção, os compostos preferidos incluem:

6-metóxi-7-((1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)metóxi)-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina, 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(2-(2-(pirrolidin-1-il)etilcarbamoil)-vinil)quinazolina, 4-(3-cianoquinolin-7-ilóxi)-6-metóxi-7-
 5 ((1-metilpiperidin-4-il)metóxi)-quinazolina, 6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-3-il)metóxi)-4-(4-trifluorometilquinolin-7-ilóxi)quinazolina, 6-metóxi-4-(2-metil-1H-benzimidazol-5-ilóxi)-7-((1-metilpiperidin-4-il)metóxi)quinazolina, 4-(3-carbamoilquinolin-7-ilóxi)-6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)-
 10 metóxi)quinazolina, 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(3-(1-metilpiperazin-4-il)propóxi)-quinazolina, 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(piperidin-4-ilmetóxi)quinazolina, e seus sais, especialmente seus sais de cloridreto e seus pró-medicamentos, por exemplo, ésteres, amidas e sulfetos, preferivelmente ésteres e amidas.

15 Um composto especialmente preferido da presente invenção é 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(3-pirrolidin-1-ilpropóxi)quinazolina e seus sais especialmente seus sais de cloridreto e seus pró-medicamentos por exemplo ésteres, amidas e sulfetos, preferivelmente ésteres e amidas.

20 Para evitar dúvidas, deve ser entendido que quando neste relatório descritivo um grupo é qualificado por 'aqui definido' ou 'definido anteriormente' o dito grupo abrange a primeira ocorrência e a definição mais ampla bem como cada e todas as definições preferidas para aquele grupo.

Neste relatório descritivo, a não ser que estabelecido de outra maneira, o termo "alquila" inclui tanto grupos alquila de cadeia reta quanto
 25 de cadeia ramificada, mas referências a grupos alquila individuais, tais como "propila" são específicos apenas para a versão de cadeia reta. Uma convenção análoga aplica-se a outros termos genéricos. A não ser que estabelecido de outra maneira, o termo "alquila" refere-se vatajosamente às cadeias com 1 a 6 átomos de, preferivelmente 1 a 4 átomos de carbono. O termo "alcóxi", como

usado aqui, a não ser que estabelecido de outra maneira inclui grupos "alquila"-O- em que a "alquila" é como definida aqui. O termo "arila" como usado aqui, a não ser que estabelecido de outra maneira inclui referência a um grupo arila C_{6-10} que pode, se desejado, carregar um ou mais substituintes selecionados de halogênio, alquila, alcóxi, nitro, trifluorometila e ciano, (em que a alquila e o alcóxi são como definidos aqui). O termo "arilóxi" como usado aqui a não ser que de outra maneira estabelecido inclui grupos "arila"-O- em que a "arila" é como definida aqui. O termo "sulfonilóxi" como usado aqui refere-se a grupos alquilsulfonilóxi e arilsulfonilóxi em que a "alquila" e a "arila" são como definidos aqui. O termo "alcanoila" como usado aqui, a não ser que estabelecido de outra maneira inclui grupos formila e alquilaC=O em que a "alquila" é como definida aqui, por exemplo alcanoila C_2 é etanoila e refere-se a $CH_3C=O$, alcanoila C_1 é formila e refere-se a CHO . Neste relatório descritivo, a não ser que estabelecido de outra maneira o termo "alquenila" inclui tanto grupos alquenila de cadeia reta quanto ramificada, mas referências a grupos alquenila individuais, tais como 2-butenila são específicos apenas para a versão de cadeia reta. A não ser que estabelecido de outra maneira, o termo "alquenila" refere-se vantajosamente às cadeias com 2 a 5 átomos de carbono, preferivelmente 3 ou 4 átomos de carbono. Neste relatório descritivo, a não ser que estabelecido de outra maneira, o termo "alquinila" inclui tanto grupos alquinila de cadeia reta quanto ramificada, mas referências a grupos alquinila individuais, tais como 2-butinila são específicos apenas para a versão de cadeia reta. A não ser que estabelecido de outra maneira, o termo "alquinila" refere-se vantajosamente a cadeias com 2 a 5 átomos de carbono, preferivelmente 3 ou 4 átomos de carbono. A não ser que estabelecido de outra maneira, o termo "haloalquila" refere-se a um grupo alquila como definido aqui, que carrega um ou mais grupos halogênicos, tais como, por exemplo, trifluorometila.

Para evitar qualquer dúvida, quando R^2 tem um valor de de

alquila C_{1-5} substituída ou não substituída, R^2 foi selecionado de alquila C_{1-3} ou de um grupo R^5X^1 em que X^1 é uma ligação direta ou $-CH_2-$ e R^5 é alquila C_{1-3} que pode ser não substituída ou que pode ser substituída por um ou mais grupos selecionados de hidróxi, flúor, cloro, bromo e amino.

5 Dentro da presente invenção, é para ser entendido que um composto da fórmula I ou um sal deste pode apresentar o fenômeno do tautomerismo e os desenhos das fórmulas dentro deste relatório descritivo podem representar apenas uma das possíveis formas tautoméricas. É para ser entendido que a invenção abrange qualquer forma tautomérica que inibe a
10 atividade da tirosina quinase do receptor de VEGF e não é para limitar-se meramente a qualquer 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 é para ser entendido que o relatório descritivo abrange todas as possíveis formas
15 tautoméricas dos compostos desenhados não apenas naquelas formas que foram possíveis de se mostrar graficamente aqui.

 Será apreciado que os compostos da fórmula I ou um sal destes possam possuir um átomo de carbono assimétrico. Um tal átomo de carbono assimétrico está envolvido no tautomerismo descrito acima e é para
20 ser entendido que a presente invenção abrange qualquer forma quiral (incluindo tanto enantiômeros puros quanto misturas escalêmicas e racêmicas) bem como qualquer forma tautomérica que iniba a atividade da tirosina quinase do receptor de VEGF, e não é para ser limitado meramente a qualquer forma tautomérica ou chiral utilizada dentro dos desenhos das
25 fórmulas. É para ser entendido que a invenção abrange todos os óticos e diastereômeros que inibem a atividade da tirosina quinase do receptor de VEGF. Ainda é para ser entendido que os nomes dos compostos de chiral (R,S) denotam qualquer mistura escalêmica ou racêmica enquanto (R) e (S) denotam os enantiômeros. Na ausência de (R,S), (R) ou (S) no nome é para

ser entendido que o nome refere-se a qualquer mistura escalêmica ou racêmica, em que a mistura escalêmica contém enantiômeros R e S em quaisquer proporções relativas e uma mistura racêmica contém enantiômeros R e S na razão de 50:50.

5 Também é para ser entendido que certos compostos da fórmula I e seus sais podem existir nas formas solvatadas, bem como nas formas não solvatadas, tais como, por exemplo, formas hidratadas. É para ser entendido que a invenção abrangetodas as tais formas solvatadas que inibem a atividade da tirosina quinase do receptor de VEGF.

10 Para evitar qualquer dúvida, é para ser entendido que quando X^1 é, por exemplo, um grupo da fórmula $-NR^6C(O)-$, este é o átomo de nitrogênio que carrega o grupo R^6 que está ligado ao anel de quinazolina e o grupo carbonila ($C(O)$) é ligado a R^5 , visto que quando X^1 é, por exemplo, um grupo da fórmula $-C(O)NR^7-$, este é o grupo carbonila que é ligado ao
 15 anel de quinazolina e o átomo de nitrogênio que carrega o grupo R^7 é ligado a R^5 . Uma convenção similar aplica-se aos outros dois átomos do grupo de ligação X^1 , tais como $-NR^9SO_2-$ e $-SO_2NR^8-$. Quando X^1 é $-NR^{10}-$ este é o átomo de nitrogênio que carrega o grupo R^{10} que é ligado ao anel de quinazolina e ao R^5 . Uma convenção análoga aplica-se a outros grupos.
 20 Ainda é para ser entendido que quando X^1 representa $-NR^{10}-$ e R^{10} é alcóxi C_{1-3} alquila C_{2-3} esta é a porção alquila que é ligada ao átomo de nitrogênio de X^1 e uma convenção análoga aplica-se a outros grupos.

Para evitar qualquer dúvida, é para ser entendido que em um composto da fórmula I quando R^5 é, por exemplo, um grupo da fórmula
 25 alquila C_{1-3} X^9 alquila C_{1-3} R^{29} , esta é a porção terminal de alquila C_{1-3} que é ligada a X^1 , similarmente, quando R^5 é, por exemplo, um grupo da fórmula alquenila C_{2-5} R^{28} este é uma porção alquenila C_{2-5} que é ligada a X^1 e uma convenção análoga aplica-se a outros grupos. Quando R^5 é um grupo 1- R^{29} prop-1-en-3-ila este é o primeiro carbono ao qual o grupo R^{29} é ligado e este

é o terceiro carbono que é ligado a X^1 e uma convenção análoga aplica-se a outros grupos.

Para evitar qualquer dúvida, é para ser entendido que em um composto da fórmula I quando R^5 é, por exemplo, R^{28} e R^{28} é um anel de pirrolidinila que carrega um grupo $-(-O)_f(\text{alquila } C_{1-4})_g\text{anelD}$, este é o -O- ou a alquila C_{1-4} que são ligados ao anel de pirrolidinila, a não ser que f e g sejam ambos 0 quando este é o D do anel que é ligado ao anel de pirrolidinila e uma convenção análoga aplica-se a outros grupos.

Para evitar qualquer dúvida, é para ser entendido que quando R^{29} carrega um substituinte aminoalquila C_{1-4} este é a porção alquila C_{1-4} que é ligada a R^{29} , visto que quando R^{29} carrega um substituinte alquila C_{1-4} amino este é a porção amino que é ligada a R^{29} e e uma convenção análoga aplica-se a outros grupos.

Para evitar qualquer dúvida, é para ser entendido que quando R^{21} carrega um substituinte alcóxi C_{1-4} alquila C_{1-4} este é a porção alquila C_{1-4} que é ligada a R^{28} e uma convenção análoga aplica-se a outros grupos.

A presente invenção diz respeito aos compostos da fórmula I como definido aqui bem como aos seus sais. Os sais para o uso em composições farmacêuticas serão sais farmaceuticamente aceitáveis, mas outros sais podem ser úteis na produção dos compostos da fórmula I e de seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Os sais farmaceuticamente aceitáveis da invenção podem, por exemplo, incluir os sais de adição ácida dos compostos da fórmula I como definido aqui, que são suficientemente básicos para formar tais sais. Tais sais de adição ácida incluem, por exemplo, sais com ácidos inorgânicos e orgânicos que produzem os ânions farmaceuticamente aceitáveis, tais como com haletos de hidrogênio (especialmente ácido clorídrico ou bromídrico, dos quais o ácido clorídrico é particularmente preferido) ou com ácido sulfúrico ou fosfórico ou com ácido trifluoroacético, cítrico ou maléico. Além disso, quando os compostos da fórmula I são

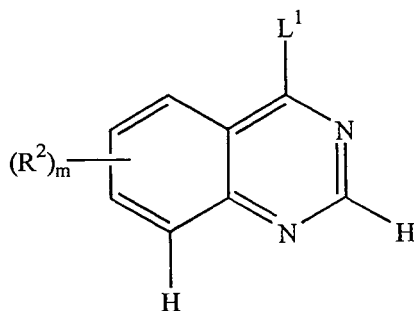
suficientemente ácidos, os sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser formados por uma base inorgânica ou orgânica que produz um cátion a farmaceuticamente aceitável. Tais sais com bases inorgânicas ou orgânicas, incluem, por exemplo, um sal de metal alcalino, tais como um sal de sódio ou de potássio, um sal de metal alcalino terroso, tal como um sal de cálcio ou de magnésio, um sal de amônio ou por exemplo um sal com metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina ou tris-(2-hidroxietil)amina.

Um composto da fórmula 1 ou seu sal e outros compostos da invenção (como definidos aqui) podem ser preparados por qualquer processo conhecido a ser aplicável à preparação de compostos quimicamente relacionados. Tais processos incluem, por exemplo, aqueles ilustrados na Publicação dos Pedidos de Patente Europeus Nos. 0520722, 0566226, 0602851 e 0635498. Tais processos também incluem, por exemplo, a síntese de fase sólida. Tais processos são fornecidos como uma outra característica da invenção e são como descritas a seguir. Os materiais de partida necessários podem ser obtidos por procedimentos padrão da química orgânica. A preparação de tais materiais de partida é descrita nos Exemplos não limitantes que acompanham. Alternativamente, os materiais de partida necessários são obteníveis por procedimentos análogos a aqueles ilustrados que estão dentro da habilidade comum de um químico orgânico.

Assim, os seguintes processos de (a) a (f) e de (i) a (vi) constituem outras características da presente invenção.

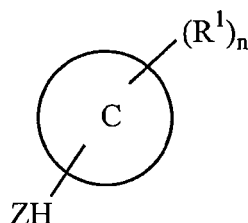
SÍNTESE DE COMPOSTOS DA FÓRMULA I

(a) Os compostos da fórmula I e seus sais podem ser preparados pela reação de um composto da fórmula III:



(III)

(em que R^2 e m são como definidos aqui e L^1 é uma porção substituível), com um composto da fórmula IV:



(IV)

(em que C do anel, R^1 , Z e n são como definidos aqui) para obter os compostos da fórmula I e seus sais. Uma porção substituível conveniente L^1 é, por exemplo, um grupo halogênio, alcóxi (preferivelmente alcóxi C_{1-4}), arilóxi, alquilsulfanila, arilsulfanila, alcoxialquilsulfanila ou sulfonilóxi, por exemplo, um grupo cloro, bromo, metóxi, fenóxi, metilsulfanila, 2-metoxietilsulfanila, metanossulfonilóxi ou tolueno-4-sulfonilóxi.

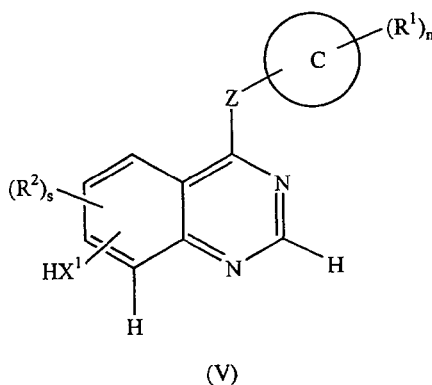
A reação é vantajosamente realizada na presença de uma base. Uma tal base é, por exemplo, uma base de amina orgânica, tal como, por exemplo, piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetil-aminopiridina, trietilamina, morfolina, N-metilmorfolina ou diazabicyclo-[5,4,0]undec-7-eno, tetrametilguanidina ou por exemplo, um metal alcalino ou carbonato ou hidróxido de metal alcalino terroso, por exemplo, carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cálcio, hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio. Alternativamente, tal base é, por exemplo, um hidreto de metal alcalino, por exemplo, hidreto de sódio ou uma amida de metal alcalino ou de metal alcalino terroso, por exemplo amida de sódio, bis(trimetilsilil)amida de

sódio,

Amida de potássio ou bis(trimetilsilil)amida de potássio. A reação é, preferivelmente, realizada na presença de um solvente ou diluente inertes, por exemplo um éter, tal como tetraidrofurano ou 1,4-dioxano, um solvente de hidrocarboneto aromático, tal como tolueno ou um solvente aprótico bipolar, tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona ou sulfóxido de dimetila. A reação é convenientemente realizada em uma temperatura na faixa de, por exemplo, 10 a 150°C, preferivelmente na faixa de 20 a 90°C.

Quando é desejado obter o sal ácido, a base livre pode ser tratada com um ácido, tal como um haleto de hidrogênio, por exemplo, cloreto de hidrogênio, ácido sulfúrico, um ácido sulfônico, por exemplo ácido metanossulfônico ou um ácido carboxílico, por exemplo ácido acético cítrico, usando-se um procedimento convencional.

(b) A produção daqueles compostos da fórmula I e seus sais em que pelo menos um R^2 é R^5X^1 em que R^5 é como definido aqui e X^1 é -O-, -S-, -OC(O)- ou -NR¹⁰- (em que R¹⁰ representa independentemente hidrogênio, alquila C₁₋₃ ou alcóxi C₁₋₃ alquila C₂₋₃) pode ser atingida pela reação, convenientemente na presença de uma base (como definido aqui no processo (a)) de um composto da fórmula V:



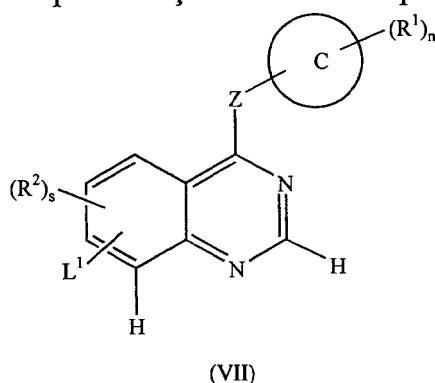
(em que C do anel, Z, R¹, R² e n são como definidos aqui e X¹ é como definido aqui nesta seção e s é um número inteiro de 0 a 2) com um composto

da fórmula VI:



(em que R^5 e L^1 são como definidos aqui), L^1 é uma porção substituível, por exemplo, um grupo halogênio ou sulfonilóxi, tal como um grupo bromo, metanossulfonilóxi ou tolueno-4-sulfonilóxi ou L^1 pode ser gerado *in situ* a partir de um álcool sob as condições padrão de Mitsunobu ("Organic Reactions", John Wiley & Sons Inc, 1992, vol 42, capítulo 2, David L Hughes). A reação é preferivelmente realizada na presença de uma base (como definido anteriormente no processo (a)) e vantajosamente na presença de um solvente ou diluente inertes (como definido aqui no processo (a)), vantajosamente em uma temperatura na faixa de, por exemplo 10 a 150°C, convenientemente a cerca de 50°C.

(c) Os compostos da fórmula I e seus sais em que pelo menos um R^2 é R^5X^1 em que R^5 é como definido aqui e X^1 é -O-, -S-, -OC(O)- ou -NR¹⁰- (em que R^{10} representa hidrogênio, alquila C₁₋₃ ou alcóxi C₁₋₃ alquila C₂₋₃) podem ser preparados pela reação de um composto da fórmula VII:



com um composto da fórmula VIII:



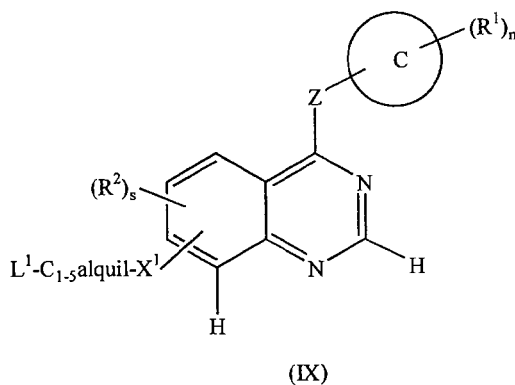
(em que L^1 , R^1 , R^2 , R^5 , o C do anel, Z, n e s são todos como definido aqui e X^1 é como definido aqui nesta seção). A reação pode ser convenientemente realizada na presença de uma base (como definido aqui no processo (a)) e vantajosamente na presença de um solvente ou diluente inertes (como definido aqui no processo (a)), vantajosamente em uma temperatura na faixa

de, por exemplo 10 a 150°C, convenientemente em cerca de 100°C.

(d) Os compostos da fórmula I e seus sais em que pelo menos um R^2 é R^5X^1 em que X^1 é como definido aqui e R^5 é alquila C_{1-5} R^{113} , em que R^{113} é selecionado de um dos seguintes seis grupos:

- 5 1) X^{19} alquila C_{1-3} (em que X^{19} representa -O-, -S-, -SO₂-, -NR¹¹⁴C(O)- ou -NR¹¹⁵SO₂- (em que R^{114} e R^{115} que podem ser os mesmos ou diferentes são cada hidrogênio, alquila C_{1-3} ou alcóxi C_{1-3} alquila C_{2-3});
- 2) NR¹¹⁶R¹¹⁷ (em que R^{116} e R^{117} que podem ser os mesmos ou diferentes são cada hidrogênio, alquila C_{1-3} ou alcóxi C_{1-3} alquila C_{2-3});
- 10 3) X^{20} alquila C_{1-5} X^5R^{22} (em que X^{20} representa -O-, -S-, -SO₂-, -NR¹¹⁸C(O)-, -NR¹¹⁹SO₂- ou -NR¹²⁰- (em que R^{118} , R^{119} e R^{120} que podem ser os mesmos ou diferentes são cada hidrogênio, alquila C_{1-3} ou alcóxi C_{1-3} alquila C_{2-3}) e X^5 e R^{22} são como definidos anteriormente);
- 4) R^{28} (em que R^{28} é como definido anteriormente);
- 15 5) $X^{21}R^{29}$ (em que X^{21} representa -O-, -S-, -SO₂-, -NR¹²¹C(O)-, -NR¹²²SO₂- ou -NR¹²³ (em que R^{121} , R^{122} e R^{123} que podem ser os mesmos ou diferentes são cada hidrogênio, alquila C_{1-3} ou alcóxi C_{1-3} alquila C_{2-3}) e R^{29} é como definido anteriormente); e
- 6) X^{22} alquila C_{1-3} R^{29} (em que X^{22} representa -O-, -S-, -SO₂-, -NR¹²⁴C(O)-, -NR¹²⁵SO₂- ou -NR¹²⁶ (em que R^{124} , R^{125} e R^{126} cada um representa independentemente hidrogênio, alquila C_{1-3} ou alcóxi C_{1-3} alquila C_{2-3}) e R^{29} é como definido anteriormente);
- 20 e adicionalmente R^{113} pode ser selecionado dos seguintes três grupos:
- 7) R^{29} (em que R^{29} é como definido anteriormente);
- 25 8) X^{22} alquila C_{1-4} R^{28} (em que X^{22} e R^{28} são como definidos anteriormente); e
- 9) R^{54} (alquila C_{1-4})_q(X⁹)_rR⁵⁵ (em que q, r, X⁹, R⁵⁴ e R⁵⁵ são como definidos anteriormente);

podem ser preparados pela reação de um composto da fórmula IX:



(em que L^1 , X^1 , R^1 , R^2 , o C do anel, Z, n e s são como definidos aqui) com um composto da fórmula X:



(em que R^{113} é como definido anteriormente) para dar um composto da fórmula I ou um sal deste.

A reação pode ser convenientemente realizada na presença de uma base (como definido aqui no processo (a)) e vantajosamente na presença de um solvente ou diluente inertes (como definido aqui no processo (a)), e em uma temperatura na faixa de, por exemplo 0 a 150°C, convenientemente em cerca de 50°C.

Os processos (a) e (b) são preferidos sobre os processos (c) e (d).

O processo (a) é preferido sobre os processos (b), (c) e (d).

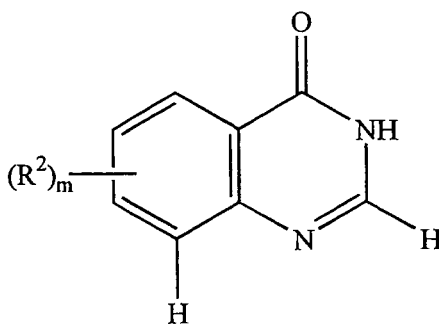
(e) A produção daqueles compostos da fórmula I e seus sais, em que um ou mais dos substituintes de $(R^2)_m$ são representados por $-NR^{127}R^{128}$, onde um (e o outro é hidrogênio) ou tanto R^{127} quanto R^{128} são alquila C_{1-3} , pode ser realizada pela reação dos compostos da fórmula I em que o substituinte $(R^2)_m$ é um grupo amino e um agente de alquilação, preferivelmente na presença de uma base como definido aqui. Tais agentes de alquilação são porções de alquila C_{1-3} que carrega uma porção substituível como definido aqui, tal como haletos de alquila C_{1-3} , por exemplo, cloreto, brometo ou iodeto de alquila C_{1-3} . A reação é preferivelemte realizada na presença de um solvente ou diluente inertes (como definido aqui no processo

(a)) e em uma temperatura na faixa de por exemplo, 10 a 100°C, convenientemente em torno da temperatura ambiente. A produção dos compostos da fórmula I e seus sais em que um ou mais dos substituintes de R^2 é um grupo amino pode ser realizada pela redução de um composto correspondente da fórmula I em que o(s) substituinte(s) na posição(ões) correspondente(s) do grupo de quinazolina é/são grupo(s) nitro. A redução pode ser convenientemente realizada como descrito no processo (i) a seguir. A produção de um composto da fórmula I e seus sais em que o(s) substituinte(s) na(s) posição(ões) correspondente(s) do grupo de quinazolina é/são grupo(s) nitro pode ser realizada pelos processos descritos aqui e a seguir nos processos (de a a d) e (de i a v) usando-se um composto selecionado dos compostos das fórmulas (I a XXII) em que os substituinte(s) na(s) posição(ões) correspondente(s) do grupo de quinazolina é/são grupo(s) nitro.

(f) Os compostos da fórmula I e seus sais em que X^1 é $-SO-$ ou $-SO_2-$ podem ser preparados pela oxidação do composto correspondente em que X^1 é $-S-$ ou $-SO-$ (quando X^1 é $-SO_2-$ é requerido no produto final). As condições de oxidação convencionais e os reagentes para tais reações são bem conhecidos daqueles habilitados na química.

SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIOS

(i) Os compostos da fórmula III e seus sais em que L^1 é halogênio podem ser, por exemplo preparados pela haogenação de um composto da fórmula XI:

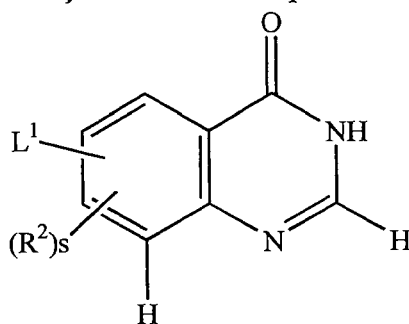


(XI)

em que R^2 e m são como definidos anteriormente).

Os agentes de halogenação convenientes incluem haletos ácidos orgânicos, por exemplo, cloreto de tionila, cloreto de fósforo (III), oxiclreto de fósforo (V) e cloreto de fósforo (V). A reação de halogenação
 5 pode ser realizada na presença de um solvente ou de um diluente inertes, tais como, por exemplo, um solvente halogenado, tal como cloreto de metileno, triclorometano ou tetracloreto de carbono ou um solvente de hidrocarboneto aromático, tal como benzeno ou tolueno, ou a reação pode ser realizada sem a presença de um solvente. A reação é convenientemente realizada em uma
 10 temperatura na faixa de, por exemplo, por exemplo 10 a 150°C, preferivelmente na faixa de 40 a 100°C.

Os compostos da fórmula XI e seus sais podem ser, por exemplo, preparados pela reação de um composto da fórmula XII:

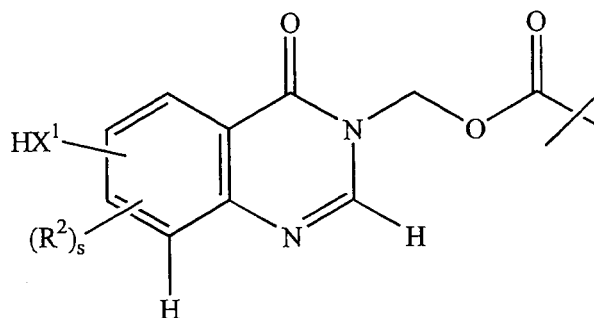


(XII)

(em que R^2 , s e L^1 são como definidos aqui) com um composto da fórmula
 15 VIII como definido aqui. A reação pode ser convenientemente realizada na presença de uma base (como definido aqui no processo (a)) e vantajosamente na presença de um solvente ou diluente inertes (como definido aqui no processo (a)), vantajosamente em uma temperatura na faixa de, por exemplo, 10 a 150°C, convenientemente em torno de 100°C.

20 Os compostos da fórmula XI e seus sais em que pelo menos um R^2 é R^5X^1 e em que X^1 é -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -C(O)-, -C(O)NR⁷-, -SO₂NR⁸- ou -NR¹⁰- (em que R^7 , R^8 e R^{10} cada um representa independentemente hidrogênio, alquila C₁₋₃ ou alcóxi C₁₋₃ alquila C₂₋₃), por

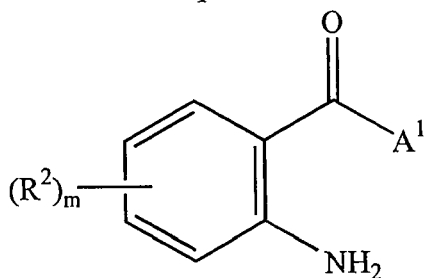
exemplo, também podem ser preparados pela reação de um composto da fórmula XIII:



(XIII)

(em que R^2 e s são como definidos aqui e X^1 é como definido aqui nesta seção) com um composto da fórmula VI como definido aqui. A reação pode ser, por exemplo, realizada como descrito para os processos (b) aqui. O grupo pivaloiloimetila pode ser então clivado pela reação do produto com uma base, tal como, por exemplo, amônia aquosa, trietilamina em água, um hidróxido ou alcóxido de metal alcalino ou de metal alcalino terroso, preferivelmente amônia aquosa, hidróxido de sódio aquoso ou hidróxido de potássio aquoso, em um solvente prótico polar tal como um álcool, por exemplo metanol ou etanol. A reação é convenientemente realizada em uma temperatura na faixa de 20 a 100°C, preferivelmente na faixa de 20 a 50°C.

Os compostos da fórmula XI e seus sais também podem ser preparados pela ciclização de um composto da fórmula XIV:



(XIV)

(em que R^2 e m , são como definidos aqui e A^1 é um grupo hidróxi, alcóxi (preferivelmente alcóxi C_{1-4}) ou grupo amino) por meio do qual forma um composto da fórmula XI ou sal deste. A ciclização pode ser realizada pela reação de um composto da fórmula XIV, onde A^1 é um grupo hidróxi ou

alcóxi, com formamida ou um equivalente deste eficaz para causar a ciclização por meio do qual um composto da fórmula XI ou seu sal é obtido, cloreto de [3-(dimetilamino)-2-azaprop-2-enilideno]-dimetilamônio. A ciclização é convenientemente realizada na presença de formamida como o

5 solvente ou na presença de um solvente ou diluente inertes, tal como um éter, por exemplo, 1,4-dioxano. A ciclização é convenientemente realizada em uma temperatura elevada, preferivelmente na faixa de 80 a 200°C. Os compostos da fórmula XI também podem ser preparados pela ciclização de um composto da fórmula XIV, onde A¹ é um grupo amino, com ácido

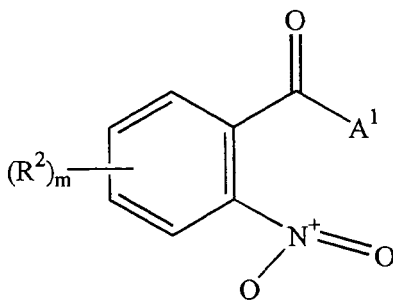
10 fórmico ou um equivalente deste eficaz para causar a ciclização, por meio da qual um composto da fórmula XI ou seu sal é obtido. Os equivalentes do ácido fórmico eficazes para causar a ciclização incluem, por exemplo, por exemplo um tri-alcóxi C₁₋₄ metano, por exemplo trietoximetano e trimetoximetano. A ciclização é convenientemente realizada na presença de

15 uma quantidade catalítica de de um ácido anidro, tal como um ácido sulfônico, por exemplo, ácido p-toluenossulfônico, na presença de um solvente ou diluente inertes, tais como, por exemplo, um solvente halogenado, tal como o cloreto de metileno, triclorometano ou tetracloreto de carbono, um éter, tal como o éter dietílico ou tetraidrofurano ou um

20 solvente de hidrocarboneto aromático, tal como o tolueno. A ciclização é convenientemente é convenientemente realizada em uma temperatura na faixa de, por exemplo 10 a 100°C, preferivelmente na faixa de 20 a 50°C.

Os compostos da fórmula XIV e seus sais podem ser, por exemplo, preparados pela redução do grupo nitro em um composto da

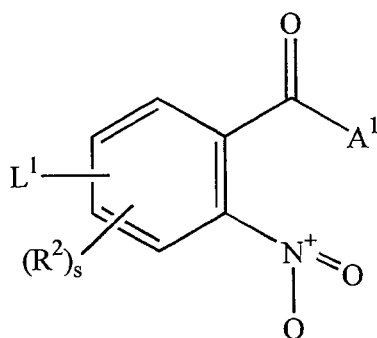
25 fórmula XV:



(XV)

(em que R², m e A¹ são como definidos aqui) para produzir um composto da fórmula XIV como definido aqui. A redução do grupo nitro pode ser convenientemente realizada por qualquer um dos procedimentos conhecidos por uma tal transformação. A redução pode ser realizada, por exemplo, agitando-se uma solução do composto de nitro sob hidrogênio em pressão de 1 a 4 atmosferas na presença de um solvente ou diluente inertes como definido aqui na presença de um metal eficaz para catalizar as reações de hidrogenação, tais como paládio ou platina. Um outro agente de redução é, por exemplo, um metal ativado, tal como ferro ativado (produzido, por exemplo, pela lavagem do pó de ferro com uma solução diluta de um ácido, tal como ácido clorídrico). Assim, por exemplo, a redução pode ser realizada pelo aquecimento do composto de nitro sob hidrogênio em pressão de 2 atmosferas na presença de um metal ativado e um solvente ou diluente, tal como uma mistura de água e álcool, por exemplo, metanol ou etanol, em uma temperatura na faixa de, por exemplo, 50 a 150°C, convenientemente em torno de 70°C.

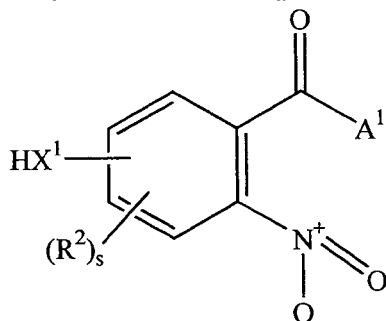
Os compostos da fórmula XV e seus sais podem ser, por exemplo, preparados pela reação de um composto da fórmula XVI:



(XVI)

(em que R^2 , s , L^1 e A^1 são como definidos aqui) com um composto da fórmula VIII como definido aqui para dar um composto da fórmula XV. A reação dos compostos das fórmulas XVI e VIII é convenientemente realizada sob as condições como descritas para o processo (c) aqui.

- 5 Os compostos da fórmula XV e seus sais em que pelo menos um R^2 é R^5X^1 e em que X^1 é -O-, -S-, -SO₂-, -C(O)-, -C(O)NR⁷-, -SO₂NR⁸- ou -NR¹⁰- (em que R^7 , R^8 e R^{10} , cada um representa independentemente hidrogênio, alquila C₁₋₃ ou alcóxi C₁₋₃ alquila C₂₋₃), também podem ser, por exemplo, preparados pela reação de um composto da fórmula XVII:



(XVII)

- 10 (em que R^2 , s e A^1 são como definidos aqui e X^1 é como definido anteriormente nesta seção) com um composto da fórmula VI como definido aqui para produzir um composto da fórmula XV como definido aqui. A reação dos compostos das fórmulas XVII e VI é convenientemente realizada sob as condições como descritas para o processo (b) anteriormente.

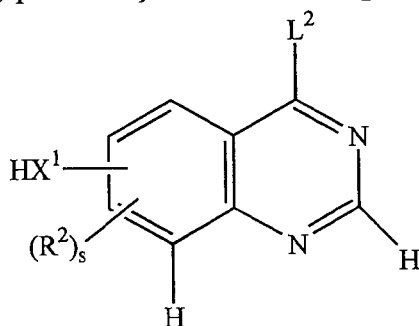
- 15 Os compostos da fórmula III e seus sais em que pelo menos um R^2 é R^5X^1 e em que X^1 é -CH₂- podem ser preparados, por exemplo como descrito acima a partir de um composto da fórmula XV (em que R^2 é -CH₃ ou

XIII (em que HX^1 - é $-CH_3$), pela bromação ou cloração para dar um grupo $-CH_2Br$ ou $-CH_2Cl$ que pode ser então reagido com um composto da fórmula R^5-H sob as condições padrão para tais reações de substituição.

Os compostos da fórmula III e seus sais em que pelo menos um R^2 é R^5X^1 e em que X^1 é uma ligação direta podem ser preparados, por exemplo, como descrito acima a partir de um composto da fórmula XI, em que o grupo R^5 já está presente nos compostos intermediários (por exemplo, em um composto da fórmula XV) usado para preparar o composto da fórmula XI.

Os compostos da fórmula III e seus sais em que pelo menos um R^2 é R^5X^1 e em que X^1 é $-NR^6C(O)-$ ou $-NR^9SO_2-$ podem ser preparados, por exemplo, a partir de um composto da fórmula XIII em que HX^1 - é um grupo- NHR^6 - ou $-NHR^9$ - (preparado, por exemplo, a partir de um grupo amino (depois funcionalizado, se necessário) pela redução de um grupo nitro) que é reagido com um composto de cloreto ácido ou cloreto de sulfonila da fórmula R^5COCl ou R^5SO_2Cl .

Os compostos da fórmula III e seus sais em que pelo menos um R^2 é R^5X^1 e em que X^1 $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR^7-$, $-SO_2NR^8-$ ou $-NR^{10}-$ (em que R^7 , R^8 e R^{10} cada um representa independentemente hidrogênio, alquila C_{1-3} ou alcóxi C_{1-3} alquila C_{2-3}), também podem ser preparados, por exemplo, pela reação de um composto da fórmula XVIII:



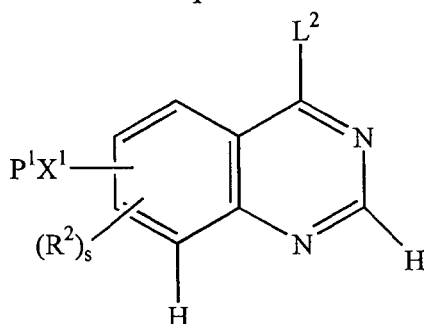
(XVIII)

(em que R^2 e s são como definidos aqui, X^1 é como definido anteriormente nesta seção e L^2 representa uma porção de proteção substituível) com um

composto da fórmula VI como definido aqui, por meio do qual se obtém um composto da fórmula III em que L^1 é representado por L^2 .

Um composto da fórmula XVIII é convenientemente usado em que L^2 representa um grupo fenóxi que pode, se desejado carregar até 5 substituintes, preferivelmente até 2 substituintes, selecionados de halogênio, nitro e ciano. A reação pode ser convenientemente realizada sob condições como descrito para o processo (b) aqui.

Os compostos da fórmula XVIII e seus sais podem ser, por exemplo pela desproteção de um composto da fórmula XIX:



(XIX)

(em que R^2 , s e L^2 são como definidos aqui, P^1 é um grupo de proteção e X^1 é como definido aqui na seção que descreve os compostos da fórmula XVIII). A escolha do grupo de proteção P^1 está dentro do conhecimento padrão de um químico orgânico, por exemplo, aquele incluído nos textos padrão, tais como "Protective Groups in Organic Synthesis" T. W. Greene and R. G. M. Wuts, 2^a Edição. Wiley 1991, incluindo os derivados de N-sulfonila (por exemplo, p-toluenesulfonila), carbamatos (por exemplo, t-butil carbonila), derivados de N-alquila (por exemplo, 2-cloroetila, benzila) e derivados de amino acetal (por exemplo benziloximetila). A remoção de um tal grupo de proteção pode ser realizada por qualquer um dos procedimetnos conhecidos para uma tal transformação, que inclui aquelas condições de reação indicadas nos textos padrão, tais como aqueles indicados aqui ou por um procedimento relacionado. A desproteção pode ser realizada por técnicas bem conhecidas an literatura, por exemplo onde P^1 representa um grupo benzila, a

desproteção pode ser realizada pela hidrólise ou pelo tratamento com o ácido trifluoroacético.

Um composto da fórmula III pode ser, se desejado convertido em um outro composto da fórmula III em que a porção L^2 é diferente. Assim, por exemplo, um composto da fórmula III em que L^2 é outro que não halogênio, por exemplo fenóxi opcionalmente substituído pode ser convertido a um composto da fórmula III em que L^1 é halogênio pela hidrólise de um composto da fórmula III (em que L^1 é outro que não halogênio) para produzir um composto da fórmula XI como definido aqui, seguido pela introdução de haleto ao composto da fórmula XI, assim obtido como definido aqui, para produzir um composto da fórmula III em que L^1 representa halogênio.

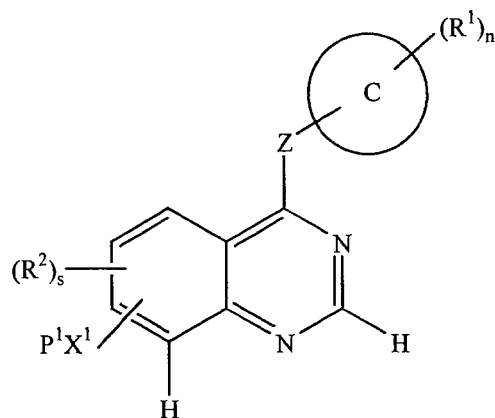
(ii) Os compostos da fórmula IV e seus sais em que o C do anel é uma indolila podem ser preparados por qualquer um dos métodos conhecidos na técnica, tais como, por exemplo, aqueles descritos em

"Indoles Part I", "Indoles Part II", 1972 John Wiley & Sons Ltd and "Indoles Part III" 1979, John Wiley & Sons Ltd, editado por W. J. Houlihan.

Os Exemplos da preparação de indóis são dados nos exemplos a seguir, tais como os exemplos 48, 237, 242, 250 e 291.

Os compostos da fórmula IV e seus sais em que o C do anel é uma quinolinila podem ser preparados por quaisquer métodos conhecidos na técnica, tais como, por exemplo, aqueles descritos em "The Chemistry of Heterocyclic Compounds: Quinolines Parts I, II e III", 1982 (Interscience publications) John Wiley & Sons Ltd, editado por G. Jones, e em "Comprehensive Heterocyclic Chemistry Vol II por A. R. Katritzky", 1984 Pergamon Press, editado por A. J. Boulton e A. McKillop.

(iii) Os compostos da fórmula V como definido aqui e seus sais podem ser feitos pela desproteção do composto da fórmula XX:

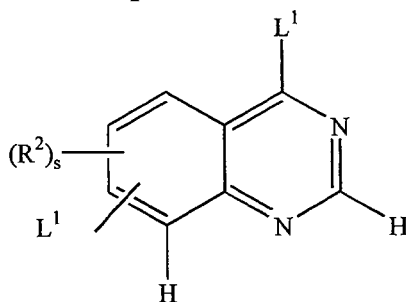


(XX)

(em que o C do anel, Z, R¹, R², P¹, n e s são como definidos aqui e X¹ é como definido aqui na seção que descreve os compostos da fórmula V) por um processo, por exemplo, como descrito no (i) acima.

Os compostos da fórmula XX e seus sais podem ser fabricados pela reação dos compostos das fórmulas XIX e IV como definido aqui, sob as condições descritas em (a) aqui, para dar um composto da fórmula XX ou seu sal.

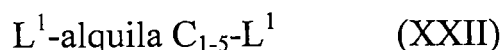
(iv) Os compostos da fórmula VII e seus sais podem ser fabricados pela reação de um composto da fórmula XXI:



(XXI)

(em que R², s e cada L¹ são como definidos aqui e o L¹ na posição 4 e o outro L¹ em uma outra posição no anel de quinazolina podem ser os mesmos ou diferentes) com um composto da fórmula IV como definido aqui, a reação, por exemplo, sendo realizada por um processo descrito em (a) acima.

(v) Os compostos da fórmula IX como definido aqui e seus sais, por exemplo, fabricados pela reação dos compostos da fórmula V como definido aqui com os compostos da fórmula XXII:



(em que L^1 é como definido aqui) para dar os compostos da fórmula IX ou seus sais. A reação pode ser realizada, por exemplo, por um processo como descrito em (b) acima.

(vi) Os compostos intermediários em que X^1 é $-\text{SO}-$ ou $-\text{SO}_2-$ podem ser preparados pela oxidação do composto correspondente em que X^1 é $-\text{S}-$ ou $-\text{SO}-$ (quando X^1 é $-\text{SO}_2-$ é requerido no produto final). As condições de oxidação e reagentes convencionais para tais reações são bem conhecidos dos químicos habilitados.

Quando um sal farmacêuticamente aceitável de um composto da fórmula I é requerido, este pode ser obtido, por exemplo, pela reação do dito composto com, por exemplo, um ácido usando-se um procedimento convencional, o ácido tendo um ânion farmacêuticamente aceitável.

Muitos dos intermediários definidos, por exemplo, aqueles das fórmulas V, VII, IX e XX são novos e estes são fornecidos com uma outra característica da invenção. A preparação destes compostos é como descrito aqui e/ou é por métodos bem conhecidos das pessoas habilitadas na técnica da química orgânica.

A identificação de compostos que inibem potencialmente a atividade da tirosina quinase associada com os receptores de VEGF, tais como Flt e/ou KDR e que inibem a angiogênese e/ou a permeabilidade vascular aumentada é desejável e é o objetivo da presente invenção. Estas propriedades podem ser estimadas, por exemplo, usando-se um ou mais dos procedimentos apresentados abaixo:

(a) Teste de inibição *in vitro* do receptor de tirosina quinase

Este ensaio determina a capacidade de um composto de teste para inibir a atividade de tirosina quinase. O DNA que codifica os domínios citoplásmicos dos receptores VEGF, FGF ou EGF pode ser obtido pela síntese de gene total (Edwards M, International Biotechnology Lab 5(3), 19 a

25, 1987) ou pela clonagem. Estes podem ser então expressados em um sistema de expressão adequado para se obter polipeptídeo com atividade de tirosina quinase. Por exemplo, os domínios citoplásmicos dos receptores VEGF, FGF ou EGF, que foram obtidos pela expressão de proteína recombinante em células de inseto, foram descobertas demonstrar atividade intrínseca de tirosina quinase. No caso do receptor de VEGF Flt (Número de acesso do GenBank X51602), um fragmento de DNA de 1,7 kb que codifica a maioria dos domínio citoplásmicos, começando com metionina 783 e incluindo o códon de terminação, descrito por Shibuya *et al.*, (Oncogene, 1990, 5: 519 a 524), foi isolado do cDNA e clonado em um vetor de *transplacement* de baculovírus (por exemplo, pAcYM1 (ver, The Baculovirus Expression System: A Laboratory Guide, L. A. King e R. D. Possee Chapman and Hall, 1992 ou pAc360 ou pBlueBacHis (disponíveis da Invitrogen Corporation)). Esta construção recombinante foi co-transfectada em células de inseto (por exemplo, *Spodoptera frugiperda* 21 (Sf21)) com DNA viral (por exemplo, Pharmigen BaculoGold) para preparar baculovírus recombinantes. (Os detalhes dos métodos para a montagem de moléculas de DNA recombinante e da preparação e uso de baculovírus recombinantes podem ser encontrados nos textos padrão, por exemplo, Sambrook *et al.*, 1989, Molecular Cloning - A Laboratory Manual, 2^a edição, Cold Spring Harbour Laboratory Press e O'Reilly *et al.*, 1992, Baculovirus Expression Vectors - A Laboratory Manual, W. H. Freeman and Co, New York). Quanto a outras tirosina quinases para o uso em ensaios, fragmentos citoplásmicos começando de metionina 806 (KDR, número de acesso do GenBank L04947), metionina 668 (receptor EGF, número de acesso do GenBank X00588) e metionina 399 (receptor FGF R1, número de acesso do GenBank X51803) podem ser clonados e expressados de uma maneira similar.

Para a expressão da atividade de tirosina quinase cFlt, células Sf21 foram infectadas com vírus recombinante de cFlt de placa pura em uma

multiplicidade de infecção de 3 e colhidas 48 horas mais tarde. As células colhidas foram lavadas com solução salina tamponada com fosfato (PBS) esfriada com gelo (10 mM fosfato de sódio pH 7,4, 138 mM cloreto de sódio, 2,7 mM cloreto de potássio) depois recolocadas em suspensão em HNTG/PMSF esfriado com gelo (2 mM Hepes pH 7,5 150 mM cloreto de sódio, 10% v/v de glicerol, 1% v/v de Triton X100, 1,5 mM cloreto de magnésio, 1 mM etileno glicol - ácido bis(éter β -aminoetílico)N,N,N',N'-tetraacético (EGTA), 1 mM de PMSF (fluoreto de fenilmetilsulfonila); o PMSF é adicionado exatamente antes do uso a partir de uma solução recentemente preparada de 100 mM em metanol) usando-se uma ml de HNTG/PMSF por cada 10 milhões de células. A suspensão foi centrifugada durante 10 minutos a 13.000 RPM a 4°C, o sobrenadante (estoque de enzima) foi removido e armazenado em alíquotas a -70°C. Cada novo lote de enzima de estoque foi titulado no ensaio diluindo-se com diluente de enzima (100 mM Hepes pH 7,4, 0,2 mM ortovanadato de sódio, 0,1% v/v de Triton X100, 0,2 mM de ditioneitol). Para um lote típico, a enzima de estoque é diluída em 1 para 2000 com diluente de enzima e 50 μ l de enzima diluída são usados para cada reservatório de ensaio.

Um estoque da solução de substrato foi preparado a partir de um copolímero aleatório contendo tirosina, por exemplo, Poli(Glu, Ala, Tyr) 6:3:1 (Sigma P3899), armazenado como estoque de 1 mg/ml em PBS a -20°C e diluído em 1 para 500 com PBS para revestir a placa.

No dia anterior ao ensaio 100 μ l de solução de substrato diluída foi dispensada a todos os reservatórios das placas de ensaio (Imunoplasacas de 96 reservatórios Nunc Maxisorp) que foram seladas e deixadas durante a noite a 4°C.

No dia do ensaio, a solução de substrato foi descartada e os reservatórios da placa de ensaio foram lavados uma vez com PBST (PBS contendo 0,05% v/v de Tween 20) e uma vez com 50 mM Hepes pH 7,4.

Os compostos de teste foram diluídos com sulfóxido de dimetila a 10% (DMSO) e 25 µl do composto diluído foram transferidos para os reservatórios nas placas de ensaio lavadas. Os reservatórios de controle “totais” contiveram 10% de DMSO no lugar do composto. Vinte e cinco microlitros de cloreto de manganês (II) a 40 mM contendo 8 µM de adenosina-5'-trifosfato (ATP) foram adicionados a todos os reservatórios de teste exceto aos reservatórios de controle “branco” que contiveram o cloreto de manganês (II) sem o ATP. Para iniciar as reações 50 µl de enzima recentemente diluída foi adicionada a cada reservatório e as placas foram incubadas na temperatura ambiente durante 20 minutos. O líquido foi então descartado e os reservatórios foram lavados duas vezes com PBST. Cem microlitros de anticorpo IgG de camundongo anti-fosfotirosina (Upstate Biotechnology Inc., produto 05-321), diluídos em um para 6000 com PBST contendo 0,5% p/v de albumina de soro bovino (BSA), foram adicionados a cada reservatório e as placas foram incubadas por 1 hora na temperatura ambiente antes de descartar o líquido e lavar os reservatórios duas vezes com PBST. Cem microlitros de anticorpo de cabra ligado a rábano peroxidase (HRP) anti-Ig de camundongo (Amersham, produto NXA 931) diluídos em 1 para 500 com PBST contendo 0,5% p/v de BSA, foram adicionados e as placas foram incubadas por 1 hora na temperatura ambiente antes de descartar o líquido e lavar os reservatórios duas vezes com PBST. Cem microlitros de solução de ácido 2,2'-azino-bis(3-etilbenztiazolino-6-sulfônico) (ABTS), recentemente preparados usando-se um tablete de ABTS de 50 mg (Boehringer 1204 521) em 50 ml de tampão de fosfato-citrato a 50 mM pH 5,0 + perborato de sódio a 0,03%, recentemente preparados (feito com 1 cápsula de tampão de fosfato citrato com perborato de sódio (PCSB) (Sigma P4922) por 100 ml de água destilada), foram adicionados a cada reservatório. As placas foram então incubadas durante 20 a 60 minutos na temperatura ambiente até que o valor da densidade ótica dos reservatórios de

controle “total”, medido a 405 nm usando-se um espectrofotômetro de leitura de placa, foi de aproximadamente 1,0. Os valores de controle “branco” (nenhum ATP) e “total” (nenhum composto) foram usados para determinar a faixa de diluição do composto de teste que deu 50% de inibição da atividade de enzima.

(b) Ensaio de proliferação de HUVEC *in vitro*

Este ensaio determina a capacidade de um composto de teste para inibir a proliferação estimulada pelo fator de crescimento de células endoteliais da veia umbilical humana (HUVEC).

As células HUVEC foram isoladas em MCDB 131 (Gibco BRL) + 7,5% v/v de soro fetal bovino (FCS) e foram plaqueadas (nas passagens de 2 a 8) em MCDB 131 + 2% v/v de FCS + 3 µg/ml de heparina + 1 µg/ml de hidrocortisona a uma concentração de 1000 células/reservatório em placas de 96 reservatórios. Após um mínimo de 4 horas, estas foram dosadas com o fator de crescimento apropriado (isto é, VEGF 3 ng/ml, EGF 3 ng/ml ou b-FGF 0,3 ng/ml) e composto. As culturas foram então incubadas durante 4 dias a 37°C com 7,5% de CO₂. No dia 4 as culturas foram pulsadas com 1 µCi/reservatório de timidina tritiada (Amersham, produto TRA 61) e incubadas durante 4 horas. As células foram colhidas usando-se uma colhedora de placa de 96 reservatórios (Tomtek) e depois ensaiadas quanto a incorporação de trítio com uma contadora de placa Beta. A incorporação de radioatividade nas células, expressada como cpm, foi usada para medir a inibição da proliferação celular estimulada pelo fator de crescimento pelos compostos.

(c) Modelo de doença de tumor sólido *in vivo*

Este teste mede a capacidade dos compostos para inibir o desenvolvimento de tumor sólido.

Xenoenxertos de tumor CaLu-6 foram estabelecidos no flanco de camundongos fêmeas atímicos Swiss *nu/nu*, pela injeção subcutânea de 1

x 10⁶ células de CaLu-6/camundongo em 100 µl de uma solução a 50% (v/v) de Matrigel em meio de cultura isento de soro. Dez dias após o implante celular, os camundongos foram distribuídos em grupos de 8 a 10, de modo a se obter volumes médios de grupo comparáveis. Os tumores foram medidos usando-se calíbres vernier e os volumes foram calculados como: $(l \times w) \times \sqrt[3]{(l \times w) \times (\pi/6)}$, onde l é o diâmetro mais longo e w é o diâmetro perpendicular ao mais longo. Os compostos de teste foram oralmente administrados uma vez ao dia durante um mínimo de 21 dias e os animais de controle receberam diluente de composto. Os tumores foram medidos duas vezes na semana. O nível de inibição de crescimento foi calculado pela comparação do volume médio de tumor do grupo de controle contra o grupo de tratamento usando-se um teste de Student T e/ou um teste da soma em categoria de Mann-Whitney. O efeito inibidor do tratamento com composto foi considerado significativo quando $p < 0,05$.

De acordo com um outro aspecto da invenção, forneceu-se uma composição farmacêutica que compreende um composto da fórmula I como aqui definido ou um sal deste farmaceuticamente aceitável, em associação com um excipiente ou carregador farmaceuticamente aceitáveis.

A composição pode estar em uma forma adequada para a administração oral, por exemplo, como um tablete ou cápsula, para injeção parenteral (incluindo intravenosa, subcutânea, intramuscular, intravascular ou infusão) por exemplo, como uma solução, suspensão ou emulsão estéreis, para a administração tópica, por exemplo, como um unguento ou creme ou para a administração retal, por exemplo, como um supositório. No geral, as composições acima podem ser preparadas de uma maneira convencional usando-se excipientes convencionais.

As composições da presente invenção são vantajosamente apresentadas na forma de dosagem unitária. Os compostos serão normalmente administrados a um animal de sangue quente em uma dose

unitária dentro da faixa de 5 a 5000 mg por metro quadrado de área corpórea do animal, isto é, aproximadamente de 0,1 a 100 mg/kg. Uma dose unitária na faixa de, por exemplo, 1 a 100 mg/kg, preferivelmente de 1 a 50 mg/kg é considerada e esta normalmente fornece uma dose terapeuticamente eficaz.

- 5 Uma forma de dosagem unitária tal como um tablete ou cápsula conterá usualmente, por exemplo, de 1 a 250 mg de ingrediente ativo.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção, é fornecido um composto da fórmula I ou um sal deste farmaceuticamente aceitável, como aqui definido, para o uso em um método de tratamento do

10 corpo humano ou de animal por terapia.

Verificamos que os compostos da presente invenção inibem a atividade de tirosina quinase do receptor de VEGF e são portanto de interesse quanto aos seus efeitos antiangiogênicos e/ou sua capacidade para causar uma redução na permeabilidade vascular.

- 15 Uma outra característica da presente invenção é um composto da fórmula I ou um sal deste farmaceuticamente aceitável para o uso como um medicamento, convenientemente um composto da fórmula I ou um sal deste farmaceuticamente aceitável para o uso como um medicamento para produzir um efeito antiangiogênico e/ou redutor da permeabilidade vascular
- 20 em um animal de sangue quente tal como um ser humano.

Assim, de acordo com um outro aspecto da invenção é fornecido o uso de um composto da fórmula I ou um sal deste farmaceuticamente aceitável na fabricação de um medicamento para o uso na produção de um efeito antiangiogênico e/ou redutor da permeabilidade

25 vascular em um animal de sangue quente tal como um ser humano.

De acordo com uma outra característica da invenção é fornecido um método para produzir um efeito antiangiogênico e/ou redutor da permeabilidade vascular em um animal de sangue quente, tal como um ser humano, em necessidade de tal tratamento que compreende administrar ao

dito animal uma quantidade eficaz de um composto da fórmula I ou um sal deste farmacologicamente aceitável como aqui definido.

5 Como estabelecido acima, o tamanho da dose requerida para o tratamento terapêutico ou profilático de um estado de doença particular será necessariamente variado dependendo do hospedeiro tratado, da via de administração e da gravidade enfermidade que está sendo tratada. Preferivelmente, uma dose diária na faixa de 1 a 50 mg/kg é utilizada. Entretanto, a dose diária será necessariamente variada dependendo do hospedeiro tratado, da via particular de administração e da gravidade
10 enfermidade que está sendo tratada. Consequentemente, a dosagem ótima pode ser determinada pelo clínico que esteja tratando qualquer paciente em particular.

O tratamento antiangiogênico e/ou redutor da permeabilidade vascular aqui definido pode ser aplicado como uma terapia única ou pode
15 envolver, além de um composto da invenção, uma ou mais substâncias e/ou tratamentos outros. Tal tratamento conjunto pode ser obtido por via da administração simultânea, sequencial ou separada dos componentes individuais do tratamento. No campo da oncologia médica é prática normal usar uma combinação de formas diferentes de tratamento para tratar cada
20 paciente com câncer. Em oncologia médica o(s) outro(s) componente(s) de tal tratamento conjunto além do tratamento antiangiogênico e/ou redutor da permeabilidade vascular aqui definido pode(m) ser: cirurgia, radioterapia ou quimioterapia. Tal quimioterapia pode abranger três categorias principais de agente terapêutico:

25 (i) outros agentes antiangiogênicos que trabalham por mecanismos diferentes daqueles aqui definidos (por exemplo, linomida, inibidores da função de integrina $\alpha v \beta 3$, angiostatina, rasoxina, talidomida) e incluindo agentes alvejadores vasculares (por exemplo, fosfato de combretastatina e os agentes danificadores vasculares descritos na Publicação

do Pedido de Patente Internacional Nº WO 99/02166, a divulgação total de tal documento é aqui incorporada por referência (por exemplo, N-acetilcolchicol-O-fosfato));

(ii) agentes citostáticos tais como antioestrogenos (por exemplo, tamoxifen, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, iodoxifeno), progestogenos (por exemplo, acetato de megestrol), inibidores de aromatase (por exemplo, anastrozol, letrozol, vorazol, exemestano) antiprogesteronas, antiandrogenos (por exemplo, flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona), agonistas e antagonistas de LHRH (por exemplo, acetato de goserelina, luprolide), inibidores de testosterona 5 α -diidroreductase (por exemplo, finasteride), agentes anti-invasão (por exemplo, inibidores de metaloproteinase semelhantes a marimastat e inibidores da função do receptor ativador da uroquinase de plasminógeno) e inibidores da função do fator de desenvolvimento (tais fatores de desenvolvimento incluem, por exemplo, o fator de desenvolvimento derivado de plaqueta e o fator de desenvolvimento de hepatócito, tais inibidores incluem anticorpos do fator de desenvolvimento, anticorpos do receptor do fator de desenvolvimento, inibidores da tirosina quinase e inibidores da serina/treonina quinase); e

(iii) medicamentos antiproliferativos/antineoplásticos e suas combinações, como usados na oncologia médica, tais como antimetabólitos (por exemplo, antifolatos como o metotrexato, fluoropirimidinas como a 5-fluorouracila, purina e análogos de adenosina, arabinosídeo de citosina); antibióticos anti-tumor (por exemplo, antraciclinas como a doxorubicina, daunomicina, epirubicina e idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina, mitramicina); derivados de platina (por exemplo, cisplatina, carboplatina); agentes de alquilação (por exemplo, mostarda de nitrogênio, melfalano, cloranbucil, bussulfano, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosouréias, tiotepa); agentes antimitóticos (por exemplo, alcalóides de vinca como a vincristina e taxóides como taxol, taxotere); inibidores de topoisomerase (por exemplo,

epipodofilotoxinas como o etoposídeo e o teniposídeo, amsacrina, topotecano e também irinotecano); também enzimas (por exemplo, asparaginase); e inibidores da timidilato sintase (por exemplo, raltitrexed);

e tipos adicionais de agente quimioterapêutico incluem:

5 (iv) modificadores de resposta biológica (por exemplo, interferon); e

(v) anticorpos (por exemplo, edrecolomab).

Por exemplo, tal tratamento conjunto pode ser obtido por via da administração simultânea, sequencial ou separada de um composto da
10 fórmula I como aqui definido e um agente alvejador vascular descrito na WO 99/02 166, tal como o n-acetilcolchinel-O-fosfato (Exemplo 1 da WO 99/02166).

Como estabelecido acima, os compostos definidos na presente invenção são de interesse quanto aos seus efeitos antiangiogênicos ou
15 redutores da permeabilidade vascular. Supõe-se que os compostos da invenção sejam úteis em uma ampla faixa de estados de doença incluindo o câncer, diabetes, psoríase, artrite reumatóide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatias agudas e crônicas, ateroma, restenose arterial, doenças autoimunes, inflamação aguda, formação excessiva de cicatrizes e
20 adesões, endometriose, sangramento uterino disfuncional e doenças oculares com a proliferação de vasos retiniais. Em particular, espera-se que tais compostos da invenção diminuam vantajosamente o desenvolvimento de tumores sólidos primários e recorrentes, por exemplo, do cólon, da mama, da próstata, pulmões e pele. Mais particularmente, espera-se que tais compostos
25 da invenção inibam o desenvolvimento daqueles tumores sólidos primários e recorrentes que estão associados com o VEGF, especialmente aqueles tumores que são significativamente dependentes do VEGF para o seu desenvolvimento e disseminação, incluindo por exemplo, certos tumores do cólon, da mama, da próstata, do pulmão, da vulva e da pele.

Além do seu uso na medicina terapêutica, os compostos da fórmula I e seus sais farmacologicamente aceitáveis também são úteis como ferramentas farmacológicas no desenvolvimento e padronização de sistemas de teste *in vitro* e *in vivo* para a avaliação dos efeitos de inibidores da
5 atividade de tirosina quinase do receptor de VEGF em animais de laboratório tais como gatos, cães, coelhos, macacos, ratos e camundongos, como parte da pesquisa para novos agentes terapêuticos.

Deve ser entendido que quando o termo “éter” é usado em qualquer lugar deste relatório descritivo, o mesmo refere-se ao éter dietílico.

10 A invenção será agora ilustrada nos seguintes Exemplos não limitantes em que, a menos que de outro modo estabelecido:

(i) as evaporações foram realizadas pela evaporação rotativa a vácuo e os procedimentos de trabalho foram realizados após a remoção dos sólidos residuais tais como agentes de secagem por filtração;

15 (ii) as operações foram realizadas na temperatura ambiente, isto é na faixa de 18 a 25°C e sob uma atmosfera de um gás inerte tal como o argônio;

(iii) a cromatografia de coluna (pelo procedimento cintilante) e a cromatografia líquida de pressão média (MPLC) foram realizadas em
20 sílica Merck Kieselgel (Art. 9385) ou sílica de fase reversa Merck Lichroprep RP-18 (Art. 9303) obtidas da E. Merck, Darmstadt, Alemanha;

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

25 (v) os pontos de fusão não são corrigidos e foram determinados usando-se um aparelho automático de ponto de fusão Mettler SP62, um aparelho de banho de óleo ou um aparelho de chapa quente Koffler.

(vi) as estruturas dos produtos finais da fórmula I foram confirmados pela ressonância nuclear magnética (no geral, de próton) (RNM)

e técnicas espectrais de massa; os valores de mudança química de ressonância magnética de próton foram medidos na escala delta e as multiplicidades de pico são mostradas como segue: s, singlete; d, dubleto; t, tripleto; m, multiplete; br, amplo; q, quarteto, quin, quinteto;

5 (vii) os intermediários não foram, no geral, completamente caracterizados e a pureza foi avaliada pela análise de cromatografia de camada fina (TLC), cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), infravermelho (IR) ou RNM;

(viii) a HPLC foi realizada em 2 condições diferentes:

10 1) em uma coluna TSK Gel super ODS 2 μ M 4,6 mm x 5 cm, eluindo-se com um gradiente de metanol em água (contendo 1% de ácido acético) de 20 a 100% em 5 minutos. Índice de fluxo de 1,4 ml/minuto. Detecção: U.V. a 254 nm e detecções de dispersão de luz;

15 2) em uma coluna TSK Gel super ODS 2 μ M 4,6 mm x 5 cm, eluindo-se com um gradiente de metanol em água (contendo 1% de ácido acético) de 0 a 100% em 7 minutos. Índice de fluxo de 1,4 ml/minuto. Detecção: U.V. a 254 nm e detecções de dispersão de luz.

(ix) éter de petróleo refere-se àquela fração que entra em ebulição entre 40 e 60°C;

20 (x) as seguintes abreviações foram usadas:

DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetila
TFA	ácido trifluoroacético
NMP	1-metil-2-pirrolidinona
25 THF	tetraidrofurano
HMDS	1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano
HPLC RT	tempo de retenção em HPLC
DEAD	azodicarboxilato de dietila
DMA	dimetilacetamida

DMAP 4-dimetilaminopiridina

Exemplo 1

Uma mistura de 4-cloro-6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)-quinazolina (225 mg, 0,67 mmol), carbonato de potássio (106 mg, 0,77 mmol) e 6-hidroxiquinolina (112 mg, 0,77 mmol) em DMF (7,5 ml) foi agitada a 100°C por 5 horas e deixada esfriar até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi tratada com solução aquosa 1M de hidróxido de sódio (40 ml) e agitada em temperatura ambiente por alguns minutos. O sólido bruto foi coletado por filtração e lavado com água. O sólido resultante foi dissolvido em diclorometano (2 ml) e filtrado através do papel de separação de fase. O filtrado foi evaporado sob vácuo e o resíduo foi triturado com éter, coletado por filtração e secado para dar a 6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)-4-(quinolin-6-ilóxi)-quinazolina (163 mg, 55%).

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 1,98 (m, 2H); 2,40 (m, 4H); 2,48 (t, 2H); 3,59 (m, 4H); 4,00 (s, 3H); 4,25 (t, 2H); 7,40 (s, 1H); 7,58 (m, 1H); 7,62 (s, 1H); 7,74 (dd, 1H); 7,92 (d, 1H); 8,10 (d, 1H); 8,38 (d, 1H); 8,55 (s, 1H); 8,92 (m, 1H)

MS (ESI): 447 (MH)⁺

Análise elementar: Encontrado C 65,9 H 5,7 N 12,4

C₂₅H₂₆N₄O₄ 0,5H₂O Requer C 65,9 H 6,0 N 12,3%

O material de partida foi preparado como segue:

Uma mistura de 2-amino-4-benzilóxi-5-metoxibenzamida (10 g, 0,04 mol), (J. Med. Chem. 1977, vol 20, 146-149) e reagent de Gold (7,4 g, 0,05 mol) em dioxano (100 ml) foi agitada e aquecida ao 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 isto foi aquecido por um adicional de 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 deu a 7-benzilóxi-6-

metóxi-3,4-diidroquinazolin-4-ona (8,7 g, 84%).

A 7-benzilóxi-6-metóxi-3,4-diidroquinazolin-4-ona (35 g, 124 mmoles) foi colocada em suspensão em cloreto de tionila (440 ml) e DMF (1,75 ml) e aquecida ao refluxo por 4 horas. O cloreto de tionila foi evaporado sob vácuo e o resíduo submetido à azeotropia três vezes com tolueno. O resíduo foi dissolvido em NMP (250 ml) para dar uma solução de 7-benzilóxi-4-cloro-6-metoxiquinazolina.

Fenol (29,05 g, 309 mmoles) foi dissolvido em NMP (210 ml), hidreto de sódio (11,025 g, 60% de dispersão em óleo mineral) foi adicionado em porções com esfriamento e a mistura foi agitada por 3 horas. A suspensão viscosa foi diluída com NMP (180 ml) e agitada durante a noite. A solução de 7-benzilóxi-4-cloro-6-metoxiquinazolina foi adicionada e a suspensão agitada a 100°C por 2,5 horas. A suspensão foi deixada esfriar até a temperatura ambiente e vertida em água (1,5 l) com agitação vigorosa. O precipitado foi coletado por filtração, lavado com água e secado sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em diclorometano, lavado com salmoura e filtrado através do papel de separação de fase. O filtrado foi evaporado sob vácuo depois triturado com éter para dar a 7-benzilóxi-6-metóxi-4-fenoxiquinazolina (87,8 g, 83%) como um sólido creme claro.

Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 4,09 (s, 3H); 5,34 (s, 2H); 7,42 (m, 12H); 7,68 (s, 1H)

MS (ESI): 359 (MH)⁺

A 7-benzilóxi-6-metóxi-4-fenoxiquinazolina (36,95 g, 105,5 mmoles) foi colocada em suspensão em TFA (420 ml) e aquecida ao refluxo por 3 horas. A mistura de reação foi deixada esfriar e evaporada sob vácuo. O resíduo foi mecanicamente agitado em água depois tornado básico com solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio e agitada durante a noite. A água foi decantada e o sólido colocado em suspensão em acetona. Depois de agitar, o sólido branco foi coletado por filtração, lavado com

acetona e secado para dar a 7-hidróxi-6-metóxi-4-fenoxiquinazolina (26,61 g, 96%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 3,97 (s, 3H); 7,22 (s, 1H); 7,30 (m, 3H); 7,47 (t, 2H); 7,56 (s, 1H); 8,47 (s, 1H); 10,70 (s, 1H)

5 MS (ESI): 269 (MH)⁺

A morfolina (52,2 ml, 600 mmoles) e o 1-bromo-3-cloropropano (30 ml, 300 mmoles) foram dissolvidos em tolueno seco (180 ml) e aquecidos a 70°C por 3 horas. O sólido foi removido por filtração e o filtrado evaporado sob vácuo. O óleo resultante foi decantado a partir do resíduo
10 sólido adicional e o óleo foi destilado a vácuo para produzir o 1-cloro-3-morfolinopropano (37,91 g, 77%) como um óleo.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,85 (m, 2H); 2,30 (t, 4H); 2,38 (t, 2H); 3,53 (t, 4H); 3,65 (t, 2H)

MS (ESI): 164 (MH)⁺

15 A 7-hidróxi-6-metóxi-4-fenoxiquinazolina (25,27 g, 0,1 mol) e o 1-cloro-3-morfolinopropano (18,48 g, 0,11 mol) foram absorvidos em DMF (750 ml) e carbonato de potássio (39,1 g, 0,33 mol) foi adicionado. A suspensão foi aquecida a 90°C por 3 horas depois deixada esfriar. A suspensão foi filtrada e os voláteis foram removidos por evaporação. O
20 resíduo foi triturado com acetato de etila e 6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)-4-fenoxiquinazolina (31,4 g, 84%) foi coletado por filtração como um sólido cristalino amarelo.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,97 (m, 2H); 2,39 (t, 4H); 2,47 (t, 2H); 3,58 (t, 4H); 3,95 (s, 3H); 4,23 (t, 2H); 7,31 (m, 3H); 7,36 (s, 1H); 7,49 (t,
25 2H); 7,55 (s, 1H); 8,52 (s, 1H)

MS (ESI): 396 (MH)⁺

A 6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)-4-fenoxiquinazolina (33,08 g, 84 mmoles) foi dissolvida em ácido clorídrico aquoso 6M (800 ml) e aquecida ao refluxo por 1,5 hora. A mistura de reação foi decantada e

concentrada a 250 ml depois tornada básica (pH 9) com solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio. A camada aquosa foi extraída com diclorometano (4 x 400 ml), a camada orgânica foi separada e filtrada através do papel de separação de fase. O sólido foi triturado com acetato de etila para
 5 dar a 6-metóxi-7-(3-morfolino-propóxi)-3,4-diidroquinazolin-4-ona (23,9 g, 89%) como um sólido branco.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,91 (m, 2H); 2,34 (t, 4H); 2,42 (t, 2H); 3,56 (t, 4H); 3,85 (s, 3H); 4,12 (t, 2H); 7,11 (s, 1H); 7,42 (s, 1H); 7,96 (s, 1H); 12,01 (s, 1H)

10 MS (ESI): 320 (MH^+)

A 6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)-3,4-diidroquinazolin-4-ona (23,9 g, 75 mmoles) foi colocada em suspensão em cloreto de tionila (210 ml) e DMF (1,8 ml) depois aquecida ao refluxo por 1,5 hora. O cloreto de tionila foi removido por evaporação sob vácuo e o resíduo submetido três
 15 vezes à azeotropia com tolueno. O resíduo foi absorvido em água e tornado básico (pH 8) com solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio. A camada aquosa foi extraída com diclorometano (4 x 400 ml), a camada orgânica foi lavada com água e salmoura, depois secada (MgSO_4). Depois da filtração, a camada orgânica foi concentrada sob vácuo para dar um sólido
 20 amarelo que foi triturado com acetato de etila para dar a 4-cloro-6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)quinazolina (17,39 g, 52%) como um sólido creme claro.

Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 2,10 - 2,16 (m, 2H); 2,48 (br s, 4H); 2,57 (t, 2H); 3,73 (t, 4H); 4,05 (s, 3H); 4,29 (t, 2H); 7,36 (s, 1H); 7,39 (s, 1H); 8,86
 25 (s, 1H)

MS-ESI 337 [MH^+]

Exemplo 2

Uma mistura de 4-cloro-6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)-quinazolina (225 mg, 0,67 mmol), (preparada como descrito para o material

de partida no Exemplo 1), carbonato de potássio (106 mg, 0,77 mmol) e 7-hidroxiquinolina (112 mg, 0,77 mmol) em DMF (7,5 ml) foi agitada a 100°C por 5 horas e deixada esfriar até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi tratada com solução aquosa 1M de hidróxido de sódio (40 ml) e agitada em temperatura ambiente por alguns minutos. O sólido bruto foi coletado por filtração lavando-se com água. O sólido resultante foi dissolvido em diclorometano (2 ml) e filtrado através do papel de separação de fase. O filtrado foi evaporado sob vácuo para dar um resíduo sólido que foi triturado com éter, filtrado e secado para dar a 6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)-4-(quinolin-7-ilóxi)quinazolina (116 mg, 39%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,98 (m, 2H); 2,39 (m, 4H); 2,48 (t, 2H); 3,59 (m, 4H); 4,00 (s, 3H); 4,25 (t, 2H); 7,40 (s, 1H); 7,58 (m, 2H); 7,62 (s, 1H); 7,92 (d, 1H); 8,10 (d, 1H); 8,44 (d, 1H); 8,55 (s, 1H); 8,92 (m, 1H)

MS (ESI): 447 (MH^+)

15 Análise elementar: Encontrado C 66,6 H 5,7 N 12,4

$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$ Requer C 66,6 H 5,9 N 12,4%

Exemplo 3

Uma mistura de 4-cloro-6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)-quinazolina (225 mg, 0,67 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 1), carbonato de potássio (106 mg, 0,77 mmol) e 1-naftol (111 mg, 0,77 mmol) em DMF (7,5 ml) foi agitada a 100°C por 5 horas depois deixada esfriar até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi tratada com solução aquosa 1M de hidróxido de sódio (40 ml) e agitada na temperatura ambiente por alguns minutos. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila e os extratos orgânicos foram lavados com água. Os extratos orgânicos foram secados (MgSO_4) e o solvente removido por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna eluindo-se com cloreto de metileno/metanol (95/5) para dar um sólido que foi triturado com éter, filtrado e secado para dar a 6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)-4-(1-

naftilóxi)quinazolina (194 mg, 65%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,98 (m, 2H); 2,39 (m, 4H); 2,48 (t, 2H); 3,59 (m, 4H); 4,00 (s, 3H); 4,26 (t, 2H); 7,40 (s, 1H); 7,48 (m, 2H); 7,58 (m, 2H); 7,74 (s, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,92 (d, 1H); 8,03 (d, 1H); 8,42 (s, 1H)

5 MS (ESI): 446 (MH^+)

Análise elementar: Encontrado C 69,9 H 6,2 N 9,4

$\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$ Requer C 70,1 H 6,1 N 9,4%

Exemplo 4

Uma mistura de 4-cloro-6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)-
 10 quinazolina (225 mg, 0,67 mmol), (preparado como descrito para o material de partida no Exemplo 1), carbonato de potássio (106 mg, 0,77 mmol) e 7-hidróxi-4-metilquinolina (122 mg, 0,77 mmol), (Chem. Berich. 1967, 100, 2077), em DMF (7,5 ml) foi agitada a 100°C por 5 horas depois deixada esfriar até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi tratada com
 15 solução aquosa 1M de hidróxido de sódio (40 ml) e agitada na temperatura ambiente por alguns minutos. O sólido bruto foi coletado por filtração lavando com água. O sólido resultante foi dissolvido em diclorometano (2 ml) e foi filtrado através do papel de separação de fase. O filtrado foi evaporado sob vácuo para dar um resíduo sólido que foi triturado com éter,
 20 filtrado e secado para dar a 6-metóxi-4-(4-metilquinolin-7-ilóxi)-7-(3-morfolinopropóxi)quinazolina (175 mg, 57%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,98 (m, 2H); 2,39 (m, 4H); 2,48 (t, 2H); 2,71 (s, 3H); 3,59 (m, 4H); 4,00 (s, 3H); 4,26 (t, 2H); 7,40 (s, 1H); 7,41 (m, 1H); 7,61 (dd, 1H); 7,62 (s, 1H); 7,90 (d, 1H); 8,20 (d, 1H); 8,52 (s, 1H); 8,78
 25 (d, 1H)

MS (ESI): 461 (MH^+)

Análise elementar: Encontrado C 67,1 H 5,9 N 12,1

$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$ Requer C 67,3 H 6,2 N 12,1%

Exemplo 5

Uma mistura de 4-cloro-7-(3-(1,1-dioxotiomorfolino)-propóxi)-6-metoxiquinazolina (220 mg, 0,57 mmol), carbonato de potássio (106 mg, 0,77 mmol) e 7-hidroxiquinolina (111 mg, 0,76 mmol) em DMF (7,5 ml) foi agitada a 100°C por 5 horas depois deixada esfriar até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi tratada com solução aquosa 1M de hidróxido de sódio (40 ml) e agitada na temperatura ambiente por alguns minutos. O sólido bruto foi coletado por filtração lavando com água. O sólido resultante foi dissolvido em diclorometano (2 ml) e foi filtrado através do papel de separação de fase. O filtrado foi evaporado sob vácuo para dar um resíduo sólido que foi triturado com éter, filtrado e secado para dar a 7-(3-(1,1-dioxotiomorfolino)propóxi)-6-metóxi-4-(quinolin-7-ilóxi)quinazolina (205 mg, 73%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,98 (m, 2H); 2,65 (t, 2H); 2,92 (m, 4H); 3,10 (m, 4H); 4,00 (s, 3H); 4,28 (t, 2H); 7,42 (s, 1H); 7,58 (m, 2H); 7,64 (s, 1H); 7,92 (d, 1H); 8,10 (d, 1H); 8,44 (d, 1H); 8,55 (s, 1H); 8,92 (m, 1H)

MS (ESI): 495 (MH^+)

Análise elementar: Encontrado C 60,0 H 5,0 N 11,1

$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5\text{S} \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$ Requer C 60,2 H 5,4 N 11,2%

O material de partida foi preparado como segue:

A 7-benzilóxi-6-metóxi-3,4-diidroquinazolin-4-ona (20,3 g, 124 mmoles), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 1), foi absorvida em cloreto de tionila (440 ml) e DMF (1,75 ml) depois aquecida ao refluxo por 4 horas. O cloreto de tionila foi evaporado sob vácuo e o resíduo submetido, três vezes, à azeotropia com tolueno para dar a 7-benzilóxi-4-cloro-6-metoxiquinazolina.

Uma mistura de 7-benzilóxi-4-cloro-6-metoxiquinazolina bruta, carbonato de potássio (50 g, 362 mmoles) e 4-cloro-2-fluorofenol (8,8 ml, 83 mmoles) em DMF (500 ml) foi agitada a 100°C por 5 horas depois deixada esfriar até a temperatura ambiente durante a noite. A mistura de

reação foi vertida em água (2 litros) e foi agitada na temperatura ambiente por alguns minutos. O sólido bruto foi coletado por filtração lavando com água. O sólido resultante foi dissolvido em diclorometano e filtrado através de terra diatomácea. O filtrado foi tratado com carvão descolorante, submetido à ebulição por alguns minutos depois filtrado através de terra diatomácea. O filtrado foi filtrado através do papel de separação de fase e depois evaporado sob vácuo para dar um resíduo sólido que foi triturado com éter, filtrado e secado para dar a 7-benzilóxi-4-(4-cloro-2-fluorofenóxi)-6-metóxi-quinazolina (23,2 g, 76%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 3,98 (s, 3H); 5,34 (s, 2H); 7,42 (m, 9H); 7,69 (dd, 1H); 8,55 (s, 1H)
MS (ESI): 411 (MH^+)

A 7-benzilóxi-4-(4-cloro-2-fluorofenóxi)-6-metóxi-quinazolina (1,4 g, 3,4 mmoles) foi colocada em suspensão em TFA (15 ml) e aquecida ao refluxo por 3 horas. A mistura de reação foi deixada esfriar, tolueno foi adicionado e os voláteis foram removido por evaporação sob vácuo. O resíduo foi triturado com éter e depois acetona. O precipitado foi coletado por filtração e secado para dar a 4-(4-cloro-2-fluorofenóxi)-7-hidróxi-6-metoxiquinazolina (21,8 g). Este foi usado sem purificação adicional na etapa seguinte.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 3,97 (s, 3H); 7,22 (s, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,53 (m, 2H); 7,67 (dd, 1H); 8,46 (s, 1H)
MS (ESI): 321 (MH^+)

Uma mistura de 3-amino-1-propanol (650 μl , 8,4 mmoles) e vinil sulfona (1 g, 8,4 mmoles) foi aquecida a 110°C por 45 minutos. A mistura foi deixada esfriar e foi purificada por cromatografia de coluna eluindo-se com cloreto de metileno/metanol (95/5) para dar o 3-(1,1-dioxotiomorfolino)-1-propanol (800 mg, 90%).

Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 1,7 - 1,8 (m, 2H); 2,73 (t, 2H); 3,06 (br s, 8H);

3,25 (s, 1H); 3,78 (t, 2H)

MS - ESI: 194 [MH]⁺

A 4-(4-cloro-2-fluorofenóxi)-7-hidróxi-6-metoxiquinazolina (5,0 g, 15,6 mmoles) foi colocada em suspensão em diclorometano (150 ml) e tributilfosfina (11,1 ml, 44,6 mmoles) foi adicionada seguida por agitação na temperatura ambiente por 30 minutos. A esta mistura foi adicionado 3-(1,1-dioxotiomorfolino)-1-propanol (4,2 g, 21,8 mmoles) seguido pela adição, em porções, de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidino (11,7 g, 46,4 mmoles). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite depois diluída com éter (300 ml) e o precipitado foi removido por filtração. O resíduo foi submetido à cromatografia em sílica eluindo-se com diclorometano e metanol (95/5). As frações relevantes foram combinadas e evaporadas para dar um sólido que foi triturado com acetato de etila, filtrado e secado para dar a 4-(4-cloro-2-fluorofenóxi)-7-(3-(1,1-dioxotiomorfolino)propóxi)-6-metoxiquinazolina (5,4 g, 70%).

Este foi usado sem purificação adicional na etapa seguinte.

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 1,86 (m, 2H); 2,65 (t, 2H); 2,92 (m, 4H); 3,08 (m, 4H); 3,97 (s, 3H); 4,26 (t, 2H); 7,40 (m, 1H); 7,42 (s, 1H); 7,56 (m, 2H); 7,68 (dd, 1H); 8,54 (s, 1H)

MS (ESI): 496 (MH)⁺

Análise elementar: Encontrado C 52,7 H 4,4 N 8,3

C₂₂H₂₃N₃ClFO₅S 0,25H₂O Requer C 52,8 H 4,7 N 8,4%

A 4-(4-cloro-2-fluorofenóxi)-7-(3-(1,1-dioxotiomorfolino)-propóxi)-6-metoxiquinazolina (3,5 g, 7 mmoles) foi dissolvida em ácido clorídrico aquoso 2M (56 ml) e aquecida a 95°C por 2 horas. A mistura de reação esfriada foi tratada com solução sólida de hidrogeno carbonato de sódio para dar uma pasta espessa que foi diluída com água e filtrada. O sólido foi transferido a um frasco e submetido, duas vezes, à azeotropia com tolueno para dar um sólido seco. O sólido foi submetido à cromatografia cintilante em

sílica eluindo-se com diclorometano e metanol (95/5). As frações relevantes foram combinadas e evaporadas para dar a 7-(3-(1,1-dioxotiomorfolino)propóxi)-6-metóxi-3,4-diidro-quinazolin-4-ona (2,26 g, 87%) como um sólido branco.

5 MS (ESI): 368 (MH)⁺

A 7-(3-(1,1-dioxotiomorfolino)propóxi)-6-metóxi-3,4-diidroquinazolin-4-ona (4,2 g, 11,4 mmoles) foi colocada em suspensão em cloreto de tionila (45 ml) e DMF (0,1 ml) depois aquecida ao refluxo por 2,5 horas. O resíduo foi diluído com tolueno, o cloreto de tionila foi evaporado
 10 sob vácuo, o resíduo foi então submetido, três vezes, à azeotropia com tolueno. O resíduo foi absorvido em água e tornado básico (pH 8) com solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio. A camada aquosa foi extraída com diclorometano (x4), a camada orgânica foi lavada com água e salmoura, depois filtrada através do papel de separação de fase. A camada
 15 orgânica foi concentrada sob vácuo para dar um sólido laranja. O sólido foi submetido à cromatografia cintilante em sílica eluindo-se com diclorometano e metanol (95/5). As frações relevantes foram combinadas e evaporadas para dar um sólido que foi triturado com éter depois filtrado e secado para dar a 4-cloro-7-(3-(1,1-dioxotiomorfolino)propóxi)-6-metóxi-quinazolina (2,27 g,
 20 52%).

MS (ESI): 386 (MH)⁺

Exemplo 6

A 6,7-dimetóxi-3,4-diidroquinazolin-4-ona (290 mg, 1,4 mmol) foi colocada em suspensão em cloreto de tionila (5 ml) e DMF (2
 25 gotas) e aquecida ao refluxo por 2 horas. O cloreto de tionila foi evaporado sob vácuo e o resíduo submetido, três vezes, à azeotropia com tolueno para dar a 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina. Uma mistura de 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina bruta, carbonato de potássio (970 mg, 7 mmoles) e 7-hidroxiquinolina (235 mg, 1,62 mmol) em DMF (10 ml) foi agitada a 100°C

por 5 horas e deixada esfriar até a temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi tratada com solução aquosa 1M de hidróxido de sódio e agitada em temperatura ambiente por alguns minutos. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila (x4) e os extratos orgânicos lavados com água e salmoura. Os extratos orgânicos foram secados (MgSO_4), filtrados e o solvente removido sob vácuo. O resíduo foi triturado com acetato de etila e depois recristalizado a partir de acetato de etila quente para dar a 6,7-dimetóxi-4-(quinolin-7-ilóxi)-quinazolina (110 mg, 24%) como um sólido branco.

10 Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 4,00 (s, 3H); 4,00 (s, 3H); 7,40 (s, 1H); 7,59 (m, 3H); 7,92 (d, 1H); 8,08 (d, 1H); 8,42 (d, 1H); 8,55 (s, 1H); 8,92 (dd, 1H)

MS (ESI): 334 (MH^+)

Análise elementar: Encontrado C 68,2 H 4,3 N 12,5

15 $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ Requer C 68,5 H 4,5 N 12,6%

O material de partida foi preparado como segue:

Uma mistura de ácido 4,5-dimetoxiantranílico (19,7 g) e formamida (10 ml) foi agitada e aquecida a 190°C por 5 horas. A mistura foi deixada esfriar até aproximadamente 80°C e água (50 ml) foi adicionada. A
20 mistura foi então deixada em repouso na temperatura ambiente por 3 horas. O precipitado foi coletado por filtração, lavado com água e secado para dar a 6,7-dimetóxi-3,4-diidroquinazolin-4-ona (3,65 g).

Exemplo 7

Uma mistura de (R,S)-4-cloro-6-metóxi-7-((1-metil-piperidin-3-il)metóxi)quinazolina (183 mg, 0,57 mmol), carbonato de potássio (106 mg, 0,77 mmol) e 7-hidroxiquinolina (111 mg, 0,77 mmol) em DMF (7 ml) foi agitada a 100°C por 5 horas e deixada esfriar até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi tratada com solução aquosa 1 M de hidróxido de sódio (30 ml) e agitada por 10 minutos. O sólido bruto foi coletado por

filtração lavando com água. O sólido resultante foi dissolvido em diclorometano (2 ml) e filtrado através do papel de separação de fase. O filtrado foi evaporado sob vácuo para dar um resíduo sólido que foi triturado com éter, filtrado e secado para dar uma mistura escalêmica de 6-metóxi-7-
 5 ((1-metilpiperidin-3-il)metóxi)-4-(quinolin-7-ilóxi)quinazolina (149 mg, 61%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,10 (m, 1H); 1,51 (m, 1H); 1,64 (m, 1H); 1,85 (m, 3H); 2,09 (m, 1H); 2,15 (s, 3H); 2,62 (m, 1H); 2,82 (m, 1H); 3,99 (s, 3H); 4,09 (d, 2H); 7,38 (s, 1H); 7,55 (m, 2H); 7,63 (s, 1H); 7,91 (d, 1H); 8,10
 10 (d, 1H); 8,44 (d, 1H); 8,54 (s, 1H); 8,93 (d, 1H)

MS (ESI): 431 (MH^+)

Análise elementar: Encontrado C 68,7 H 5,7 N 12,8

$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 0,3\text{H}_2\text{O}$ Requer C 68,9 H 6,2 N 12,8%

O material de partida foi preparado como segue:

15 O nipecotato de (R)-etila (5,7 g 365 mmoles), (preparado pela resolução de nipecotato de etil pelo tratamento com ácido L(+)-tartárico como descrito em J. Org. Chem. 1991, (56), 1168), foi dissolvido em solução aquosa de formaldeído a 38,5% (45 ml) e ácido fórmico (90 ml) e a mistura aquecida ao refluxo por 18 horas. A mistura foi deixada esfriar e adicionada,
 20 às gotas, à solução aquosa saturada esfriada de hidrogeno carbonato de sódio. A mistura foi ajustada ao pH 12 pela adição de hidróxido de sódio e a mistura foi extraída com cloreto de metileno. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, secado (MgSO_4) e o solvente removido por evaporação para dar o 1-metilpiperidino-3-carboxilato de (R)-etila (4,51 g, 73%) como um óleo
 25 incolor.

MS - ESI: 172 [MH^+]

Uma solução de 1-metilpiperidino-3-carboxilato de (R)-etila (5,69 g, 33 mmoles) em éter (20 ml) foi adicionada, às gotas, a uma solução agitada de hidreto alumínio de lítio (36,6 ml de uma solução 1M em THF,

36,6 mmoles) em éter (85 ml) esfriado para manter uma temperatura de reação de 20°C. A mistura foi agitada por 1,5 horas em temperatura ambiente e depois água (1,4 ml), solução aquosa de hidróxido de sódio a 15% (1,4 ml) e depois água (4,3 ml) foram adicionados. Os insolúveis foram removidos por
 5 filtração e os voláteis removidos do filtrado por evaporação para dar o (R)-(1-metilpiperidin-3-il)metanol (4,02 g, 94%) como um óleo incolor.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,06 (q, 1H); 1,51 - 1,94 (m, 5H); 2,04 (s, 3H); 2,34 (br s, 1H); 2,62 (m, 1H); 2,78 (d, 1H); 3,49 (m, 1H); 3,59 (m, 1H)
 MS - ESI: 130 $[\text{MH}]^+$

10 A 4-(4-cloro-2-fluorofenóxi)-7-hidróxi-6-metoxiquinazolina (12,1 g, 38 mmoles), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 5), foi colocada em suspensão em diclorometano (375 ml) e tratada com trifenilfosfina (29,6 g, 113 mmoles) depois agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. (1-Metilpiperidin-3-il)metanol (8,25 g, 63,8
 15 mmoles) e (R)-(1-metilpiperidin-3-il)metanol (1,46 g, 11,3 mmol), (CAS 205194-11-2), dando R:S (57,5:42,5 pela HPLC quiral) (9,7 g, 75 mmoles), foram dissolvidos em diclorometano (75 ml) e adicionados à suspensão. Azodicarboxilato de dietila (17,7 ml, 75 mmoles) foi adicionado em porções usando-se uma bomba de seringa e a mistura foi então deixada aquecer até a
 20 temperatura ambiente e agitada durante a noite. O resíduo foi concentrado sob vácuo, depois submetido à cromatografia em sílica eluindo-se com diclorometano seguido por diclorometano/metanol /amônia (93/6/1). As frações relevantes foram combinadas e evaporadas para dar um óleo. O resíduo foi triturado com éter, filtrado e secado para dar a (R,S)-4-(4-cloro-2-
 25 fluorofenóxi)-6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-3-il)metóxi)quinazolina (8,7 g, 53%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,11 (m, 1H); 1,50 (m, 1H); 1,58 - 1,98 (m, 4H); 2,09 (m, 1H); 2,15 (s, 3H); 2,62 (d, 1H); 2,81 (d, 1H); 3,95 (s, 3H); 4,09 (d, 2H); 7,39 (m, 2H); 7,55 (m, 2H); 7,67 (d, 1H); 8,53 (s, 1H)

MS (ESI): 432 (MH)⁺

A (R,S)-4-(4-cloro-2-fluorofenóxi)-6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-3-il)metóxi)quinazolina (8,7 g, 20 mmoles) foi dissolvida em ácido clorídrico aquoso 2M (150 ml) e aquecida ao refluxo por 1,5 hora. A mistura de reação foi concentrada, depois tornada básica (pH 9) com solução aquosa saturada de amônia (0,88). A camada aquosa foi extraída com diclorometano (4 x 400 ml) e os extratos orgânicos filtrados através do papel de separação de fase depois evaporado sob vácuo. O sólido foi triturado com éter para dar a (R,S)-6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-3-il)-metóxi)-3,4-diidroquinazolin-4-ona (4,05 g, 66%) como um sólido branco.

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 1,05 (m, 1H); 1,40 - 1,95 (m, 5H); 2,02 (m, 1H); 2,14 (s, 3H); 2,59 (d, 1H); 2,78 (d, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,95 (d, 2H); 7,09 (s, 1H); 7,42 (s, 1H); 7,95 (s, 1H); 12,00 (s, 1H)

MS (ESI): 304 (MH)⁺

A (R,S)-6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-3-il)metóxi)-3,4-diidroquinazolin-4-ona (2,72 g, 8,9 mmoles) foi colocada em suspensão em cloreto de tionila (90 ml) e DMF (0,5 ml) e aquecida ao refluxo por 45 minutos. O cloreto de tionila foi evaporado sob vácuo e o resíduo submetido, três vezes, à azeotropia com tolueno. O resíduo foi absorvido em água e tornado básico (pH 8) com solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (4 x 400 ml). Os extratos orgânicos foram lavados com solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio, água e salmoura, depois secados (MgSO₄). Depois da filtração, os extratos orgânicos foram concentrados sob vácuo, depois secados durante a noite a 40°C sob vácuo para dar a (R,S)-4-cloro-6-metóxi-7-((1-metil-piperidin-3-il)metóxi)quinazolina (2,62 g, 91%) como um sólido.

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 1,10 (m, 1H); 1,42 - 1,96 (m, 5H); 2,09 (m, 1H); 2,15 (s, 3H); 2,60 (d, 1H); 2,80 (d, 1H); 3,98 (s, 3H); 4,10 (d, 2H); 7,35 (s, 1H); 7,42 (s, 1H); 8,84 (s, 1H)

MS (ESI): 322 (MH)⁺

Exemplo 8

A (R,S)-6-Metóxi-7-((1-metilpiperidin-3-il)metóxi)-4-(quinolin-7-ilóxi)quinazolina, (preparada como descrito no Exemplo 7), foi submetida à cromatografia em Chiral CEL OD (250 mm x 4,6 mm), (marca registrada de Daicel Chemical Industries Ltd), em isoexano/etanol/trietilamina/TFA (80/20/0,5/0,25). As frações relevantes para os enântiômeros *S* (RT 12,55) e *R* (RT 15,88) foram, cada uma, combinadas separadamente e trabalhada como segue.

A solução foi evaporada sob vácuo para dar um líquido. Este foi tratado com solução aquosa 5M de hidróxido de sódio (15 ml) e extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos foram lavados com água depois salmoura e filtrado através do papel de separação de fase. O filtrado foi evaporado para dar a (S)-6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-3-il)-metóxi)-4-(quinolin-7-ilóxi)quinazolina (50 mg). O mesmo método foi usado para dar a (R)-6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-3-il)metóxi)-4-(quinolin-7-ilóxi)quinazolina (71 mg).

Exemplo 9

Uma suspensão de 4-cloro-6-metóxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)-propóxi)quinazolina (0,13 g, 0,4 mmol), 5-hidróxi-2-metilindol (74 mg, 0,5 mmol) e carbonato de potássio (83 mg, 0,6 mmol) em DMF (1,5 ml) foi agitada a 100°C por 2 horas. Depois de esfriar até a temperatura ambiente, água (20 ml) foi adicionada. O precipitado foi coletado por filtração, lavado com água e secado sob vácuo a 60°C para dar a 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(3-(pirrolidin-1-il)propóxi)quinazolina (80 mg, 46%).

Espectro de ¹H RMN: (DMSOd₆, CF₃CO₂D) 1,9 - 2,0 (m, 2H); 2,05 - 2,2 (m, 2H); 2,25 - 2,4 (m, 2H); 2,43 (s, 3H); 3,05 - 3,2 (m, 2H); 3,35 - 3,5 (m, 2H); 3,65 - 3,75 (m, 2H); 4,12 (s, 3H); 4,35 - 4,5 (t, 2H); 7,0 (dd, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,42 (d, 1H); 7,6 (s, 1H); 7,85 (s, 1H); 9,15 (s, 1H)

MS (ESI): 433 (MH)⁺

O material de partida foi preparado como segue:

Uma mistura de ácido 4-hidróxi-3-metoxibenzóico (8,4 g, 50 mmoles), cloreto de 3-(pirrolidin-1-il)propila (14,75 g, 0,1 mol), (J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 2272), carbonato de potássio (13,8 g, 0,1 mol) e iodeto de potássio (1,66 g, 10 mmoles) em DMF (150 ml) foi agitada e aquecida a 100°C por 3 horas. A mistura foi deixada esfriar e os insolúveis foram removidos por filtração e os voláteis foram removidos do filtrado por evaporação. O resíduo foi dissolvido em etanol (75 ml), hidróxido de sódio aquoso 2M (75 ml) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 90°C por 2 horas. A mistura foi concentrada por evaporação, acidificada com ácido clorídrico concentrado, lavada com éter e depois submetida à purificação em uma coluna de resina Diaion HP20SS (marca registrada de Mitsubishi), eluindo-se com água e depois com um gradiente de metanol (de 0 a 25%) em ácido clorídrico diluído (pH 2,2). O metanol foi removido por evaporação e o resíduo aquoso foi secado por congelamento para dar o cloridreto do ácido 3-metóxi-4-(3-(pirrolidin-1-il)propóxi)benzóico (12,2 g, 77%).

Espectro de ¹H RMN: (DMSOd₆, CF₃CO₂D) 2,2 (m, 2H); 3,15 (t, 2H); 3,3 (t, 2H); 3,5 (d, 2H); 3,7 (t, 2H); 3,82 (s, 3H); 4,05 (d, 2H); 4,15 (t, 2H); 7,07 (d, 1H); 7,48 (s, 1H); 7,59 (d, 1H)

MS - EI: 279 [M]⁺

Ácido nítrico fumegante (2,4 ml, 57,9 mmoles) foi lentamente adicionado a 0°C a uma solução de cloridreto do ácido 3-metóxi-4-(3-(pirrolidin-1-il)propóxi)benzóico (12,13 g, 38,17 mmoles) em TFA (40 ml). O banho de esfriamento foi removido e a mistura de reação agitada na temperatura ambiente por 1 hora. O TFA foi removido por evaporação e gelo/água foram adicionados ao resíduo e o solvente removido por evaporação. O resíduo sólido foi dissolvido em ácido clorídrico diluído (pH 2,2), vertido em uma coluna de resina HP20SS Diaion (marca registrada de

Mitsubishi) e eluído com metanol (gradiente de 0 a 50%) em água. A concentração das frações por evaporação deu um precipitado que foi coletado por filtração e secado sob vácuo em pentóxido de fósforo para dar o cloridreto do ácido 5-metóxi-2-nitro-4-(3-(pirrolidin-1-il)propóxi)benzóico (12,1 g, 90%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6 , TFA) 1,8 - 1,9 (m, 2H); 2,0 - 2,1 (m, 2H); 2,1 - 2,2 (m, 2H); 3,0 - 3,1 (m, 2H); 3,3 (t, 2H); 3,6 - 3,7 (m, 2H); 3,95 (s, 3H); 4,25 (t, 2H); 7,35 (s, 1H); 7,62 (s, 1H)

Uma solução de cloridreto do ácido 5-metóxi-2-nitro-4-(3-(pirrolidin-1-il)propóxi)benzóico (9,63 g, 24 mmoles) em cloreto de tionila (20 ml) e DMF (50 μl) foi aquecida a 45°C por 1,5 hora. O excesso de cloreto de tionila foi removido por evaporação e submetendo-se à azeotropia com tolueno (x2). O sólido resultante foi colocado em suspensão em THF (250 ml) e cloreto de metileno (100 ml) e amônia foi borbulhada através da mistura por 30 minutos e a mistura agitada por um adicional de 1,5 hora em temperatura ambiente. Os voláteis foram removidos por evaporação, o resíduo foi dissolvido em água e aplicado a uma coluna de resina HP20SS Diaion (marca registrada de Mitsubishi) e eluída com água/metanol (de 100/0 a 95/5). O solvente foi removido por evaporação a partir das frações contendo produto e o resíduo foi dissolvido em um mínimo de metanol e a solução foi diluída com éter. O precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com éter e secado sob vácuo para dar a 5-metóxi-2-nitro-4-(3-(pirrolidin-1-il)-propóxi)benzamida (7,23 g, 73%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6 , $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) 1,85 - 1,95 (m, 2H); 2 - 2,1 (m, 2H); 2,15 - 2,25 (m, 2H); 3,0 - 3,1 (m, 2H); 3,31 (t, 2H); 3,62 (t, 2H); 3,93 (s, 3H); 4,2 (t, 2H); 7,16 (s, 1H); 7,60 (s, 1H)

MS - EI: 323 $[\text{M}]^+$

O ácido clorídrico concentrado (5 ml) foi adicionado a uma suspensão de 5-metóxi-2-nitro-4-(3-(pirrolidin-1-il)propóxi)benzamida (1,5

g, 4,64 mmoles) em metanol (20 ml) e a mistura foi aquecida a 50°C para dar uma solução. Pó de ferro (1,3 g, 23,2 mmoles) foi adicionado em porções e a mistura de reação foi então aquecida ao refluxo por 1 hora. A mistura foi deixada esfriar, os insolúveis foram removidos por filtração através de terra diatomácea e os voláteis foram removidos do filtrado por evaporação. O resíduo foi purificado em uma coluna de resina HP20SS Diaion (marca registrada da Mitsubishi), eluindo-se com água e depois com ácido clorídrico diluído (pH 2). As frações contendo produto foram concentradas por evaporação e o precipitado resultante foi coletado por filtração e secado sob vácuo em pentóxido de fósforo para dar o cloridreto de 2-amino-5-metóxi-4-(3-(pirrolidin-1-il)propóxi)-benzamida (1,44 g, 85%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6 , $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) 1,9 (br s, 2H); 2,05 (br s, 2H); 2,2 (br s, 2H); 3,05 (br s, 2H); 3,3 (t, 2H); 3,61 (br s, 2H); 3,8 (s, 3H); 4,11 (t, 2H); 7,05 (s, 1H); 7,53 (s, 1H)

MS - EI: 293 $[\text{M}]^+$

Uma mistura de cloridreto de 2-amino-5-metóxi-4-(3-(pirrolidin-1-il)propóxi)benzamida (5,92 g, 16,2 mmoles) e reagente de Gold (3,5 g, 21,4 mmoles) em dioxano (50 ml) foi aquecida ao refluxo por 5 horas. O ácido acético (0,7 ml) e o acetato de sódio (1,33 g) foram adicionados à mistura de reação que foi aquecida ao refluxo por um adicional de 5 horas. A mistura foi deixada esfriar e os voláteis foram removidos por evaporação. O resíduo foi dissolvido em água, ajustado ao pH 8 com solução aquosa 2M de hidróxido de sódio e purificado em uma coluna de resina HP20SS Diaion (marca registrada da Mitsubishi) eluindo-se com metanol (gradiente de 0 a 50%) em água. As frações que contêm produto foram concentradas por evaporação e depois secadas por congelamento para dar a 4-hidróxi-6-metóxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)-propóxi)quinazolina (4,55 g, 83%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6 , $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) 1,9 (m, 2H); 2,0 - 2,1 (m, 2H); 2,2 - 2,3 (m, 2H); 3,05 (m, 2H); 3,34 (t, 2H); 3,6 - 3,7 (br s, 2H); 3,94 (s, 3H);

4,27 (t, 2H); 7,31 (s, 1H); 7,55 (s, 1H); 9,02 (s, 1H)

Uma mistura de 4-hidróxi-6-metóxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)-propóxi)quinazolina (1,7 g, 5 mmoles) e cloreto de tionila (25 ml) contendo DMF (0,2 ml) foi aquecida ao refluxo por 3 horas. O excesso de cloreto de tionila foi removido por evaporação e submetendo-se à azeotropia com tolueno (x2). O resíduo foi colocado em suspensão em éter e solução aquosa a 10% de hidrogeno carbonato de sódio foi adicionada à mistura. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄) e o solvente removido por evaporação para dar a 4-cloro-6-metóxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)propóxi)quinazolina (1,94 g, quantitativo).

Espectro de ¹H RMN: (CDCl₃) 1,8 (br s, 4H); 2,17 (m, 2H); 2,6 (br s, 4H); 2,7 (t, 2H); 4,05 (s, 3H); 4,3 (t, 2H); 7,35 (s, 1H); 7,38 (s, 1H); 8,86 (s, 1H)

MS - ESI: 322 [MH]⁺

Exemplo 10

Uma suspensão de 4-cloro-6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)metóxi)quinazolina (74 mg, 0,23 mmol), carbonato de potássio (48 mg, 0,35 mmol) e 7-hidroxiquinolina (40,6 mg, 0,28 mmol) em DMF (1,5 ml) foi aquecida a 100°C durante 3 horas. Depois de esfriar, a mistura foi agitada durante 10 horas em temperatura ambiente e depois durante a noite a 5°C. Depois da diluição com cloreto de metileno (5 ml), a mistura foi vertida em uma coluna de sílica e foi eluída com um gradiente crescente de metanol/cloreto de metileno (10/90, 20/80) seguido por amônia/metanol (5%) em cloreto de metileno (25/75) para dar, depois da remoção dos voláteis por evaporação e secagem sob vácuo, a 6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)metóxi)-4-(quinolin-7-ilóxi)-quinazolina (82 mg, 88%).

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 1,3 - 1,5 (m, 2H); 1,75 - 1,9 (m, 3H); 1,9 - 2,05 (m, 2H); 2,12 (s, 3H); 2,8 - 2,9 (d, 2H); 4,5 (s, 3H); 4,1 (d, 2H); 7,4 (s, 1H); 7,6 (dd, 1H); 7,62 (dd, 1H)

MS (ESI): 431 [MH]⁺

O material de partida foi preparado como segue:

A uma solução de 4-piperidinocarboxilato de etila (30 g, 0,19 mol) em acetato de etila (150 ml), esfriada a 5°C foi adicionada às gotas uma solução de dicarbonato de di-terc-butila (41,7 g, 0,19 mol) em acetato de etila (75 ml) enquanto se mantém a temperatura na faixa de 0 a 5°C. Depois de agitar por 48 horas na temperatura ambiente, a mistura foi vertida em água (300 ml). A camada orgânica foi separada, sucessivamente lavada com água (200 ml), ácido clorídrico aquoso 0,1M (200 ml), hidrogeno carbonato de sódio saturado (200 ml) e salmoura (200 ml), secada (MgSO₄) e evaporada para dar o 4-(1-terc-butilóxi-carbonilpiperidino)carboxilato de etila (48 g, 98%).

Espectro de ¹H RMN: (CDCl₃) 1,25 (t, 3H); 1,45 (s, 9H); 1,55 - 1,70 (m, 2H); 1,8 - 2,0 (d, 2H); 2,35 - 2,5 (m, 1H); 2,7 - 2,95 (t, 2H); 3,9 - 4,1 (br s, 2H); 4,15 (q, 2H)

A uma solução do 4-(1-terc-butiloxycarbonilpiperidino)-carboxilato de etila (48 g, 0,19 mol) em THF seco (180 ml), esfriada a 0°C foi adicionada às gotas uma solução de hidreto alumínio de lítio 1M em THF (133 ml, 0,133 mol). Depois de agitar a 0°C por 2 horas, água (30 ml) foi adicionada seguida por hidróxido de sódio 2M (10 ml). O precipitado foi filtrado através de terra diatomácea e lavado com acetato de etila. O filtrado foi lavado com água, salmoura, secado (MgSO₄) e evaporado para dar a 4-hidroximetil-1-terc-butiloxycarbonilpiperidina (36,3 g, 89%).

Espectro de ¹H RMN: (CDCl₃) 1,05 - 1,2 (m, 2H); 1,35 - 1,55 (m, 10H); 1,6 - 1,8 (m, 2H); 2,6 - 2,8 (t, 2H); 3,4 - 3,6 (t, 2H); 4,0 - 4,2 (br s, 2H)

MS (EI): 215 [M.]⁺

A uma solução de 4-hidroximetil-1-terc-butiloxycarbonilpiperidina (52,5 g, 0,244 mol) em éter terc-butil metílico (525 ml) foi adicionado 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (42,4 g, 0,378 mol). Depois de agitar durante 15 minutos na temperatura ambiente, a mistura foi esfriada a

5°C e uma solução de cloreto de tolueno sulfonila (62,8 g, 0,33 mmol) em éter terc-butil metílico (525 ml) foi adicionado às gotas durante 2 horas enquanto mantém a temperatura a 0°C. Depois de agitar durante 1 hora na temperatura ambiente, éter de petróleo (1 litro) foi adicionado. O precipitado
 5 foi removido por filtração. O filtrado foi evaporado para dar um sólido. O sólido foi dissolvido em éter e lavado sucessivamente com ácido clorídrico aquoso 0,5M (2 x 500 ml), água, hidrogeno carbonato de sódio saturado e salmoura, secado (MgSO₄) e evaporado para dar a 4-(4-metilfenilsulfoniloximetil)-1-terc-butiloxycarbonil-piperidina (76,7 g, 85%).

10 Espectro de ¹H RMN: (CDCl₃) 1,0 - 1,2 (m, 2H); 1,45 (s, 9H); 1,65 (d, 2H); 1,75 - 1,9 (m, 2H); 2,45 (s, 3H); 2,55 - 2,75 (m, 2H); 3,85 (d, 1H); 4,0 - 4,2 (br s, 2H); 7,35 (d, 2H); 7,8 (d, 2H)
 MS (ESI): 392 [MNa]⁺

A uma suspensão de 3-metóxi-4-hidroxibenzoato de etila
 15 (19,6 g, 0,1 mol) e carbonato de potássio (28 g, 0,2 mol) em DMF seca (200 ml) foi adicionada a 4-(4-metilfenilsulfoniloximetil)-1-tert-butilóxi-carbonilpiperidina (40 g, 0,11 mol). Depois de agitar a 95°C por 2,5 horas, a mistura foi esfriada até a temperatura ambiente e dividida entre água e acetato de etila/éter. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, secada
 20 (MgSO₄) e evaporada. O óleo resultante foi cristalizado a partir do éter de petróleo e a suspensão foi armazenada durante a noite (a 5°C). O sólido foi coletado por filtração, lavado com éter de petróleo e secado sob vácuo para dar o 3-metóxi-4-(1-terc-butiloxycarbonilpiperidin-4-ilmetóxi)benzoato de etila (35 g, 89%).

25 p. f. de 81 a 83°C

Espectro de ¹H RMN: (CDCl₃) 1,2 - 1,35 (m, 2H); 1,4 (t, 3H); 1,48 (s, 9H); 1,8 - 1,9 (d, 2H); 2,0 - 2,15 (m, 2H); 2,75 (t, 2H); 3,9 (d, 2H); 3,95 (s, 3H); 4,05 - 4,25 (br s, 2H); 4,35 (q, 2H); 6,85 (d, 1H); 7,55 (s, 1H); 7,65 (d, 1H)
 MS (ESI): 416 [MNa]⁺

Análise elementar: Encontrado C 63,4 H 8,0 N 3,5

$C_{21}H_{31}NO_6 \cdot 0,3H_2O$ Requer C 63,2 H 8,0 N 3,5%

A uma solução de 3-metóxi-4-(1-terc-butiloxycarbonil-piperidin-4il-metóxi)benzoato de etila (35 g, 89 mmoles) em ácido fórmico (35 ml) foi adicionado formaldeído (12M, 37% em água, 35 ml, 420 mmoles). Depois de agitar a 95°C por 3 horas, os voláteis foram removidos por evaporação. O resíduo foi dissolvido em cloreto de metileno e cloreto de hidrogênio 3M em éter (40 ml, 120 mmoles) foi adicionado. Depois da diluição com éter, a mistura foi triturada até que um sólido foi formado. O sólido foi coletado por filtração, lavado com éter e secado sob vácuo durante a noite a 50°C para dar o 3-metóxi-4-(1-metilpiperidin-4-ilmetóxi)benzoato de etila (30,6 g, quant.).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO d_6) 1,29 (t, 3H); 1,5 - 1,7 (m, 2H); 1,95 (d, 2H); 2,0 - 2,15 (br s, 1H); 2,72 (s, 3H); 2,9 - 3,1 (m, 2H); 3,35 - 3,5 (br s, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,9 - 4,05 (br s, 2H); 4,3 (q, 2H); 7,1 (d, 1H); 7,48 (s, 1H); 7,6 (d, 1H)

MS (ESI): 308 [MH] $^+$

Uma solução de 3-metóxi-4-(1-metilpiperidin-4-ilmetóxi)-benzoato de etila (30,6 g, 89 mmoles) em cloreto de metileno (75 ml) foi esfriada de 0 a 5°C. O TFA (37,5 ml) foi adicionado seguido pela adição às gotas durante 15 minutos de uma solução de ácido nítrico 24M fumegante (7,42 ml, 178 mmoles) em cloreto de metileno (15 ml). Depois da conclusão da adição, a solução foi deixada aquecer e agitada na temperatura ambiente por 2 horas. Os voláteis foram removidos sob vácuo e o resíduo foi dissolvido em cloreto de metileno (50 ml). A solução foi esfriada de 0 a 5°C e éter foi adicionado. O precipitado foi coletado por filtração e secado sob vácuo a 50°C. O sólido foi dissolvido em cloreto de metileno (500 ml) e cloreto de hidrogênio 3M em éter (30 ml) foi adicionado seguido por éter (500 ml). O sólido foi coletado por filtração e secado sob vácuo a 50°C para

dar o 3-metóxi-4-(1-metilpiperidin-4-ilmetóxi)-6-nitrobenzoato de etila (28,4 g, 82%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,3 (t, 3H); 1,45 - 1,65 (m, 2H); 1,75 - 2,1 (m, 3H); 2,75 (s, 3H); 2,9 - 3,05 (m, 2H); 3,4 - 3,5 (d, 2H); 3,95 (s, 3H); 4,05 (d, 2H); 4,3 (q, 2H); 7,32 (s, 1H); 7,66 (s, 1H)

MS (ESI): 353 $[\text{MH}]^+$

Uma suspensão de 3-metóxi-4-(1-metilpiperidin-4-il-metóxi)-6-nitrobenzoato de etila (3,89 g, 10 mmoles) em metanol (80 ml) contendo platina em carbono ativado a 10% (50% de umidade) (389 mg) foi hidrogenada em pressão de 1,8 atmosferas até que a entrada de hidrogênio cessou. A mistura foi filtrada e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em água (30 ml) e ajustado ao pH 10 com uma solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio. A mistura foi diluída com acetato de etila/éter (1/1) e a camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi ainda extraída com acetato de etila/éter e as camadas orgânicas foram combinadas. As camadas orgânicas foram lavadas com água, salmoura, secadas (MgSO_4), filtradas e evaporadas. O sólido resultante foi triturado em uma mistura de éter/éter de petróleo, filtrado, lavado com éter de petróleo e secado sob vácuo a 60°C para dar o 6-amino-3-metóxi-4-(1-metilpiperidin-4-ilmetóxi)benzoato de etila (2,58 g, 80%).

p. f. de 111 a 112°C

Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 1,35 (t, 3H); 1,4 - 1,5 (m, 2H); 1,85 (m, 3H); 1,95 (t, 2H); 2,29 (s, 3H); 2,9 (d, 2H); 3,8 (s, 3H); 3,85 (d, 2H); 4,3 (q, 2H); 5,55 (br s, 2H); 6,13 (s, 1H); 7,33 (s, 1H)

MS (ESI): 323 $[\text{MH}]^+$

Análise elementar: Encontrado C 62,8 H 8,5 N 8,3

$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$ Requer C 62,6 H 8,2 N 8,6%

Uma solução de 6-amino-3-metóxi-4-(1-metilpiperidin-4-il-metóxi)benzoato de etila (16,1 g, 50 mmoles) em 2-metoxietanol (160 ml)

contendo acetato de formamidina (5,2 g, 50 mmoles) foi aquecida a 115°C por 2 horas. O acetato de formamidina (10,4 g, 100 mmoles) foi adicionado em porções a cada 30 minutos durante 4 horas. O aquecimento foi prolongado por 30 minutos depois da última adição. Depois de esfriar, os voláteis foram removidos sob vácuo. O sólido foi dissolvido em etanol (100 ml) e cloreto de metileno (50 ml). O precipitado foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado a um volume final de 100 ml. A suspensão foi esfriada a 5°C e o sólido foi coletado por filtração, lavado com etanol frio seguido por éter e secado sob vácuo durante a noite a 60°C para dar a 6-metóxi-7-((1-metil-piperidin-4-il)metóxi)-3,4-diidroquinazolin-4-ona (12,7 g, 70%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,25 - 1,4 (m, 2H); 1,75 (d, 2H); 1,9 (t, 1H); 1,9 (s, 3H); 2,16 (s, 2H); 2,8 (d, 2H); 3,9 (s, 3H); 4,0 (d, 2H); 7,11 (s, 1H); 7,44 (s, 1H); 7,97 (s, 1H)

MS (ESI): 304 $[\text{MH}]^+$

Uma solução de 6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)metóxi)-3,4-diidroquinazolin-4-ona (2,8 g, 9,24 mmoles) em cloreto de tionila (28 ml) contendo DMF (280 μl) foi submetida ao refluxo a 85°C por 1 hora. Depois de esfriar, os voláteis foram removidos por evaporação. O precipitado foi triturado com éter, filtrado, lavado com éter e secado sob vácuo. O sólido foi dissolvido em cloreto de metileno e hidrogeno carbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado. A camada orgânica foi separada, lavada com água, salmoura, secada (MgSO_4) e evaporada para dar a 4-cloro-6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)metóxi)quinazolina (2,9 g, 98%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,3 - 1,5 (m, 2H); 1,75 - 1,9 (m, 3H); 2,0 (t, 1H); 2,25 (s, 3H); 2,85 (d, 2H); 4,02 (s, 3H); 4,12 (d, 2H); 7,41 (s, 1H); 7,46 (s, 1H); 8,9 (t, 1H)

MS (ESI): 322 $[\text{MH}]^+$

Exemplo 11

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito para o Exemplo 9, a 4-cloro-6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)metóxi)-quinazolina (0,13 g, 0,4 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 10), foi reagida com 5-hidróxi-2-metilindol (74 mg, 0,5 mol) para dar a 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-((1-metil-piperidin-4-il)metóxi)quinazolina (137 mg, 79%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,3 - 1,45 (m, 2H); 1,7 - 1,95 (m, 5H); 2,15 (s, 3H); 2,4 (s, 3H); 2,8 (d, 2H); 3,98 (s, 3H); 4,05 (d, 2H); 6,14 (s, 1H); 6,88 (d, 1H); 7,29 (s, 1H); 7,32 (d, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,6 (s, 1H); 8,45 (s, 1H)

MS (ESI): 433 $[\text{MH}]^+$

Exemplo 12

A uma solução de 4-cloro-6-metóxi-7-((1-(2-metilsulfoniletil)piperidin-4-il)metóxi)quinazolina (115 mg, 0,28 mmol) e 7-hidróxi-quinolína (50 mg, 0,33 mmol) em DMF (1,5 ml) foi adicionado carbonato de potássio (60 mg, 0,42 mmol). A mistura foi agitada por 2 horas a 100°C. Depois de esfriar, e da remoção dos voláteis por evaporação, o resíduo foi dividido entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, secada (MgSO_4) e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna eluindo-se com acetato de etila/cloreto de metileno/metanol (1/1/0 seguido por 40/50/10 e 0/9/1). Depois da remoção dos voláteis por evaporação, o resíduo foi triturado com pentano, filtrado e secado sob vácuo para dar a 6-metóxi-7-((1-(2-metilsulfoniletil)piperidin-4-il)-metóxi)-4-(quinolin-7-ilóxi)quinazolina (110 mg, 76%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,3 - 1,45 (m, 2H); 1,75 - 1,9 (m, 3H); 2,05 (t, 2H); 2,72 (t, 2H); 2,95 (d, 2H); 3,05 (s, 3H); 3,35 - 3,45 (m, 2H); 4,00 (s, 3H); 4,1 (d, 2H); 7,41 (s, 1H); 7,57 (dd, 1H); 7,62 (dd, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,93 (s, 1H); 8,12 (d, 1H); 8,45 (d, 1H); 8,55 (s, 1H); 8,95 (d, 1H)

MS (ESI): 523 $[\text{MH}]^+$

Análise elementar: Encontrado C 61,3 H 6,0 N 10,6

$C_{27}H_{30}N_4O_5S \cdot 0,4H_2O$ Requer C 61,2 H 5,9 N 10,6%

O material de partida foi preparado como segue:

Hidreto de sódio (1,44 g de uma suspensão em óleo mineral a 60%, 36 mmoles) foi adicionado em porções durante 20 minutos a uma
 5 solução de 7-benzilóxi-6-metóxi-3,4-diidroquinazolin-4-ona (8,46 g, 30 mmoles), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 1), em DMF (70 ml) e a mistura foi agitada por 1,5 hora. O pivalato de clorometila (5,65 g, 37,5 mmoles) foi adicionado às gotas e a mistura agitada por 2 horas na temperatura ambiente. A mistura foi diluída com acetato de
 10 etila (100 ml) e vertida em gelo/água (400 ml) e ácido clorídrico 2M (4 ml). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa extraída com acetato de etila, os extratos combinados foram lavados com salmoura, secados ($MgSO_4$) e o solvente removido por evaporação. O resíduo foi triturado com uma mistura de éter e éter de petróleo, o sólido foi coletado por filtração e secado
 15 sob vácuo para dar a 7-benzilóxi-6-metóxi-3-((pivaloilóxi)metil)-3,4-diidroquinazolin-4-ona (10 g, 84%).

Espectro de ^1H RMN: ($DMSO-d_6$) 1,11 (s, 9H); 3,89 (s, 3H); 5,3 (s, 2H); 5,9 (s, 2H); 7,27 (s, 1H); 7,35 (m, 1H); 7,47 (t, 2H); 7,49 (d, 2H); 7,51 (s, 1H); 8,34 (s, 1H)

20 Uma mistura de 7-benzilóxi-6-metóxi-3-((pivaloilóxi)-metil)-3,4-diidroquinazolin-4-ona (7 g, 17,7 mmoles) e catalisador de paládio em carvão vegetal a 10% (700 mg) em acetato de etila (250 ml), DMF (50 ml), metanol (50 ml) e ácido acético (0,7 ml) foi agitada sob hidrogênio em pressão atmosférica por 40 minutos. O catalisador foi removido por filtração
 25 e o solvente removido do filtrado por evaporação. O resíduo foi triturado com éter, coletado por filtração e secado sob vácuo para dar a 7-hidróxi-6-metóxi-3-((pivaloilóxi)metil)-3,4-diidro-quinazolin-4-ona (4,36 g, 80%).

Espectro de ^1H RMN: ($DMSO-d_6$) 1,1 (s, 9H); 3,89 (s, 3H); 5,89 (s, 2H); 7,0 (s, 1H); 7,48 (s, 1H); 8,5 (s, 1H)

Uma suspensão de 7-hidróxi-6-metóxi-3-((pivaloilóxi)-metil)-3,4-diidroquinazolin-4-ona (6,12 g, 20 mmoles), carbonato de potássio (5,52 g, 40 mmoles) em DMF (60 ml) foi agitada na temperatura ambiente por 30 minutos. A 4-(4metilfenilsulfoniloximetil)-1-terc-butiloxycarbonilpiperidina
 5 (8,86 g, 24 mmoles), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 10), foi adicionada e a mistura foi agitada a 100°C durante 2 horas. Depois de esfriar, a mistura foi vertida em água/gelo (400 ml, 1/l) contendo ácido clorídrico 2M (10 ml). O precipitado foi coletado por filtração, lavado com água e secado sob vácuo em pentóxido de fósforo. O sólido foi triturado
 10 em uma mistura de éter/pentano (1/1), coletado por filtração e secado para dar a 6-metóxi-3-((pivaloilóxi)metil)-7-((1-terc-butiloxycarbonil-piperidin-4-il)metóxi)-3,4-diidroquinazolin-4-ona (7,9 g, 78,5%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,1 (s, 9H); 1,1 - 1,3 (m, 2H); 1,42 (s, 9H); 1,73 (d, 2H); 1,93 - 2,1 (br s, 1H); 2,65 - 2,9 (br s, 2H); 3,9 (s, 3H); 3,9 - 4,1
 15 (m, 4H); 5,9 (s, 2H); 7,2 (s, 1H); 7,5 (s, 1H); 8,35 (s, 1H)
 MS (ESI): 526 $[\text{MNa}]^+$

Uma solução de 6-metóxi-3-((pivaloilóxi)metil)-7-((1-terc-butiloxycarbonilpiperidin-4-il)metóxi)-3,4-diidroquinazolin-4-ona (7,9 g, 16 mmoles) em cloreto de metileno (80 ml) contendo cloreto de hidrogênio
 20 5,5M em isopropanol (80 ml) foi agitada por 1 hora em temperatura ambiente. Éter foi adicionado e o sólido foi coletado por filtração, lavado com éter e secado sob vácuo a 60°C para dar o cloridreto de 6-metóxi-7-((piperidin-4-il)metóxi)-3-((pivaloilóxi)metil)-3,4-diidroquinazolin-4-ona (6,9 g, 100%).

25 Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6 , $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) 1,15 (s, 9H); 1,5 - 1,7 (m, 2H); 2,0 (d, 2H); 2,2 - 2,3 (br s, 1H); 3,0 (t, 2H); 3,4 (d, 2H); 3,94 (s, 3H); 4,15 (d, 2H); 5,97 (s, 2H); 7,3 (s, 1H); 7,6 (s, 1H); 8,65 (s, 1H)
 MS (ESI): 404 $[\text{MH}]^+$

A uma solução de cloridreto de 6-metóxi-7-((piperidin-4-il)-

metóxi)-3-((pivaloilóxi)metil)-3,4-diidroquinazolin-4-ona (0,88 g, 2 mmoles) e trietilamina (0,3 ml, 2,1 mmoles) em metanol (10 ml) e cloreto de metileno (10 ml) foi adicionado carbonato de potássio (280 mg, 2 mmoles) e metil vinil sulfona (0,4 ml, 2,1 mmoles). Depois de agitar por 2 horas na
 5 temperatura ambiente, os voláteis foram removidos sob vácuo. O resíduo foi dividido entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada (MgSO_4) e evaporada para dar a 6-metóxi-7-((1-(2-metilsulfoniletil)piperidin-4-il)metóxi)-3-((pivaloilóxi)metil)-3,4-diidroquinazolin-4-ona (0,55 g, 54%).

10 Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,09 (s, 9H); 1,25 - 1,4 (m, 2H); 1,7 - 1,9 (m, 3H); 2,0 (t, 2H); 2,7 (t, 2H); 2,95 (d, 2H); 3,02 (s, 3H); 3,25 - 3,45 (m, 2H); 3,9 (s, 3H); 4,0 (d, 2H); 5,9 (s, 2H); 7,15 (s, 1H); 7,49 (s, 1H); 8,35 (s, 1H)

MS (ESI): 510 $[\text{MH}]^+$.

15 A uma suspensão de 6-metóxi-7-((1-(2-metilsulfoniletil)-piperidin-4-il)metóxi)-3-((pivaloilóxi)metil)-3,4-diidroquinazolin-4-ona (90 mg, 0,18 mmol) em metanol (3 ml) foi adicionado hidróxido de sódio aquoso 2M (180 μl , 0,35 mmol). Depois de agitar por 2 horas em temperatura ambiente, a mistura foi ajustada ao pH 10 com ácido clorídrico 2M. Os
 20 voláteis foram removidos sob vácuo e o resíduo foi colocado em suspensão em água, filtrado, lavado com água seguida por éter e secado sob vácuo a 60°C para dar a 6-metóxi-7-((1-(2-metil-sulfoniletil)piperidin-4-il)metóxi)-3,4-diidroquinazolin-4-ona (55 mg, 79%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,2 - 1,4 (m, 2H); 1,7 - 1,85 (m, 3H); 2,0 (t, 2H); 2,7 (t, 2H); 2,9 (d, 2H); 3,02 (s, 3H); 3,3 - 3,5 (m, 2H); 3,9 (s, 3H); 4,0 (d, 2H); 7,11 (s, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,97 (s, 1H)

MS (ESI): 396 $[\text{MH}]^+$

Uma solução de 6-metóxi-7-((1-(2-metilsulfoniletil)-piperidin-4-il)metóxi)-3,4-diidroquinazolin-4-ona (335 mg, 0,85 mmol) em cloreto de

tionila (5 ml) contendo DMF (50 μ l) foi submetida ao refluxo por 1 hora. Depois de esfriar, os voláteis foram removidos sob vácuo e o resíduo foi triturado com éter e filtrado. O sólido foi colocado em suspensão em cloreto de metileno e hidrogeno carbonato de sódio foi adicionado. A camada
 5 orgânica foi lavada com água, salmoura, secada (MgSO_4) e evaporada. O resíduo foi triturado com éter, filtrado e secado sob vácuo para dar a 4-cloro-6-metóxi-7-((1-(2-metilsulfoniletil)-piperidin-4-ilmetóxi)quinazolina (335 mg, 95%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,25 - 1,45 (m, 2H); 1,75 - 1,90 (m, 3H);
 10 2,0 (t, 2H); 2,7 (t, 2H); 2,92 (d, 2H); 3,03 (s, 3H); 3,2 - 3,35 (m, 2H); 4,0 (s, 3H); 4,1 (d, 2H); 7,40 (s, 1H); 7,45 (s, 1H); 8,9 (s, 1 H)

MS (ESI): 414 $[\text{MH}]^+$

Exemplo 13

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito para o
 15 Exemplo 10, a 4-cloro-6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)metóxi)-quinazolina (130 mg, 0,4 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 10), foi reagida com a 4-metil-7-hidróxi-quinolina (80 mg, 0,5 mol), (Chem. Ber. 1967, 100, 2077), para dar a 6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)metóxi)-4-(4-metilquinolin-7-ilóxi)-quinazolina (160 mg,
 20 90%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,3 - 1,5 (m, 2H); 1,7 - 1,95 (m, 3H); 1,9 (t, 2H); 2,17 (s, 3H); 2,74 (s, 3H); 2,8 (d, 2H); 4,07 (s, 3H); 4,1 (d, 2H); 7,4 (m, 2H); 7,65 (dd, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,9 (s, 1H); 8,21 (d, 1H); 8,54 (s, 1H); 8,78 (d, 1H)

25 MS (ESI): 445 $[\text{MH}]^+$

Exemplo 14

Uma solução de 4-cloro-6-metóxi-7-((1-(2-metilsulfoniletil)piperidin-4-il)metóxi)quinazolina (115 mg, 0,28 mmol), (preparado como descrito para o material de partida no Exemplo 12), 5-hidróxi-2-metilindol

(50 mg, 0,33 mmol) e carbonato de potássio (60 mg, 0,42 mmol) em DMF (1,5 ml) foi agitada a 100°C por 2 horas. Depois de esfriar, a mistura foi dividida entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, secada (MgSO₄) e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia eluindo-se com acetato de etila/cloreto de metileno (1/1) seguido por metanol/acetato de etila/cloreto de metileno (1/4/5 e 1/0/9) para dar a 6-metóxi-4-(2-metil-indol-5-ilóxi)-7-((1-(2-metilsulfonietil)piperidin-4-il)metóxi)-quinazolina (60 mg, 41%).

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 1,3 - 1,45 (m, 2H); 1,75 - 1,92 (m, 3H); 2,02 (t, 2H); 2,4 (s, 3H); 2,7 (t, 2H); 2,95 (d, 2H); 3,05 (s, 3H); 4,0 (s, 3H); 4,05 (d, 2H); 6,15 (s, 1H); 6,85 (dd, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,3 (d, 1H); 7,38 (s, 1H); 7,6 (s, 1H); 8,45 (s, 1H)

MS (ESI): 525 [MH]⁺

Análise elementar: Encontrado C 60,7 H 6,2 N 10,5

C₂₇H₃₂O₅S 0,5H₂O Requer C 60,8 H 6,2 N 10,5%

Exemplo 15

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito para o Exemplo 9, a 4-cloro-6-metóxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)propóxi)-quinazolina (0,13 g, 0,4 mol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 9), foi reagida com a 7-hidróxi-4-metilquinolina (80 mg, 0,5 mol), (Chem. Berich. 1967, 100, 2077), para dar a 6-metóxi-4-(4-metilquinolin-7-ilóxi)-7-(3-(pirrolidin-1-il)propóxi)quinazolina (155 mg, 87%).

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 1,7 (br s, 4H); 2,05 (m, 2H); 2,5 (br s, 4H); 2,6 (t, 2H); 2,75 (s, 3H); 4,02 (s, 3H); 4,3 (t, 2H); 7,41 (s, 1H); 7,45 (d, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,95 (s, 1H); 8,25 (d, 1H); 8,55 (s, 1H); 8,8 (d, 1H)

MS (ESI): 445 [MH]⁺

Exemplo 16

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito para o Exemplo 9, a 4-cloro-6-metóxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)propóxi)-quinazolina

(0,13 g, 0,4 mol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 9), foi reagida com o 2,2,4-trimetil-1,2-diidro-quinolin-6-ol (95 mg, 0,5 mmol), (IZV. ACAD. NAVK. SSSR. Ser. Khim. 1981, 9, 2008), para dar a 6-metóxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)propóxi)-4-(2,2,4-trimetil-1,2-diidroquinolin-6-ilóxi)quinazolina (90 mg, 47%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,23 (s, 6H); 1,7 (br s, 4H); 1,85 (s, 3H); 2,0 (m, 2H); 2,45 (br s, 4H); 2,57 (t, 2H); 3,95 (s, 3H); 4,25 (t, 2H); 5,35 (s, 1H); 5,9 (s, 1H); 6,5 (d, 1H); 6,8 (dd, 1H); 6,85 (s, 1H); 7,32 (s, 1H); 7,52 (s, 1H); 8,5 (s, 1H)

MS (ESI): 475 $[\text{MH}]^+$

Exemplo 17

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito para o Exemplo 9, a 4-cloro-6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)metóxi)-quinazolina (0,13 g, 0,4 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 10), foi reagida com o 2,2,4-trimetil-1,2-diidro-quinolin-6-ol (95 mg, 0,5 mmol), (IZV. ACAD. NAVK. SSSR. Ser. Khim. 1981, 9, 2008), para dar a 6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)-metóxi)-4-(2,2,4-trimetil-1,2-diidroquinolin-6-ilóxi)quinazolina (140 mg, 74%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,15 (s, 6H); 1,3 - 1,45 (m, 2H); 1,7 - 2,0 (m, 8H); 2,16 (s, 3H); 2,65 - 2,85 (d, 2H); 4,0 (s, 3H); 4,05 (d, 2H); 5,35 (s, 1H); 5,9 (s, 1H); 6,5 (d, 1H); 6,80 (d, 1H); 6,82 (s, 1H); 7,33 (s, 1H); 7,5 (s, 1H); 8,52 (s, 1H)

MS (ESI): 475 $[\text{MH}]^+$

Exemplo 18

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito para o Exemplo 9, a 4-cloro-6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)metóxi)-quinazolina (0,13 g, 0,4 mol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 10), foi reagida com a 2,4-dimetil-7-hidróxi-quinolina (87 mg, 0,5 mmol), (Chem. Berichte, 1903, 36, 4016), para dar a 4-(2,4-dimetilquinolin-

7-ilóxi)-6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)-metóxi)quinazolina (61 mg, 33%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,3 - 1,5 (m, 2H); 1,7 - 1,95 (m, 5H); 2,2 (s, 3H); 2,65 (s, 3H); 2,7 (s, 3H); 2,75 - 2,9 (br d, 2H); 4,05 (s, 3H); 4,1 (d, 2H);
 5 7,3 (s, 1H); 7,4 (s, 1H); 7,52 (d, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,8 (s, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,55 (s, 1H)

MS (ESI): 459 $[\text{MH}]^+$

Exemplo 19

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito para o
 10 Exemplo 9, a 4-cloro-6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)metóxi)-quinazolina (0,13 g, 0,4 mol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 10), foi reagida com a 6-hidróxi-2H-4H-1,4-benz-oxazin-3-ona (83 mg, 0,5 mol), (J. Chem. Soc. C, 1971, 2696), para dar a 6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)metóxi)-4-(3-oxo-2H-4H-1,4-benz-oxazin-6-
 15 ilóxi)quinazolina (158 mg, 88%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,25 - 1,45 (m, 2H); 1,8 (d, 2H); 1,7 - 1,9 (m, 1H); 1,9 (t, 2H); 2,2 (s, 3H); 2,8 (d, 2H); 3,97 (s, 3H); 4,05 (d, 2H); 4,65 (s, 2H); 6,8 (s, 1H); 6,85 (d, 1H); 7,05 (d, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,52 (s, 1H); 8,55 (s, 1H)

20 MS (ESI): 451 $[\text{MH}]^+$

Exemplo 20

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito para o
 Exemplo 9, a 4-cloro-6-metóxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)propóxi)-quinazolina (0,13 g, 0,4 mol), (preparada como descrito para o material de partida no
 25 Exemplo 9), foi reagida com a 6-hidróxi-2H-4H-1,4-benz-oxazin-3-ona (83 mg, 0,5 mol), (J. Chem. Soc. C, 1971, 2696), para dar a 6-metóxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)propóxi)-4-(3-oxo-2H-4H-1,4-benzoxazin-6-ilóxi)quinazolina (170 mg, 94%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6 , $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) 1,8 - 2,0 (m, 2H); 2,0 - 2,15 (m,

2H); 2,2 - 2,35 (m, 2H); 3,0 - 3,2 (m, 2H); 3,4 (t, 2H); 3,6 - 3,75 (m, 2H); 4,05 (s, 3H); 4,35 (t, 2H); 4,65 (s, 2H); 6,85 (s, 1H); 6,9 (d, 1H); 7,1 (d, 1H); 7,5 (s, 1H); 7,7 (s, 1H); 8,9 (s, 1H)

MS (ESI): 451 [MH]⁺

5 Exemplo 21

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito para o Exemplo 10, a 4-cloro-6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)metóxi)-quinazolina (74 mg, 0,23 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 10), foi reagida com a 6-hidróxi-quinolina (41 mg, 0,28 mol) para dar a 6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)metóxi)-4-(quinolin-6-ilóxi)quinazolina (89 mg, 94%).

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 1,3 - 1,5 (m, 2H); 1,8 (d, 2H); 1,9 (t, 2H); 1,8 - 1,9 (m, 1H); 2,2 (s, 3H); 2,82 (d, 2H); 4,02 (s, 3H); 4,1 (d, 2H); 7,4 (s, 1H); 7,6 (dd, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,95 (s, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,4 (d, 1H); 8,55 (s, 1H); 8,95 (d, 1H)

MS (ESI): 431 [MH]⁺

Exemplo 22

À 4-cloro-6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)quinazolina (250 mg, 0,74 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 1), em suspensão em DMF (4 ml) foram adicionados, sucessivamente, 4-cloro-7-hidroxiquinolina (133 mg, 0,74 mmol) e carbonato de potássio (153 mg, 1 mmol) e a mistura de reação aquecida a 100°C. Mais 4-cloro-7-hidroxiquinolina (27 mg, 0,15 mmol) foi adicionada depois de uma hora e o aquecimento continuou por um adicional de 30 minutos. O produto precipitou no esfriamento até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com água, o produto foi coletado por filtração e lavado com mais água. O sólido seco foi triturado com éter e filtrado para dar a 4-(4-cloroquinolin-7-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)quinazolina (166 mg, 47%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6 , $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) 2,3 (m, 2H); 3,2 (m, 2H); 3,4 (m, 2H); 3,5 (m, 2H); 3,7 (m, 2H); 4,0 (m, 2H); 4,1 (s, 3H); 4,4 (m, 2H); 7,55 (s, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,90 (dd, 1H); 7,95 (d, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,45 (d, 1H); 8,80 (s, 1H); 9,05 (d, 1H)

5 MS - ESI: 481 $[\text{MH}]^+$

Análise elementar: Encontrado C 61,8 H 5,1 N 11,5

$\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_4$ Requer C 62,4 H 5,2 N 11,7%

O material de partida foi preparado como segue:

10 Uma solução de 7-benzilóxi-4-cloroquinolina (17 g, 56 mmoles), (Konishi *et al.* WO 96/11187), em TFA (170 ml) foi aquecida ao refluxo por 2 horas. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi triturado com éter, filtrado e lavado com éter. O sólido foi colocado em suspensão em uma solução aquosa de hidrogeno carbonato de sódio (5,5 g, 65 mmoles em 200 ml de água) e agitada em temperatura ambiente por 30

15 minutos. O sólido foi coletado por filtração, lavado com água e secado durante a noite sob vácuo e em pentóxido de fósforo para dar a 4-cloro-7-hidroxiquinolina (9,85 g, 98%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 7,37 (s, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,62 (d, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,8 (d, 1H)

20 MS - EI: m/z 179 $[\text{M.}]^+$

Exemplo 23

Uma solução de 4-cloro-6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)-metóxi)quinazolina (74 mg, 0,23 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 10), e 2-hidroxinaftaleno (40 mg, 0,28 mmol)

25 em DMF (1,5 ml) contendo carbonato de potássio (48 mg, 0,35 mmol) foi agitada a 100°C por 3,5 horas. Depois de esfriar, cloreto de metileno (4,5 ml) foi adicionado e a mistura foi vertida em uma coluna de sílica (SiO_2 Isolute[®]) e eluída, sucessivamente, com cloreto de metileno, cloreto de metileno/metanol (9/1), cloreto de metileno/metanol/amônia 3M em metanol

(75/20/5). As frações contendo o produto foram evaporadas sob vácuo. Os resíduos foram triturados com éter, filtrados e secados sob vácuo para dar a 6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)metóxi)-4-(2-naftilóxi)quinazolina (80 mg, 83%).

5 MS - ESI: 430 [MH]⁺

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 1,35 - 1,45 (m, 2H), 1,8 (d, 2H), 2,0 (t, 1H), 2,2 (s, 3H), 2,85 (d, 2H), 3,3 - 3,4 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,1 (d, 2H), 7,4 (s, 1H), 7,5 (dd, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 8,1 (d, 1H), 8,55 (s, 1H)

10 Exemplo 24

Uma solução de 4-cloro-6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)-quinazolina (74 mg, 0,23 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 1), e 3,4-(metilenodióxi)anilina (53 mg, 0,24 mmol) em uma solução de isopropanol (3,5 ml) contendo cloreto de hidrogênio 5,5M em isopropanol (42 µl) foi aquecida por 3 horas. Depois de esfriar até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi esfriada a 0°C e mantida nesta temperatura durante a noite. O precipitado foi coletado por filtração, lavado com acetato de etila e secado sob vácuo para dar a 4-(1,3-benzodioxol-5-ilamino)-6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)quinazolina (82 mg, 76%).

20 MS - ESI: 439 [MH]⁺

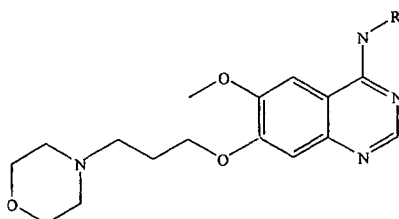
Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 2,3 - 2,4 (m, 2H), 3,05 - 3,2 (m, 2H), 3,25 - 3,35 (m, 2H), 3,5 (d, 2H), 3,82 (t, 2H), 4,0 (d, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,32 (t, 2H), 6,1 (s, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,1 (dd, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,8 (s, 1H)

25 Exemplos 25 a 29

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no Exemplo 24, a 4-cloro-6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)quinazolina, (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 1), foi usada na síntese dos compostos descritos na Tabela I a seguir, como detalhados nas

notas de a) até e) da Tabela I.

TABELA I



Exemplo nº	Peso (mg)	Rend. (%)	MS-ESI (MH) ⁺	Nota	R
25	104	90	435,1	a	1- <i>H</i> -indazol-6-ila
26	102	89	435,1	b	1- <i>H</i> -indazol-5-ila
27	99	84	452	c	1,3-benzotiazol-6-ila
28	108	91	466	d	2-metil-1,3-benzotiazol-5-ila
29	102	95	435,1	e	2,3-diidro-1 <i>H</i> -inden-5-ila

Notas

5 a) A 4-cloro-6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)quinazolina (74 mg) foi reagida com o 6-aminoindazol (32 mg) para dar a 4-(1-*H*-indazol-6-il-amino)-6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)quinazolina.

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 2,3 - 2,4 (m, 2H), 3,05 - 3,2 (m, 2H), 3,2 - 3,3 (m, 2H), 3,52 (d, 2H), 3,85 (t, 2H), 4,0 (d, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,32 (t, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,85 (s, 1H)

b) A 4-cloro-6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)quinazolina (74 mg) foi reagida com o 5-aminoindazol (32 mg) para dar a 4-(1-*H*-indazol-5-il-amino)-6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)quinazolina.

15 Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 2,3 - 2,4 (m, 2H), 3,05 - 3,2 (m, 2H), 3,25 - 3,3 (m, 2H), 3,45 - 3,55 (m, 2H), 3,8 - 3,9 (m, 2H), 3,9 - 4,02 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,32 (t, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,75 (s, 1H)

20 c) A 4-cloro-6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)quinazolina (74 mg) foi reagida com o 6-aminotiazol (36 mg) para dar a 4-(1,3-benzotiazol-6-il-amino)-6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)quinazolina.

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 2,3 - 2,4 (m, 2H), 3,05 - 3,2 (m, 2H), 3,2 - 3,3 (m, 2H), 3,55 (d, 2H), 3,8 (t, 2H), 4,0 (d, 2H), 4,08 (s, 3H), 4,32 (t, 2H),

7,4 (s, 1H), 7,88 (dd, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 9,42 (s, 1H)

d) A 4-cloro-6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)quinazolina (74 mg) foi reagida com o 6-amino-2-metiltiazol (57 mg) para dar a 6-metóxi-4-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-ilamino)-7-(3-morfolinopropóxi)quinazolina.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,3 - 2,4 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 3,05 - 3,2 (m, 2H), 3,3 (t, 2H), 3,4 - 3,5 (m, 2H), 3,85 (t, 2H), 4,0 (d, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,35 (t, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,75 (dd, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,85 (s, 1H)

e) A 4-cloro-6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)quinazolina (74 mg) foi reagida com o 5-aminoindano (32 mg) para dar a 4-(2,3-diidro-1H-inden-5-ilamino)-6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)quinazolina.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,08 (m, 2H), 2,3 - 2,4 (m, 2H), 2,9 (m, 4H), 3,05 - 3,2 (m, 2H), 3,2 - 3,3 (m, 2H), 3,5 (d, 2H), 3,82 (t, 2H), 4,0 (d, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,3 (t, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,8 (s, 1H)

Exemplo 30

Uma suspensão de 4-cloro-6-metóxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetóxi)quinazolina (130 mg, 0,4 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 10), 7-hidróxi-2-metilcromona (88 mg, 0,5 mmol), (Bull Soc. Chim. Fr. 1995, 132, 233) e carbonato de potássio (83 mg, 0,6 mmol) foi aquecida a 100°C por 1,5 hora. Depois de esfriar, a mistura foi dividida entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, secada (MgSO_4) e os voláteis foram removidos por evaporação. O resíduo foi triturado com éter, coletado por filtração, lavado com éter e secado sob vácuo para dar a 6-metóxi-4-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-7-ilóxi)-7-(1-metilpiperidin-4-il-metóxi)quinazolina (170 mg, 92%).

MS - ESI 462 $[\text{MH}]^+$

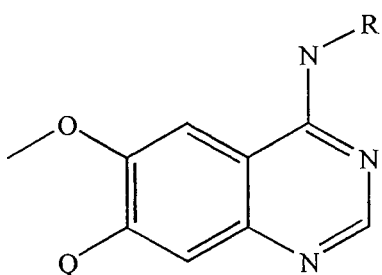
Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,3 - 1,5 (m, 2H); 1,75 - 1,95 (m, 5H); 2,2

(s, 3H), 2,42 (s, 3H); 4,0 (s, 3H); 4,1 (d, 2H); 6,3 (s, 2H); 7,4 (s, 1H); 7,45 (dd, 1H); 7,6 (s, 1H); 7,7 (s, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,61 (s, 1H)

Exemplos 31 a 33

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no Exemplo 30, os compostos descritos na Tabela II a seguir, e detalhados nas notas de a) até c) da Tabela II, foram fabricados.

TABELA II



Ex. N ^o	Peso (mg)	Rend. %	MS-ESI [MH] ⁺	Nota	Q	R
31	180	85	451	a	1-metilpiperidin-4-ilmetóxi	4-metil-3,4-diidro-2H-1,4-benzoxazin-6-ilóxi
32	160	87	462	b	3-pirrolidin-1-ilpropóxi	2-metil-4-oxo-4H-cromen-7-ilóxi
33	100	56	451	c	3-pirrolidin-1-ilpropóxi	4-metil-3,4-diidro-2H-1,4-benzoxazin-6-ilóxi

a) A 4-cloro-6-metóxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilóxi)quinazolina (130 mg), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 10), foi reagida com o 3,4-diidro-4-metil-2H-1,4-benzoxazin-6-ol (83 mg), (J. Org. Chem. 1971, 36 (1)), para dar a 6-metóxi-4-(4-metil-3,4-diidro-2H-1,4-benzoxazin-6-ilóxi)-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetóxi)quinazolina.

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 1,6 - 1,75 (m, 2H); 1,9 - 2,3 (m, 5H); 2,8 (s, 3H); 2,9 (s, 3H); 3,0 - 3,15 (m, 2H); 3,3 (br s, 2H); 3,5 - 3,6 (d, 2H); 4,1 (s, 3H); 4,2 (d, 2H); 4,3 (t, 2H); 6,55 (m, 1H); 6,75 (s, 1H); 6,8 (d, 1H); 7,6 (s, 1H); 7,75 (s, 1H); 9,15 (s, 1H)

b) A 4-cloro-6-metóxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropóxi)quinazolina (130 mg), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 9), foi reagida com a 7-hidróxi-2-metilcromona (88 mg), (Bull Soc. Chim Fr. 1995, 132, 233). Depois de esfriar, água foi adicionada (20 ml) e o precipitado foi coletado por filtração e secado sob vácuo em pentóxido de

fósforo a 60°C para dar a 6-metóxi-4-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-7-ilóxi)-7-(3-pirrolidin-1-ilpropóxi)quinazolina.

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 1,8 - 2,0 (m, 2H); 2,0 - 2,15 (m, 2H); 2,2 - 2,3 (m, 2H); 2,4 (s, 3H); 3,05 - 3,15 (m, 2H); 3,3 - 3,4 (m, 2H); 3,6 - 3,7 (m, 2H); 4,05 (s, 3H); 4,35 (t, 2H); 6,3 (s, 1H); 7,45 (d, 1H); 7,5 (s, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,72 (s, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,75 (s, 1H)

c) A 4-cloro-6-metóxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropóxi)quinazolina (130 mg), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 9), foi reagida com o 3,4-diidro-4-metil-2H-1,4-benzoxazin-6-ol (83 mg), (J. Org. Chem. 1971, 36 (1)), para dar a 6-metóxi-4-(4-metil-3,4-diidro-2H-1,4-benzoxazin-6-ilóxi)-7-(3-pirrolidin-1-ilpropóxi)quinazolina.

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 1,85 - 2,0 (m, 2H); 2,0 - 2,15 (m, 2H); 2,25 - 2,35 (m, 2H); 2,83 (s, 3H); 3,05 - 3,15 (m, 2H); 3,3 (t, 2H); 3,4 (t, 2H); 3,7 (br m, 2H); 4,1 (s, 3H); 4,3 (t, 2H); 4,4 (t, 2H); 6,52 (d, 1H); 6,7 (s, 1H); 6,8 (d, 1H); 7,55 (s, 1H); 7,75 (s, 1H); 9,1 (s, 1H)

Exemplo 34

Uma solução de 4-cloro-6-metóxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetóxi)quinazolina (110 mg, 0,34 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 10), e 5-hidroxiindol (55 mg, 0,41 mmol) em DMF (1,5 ml) contendo carbonato de potássio (70 mg, 0,51 mmol) foi aquecida a 100°C por 2 horas. Depois de esfriar, água foi adicionada e o precipitado foi coletado por filtração, lavado com água seguida por éter e secado sob vácuo em pentóxido de fósforo para dar a 4-(indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetóxi)quinazolina (90 mg, 64%).

MS - ESI: 419 [MH]⁺

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 1,35 - 1,5 (m, 2H); 1,8 (d, 2H); 1,95 (t, 2H); 1,7 - 2,0 (m, 1H); 2,2 (s, 3H); 2,85 (d, 2H); 4,02 (s, 3H); 4,1 (d, 2H); 6,45 (s, 1H); 7,0 (d, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,4 - 7,5 (m, 3H); 7,6 (s, 1H); 8,5 (s, 1H)

Análise elementar: Encontrado C 67,4 H 6,5 N 13,1

$C_{24}H_{26}N_4O_3 \cdot 0,5H_2O$ Requer C 67,4 H 6,4 N 13,1%

Exemplo 35

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no Exemplo 34, a 4-cloro-6-metóxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetóxi)-quinazolina (110 mg, 0,34 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 10), foi reagida com o 2,3-dimetil-5-hidroxiindol (66 mg, 0,41 mmol), (Arch. Pharm. 1972, 305, 159). O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna eluindo-se com metanol/cloreto de metileno (1/9) seguido por amônia 3M em metanol/ metanol/cloreto de metileno (5/15/80) para dar a 4-(2,3-dimetilindol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetóxi)quinazolina (60 mg, 40%).

MS - ESI 447 [MH]⁺

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 1,2 - 1,4 (m, 2H); 1,7 (d, 2H); 1,8 (t, 2H); 1,7 - 1,9 (m, 1H); 2,05 (s, 3H); 2,12 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 2,75 (d, 2H); 3,9 (s, 3H); 4,0 (d, 2H); 6,8 (d, 1H); 7,15 (s, 1H); 7,2 (d, 1H); 7,3 (s, 1H); 7,52 (s, 1H); 8,45 (s, 1H)

Análise elementar: Encontrado C 68,6 H 6,9 N 12,5

$C_{26}H_{30}N_4O_3 \cdot 0,4H_2O$ Requer C 68,8 H 6,8 N 12,4%

20 Exemplo 36

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no Exemplo 34, a 4-cloro-6-metóxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropóxi)quinazolina (110 mg, 0,34 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 9), foi reagida com o 5-hidroxiindol (55 mg, 0,41 mmol). O produto bruto foi purificado por cromatografia em alumina, eluindo-se com metanol/acetato de etila/cloreto de metileno (5/45/50) para dar a 4-(indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropóxi)-quinazolina (70 mg, 50%).

MS - ESI 419 [MH]⁺

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 1,9 - 2,0 (m, 2H); 2,1 (m, 2H);

2,3 (t, 2H); 3,0 - 3,15 (m, 2H); 3,4 (t, 2H); 3,6 - 3,75 (m, 2H); 4,1 (s, 3H); 4,4 (t, 2H); 6,5 (s, 1H); 7,05 (d, 1H); 7,5 (s, 1H); 7,5 - 7,6 (m, 2H); 7,85 (s, 1H); 9,11 (s, 1H)

Análise elementar: Encontrado C 63,7 H 6,4 N 12,1

5 $C_{24}H_{26}N_4O_3 \cdot 1,9H_2O$ Requer C 63,7 H 6,6 N 12,4%

Exemplo 37

10 Uma suspensão de 4-cloro-6-metóxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetóxi)quinazolina (100 mg, 0,31 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 10) e 5-amino-2,3-dimetilindol (55 mg, 0,34 mmol) em isopropanol (6 ml) contendo cloreto de hidrogênio 5,5M em isopropanol (60 μ L) foi aquecida por 30 minutos a 70°C. Depois de esfriar, o sólido foi coletado por filtração, lavado com isopropanol, seguido por éter e secado sob vácuo para dar o cloridreto de 4-(2,3-dimetilindol-5-ilamino)-6-metóxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetóxi)-quinazolina (118 mg, 74%).

15 MS - ESI 446 [MH]⁺

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆): 1,8 - 1,9 (m, 2H); 2,0 (d, 2H); 2,1 - 2,2 (m, 1H); 2,16 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 2,75 (br s, 3H); 2,95 - 3,05 (m, 2H); 3,5 (d, 2H); 4,0 (s, 3H); 4,07 (d, 2H); 7,25 (d, 1H); 7,4 (d, 1H); 7,42 (s, 1H); 7,52 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 8,75 (s, 1H); 10,0 (br s, 1H); 10,9 (s, 1H); 11,25 (br s, 1H)

20 Análise elementar: Encontrado C 58,5 H 6,8 N 12,9

$C_{26}H_{31}N_5O_2 \cdot 1H_2O \cdot 1,9HCl$ Requer C 58,6 H 6,6 N 13,1%

Exemplo 38

25 Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no Exemplo 37, a 4-cloro-6-metóxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropóxi)quinazolina (100 mg, 0,31 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 9), foi reagida com o 5-amino-2,3-dimetilindol (55 mg, 0,34 mmol) para dar o cloridreto de 4-(2,3-dimetilindol-5-ilamino)-6-metóxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropóxi)quinazolina (114 mg, 72%).

MS - ESI: 446 [MH]⁺

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6 , CF_3COOD) 1,85 - 2,0 (m, 2H); 2,05 - 2,15 (m, 2H); 2,1 (s, 3H); 2,2 (s, 3H); 2,25 - 2,35 (m, 2H); 2,35 (s, 3H); 3,0 - 3,15 (m, 2H); 3,32 - 3,42 (m, 2H); 3,6 - 3,7 (m, 2H); 4,05 (s, 3H); 4,3 (t, 2H); 7,2 (d, 1H); 7,3 (s, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,57 (s, 1H); 8,2 (s, 1H); 8,8 (s, 1H)

5	Análise elementar:	Encontrado	C 58,8 H 7,0 N 12,5
	C ₂₆ H ₃₁ N ₅ O 1,9H ₂ O 1,9HCl 0,1 isopropanol	Requer	C 58,6 H 7,1 N 12,9%

Exemplo 39

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no Exemplo 38, a 4-cloro-6-metóxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropóxi)quinazolina (100 mg, 0,31 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 9), foi reagida com o 5-amino-2-metilindol (50 mg, 0,34 mmol) para dar o cloridreto de 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-il-amino)-7-(3-pirrolidin-1-ilpropóxi)quinazolina (138 mg, 89%).

MS - ESI: 432 [MH]⁺

15 Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,8 - 1,9 (m, 2H); 2,0 - 2,1 (m, 2H); 2,15 - 2,35 (m, 2H); 2,4 (s, 3H); 3,0 - 3,1 (m, 2H); 3,2 - 3,3 (m, 2H); 3,5 - 3,6 (m, 2H); 4,0 (s, 3H); 4,32 (t, 2H); 6,2 (s, 1H); 7,2 (d, 1H); 7,3 (m, 2H); 7,65 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 8,75 (s, 1H); 10,75 (br s, 1H); 11,15 (s, 1H); 11,25 (br s, 1H)

20	Análise elementar:	Encontrado C 58,9 H 6,6 N 13,5
	C ₂₅ H ₂₉ N ₅ O ₂ 2,2HCl 0,1 isopropanol	Requer C 58,7 H 6,2 N 13,5%

Exemplo 40

Uma mistura de 4-cloro-6-metóxi-7-(3-pirrolidin-1-il-propóxi)quinazolina (100 mg, 0,31 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 9) e 7-hidróxi-2,4-dimetil-quinolina (64 mg, 0,36 mmol), (Chem. Berichte, 1903, 36, 4016), em DMF (3 ml) contendo carbonato de potássio (86 mg, 0,62 mmol) foi aquecida a 90°C por 3 horas. Depois de esfriar, a mistura foi vertida em uma coluna de sílica e eluída com amônia 2,5M em metanol/cloreto de metileno (5/95) para dar a 4-(2,4-

dimetilquinolin-7-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropóxi)quinazolina (50 mg, 35%).

MS - ESI: 459 [MH]⁺

Espectro de ¹H RMN: (CDCl₃) 1,8 (br s, 4H); 2,2 (m, 4H); 2,55 (br s, 4H);
 5 2,7 (2s, 6H); 2,68 (m, 2H); 4,05 (s, 3H); 4,3 (t, 2H); 7,15 (s, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,45 (d, 1H); 7,6 (s, 1H); 7,9 (s, 1H); 8,05 (d, 1H); 8,6 (s, 1H)

Análise elementar: Encontrado C 70,4 H 7,1 N 12,1

C₂₇H₃₀N₄O₃ 0,2 éter Requer C 70,5 H 6,8 N 11,8%

Exemplo 41

10 Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no Exemplo 37, a 4-cloro-6-metóxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetóxi)-quinazolina (50 mg, 0,155 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 10), foi reagida com o 5-amino-2-metil-indol (0,171 mmol) para dar
 15 o cloridreto de 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilamino)-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetóxi)quinazolina (72 mg, quant.).

MS - ESI: 432 [MH]⁺

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 1,5 - 1,7 (m, 2H); 2,05 (d, 2H);
 2,1 - 2,2 (m, 1H); 2,45 (s, 3H); 2,8 (s, 3H); 3,05 (t, 2H); 3,5 (d, 2H); 4,0 (s,
 20 3H); 4,1 (d, 2H); 6,2 (s, 1H); 7,2 (d, 1H); 7,32 (d, 1H); 7,4 (d, 1H); 7,6 (s, 1H); 8,2 (s, 1H); 8,85 (s, 1H)

Análise elementar: Encontrado C 53,9 H 6,8 N 12,4

C₂₅H₂₉N₅O₂ 2,6H₂O 2,07HCl Requer C 54,2 H 6,6 N 12,6%

Exemplo 42

25 Uma suspensão de 4-cloro-6-metóxi-7-(3-pirrolidin-1-il-propóxi)quinazolina (100 mg, 0,31 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 9) e 7-hidróxi-2-metilquinolina (54 mg, 0,34 mmol), (J. Med. Chem. 1998, 41, 4062), em DMF (3 ml) contendo carbonato de potássio (86 mg, 0,62 mmol) foi aquecida a 90°C por 2 horas. Depois de esfriar, a mistura foi dividida entre acetato de etila e água. A camada orgânica

foi separada, lavada com água, salmoura, secada e os voláteis foram removidos por evaporação. O resíduo foi triturado com o mínimo de éter, coletado por filtração e secado sob vácuo para dar a 6-metóxi-4-(2-metilquinolin-7-ilóxi)-7-(3-pirrolidin-1-ilpropóxi)quinazolina (95 mg, 69%).

5 MS - ESI: 445 [MH]⁺

Espectro de ¹H RMN: (CDCl₃) 1,8 (br s, 4H); 2,2 (m, 2H); 2,5 (br s, 4H); 2,7 (t, 2H); 2,8 (s, 3H); 4,1 (s, 3H); 4,3 (t, 2H); 7,3 (d, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,45 (dd, 1H); 7,6 (s, 1H); 7,85 (d, 1H); 7,9 (s, 1H); 8,1 (d, 1H); 8,6 (s, 1H)

Exemplo 43

10 Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no Exemplo 42, a 4-cloro-6-metóxi-7-(1-(2-metilsulfonietil)piperidin-4-ilmetóxi)quinazolina (156 mg, 0,38 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 12), foi reagida com a 7-hidróxi-2-metilquinolina (66 mg, 0,4 mmol), (J. Med. Chem. 1998, 41, 4062), para dar
15 a 6-metóxi-7-(1-(2-metilsulfonietil)piperidin-4-ilmetóxi)-4-(2-metilquinolin-7-ilóxi)quinazolina (166 mg, 82%).

MS - ESI 537 [MH]⁺

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 1,3 - 1,5 (m, 2H); 1,75 - 1,95 (m, 3H); 1,95 - 2,15 (m, 2H); 2,7 (s, 3H); 2,7 - 2,8 (m, 2H); 2,9 - 3,0 (m, 2H); 3,05 (s, 3H);
20 3,2 - 3,35 (m, 2H); 4,02 (s, 3H); 4,1 (d, 2H); 7,4 (s, 1H); 7,45 (d, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,8 (s, 1H); 8,05 (d, 1H); 8,35 (d, 1H); 8,55 (s, 1H)

Análise elementar: Encontrado C 62,2 H 6,3 N 10,4

C₂₈H₃₂N₄O₅S 0,35 éter Requer C 62,4 H 6,4 N 10,2%

0,2 dimetilformamida

25 Exemplo 44

Uma suspensão de 4-cloro-6-metóxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetóxi)quinazolina (50 mg, 0,155 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 10) e 5-hidróxi-2-trifluorometil-indol (34 mg, 0,17 mmol) em DMF (1,5 ml) contendo carbonato de potássio (43 mg, 0,31

mmol) foi aquecida a 90°C por 2 horas. Depois de esfriar, a mistura foi dividida entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, secada (MgSO₄) e os voláteis foram removidos por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna eluindo-se com metanol/acetato de etila/cloreto de metileno (10/50/40) seguido por amônia 2,5M em metanol/acetato de etila/cloreto de metileno (10/50/40) para dar a 6-metóxi-7-(1-metil-piperidin-4-ilmetóxi)-4-(2-trifluorometilindol-5-ilóxi)quinazolina (35 mg, 48%).

MS - ESP 487 [MH]⁺

10 Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 1,25 - 1,4 (m, 2H); 1,75 (d, 2H); 1,8 (t, 2H); 1,7 - 2,0 (m, 1H); 2,2 (s, 3H); 2,75 (d, 2H); 4,0 (s, 3H); 4,1 (d, 2H); 7,0 (s, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,4 (s, 1H); 7,6 (d, 1H); 7,8 (s, 1H); 8,5 (s, 1H); 12,5 (s, 1H)

Análise elementar:

Encontrado C 60,2 H 5,8 N 10,9

15 C₂₅H₂₅F₃N₄O₃ 0,7H₂O 0,2 éter

Requer C 60,3 H 5,6 N 10,9%

O material de partida foi preparado como segue:

Uma solução do éster 1,1-dimetiletilico do ácido (4-metóxi-2-metilfenil)-carbâmico (2 g, 8,43 mmoles), (J. Med. Chem. 1996, 39, 5119), em THF seco (25 ml) foi esfriada a -40°C e sec-butillítio (15 ml, 19,5 mmoles) foi adicionado. Depois de agitar durante 15 minutos nesta temperatura, a N-metil-N-metoxitrifluoroacetamida (1,32 g, 8,43 mmol) em THF (20 ml) foi adicionada em porções. A agitação continuou por 1 hora a -40°C e depois a mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente. A mistura foi vertida em éter/ácido clorídrico 1 M. A camada orgânica foi separada, lavada com água, salmoura, secada (MgSO₄) e os voláteis foram removidos por evaporação.

O resíduo bruto (1,4 g) foi dissolvido em cloreto de metileno (8 ml) e TFA foi adicionado (1,5 ml). Depois de agitar durante 3 horas na temperatura ambiente, os voláteis foram removidos sob vácuo. O produto

bruto foi dividido entre cloreto de metileno e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água, salmoura, secada (MgSO_4) e os voláteis foram removidos por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna, eluindo-se com éter/éter de petróleo (1/9) para dar o 5-metóxi-2-trifluorometilindol (845 mg, 47% em 2 etapas).

Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 3,83 (s, 3H), 6,82 (s, 1H), 7,0 (dd, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,3 (d, 1H), 8,15 (br s, 1H)

Uma solução de 5-metóxi-2-trifluorometilindol (800 mg, 3,7 mmol) em cloreto de metileno (6 ml) foi esfriada a -15°C e uma solução de tribrometo de boro 1M em cloreto de metileno (7,44 ml, 7,4 mmol) foi adicionada em porções. A mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e foi agitada por 45 minutos. Depois de esfriar a 0°C , o hidrogeno carbonato de sódio aquoso saturado (25 ml) foi adicionado. A mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada (MgSO_4) e os voláteis foram removidos por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna eluindo-se com acetato de etila/éter de petróleo. Depois da remoção dos voláteis por evaporação, o sólido foi triturado com pentano, coletado por filtração e secado sob vácuo para dar o 5-hidróxi-2-trifluorometilindol (290 mg, 39%).

MS - EI: 201 $[\text{M.}]^+$

Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 4,64 (s, 1H), 6,8 (s, 1H), 6,92 (dd, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,3 (d, 1H), 8,3 (br s, 1H)

Análise elementar: Encontrado C 53,3 H 2,9 N 6,8

$\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_3\text{NO}$ 0,1 H_2O Requer C 53,3 H 3,1 N 6,9%

Exemplo 45

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no Exemplo 44, a 4-cloro-6-metóxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropóxi)quinazolina (100 mg, 0,3 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 9), foi reagida com o 5-hidróxi-2-trifluorometilindol (75 mg, 0,37

mmol), (preparado como descrito para o material de partida no Exemplo 44), para dar a 6-metóxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropóxi)-4-(2-trifluorometilindol-5-ilóxi)quinazolina (105 mg, 70%).

MS - ESI 487 [MH]⁺

5 Espectro de ¹H RMN: (CDCl₃) 1,8 (m, 4H); 2,1 - 2,3 (m, 2H); 2,55 (br s, 4H); 2,7 (t, 2H); 4,1 (s, 3H); 4,3 (t, 2H); 6,95 (s, 1H); 7,2 (dd, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,5 (d, 1H); 7,55 (s, 1H); 7,6 (s, 1H); 8,6 (s, 1H); 8,8 (s, 1H)

Análise elementar: Encontrado C 61,7 H 5,5 N 11,5

C₂₅H₂₅F₃N₄O₃ Requer C 61,7 H 5,2 N 11,5%

10 Exemplo 46

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no Exemplo 42, a 4-cloro-6-metlloxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetóxi)-quinazolina (100 mg, 0,31 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 10), foi reagida com a 7-hidróxi-2-metil-quinolina (54 mg, 0,34 mmol), (J. Med. Chem. 1998, 41, 4062), para dar a 6-metóxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetóxi)-4-(2-metilquinolin-7-ilóxi)-quinazolina (86 mg, 63%).

MS - ESI: 445 [MH]⁺

20 Espectro de ¹H RMN: (CDCl₃) 1,4 - 1,6 (m, 2H); 1,95 (d, 2H); 2,05 (t, 2H); 1,9 - 2,1 (m, 1H); 2,35 (s, 3H); 2,8 (s, 3H); 2,95 (d, 2H); 4,1 (s, 3H); 4,15 (d, 2H); 7,3 (m, 2H); 7,45 (dd, 1H); 7,6 (s, 1H); 7,9 (d, 1H); 7,95 (s, 1H); 8,1 (d, 1H); 8,6 (s, 1H)

Análise elementar: Encontrado C 69,7 H 6,5 N 12,8

C₂₆H₂₈N₄O₃ 0,2H₂O Requer C 69,7 H 6,4 N 12,5%

25 Exemplo 47

Uma suspensão de 4-cloro-6-metóxi-7-(3-pirrolidin-1-il-propóxi)quinazolina (110 mg, 0,34 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 9) e 2,3-dimetil-5-hidroxiindol (66 mg, 0,41 mmol), (Arch. Pharm. 1972, 305, 159), em DMF (1,5 ml) contendo carbonato

de potássio (70 mg, 0,51 mmol) foi aquecida a 100°C por 2 horas. Depois de esfriar, o resíduo foi purificado por cromatografia, eluindo-se com metanol/cloreto de metileno (1/9) seguido por amônia 2,5M em metanol/metanol/cloreto de metileno (5/10/85) para dar a 4-(2,3-dimetilindol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropóxi)-quinazolina (50 mg, 33%).

MS - ESI 447 [MH]⁺

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 1,9 - 2,0 (m, 2H); 2,05 - 2,15 (m, 2H); 2,15 (s, 3H); 2,3 - 2,4 (m, 2H); 2,4 (s, 3H), 3,05 - 3,15 (m, 2H); 3,35 - 3,45 (t, 2H); 3,7 (br s, 2H); 4,1 (s, 3H); 4,4 (t, 2H); 6,95 (d, 1H); 7,3 (s, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,55 (s, 1H); 7,85 (s, 1H); 9,15 (s, 1H)

Análise elementar: Encontrado C 67,7 H 6,8 N 12,2

C₂₆H₃₀N₄O₃ 0,8H₂O Requer C 67,8 H 6,9 N 12,2%

Exemplo 48

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no Exemplo 32, a 7-benzilóxi-4-cloro-6-metoxiquinazolina (1 g, 3,33 mmoles), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 1), foi reagida com o 5-hidróxi-2-metilindol (0,59 g, 4 mmoles) para dar a 7-benzilóxi-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (1,25 g, 91%).

MS - ESI: 412 [MH]⁺

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 2,4 (s, 3H); 4,0 (s, 3H); 5,35 (s, 2H); 6,15 (s, 1H); 6,85 (s, 1H); 7,2 - 7,6 (m, 9H); 8,5 (s, 1H)

Análise elementar: Encontrado C 72,2 H 5,1 N 10,2

C₂₅H₂₁N₃O₃ 0,2H₂O Requer C 72,3 H 5,2 N 10,1%

O material de partida pode ser preparado como segue:

Uma solução de tribrometo de boro (32,5 ml, 341 mmoles) em cloreto de metileno (60 ml) foi adicionada em porções a uma solução de 5-metóxi-2-metilindol (25 g, 155 mmoles) em cloreto de metileno (250 ml) esfriada a -45°C. Depois de agitar por 15 minutos a -30°C, a mistura foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 1 hora. Cloreto de

metileno (300 ml) foi adicionado em porções e a mistura foi esfriada a 0°C. Água foi adicionada em porções e a mistura foi ajustada ao pH 6 com hidróxido de sódio 4N. A camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com cloreto de metileno e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com água, salmoura, secadas (MgSO₄) e os voláteis foram removidos por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna eluindo-se com acetato de etila/cloreto de metileno (1/9 seguido por 15/85) para dar o 5-hidróxi-2-metilindol (21,2 g, 93%).

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 2,35 (s, 3H); 5,95 (s, 1H); 6,5 (dd, 1H); 6,7 (s, 1H); 7,05 (d, 1H); 8,5 (s, 1H)

Exemplo 49

Uma solução de 7-benzilóxi-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-il-oxi)quinazolina (0,2 g, 0,5 mmol), (preparada como descrito no Exemplo 48), em uma mistura de cloreto de metileno (5 ml) e DMF (2 ml) contendo paládio em carvão mineral a 10% (50 mg) foi tratada com hidrogênio em uma pressão de 1,8 atmosferas por 2 horas. A suspensão foi filtrada e o catalisador foi lavado com metanol seguido por cloreto de metileno. Os voláteis foram removidos do filtrado por evaporação. O resíduo foi triturado com água. O sólido resultante foi lavado com água e secado sob vácuo em pentóxido de fósforo a 60°C para dar 7-hidróxi-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (140 mg, 89%).

MS - ESI 322 [MH]⁺

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 2,4 (s, 3H); 4,0 (s, 3H); 6,15 (s, 1H); 6,9 (d, 1H); 7,2 (s, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,3 (d, 1H); 7,6 (s, 1H); 8,4 (s, 1H)

Exemplo 50

Uma suspensão de 4-cloro-6-metóxi-7-(3-metilsulfonil-propóxi)quinazolina (150 mg, 0,45 mmol) e 5-hidróxi-2-trifluorometil-indol (109 mg, 0,54 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 44), em DMF (1,5 ml) contendo carbonato de potássio (94 mg, 0,67

mmol) foi aquecida a 100°C por 1 hora. Depois de esfriar, o precipitado foi coletado por filtração, lavado com éter e secado sob vácuo para dar a 6-metóxi-7-(3-metilsulfonilpropóxi)-4-(2-trifluorometilindol-5-ilóxi)quinazolina (195 mg, 87%).

5 MS - ESI 496 [MH]⁺

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 2,25 - 2,4 (m, 2H), 3,1 (s, 3H), 3,35 (t, 2H), 4,1 (s, 3H), 4,4 (t, 2H), 7,1 (s, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,9 (s, 1H)

O material de partida foi preparado como segue:

10 Uma solução de 3-(metiltio)-1-propanol (5,3 g, 50 mmoles) em metanol (500 ml) foi adicionada a uma solução de OXONE, (marca registrada da E.I. du Pont de Nemours & Co., Inc), (30 g) em água (150 ml) e a mistura agitada em temperatura ambiente por 24 horas. O sólido precipitado foi removido por filtração e o metanol removido do filtrado por evaporação.

15 O resíduo aquoso foi saturado com cloreto de sódio e extraído com cloreto de metileno (4 x 25 ml). O resíduo aquoso foi então saturado com cloreto de amônio e extraído com acetato de etila (4 x 25 ml). Os extratos foram combinados, secados (MgSO₄) e o solvente removido por evaporação para dar o 3-(metilsulfonil)-1-propanol (610 mg, 9%) como um óleo.

20 Espectro de ¹H RMN: (CDCl₃) 2,10 (m, 2H); 2,96 (s, 3H); 3,20 (t, 2H); 3,80 (t, 2H)

MS - ESI 139 [MH]⁺

Alternativamente o 3-(metilsulfonil)-1-propanol pode ser preparado como segue:

25 O ácido m-cloroperoxibenzóico (67%, 25 g, 97,2 mmoles) foi adicionado em porções ao 3-(metiltio)-1-propanol (5 ml, 48,6 mmoles) em solução em diclorometano. Um pouco de ácido m-clorobenzóico precipitou e foi removido por filtração. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi purificado em alumina usando-se primeiro o diclorometano (100%) depois

diclorometano/metanol (95/5) para dar o 3-(metilsulfonyl)-1-propanol (4,18 g, 62%) como um óleo.

A trifenilfosfina (8,9 g, 35,2 mmoles) foi adicionada a uma suspensão de 7-hidróxi-6-metóxi-3-((pivaloilóxi)metil)-3,4-diidroquinazolin-4-one (6 g, 19,6 mmoles), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 12), em cloreto de metileno (150 ml). Isto foi seguido pela adição de 3-(metilsulfonyl)-1-propanol (3,5 g, 25,4 mmoles) e azodicarboxilato de dietila (5,55 ml, 35,2 mmoles) em porções. A reação completou-se uma vez que a reação tornou-se homogênea. Sílica foi adicionada e os voláteis foram removidos por evaporação. O pó de fluxo livre foi colocado no topo de uma coluna de cromatografia cintilante pré-equilibrada com acetato de etila (100%). A eluição foi feita usando-se acetato de etila (100%) seguida por cloreto de metileno/acetato de etila/metanol (60/35/5). Os voláteis foram removidos por evaporação para dar a 6-metóxi-7-(3-metilsulfonyl-propóxi)-3-((pivaloilóxi)metil)-3,4-diidroquinazolin-4-one (7,58 g, 91%) como um sólido branco.

Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 1,2 (s, 9H); 2,4 - 2,5 (m, 2H); 3,0 (s, 3H); 3,25 - 3,35 (t, 2H); 5,95 (s, 1H); 7,1 (s, 1H); 7,65 (s, 1H); 8,2 (s, 1H)

A 6-metóxi-7-(3-metilsulfonylpropóxi)-3-((pivaloilóxi)metil)-3,4-diidroquinazolin-4-one (7 g, 17 mmoles) foi colocada em suspensão em metanol e hidróxido de sódio 2M (3,3 ml, 6,6 mmoles) foi adicionado com agitação contínua. A mistura de reação tornou-se homogênea depois de 15 minutos. Após um adicional de 45 minutos, água foi adicionada (7 ml) e a mistura de reação foi ajustada ao pH 10 com ácido clorídrico 2M. O precipitado (um sólido branco) foi coletado por filtração, lavado com água e secado em pentóxido de fósforo sob vácuo para dar a 6-metóxi-7-(3-metilsulfonylpropóxi)-3,4-diidroquinazolin-4-one (5 g, 90%).

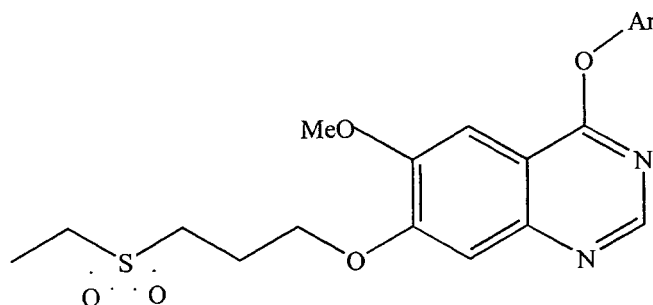
Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,2 - 2,3 (m, 2H); 3,05 (s, 3H); 3,35 (t, 2H); 3,9 (s, 3H); 4,25 (t, 2H); 7,15 (s, 1H); 7,5 (s, 1H); 8,0 (s, 1H)

A 6-metóxi-7-(3-metilsulfonilpropóxi)-3,4-diidroquinazol-in-4-ona (3,6 g, 11,5 mmoles) foi colocada em suspensão em cloreto de tionila (40 ml). DMF (1,8 ml) foi adicionada sob argônio e a mistura foi aquecida ao refluxo por 1,5 hora. O cloreto de tionila foi eliminado por várias destilações azeotrópicas usando-se tolueno. O resíduo sólido foi colocado em suspensão em gelo/água e uma solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio foi adicionada para ajustar a mistura ao pH 7. O sólido foi coletado por filtração, lavado com água e secado em um dessecador a vácuo em pentóxido de fósforo para dar a 4-cloro-6-metóxi-7-(3-metilsulfonilpropóxi)quinazolina (3,35 g, 88%).

Exemplos 51 e 52

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no Exemplo 50, a 4-cloro-6-metóxi-7-(3-metilsulfonilpropóxi)quinazolina, (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 50), foi reagida com o fenol apropriado para dar os compostos descritos na Tabela III:

TABELA III



Exemplo nº	Peso (mg)	Rend. %	MS-ESI [MH] ⁺	Ar	Nota
51	189	92	454	2-metilquinolin-7-ila	a
52	175	90	428	indol-5-ila	b

a) A 4-cloro-6-metóxi-7-(3-metilsulfonilpropóxi)quinazolina (150 mg, 0,45 mmol) foi reagida com a 7-hidróxi-2-metilquinolina (86,6 mg, 0,54 mmol), (J. Med. Chem. 1998, 41, 4062). Depois de esfriar, água foi adicionada e o precipitado foi coletado por filtração, lavado com água,

seguida por éter e secado sob vácuo para dar a 6-metóxi-7-(3-metil-sulfonilpropóxi)-4-(2-metilquinolin-7-ilóxi)quinazolina.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6 , CF_3COOD) 2,2 - 2,35 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 3,1 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,4 (t, 2H), 7,5 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,7 (s, 1H), 9,12 (d, 1H)

b) Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito na nota a), a 4-cloro-6-metóxi-7-(3-(metilsulfonil)propóxi)quinazolina (150 mg, 0,45 mmol) foi reagida com o 5-hidroxiindol (72,4 mg, 0,54 mmol) para dar a 4-(indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-metilsulfonilpropóxi)quinazolina.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,2 - 2,35 (m, 2H), 3,1 (s, 3H), 3,3 - 3,4 (t, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,4 (t, 2H), 6,5 (s, 1H), 7,0 (dd, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,4 - 7,5 (m, 3H), 7,6 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 11,25 (s, 1H)

Exemplo 53

A trifenilfosfina 0,5M em cloreto de metileno e o azodicarboxilato de diisopropila (150 μl , 0,75 mmol) foram adicionados em porções a uma suspensão de 7-hidróxi-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-quinazolina (112 mg, 0,35 mmol), (preparada como descrito no Exemplo 49) e NN-dimetiletanolamina (62 mg, 0,7 mmol) em cloreto de metileno (2 ml). Depois de agitar por 2 horas em temperatura ambiente, a mistura de reação foi vertida em uma coluna isolute[®] (10 g de sílica) e eluída com acetato de etila/cloreto de metileno (1/1) seguido por metanol/acetato de etila/cloreto de metileno (10/40/50), metanol/cloreto de metileno (10/90), e amônia 3M em metanol/metanol/cloreto de metileno (5/15/80). Após a remoção dos voláteis por evaporação, o resíduo foi dissolvido em uma quantidade mínima de cloreto de metileno (cerca de 3 ml) e éter e éter de petróleo (cerca de 10 ml) foram adicionados. O precipitado resultante foi coletado por filtração e secado sob vácuo para dar a 7-(2-(N,N-dimetilamino)etóxi)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (52 mg, 38%).

MS - ESI: 393 [MH]⁺

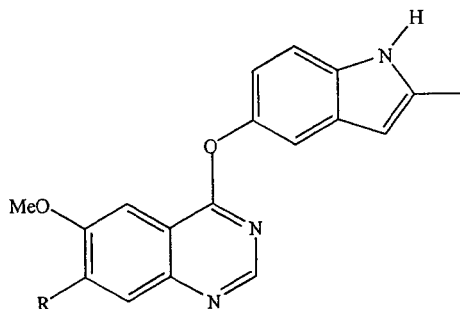
Espectro de ¹H RMN: (DMSOd₆) 2,25 (s, 6H), 2,4 (s, 3H), 2,75 (t, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,3 (t, 2H), 6,15 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,5 (s, 1H)

5 Exemplos 54 a 56

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no Exemplo 53, os álcoois apropriados foram reagidos com a 7-hidróxi-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina, (preparada como descrito no Exemplo 49), em proporções análogas para dar os compostos descritos na

10 Tabela IV:

TABELA IV



Ex. n°	Peso (mg)	Rend. %	MS-ESI [MH] ⁺	R	Nota
54	25	17	419	2-pirrolidin-1-iletóxi	a
55	112	74	433	1-metilpiperidin-3-ilmetóxi	b
56	115	72	456	2-(N-metil-N-(4-piridil) amino) etóxi	c

a) A 7-hidróxi-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina foi reagida com a 1-(2-hidroxietil)pirrolidina (81 mg) para dar a 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(2-pirrolidin-1-iletóxi)quinazolina.

15 Espectro de ¹H RMN: (DMSOd₆) 1,65 - 1,8 (m, 4H), 2,4 (s, 3H), 2,6 (br s, 4H), 2,9 (t, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,3 (t, 2H), 6,15 (s, 1H), 6,9 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,5 (s, 1H)

b) A 7-hidróxi-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina foi reagida com o 1-metil-3-piperidinometanol (90 mg) para dar a 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(1-metilpiperidin-3-ilmetóxi)quinazolina.

20 Espectro de ¹H RMN: (DMSOd₆) 1,45 - 2,2 (m, 7H), 2,18 (s, 3H), 2,4 (s, 3H),

2,6 (br d, 1H), 2,85 (br d, 1H), 4,0 (s, 3H), 4,1 (d, 2H), 6,15 (s, 1H), 6,9 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,5 (s, 1H)

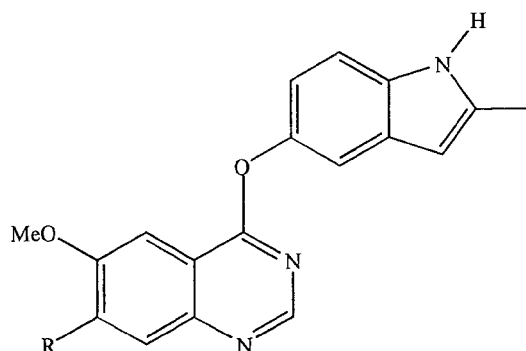
c) A 7-hidróxi-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina foi reagida com o 2-(N-metil-N-(4-piridil)amino)etanol (106 mg), (EP
5 0359389), para dar a 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(2-(N-metil-N-(4-piridil)-amino)etóxi)quinazolina.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,4 (s, 3H), 3,1 (s, 3H), 3,9 (t, 2H), 3,97 (s, 3H), 4,4 (t, 2H), 6,15 (s, 1H), 6,75 (d, 2H), 6,87 (dd, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,15 (d, 2H), 8,5 (s, 1H)

10 Exemplos 57 a 66

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no Exemplo 53, exceto que a amônia em metanol não foi necessária durante a cromatografia de coluna, os álcoois apropriados foram reagidos com a 7-hidróxi-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina, (preparada como
15 descrito no Exemplo 49), em proporções análogas para dar os compostos descritos na Tabela V:

TABELA V



Ex. nº	Peso (mg)	Rend. %	MS-ESI [MH] ⁺	R	Nota
57	115	76	435	2-morfolinoetóxi	a
58	64	42	433	2-piperidinoetóxi	b
59	66	43	437	2-(N-2-metoxietil)-N-metilamino) etóxi	c
60	118	75	449	3- morfolinopropóxi	d
61	101	68	424	2-(2-metoxietóxi) etóxi	e
62	81	57	407	3-(N,N-dimetilamino) propóxi	f
63	160	92	497	3-(1,1-dioxotiomorfolino) propóxi	g
64	121	83	417	2-(1H-1,2,4-triazol-1-il) etóxi	h
65	38	22	492	2-(2-(4-metilpiperazin010il) etóxi) etóxi	i
66	80	48	479	2-(2-morfolinoetóxi) etóxi	j

a) A 7-hidróxi-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina foi reagida com a 4-(2-hidroxietil)morfolina (92 mg) para dar a 6-metóxi-4-(2-metil-indol-5-ilóxi)-7-(2-morfolinoetóxi)quinazolina.

- 5 Espectro de ¹H RMN: (DMSOd₆) 2,4 (s, 3H), 2,5 - 2,7 (m, 4H), 2,8 (t, 2H), 3,6 (t, 4H), 4,0 (s, 3H), 4,35 (t, 2H), 6,15 (s, 1H), 6,87 (dd, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,5 (s, 1H)

- 10 b) A 7-hidróxi-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina foi reagida com 1-(2-hidroxietil)piperidino (90 mg) para dar a 6-metóxi-4-(2-metil-indol-5-ilóxi)-7-(2-piperidinoetóxi)quinazolina.

Espectro de ¹H RMN: (DMSOd₆) 1,3 - 1,45 (m, 2H), 1,4 - 1,6 (m, 4H), 2,4 (s, 3H), 2,4 - 2,5 (m, 4H), 2,75 (t, 2H), 3,97 (s, 3H), 4,3 (t, 2H), 6,15 (s, 1H), 6,9 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,5 (s, 1H)

- 15 c) A 7-hidróxi-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina foi reagida com o 2-(N-(2-metoxietil)-N-metilamino)etanol (93 mg) para dar a 6-metóxi-7-(2-(N-(2-metoxietil)-N-metilamino)etóxi)-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,35 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 2,65 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,45 (t, 2H), 3,97 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 6,15 (s, 1H), 6,9 (dd, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,5 (s, 1H)

O material de partida foi preparado como segue:

- 5 Uma mistura de 2-(metilamino)etanol (5,4 g, 72 mmoles), éter 2-bromoetil metílico (10 g, 72 mmoles) e trietilamina (10 ml, 72 mmoles) em acetonitrila (70 ml) foi submetida ao refluxo durante a noite. Depois de esfriar, o sólido foi filtrado e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi triturado com éter. A camada de éter foi separada e evaporada para dar o 2-(N-(2-
10 metoxietil)-N-metilamino)etanol (3 g, 31%).

MS-EI: 134 $[\text{MH}]^+$

Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 2,35 (s, 3H); 2,6 (t, 2H); 2,65 (t, 2H); 3,35 (s, 3H); 3,5 (t, 2H); 3,6 (t, 2H)

- d) A 7-hidróxi-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina
15 foi reagida com a 4-(3-hidroxipropil)morfolina (102 mg) para dar a 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(3-morfolinopropóxi)quinazolina.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,9 - 2,1 (m, 2H), 2,4 (s, 3H), 2,45 (t, 2H), 2,45 - 2,6 (s, 4H), 3,6 (t, 4H), 4,0 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 6,15 (s, 1H), 6,9 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,5 (s, 1H)

- 20 O material de partida foi preparado como segue:

A morfolina (94 g, 1,08 mol) foi adicionada às gotas a uma solução de 3-bromo-1-propanol (75 g, 0,54 mol) em tolueno (750 ml) e a reação então aquecida a 80°C por 4 horas. A mistura foi deixada esfriar até a temperatura ambiente e o sólido precipitado foi removido por filtração. Os
25 voláteis foram removidos do filtrado e o óleo amarelo resultante foi purificado por destilação de 0,4 a 0,7 mmHg para dar a 4-(3-hidroxipropil)morfolina (40 g, 50%) como um óleo incolor.

p. e. de 68 a 70°C ($\sim 0,5$ mmHg)

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,65 - 1,78 (m, 2H); 2,50 (t, 4H); 2,60 (t,

2H); 3,68 (t, 4H); 3,7 (2H); 4,90 (br d, 1H)

e) A 7-hidróxi-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina foi reagida com o 2-(2-metoxietóxi)etanol (84 mg) para dar a 6-metóxi-7-(2-(2-metoxietóxi)etóxi)-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina.

5 Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,42 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,5 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,85 (t, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,32 (t, 2H), 6,15 (s, 1H), 6,9 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,5 (s, 1H)

f) A 7-hidróxi-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina foi reagida com o 3-(N,N-dimetilamino)propanol (72 mg) para dar a 7-(3-N,N-dimetilaminopropóxi)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina.

10 Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,9 - 2,0 (m, 2H), 2,17 (s, 6H), 2,4 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 4,22 (t, 2H), 6,14 (s, 1H), 6,88 (dd, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,47 (s, 1H)

g) A 7-hidróxi-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina foi reagida com o 3-(1,1-dioxotiomorfolino)-1-propanol (135 mg), (preparado como descrito para o material de partida no Exemplo 5), para dar a 7-(3-(1,1-dioxotiomorfolino)propóxi)-6-metóxi-4-(2-etilindol-5-ilóxi)quinazolina.

15 Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,9 - 2,0 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,65 (t, 2H), 2,9 (br s, 4H), 3 (br s, 4H), 3,96 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 6,12 (s, 1H), 6,85 (dd, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,46 (s, 1H)

h) A 7-hidróxi-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina foi reagida com o 2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etanol (79 mg), (Ann. Phar. Fr. 1977, 35, 503 - 508), para dar a 6-metóxi-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etóxi)quinazolina.

25 Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,42 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,62 (m, 2H), 4,75 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 6,9 (dd, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,60 (s, 1H)

i) A 7-hidróxi-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina foi reagida com 2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi)etanol (132 mg), (Arzneim.

Forsch. 1966, 16, 1557-1560), para dar a 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-il-óxi)-7-(2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi)etóxi)quinazolina.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,15 (s, 3H), 2,2 - 2,6 (m, 10H), 2,4 (s, 3H), 3,65 (t, 2H), 3,85 (t, 2H), 4,03 (s, 3H), 4,35 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 6,9 (dd, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,5 (s, 1H)

j) A 7-hidróxi-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina foi reagida com 2-(2-morfolinoetóxi)etanol (123 mg) para dar a 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(2-(2-morfolinoetóxi)etóxi)quinazolina.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,40 (s, 3H), 2,4 - 2,5 (m, 4H), 2,4 - 2,6 (m, 2H), 3,55 (t, 4H), 3,6 (t, 2H), 3,85 (t, 2H), 3,97 (br s, 3H), 4,15 (br s, 2H), 6,15 (s, 1H), 6,9 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,48 (s, 1H)

O material de partida foi preparado como segue:

O 2-(2-cloroetóxi)etanol (1,25 g, 10 mmoles) foi adicionado a uma mistura de morfolina (2,58 g, 30 mmoles) e carbonato de potássio (5,5 g, 40 mmoles) em acetonitrila (50 ml). A mistura foi aquecida ao refluxo por 6 horas e depois agitada por 18 horas em temperatura ambiente. Os insolúveis foram removidos por filtração e os voláteis foram removidos do filtrado por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna eluindo-se com o cloreto de metileno/metanol (95/5 seguido por 90/10 e depois 80/20) para dar 2-(2-morfolinoetóxi)etanol (600 mg, 34%).

MS - (EI): 175 $[\text{M.}]^+$

Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 2,5 (br s, 4H); 2,59 (t, 2H); 3,6 - 3,85 (m, 10H)

Exemplo 67

Uma solução de 4-cloro-6-metóxi-7-(3-piperidinopropóxi)-quinazolina (100 mg, 0,29 mmol), 5-hidróxi-2-metilindol (53 mg, 0,36 mmol), (preparado como descrito para o material de partida no Exemplo 48) e

carbonato de potássio (62 mg, 0,44 mmol) em DMF (2 ml) foi aquecida a 85°C por 3 horas, seguido por aquecimento a 95°C por 2 horas. Depois de esfriar, gelo/água (15 ml) foi adicionado e o precipitado foi coletado por filtração e secado sob vácuo. O sólido foi purificado por cromatografia de
 5 coluna eluindo-se com cloreto de metileno/metanol (95/5) seguido por cloreto de metileno/metanol/ amônia 3M em metanol (95/3/2) para dar a 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(3-piperidinopropóxi)quinazolina (71 mg, 54%).

MS - ESI: 447 [MH]⁺

10 Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 1,35 - 1,4 (m, 2H), 1,45 - 1,55 (m, 4H), 1,92 - 2,0 (m, 2H), 2,3 - 2,4 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,4 - 2,5 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 4,22 (t, 2H), 6,15 (s, 1H), 6,9 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,48 (s, 1H)

O material de partida foi preparado como segue:

15 O azodicarboxilato de dietila (3,9 ml, 24,5 mmoles) foi adicionado em porções a uma suspensão de 7-hidróxi-6-metóxi-3-((pivaloilóxi)metil)-3,4-diidroquinazolin-4-ona (5 g, 16,3 mmoles), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 12), 3-bromo-1-propanol (2,21 ml, 24,5 mmoles) e trifetilfosfina (6,42 g, 24,5
 20 mmoles) em cloreto de metileno (50 ml). Depois de agitar por 2 horas em temperatura ambiente, os voláteis foram removidos sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna eluindo-se com cloreto de metileno seguido por cloreto de metileno/metanol (95/5) para dar a 7-(3-bromopropóxi)-6-metóxi-3-((pivaloilóxi)metil)-3,4-diidro-quinazolin-4-ona
 25 (6 g, 86%).

MS - ESI: 427 - 429 [MH]⁺

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 1,12 (s, 9H), 2,32 (t, 2H), 3,7 (t, 2H), 3,9 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 5,9 (s, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 8,36 (s, 1H)

Análise elementar: Encontrado C 50,1 H 5,4 N 6,4

$C_{18}H_{23}BrN_2O_5 \cdot 0,2H_2O$ Requer C 50,2 H 5,5 N 6,5%

Uma solução de 7-(3-bromopropóxi)-6-metóxi-3-((pivaloil-oxi)metil)-3,4-diidroquinazolin-4-ona (2,89 g, 6,78 mmoles) em piperidina (10 ml) foi aquecida a 100°C por 1 hora. Depois de esfriar, os voláteis foram removidos sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em cloreto de metileno e lavado com cloreto de amônio saturado e salmoura. A camada orgânica foi secado ($MgSO_4$) e os voláteis foram removidos por evaporação. O resíduo foi secado sob vácuo para dar a 6-metóxi-7-(3-piperidinopropóxi)-3-((pivaloilóxi)metil)-3,4-diidroquinazolin-4-ona (2,4 g, 83%).

10 MS - ESI: 432 $[MH]^+$

Espectro de ^1H RMN: ($DMSO-d_6$) 1,15 (s, 9H), 1,35 - 1,5 (m, 1H), 1,6 - 1,8 (m, 3H), 1,8 - 1,9 (d, 2H), 2,2 - 2,3 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,55 (d, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 5,94 (s, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,46 (s, 1H)

15 Uma solução de 6-metóxi-7-(3-piperidinopropóxi)-3-((pivaloilóxi)metil)-3,4-diidroquinazolin-4-ona (2,35 g, 5,45 mmoles) em amônia 7M em metanol (50 ml) foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Os voláteis foram removidos sob vácuo e o resíduo foi triturado com éter, filtrado e lavado com éter seguido por éter/cloreto de metileno (1/1) e secado sob vácuo para dar a 6-metóxi-7-(3-piperidinopropóxi)-3,4-diidroquinazolin-4-ona (1,65 g, 95%).

MS - ESI: 318 $[MH]^+$

Espectro de ^1H RMN: ($DMSO-d_6$) 1,3 - 1,4 (m; 2H), 1,4 - 1,55 (m, 4H), 1,85 - 1,95 (m, 2H), 2,35 (br s, 4H), 2,4 (t, 2H), 3,9 (s, 3H), 4,15 (t, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,9 (s, 1H)

Análise elementar: Encontrado C 63,5 H 7,4 N 13,1

$C_{17}H_{23}N_3O_3 \cdot 0,2H_2O$ Requer C 63,6 H 7,4 N 13,0%

Uma solução de 6-metóxi-7-(3-piperidinopropóxi)-3,4-di-hidroquinazolin-4-ona (1,5 g, 4,7 mmoles) em cloreto de tionila (15 ml)

contendo DMF (1,5 ml) foi aquecida ao refluxo por 3 horas. Depois de esfriar, os voláteis foram removidos sob vácuo. O resíduo foi submetido à azeotropia com tolueno. O sólido foi dividido entre cloreto de metileno e hidrogeno carbonato de sódio. A camada aquosa foi ajustada ao pH 10 com

5 hidróxido de sódio aquoso 6M. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, secada (MgSO₄) e os voláteis foram removidos por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para dar a 4-cloro-6-metóxi-7-(3-piperidinopropóxi)-quinazolina (1,21 g, 76%).

MS - ESI 336 [MH]⁺

- 10 Espectro de ¹H RMN: (DMSOd₆) 1,35 - 1,45 (m, 2H), 1,5 - 1,6 (m, 4H), 1,9 - 2,05 (m, 2H), 2,4 (br s, 4H), 2,45 (t, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,29 (t, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 8,9 (s, 1H)

Exemplo 68

- Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no
- 15 Exemplo 67, a 4-cloro-6-metóxi-7-(3-piperidinopropóxi)quinazolina (100 mg), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 67), foi reagida com o 5-hidroxiindol (48 mg, 0,36 mmol) para dar a 4-(indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-piperidinopropóxi)quinazolina (57 mg, 45%).

MS - ESI 433 [MH]⁺

- 20 Espectro de ¹H RMN: (DMSOd₆) 1,4 (br s, 2H), 1,45 - 1,6 (br s, 4H), 1,9 - 2,1 (m, 2H), 2,4 (br s, 4H), 2,45 (t, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 6,47 (s, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,49 (s, 1H)

Exemplo 69

- Uma solução de 7-hidróxi-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-il-
- 25 óxi)quinazolina (161 mg, 0,5 mmol), (preparada como descrito no Exemplo 49), 4-(4-metilfenilsulfoniloximetil)-1-terc-butoxicarbonil-piperidina (222 mg, 0,6 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 10) e carbonato de potássio (188 mg, 1 mol) em DMF (1,6 ml) foi aquecida a 100°C durante 2 horas. Depois de esfriar, água foi adicionada. O

precipitado foi coletado por filtração, lavado com água e secado sob vácuo em pentóxido de fósforo a 60°C. O sólido foi triturado com éter de petróleo, coletado por filtração, lavado com uma mistura de éter/éter de petróleo (1/1) e secado sob vácuo para dar a 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(1-terc-

5 butoxicarbonilpiperidin-4-il-metóxi)quinazolina (200 mg, 77%).

MS - ESI 541 [MNa]⁺

Espectro de ¹H RMN: (DMSOd₆) 1,1 - 1,3 (m, 2H), 1,4 (s, 9H), 1,8 (d, 2H), 1,95 - 2,1 (m, 1H), 2,4 (s, 1H), 2,7 - 2,85 (br s, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,05 (d, 2H), 6,12 (s, 1H), 6,8(ilegível) (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 10 7,55 (s, 1H), 8,45 (s, 1H)

Exemplo 70

Uma solução de 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(1-terc-butoxicarbonilpiperidin-4-ilmetóxi)quinazolina (155 mg, 0,3 mmol), (preparada como descrito no Exemplo 69), em cloreto de metileno (5 ml) 15 contendo TFA (1 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. Os voláteis foram removidos sob vácuo e o resíduo foi tratado com água e ajustado ao pH 12 com hidróxido de sódio 2M. A mistura foi extraída com cloreto de metileno. A camada orgânica foi secada (MgSO₄) e os voláteis foram removidos por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia 20 de coluna eluindo-se com cloreto de metileno/acetato de etila/metanol (5/4/1) seguido por cloreto de metileno/metanol (9/1) e por amônia 3M em metanol/metanol/cloreto de metileno (5/15/80). Após a remoção do solvente por evaporação, o resíduo foi dissolvido em um mínimo de cloreto de metileno, éter foi adicionado seguido por éter de petróleo. O precipitado foi 25 coletado por filtração, lavado com éter e secado sob vácuo para dar a 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(piperidin-4-ilmetóxi)quinazolina (120 mg, 96%).

MS - ESI 419 [MH]⁺

Espectro de ¹H RMN: (DMSOd₆, CF₃COOD) 1,5 - 1,7 (m, 2H), 2,05 (br d,

2H), 2,3 - 2,4 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 3,05 (t, 2H), 3,4 (d, 2H), 4,09 (s, 3H), 4,25 (d, 2H), 6,95 (dd, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 9,15 (s, 1H)

Exemplo 71

5 Metoxiacetaldeído (368 mg, 3,47 moles) (recentemente destilado) seguido por triacetoxiboroidreto de sódio (552 mg, 2,6 moles) foram adicionados a uma solução de 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(piperidin-4-ilmetóxi)quinazolina (726 mg, 1,74 mmol), (preparada como descrito no Exemplo 70), em uma mistura de cloreto de metileno (15 ml) e
10 metanol (15 ml). Depois de agitar por 1,5 hora em temperatura ambiente, o hidrogeno carbonato de sódio saturado foi adicionado. Os voláteis foram removidos sob vácuo e o resíduo foi dividido entre cloreto de metileno e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água, salmoura, secada (MgSO₄) e os voláteis foram removidos por evaporação. O resíduo foi
15 purificado por cromatografia de coluna eluindo-se com cloreto de metileno/metanol (80/20). Após a remoção do solvente, o resíduo foi triturado com éter, coletado por filtração, lavado com éter e secado sob vácuo a 60°C para dar a 6-metóxi-7-(1-(2-metóxi-etil)piperidin-4-ilmetóxi)-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (392 mg, 47%).

20 MS - ESI 477 [MH]⁺

Espectro de ¹H RMN: (DMSOd₆, CF₃COOD) 1,6 - 1,8 (m, 2H), 2,05 (br d, 2H), 2,15 - 2,3 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 3,05 (t, 2H), 3,3 (br s, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,58 (d, 2H), 3,65 (br s, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,18 (d, 2H), 6,2 (s, 0,5 H (parcialmente trocado)), 6,92 (dd, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,55 (s,
25 1H), 7,8 (s, 1H), 9,15 (s, 1H)

Análise elementar: Encontrado C 68,0 H 6,8 N 11,8

C₂₇H₃₂N₄O₄ Requer C 68,1 H 6,8 N 11,8%

O material de partida foi preparado como segue:

Uma solução de 1,1,2-trimetoxietano (90 g, 750 mmoles) em

água (570 ml) contendo ácido clorídrico 12 N (3,75 ml) foi agitada a 40°C por 1,5 hora. Depois de esfriar, o cloreto de sódio sólido foi adicionado e a mistura foi extraída com éter. A camada orgânica foi secada (MgSO₄). A camada orgânica foi destilada e a fração de 70 a 90°C foi coletada para dar o metoxiacetaldeído (20,3 g) que foi usado diretamente na etapa seguinte.

Exemplo 72

A difenilfosforil azida (83 mg, 0,3 mmol) foi adicionada em porções a uma solução de 7-(2-carboxivinil)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (75 mg, 0,2 mmol), trietilamina (40 mg, 0,4 mmol) e 1-(2-aminoetil)pirrolidina (46 mg, 0,4 mmol) em DMF (1,5 ml). Depois de agitar por 5 horas em temperatura ambiente, a mistura foi dividida entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água, salmoura, secada (MgSO₄) e os voláteis foram removidos por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna eluindo-se com cloreto de metileno/metanol (9/1) seguido por cloreto de metileno/amônia 3M em metanol (9/1). Após a remoção do solvente, o sólido foi triturado com éter, coletado por filtração, lavado com éter e secado sob vácuo para dar a 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-((2-(2-pirrolidin-1-iletíl)carbamoil)vinil)quinazolina (25 mg, 26%).

MS - ESI 472 [MH]⁺

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 1,8 - 1,95 (m, 2H), 1,95 - 2,1 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 3,0 - 3,2 (m, 2H), 3,35 (t, 2H), 3,6 (t, 2H), 3,65 (br s, 2H), 4,11 (s, 3H), 6,18 (s, 0,5H, parcialmente trocado), 6,95 (dd, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,76 (s, 1H)

O material de partida foi preparado como segue:

O anidrido trifluorometanossulfônico (338 mg, 1,2 mmol) foi adicionado a uma suspensão de 4-(4-cloro-2-fluorofenóxi)-7-hidróxi-6-metoxiquinazolina (320 mg, 1 mmol), (preparada como descrito para o

material de partida no Exemplo 5), em cloreto de metileno (2 ml) contendo piridina (2 ml) esfriada a 5°C. Quando a adição se completou, a mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada por 1 hora. Após a remoção dos voláteis por evaporação, o resíduo foi dividido entre acetato de etila/éter e água. A camada orgânica foi separada, lavada com ácido clorídrico 0,5M, seguido por água, salmoura, secada (MgSO₄) e evaporada para dar a 4-(4-cloro-2-fluorofenóxi)-6-metóxi-7-(trifluorometilsulfonyl)quinazolina (400 mg, 88%).

MS - ESI: 453 - 455 [MH]⁺

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 4,15 (s, 3H), 7,5 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,77 (s, 1H)

Trietilamina (33 mg, 0,33 mmol) e acrilato de terc-butila (77 mg, 0,6 mmol) seguidos por difenilpropilfosfina (3,4 mg, 0,008 mmol) e acetato de paládio(II) (1,7 mg, 0,0075 mmol) foram adicionados a uma solução de 4-(4-cloro-2-fluorofenóxi)-6-metóxi-7-(trifluorometilsulfonyl)quinazolina (136 mg, 0,3 mmol) em DMF (1,5 ml) sob argônio. Quando a adição se completou, o frasco de reação foi purgado com argônio. A mistura foi agitada em 80 a 85°C por 6 horas. Depois de esfriar, a mistura foi dividida entre acetato de etila e água. A camada aquosa foi ajustada ao pH 6 com ácido clorídrico 2M. A camada orgânica foi separada, lavada com água, salmoura, secada (MgSO₄) e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna eluindo-se com cloreto de metileno seguido por cloreto de metileno/éter (95/5). Após a remoção do solvente sob vácuo, o sólido foi triturado com pentano/éter, coletado por filtração e secado sob vácuo para dar a 4-(4-cloro-2-fluorofenóxi)-6-metóxi-7-(2-(tercbutoxicarbonil)vinil)-quinazolina (63 mg, 49%).

MS - ESI: 431 [MH]⁺

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 1,51 (s, 9H), 4,07 (s, 3H), 6,87 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,6 (t, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,39 (s, 1H),

8,65 (s, 1H)

Análise elementar: Encontrado C 61,1 H 4,8 N 6,6

$C_{22}H_{20}ClFN_2O_3$ Requer C 61,3 H 4,7 N 6,5%

Uma solução de 4-(4-cloro-2-fluorofenóxi)-6-metóxi-7-(2-
 5 (terc-butoxicarbonil)vinil)quinazolina (581 mg, 1,31 mmol) em uma mistura
 de cloreto de metileno/TFA (2,5 ml/2,5 ml) foi agitada em temperatura
 ambiente durante 1,5 horas. Após a remoção dos voláteis sob vácuo, o
 resíduo foi dividido entre acetato de etila e água. A camada aquosa foi
 ajustada ao pH 3 com hidróxido de sódio 0,5M. A camada orgânica foi
 10 separada e a camada aquosa foi ainda extraída com acetato de etila. As
 camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas
 ($MgSO_4$) e evaporadas para dar a 7-(2-carboxivinil)-4-(4-cloro-2-
 fluorofenóxi)-6-metoxiquinazolina (430 mg, 85%).

Espectro de ^1H RMN: ($DMSO-d_6$) 4,08 (s, 3H), 6,9 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,6
 15 (t, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,66 (s, 1H)

O HMDS de sódio em THF (0,84 ml, 8,4 mmoles) foi
 adicionado a uma suspensão de 7-(2-carboxivinil)-4-(4-cloro-2-fluoro-
 fenóxi)-6-metoxiquinazolina (105 mg, 0,28 mmoles) e 5-hidróxi-2-metil-
 indol (82 mg, 0,56 mmol), (preparado como descrito para o material de
 20 partida no Exemplo 48), em DMSO (1,5 ml). Depois de agitar por 2 horas em
 temperatura ambiente, a mistura foi dividida entre acetato de etila e água. A
 camada aquosa foi ajustada ao pH 3 com ácido clorídrico 2M. A camada
 orgânica foi lavada com água, salmoura, secada ($MgSO_4$) e evaporada. O
 resíduo foi purificado por cromatografia de coluna eluindo-se com cloreto de
 25 metileno/metanol (95/5 seguido por 90/10 e 70/30) para dar a 7-(2-
 carboxivinil)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (75 mg, 71%).

Espectro de ^1H RMN: ($DMSO-d_6$) 2,4 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 6,15 (s, 1H), 6,82
 (d, 1H), 6,9 (dd, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,84 (d, 1H),
 8,25 (s, 1H), 8,55 (s, 1H)

Exemplo 73

Uma suspensão de 7-hidróxi-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (321 mg, 1 mmol), (preparada como descrito no Exemplo 49), 1-bromo-3-cloropropano (120 µl, 1,2 mmol) e carbonato de potássio (359 mg, 2,6 mmoles) em DMF (5 ml) foi agitado em temperatura ambiente durante a noite. Depois da adição de água, o precipitado foi coletado por filtração, lavado com água e secado em pentóxido de fósforo a 60°C para dar a 7-(3-cloropropóxi)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (280 mg, 70%).

10 MS - ESI: 398 [MH]⁺

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 2,2 - 2,35 (m, 2H), 2,4 (s, 3H), 3,85 (t, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,32 (t, 2H), 6,15 (s, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,5 (s, 1H)

Exemplo 74

15 Uma solução de 7-(3-cloropropóxi)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (150 mg, 0,38 mmol), (preparada como descrito no Exemplo 73), em 1-metilpiperazina (2 ml) foi aquecida a 100°C por 2 horas. Depois de esfriar, a mistura foi dividida entre acetato de etila e hidrogeno carbonato de sódio aquoso a 5%. A camada orgânica foi separada, lavada com água, salmoura, secada (MgSO₄) e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em uma coluna isolute[®] eluindo-se com metanol/acetato de etila/cloreto de metileno (1/4/5 seguido por 1/9/0) e amônia 3M em metanol/metanol/cloreto de metileno (5/10/80). Após a remoção do solvente sob vácuo, o sólido foi dissolvido em um mínimo de

20 cloreto de metileno e éter/éter de petróleo foi adicionado. O precipitado foi coletado por filtração e secado sob vácuo para dar a 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propóxi)quinazolina (55 mg, 32%).

MS - ESI 462 [MH]⁺

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6 , CF_3COOD , 60°C) 2,2 - 2,3 (m, 2H), 2,4 (s, 3H), 2,9 (s, 3H), 3,4 - 3,5 (m, 4H), 3,5 - 3,8 (m, 6H), 4,07 (s, 3H), 4,4 (t, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 8,95 (s, 1H)

Exemplo 75

5 A trifenilfosfina (262 mg, 1 mmol) e a N,N-dietiletanol-amina (88 mg, 0,75 mmol) foram adicionadas a uma suspensão de 7-hidróxi-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (160 mg, 0,5 mmol), (preparada como descrita no Exemplo 49), em cloreto de metileno (5 ml), seguida pela
10 adição, em porções, de azodicarboxilato de dietila (165 μl , 1 mmol). Depois de agitar por 1 hora em temperatura ambiente, os voláteis foram removidos sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna eluindo-se com cloreto de metileno/metanol (95/5) seguido por cloreto de metileno/amônia 3M em metanol (90/10) para dar a 7-(2-(N,N-dietilamino)etóxi)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (147 mg,
15 70%).

MS - ESI 421 $[\text{MH}]^+$

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,0 (t, 6H), 2,41 (s, 3H), 2,6 (q, 4H), 2A (t, 2H), 3,97 (s, 3H), 4,24 (t, 2H), 6,14 (s, 1H), 6,89 (dd, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,48 (s, 1H)

20 Análise elementar: Encontrado C 66,2 H 6,9 N 13,1

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 0,8\text{H}_2\text{O}$ Requer C 66,3 H 6,9 N 12,9%

Exemplo 76

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no Exemplo 75, a 7-hidróxi-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (321
25 mg, 1 mmol), (preparada como descrito no Exemplo 49), foi reagida com o 2-((1-*terc*butoxicarbonil)piperidin-4-ilóxi)etanol (294 mg, 1,2 mmol) para dar a 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(2-((1-*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilóxi)etóxi)quinazolina (420 mg, 76%).

MS - ESI: 549 $[\text{MH}]^+$

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,4 (s, 9H), 1,3 - 1,5 (m, 2H), 1,7 - 1,9 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 3,0 (br t, 2H), 3,5 - 3,7 (m, 3H), 3,85 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,3 (t, 2H), 6,12 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 8,48 (s, 1H)

5 O material de partida foi preparado como segue:

O anidrido de *terc*-butoxicarbonila (1,52 g, 7 mmoles) em acetona (3,5 ml) foi adicionado a uma solução de 4,4-(etilenodióxi)-piperidina (1 g, 7 mmoles) em acetona/triclorometano (3,5 ml/3,5 ml) esfriada a 0°C. Depois de agitar por 4 horas em temperatura ambiente, os
10 voláteis foram removidos sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em éter e a solução de éter foi lavada com água, salmoura, secada (MgSO_4) e evaporada para dar a 4,4-(etilenodióxi)-1-*terc*butoxicarbonilpiperidina (1,7 g, quant.).
Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3): 1,46 (s, 9H), 1,65 (t, 4H), 3,5 (t, 4H), 3,97 (s, 4H)

15 O trifluoreto eterato de boro recentemente destilado (52 μl , 0,41 mmol), seguido por cianoboroidreto de sódio (38 mg, 0,6 mmol) foram adicionados a uma solução de 4,4-(etilenodióxi)-1-*terc*butóxi-carbonilpiperidino (100 mg, 0,41 mmol) em THF (1,4 ml) esfriado a 0°C. Depois de agitar por 6 horas em temperatura ambiente, trifluoreto eterato de
20 boro (52 μl) e cianoboroidreto de sódio (26 mg, 0,41 mmol) foram adicionados. Depois de agitar durante a noite em temperatura ambiente, a mistura foi dividida entre acetato de etila e hidróxido de sódio 2M. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, secada (MgSO_4) e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna eluindo-se com cloreto de
25 metileno/metanol (95/5) seguido por cloreto de metileno/metanol/amônia 3M em metanol (80/15/5) para dar o 2-((1-*terc*butoxicarbonil)piperidin-4-ilóxi)etanol (42 mg, 42%).

MS - ESI: 268 $[\text{MNa}]^+$

Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 1,48 (s, 9H), 1,5 - 1,6 (m, 2H), 1,8 - 1,9 (m,

2H), 2,0 (t, 1H), 3,05 - 3,15 (m, 2H), 3,5 (m, 1H), 3,57 (t, 2H), 3,7 - 3,9 (m, 4H)

Exemplo 77

Uma solução de 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(2-((1-
 5 *terc*butoxicarbonil)piperidin-4-ilóxi)etóxi)quinazolina (379 mg, 0,69 mmol),
 (preparada como descrito no Exemplo 76), em cloreto de metileno (7 ml)
 contendo TFA (2,5 ml) foi agitada por 1,5 hora em temperatura ambiente.
 Após a remoção dos voláteis sob vácuo, o resíduo foi dividido entre acetato
 de etila e água. O hidrogeno carbonato de sódio sólido e o hidróxido de sódio
 10 2N foram adicionados para ajustar a camada aquosa para cerca de pH 10. A
 camada orgânica foi lavada com água, seguida por salmoura, secada (MgSO₄)
 e evaporada. O resíduo foi triturado com éter, filtrado, lavado com éter e
 secado sob vácuo para dar a 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(2-
 (piperidin-4-ilóxi)etóxi)quinazolina (164 mg, 53%).

15 Espectro de ¹HRMN: (DMSO-d₆) 1,2 - 1,4 (m, 2H), 1,8 - 1,9 (m, 2H), 2,47 (s,
 3H), 2,4 - 2,5 (m, 2H), 2,9 - 3,0 (d, 2H), 3,3 - 3,5 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 4,0 (s,
 3H), 4,35 (s, 2H), 6,15 (s, 1H), 6,9 (dd, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,41
 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,49 (s, 1H)

MS-ESI: 448 [M.]⁺

20 Exemplo 78

Uma solução de 7-hidróxi-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-
 ilóxi)quinazolina (193 mg, 0,6 mmol), (preparada como descrito no Exemplo
 49), 4-(2-hidroxietóxi)piridina (166 mg, 1,2 mmol), (J. Chem. Soc. Perkin II,
 1987, 1867), em cloreto de metileno (5 ml) contendo trifenilfosfina (330 mg,
 25 1,26 mmol) e azodicarboxilato de diisopropila (255 mg, 1,26 mmol) foi
 agitada em temperatura ambiente por 2 horas. O precipitado foi filtrado,
 triturado com éter seguido por acetato de etila, e secado sob vácuo para dar a
 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(2-(4-piridilóxi)etóxi)quinazolina (142
 mg, 54%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,40 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 4,52 (t, 2H), 4,58 (t, 2H), 6,14 (s, 1H), 6,89 (dd, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,41 (d, 2H), 8,5 (s, 1H)

MS-ESI: 443 $[\text{MH}]^+$

5 Análise elementar Encontrado C 66,6 H 5,0 N 12,5

$\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$ 0,12 CH_2Cl_2 Requer C 66,9 H 5,0 N 12,4%

Exemplo 79

Uma suspensão de 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(2-(N-metil-N-*terc*-butoxicarbonilamino)etóxi)quinazolina (148 mg, 0,31 mmol),
 10 (preparada como descrito no Exemplo 149), em cloreto de metileno (4 ml) contendo TFA (1 ml) foi agitada durante 1 hora. Depois de remover os voláteis sob vácuo, o resíduo foi submetido à azeotropia com tolueno. O resíduo foi dissolvido em cloreto de metileno (3 ml) e trietilamina (215 μl , 1,5 mol) foi adicionada seguida por cloreto de metanossulfonila (48 μl , 0,62
 15 mmol). Depois de agitar por 1 hora em temperatura ambiente, a mistura foi dividida entre cloreto de metileno e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água, salmoura, secada (MgSO_4) e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna eluindo-se com acetato de etila/metanol (99/1 seguido por 97/3). Após a evaporação do solvente, o
 20 sólido foi triturado com éter, filtrado, lavado com éter e secado sob vácuo para dar a 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(2-(N-metil-N-metilsulfonilamino)-etóxi)quinazolina (54 mg, 38%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,4 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 3,0 (s, 3H), 3,62 (t, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,38 (t, 2H), 6,14 (s, 1H), 6,88 (dd, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,3
 25 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,49 (s, 1H)

MS-ESI: 457 $[\text{MH}]^+$

Exemplo 80

Uma solução de 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(2-(piperidin-4-ilóxi)etóxi)quinazolina (76 mg, 0,17 mmol), (preparada como

descrito no Exemplo 77), em acrilonitrila (0,5 ml), cloreto de metileno (1 ml) e metanol (1 ml) foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Após a remoção dos voláteis sob vácuo o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna eluindo-se com cloreto de metileno/metanol (98/2 seguido por 95/5 e 90/10). O resíduo foi triturado com acetato de etila e éter. O sólido resultante foi filtrado e secado sob vácuo para dar a 7-(2-(1-(2-cianoetil)piperidin-4-ilóxi)etóxi)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (73 mg, 86%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,4 - 1,55 (m, 2H), 1,8 - 1,9 (m, 2H), 2,15 (t, 2H), 2,4 (s, 3H), 2,55 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 2,7 - 2,8 (m, 2H), 3,4 - 3,5 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,3 (t, 2H), 6,15 (s, 1H), 6,9 (dd, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,5 (s, 1H)

MS-ESI: 502 $[\text{MH}]^+$

Análise elementar Encontrado C 67,0 H 6,2 N 14,0

$\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4$ Requer C 67,1 H 6,2 N 14,0%

Exemplo 81

Uma solução de 4-cloro-6-metóxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropóxi)quinazolina (100 mg, 0,31 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 9), 6-hidroxiindol (50 mg, 0,37 mmol) e carbonato de potássio (64 mg, 0,466 mmol) em DMF (1 ml) foi aquecida a 95°C durante 4 horas. Depois de esfriar, a mistura foi diluída com cloreto de metileno e vertida em uma coluna de sílica. O produto foi eluído com cloreto de metileno, seguido por cloreto de metileno/metanol (80/20 seguido por 70/30 e 50/50). Após a remoção do solvente por evaporação, o precipitado foi triturado com éter, filtrado e secado sob vácuo para dar a 6-metóxi-4-(indol-6-ilóxi)-7-(3-(pirrolidin-1-il)propóxi)quinazolina (90 mg, 69%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,85 (br s, 4H), 2,15 - 2,25 (m, 2H), 2,85 - 3,15 (m, 6H), 4,01 (s, 3H), 4,32 (t, 2H), 6,5 (s, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,4 (s, 2H), 7,6 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 8,52 (s, 1H)

MS-ESI: 419 $[\text{MH}]^+$

Exemplo 82

O azodicarboxilato de diisopropila (146 mg, 0,72 mmol) foi adicionado a uma solução de 7-hidróxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-quinazolina (100 mg, 0,34 mmol), trifenil fosfina (189 mg, 0,72 mol) e 3-pirrolidinopropan-1-ol (89 mg, 0,686 mmol), (J. Org. Chem. 1988, 53, 3164), em cloreto de metileno (2,5 ml). Depois de agitar durante a noite em temperatura ambiente, o sólido foi filtrado. O filtrado foi purificado por cromatografia de coluna eluindo-se com acetato de etila/cloreto de metileno (1/1) seguido por acetato de etila/cloreto de metileno/metanol (4/5/1), cloreto de metileno/metanol (9/1) e amônia 3N em metanol/ cloreto de metileno (1/9). Após a remoção do solvente, o resíduo foi triturado com éter, filtrado, e secado sob vácuo para dar a 4-(2-metil-indol-5-ilóxi)-7-(3-(pirrolidin-il)propóxi)quinazolina (49 mg, 35%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,8 - 2,0 (m, 2H), 2,0 - 2,15 (m, 2H), 2,2 - 2,32 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 3,0 - 3,2 (m, 2H), 3,4 (t, 2H), 3,6 - 3,7 (m, 2H), 4,35 (t, 2H), 6,2 (s, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H), 8,5 (d, 1H), 9,15 (s, 1H)

MS-ESI: 403 $[\text{MH}]^+$

O material de partida foi preparado como segue:

Sódio (368 mg, 16 mmoles) foi adicionado ao álcool benzílico (10 ml, 96 mmoles) e a mistura foi aquecida a 148°C durante 30 minutos. A 7-fluoro-3,4-diidroquinazolin-4-ona (656 mg, 4 mmol), (J. Chem. Soc. section B 1967, 449), foi adicionada e a mistura mantida a 148°C por 24 horas. A mistura de reação foi deixada esfriar, a solução foi vertida em água (170 ml) e a mistura aquosa ajustada ao pH 3 com ácido clorídrico concentrado. O precipitado foi coletado por filtração, lavado com água, éter e secado sob vácuo para dar a 7-benzilóxi-3,4-diidroquinazolin-4-ona (890 mg, 89%) como um sólido branco.

p. f. de 267 a 269°C

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6 ; CF_3COOD) 5,32 (s, 2H); 7,25 (d, 1H); 7,32 - 7,52 (m, 6H); 8,12 (d, 1H); 8,99 (s, 1H)

MS - ESI: 252 $[\text{MH}]^+$

Análise elementar: Encontrado C 71,4 H 4,9 N 10,7

5 $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,04\text{H}_2\text{O}$ Requer C 71,2 H 4,8 N 11,1%

Uma mistura de 7-benzilóxi-3,4-diidroquinazolin-4-ona (11 g, 43,6 mmoles) e DMF (1 ml) em cloreto de tionila (100 ml) foi aquecida ao refluxo por 1,5 hora. O excesso de cloreto de tionila foi removido por evaporação e o resíduo submetido à azeotropia com tolueno. O resíduo foi
10 dividido entre cloreto de metileno e água e hidrogeno carbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado até que a camada aquosa foi de cerca de pH 9. A camada orgânica foi separada, lavada com água, salmoura, secada (MgSO_4) e evaporada para dar a 7-benzilóxi-4-cloroquinazolina (10,5 g, 89%).

15 Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 5,4 (s, 2H); 7,35 - 7,65 (m, 6H); 8,2 (d, 1H); 9,0 (s, 1H)

MS - ESI: 270 $[\text{MH}]^+$

Uma solução de 7-benzilóxi-4-cloroquinazolina (2 g, 7,4 mmoles), 5-hidróxi-2-metilindol (1,3 g, 8,9 mmoles), (preparado como
20 descrito para o material de partida no Exemplo 48), em DMF (20 ml) contendo carbonato de potássio (1,53 g, 11,1 mmoles) foi agitada a 80°C durante 3 horas. Depois de esfriar, a mistura foi vertida em porções em gelo/água. O precipitado foi filtrado e lavado com água e secado sob vácuo. O sólido foi dissolvido em cloreto de metileno e foi purificado por
25 cromatografia de coluna eluindo-se com acetato de etila e cloreto de metileno (1/1) para dar a 7-benzilóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (2,28 g, 81%).

MS-ESI: 382 $[\text{MH}]^+$

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,41 (s, 3H), 5,4 (s, 2H), 6,15 (s, 1H), 6,9

(dd, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,4 - 7,5 (m, 4H), 7,55 (d, 2H), 8,32 (d, 1H), 8,6 (s, 1H).

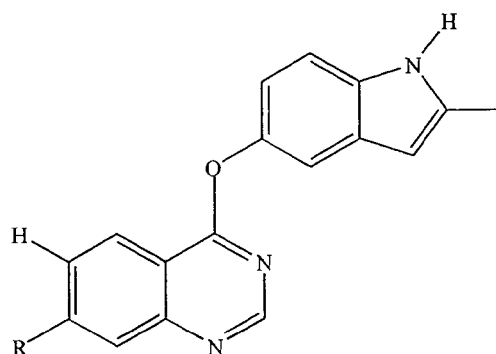
Paládio em carvão mineral a 10% (200 mg) seguido por formiato de amônio (4,34 g, 69 mmoles) foram adicionados a uma solução de 7-benzilóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (1,75 g, 4,58 mmoles) em DMF (60 ml). Depois de agitar durante 1 hora em temperatura ambiente, a mistura foi filtrada. O filtrado foi evaporado. O resíduo foi triturado com água, filtrado, lavado com acetato de etila e secado sob vácuo para dar a 7-hidróxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-quinazolina (1,24 g, 93%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,4 (s, 3H), 6,14 (s, 1H), 6,88 (dd, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,25 - 7,3 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,5 (s, 1H)

Exemplos 83 a 89

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no Exemplo 82, os álcoois apropriados foram reagidos com a 7-hidróxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina, (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 82), para dar os compostos descritos na Tabela VI abaixo.

TABELA VI



Ex. nº	Peso (mg)	Rend. %	MS-ESI [MH] ⁺	R	Nota
83	34	24	412		a
84	45	32	405		b
85	5	3	417		c
86	56	35	467		d
87	63	44	419		e
88	24	17	403		f
89	84	63	387		g

5 a) A 7-hidróxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (100 mg) foi reagida com o 3-(metilsulfonil)-1-propanol (95 mg), (preparado como descrito para o material de partida no Exemplo 50), para dar a 7-(3-(metil-

Espectro de ¹H RMN: (DMSOd₆, CF₃COOD) 2,2 - 2,3 (m, 2H), 2,4 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,3 - 3,45 (m, 2H), 4,4 (t, 2H), 6,2 (s, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,6 (dd, 1H), 8,5 (d, 1H), 9,2 (s, 1H)

10 Análise elementar: Encontrado C 60,2 H 5,3 N 10,6

C₂₁H₂₁N₃O₄S 0,4 DMF Requer C 60,5 H 5,4 N 10,8%

b) A 7-hidróxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (100 mg) foi reagida com a 4-(2-hidroxietil)morfolina (90 mg) para dar a 4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(2-morfolinoetóxi)quinazolina.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6 , CF_3COOD) 2,4 (s, 3H), 3,1 - 3,3 (m, 2H), 3,62 (d, 2H), 3,7 - 3,9 (m, 4H), 4,05 (d, 2H), 4,7 (t, 2H), 6,2 (s, 0,5 H, parcialmente trocado), 6,95 (dd, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,65 (dd, 1H), 8,55 (d, 1H), 9,15 (s, 1H)

5 Análise elementar: Encontrado C 67,2 H 6,0 N 13,5

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 0,3 \text{H}_2\text{O}$ Requer C 67,4 H 6,1 N 13,7%

c) A 7-hidróxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (100 mg) foi reagida com a 1-(3-hidroxipropil)piperidina (98 mg) para dar a 4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(3-(piperidin-1-il)propóxi)quinazolina.

10 Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6 , CF_3COOD) 1,2 - 1,5 (m, 2H), 1,6 - 1,8 (m, 2H), 1,8 - 1,9 (m, 2H), 2,25 - 2,35 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,95 (t, 2H), 3,25 - 3,3 (m, 2H), 3,55 (d, 2H), 4,4 (t, 2H), 6,95 (dd, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 9,15 (s, 1H)

d) A 7-hidróxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (100 mg) foi reagida com o 3-(1,1-dioxotiomorfolino)-1-propanol (133 mg), (preparado como descrito para o material de partida no Exemplo 5), para dar a 4-(2-metil-indol-5-ilóxi)-7-(3-(1,1-dioxotiomorfolino)propóxi)quinazolina.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,9 - 2,0 (m, 2H), 2,4 (s, 3H), 1,6 - 1,7 (m, 2H), 2,9 (br s, 4H), 3,1 (br s, 4H), 4,25 (t, 2H), 6,12 (s, 1H), 6,85 (d, 1H),
20 7,22 (s, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,3 - 7,4 (m, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,55 (s, 1H)

e) A 7-hidróxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (100 mg) foi reagida com a 4-(3-hidroxipropil)morfolina (100 mg), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 60), para dar a 4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(3-morfolinopropóxi)quinazolina.

25 Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,95 - 2,05 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,5 (t, 2H), 2,55 (t, 4H), 3,6 (t, 4H), 4,3 (t, 2H), 6,18 (s, 1H), 6,9 (dd, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,3 - 7,4 (m, 2H), 8,3 (d, 1H), 8,6 (s, 1H)

Análise elementar Encontrado C 66,5 H 6,2 N 12,7

$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 0,14 \text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 0,7 \text{H}_2\text{O}$ Requer C 66,7 H 6,4 N 13,0%

f) A 7-hidróxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (100 mg) foi reagida com a 1-(2-hidroxietil)piperidina (89 mg) para dar a 4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(2-(piperidin-1-il)etóxi)quinazolina.

- 5 Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,4 - 1,5 (br s, 2H), 1,5 - 1,7 (br s, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,5 - 2,7 (br s, 4H), 2,8 - 3,0 (br s, 2H), 4,35 (br s, 2H), 6,18 (s, 1H), 6,9 (dd, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,6 (s, 1H)

Análise elementar Encontrado C 69,0 H 6,6 N 13,4

- 10 $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0,8 \text{H}_2\text{O}$ Requer C 69,1 H 6,7 N 13,4%

g) A 7-hidróxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (100 mg) foi reagida com o 2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etanol (78 mg), (Ann. Phar. Fr. 1977, 35, 503 - 508), para dar a 4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etóxi)quinazolina.

- 15 Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,4 (s, 3H), 4,6 (m, 2H), 4,7 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 6,9 (dd, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,3 (d, 2H), 7,4 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,65 (s, 1H)

Análise elementar Encontrado C 63,7 H 4,8 N 21,5

$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$ Requer C 63,8 H 4,8 N 21,3%

20 Exemplo 90

- Uma solução de 7-hidróxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-quinazolina (423 mg, 1,45 mol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 82), trifenilfosfina (685 mg, 2,61 mmoles), 4-hidroximetil-1-terc-butoxicarbonilpiperidina (500 mg, 2,32 mmoles),
 25 (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 10) e azodicarboxilato de diisopropila (528 mg, 2,61 mmoles) em cloreto de metileno (18 ml) foi agitada durante a noite na temperatura ambiente. A mistura foi então vertida em uma coluna de sílica e eluída com acetato de etila. Depois da evaporação do solvente, o resíduo foi triturado com éter,

filtrado e secado sob vácuo para dar a 7-(1-terc-butoxicarbonilpiperidin-4-ilmetóxi)-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (478 mg, 68%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,3 - 1,4 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,85 (d, 2H), 2,0 - 2,1 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,7 - 2,9 (br s, 2H), 3,95 - 4,05 (m, 2H),
 5 4,1 (d, 2H), 6,15 (s, 1H), 6,9 (dd, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,38 (s, 1H),
 7,35 - 7,4 (m, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,6 (s, 1H)

MS-ESI: 489 $[\text{MH}]^+$

Análise elementar Encontrado C 68,7 H 6,7 N 11,3

$\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4$ Requer C 68,8 H 6,6 N 11,5%

10 Exemplo 91

A uma suspensão de 4-(2,3-dimetilindol-5-ilóxi)-7-hidróxi-6-metoxiquinazolina (124 mg, 0,32 mmol) em cloreto de metileno (2,5 ml) foi adicionado trifenilfosfina (179 mg, 0,628 mmol), 1-(2-hidroxietil)pirrolidina (75 mg, 0,65 mmol) seguida por azodicarboxilato de diisopropila (134 μl ,
 15 0,68 mmol) em porções. Depois de agitar durante a noite na temperatura ambiente a mistura foi vertida em uma coluna de sílica e eluída com acetato de etila/cloreto de metileno (1/1) seguida por acetato de etila/cloreto de metileno/metanol (4/5/1) seguidos por cloreto de metileno/metanol (9/1). Depois da remoção do solvente, o sólido foi triturado com éter, filtrado,
 20 lavado com éter e secado sob vácuo para dar a 4-(2,3-dimetilindol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(2-(pirrolidin-1-il)etóxi)quinazolina (51 mg, 37%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,6 - 1,75 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,52 (br s, 4H), 3,85 (t, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 6,8 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 8,43 (s, 1H)

25 O material de partida foi preparado como segue:

A uma solução de 2,3-dimetil-5-metoxiindol (175 mg, 1 mmol), (J. Chem. Soc. 1957, 3175 a 3180) em metileno (5 ml) esfriada a -60°C foi adicionado tribrometo de boro (210 μl , 2,2 mmoles) às gotas. Depois de terminada a adição, a mistura foi deixada aquecer até a temperatura

ambiente e foi agitada durante 1 hora. Água foi adicionada e o pH foi ajustado a 6 com hidróxido de sódio 2 N. A mistura foi extraída com acetato de etila e a camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, secada (MgSO_4) e evaporada para dar o 2,3-dimetil-5-hidroxiindol (124 mg, 77%).

5 Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,1 (s, 3H); 2,3 (s, 3H); 6,5 (dd, 1H); 6,65 (d, 1H); 7,0 (d, 1H); 8,45 (s, 1H)

Sob nitrogênio, a uma solução de 2,3-dimetil-5-hidroxiindol (643 mg, 4 mmoles), em DMF (10 ml) foi adicionado carbonato de potássio (690 mg, 5 mmoles). Depois de agitar durante 15 minutos na temperatura ambiente, a 7-benzilóxi-4-cloro-6-metoxiquinazolina (1 g, 3,33 mmoles),
10 (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 1), foi adicionada. A mistura foi aquecida a 90°C durante 2 horas seguida por 30 minutos a 95°C. Depois de esfriar, a mistura foi vertida em água (100 ml) esfriada a 5°C. O precipitado foi filtrado, lavado com água, seguida por éter e
15 secado sob vácuo para dar a 7-benzilóxi-4-(2,3-dimetilindol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina (1,4 g, 95%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,15 (s, 3H); 2,35 (s, 3H); 4,02 (s, 3H) 5,4 (s, 2H); 6,9 (dd, 1H); 7,22 (d, 1H); 7,3 (d, 1H); 7,35 - 7,6 (m, 6H); 7,65 (s, 1H); 8,5 (s, 1H)

20 Uma solução de 7-benzilóxi-4-(2,3-dimetilindol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina (2 g, 4,7 mmoles) em DMF (120 ml) contendo formiato de amônio (11 g, 174 mmoles) e paládio a 10% em carvão vegetal (200 mg) foi agitada durante 2,5 horas na temperatura ambiente. A mistura foi filtrada e o filtrado foi evaporado sob vácuo. O resíduo foi triturado com éter e o sólido
25 foi filtrado, lavado com água seguida por éter e secado sob vácuo a 50°C para dar a 4-(2,3-dimetilindol-5-ilóxi)-7-hidróxi-6-metoxiquinazolina (1,1 g, 69%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,1 (s, 3H); 2,32 (s, 3H); 3,97 (s, 3H); 7,85 (dd, 1H); 7,2 (bs, 2H); 7,25 (d, 1H); 7,58 (s, 1H); 8,4 (s, 1H)

(dd, 1H); 7,2 (bs, 2H); 7,25 (d, 1H); 7,58 (s, 1H); 8,4 (s, 1H)

Exemplos 92 a 106

5 Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no Exemplo 91, o álcool apropriado foi reagido com a 4-(2,3-dimetilindol-5-ilóxi)-7-hidróxi-6-metoxiquinazolina, (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 91), para dar os compostos descritos na Tabela VII abaixo.

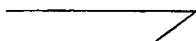
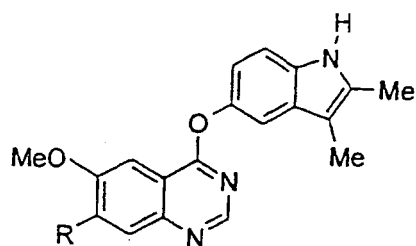
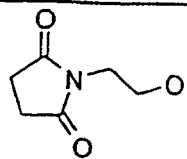
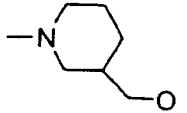
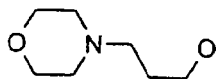
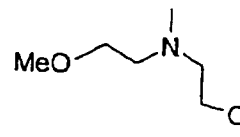
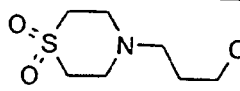
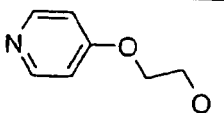
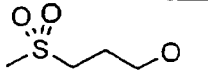


TABELA VII



Exemplo Número	Peso (mg)	% Rend.	MS-ESI [MH] ⁺	R	HPLC* RT (min)	Nota
92	91	65	431		-	a
93	78	55	438		-	b
94	34	27	435		-	c
95	39	33	407		-	d
96	58	44	449		-	e
97	58	47	421		-	f
98	85	66	447		-	g
99	24	18	447		-	h

100	110	82	461		-	i
101	9	7	447		-	j
102	81	62	463		3.4	k
103	75	57	451		-	l
104	96	65	511		-	m
105	103	78	457		-	n
106	64	49	456		-	o

* Condições de HPLC 2) como anteriormente descrito.

a) A 4-(2,3-Dimetilindol-5-ilóxi)-7-hidróxi-6-metoxiquinazolina (124 mg) foi reagida com 2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etanol (74 mg), (Ann. Phar. Fr. 1977, 35, 503 a 508), para dar a 4-(2,3-dimetilindol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etóxi)quinazolina.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,10 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,52 (m, 2H), 4,55 - 4,65 (m, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,58 (s, 1H)

b) A 4-(2,3-Dimetilindol-5-ilóxi)-7-hidróxi-6-metoxiquinazolina (124 mg) foi reagida com 2-(2-metoxietóxi)etanol (78 mg) para dar a 4-(2,3-dimetilindol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(2-(2-metoxietóxi)etóxi)quinazolina.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,14 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,3 (s, 3H), 3,5 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,85 (t, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,32 (t, 2H), 6,9 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,5 (s, 1H)

c) A 4-(2,3-Dimetilindol-5-ilóxi)-7-hidróxi-6-metoxiquinazolina (97 mg) foi reagida com N,N-dietiletanolamina (68 mg) para dar a 7-(2-(N,N-dietilamino)etóxi)-4-(2,3-dimetilindol-5-ilóxi)-6-metóxi-quinazolina.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,05 (t, 6H), 2,15 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,6 - 2,7 (m, 4H), 2,92 (br s, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 6,9 (dd, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,5 (s, 1H)

d) A 4-(2,3-Dimetilindol-5-ilóxi)-7-hidróxi-6-metoxiquinazolina (97 mg) foi reagida com N,N-dimetiletanolamina (52 mg) para dar a 7-(2-(N,N-dimetilamino)etóxi)-4-(2,3-dimetilindol-5-ilóxi)-6-metóxi-quinazolina.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,15 (s, 3H), 2,35 (s, 9H), 2,85 (br s, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,35 (t, 2H), 6,87 (dd, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,5 (s, 1H)

e) A 4-(2,3-Dimetilindol-5-ilóxi)-7-hidróxi-6-metoxiquinazolina (97 mg) foi reagida com 4-(2-hidroxietil)morfolina (59 mg) para dar a 4-(2,3-dimetilindol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(2-morfolinoetóxi)quinazolina. Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,15 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,25 - 3,4 (m, 2H), 3,65 (d, 2H), 3,7 - 3,8 (m, 4H), 4,0 - 4,1 (m, 2H), 4,1 (s, 3H), 4,7 (t, 2H), 6,95 (dd, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 9,0 (s, 1H)

f) A 4-(2,3-Dimetilindol-5-ilóxi)-7-hidróxi-6-metoxiquinazolina (97 mg) foi reagida com 3-(N,N-dimetilamino)propan-1-ol (60 mg) para dar 7-(3-(N,N-dimetilamino)propóxi)-4-(2,3-dimetilindol-5-ilóxi)-6-metóxi-quinazolina.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,95 - 2,05 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,2 (s,

6H), 2,35 (s, 3H), 2,45 (t, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 6,9 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,5 (s, 1H)

g) A 4-(2,3-Dimetilindol-5-ilóxi)-7-hidróxi-6-metoxiquinazolina (97 mg) foi reagida com 1-(2-hidroxietil)-2-pirrolidinona (75 mg) para dar a 4-(2,3-dimetilindol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etóxi)-quinazolina.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,9 - 2,05 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,25 (t, 2H), 2,35 (s, 3H), 3,65 (t, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,35 (t, 2H), 6,9 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,5 (s, 1H)

h) A 4-(2,3-Dimetilindol-5-ilóxi)-7-hidróxi-6-metoxiquinazolina (97 mg) foi reagida com 2-(2-hidroxietil)piperidina (75 mg) para dar a 4-(2,3-dimetilindol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(2-(piperidin-2-il)etóxi)-quinazolina.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,0 - 1,15 (m, 1H), 1,25 - 1,4 (m, 2H), 1,5 (br s, 1H), 1,65 (d, 1H), 1,7 - 1,8 (m, 1H), 1,8 - 1,9 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,5 (d, 1H), 2,6 - 2,7 (m, 1H), 2,9 - 3,0 (m, 1H), 4,0 (s, 3H), 4,2 - 4,35 (m, 2H), 6,88 (dd, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,5 (s, 1H)

i) A 4-(2,3-Dimetilindol-5-ilóxi)-7-hidróxi-6-metoxiquinazolina (97 mg) foi reagida com 1-(2-hidroxietil)pirrolidin-2,5-diona (83 mg) para dar a 4-(2,3-dimetilindol-5-ilóxi)-7-(2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)etóxi)-6-metoxiquinazolina.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,12 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,68 (s, 4H), 3,85 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,35 (t, 2H), 6,88 (dd, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,5 (s, 1H)

j) A 4-(2,3-Dimetilindol-5-ilóxi)-7-hidróxi-6-metoxiquinazolina (97 mg) foi reagida com 1-metil-3-piperidinometanol (75 mg) para dar a 4-(2,3-dimetilindol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(1-metilpiperidin-3-ilmetóxi)-quinazolina.

k) A 4-(2,3-Dimetilindol-5-ilóxi)-7-hidróxi-6-metoxiquinazolina (97 mg) foi reagida com 4-(3-hidroxipropil)morfolina (75 mg), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 60), para dar a 4-(2,3-dimetilindol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)-quinazolina.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,95 - 2,05 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,42 (br s, 4H), 2,5 (t, 2H), 3,6 (m, 4H), 4,0 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 6,85 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,5 (s, 1H).

l) A 4-(2,3-Dimetilindol-5-ilóxi)-7-hidróxi-6-metoxiquinazolina (97 mg) foi reagida com 2-(N-(2-metoxietil)-N-metilamino)etanol (77 mg), (preparado como descrito para o material de partida no Exemplo 59), para dar a 4-(2,3-dimetilindol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(2-(N-(2-metoxietil)-N-metilamino)etóxi)quinazolina.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,15 (s, 3H), 2,35 (s, 6H), 2,65 (t, 2H), 2,9 (t, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,45 (t, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,3 (t, 2H), 6,9 (dd, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,5 (s, 1H)

m) A 4-(2,3-Dimetilindol-5-ilóxi)-7-hidróxi-6-metoxiquinazolina (97 mg) foi reagida com 3-(1,1-dioxotiomorfolino)-1-propanol (112 mg), (preparado como descrito para o material de partida no Exemplo 5), para dar a 4-(2,3-dimetilindol-5-ilóxi)-7-(3-(1,1-dioxotiomorfolino)propóxi)-6-metoxiquinazolina.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,95 - 2,05 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,7 (t, 2H), 2,95 (br s, 4H), 3,15 (br s, 4H), 4,0 (s, 3H), 4,29 (t, 2H), 6,9 (dd, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,5 (s, 1H)

n) A 4-(2,3-Dimetilindol-5-ilóxi)-7-hidróxi-6-metoxiquinazolina (97 mg) foi reagida com 2-(4-piridilóxi)etanol (81 mg), (J. Chem. Soc. Perkin Trans 2, 1987, 12, 1867), para dar a 4-(2,3-dimetilindol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(2-(4-piridilóxi)etóxi)quinazolina.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,15 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 4,0 (s, 3H), 4,55

(m, 2H), 4,6 (em, 2H), 6,88 (dd, 1H), 7,08 (d, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,42 (d, 2H), 8,5 (s, 1H), 10,78 (s, 1H)

o) A 4-(2,3-Dimetilindol-5-ilóxi)-7-hidróxi-6-metoxiquinazolina (97 mg) foi reagida com 3-(metilsulfonil)-1-propanol (80 mg), (preparado como descrito para o material de partida no Exemplo 50), para dar a 4-(2,3-dimetilindol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-metilsulfonilpropóxi)-quinazolina.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,8 - 1,9 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,25 - 2,35 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 3,0 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 4,35 (t, 2H), 6,9 (dd, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 8,52 (s, 1H)

Exemplo 107

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no Exemplo 91, a 7-hidróxi-4-(indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina (89 mg) foi reagida com 2-(2-metoxietóxi)etanol (70 mg) para dar a 4-(indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(2-(2-metoxietóxi)etóxi)quinazolina (50 mg, 42%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 3,3 (s, 3H), 3,5 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,35 (t, 2H), 6,58 (s, 1H), 7,0 (dd, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,45 (br s, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,5 (s, 1H)

MS-ESI: 410 $[\text{MH}]^+$

O material de partida foi preparado como segue:

Uma mistura de 7-benzilóxi-4-cloro-6-metoxiquinazolina (3 g, 10 mmoles), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 1), 5-hidroxiindol (1,46 g, 11 mmoles) em DMF (30 ml) contendo carbonato de potássio (2,75 g, 20 mmoles) foi aquecida a 95°C durante 2 horas. Depois de esfriar, a mistura foi vertida em água (100 ml). O precipitado foi filtrado, lavado com água e secado sob vácuo a 50°C em pentóxido de fósforo. O sólido foi triturado com éter, filtrado, lavado com éter e secado sob vácuo para dar a 7-benzilóxi-4-(indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina (3,5 g, 88%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 4,02 (s, 3H), 5,4 (s, 2H), 6,5 (s, 1H), 7,0

(dd, 1H), 7,4 - 7,6 (m, 9H), 7,65 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 11,23 (s, 1H)

MS-ESI: 398 [MH]⁺

Uma solução de 7-benzilóxi-4-(indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina (8 g, 20 mmoles) em DMF (50 ml) e cloreto de metileno (100 ml) contendo paládio a 10% em carvão vegetal (2 g) foi hidrogenada à pressão de 1,8 atmosferas até que a absorção de hidrogênio cessou. A solução foi filtrada, o catalisador foi lavado com DMF e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna eluindo-se com cloreto de metileno, seguido por cloreto de metileno/metanol (95/5 e 90/10). Depois da evaporação do solvente, o resíduo foi triturado com éter, filtrado e secado sob vácuo para dar a 7-hidróxi-4-(indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina (2,7 g; 44%).

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 4,0 (s, 3H), 6,46 (s, 1H), 7,01 (dd, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,4 - 7,5 (m, 3H), 7,6 (s, 1H), 8,41 (s, 1H)

Exemplos de 108 a 118

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no Exemplo 107, o álcool apropriado foi reagido com a 7-hidróxi-4-(indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina, (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 107), para dar os compostos descritos na Tabela VIII abaixo.

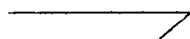
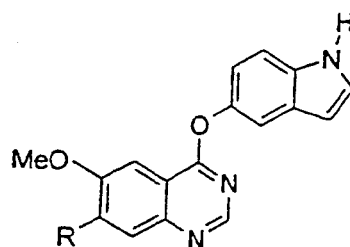
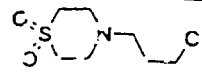
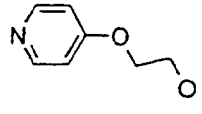


TABELA VIII



Exemplo Número	Peso (mg)	Rend. %	MS-ESI [MH] ⁺	R	Nota
108	58	49	407		r
109	14	13	379		s
110	55	48	393		t
111	27	23	405		u
112	58	47	421		v
113	63	52	419		w
114	64	53	419		x
115	106	84	435		y
116	76	62	423		z

117	113	81	483		aa
118	24	19	429		bb

r) A 7-hidróxi-4-(indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina (89 mg) foi reagida com N,N-dietiletanolamina (68 mg) para dar a 7-(2-(N,N-dietilamino)-etóxi)-4-(indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina.

5 s) A 7-hidróxi-4-(indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina (89 mg) foi reagida com N,N-dimetiletanolamina (52 mg) para dar a 7-(2-(N,N-dimetil-amino)etóxi)-4-(indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,3 (s, 6H), 2,8 (t, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,3 (t, 2H), 6,45 (s, 1H), 7,0 (dd, 1H), 7,4 - 7,5 (m, 4H), 7,6 (s, 1H), 8,5 (s, 1H)

10 t) A 7-hidróxi-4-(indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina (89 mg) foi reagida com 3-(N,N-dimetilamino)propan-1-ol (60 mg) para dar a 7-(3-(N,N-dimetilamino)propóxi)-4-(indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,9 - 2,05 (m, 2H), 2,21 (s, 6H), 2,45 (t, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 6,47 (s, 1H), 7,0 (dd, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,35 - 7,4 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,5 (s, 1H)

15 u) A 7-hidróxi-4-(indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina (89 mg) foi reagida com (2S)-2-(hidroximetil)-1-metilpirrolidina (67 mg) para dar a (2S)-4-(indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(1-metilpirrolidin-2-il)quinazolina.

20 v) A 7-hidróxi-4-(indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina (89 mg) foi reagida com 3-(N,N-dietilamino)-1-propanol (76 mg) para dar a 7-(3-(N,N-dietilamino)propóxi)-4-(indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 0,95 (t, 6H), 1,9 - 2,0 (m, 2H), 2,5 (m, 4H), 2,6 (t, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 6,48 (s, 1H), 7,0 (dd, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,42 - 7,5 (m, 3H), 7,6 (s, 1H), 8,5 (s, 1H)

w) A 7-hidróxi-4-(indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina (89 mg)

foi reagida com 2-(2-hidroxietil)piperidina (75 mg) para dar a 4-(indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(2-(piperidin-2-il)etóxi)quinazolina.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,45 - 1,75 (m, 3H), 1,75 - 1,85 (m, 2H), 2,0 - 2,1 (m, 1H), 2,1 - 2,2 (m, 1H), 2,25 - 2,35 (m, 1H), 2,95 (t, 1H), 3,3 - 3,4
5 (m, 2H), 4,1 (s, 3H), 4,4 - 4,5 (m, 2H), 6,5 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,45 - 7,6 (m, 4H), 7,75 (s, 1H), 9,0 (s, 1H)

x) A 7-hidróxi-4-(indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina (89 mg) foi reagida com 1-(2-hidroxietil)piperidina (75 mg) para dar a 4-(indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(2-(piperidin-1-il)etóxi)quinazolina.

10 Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,1 - 1,3 (m, 1H), 1,35 - 1,5 (m, 1H), 1,65 - 1,8 (m, 2H), 1,8 - 1,9 (m, 2H), 3,1 (t, 2H), 3,6 (d, 2H), 3,65 (t, 2H), 4,1 (s, 3H), 4,7 (t, 2H), 6,5 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,5 - 7,55 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 9,0 (m, 1H)

y) A 7-hidróxi-4-(indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina (89 mg) foi reagida com 4-(3-hidroxipropil)morfolina (84 mg), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 60), para dar a 4-(indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)quinazolina.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,9 - 2,1 (m, 2H), 2,4 (br s, 4H), 2,5 (t, 2H), 3,6 (t, 4H), 4,0 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 6,45 (s, 1H), 7,0 (dd, 1H), 7,4 (s, 1H),
20 7,4 - 7,45 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,5 (s, 1H)

z) A 7-hidróxi-4-(indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina (89 mg) foi reagida com 2-(N-(2-metoxietil)-N-metilamino)etanol (77 mg), (preparado como descrito para o material de partida no Exemplo 59), para dar a 4-(indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(2-(N-(2-metoxietil)-N-metilamino)etóxi)-
25 quinazolina.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,35 (s, 3H), 2,65 (t, 2H), 2,9 (t, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,45 (t, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,3 (t, 2H), 6,45 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,4 - 7,5 (m, 4H), 7,6 (s, 1H), 8,5 (s, 1H)

aa) A 7-hidróxi-4-(indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina (89 mg)

foi reagida com 3-(1,1-dioxotiomorfolino)-1-propanol (112 mg), (preparado como descrito para o material de partida no Exemplo 5), para dar a 7-(3-(1,1-dioxotiomorfolino)propóxi)-4-(indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,0 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,9 (br s, 4H),
 5 3,15 (br s, 4H), 4,0 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 6,5 (s, 1H), 7,0 (dd, 1H), 7,35 - 7,5
 (m, 4H), 7,65 (s, 1H), 8,5 (s, 1H)

bb) A 7-hidróxi-4-(indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina (89 mg) foi reagida com 2-(4-piridilóxi)etanol (81 mg), (J. Chem. Soc. Perkin Trans 2, 1987, 12, 1867), para dar a 4-(indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(2-(4-piridilóxi)etóxi)quinazolina.
 10

Exemplo 119

Uma solução de 4-cloro-6-metóxi-7-(3-piperidinopropóxi)-quinazolina (200 mg, 0,59 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 67), 6-hidroxiindol (96 mg, 0,715 mmol) em DMF (3
 15 ml) contendo carbonato de cézio (291 mg, 0,894 mmol) foi aquecida a 90°C durante 4 horas. Depois de esfriar, a mistura foi diluída com água, o precipitado foi filtrado, lavado com água e secado sob vácuo. O sólido foi purificado pela cromatografia de coluna eluindo-se com cloreto de metileno/metanol (90/10 aumentando-se para 50/50) para dar a 4-(indol-6-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-piperidinopropóxi)-quinazolina (240 mg, 93%).
 20

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,35 - 1,45 (m, 2H), 1,45 - 1,55 (m, 4H), 1,9 - 2,05 (m, 2H), 2,3 - 2,4 (m, 4H), 2,45 (t, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,22 (t, 2H), 6,5 (s, 1H), 6,9 (dd, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,35 - 7,40 (m, 2H), 7,55 - 7,65 (m, 2H), 8,5 (s, 1H)

25 MS-ESI: 433 $[\text{MH}]^+$

Análise elementar Encontrado C 68,4 H 6,4 N 12,8

$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 0,4 \text{H}_2\text{O}$ Requer C 68,3 H 6,6 N 12,7%

Exemplo 120

Uma solução de 4-cloro-6-metóxi-7-(3-metilsulfonil-

propóxi)quinazolina (200 mg, 0,6 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 50) e 6-hidroxiindol (97 mg, 0,73 mmol) em DMF (3 ml) contendo carbonato de potássio (125 mg, 0,91 mmol) foi aquecida a 90°C durante 2,5 horas. Depois de esfriar, água foi adicionada. O precipitado foi filtrado, lavado com água e secado sob vácuo. O resíduo foi triturado com éter, filtrado, lavado com éter e secado sob vácuo para dar a 4-(indol-6-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-metil-sulfonil-propóxi)quinazolina (130 mg, 50%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,2 - 2,35 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,3 (m, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,35 (t, 2H), 6,48 (s, 1H), 6,9 (dd, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,4 (2s, 2H), 7,6 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,9 (s, 1H)

MS-ESI: 428 $[\text{MH}]^+$

Análise elementar Encontrado C 56,2 H 4,9 N 9,3

$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 1,1\text{H}_2\text{O}$ Requer C 56,4 H 5,2 N 9,4%

15 Exemplo 121

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito para o Exemplo 120, a 4-cloro-6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)quinazolina (200 mg, 0,59 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 1), foi reagida com 6-hidroxiindol (95 mg, 0,71 mmol) para dar a 4-(indol-6-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)-quinazolina (155 mg, 60%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,95 - 2,05 (m, 2H), 2,4 (br s, 4H), 2,48 (t, 2H), 3,6 (t, 4H), 4,0 (s, 3H), 4,27 (t, 2H), 6,5 (s, 1H), 6,93 (dd, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,4 (br s, 2H), 7,6 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,5 (s, 1H)

MS-ESI: 435 $[\text{MH}]^+$

25 Análise elementar Encontrado C 62,0 H 6,2 N 12,1

$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 1,6\text{H}_2\text{O}$ Requer C 62,2 H 6,4 N 12,1%

Exemplo 122

Uma suspensão de 7-(1-terc-butoxicarbonilpiperidin-4-ilmetóxi)-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (150 mg, 0,31 mmol),

(preparada como descrito no Exemplo 90) em cloreto de metileno (2 ml) e TFA (1,5 ml) foi agitada durante 1 hora na temperatura ambiente. Depois da remoção dos voláteis sob vácuo o resíduo foi submetido à azeotropia com tolueno. O resíduo foi dividido entre cloreto de metileno e água e a camada aquosa foi ajustada ao pH 11. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, secada (MgSO_4) e evaporada. O resíduo foi triturado com éter, filtrado, lavado com éter e secado sob vácuo para dar a 4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(piperidin-4-ilmetóxi)quinazolina (80 mg, 67%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6 , CF_3COOD) 1,5 - 1,65 (m, 2H), 2,0 (d, 2H), 2,15 - 2,3 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 2,95 (t, 2H), 3,38 (d, 2H), 4,2 (d, 2H), 6,2 (s, 0,5H, parcialmente trocado), 6,9 (dd, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,58 (dd, 1H), 8,5 (d, 1H), 9,1 (s, 1H)

MS-ESI: 389 [MH]⁺

Análise elementar Encontrado C 68,9 H 6,2 N 13,7

$C_{23}H_{24}N_4O_2 \cdot 0,2 H_2O \cdot 0,12 CH_2Cl_2$ Requer C 69,0 H 6,2 N 13,9%

Exemplo 123

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito para o Exemplo 71, a 4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(piperidin-4-ilmetóxi)-quinazolina (150 mg, 0,386 mmol), (preparada como descrito no Exemplo 122), foi reagida com metoxiacetaldeído (83 mg, 0,772 mmol), (preparado como descrito para o material de partida no Exemplo 71), para dar a 7-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-ilmetóxi)-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (80 mg, 46%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,3 - 1,42 (m, 2H), 1,7 - 1,9 (m, 3H), 2,0 (t, 2H), 2,4 (s, 3H), 2,48 (t, 2H), 2,92 (d, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,42 (t, 2H), 4,05 (d, 2H), 6,15 (s, 1H), 6,88 (dd, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,3 7 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,6 (s, 1H)

MS-ESI: 447 $[MH]^+$

Análise elementar Encontrado C 68,4 H 6,7 N 12,2

$C_{26}H_{30}N_4O_3 \cdot 0,5 H_2O$ Requer C 68,6 H 6,9 N 12,3%

Exemplo 124

Azodicarboxilato de dietila (117 mg, 0,67 mmol) foi adicionado em porções a uma solução de 7-hidróxi-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (120 mg, 0,37 mmol), (preparada como descrito no Exemplo 49) e 3-(etilsulfonil)-1-propanol (74 mg, 0,48 mmol) em cloreto de metileno (3,5 ml) e trifenilfosfina (176 mg, 0,67 mmol). Depois de agitar durante 2 horas na temperatura ambiente, o resíduo foi vertido em uma coluna de sílica e eluído com acetato de etila/cloreto de metileno (1/1) seguidos por cloreto de metileno/metanol (97/3 seguido por 95/5). Depois da remoção do solvente sob vácuo, o resíduo foi triturado com éter, filtrado e secado sob vácuo para dar a 7-(3-(etilsulfonil)propóxi)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (93 mg, 55%).

Espectro de ^1H RMN: ($DMSO-d_6$) 1,25 (t, 3H), 2,2 - 2,3 (m, 2H), 2,4 (s, 3H), 3,2 (q, 2H), 3,3 (t, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,35 (t, 2H), 6,15 (s, 1H), 6,9 (dd, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,5 (s, 1H)

MS-ESI: 456 $[MH]^+$

Análise elementar Encontrado C 60,3 H 5,6 N 9,2

$C_{23}H_{25}N_3O_5S$ Requer C 60,6 H 5,5 N 9,2%

O material de partida foi preparado como segue:

Uma solução de etiltiopropanol (1,2 g, 10 mmoles) em cloreto de metileno (30 ml) contendo ácido 3-cloroperoxibenzóico (5 g, 20 mmoles) foi agitada na temperatura ambiente durante 30 minutos. O precipitado foi filtrado, lavado com cloreto de metileno e o filtrado foi vertido em uma coluna de óxido de alumínio e eluído com cloreto de metileno, seguido por cloreto de metileno/metanol (95/5 e 90/10). Depois da remoção do solvente, o resíduo foi dissolvido em cloreto de metileno, secado ($MgSO_4$) e evaporado para dar o 3-(etilsulfonil)-1propanol (1,05 g, 69%).

Espectro de ^1H RMN: ($DMSO-d_6$) 1,25 (t, 3H), 1,75 - 1,9 (m, 2H), 3,0 - 3,2

(m, 4H), 3,5 (q, 2H), 4,7 (t, 1H)

MS-ESI: 153 [MH]⁺

Exemplo 125

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito para o Exemplo 124, a 4-(2,3-dimetilindol-5-ilóxi)-7-hidróxi-6-metóxi-quinazolina (120 mg, 0,36 mol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 91), foi reagida com 3-(etilsulfonil)-1propanol (71 mg, 0,46 mol), (preparado como descrito para o material de partida no Exemplo 124), para dar a 4-(2,3-dimetilindol-5-ilóxi)-7-(3-etil-sulfonilpropóxi)-6-metoxiquinazolina (96 mg, 57%).

Espectro de ¹H RMN: (DMSOd₆) 1,25 (t, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,2 - 2,3 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 3,2 (q, 2H), 3,3 (t, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,35 (t, 2H), 6,9 (dd, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,51 (s, 1H)

MS-ESI: 470 [MH]⁺

15 Análise elementar Encontrado C 60,6 H 6,0 N 8,8

C₂₄H₂₇N₃O₅ S 0,4 H₂O Requer C 60,5 H 5,9 N 8,8%

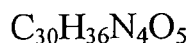
Exemplo 126

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito para o Exemplo 124, a 7-hidróxi-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-quinazolina (128 mg, 0,4 mmol), (preparada como descrito no Exemplo 49), foi reagida com a 4-(2-hidroxietil)-(1-terc-butoxicarbonil)piperidina (119 mg, 0,52 mmol) durante a noite para dar a 7-(2-(1-terc-butoxicarbonilpiperidin-4-il)etóxi)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-quinazolina (34 mg, 16%).

25 Espectro de ¹H RMN: (DMSOd₆) 1,05 - 1,2 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,62 - 1,85 (m, 5H), 2,42 (s, 3H), 2,62 - 2,82 (m, 2H), 3,9 - 4,0 (m, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 6,17 (s, 1H), 6,9 (dd, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,5 (s, 1H)

MS-ESI: 533 [MH]⁺

Análise elementar Encontrado C 67,8 H 6,9 N 10,5



Requer C 67,7 H 6,8 N 10,5%

O material de partida foi preparado como segue:

Uma solução de 4-(2-hidroxietil)piridina (1,8 g, 14,6 moles) em ácido acético (15 ml) contendo óxido de platina (200 mg) foi hidrogenado durante 20 horas a uma pressão de 3,3 a 4 atmosferas. Depois da filtração, o filtrado foi evaporado e submetido à azeotropia duas vezes com tolueno. O resíduo foi triturado com hidróxido de sódio 2 N e hidróxido de sódio sólido foi adicionado para ajustar o pH a 13. Os voláteis foram removidos sob vácuo e o resíduo foi triturado com éter, filtrado, lavado com cloreto de metileno e secado sob vácuo para dar o 2-(piperidin-4-il)-1-etanol (860 mg, 46%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6 , CF_3COOD) 1,3 - 1,5 (m, 4H), 1,6 - 1,7 (m, 1H), 1,7 - 1,9 (d, 2H), 1,75 (t, 2H), 3,25 (d, 2H), 3,55 (t, 2H)

Uma solução de 2-(piperidin-4-il)-1-etanol (830 mg, 6,4 mmoles) em DMF (5 ml) contendo dicarbonato terc-butila anidrido (1,4 g, 6,4 moles) foi agitada na temperatura ambiente durante 48 horas. Depois da remoção dos voláteis sob vácuo, o resíduo foi dividido entre éter e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água, salmoura, secada (MgSO_4) e evaporada para dar a 4-(2-hidroxietil)-(1-terc-butóxi-carbonil)piperidina (1 g, 68%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 0,9 - 1,1 (m, 2H), 1,3 - 1,6 (m, 3H), 1,4 (s, 9H), 1,6 (d, 2H), 2,5 - 2,8 (br s, 2H), 3,45 (dd, 2H), 3,9 (d, 2H), 4,35 (t, 1H)

Exemplo 127

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito para o Exemplo 121, a 4-cloro-6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)quinazolina (160 mg, 0,47 mol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 1), foi reagida com 6-hidróxi-2-metilindol (84 mg, 0,57 mol), (Eur. J. Med. Chem. 1975, 10, 187), para dar a 6-metóxi-4-(2-metilindol-6-ilóxi)-7-(3-morfolinopropóxi)quinazolina (157 mg, 73%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6 , CF_3COOD) 2,25 - 2,35 (m, 2H), 2,38 (s,

3H), 3,15 (t, 2H), 3,35 (t, 2H), 3,5 (d, 2H), 3,68 (t, 2H), 4,0 (d, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,35 (t, 2H), 6,18 (s, 1H), 6,9 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 9,05 (s, 1H)

MS-ESI: 449 [MH]⁺

5 Análise elementar Encontrado C 66,4 H 6,4 N 12,4

C₂₅H₂₈N₄O₄ 0,2 H₂O Requer C 66,4 H 6,3 N 12,4%

Exemplo 128

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito para a síntese de 4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(piperidin-4-ilmetóxi)quinazolina, (preparada como descrito no Exemplo 122), a 7-(2-(1-terc-butoxicarbonilpiperidin-4-il)etóxi)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-quinazolina (400 mg, 0,75 mmol), (preparada como descrito no Exemplo 126), foi usada para dar a 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(2-(piperidin-4-il)etóxi)quinazolina (284 mg, 87%).

15 Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 1,3 - 1,5 (m, 2H), 1,8 - 2,0 (m, 5H), 2,4 (s, 3H), 2,9 (t, 2H), 3,3 (d, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,35 (t, 2H), 6,2 (s, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 9,1 (s, 1H)

MS-ESI:433 [MH]⁺

20 Exemplo 129

Azodicarboxilato de dietila (65 µl, 0,4 mmol) foi adicionado em porções a uma suspensão de 4-(2,3-dimetilindol-5-ilamino)-7-hidróxi-6-metoxiquinazolina (68 mg, 0,2 mmol), trifenilfosfina (107 mg, 0,4 mmol), (E)-4-(pirrolidin-1-il)-but-2-en-1-ol (40 mg, 0,28 mmol) em DMF (0,4 ml) e diclorometano (1,5 ml) esfriado a 0°C. A mistura de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e foi agitada durante a noite. A mistura foi vertida em uma coluna de sílica e foi eluída com cloreto de metileno seguido por cloreto de metileno/metanol (98/2), seguidos por cloreto de metileno/amônia 3 N em metanol (95/5 e 90/10) para dar a 4-(2,3-

dimetilindol-5-ilamino)-6-metóxi-7-((E)4-(pirrolidin-1-il)but-2-en-1-ilóxi)quinazolina (51 mg, 55%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,6 - 1,7 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,4 (br s, 4H), 3,1 (d, 2H), 3,97 (s, 3H), 4,7 (d, 2H), 5,8 - 6,0 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 9,4 (s, 1H), 10,62 (s, 1H)

MS-ESI: 458 $[\text{MH}]^+$

O material de partida foi preparado como segue:

Cloreto de tionila (9,3 ml, 128 mmoles) foi adicionado em porções a uma solução agitada de 2-butino-1,4-diol (10 g, 116 mmoles) em tolueno (15 ml) e piridina (10,3 ml) esfriada a 0°C . A mistura foi agitada durante 3,5 horas na temperatura ambiente e depois vertida em água gelada. A mistura foi extraída com éter, a camada orgânica foi lavada com solução saturada aquosa de hidrogeno carbonato de sódio e depois salmoura, secada (MgSO_4) e os voláteis removidos por evaporação. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna eluindo-se com éter de petróleo/éter (7/3) para dar o 4-clorobut-2-in-1-ol (4,74 g, 39%).

Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 1,68 (t, 1H); 4,18 (d, 2H); 4,33 (d, 2H)

Pirrolidina (7,8 ml, 94 mmoles) foi adicionada às gotas a uma solução de 4-clorobut-2-in-1-ol (4,74 g, 45 mmoles) em tolueno (40 ml) e a mistura agitada e aquecida a 60°C durante 1 hora. Os voláteis foram removidos por evaporação e o resíduo foi purificado por cromatografia eluindo-se com cloreto de metileno/metanol (96/4) para dar o 4-(pirrolidin-1-il)but-2-in-1-ol (4,3 g, 69%).

Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 1,82 (t, 4H); 2,63 (t, 4H); 3,44 (t, 2H), 4,29 (t, 2H)

Uma solução de 4-(pirrolidin-1-il)but-2-in-1-ol (4,3 g, 31 mmoles) em THF (20 ml) foi adicionada às gotas a uma suspensão de hidreto de lítio e alumínio (2,35 g, 62 mmoles) em THF anidro (8 ml) e a mistura

agitada e aquecida a 60°C durante 2 horas. A mistura foi esfriada a 5°C e solução aquosa 2 M de hidróxido de sódio (28 ml) foi adicionada às gotas. A suspensão resultante foi filtrada e os voláteis removidos do filtrado por evaporação. O resíduo foi dissolvido em uma mistura de cloreto de metileno/acetato de etila, secado (MgSO₄) e o solvente removido por evaporação. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em óxido de alumínio eluindo-se com cloreto de metileno/metanol (97/3) para dar o (E)-4-(pirrolidin-1-il)but-2-en-1-ol (3,09 g, 70%).

Espectro de ¹H RMN: (CDCl₃) 1,82 (m, 4H); 2,61 (m, 4H); 3,17 (m, 2H); 4,13 (s, 2H); 5,84 (m, 2H)

Uma solução de 4-cloro-6-metóxi-7-benziloxiquinazolina (7 g, 23 mmoles), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 1) e 5-amino-2,3-dimetilindol (4,5 g, 28 mmoles) em isopropanol (90 ml) contendo cloreto de hidrogênio 6,2 N em isopropanol (380 µl) foi - aquecida ao refluxo durante 3 horas e agitada durante a noite na temperatura ambiente. A mistura foi triturada com éter e o sólido foi filtrado, lavado com éter e secado sob vácuo para dar a 7-benzilóxi-4-(2,3-dimetilindol-5-ilamino)-6-metoxiquinazolina (10,5 g, quant.).

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 2,16 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 4,0 (s, 3H), 5,34 (s, 2H), 7,2 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,35 - 7,55 (m, 7H), 8,2 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 10,9 (s, 1H), 11,15 (s, 1H)

MS-ESI: 425 [MH]⁺

Formiato de amônio (20 g, 326 mmoles) e paládio a 10% em carbono (1 g) foram adicionados a uma solução de 7-benzilóxi-4-(2,3-dimetilindol-5-ilamino)-6-metoxiquinazolina (10 g, 22 mmoles) em DMF (100 ml) e metanol (300 ml). Depois de agitar durante 3 horas na temperatura ambiente, amônia aquosa (120 ml) foi adicionada. O precipitado foi filtrado, lavado com água e secado sob vácuo. O resíduo foi triturado com acetato de etila e éter e foi filtrado, secado sob vácuo e purificado pela cromatografia de

etila e éter e foi filtrado, secado sob vácuo e purificado pela cromatografia de coluna eluindo-se com metanol/cloreto de metileno (5/95 seguido por 10/90) para dar a 4-(2,3-dimetilindol-5-ilamino)-7-hidróxi-6-metoxiquinazolina (5,5 g, 75%).

- 5 Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,2 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 7,0 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 10,2 (br s, 1H), 10,62 (s, 1H)

MS-ESI: 335 $[\text{MH}]^+$

Exemplos 130 a 145

- 10 Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no Exemplo 129 a 4-(2,3-dimetilindol-5-ilamino)-7-hidróxi-6-metóxi-quinazolina (68 mg, 0,2 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 129), foi reagida com o álcool apropriado para dar os compostos descritos na Tabela IX.

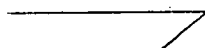
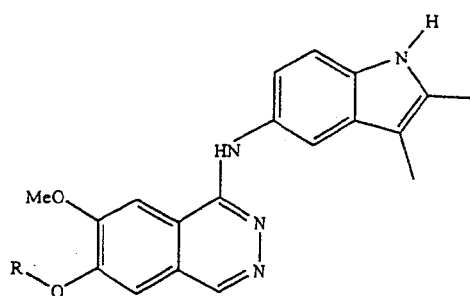
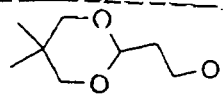
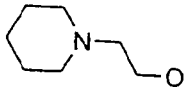
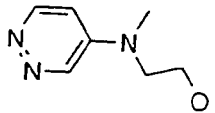
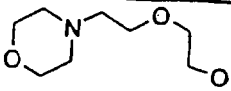
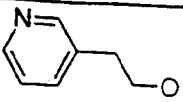
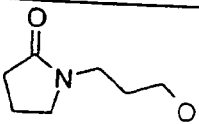


TABELA IX



Exemplo nº	Peso (mg)	% Rend.	MS-ESI	R	Nota
130	10	11	458		a
131	63	69	450		b
132	5	6	443		c
133	35	36	475		d
134	53	51	510		e
135	56	58	469		f
136	4	4.6	415		g
137	29	35	406		h
138	49	56	432		i
139	8	8.6	481		j

140	15	15	477		k
141	38	42	446		l
142	69	72	470		m
143	21	21	492		n
144	36	40	440		o
145	31	33	460		p

a) A 4-(2,3-Dimetilindol-5-ilamino)-7-hidróxi-6-metoxiquinazolina (68 mg, 0,2 mmol) foi reagida com 3-(5-metil-[1,2,4]-triazol-1-il)propan-1-ol (40 mg) para dar a 4-(2,3-dimetilindol-5-ilamino)-6-metóxi-7-(3-(5-metil-1H-[1,2,4]-triazol-1-il)propóxi)quinazolina.

5

O material de partida foi preparado como segue:

Sob argônio, 1,2,4-triazol (13,8 g; 200 mmoles) foi adicionado a uma solução de etóxido de sódio (recentemente preparado a partir de sódio (4,6 g) e etanol (250 ml)). Depois da dissolução completa, 3-bromopropan-1-ol (18 ml, 200 mmoles) foi adicionado às gotas. A mistura foi submetida ao refluxo duranre 18 horas e o sólido foi filtrado e lavado com etanol. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna eluindo-se com cloreto de metileno/metanol (9/1) para dar 3-(1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (22,8 g, 90%).

10

Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3): 2,12 (m, 2H); 2,6 (br s, 1H); 3,65 (t, 2H); 4,35 (t, 2H); 7,95 (s, 1H); 8,1 (s, 1H)

15

A uma solução de 3-(1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (7 g, 55 mmoles) em DMF (70 ml) foi adicionado cloreto de terc-butildimetilsilila (9,1 g, 60 mmoles) seguido por DMAP (336 mg, 2,7 mmoles) seguida por imidazol (4,5 g, 66 mmoles). Depois de agitar durante a noite na temperatura ambiente, os voláteis foram removidos sob vácuo e o resíduo foi dividido entre água e acetato de etila/éter. A camada orgânica foi separada, lavada com água, salmoura, secada (MgSO_4) e evaporada. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna eluindo-se com cloreto de metileno/éter (6/4) para dar o 3-(terc-butildimetilsililóxi)-1-(1,2,4-triazol-1-il)propano (11,1 g, 84%).

MS-EI: 242 $[\text{MH}]^+$

Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 0,25 (s, 6H); 0,9 (s, 9H); 2,05 (m, 2H); 3,52 (t, 2H); 4,25 (t, 2H); 7,9 (s, 1H); 8,02 (s, 1H)

A uma solução de 3-(terc-butildimetilsililóxi)-1-(1,2,4-triazol-1-il)propano (7 g, 29 mmoles) em DMF (100 ml) esfriada a -70°C foi adicionado n-butillítio 2,5 M (17,4 ml) em 45 minutos. Depois de agitar durante 90 minutos a -70°C , iodeto de metila (3,6 ml, 58 mmoles) foi adicionado. Depois de agitar durante 2 horas na temperatura ambiente, a mistura foi vertida em cloreto de amônio saturado. A mistura foi então diluída com éter e acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com tiosulfato de sódio aquoso seguido por salmoura, secada (MgSO_4) e evaporada para dar o 3-(terc-butildimetilsililóxi)-1-(5-metil-[1,2,4]-triazol-1-il)propano (7,3 g, 98%).

MS-EI: 256 $[\text{MH}]^+$

Espectro de ^1H RNM: (CDCl_3) 0,25 (s, 6H); 0,85 (s, 9H); 2,0 (s, 2H); 2,4 (s, 3H); 3,52 (t, 2H); 4,15 (t, 2H); 7,72 (s, 1H)

A uma solução de fluoreto de amônio (10,4 g, 280 mmoles) em metanol (110 ml) foi adicionada uma solução de 3-(terc-butildimetilsililóxi)-1-(5-metil-[1,2,4]-triazol-1-il)propano (7,2 g, 28

Espectro de ^1H RNM: (CDCl_3) 2,05 (m, 2H); 2,5 (s, 3H); 3,63 (t, 2H); 4,25 (t, 2H); 7,8 (s, 1H)

10 b) A 4-(2,3-dimetilindol-5-ilamino-7-hidróxi-6-metoxiquinazolina (68 mg, 0,2 mmol) foi reagida com 2-(N-(metoxietil-N-metilamino)etanol (38 mg), (preparado como descrito para o material de partida no Exemplo 59), para dar a 4-(2,3-dimetilindol-5-ilamino)-6-metóxi-7-(2-(N-(2-metoxietil)-N-metilamino)etóxi)quinazolina.

15 Espectro de ^1H RNM: (DMSO-d_6) 2,15 (s, 3 H), 2,35 (s, 6H), 2,65 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,45 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,2 (t, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,3 (dd, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 9,4 (s, 1H), 10,62 (s, 1H)

c) A 4-(2,3-dimetilindol-5-ilamino-7-hidróxi-6-
20 metoxiquinazolina (68 mg, 0,2 mmol) foi reagida com 2-(1-metilimidazol-2-
il)etanol (36 mg), (EP 06751112 A1), para dar a 4-(2,3-dimetilindol-5-
ilamino)-6-metóxi-7-(2-(1-metil-imidazol-2-il)etóxi)quinazolina.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,15 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,2 (t, 2H), 3,7 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,45 (t, 2H), 6,8 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,3 (dd, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 9,4 (s, 1H), 10,62 (s, 1H)

d) A 4-(2,3-Dimetilindol-5-ilamino)-7-hidróxi-6-metoxiquinazolina (68 mg, 0,2 mmol) foi reagida com 1-(3-hidroxipropil)-4-metilpiperazina (45 mg) para dar a 4-(2,3-dimetilindol-5-ilamino)-6-metóxi-

7-(3-(4-metil-piperazin-1-il)propóxi)quinazolina.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,9 - 2,0 (m, 2H), 2,15 (2s, 6H), 2,0 - 2,9 (m, 8H), 2,32 (s, 3H), 2,45 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,2 (t, 2H), 7,1 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,3 (dd, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 9,4 (s, 1H), 10,62 (s, 1H)

O material de partida foi preparado como segue:

3-Bromopropan-1-ol (20 ml, 20 mmoles) foi adicionado às gotas a uma solução de 1-metilpiperazina (29 ml, 26 mmoles) em etanol (200 ml). Carbonato de potássio (83 g, 60 mmoles) foi adicionado e a mistura foi submetida ao refluxo durante 20 horas. Depois de esfriar, o sólido foi filtrado e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi triturado com éter, filtrado e evaporado. O resíduo foi destilado a cerca de 60 a 70°C sob cerca de 0,2 mm Hg para dar a 1-(3-hidroxipropil)-4-metilpiperazina (17 g, 53%).

Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 1,72 (m, 2H); 2,3 (s, 3H); 2,2 - 2,8 (m, 8H); 2,6 (t, 2H); 3,8 (t, 2H); 5,3 (br s, 1H)

e) A 4-(2,3-Dimetilindol-5-ilamino)-7-hidróxi-6-metoxiquinazolina (68 mg, 0,2 mmol) foi reagida com 3-(1,1-dioxotiomorfolino)-1-propanol (55 mg), (preparado como descrito para o material de partida no Exemplo 5), para dar a 4-(2,3-dimetilindol-5-ilamino)-6-metóxi-7-(3(1,1-dioxotiomorfolino)propóxi)quinazolina.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,9 - 2,0 (m, 2H), 2,5 (s, 9H), 2,65 (t, 2H), 2,9 (br s, 4H), 3,15 (br s, 4H), 3,95 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 7,2 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,0 (dd, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,6 (s, 1H), 10,95 (s, 1H)

f) A 4-(2,3-Dimetilindol-5-ilamino)-7-hidróxi-6-metoxiquinazolina (68 mg, 0,2 mmol) foi reagida com 2-(N-metil-N-(4-piridil)amino)etanol (43 mg), (EP 0359389), para dar a 4-(2,3-dimetilindol-5-ilamino)-6-metóxi-7-(2-(N-metil-N-(4-piridil)amino)etóxi)quinazolina.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,15 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,85

(t, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,3 (t, 2H), 6,7 (d, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,3 (dd, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,15 (d, 2H), 8,3 (s, 1H), 9,4 (s, 1H), 10,65 (s, 1H)

g) A 4-(2,3-Dimetilindol-5-ilamino)-7-hidróxi-6-metoxiquinazolina (68 mg, 0,2 mmol) foi reagida com 2-furanmetanol (28 mg) para dar a 4-(2,3-dimetilindol-5-ilamino)-6-metóxi-7-(2-furilmetóxi)quinazolina.

h) A 4-(2,3-Dimetilindol-5-ilamino)-7-hidróxi-6-metoxiquinazolina (68 mg, 0,2 mmol) foi reagida com 2-N,N-dimetiletanolamina (25 mg) para dar a 4-(2,3-dimetilindol-5-ilamino)-6-metóxi-7-(2-(N,N-dimetilamino)-etóxi)quinazolina.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,15 (s, 3H), 2,25 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,72 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,2 (t, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,3 (dd, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 9,4 (s, 1H), 10,6 (s, 1H)

i) A 4-(2,3-Dimetilindol-5-ilamino)-7-hidróxi-6-metoxiquinazolina (68 mg, 0,2 mmol) foi reagida com 1-(2-hidroxietil)pirrolidina (33 mg) para dar a 4-(2,3-dimetilindol-5-ilamino)-6-metóxi-7-(2-(pirrolidin-1-il)-etóxi)-quinazolina.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,65 - 1,75 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,55 - 2,65 (m, 4H), 2,9 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,3 (dd, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 9,4 (s, 1H), 10,62 (s, 1H)

j) A 4-(2,3-Dimetilindol-5-ilamino)-7-hidróxi-6-metoxiquinazolina (68 mg, 0,2 mmol) foi reagida com éter monometílico de trietileno glicol (47 mg) para dar a 4-(2,3-dimetilindol-5-ilamino)-6-metóxi-7-(2-(2-(2-metóxi-etóxi)etóxi)etóxi)quinazolina.

k) A 4-(2,3-Dimetilindol-5-ilamino)-7-hidróxi-6-metoxiquinazolina (68 mg, 0,2 mmol) foi reagida com 5,5-dimetil-1,3-dioxano-2-etanol (46 mg) para dar a 7-(2-(5,5-dimetil-1,3-dioxan-2-il)etóxi)-

4-(2,3-dimetilindol-5-ilamino)-6-metoxiquinazolina.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 0,7 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 2,05 -2,1 (m, 2H), 2,1 (s, 3H), 2,6 (s, 3H), 3,42 (d, 2H), 3,57 (d, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,22 (t, 2H), 4,7 (t, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,0 (dd, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,6 (s, 1H), 10,95 (s, 1H)

l) A 4-(2,3-Dimetilindol-5-ilamino)-7-hidróxi-6-metoxiquinazolina (68 mg, 0,2 mmol) foi reagida com 1-(2-hidroxietil)piperidina (37 mg) para dar a 4-(2,3-dimetilindol-5-ilamino)-6-metóxi-7-(2-piperidinoetóxi)-quinazolina.

10 Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,3 - 1,45 (m, 2H), 1,45 - 1,6 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,45 (br s, 4H), 2,75 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,3 (dd, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 9,4 (s, 1H), 10,62 (s, 1H)

15 m) A 4-(2,3-Dimetilindol-5-ilamino)-7-hidróxi-6-metoxiquinazolina (68 mg, 0,2 mmol) foi reagida com 2-(N-metil-N-(piridazin-4-il)amino)-etanol (44 mg) para dar a 4-(2,3-dimetilindol-5-ilamino)-6-metóxi-7-(2-(N-metil-N-(piridazin-4-il)amino)etóxi)quinazolina.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,15 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,1 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 3,95 (t, 2H), 4,35 (t, 2H), 6,85 (dd, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,9 (d, 1H), 9,4 (s, 1H), 10,62 (s, 1H)

O material de partida foi preparado como segue:

25 Uma solução de 4-bromo-3,6-dicloro-piridazina (1,11 g, 5 mmoles), (J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 1974, 696) e 2-(metilamino)-etanol (0,75 g, 10 mmoles) em isopropanol (10 ml) foi aquecida ao refluxo durante 30 minutos. O solvente foi removido por evaporação, o resíduo foi dividido entre cloreto de metileno e água e a camada aquosa foi ajustada ao pH 9 com carbonato de potássio sólido. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, secada (MgSO_4) e o solvente removido por evaporação. O resíduo

foi triturado com éter, coletado por filtração e secado sob vácuo para dar o 2-(N-(3,6-dicloro-piridazin-4-il)-N-metilamino)etanol (1 g, 90%).

Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 2,1 (br s, 1H); 3,09 (s, 3H); 3,71 (t, 2H); 3,93 (t, 2H); 6,8 (s, 1H)

5 MS - ESL 221 $[\text{MH}]^+$

Uma mistura de 2-(N-(3,6-dicloropiridazin-4-il)-N-metil-amino)etanol (444 mg, 2 mmoles) e catalisador de paládio a 10% em carvão vegetal (150 mg) em etanol (15 ml), metanol (5 ml) e amônia aquosa (15 ml) foi agitada sob hidrogênio a 3 atmosferas de pressão durante 4 horas. O catalisador foi removido por filtração e o solvente removido do filtrado por evaporação. O resíduo foi dissolvido em cloreto de metileno, o material insolúvel foi removido por filtração e o solvente foi removido do filtrado por evaporação. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em óxido de alumínio neutro eluindo-se com cloreto de metileno/metanol (95/5 seguido por 90/10). O produto purificado foi triturado com éter de petróleo, o produto sólido foi coletado por filtração e secado sob vácuo para dar 2-(N-metil-N-(piridazin-4-il)-amino)etanol (275 mg, 91%).

Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 3,06 (s, 3H); 3,57 (t, 2H); 3,89 (t, 2H); 6,52 (dd, 1H); 8,48 (d, 1H); 8,54 (d, 1H)

20 MS - ESL 153 $[\text{NM}]^+$

n) A 4-(2,3-Dimetilindol-5-ilamino)-7-hidróxi-6-metoxiquinazolina (68 mg, 0,2 mmol) foi reagido com 2-(2-morfolinoetóxi)etanol (50 mg) para dar a 4-(2,3-dimetilindol-5-ilamino)-6-metóxi-7-(2-(2-morfolino-etóxi)-etóxi)quinazolina.

25 Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,18 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,35 - 2,45 (m, 4H), 2,45 - 2,5 (m, 2H), 3,5 - 3,55 (m, 4H), 3,65 (t, 2H), 3,8 - 3,85 (m, 2H), 3,95 (s, 1H), 4,25 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,3 (dd, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 9,4 (s, 1H), 10,62 (s, 1H)

O material de partida foi preparado como segue:

2-(2-Cloroetóxi)etanol (1,25 g, 10 mmoles) foi adicionado a uma mistura de morfolina (2,58 g, 30 mmoles) e carbonato de potássio (5,5 g, 40 mmoles) em acetonitrila (50 ml). A mistura foi aquecida ao refluxo durante 6 horas e depois agitada durante 18 horas na temperatura ambiente.

5 Os insolúveis foram removidos por filtração e os voláteis foram removidos do filtrado por evaporação. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna eluindo-se com cloreto de metileno/metanol (95/5 seguido por 90/10 e depois 80/20) para dar o 2-(2-morfolinoetóxi)etanol (600 mg, 34%).

Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 2,5 (br s, 4H); 2,59 (t, 2H); 3,6 - 3,85 (m, 10H)

MS - (EI): 175 $[\text{M.}]^+$

o) A 4-(2,3-Dimetilindol-5-ilamino)-7-hidróxi-6-metoxiquinazolina (68 mg, 0,2 mmol) foi reagida com 3-(2-hidroxietil)piridina (35 mg) para dar a 4-(2,3-dimetilindol-5-ilamino)-6-metóxi-7-(2-(3-piridil)etóxi)-quinazolina.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,15 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,15 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,4 (t, 2H), 7,2 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,3 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,6 (s, 1H), 9,4 (s, 1H), 10,68 (s, 1H)

p) A 4-(2,3-Dimetilindol-5-ilamino)-7-hidróxi-6-metoxiquinazolina (68 mg, 0,2 mmol) foi reagida com 1-(3-hidroxipropil)pirrolidin-2-ona (41 mg) para dar a 4-(2,3-dimetilindol-5-ilamino)-6-metóxi-7-(3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)propóxi)quinazolina.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,9 - 2,05 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 2,15 - 2,3 (m, 2H), 2,6 (s, 3H), 3,3 - 3,45 (m, 4H), 4,0 (s, 3H), 4,15 (t, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,0 (dd, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,6 (s, 1H), 10,95 (s, 1H)

Exemplo 146

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito para o

Exemplo 121, a 4-cloro-6-metóxi-7-(3-pirrolidinopropóxi)quinazolina (150 mg, 0,47 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 9), foi reagida com 6-hidróxi-2-metilindol (83 mg, 0,56 mol), (Eur. J. Med. Chem. 1975, 10, 187), para dar a 6-metóxi-4-(2-metilindol-6-ilóxi)-7-(3-(pirrolidin-1-il)propóxi)quinazolina (170 mg, 85%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,65 - 1,8 (m, 4H), 1,95 - 2,05 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,5 (br s, 1H), 2,6 (t, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,27 (t, 2H), 6,2 (s, 1H), 6,85 (dd, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,5 (s, 1H)

MS-ESI: 433 $[\text{MH}]^+$

10 Análise elementar Encontrado C 68,3 H 6,4 N 12,8

$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3$ 0,4 H_2O Requer C 68,3 H 6,6 N 12,7%

Exemplo 147

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no Exemplo 123, a 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(2-(piperidin-4-il)-etóxi)quinazolina (120 mg, 0,28 mmol) foi usada para dar a 7-(2-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)etóxi)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (55 mg, 40%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,15 - 1,3 (m, 2H), 1,4 - 1,55 (m, 1H), 1,65 - 1,8 (m, 4H), 1,95 (t, 2H), 2,4 (s, 3H), 2,42 (t, 2H), 2,85 (d, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,42 (t, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,22 (t, 2H), 6,15 (s, 1H), 6,85 (dd, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,5 (s, 1H).

MS-ESI: 491 $[\text{MH}]^+$

Análise elementar Encontrado C 65,3 H 7,1 N 10,9

$\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4$ 1,3 H_2O Requer C 65,4 H 7,2 N 10,9%

25 Exemplo 148

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no Exemplo 120 OR 121 PER PP, a 4-cloro-6-metóxi-7-(3-morfolino-propóxi)quinazolina (160 mg, 0,48 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 1), foi reagida com 1,2-dimetil-5hidroxiindol

(92 mg, 0,57 mol), (Tetrahedron 1994, 50, 13433), para dar a 4-(1,2-dimetilindol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)-quinazolina (163 mg, 74%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,95 - 2,1 (m, 2H), 2,4 (br s, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,5 (t, 2H), 3,65 (t, 4H), 3,75 (s, 3H), 4,0 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 6,25 (s, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,5 (s, 1H)

MS-ESI: 463 $[\text{MH}]^+$

Análise elementar Encontrado C 67,2 H 6,5 N 12,1

10 $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$ Requer C 67,5 H 6,5 N 12,1%

Exemplo 149

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no Exemplo 124, a 7-hidróxi-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (2,3 g, 7,16 mmoles), (preparada como descrito no Exemplo 49), foi reagida com (N-metil-N-terc-butoxicarbonil)etanolamina (1,51 g, 8,6 mmoles) para dar a 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(2-(N-metil-N-terc-butoxicarbonilamino)etóxi) quinazolina (1,93 g, 56%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,4 (s, 9H), 2,4 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 3,65 (t, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,35 (t, 2H), 6,15 (s, 1H), 6,8 (dd, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,5 (s, 1H);

MS-ESI: 479 $[\text{MH}]^+$

Análise elementar Encontrado C 65,0 H 6,4 N 11,7

$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ Requer C 65,3 H 6,3 N 11,7%

Exemplo 150

25 Uma solução de 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(2-(N-metil-N-terc-butoxicarbonilamino)etóxi)quinazolina (550 mg, 1,15 mmoles), (preparada como descrito no Exemplo 149) em cloreto de metileno (10 ml) contendo TFA (12 ml) foi agitada durante 3 horas na temperatura ambiente. Depois da remoção dos voláteis sob vácuo, o resíduo foi dividido entre

cloreto de metileno e hidrogeno carbonato de sódio. O pH da camada aquosa foi ajustado a 11 com hidróxido de sódio 2 N. A camada orgânica foi separada, lavada com água, salmoura, secada (MgSO_4) e evaporada. O resíduo foi triturado com éter, filtrado e secado sob vácuo para dar a 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(2-(N-metilamino)etóxi)quinazolina (356 mg, 82%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,4 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,9 (t, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 6,25 (s, 1H), 6,9 (dd, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 11,0 (s, 1H)

10 MS-ESI: 379 $[\text{MH}]^+$

Análise elementar Encontrado C 64,6 H 5,8 N 14,2

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 0,7 \text{H}_2\text{O}$ Requer C 64,5 H 6,0 N 14,3%

Exemplo 151

Uma mistura de 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(piperidin-4-ilmetóxi)quinazolina (419 mg, 1 mmol), (preparada como descrito no Exemplo 70), em DMF (6 ml) contendo cloroacetona (114 mg, 1,5 mmoles), carbonato de potássio (346 mg, 2,5 mmoles) e iodeto de potássio (50 mg, 0,3 mmol) foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi vertida em água e o precipitado foi filtrado, lavado com água e secado sob vácuo. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna eluindo-se com cloreto de metileno, seguido por cloreto de metileno/metanol (98/2 e 95/5). Depois da remoção do solvente sob vácuo, o resíduo foi triturado com éter, filtrado, lavado com éter e secado sob vácuo para dar a 7-((1-ciano-metil)piperidin-4-ilmetóxi)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (304 mg, 66%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6 , CF_3COOD) 1,6 - 1,8 (m, 2H), 2,05 - 2,2 (d, 2H), 2,2 - 2,3 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 3,2 (t, 2H), 3,65 (d, 2H), 4,1 (s, 3H), 4,22 (d, 2H), 4,6 (s, 2H), 6,2 (s, 0,5H, parcialmente trocado), 6,9 (dd, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 9,1 (s, 1H)

MS-ESI: 458 [MH]⁺

Análise elementar Encontrado C 67,6 H 6,1 N 15,2

C₂₆H₂₇N₅O₃ 0,2 H₂O Requer C 67,7 H 6,0 N 15,2%

Exemplo 152

5 Uma mistura de 4-cloro-6-metóxi-7-(3-(N-metil-N-metil-sulfonilamino) propóxi)quinazolina (360 mg, 1,00 mmol), carbonato de potássio (215 mg, 1,56 mmol) e 5-hidroxiindol (147 mg, 1,10 mmol) em DMF (8,0 ml) foi agitada a 100 °C durante 5 horas e deixada esfriar até a temperatura ambiente. O solvente foi removido por evaporação e o resíduo
10 purificado por cromatografia em coluna de sílica eluindo-se com metanol (2,5 a 5%) em diclorometano. O sólido resultante foi recristalizado a partir de acetato de etila, filtrado e lavado com éter dietílico para dar a 4-(indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-(N-metil-N-metil-sulfonilamino)propóxi)quinazolina (77 mg, 17%).

15 Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 2,07 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 3,25 (t, 2H), 3,97 (s, 3H), 4,23 (t, 2H), 6,43 (br s, 1H), 6,96 (dd, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,59 (d, 1H), 8,48 (s, 1H) e 11,17 (s, 1H)

MS (ESI): 457 (MH)⁺

Análise elementar Encontrado C 57,5 H 5,3 N 12,0

20 C₂₂H₂₄N₄O₅S Requer C 57,9 H 5,3 N 12,3%

O material de partida foi preparado como segue:

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito para a síntese do material de partida no Exemplo 5, a 4-(4-bromo-2-fluorofenóxi)-7-hidróxi-6-metoxiquinazolina foi fabricada de um modo similar à 4-(4-cloro-2-fluorofenóxi)-7-hidróxi-6-metoxiquinazolina usando-se 4-bromo-2-fluorofenol no lugar do 4-cloro-2-fluorofenol.
25

Uma mistura de 4-(4-bromo-2-fluorofenóxi)-7-hidróxi-6-metoxiquinazolina (9,64 g, 26,4 mmoles) e trifenilfosfina (20,9 g, 79,8 mmoles) em diclorometano (240 ml) foi agitada sob nitrogênio, na

temperatura ambiente durante 30 minutos. 3-(N-terc-Butoxicarbonil)-propanolamina (6,26 g, 35,8 mmoles) foi adicionada seguida por azodicarboxilato de dietila (12,4 ml, 13,7 g, 78,7 mmoles). A mistura de reação foi agitada durante 2 horas. O solvente foi depois removido por evaporação e o resíduo extraído em acetonitrila (254 ml). A solução foi concentrada até a metade do volume original e esfriada. O sólido cristalino resultante foi filtrado, lavado com éter e secado para dar a 4-(4-bromo-2-fluoro-fenóxi)-7-(3-(N-terc-butoxicarbonilamino)propóxi)-6-metoxiquinazolina (10,0 g, 73%).

10 Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,37 (s, 9H), 1,94 (t, 2H), 3,13 (q, 2H), 3,97 (s, 3H), 4,21 (t, 2H), 6,89 (br s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,43 - 7,53 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H) e 8,55 (s, 1H)

MS (ESI): 522 (MH)⁺

Análise elementar Encontrado C 52,1 H 4,7 N 7,9

15 $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{BrFO}_5$ Requer C 52,3 H 4,9 N 8,0%

A 4-(4-Bromo-2-fluorofenóxi)-7-(3-(N-terc-butóxi-carbonilamino)propóxi)-6-metoxiquinazolina

(5,46 g, 10,5 mmoles) foi extraída em ácido trifluoroacético (75 ml) e aquecida a 85°C durante 1,5 hora. A solução foi deixada esfriar e o ácido trifluoroacético em excesso removido por evaporação. O resíduo foi depois tratado com solução aquosa de amônia (0,88), extraído com diclorometano (3 x 150 ml) e filtrado através de papel separador de fase. O solvente foi removido por evaporação para dar a 7-(3-aminopropóxi)-4-(4-bromo-2-fluorofenóxi)-6-metoxiquinazolina (4,42 g, 100%).

25 Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,87 (m, 2H), 2,73 (t, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,26 (t, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H) e 8,55 (s, 1H)

MS (ESI): 422 (MH)⁺

Uma solução de 7-(3-aminopropóxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-

fenóxi)-6-metoxiquinazolina (2,71 g, 6,4 mmoles) e trietilamina (1,1 ml, 0,80 g, 7,9 mmoles) em diclorometano (15 ml) foi tratada com uma solução de cloreto de metanossulfonila (0,53 ml, 0,79 g, 6,9 mmoles) em diclorometano (10 ml) e agitada na temperatura ambiente, sob nitrogênio durante 18 horas.

- 5 O diclorometano foi depois removido por evaporação e THF (4 ml) adicionado. A solução resultante foi tratada com solução saturada aquosa de hidrogeno carbonato de sódio (até o pH 8), agitada vigorosamente durante 30 minutos e o precipitado filtrado, lavado com água e secado para dar a 4-(4-bromo-2-fluorofenóxi)-6-metóxi-7-(3-(Nmetil-sulfonilamino)propóxi)quinazolina (2,98 g, 93%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,01 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 3,15 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H) e 8,54 (s, 1H)

MS (ESI): 500/502 (MH^+)

- 15 A 4-(4-Bromo-2-fluorofenóxi)-6-metóxi-7-(3-(N-metil-sulfonilamino) propóxi) quinazolina (1,0 g, 2 mmoles) foi extraída em DMF (10 ml), tratada com hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo mineral, 0,11 g, 2,7 mmoles) e agitada sob nitrogênio durante 30 minutos. Iodeto de metila (0,16 ml, 2,6 mmoles) foi adicionado e a mistura agitada durante 18 horas. O
- 20 solvente foi removido por evaporação e o resíduo extraído em água e extraído com diclorometano (3 x 30 ml). A solução orgânica foi depois lavada com água, salmoura, secada (MgSO_4) e evaporada à secura. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica eluindo-se com metanol (2,5 a 5%) em diclorometano para dar a 4-(4-bromo-2-fluorofenóxi)-6-metóxi-7-
- 25 (3-(N-metil N-metil-sulfonilamino)propóxi)quinazolina (0,86 g, 83%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,06 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 3,24 (t, 2H), 3,97 (s, 3H), 4,23 (t, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H) e 8,54 (s, 1H)

MS (ESI): 514/516 (MH^+)

A 4-(4-Bromo-2-fluorofenóxi)-6-metóxi-7-(3-(N-metil N-metilsulfonilamino)propóxi)quinazolina (4,70 g, 9,1 mmoles) foi dissolvida em solução aquosa 2 N de ácido clorídrico (85 ml) e aquecida ao refluxo durante 1 hora. Depois de esfriar, a solução foi cuidadosamente vertida em
 5 solução saturada aquosa de hidrogeno carbonato de sódio (até o pH 8) e vigorosamente agitada durante 30 minutos. O precipitado resultante foi filtrado e secado. A torta do filtro foi depois extraída como uma suspensão em acetona, filtrada, lavada com éter dietílico e secada para dar a 6-metóxi-7-

10 Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,02 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,13 (t, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,95 (s, 1H) e 12,02 (s, 1H)

MS (ESI): 342 (MH^+)

A 6-Metóxi-7-(3-(N-metil-N-metilsulfonilamino)propóxi)-quinazolin-4-ona (2,24 g, 6,6 mmoles) foi extraída em cloreto de tionila (25 ml) e tratada com DMF (5 gotas). A solução resultante foi depois aquecida ao refluxo durante 1 hora seguido por esfriamento até a temperatura ambiente. O cloreto de tionila em excesso foi removido por evaporação seguida pela azeotropagem com tolueno (3 x). O resíduo foi tornado básico com solução
 15 saturada aquosa de hidrogeno carbonato de sódio (até o pH 8) e extraído duas vezes com acetato de etila. A solução orgânica foi lavada com água, salmoura, secada (MgSO_4) e evaporada à secura para dar a 4-cloro-6-metóxi-7-(3-(N-metil-N-metilsulfonilamino)-propóxi)quinazolina (1,90 g, 80%).

25 Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,08 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 3,24 (t, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,26 (t, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,42 (s, 1H) e 8,86 (s, 1H)

MS (ESI): 360 (MH)

Exemplo 153

Uma mistura de 4-cloro-6-metóxi-7-(3-(N-metil-N-metil-

sulfonilamino)propóxi)quinazolina (360 mg, 1,00 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 152), carbonato de potássio (215 mg, 1,56 mmoles) e 5-hidróxi-2-metilindol (162 mg, 1,10 mmol) em DMF (8,0 ml) foi agitada a 100 °C durante 5 horas e deixada esfriar até a temperatura ambiente. O solvente foi removido por evaporação e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica eluindo-se com metanol (2,5 a 5%) em diclorometano. O sólido resultante foi recristalizado a partir de acetato de etila, filtrado e lavado com éter dietílico para dar a 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(3-(Nmetil-N-metilsulfonilamino)propóxi)quinazolina (166 mg, 35%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,06 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 3,24 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,21 (t, 2H), 6,11 (br s, 1H), 6,87 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,46 (s, 1H) e 10,98 (s, 1H)

MS (ESI): 471 (MH^+)

Análise elementar Encontrado C 58,3 H 5,6 N 11,7

$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ Requer C 58,7 H 5,6 N 11,9%

Exemplo 154

Uma mistura de 4-cloro-6-metóxi-7-(3-(N-metil-N-metilsulfonilamino)propóxi)quinazolina (150 mg, 0,42 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 152), carbonato de potássio (90 mg, 0,63 mmol) e 7-hidroxiquinolina (67 mg, 0,46 mmol) em DMF (5,0 ml) foi agitada a 100 °C durante 2 horas e deixada esfriar até a temperatura ambiente. O solvente foi removido por evaporação e o resíduo extraído em solução aquosa 2 N de hidróxido de sódio. O precipitado foi separado por filtração, secado, extraído em diclorometano e a solução filtrada através de papel separador de fase. O filtrado foi depois evaporado à secura. O sólido resultante foi recristalizado a partir de acetonitrila, filtrado e lavado com éter dietílico para dar a 6-metóxi-7-(3-(N-metil-N-metilsulfonilamino)propóxi)-4-

(quinolin-7-ilóxi)-quinazolina (122 mg, 63%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,09 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 3,26 (t, 2H), 3,99 (s, 3H), 4,26 (t, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,55 (s, 1H) e 8,93 (dd, 1H)

MS (ESI): 469 (MH^+)

Análise Elementar Encontrado C 58,6 H 5,1 N 11,9

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ Requer C 59,0 H 5,2 N 12,0%

Exemplo 155

10 Uma mistura de 4-cloro-6-metóxi-7-(3-(N-metil-N-metil-sulfonilamino)propóxi)quinazolina (150 mg, 0,42 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 152), carbonato de potássio (90 mg, 0,63 mmol) e 7-hidróxi-4-metilquinolina (71 mg, 0,46 mmol), (Chem. Bench. 1967, 100, 2077), em DMF (5,0 ml) foi agitada a 100 °C

15 durante 2 horas e deixada esfriar até a temperatura ambiente. O solvente de DMF foi removido por evaporação e o resíduo foi extraído em solução aquosa 2 N de hidróxido de sódio. O precipitado foi separado por filtração, secado, extraído em diclorometano e depois filtrado através de papel separador de fase. A solução foi depois evaporada à secura. O sólido

20 resultante foi recristalizado a partir de acetonitrila, filtrado e lavado com éter dietílico para dar a 6-metóxi-7-(3-(N-metil-N-metilsulfonilamino)propóxi)-4-(4-metilquinolin-7-ilóxi)-quinazolina (84 mg, 42%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,09 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 3,25 (t, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,54 (s, 1H) e 8,76 (d, 1H)

MS (ESI): 483 (MH^+)

Análise elementar Encontrado C 59,1 H 5,3 N 11,5

$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ Requer C 59,1 H 5,0 N 12,0%

Exemplo 156

- Uma mistura de (R,S)-4-cloro-6-metóxi-7-((1-metil-piperidin-3-il)metóxi)quinazolina (90 mg, 0,28 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 7), carbonato de potássio (60 mg, 0,44 mmol) e 7-hidróxi-4-trifluorometilquinolina (65 mg, 0,31 mmol), (preparada como em Ukr. Khim. Zh. (Russ. Ed) Vol. 59, N^o 4, pp. 408 a 411, 1993), em DMF (2 ml) foi agitada a 100 °C durante 6 horas e depois deixada esfriar até a temperatura ambiente. O solvente de DMF foi removido por evaporação, o resíduo foi extraído em metanol/diclorometano (1/1) e pré absorvido em sílica. A mistura bruta foi purificada por cromatografia em coluna de sílica eluindo-se com diclorometano/metanol/amônia 0,880 aquosa (95/5/1) e o produto recristalizado a partir de acetonitrila para dar a (R,S)-6-metóxi-7-((1-metil-piperidin-3-il)metóxi)-4-(4-trifluorometilquinolin-7-ilóxi)-quinazolina (58 mg, 42%).
- Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆ 100°C) 1,24 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 2,17 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,64 (dt, 1H), 2,84 (dd, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,18 (d, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,59 (s, 1H) e 9,16 (d, 1H)
- MS (ESI): 499 (MH)⁺
- | | |
|--|--------------------------------|
| Análise elementar | Encontrado C 62,2 H 5,1 N 11,0 |
| C ₂₆ H ₂₅ N ₄ F ₃ O ₃ | Requer C 62,6 H 5,1 N 11,2% |

Exemplo 157

- Uma mistura de (R,S)-4-cloro-6-metóxi-7-((1-metil-piperidin-3-il)metóxi)quinazolina (150 mg, 0,46 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 7), carbonato de potássio (106 mg, 0,77 mmol) e 3-fluoro-7-hidroxiquinolina (119 mg, 0,73 mmol) em DMF (5 ml) foi agitada a 100 °C durante 2 horas e depois deixada esfriar até a temperatura ambiente. O solvente foi removido por evaporação e o resíduo tratado com solução aquosa 1,0 N de hidróxido de sódio (30 ml) depois

deixada agitar durante 30 minutos. O sólido bruto foi coletado por filtração e lavado com água. O sólido resultante foi dissolvido em diclorometano e filtrado através de papel separador de fase. O solvente foi removido por evaporação e o resíduo sólido foi recristalizado a partir de acetonitrila para dar a (R,S)-4-(3-fluoroquinolin-7-ilóxi)-6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-3-il)metóxi)-quinazolina (83 mg, 40%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,11 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,84 (m, 3H), 2,10 (m, 1H), 2,15 (s, 3 H), 2,62 (d, 1H), 2,83 (d, 1H), 4,00 (s, 3H), 4,08 (d, 2H), 7,3 8 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,54 (s, 1H) e 8,97 (d, 1H)

MS (ESI): 449 (MH^+)

Análise elementar Encontrado C 66,2 H 5,6 N 12,3

$\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{FO}_3 \cdot 0,2 \text{H}_2\text{O}$ Requer C 66,4 H 5,7 N 12,4%

O material de partida, a 3-fluoro-7-hidroxiquinolina foi preparada como segue:

A 3-Fluoro-7-metoxiquinol-2(1H)-ona (304 mg, 1,55 mmol), (preparada como em Tetrahedron, Vol. 52, N^o 9, pp. 3223 a 3228, 1996), foi dissolvida em cloreto de tionila (3 ml), tratada com DMF (1 gota) e aquecida ao refluxo durante 1 hora. O cloreto de tionila em excesso foi removido por evaporação e o resíduo submetido à azeotropia com tolueno (3 x). O resíduo foi tornado básico até o pH 8 com solução saturada aquosa de hidrogeno carbonato de sódio e extraída com acetato de etila (3 x 20 ml). A solução orgânica foi lavada com água e salmoura depois secada (MgSO_4) e evaporada à secura para dar a 2-cloro-3-fluoro-7-metoxiquinolina (320 mg, 97%).

Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 3,95 (s, 3H), 7,25 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,67 (d, 1H) e 7,78 (d, 1H)

MS (ESI): 212 (MH^+)

Uma mistura de 2-cloro-3-fluoro-7-metoxiquinolina (310 mg, 1,47 mmol), trietilamina (310 mg, 0,4 ml, 3,07 mmoles) e paládio a 10% em

carvão vegetal ativado (50 mg) em etanol seco (5 ml) foi agitada sob gás hidrogênio na temperatura ambiente durante 24 horas. A mistura foi depois filtrada através de celite. O celite foi lavado com metanol e o solvente foi removido por evaporação dos filtrados combinados. O material bruto foi purificado pela cromatografia em sílica eluindo-se com acetato de etila a 10% em isoexana para dar a 3-fluoro-7-metoxiquinolina (130 mg, 54%).

Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 3,96 (s, 3H), 7,24 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,66 (d, 1H) e 7,73 (dd, 1H) e 8,76 (d, 1H)

MS (ESI): 178 (MH^+)

A 3-Fluoro-7-metoxiquinolina (130 mg, 0,74 mmol) foi extraída em diclorometano (2 ml) sob nitrogênio e tratada com tribrometo de boro (4 ml de uma solução 10 M em diclorometano). A mistura de reação foi agitada durante 24 horas na temperatura ambiente seguida pela extinção da reação pela adição lenta de metanol em excesso. A solução foi agitada por um adicional de 2 horas e evaporada à secura para dar a 3-fluoro-7-hidroxiquinolina que foi usada sem outra purificação.

MS (ESI): 164 (MH^+)

Exemplo 158

Uma mistura de (R,S)-4-cloro-6-metóxi-7-((1-metil-piperidin-3-il)metóxi)quinazolina (240 mg, 0,75 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 7), carbonato de potássio (160 mg, 1,16 mmol) e 3-fluoro-7-hidróxi-2-metilquinolona (150 mg, 0,85 mmol) em DMF (6 ml) foi agitada a 100 °C durante 5 horas e depois deixada esfriar até a temperatura ambiente. O solvente foi removido por evaporação, depois o resíduo foi tratado com água e solução aquosa 1,0 N de hidróxido de sódio (30 ml) depois deixada agitar durante 30 minutos. O sólido bruto foi coletado por filtração e lavado com água. O sólido resultante foi dissolvido em diclorometano e filtrado através de papel separador de fase. O solvente foi removido por evaporação para dar um resíduo sólido que foi recristalizado a

partir de acetonitrila para dar a 4-(3-fluoro-2-metilquinolin-7-ilóxi)-6-metóxi-7((1-metilpiperidin-3-il)-metóxi)quinazolina (71 mg, 21%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,11 (m, 1H), 1,68 (m, 5H), 2,10 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,64 (m, 4H), 2,87 (d, 1H), 3,98 (s, 3H), 4,09 (d, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,20 (d, 1H) e 8,53 (s, 1H)

MS (ESI): 463 (MH^+)

Análise elementar Encontrado C 66,4 H 6,1 N 11,8

$\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{FO}_3 \cdot 0,4 \text{H}_2\text{O}$ Requer C 66,5 H 6,0 N 11,9%

10 O material de partida foi preparado como segue:

A 2-cloro-3-fluoro-7-metoxiquinolina (210 g, 1 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 157), em THF anidro (1 ml) foi adicionada a uma mistura de brometo de cobre (I) (570 mg, 4,0 mmoles) e brometo de metil magnésio (solução 3,0 M em éter dietílico, 2,7 ml, 8 mmoles) em THF anidro (20 ml) a -78°C . A mistura foi agitada durante 1 hora a -78°C , deixada aquecer até a temperatura ambiente e depois agitada por um adicional de 18 horas. Solução saturada aquosa de cloreto de amônio e solução aquosa 5 N de hidróxido de sódio (pH 12) foram adicionadas e o produto extraído com acetato de etila (3 x). A solução orgânica foi lavada com água, salmoura, secada (MgSO_4) e evaporada à secua para produzir a 3-fluoro-7-metóxi-2-metilquinolina (0,17 g, 91%).

Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 2,70 (d, 3H), 3,94 (s, 3H), 7,17 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H) e 7,61 (m, 2H)

MS (ESI): 192 (MH^+)

25 A 3-Fluoro-7-metóxi-2-metilquinolina (0,16 g, 0,85 mmol) foi extraída em diclorometano (4 ml) sob nitrogênio e tratada com solução de tribrometo de boro (4 ml de uma solução 1,0 M em diclorometano, 4,0 mmoles). A reação foi agitada durante 24 horas na temperatura ambiente seguido pela adição lenta de metanol em excesso. A solução foi agitada por

um adicional de 2 horas e depois evaporada à secura para dar a 3-fluoro-7-hidróxi-2-metilquinolina que foi usada sem outra purificação.

MS (ESI): 178 (MH)⁺

Exemplo 159

5 Uma mistura de 4-cloro-6-metóxi-7-(3-piperidinopropóxi)-quinazolina (400 mg, 1,19 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 67), carbonato de potássio (255 mg, 1,84 mmol) e 7-hidroxiquinolina (180 mg, 1,32 mmol) em DMF (10 ml) foi agitada a 100°C durante 4 horas e depois deixada esfriar até a temperatura ambiente. A
10 mistura resultante foi tratada com solução aquosa 1,0 N de hidróxido de sódio (30 ml) e deixada agitar durante 1 hora. O sólido bruto foi coletado por filtração e lavado com água. O sólido resultante foi dissolvido em diclorometano e filtrado através de papel separador de fase. O solvente foi removido por evaporação para dar um resíduo sólido que foi recristalizado a
15 partir de acetonitrila para dar a 6-metóxi-7-(3-piperidinopropóxi)-4-(quinolin-7-ilóxi)quinazolina (0,27 g, 52%).

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 1,37 (m, 2H), 1,51 (m, 4H), 1,95 (m, 2H), 2,32 (m, 4H), 2,42 (t, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,23 (t, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,54 (s, 1H) e 8,91
20 (dd, 1H)

MS (ESI): 445 (MH)⁺

Análise elementar Encontrado C 70,9 H 6,3 N 12,7

C₂₆H₂₈N₄O₃ Requer C 70,3 H 6,3 N 12,6%

Exemplo 160

25 Uma mistura de 4-cloro-6-metóxi-7-(3-(N-metil-N-metil-sulfonilamino)propóxi)quinazolina (360 mg, 1,00 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 152), carbonato de potássio (215 mg, 1,56 mmol) e 2,3-dimetil-5-hidroxiindol (177 mg, 1,10 mmol), (Arch. Pharm. 1972, 305, 159), em DMF (8,0 ml) foi agitada a 100°C durante

5 horas e deixada esfriar até a temperatura ambiente. O solvente foi removido por evaporação e o resíduo purificado por cromatografia em coluna de sílica - eluindo-se com metanol (2,5%) em diclorometano. O sólido resultante foi
 5 com éter dietílico para dar a 4-(2,3-dimetilindol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-(N-metil-N-metil-sulfonilamino)-propóxi)quinazolina (201 mg, 42%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,07 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 3,25 (t, 2H), 3,97 (s, 3H), 4,23 (t, 2H), 6,86 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,5 8 (s, 1H), 8,46 (s, 1H) e
 10 11,17 (s, 1H)

MS (ESI): 485 (MH^+)

Análise elementar Encontrado C 59,5 H 5,8 N 11,4

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ Requer C 59,5 H 5,8 N 11,6%

Exemplo 161

15 Uma mistura de 7-hidróxi-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (322 mg, 1,00 mmol), (preparada como descrito no Exemplo 49), carbonato de potássio (414 mg, 3,00 mmoles) e epibromoidrina (274 mg, 2,00 mmoles) em DMF (7,0 ml) foi agitada a 60°C durante 2 horas e deixada esfriar até a temperatura ambiente. O solvente foi removido por
 20 evaporação e o resíduo extraído em diclorometano (10 ml). Uma alíquota (5 ml) desta solução foi tratada com morfolina (48 μl , 0,6 mmol) e agitada durante 24 horas na temperatura ambiente. O solvente foi removido por evaporação, tratado com água e vigorosamente agitado durante 30 minutos. O precipitado foi filtrado, lavado com água e secado. O sólido resultante foi
 25 agitado como uma suspensão em acetona, filtrado, lavado com éter dietílico e secado para dar a 7-(2-hidróxi-3-morfolinopropóxi)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (127 mg, 27%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,38 (s, 3H), 2,45 (m, 6H), 3,57 (t, 4H), 3,95 (s, 3H), 4,03 - 4,14 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 4,95 (s, 1H), 6,12 (s, 1H),

6,86 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,47 (s, 1H) e 10,98 (s, 1H)

MS (ESI): 465 (MH)⁺

Análise elementar Encontrado C 62,7 H 5,9 N 11,5

5 C₂₅H₂₈N₄O₅·0,7H₂O Requer C 62,9 H 6,2 N 11,7%

Exemplo 162

Uma mistura de 7-(2,3-epoxipropóxi)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (100 mg, 0,27 mmol) e piperidina (79 µl, 0,8 mmol) em DMF (4 ml) foi aquecida a 70°C durante 24 horas. O solvente foi
10 removido por evaporação e o resíduo foi recristalizado a partir de acetonitrila. O sólido foi filtrado, lavado com éter dietílico e secado para dar a 7-(2-hidróxi-3-piperidinopropóxi)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-quinazolina (80 mg, 65%).

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 1,35 (m, 2H), 1,51 (m, 4H), 2,39 (m, 9H),
15 3,96 (s, 3H), 4,08 (m, 2H), 4,21 (dd, 1H), 4,86 (br s, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,87 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,45 (s, 1H) e 10,98 (s, 1H)

MS (ESI): 464 (MH)⁺

Análise elementar Encontrado C 66,2 H 6,4 N 11,9

20 C₂₆H₃₀N₄O₄·0,4H₂O Requer C 66,5 H 6,6 N 11,9%

O material de partida foi preparado como segue:

Uma mistura de 7-hidróxi-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (1,89 g, 5,90 mmoles), (preparada como descrito no Exemplo 49), carbonato de potássio (2,43 g, 17,6 mmoles) e epibromoidrina
25 (1,61 g, 11,7 mmoles) em DMF (40 ml) foi agitada a 60°C durante 2 horas e deixada esfriar até a temperatura ambiente. O material inorgânico insolúvel foi removido por filtração e o solvente foi removido por evaporação. O resíduo foi triturado com éter dietílico, filtrado, lavado com mais éter dietílico e secado para dar a 7-(2,3-epoxipropóxi)-6-metóxi-4-(2-metilindol-

5-ilóxi)quinazolina (1,97 g, 89%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,38 (s, 3H), 2,76 (m, 1H), 2,90 (t, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,04 (m, 1H), 4,57 (dd, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,86 (dd, 1H), 7,27 (m 2H), 7,38 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,46 (s, 1H) e 10,92 (s, 1H)

5 MS (ESI): 378 (MH)⁺

Exemplo 163

Uma mistura de 7-(2,3-epoxipropóxi)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi) quinazolina (100 mg, 0,27 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 162) e pirrolidina (67 μl , 0,8 mmol) em DMF (4 ml) foi aquecida a 70°C durante 24 horas. O solvente foi removido por evaporação e o resíduo purificado por cromatografia em coluna de sílica eluindo-se com diclorometano/metanol/amônia 0,880 aquosa (100/8/1). As frações relevantes foram evaporadas à secura, depois o resíduo tratado com um pouco de diclorometano e secado sob alto vácuo para dar a 7-(2-hidróxi-3-pirrolidin-1-ilpropóxi)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (44 mg, 37%) como uma espuma branca.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,69 (br s, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,50 (m, 6H), 3,97 (s, 3H), 4,07 (m, 2H), 4,21 (dd, 1H), 4,96 (br s, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,86 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,46 (s, 1H) e 10,98 (s, 1H)

MS (ESI): 450 (MH)⁺

Análise elementar Encontrado C 65,5 H 6,3 N 11,8

$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0,4\text{H}_2\text{O}$ Requer C 65,9 H 6,4 N 12,3%

Exemplo 164

25 Uma mistura de 7-(2,3-epoxipropóxi)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi) quinazolina (100 mg, 0,27 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 162) e dietilamina (100 μl , 0,8 mmol) em DMF (4 ml) foi aquecida a 70°C durante 24 horas. O solvente foi removido por evaporação e o resíduo foi purificado por cromatografia em

coluna de sílica eluindo-se com diclorometano/metanol/amônia 0,880 aquosa (100/8/1). As frações relevantes foram evaporadas à securo, depois o resíduo tratado com um pouco de diclorometano e secado sob alto vácuo para dar a 7-(3-(N,N-dietilamino)-2-hidroxipropóxi)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-

5 quinazolina (55 mg, 46%) como uma espuma branca.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 0,96 (t, 6H), 2,38 (s, 3H), 2,52 (m, 6H), 3,96 (s, 3H), 3,97 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 4,23 (dd, 1H), 4,84 (br s, 1H), 6,12 (s, 1H), 6,88 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,45 (s, 1H) e 10,98 (s, 1H)

10 MS (ESI): 452 (MH) $^+$

Análise elementar Encontrado C 66,2 H 6,7 N 12,4

$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$ Requer C 66,6 H 6,7 N 12,4%

Exemplo 165

Uma mistura de 7-(2,3-epoxipropóxi)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi) quinazolina (100 mg, 0,27 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 162) e N-metilpiperazina (200 μl , 1,8 mmol) em DMF (4 ml) foi aquecida a 70°C durante 24 horas. O solvente foi removido por evaporação e o resíduo foi recristalizado a partir de acetonitrila. O sólido foi filtrado, lavado com éter dietílico e secado para dar

15 a 7-(2-hidróxi-3-(4-metilpiperazin-1-il)-propóxi)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (41 mg, 32%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6): 2,11 (s, 3H), 2,29 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,47 (m, 6H), 3,96 (s, 3H), 4,07 (m, 2H), 4,20 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,87 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,46

25 (s, 1H) e 10,98 (s, 1H)

MS (ESI): 479 (MH) $^+$

Análise elementar Encontrado C 64,4 H 6,5 N 14,4

$\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4,3\text{H}_2\text{O}$ Requer C 64,7 H 6,6 N 14,5%

Exemplo 166

Uma mistura de 7-(2,3-epoxipropóxi)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi) quinazolina (100 mg, 0,27 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 162) e isopropilamina (100 µl, 0,8 mmol) em DMF (4 ml) foi aquecida a 70°C durante 24 horas. O solvente
 5 foi removido por evaporação e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica eluindo-se com diclorometano/metanol/amônia 0,880 aquosa (100/8/1) para dar a 7-(2-hidróxi-3-(isopropilamino)propóxi)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-quinazolina (18 mg, 16%).

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 1,00 (d, 6H), 2,40 (s, 3H), 2,56 - 2,78 (m, 3H), 3,97 (m, 4H), 4,07 - 4,28 (m, 2H), 5,04 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 6,88 (dd, 1H), 7,22 - 7,33 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,5 8 (s, 1H), 8,48 (s, 1H) e 10,98 (s, 1H)
 10

MS (ESI): 437 (MH)⁺

Exemplo 167

15 Uma mistura de 4-cloro-6-metóxi-7-(3-piperidinopropóxi)-quinazolina (168 mg, 0,5 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 67), carbonato de potássio (276 mg, 2,0 mmoles) e 5-hidróxi-6-trifluorometilindol (110 mg, 0,55 mmol) e DMA (4,0 ml) foi agitada a 95°C durante 1,5 hora e deixada esfriar até a temperatura ambiente.
 20 A mistura de reação foi filtrada e o filtrado evaporado sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica eluindo-se com diclorometano/metanol/amônia 0,880 aquosa (89/10/1) para dar um óleo parcialmente purificado. Este óleo foi ainda purificado pela cromatografia de coluna de alto desempenho em sílica de fase reversa doctadecilsilano
 25 eluindo-se com acetonitrila/água/ácido trifluoroacético (60/39,8/0,2) para dar um óleo que foi dissolvido em diclorometano e lavado com solução saturada aquosa de hidrogeno carbonato de sódio. A camada de diclorometano foi evaporada para dar a 6-metóxi-7-(3-piperidino-propóxi)-4-(6-trifluorometilindol-5-ilóxi)quinazolina (62 mg, 25%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,45 (m, 2H), 1,60 (m, 4H), 2,13 (m, 2H), 2,44 (m, 4H), 2,56 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 4,27 (t, 2H), 6,63 (br s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,75 (s, 1H) e 8,60 (m, 2H)

MS (ESI): 501 (MH^+)

5 Análise elementar Encontrado C 62,0 H 5,6 N 10,6

$\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 0,35 \text{H}_2\text{O}$ Requer C 61,6 H 5,5 N 11,0%

O material de partida foi preparado como segue:

Hidreto de sódio (1,8 g, de uma dispersão a 60% em óleo, 45 mmoles) foi adicionado em porções a uma solução agitada de álcool benzílico (10,8 g, 100 mmoles) em DMA (100 ml) com agitação vigorosa sob
10 uma atmosfera de nitrogênio na temperatura ambiente. Depois de aquecer até 45°C durante 30 minutos a mistura foi esfriada até a temperatura ambiente e adicionada às gotas a uma solução agitada de 2-cloro-5-nitro-trifluorometilbenzeno (11,3 g, 50 mmoles) em DMA (30 ml), mantendo-se a
15 temperatura abaixo de 10°C. A mistura foi agitada a 25°C durante 1 hora, depois acidificada com ácido acético e evaporada para dar um sólido amarelo. O resíduo foi dissolvido em diclorometano, lavado com água, depois secado (MgSO_4) e evaporado. O resíduo foi colocado em suspensão em uma mistura de hexana (70 ml) e éter dietílico (10 ml) e o sólido resultante separado por
20 filtração para dar o 2-benzilóxi-5-nitro-trifluorometilbenzeno (6,6 g, 49%).

Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 5,33 (s, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,31 - 7,43 (m, 5H), 8,35 (dd, 1H), 8,52 (d, 1H)

Terc-butóxido de potássio (3,94 g, 35,4 mmoles) foi dissolvido em DMF anidro (15 ml) e uma mistura de 2-benzilóxi-5-nitro-trifluorometilbenzeno (3,5 g, 16,1 mmoles) e 4-clorofenilacetonitrila (2,96 g, 17,7 mmoles) em DMF (20 ml) foi adicionada em 30 minutos mantendo-se a
25 temperatura em -15°C. A mistura foi agitada a -10°C durante 1 hora, depois vertida em ácido clorídrico 1 M (150 ml) e o produto extraído com diclorometano (2 x 10 ml). Os extratos orgânicos foram secados (MgSO_4) e

purificados por cromatografia em coluna de sílica eluindo-se com diclorometano/hexano (1/1) para dar a 5-benzilóxi-2-nitro-4-trifluorometil)fenilacetoneitrila (5,2 g, 77%).

Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 4,30 (s, 2H), 5,38 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,33 -
5 7,50 (m, 5H) e 8,51 (s, 1H)

MS (ESI): 335 (M-H^-)

A 5-Benzilóxi-2-nitro-4-(trifluorometil)fenilacetoneitrila (2,22 g, 6,6 mmoles) foi dissolvida em etanol (45 ml), água (5 ml) e ácido acético (0,32 ml) depois hidrogenada com paládio a 10% em carbono a 1 atmosfera
10 de pressão durante 2 horas. O catalisador foi separado por filtração e o filtrado evaporado para dar o 5-hidróxi-6-trifluorometilindol (1,12 g, 84%).

Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 4,48 (s, 1H), 6,48 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,57 (s, 1H) e 8,20 (br s, 1H)

MS (ESI): 200 (M-H^-)

15 **Exemplo 168**

Uma mistura de 4-cloro-6-metóxi-7-(3-piperidinopropóxi)-quinazolina (200 mg, 0,6 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 67), carbonato de potássio (248 mg, 1,8 mmol) e 5-hidróxi-6-metoxiindol (127 mg, 0,78 mmol) em DMA (4,0 ml) foi agitada a
20 95°C durante 2,5 horas. A mistura de reação foi deixada esfriar até a temperatura ambiente, filtrada e o filtrado evaporado sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica eluindo-se com diclorometano/metanol/amônia 0,880 aquosa (89/10/1) e o óleo resultante triturado com éter dietílico para dar a 4-(6-metoxiindol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-
25 (3-piperidinopropóxi)quinazolina (106 mg, 38%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,38 (m, 2H), 1,47 (m, 4H), 1,95 (m, 2H), 2,32 (m, 4H), 2,40 (m, 2H), 3,66 (3H, s), 3,97 (s, 3H), 4,28 (t, 2H), 6,35 (br s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,55 (s, 1H) e 8,41 (s, 1H)

MS (ESI): 463 (MH)⁺

Análise elementar

Encontrado C 65,2 H 6,8 N 11,2

C₂₆H₃₀N₄O₄ 1,0 H₂O, 0,3 éter dietílico

Requer C 64,9 H 7,0 N 11,1%

O material de partida de 5-hidróxi-6-metoxiindol foi fabricado

5 como segue:

O 5-Benzilóxi-6-metoxiindol (253 mg, 1,0 mmol) foi hidrogenado a 1 atmosfera de pressão em metanol (10 ml) com paládio a 10% em carbono (50 mg) durante 2 horas a 25°C. O catalisador foi separado por filtração e o filtrado evaporado para dar o 5-hidróxi-6-metoxilindol (141 mg, 87%).

10

Espectro de ¹H RMN: (CDCl₃) 3,92 (s, 3H), 5,40 (s, 1H), 6,42 (br s, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,93 (br s, 1H)

MS (ESI): 162 (M-H)⁻

Exemplo 169

15

Uma mistura de 4-cloro-6-metóxi-7-(3-piperidinopropóxi)-quinazolina (200 mg, 0,595 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 67), carbonato de potássio (411 mg, 2,98 mmoles) e 4-hidroxiindol (103 mg, 0,774 mmol) em DMA (2,0 ml) foi agitada a 85°C durante 3 horas e deixada esfriar até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado evaporado para dar um resíduo sólido. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica, com eluição de gradiente usando-se diclorometano com amônia metanólica a 0%, 2%, 4% e 10% para dar a 4-(indol-4-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-piperidinopropóxi)quinazolina (131 mg, 51%).

20

25

Espectro de ¹H RMN: (DMSOd₆) 1,39 (m, 2H), 1,50 (m, 4H), 1,98 (t, 2H), 2,35 (m, 4H), 2,40 (t, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 6,10 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,45 (s, 1H) e 11,29 (s, 1H)

MS (ESI): 433 (MH)⁺

p.f. 80 a 82°C

Exemplo 170

Uma mistura de 4-cloro-6-metóxi-7-(3-piperidinopropóxi)-quinazolina (200 mg, 0,595 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 67), carbonato de potássio (411 mg, 2,98 mmoles) e 3-hidroxycarbazol (142 mg, 0,774 mmol) em DMA (2,0 ml) foi agitada a 85°C durante 3 horas depois deixada esfriar até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado evaporado para dar um resíduo sólido. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica com eluição de gradiente usando-se diclorometano com amônia metanólica a 0%, 2%, 4% e 10% para dar a 4-(9H-carbazol-3-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-piperidinopropóxi)quinazolina (212 mg, 74%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,39 (m, 2H), 1,50 (m, 4H), 2,35 (m, 4H), 2,40 (t, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 7,05 (dd, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,55 (s, 1H) e 11,33 (s, 1H)

MS (ESI): 483 (MH)⁺

Exemplo 171

Uma mistura de 4-cloro-6-metóxi-7-(3-piperidinopropóxi)-quinazolina (84 mg, 0,24 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 67), carbonato de potássio (162 mg, 1,18 mmol) e 7-cloro-5-hidroxiindol-2-carboxilato de etila (62 mg, 0,26 mmol) em DMA (2,0 ml) foi agitada a 100°C durante 2 horas e deixada esfriar até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica usando-se eluição de gradiente diclorometano com metanol a 2,5%, 5% e 10%, depois diclorometano com amônia a 2%) para dar a 4-(7-cloro-2-(etoxicarbonil)indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-piperidinopropóxi)-quinazolina (78 mg, 63%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,30 (t, 3H), 1,40 (m, 2H), 1,50 (m, 4H), 1,98 (t, 2H), 2,35 (m, 4H), 2,40 (t, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 4,30 (q, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,40 (s, 1H) e 12,60 (s, 1H)

MS (ESI): 539 (MH)⁺

5 Análise elementar Encontrado C 61,2 H 5,9 N 10,3

$\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_5 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$ Requer C 61,4 H 5,9 N 10,2%

O material de partida foi preparado como segue:

2-Cloro-4-metoxianilino (2,719 g, 14 mmoles) foi adicionado a ácido clorídrico aquoso 8,0 M (15 ml) e a suspensão esfriada a -5°C . Nitrito de sódio (1,063 g, 15,4 mmoles) foi adicionado como uma solução em água (3 ml). Depois da adição o pH foi levado até o pH 4 a 5 pela adição de acetato de sódio. Em um frasco separado acetoacetato de etil- α -etila (2,18 ml, 15,4 mmoles) em etanol (15 ml) a -5°C foi tratado com hidróxido de potássio (864 mg, 15,4 mmoles) em água (3 ml) seguido por gelo (4 g). O sal de diazônio inicialmente preparado foi depois rapidamente adicionado à segunda solução e agitados a -5°C durante 4 horas, depois deixados aquecer até a temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 100 ml) e as soluções orgânicas secadas (MgSO_4), filtradas e o solvente removido a vácuo para dar um óleo laranja. Este óleo foi dissolvido em etanol (35 ml) e o frasco adaptado com um condensador de refluxo. Ácido sulfúrico concentrado (35 ml) foi depois adicionado às gotas, isto fez com que a reação refluxasse sem aquecimento externo. A solução foi agitada durante 1 hora, depois o solvente foi removido por evaporação. O resíduo foi extraído em água depois extraído com acetato de etila (3 x 100 ml). A solução orgânica foi lavada com salmoura, secada (MgSO_4), filtrada e evaporada para dar um óleo marrom. O óleo bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica eluindo-se com diclorometano para dar o 7-cloro-5-metoxiindol-2-carboxilato de etila (125 mg, 4%).

Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 1,40 (t, 3H), 3,98 (s, 3H), 4,40 (q, 2H), 6,60

(d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,15 (s, 1H) e 9,10 (s, 1H)

MS (ESI): 254 (MH)⁺

A uma solução de 7-cloro-5-metoxiindol-2-carboxilato de etila (82 mg, 0,323 mmol) em diclorometano (5 ml) a -78°C foi adicionado
 5 tribrometo de boro (1,07 ml de uma solução 1,0 M em DCM, 1,07 mmol) e a reação agitada a -78°C durante 30 minutos depois deixada aquecer até a temperatura ambiente durante a noite. Água foi cuidadosamente adicionada e o pH ajustado entre pH 6 e 7 pela adição de hidróxido de sódio 2 M. A mistura foi extraída com acetato de etila (2 x 50 ml) e a solução orgânica
 10 lavada com salmoura, secada (MgSO₄), filtrada e evaporada para dar o 7-cloro-5-hidroxiindol-2-carboxilato de etila (55 mg, 71%) como um sólido laranja.

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 1,38 (t, 3H), 4,35 (q, 2H), 6,60 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 9,80 (s, 1H) e 11,80 (s, 1H)

15 MS (ESI): 238 (MH)⁻

Exemplo 172

Uma mistura de 7-benzilóxi-4-cloro-6-metoxiquinazolina (1,5 g, 4,99 mmoles), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 1), carbonato de potássio (2,07 g, 15 mmoles) e 2,3-dimetil-5-
 20 hidroxiindol (1,21 g, 7,5 mmoles), (Arch. Pharm. 1972, 305, 159), em DMF (75 ml) foi agitada a 100°C durante 2 horas e deixada esfriar até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado evaporado. O resíduo sólido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica eluindo-se com metanol a 2,5% em diclorometano para dar a 7-benzilóxi-4-
 25 (2,3-dimetilindol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina (976 mg, 46%).

Espectro de ¹H RMN: (CDCl₃) 2,10 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 5,30 (s, 2H), 6,85 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,40 (m, 6H), 7,60 (s, 1H), 8,40 (s, 1H) e 10,74 (s, 1H)

MS (ESI): 426 (MH)⁺

Exemplo 173

Uma mistura de 7-benzilóxi-4-(2,3-dimetilindol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina (912 mg, 2,14 mmoles), (preparada como descrito no Exemplo 172), dicarbonato de di-terc-butila (1,871 g, 8,56 mmoles) e 4-dimetilaminopiridina (70 mg, 5% em mol) em acetonitrila (40 ml) foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi depois evaporado e o resíduo dissolvido em acetato de etila. A solução orgânica foi lavada com ácido clorídrico 2 N duas vezes e depois com salmoura. A camada orgânica foi depois secada (MgSO₄), filtrada e evaporada para dar a 7-benzilóxi-4-(1-terc-butoxicarbonil-2,3-dimetilindol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina (1,108 g, 99%) como um sólido amarelo.

Espectro de ¹H RMN: (CDCl₃) 1,70 (s, 9H), 2,08 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 5,35 (s, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,38 (m, 6H), 7,60 (s, 1H), 8,20 (d, 1H) e 8,60 (s, 1H)

MS (ESI): 526 (MH)

Exemplo 174

Uma mistura de 4-cloro-6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)-quinazolina (225 mg, 0,67 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 1), carbonato de potássio (106 mg, 0,77 mmol) e 2-hidroxiquinolina (111 mg, 0,76 mmol) em DMF (7,5 ml) foi agitada a 100°C durante 5 horas e deixada esfriar até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi tratada com solução aquosa de hidróxido de sódio 1,0 N (40 ml) e deixada agitar na temperatura ambiente por uns poucos minutos. A mistura de reação foi extraída 3 vezes com acetato de etila e os extratos lavados com água e salmoura. Os extratos orgânicos foram secados em sulfato de magnésio, filtrados e o solvente removido por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica eluindo-se com diclorometano/metanol (95/5) para dar um sólido que foi triturado com éter, filtrado e secado para dar a 6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)-4-(quinolin-2-

ilóxi)-quinazolina (33 mg, 11%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,98 (m, 2H), 2,38 (m, 4H), 2,48 (t, 2H), 3,58 (m, 4H), 3,98 (s, 3H), 4,26 (t, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,56 (d, 1H) e 8,57 (s, 1H)

MS (ESI): 447 (MH)⁺

Análise elementar Encontrado C 66,8 H 5,9 N 12,4

$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$ 0,2 H_2O Requer C 66,7 H 5,9 N 12,4%

Exemplo 175

Uma mistura de 4-cloro-6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)-quinazolina (225 mg, 0,67 mmol), (preparada as descrito para o material de partida no Exemplo 1), carbonato de potássio (106 mg, 0,77 mmol) e 5-hidroxiquinolina (111 mg, 0,77 mmol) em DMF (7,5 ml) foi agitada a 100°C durante 5 horas e deixada esfriar até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi tratada com solução aquosa 1,0 N de hidróxido de sódio (40 ml) e deixada agitar na temperatura ambiente por uns poucos minutos. O precipitado resultante foi separado por filtração, lavado com água e secado ao ar por pouco tempo. O sólido úmido foi dissolvido em diclorometano, filtrado através de papel separador de fase e o filtrado evaporado sob vácuo. O resíduo foi triturado com éter, filtrado e secado para dar a 6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)-4-(quinon-5-ilóxi)-quinazolina (178 mg, 59%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,98 (m, 2H), 2,39 (m, 4H), 2,48 (t, 2H), 3,59 (t, 4H), 4,01 (s, 3H), 4,28 (t, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,87 (t, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,44 (s, 1H) e 8,96 (m, 1H)

MS (ESI): 447 (MH)⁺

Análise elementar Encontrado C 66,2 H 5,7 N 12,4

$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$ 0,4 H_2O Requer C 66,2 H 6,0 N 12,4%

Exemplo 176

Uma mistura de 4-cloro-6-metóxi-7-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propóxi)quinazolina (200 mg, 0,57 mmol), carbonato de potássio (106 mg, 0,77 mmol) e 7-hidroxiquinolina (111 mg, 0,76 mmol) em DMF (7 ml) foi agitada a 100°C durante 5 horas e deixada esfriar até a temperatura ambiente.

5 A mistura de reação foi tratada com solução aquosa 1,0 N de hidróxido de sódio (40 ml) e deixada agitar na temperatura ambiente por uns poucos minutos. A mistura de reação foi extraída 4 vezes com acetato de etila e os extratos orgânicos lavados com água e salmoura. Os extratos orgânicos foram secados em sulfato de magnésio, filtrados e o solvente removido por
10 evaporação. O resíduo foi triturado com éter/isoexana, filtrado e secado para dar a 6-metóxi-7-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propóxi)-4-(quinolin-7-ilóxi)quinazolina (102 mg, 39%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,96 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,35 (m, 8H), 2,46 (t, 2H), 3,99 (s, 3H), 4,24 (t, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,61 (m,
15 1H), 7,62 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,54 (s, 1H) e 8,92 (m, 1H)

MS (EST): 460 (MH^+)

Análise elementar Encontrado C 67,2 H 6,2 N 15,0

$\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0,3 \text{H}_2\text{O}$ Requer C 67,2H 6,4 N 15,1%

20 O material de partida foi preparado como segue:

Uma solução de 1-(3-hidroxipropil)-4-metilpiperazina (2,4 g, 15 mmoles), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 133), em diclorometano (60 ml) foi tratada com trietilamina (4,6 ml, 33 mmoles) e cloreto de p-toluenossulfonila (3,2 g, 17 mmoles) e agitada na
25 temperatura ambiente durante 2 horas. A solução foi lavada com solução saturada aquosa de hidrogeno carbonato de sódio seguido por água e filtrada através de papel separador de fase. O filtrado foi evaporado sob vácuo para dar o sulfonato de 3-(4-metil-piperazin-1-il)propil-4-tolueno como um óleo que cristalizou no repouso (3,7 g, 78%).

MS (EST): 313 (MH)⁺

Uma mistura de 2-amino-4-benzilóxi-5-metoxibenzamida (J. Med. Chem. 1977, vol 20, 146 a 149, 10 g, 0,04 mol) e reagente de Gold (7,4 g, 0,05 mol) em dioxana (100 ml) foi agitada e aquecida ao refluxo durante 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 esta foi aquecida por um adicional de 3 horas. A mistura foi evaporada, água foi adicionada ao resíduo, o sólido foi separado por filtração, lavado com água e secado. A recristalização a partir de ácido acético deu a 7-benzilóxi-6-metóxi-3,4-diidroquinazolin-4-ona (8,7 g, 84%).

Uma mistura de 7-benzilóxi-6-metóxi-3,4-diidroquinazolin-4-ona (2,82 g, 0,01 mol), cloreto de tionila (40 ml) e DMF (0,28 ml) foi agitada e aquecida ao refluxo durante 1 hora. A mistura foi evaporada e submetida à azeotropia com tolueno para dar o cloridreto de 7-benzilóxi-4-cloro-6-metoxiquinazolina (3,45 g).

4-Cloro-2-fluoro-fenol (264 mg, 1,8 mmol) foi adicionado a uma solução de cloridreto de 7-benzilóxi-4-cloro-6-metoxiquinazolina (506 mg, 1,5 mmol) em piridina (8 ml) e a mistura aquecida ao refluxo durante 45 minutos. O solvente foi removido por evaporação e o resíduo dividido entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com HCl 0,1 M, água e salmoura, secada (MgSO₄) e o solvente removido por evaporação. O resíduo sólido foi triturado com éter de petróleo e o produto bruto coletado por filtração e purificado pela cromatografia cintilante eluindo-se com cloreto de metileno/éter (9/1) para dar a 7-benzilóxi-4-(4-cloro-2-fluorofenóxi)-6-metoxiquinazolina (474 mg, 77%) como um sólido creme.

p.f. 179 a 180°C

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 3,99 (s, 3H); 5,36 (s, 2H); 7,35 - 7,5 (m, 4H); 7,55 - 7,65 (m, 5H); 7,72 (d, 1H); 8,6 (s, 1H)

MS - ESL 411 [MH]⁺

Análise elementar:

Encontrado C 63,38 H 4,07 N 6,78

$C_{22}H_{16}ClFN_2O_3 \cdot 0,06H_2O \cdot 0,05CH_2Cl_2$ Requer C 63,64 H 3,93 N 6,73%

Uma solução de 7-benzilóxi-4-(4-cloro-2-fluorofenóxi)-6-metoxiquinazolina (451 mg, 1,1 mmol) em TFA (4,5 ml) foi aquecida ao refluxo durante 3 horas. A mistura foi diluída com tolueno e os voláteis removidos por evaporação. O resíduo foi triturado com cloreto de metileno, coletado por filtração, lavado com éter e secado sob vácuo para dar a 4-(4-cloro-2-fluorofenóxi)-7-hidróxi-6-metoxiquinazolina (320 mg, 90%).

Espectro de ^1H RMN: ($DMSO-d_6$) 4,0 (s, 3H); 7,27 (s, 1H); 7,43 (dd, 1H); 7,56 (t, 1H); 7,57 (s, 1H); 7,72 (dd, 1H); 8,5 (s, 1H)

MS - ESI 321 $[MH]^+$

Uma mistura do sal do ácido trifluoroacético de 4-(4-cloro-2-fluorofenóxi)-7-hidróxi-6-metoxiquinazolina (3,2 g, 7,4 mmoles), carbonato de potássio (6,1 g, 44,2 mmoles) e sulfonato de 3-(4-metil-1-piperazinil)propil-4-tolueno (3,0 g, 9,6 mmoles) em DMF (60 ml) foi agitada a 90°C durante 5 horas e deixada esfriar até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi vertida em água (700 ml) e extraída 5 vezes com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados com água, hidrogeno carbonato de sódio saturado aquoso, água e salmoura saturada. A solução de acetato de etila foi secada em sulfato de magnésio, filtrada e o solvente removido sob vácuo para dar um resíduo que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica eluindo-se com diclorometano/metanol/amônia 0,880 aquosa (100/8/1). As frações relevantes foram combinadas e evaporadas sob vácuo para dar um resíduo que foi triturado com éter, filtrado e secado para dar a 4-(4-cloro-2-fluorofenóxi)-6-metóxi-7-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propóxi)-quinazolina (1,64 g, 48%).

Espectro de ^1H RMN: ($DMSO-d_6$) 1,95 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,35 (m, 8H), 2,44 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,22 (t, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,68 (m, 1H) e 8,55 (s, 1H)

MS (ESI): 461 (MH)⁺

Análise elementar Encontrado C 59,6 H 5,7 N 12,2

C₂₃H₂₆ClFN₄O₃ Requer C 59,9 H 5,7 N 12,2%

4-(4-Cloro-2-fluorofenóxi)-6-metóxi-7-(3-(4-metil-piperazin-
 5 1-il)propóxi)quinazolina (2,6 g, 5,6 mmoles) foi tratada com ácido clorídrico
 2,0 N aquoso (45 ml) e a mistura agitada a 95°C durante 2 horas. A mistura
 foi esfriada, tornada básica pela adição de hidrogeno carbonato de sódio
 sólido e a água removida pela azeotropia com tolueno. O resíduo foi
 purificado por cromatografia em coluna de sílica eluindo-se com
 10 diclorometano/metanol/amônia 0,880 aquosa (50/8/1) para dar a 6-metóxi-7-
 (3-(4-metilpiperazin-1-il)propóxi)-3,4-diidro-quinazolin-4-ona (1,8 g, 96%).

MS (ESI): 333 (MH)⁺

A 6-Metóxi-7-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propóxi)-3,4-diidro-
 quinazolin-4-ona (2,15 g, 6,48 mmoles) foi colocada em suspensão em
 15 cloreto de tionila (25 ml) e DMF (0,18 ml) e agitada sob refluxo durante 2
 horas. O cloreto de tionila foi evaporado sob vácuo e o resíduo submetido à
 azeotropia duas vezes com tolueno. O resíduo foi extraído em água, tornado
 básico com solução saturada aquosa de hidrogeno carbonato de sódio e a
 solução aquosa extraída 4 vezes com diclorometano. Os extratos combinados
 20 foram lavados com água e salmoura depois filtrados através de papel
 separador de fase. O filtrado foi evaporado sob vácuo e o resíduo purificado
 por cromatografia em coluna de sílica eluindo-se com
 diclorometano/metanol/amônia 0,880 aquosa (100/8/1) para dar um sólido
 que foi triturado com um pouco de acetona, filtrado e secado para dar a 4-
 25 cloro-6-metóxi-7-(3-(4-metil-piperazin-1-il)propóxi)quinazolina (1,2 g,
 53%). Esta foi usada sem outra purificação.

MS (ESI): 351 (MH)⁺

Exemplo 177

Uma mistura de 4-cloro-6-metóxi-7-(2-(2-

metoxietóxi)etóxi)quinazolina (200 mg, 0,64 mmol), carbonato de potássio (102 mg, 0,74 mmol) e 7-hidroxiquinolina (107 mg, 0,74 mmol) em DMSO (5 ml) foi agitada a 100 °C por 5 horas e deixada esfriar até a temperatura ambiente. A mistura foi vertida em água, lavada com diclorometano e extraída duas vezes com uma mistura 10/1 de diclorometano/metanol. Os extratos foram lavados com água e salmoura, secados em sulfato de magnésio, filtrados e o filtrado evaporado sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica eluindo-se com diclorometano/metanol/amônia 0,880 aquosa (100/8/1) para dar um óleo que cristalizou na trituração com éter para dar a 6-metóxi-7-(2-(2-metoxietóxi)etóxi)-4-(quinolin-7-ilóxi)-quinazolina (148 mg, 55%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 3,25 (s, 3H), 3,50 (t, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 4,00 (s, 3H), 4,30 (t, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,40 (m, 1H), 8,50 (s, 1H) e 8,90 (m, 1H)

MS (ESI): 422 (MH^+)

Análise elementar Encontrado C 65,8 H 5,2 N 10,0

$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$ Requer C 65,6 H 5,5 N 10,0%

O material de partida foi preparado como segue:

Azodicarboxilato de dietila (864 μl , 5,5 mmoles) foi adicionado às gotas a uma mistura de 7-hidróxi-6-metóxi-3-((pivaloilóxi)metil)-3,4-diidroquinazolin-4-ona (1,2 g, 3,9 mmoles) (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 12), trifenilfosfina (1,44 g, 5,5 mmoles) e 2-(2-metoxietóxi)etanol (653 μl , 5,5 mmoles) em cloreto de metileno (70 ml) esfriada a 0°C. A mistura foi agitada durante 1,5 horas na temperatura ambiente e o solvente foi removido por evaporação. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna eluindo-se com uma mistura de acetato de etila/cloreto de metileno (50/50 seguida por 80/20). O sólido purificado foi colocado em suspensão em éter, coletado por

filtração e secado sob vácuo para dar a 6-metóxi-7-(2-(2-metoxietóxi)etóxi)-3-((pivaloilóxi)metil)-3,4-diidro-quinazolin-4-ona (1,70 g, 100%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,13 (s, 9H); 3,26 (s, 3H); 3,5 (m, 2H); 3,65 (m, 2H); 3,85 (m, 2H); 3,91 (s, 3H); 4,3 (m, 2H); 5,9 (s, 2H); 7,2 (s, 1H); 7,5 (s, 1H); 8,4 (s, 1H)

Amônia metanólica saturada (20 ml) foi adicionada a uma solução de 6-metóxi-7-(2-(2-metoxietóxi)etóxi)-3-((pivaloilóxi)metil)-3,4-diidroquinazolin-4-ona (2,26 g, 5,5 mmoles) em uma mistura de etanol (40 ml) e cloreto de metileno (15 ml). A mistura foi agitada durante 24 horas na temperatura ambiente e mais amônia metanólica (20 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada por um adicional de 24 horas na temperatura ambiente e os voláteis foram removidos por evaporação. O resíduo foi triturado com éter, coletado por filtração, secado sob vácuo para dar a 6-metóxi-7-(2-(2-metoxietóxi)etóxi)-3,4-diidroquinazolin-4-ona (975 mg, 78%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 3,25 (s, 3H); 3,45 (t, 2H); 3,6 (t, 2H); 3,8 (t, 2H); 3,9 (s, 3H); 4,2 (t, 2H); 7,15 (s, 1H); 7,45 (s, 1H); 8,0 (s, 1H) MS - EI: 294 $[\text{M}]^+$

Uma solução de 6-metóxi-7-(2-(2-metoxietóxi)etóxi)-3,4-diidroquinazolin-4-ona (930 mg, 3,16 mmoles) em cloreto de tionila (15 ml) e DMF (150 μl) foi aquecida a 60°C durante 1,5 hora. A mistura foi deixada esfriar e os voláteis foram removidos por evaporação e pela azeotropagem com tolueno. O resíduo foi dissolvido em cloreto de metileno e solução aquosa a 5% de hidrogeno carbonato de sódio foi adicionado até que a camada aquosa foi a um pH de 8. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, secada (MgSO_4) e o solvente removido por evaporação. O resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante eluindo-se com acetato de etila para dar a 4-cloro-6-metóxi-7-(2-(2-metoxietóxi)etóxi)quinazolina (863 mg, 87%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 3,24 (s, 3H); 3,47 (m, 2H); 3,62 (m, 2H);

3,84 (t, 2H); 4,01 (s, 3H); 4,25 (t, 2H); 7,41 (s, 1H); 7,49 (s, 1H); 8,88 (s, 1H)

Exemplo 178

Uma mistura de 4-cloro-6-metóxi-7-(3-piperidinopropóxi)quinazolina (168 mg, 0,5 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 67), carbonato de potássio (207 mg, 1,5 mmol), 3-metil-5-hidroxiindol (88 mg, 0,6 mmol), (Can. J. Chem. 1964, 42, 514) e DMA (2,0 ml) foi purgada com nitrogênio durante 5 minutos a 25°C. Esta mistura foi depois agitada a 100°C durante 3 horas, depois deixada esfriar até a temperatura ambiente, foi filtrada e o filtrado evaporado sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica eluindo-se com diclorometano/amônia metanólica (7 M) (90/10) para dar a 6-metóxi-4-(3-metilindol-5-ilóxi)-7-(3-piperidinopropóxi) quinazolina (155 mg, 69%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,37 (m, 2H), 1,50 (m, 4H), 1,95 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,34 (em, 4H), 2,42 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,22 (t, 2H), 6,95 (dd, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 8,48 (s, 1H) e 10,82 (s, 1H)

MS (ESI): 447 (MH^+)

Análise elementar Encontrado C 68,2 H 6,8 N 12,6

$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$ Requer C 68,5 H 6,8 N 12,3%

20 Exemplo 179

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no Exemplo 178, a 4-cloro-6-metóxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)propóxi)-quinazolina, (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 9), foi usada para dar a 6-metóxi-4-(3-metilindol-5-ilóxi)-7-(3-(pirrolidin-1-il)propóxi)quinazolina (154 mg, 79%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,68 (m, 4H), 1,97 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,43 (m, 4H), 2,55 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,22 (t, 2H), 6,93 (dd, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 8,48 (s, 1H) e 10,82 (br s, 1H) MS (ESI): 433 (MH^+)

p.f. 75 a 77°C

Exemplo 180

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no Exemplo 178, a 4-cloro-6-metóxi-7-(2-piperidinoetóxi)quinazolina foi usada para dar a 6-metóxi-4-(3-metilindol-5-ilóxi)-7-(2-piperidinoetóxi)-quinazolina (156 mg, 80%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,38 (m, 2H), 1,50 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,73 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,28 (t, 2H), 6,93 (dd, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 8,47 (s, 1H) e 10,82 (br s, 1H)

MS (ESI): 433 (MH^+)

Análise elementar Encontrado C 67,0 H 6,5 N 13,0

$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 0,75 \text{H}_2\text{O}$ Requer C 67,3 H 6,6 N 12,6%

O material de partida foi preparado como segue:

Cloridreto de 1-(2-cloroetil)piperidina (0,83 g, 4,5 mmoles) foi adicionado à 7-hidróxi-6-metóxi-4-fenoxiquinazolina (1,0 g, 3,73 mmoles), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 1) e carbonato de potássio (2,6 g, 18,8 mmoles) em DMF (30 ml) e a mistura aquecida a 110°C durante 2,5 horas e deixada esfriar. Os insolúveis foram removidos por filtração e os voláteis foram removidos do filtrado por evaporação. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna eluindo-se com cloreto de metileno/metanol (9/1) para dar a 6-metóxi-4-fenóxi-7-(2-piperidinoetóxi)quinazolina (1,2 g, 85%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,38 (m, 2H); 1,50 (m, 4H); 2,4 - 2,5 (m, 4H); 2,75 (t, 2H); 3,95 (s, 3H); 4,27 (t, 2H); 7,30 (m, 3H); 7,40 (s, 1H); 7,46 (m, 2H); 7,54 (s, 1H); 8,52 (s, 1H)

MS - ESI 380 [MH^+]

Uma mistura de 6-metóxi-4-fenóxi-7-(2-piperidinoetóxi)-quinazolina (1,15 g, 3,0 mmoles) e ácido clorídrico 2 M (20 ml) foi aquecida a 90°C durante 2 horas e deixada esfriar. A mistura foi neutralizada com

hidrogeno carbonato de sódio sólido e extraída com cloreto de metileno. A fase orgânica foi separada, passada através de papel separador de fase e os voláteis removidos por evaporação para dar um produto sólido (230 mg). A fase aquosa foi ajustada ao pH 10, o precipitado resultante foi coletado por
5 filtração, lavado com água e secado para dar uma segunda safra de produto (220 mg). Os produtos foram combinados para dar a 6-metóxi-7-(2-piperidinoetóxi)-3,4-diidro-quinazolin-4-ona (450 mg, 50%). MS - ESI 304 [MH]⁺

Uma mistura de 6-metóxi-7-(2-piperidinoetóxi)-3,4-diidro-
10 quinazolin-4-ona (440 mg, 1,45 mmol), cloreto de tionila (15 ml) e DMF (3 gotas) foi aquecida ao refluxo durante 3 horas depois deixada esfriar. O cloreto de tionila em excesso foi removido por evaporação e o resíduo foi submetido à azeotropia com tolueno para dar um cloridreto de 4-cloro-6-metóxi-7-(2-piperidinoetóxi)quinazolina bruto (640 mg).

15 O cloridreto de 4-cloro-6-metóxi-7-(2-piperidinoetóxi)-quinazolina foi colocado em suspensão em cloreto de metileno (10 ml) e solução saturada aquosa de hidrogeno carbonato de sódio (5 ml) depois vigorosamente agitada durante 10 minutos na temperatura ambiente. As camadas foram separadas e a camada orgânica secada (MgSO₄) depois
20 evaporada para dar um sólido branco. Este sólido foi triturado com metanol (2,5 ml), o sólido resultante separado por filtração, lavado com metanol frio e secado para dar a 4-cloro-6-metóxi-7-(2-piperidinoetóxi)-quinazolina (0,36 g).

Exemplo 181

25 Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no Exemplo 178, a 4-cloro-6-metóxi-7-(3-(N-metil-N-metilsulfonilamino)-propóxi)quinazolina, (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 152), foi usada para dar a 6-metóxi-4-(3-metilindol-5-ilóxi)-7-(3-(N-metil-N-metilsulfonilamino)propóxi)quinazolina (104 mg, 49%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,08 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 3,27 (t, 2H), 3,97 (s, 3H), 4,22 (t, 2H), 6,95 (dd, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 8,48 (s, 1H) e 10,82 (br s, 1H)

5 MS (ESI): 471 (MH^+)

Análise elementar Encontrado C 57,0 H 5,6 N 11,4

$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_5\text{S} \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$ Requer C 57,5 H 5,7 N 11,7%

Exemplo 182

Uma mistura de 4-cloro-6-metóxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)-propóxi)quinazolina (218 mg, 0,68 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 9), 5-hidróxi-1H-pirrólo[2,3-b]piridina (100 mg, 0,75 mmol) e carbonato de potássio (280 mg, 2,0 mmoles) em DMF (4 ml) foi agitada a 95°C durante 6 horas e deixada esfriar até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi tratada com solução aquosa 1,0 N de hidróxido de sódio e deixada agitar na temperatura ambiente por uns poucos minutos. O precipitado resultante foi separado por filtração, lavado com água e secado ao ar para dar um produto bruto que foi purificado pela cromatografia de coluna eluindo-se com diclorometano/metanol/880 amônia (100/8/1). As frações relevantes foram combinadas e evaporadas “a vácuo” para dar um sólido branco. Estas foram recolocadas em coluna usando-se solvente de diclorometano/metanol (4/1) para dar um sólido branco que foi triturado com acetona, filtrado e secado para dar a 6-metóxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)propóxi)-4-(1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-ilóxi)quinazolina (50 mg, 18%).

10
15
20

p.f. 184,0 a 185,5°C

25 Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,70 (m, 4H), 1,99 (m, 2H), 2,46 (m, 4H), 2,58 (t, 2H), 4,00 (s, 3 H), 4,26 (t, 2H), 6,48 (t, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,50 (s, 1H) e 11,78 (br s, 1H)

MS (ESI): 420 (MH^+)

Análise elementar Encontrado C 63,9 H 5,9 N 16,1

$C_{23}H_{25}N_5O_3 \cdot 0,7 H_2O$ Requer C 63,9 H 6,2 N 16,2%

O material de partida foi preparado como segue:

Uma suspensão de 5-metóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (210 mg, 1,42 mmol), (Heterocycles 50, (2), 1065 a 1080, (1999)), em
 5 diclorometano (10 ml) foi agitada em uma atmosfera inerte, uma solução 1,0 M de tribrometo de boro em diclorometano (4,3 ml, 4,3 mmoles) adicionada às gotas e a mistura agitada na temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi levada ao pH 6 pela adição às gotas de hidróxido de sódio 5 N aquoso e ainda diluída com água. A solução aquosa foi extraída
 10 várias vezes com acetato de etila, os extratos combinados, lavados com água seguida por salmoura e secados em sulfato de magnésio. O solvente acetato de etila foi removido “a vácuo” e o resíduo purificado pela cromatografia de coluna eluindo-se com diclorometano/metanol (95/5), para dar um sólido branco. O sólido foi triturado com éter, filtrado e secado para dar a 5-hidróxi-
 15 1Hpirrolo[2,3-b]piridina (108 mg, 57%).

p.f. 206 a 209°C

Espectro de ^1H RMN: (DMSO- d_6) 6,25 (s, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 9,00 (s, 1 H) e 11,20 (s, 1 H)

MS (ESI): 135 (MH) $^+$

20 **Exemplo 183**

Uma mistura de 4-cloro-6-metóxi-7-(3-piperidinopropóxi)-quinazolina (168 mg, 0,5 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 67), carbonato de potássio (345 mg, 5,0 mmoles), ácido 5-hidróxi-2-indolcarboxílico (106 mg, 0,6 mmol) e DMA (2,0 ml) foi
 25 purgada com nitrogênio durante 5 minutos a 25°C. Esta mistura foi depois agitada a 100°C durante 3 horas, deixada esfriar até a temperatura ambiente, filtrada e o filtrado evaporado sob vácuo. O resíduo foi purificado sobre sílica de fase reversa doctadecilsilano eluindo-se com acetonitrila/água/ácido trifluoroacético (como um gradiente de 30/69,8/0,2 a 50/49,8/0,2) e o produto

ainda purificado por cromatografia em coluna de sílica eluindo-se com diclorometano/amônia metanólica (7 M) (90/10) para dar a 4-(2-carboxiindol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-piperidinopropóxi)quinazolina (85 mg 36%).

- 5 Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,43 (m, 2H), 1,56 (m, 4H), 2,04 (m, 2H), 2,59 (m, 6H), 3,97 (s, 3H), 4,24 (t, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 8,48 (s, 1H) e 11,53 (br s, 1H) MS (ESI): 477 (MH)⁺

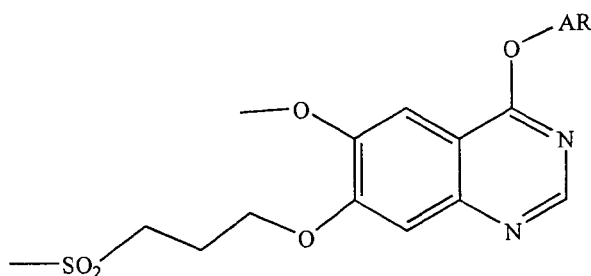
Exemplo 184

- 10 A 4-Cloro-6-metóxi-7-(3-metilsulfonilpropóxi)quinazolina (0,15 g, 0,45 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 50), carbonato de potássio (94 mg, 0,68 mmol) e 7-hidroxiquinolina (79 mg, 0,54 mmol) foram colocado em suspensão em DMF anidro (1,5 ml) e aquecida a 90°C durante a noite. O composto foi precipitado na adição de
- 15 água. O precipitado foi coletado por filtração, lavado com água e secado sob vácuo em pentóxido de fósforo para dar a 6-metóxi-7-(3-metilsulfonilpropóxi)-4-(quinolin-7-ilóxi)quinazolina (161 mg, 81%).
- Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,26 (m, 2H); 3,08 (s, 3H); 3,35 (m, 2H); 4,03 (s, 3H); 4,38 (m, 2H); 7,45 (s, 1H); 7,60 (m, 1H); 7,65 (m, 1H); 7,70 (s,
- 20 1H); 7,95 (d, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,46 (d, 1H); 8,60 (s, 1H); 8,95 (d, 1H) MS (ESI): 440 [MH]⁺

Exemplos de 185 a 188

- Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no Exemplo 184, a 4-cloro-6-metóxi-7-(3-metilsulfonilpropóxi)quinazolina
- 25 (0,15 g, 0,45 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 50), foi reagida com os fenóis apropriados para dar os compostos na Tabela X.

TABELA X



Ex. nº	Peso (mg)	Rend. %	MS-ESI [MH] ⁺	AR	Nota
185	199	93	474		a
186	171	85	422		b
187	183	88	460		c
188	83	40	455		d

a) Usando-se a 4-cloro-7-hidroxiquinolina (96 mg) deu a 4-(4-cloroquinolin-7-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-metilsulfonilpropóxi)-quinazolina.

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 2,24 (m, 2H); 3,04 (s, 3H); 3,35 (m, 2H); 3,99 (s, 3H); 4,32 (m, 2H); 7,42 (s, 1H); 7,64 (s, 1H); 7,80 (d, 2H); 8,04 (d, 1H); 8,29 (d, 1H); 8,55 (s, 1H); 8,87 (d, 1H)

b) Usando-se 5-hidróxi-2-metilindol (80 mg) deu a 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(3-metilsulfonilpropóxi)quinazolina.

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 2,24 (m, 2H); 2,40 (s, 3H); 3,05 (s, 3H); 3,35 (m, 2H); 4,0 (s, 3H); 4,32 (m, 2H); 6,13 (s, 1H); 6,88 (d, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,32 (d, 1H); 7,39 (s, 1H); 7,60 (s, 1H); 8,50 (s, 1H)

c) Usando-se 5-hidróxi-2-metilbenzotiazol (90 mg) deu a 6-metóxi-4-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-ilóxi)-7-(3-metilsulfonilpropóxi)quinazolina. Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,24 (m, 2H); 2,28 (s, 3H); 3,05 (s, 3H); 3,35 (m, 2H); 4,0 (s, 3H); 4,32 (m, 2H); 7,36 (d, 1H); 7,41 (s, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,87 (d, 1H); 8,11 (d, 1H); 8,53 (s, 1H)

d) Usando-se 2,7-diidroxinaftaleno (87 mg) deu a 4-(7-hidróxi-2-naftilóxi)-6-metóxi-7-(3-metilsulfonilpropóxi)quinazolina. Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,24 (m, 2H); 3,05 (s, 3H); 3,35 (m, 2H); 3,98 (s, 3H); 4,32 (m, 2H); 7,06 (d, 1H); 7,12 (s, 1H); 7,18 (d, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,59 (m, 2H); 7,85 (m, 2H); 8,55 (d, 1H); 9,8 (br s, 1H)

Exemplo 189

A uma porção de 2-cloro-5-hidroxibenzimidazol (191 mg, 0,75 mmol) em DMF (3 ml) foi adicionado hidreto de sódio (60 mg, 1,5 mmol) sob argônio na temperatura ambiente. Dez minutos mais tarde 4-cloro-6-metóxi-7-(1-metilpiperidin-4-il)metoxiquinazolina (200 mg, 0,62 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 10), foi adicionada e a mistura aquecida a 100°C durante 2 horas. Mais 2-cloro-5-hidroxibenzimidazol (30 mg, 0,12 mmol) e hidreto de sódio (11 mg, 0,28 mmol) foram depois adicionados visto que a reação foi julgada estar incompleta. O aquecimento foi continuado por um adicional de 1 hora. Trabalho usando-se acetato de etila e uma solução saturada aquosa de cloreto de amônio seguida por secagem da fase orgânica (MgSO_4) e a evaporação do solvente deu um produto bruto que foi adsorvido em alumina usando-se diclorometano/metanol e purificado pela cromatografia cintilante usando-se alumina neutra e diclorometano/metanol (98:2) como o eluente.

A evaporação do solvente e a trituração em éter deu a 4-(2-cloro-1H-benzimidazol-6-ilóxi)-6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)-metóxi)quinazolina (46 mg, 16%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6 + TFA) 1,60 (m, 2H); 2,05 (d, 2H); 2,15 (m,

1H); 2,80 (s, 3H); 3,05 (m, 2H); 3,55 (m, 2H); 4,05 (s, 3H); 4,15 (d, 2H); 7,20 (dd, 1H); 7,50 (dd, 2H); 7,65 (d, 1H); 7,70 (s, 1H); 8,80 (s, 1H)

MS (ESI): 454 [MH]⁺

O material de partida foi sintetizado como segue:

5 O 2-cloro-5-metoxibenzimidazol (0,3 g, 1,64 mmol) foi colocado em suspensão em diclorometano (20 ml) sob argônio seguido pela adição de tribrometo de boro (233 µl, 2,46 mmoles). A mistura de reação foi agitada durante 2 horas na temperatura ambiente. O solvente foi evaporado e o pó resultante foi adicionado em porções ao metanol (30 ml). Sílica foi
10 adicionada e o solvente foi evaporado. O pó resultante foi colocado no topo de uma coluna de sílica e o produto foi separado por eluição usando-se diclorometano/metanol (95/5). A evaporação do solvente e a trituração em éter deu a 2-cloro-5-hidroxibenzimidazol (440 mg, 99%).

Exemplo 190

15 Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no Exemplo 189, a 4-cloro-6-metóxi-7-(1-metilpiperidin-4-il)-metóxi-quinazolina, (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 10), foi reagida com 5-hidróxi-2-metilbenzimidazol (200 mg, 0,62 mmol) e depois do trabalho e purificação em uma coluna ISOLUTE em 10 g sílica
20 usando-se sucessivamente diclorometano, diclorometano/metanol (95/5) e diclorometano/metanol saturado com amônia (95/5), deu a 6-metóxi-4-(2-metil-1H-benzimidazol-6-ilóxi)-7-((1-metilpiperidin-4-il)metóxi)quinazolina (68 mg, 25%).

Espectro de ¹H RMN: (DMSOd₆ + TFA) 1,60 (m, 2H); 2,10 (m, 2H); 2,20 (m,
25 1H); 2,80 (s, 3H); 2,85 (s, 3H); 3,05 (m, 2H); 3,50 (m, 2H); 4,05 (s, 3H); 4,15 (d, 2H); 7,50 (s, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,70 (s, 1H); 7,85 (d, 1H); 7,90 (d, 1H); 8,65 (s, 1H)

MS (ESI): 434 [MH]⁺

O material de partida foi preparado como segue:

A base livre de dicloridreto de 4-metóxi-1,2-fenileno-diamina (10 g) foi obtida agitando-a com uma mistura de acetato de etila e uma solução saturada aquosa de hidrogeno carbonato de sódio. A fase orgânica foi depois lavada com salmoura, secada (MgSO_4) e o solvente evaporado. O óleo escuro obtido (6,08 g, 50 mmoles) foi solubilizado em tolueno (60 ml) e ácido p-tolueno sulfônico (60 mg) e ortoacetato de trietila (9,15 ml, 50 mmoles) foram adicionados de uma vez. A mistura foi aquecida a 110 °C até que mais nenhum etanol foi separado por destilação. O tolueno remanescente foi removido pela evaporação rotativa e o resíduo purificado pela cromatografia cintilante usando-se diclorometano/metanol (95/5) como o eluente. O óleo escuro obtido foi triturado em éter e o sólido coletado por filtração para dar a 5-metóxi-2metilbenzimidazol (4,15 g, 51%).

Espectro de ^1H RMN (DMSO-d_6 + TFA) 2,75 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 7,15 (dd, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,70 (d, 1H)

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito para a síntese de 2-cloro-5-hidroxibenzimidazol no Exemplo 189, 5-metóxi-2-metilbenzimidazol (4,0 g, 25 mmoles) foi reagido com tribrometo de boro (7 ml, 74 mmoles) em diclorometano (150 ml) para dar, depois do trabalho e purificação pela cromatografia cintilante usando-se diclorometano/metanol (90/10), a 5-hidróxi-2-metilbenzimidazol (4,4 g, 76%).

Espectro de ^1H RMN (DMSO-d_6) 2,70 (s, 3H); 6,95 (dd, 1H); 7,00 (d, 1H); 7,55 (d, 1H)

Exemplo 191

A 4-Cloro-6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)metóxi)-quinazolina (200 mg, 0,62 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 10), foi colocada em suspensão em DMF (3 ml) sob argônio. 3-Ciano-7-hidroxiquinolina (116 mg, 0,68 mmol) e carbonato de potássio (129 mg, 0,93 mmol) foram adicionados e a mistura de reação foi aquecida a 95°C durante 90 minutos. No esfriamento até a temperatura

ambiente a mistura foi diluída com diclorometano e vertida no topo de uma coluna de sílica ISOLUTE. A eluição foi feita usando-se sucessivamente diclorometano, diclorometano/metanol (95/5) e diclorometano/metanol saturado com amônia (95/5). A evaporação do solvente e a trituração do sólido em éter deu a 4-(3-cianoquinolin-7-ilóxi)-6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)metóxi)quinazolina (244 mg, 86%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6 + TFA) 1,60 (m, 2H); 2,10 (m, 3H); 2,85 (s, 3H); 3,05 (m, 2H); 3,55 (m, 2H); 4,05 (s, 3H); 4,20 (d, 2H); 7,55 (s, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,85 (dd, 1H); 8,15 (s, 1H); 8,3 (d, 1H); 8,85 (s, 1H); 9,20 (s, 1H); 9,25 (s, 1H)

MS (ESI): 456 $[\text{MH}]^+$ 456

O material de partida foi preparado como segue:

m-Anisidina (50 g, 407 mmoles) e etoximetilenomalonato de dietila (102 g, 407 mmoles) foram aquecidos a 60°C durante 20 minutos. Éter difenílico (270 ml) foi depois adicionado e a temperatura foi elevada a 240°C em 30 minutos. O etanol formado foi separado por destilação. O aquecimento foi mantido nesta temperatura durante 1 hora, depois a mistura de reação foi deixada esfriar até 120°C em cujo ponto a mistura de reação foi diluída com heptano e deixada repousar durante a noite na temperatura ambiente. O sólido marrom foi coletado por filtração e lavado com metanol e éter para dar o 7-metóxi-4-oxo-1,4-diidroquinolina-3-carboxilato de etila (45 g, 45%). Esta reação foi repetida duas vezes.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,25 (t, 3H); 3,85 (s, 3H); 4,20 (q, 2H); 6,95 (d, 1H); 7,00 (s, 1H); 8,05 (d, 1H); 8,50 (s, 1H)

Oxicloreto de fósforo (88 ml) foi adicionado ao 7-metóxi-4-oxo-1,4-diidroquinolino-3-carboxilato de etila (58 g, 235 mmoles) e a mistura foi aquecida ao refluxo por 45 minutos sob condições anidras. No esfriamento até a temperatura ambiente, o oxicloreto de fósforo foi evaporado e o resíduo sólido foi adicionado em porções a uma mistura de amônia (150

ml) e gelo (200 g). Esfriamento externo bem como outra adição de amônia para manter o pH em torno de 8 foi necessário durante esta etapa da hidrólise. A fase aquosa foi extraída com diclorometano e a fase orgânica foi lavada com água e salmoura, secada (MgSO_4) e concentrada a cerca de 300 ml.

5 Pentano (400 ml) foi adicionado e o precipitado formado coletado por filtração. A secagem sob vácuo deu a 4-cloro-3-etoxicarbonil-7--metoxiquinolina (45,5 g, 73%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,40 (t, 3H); 4,00 (s, 3H); 4,45 (q, 2H); 7,45 (dd, 1H); 7,55 (d, 1H); 8,3 0 (d, 1H); 9,10 (s, 1H)

10 A 4-cloro-3-etoxicarbonil-7-metoxiquinolina (43 g, 162 mmoles) foi dissolvida em ácido acético (250 ml), com paládio a 10% em carvão vegetal (1,5 g) e hidrogenada na pressão atmosférica durante 8 horas. O catalisador foi removido por filtração em uma almofada de celite e o solvente evaporado. O resíduo foi diluído com água e o pH ajustado a 7-8

15 com uma solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio. O sólido foi coletado por filtração, lavado com água e secado sob vácuo em pentóxido de fósforo para dar 3-etoxicarbonil-7-metóxi-quinolina (33 g, 88%) como um pó bege.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,40 (t, 3H); 3,95 (s, 3H); 4,40 (q, 2H);

20 7,35 (dd, 1H); 7,50 (d, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,90 (d, 1H); 9,25 (d, 1H)

A 3-Etoxicarbonil-7-metoxiquinolina (28 g, 120 mmoles) foi adicionada a uma solução de metanol saturada com amônia. A suspensão foi agitada na temperatura ambiente em um vaso de pressão de vidro durante 2 semanas. O sólido branco foi coletado por filtração, lavado com metanol e

25 secado sob vácuo para dar a 3-carbamoil-7-metoxiquinolina (21 g, 86%).

Espectro de ^1H RMN (DMSO-d_6) 3,95 (s, 3H); 7,35 (dd, 1H); 7,45 (d, 1H); 7,60 (br s, 1H); 8,00 (d, 1H); 8,20 (br s, 1H); 8,75 (s, 1H); 9,25 (s, 1H)

A 3-carbamoil-7-metoxiquinolina (4 g, 20 mmoles) foi colocada em suspensão em diclorometano anidro (60 ml) sob argônio.

Sulfóxido de dimetila anidro (2,25 ml, 32 mmoles) foi adicionado, a mistura foi esfriada a -78°C e uma solução de cloreto doxalila (2,08 ml, 24 mmoles) em diclorometano (20 ml) foi adicionado às gotas no curso de 1 hora. 15 minutos depois do fim da adição, trietilamina (8,3 ml, 60 mmoles) foi adicionada às gotas e a mistura de reação heterogênea agitada por um adicional de 1 hora a -78°C depois deixada elevar até a temperatura ambiente. O material de partida não reagido foi removido por filtração e o filtrado foi diluído com água e extraído com acetato de etila. As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, secadas (MgSO_4) e o solvente evaporado. O resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante usando-se diclorometano/metanol (97/3). O sólido obtido foi triturado com éter e deu, depois de secar sob vácuo, a 3-ciano-7-metoxiquinolina (1,47 g, 40%).

Espectro de ^1H RMN (DMSO-d_6) 4,00 (t, 3H); 7,40 (dd, 1H); 7,50 (d, 1H); 8,00 (d, 1H); 8,95 (s, 1H); 9,10 (d, 1H)

15 A 3-ciano-7-metoxiquinolina (380 mg, 2,1 mmoles) foi colocada em suspensão em benzeno (10 ml), tricloreto de alumínio (826 mg, 6,2 mmoles) foi adicionado e a mistura aquecida ao refluxo durante 30 minutos. Mais tricloreto de alumínio (275 mg, 2,1 mmoles) foi adicionado e a mistura submetida ao refluxo por um adicional de 2 horas. O solvente foi evaporado, o sólido verde escuro foi adicionado a gelo e extraído com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com salmoura, secada (MgSO_4) e evaporada. O sólido foi descoberto conter alguns sais de alumínio que foram removidos como segue. O sólido dissolvido em diclorometano (200 ml) foi vigorosamente agitado com uma solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio durante 1 hora. O produto foi coletado pela filtração da fase aquosa e secado em pentóxido de fósforo sob vácuo para dar a 3-ciano-7-hidroxi-quinolona (238 mg, 68%).

25 Espectro de ^1H RMN (DMSO-d_6) 7,25 (d, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,95 (d, 1H); 8,85 (d, 1H); 9,00 (d, 1H)

Exemplo 192

À 6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)-4-((1-terc-butóxi-carbopil-1,2,3,4-tetraidroquinolin-6-il)óxi)quinazolina (110 mg, 0,2 mmol) em solução em diclorometano (3 ml) foi adicionado TFA (0,3 ml) e a mistura
 5 agitada durante 1 hora na temperatura ambiente. Os solventes foram evaporados e o óleo remanescente foi diluído com diclorometano e o pH ajustado a 9 com uma solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio. A fase orgânica foi lavada com, salmoura, secada (MgSO₄), filtrada e o solvente evaporado para dar a 6metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)-4-(1,2,3,4-
 10 tetraidroquinolin-6-ilóxi)-quinazolina (84 mg, 93%).

Espectro de ¹H RMN: (CDCl₃) 1,95 (m, 2H); 2,15 (m, 2H); 2,45 (m, 4H); 2,60 (t, 2H); 2,80 (t, 2H); 3,35 (t, 2H); 3,75 (em, 4H); 3,90 (br s, 1H); 4,05 (s, 3H); 4,30 (t, 2H); 6,55 (d, 1H); 6,85 (m, 2H); 7,30 (s, 1H); 7,55 (s, 1H); 8,65 (s, 1H)

15 MS (ESI): 451 [MH]⁺

Análise elementar: Encontrado C 66,4 H 6,9 N 2,4

C₂H₁N₁O₁; 1 HCl, 2 H₂O Requer C 66,7 H 6,7 N 12,4%

O material de partida foi preparado como segue:

A 6-Hidroxiquinolina (1 g, 6,9 mmoles) foi dissolvida em
 20 metanol e hidrogenada a 3 atmosferas de pressão com óxido de platina (IV) (276 mg) em 24 horas. O catalisador foi removido por filtração em uma almofada de celite e o solvente foi evaporado. O sólido foi lavado com éter para dar a 6-hidróxi-(1,2,3,4)-tetraidroquinolina (698 mg, 68%).

Espectro de ¹H RMN (DMSOd₆) 1,75 (m, 2H); 2,60 (m, 2H); 3,05 (m, 2H);
 25 4,90 (br s, 1H); 6,30 (m, 3H); 8,25 (br s, 1H)

A 6-hidróxi-(1,2,3,4)-tetraidroquinolina (250 mg, 1,7 mmol) foi colocada em suspensão em acetona (1 ml) e triclorometano (1 ml) sob argônio. Terc-Butoxicarbonilânidrido (365 mg, 1,7 mmol) em solução em acetona foi adicionado às gotas seguido por THF (2 ml) para auxiliar a

solubilização. A mistura de reação foi agitada durante a noite na temperatura ambiente, o solvente foi evaporado, o resíduo foi dividido entre acetato de etila e água, a fase orgânica foi lavada com água, salmoura, secada (MgSO_4), filtrada e o solvente evaporado. A goma resultante foi purificada pela

5 cromatografia cintilante usando-se diclorometano/metanol (97/3) como solvente. A evaporação do solvente deu a 6-hidróxi-4-(1-terc-butoxicarbonil-1,2,3,4-tetraidroquinolina (344 mg, 82%) como uma espuma marrom.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,50 (m, 9H); 1,90 (m, 2H); 2,70 (t, 2H); 3,65 (t, 2H); 4,75 (br s, 1H); 6,55 (d, 1H); 6,65 (dd, 1H); 7,45 (d, 1H)

10 A 6-hidróxi-4-(1-terc-butoxicarbonil-1,2,3,4-tetraidroquinolina (82 mg, 0,32 mmol) foi dissolvida em dimetilformamida anidro sob argônio, com carbonato de potássio (61 mg, 0,44 mmol) e 4-cloro-6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)quinazolina (100 mg, 0,3 mmol), (preparado como descrito para o material de partida no Exemplo 1). Nenhuma reação ocorreu

15 depois de 2 horas a 60°C . Hidreto de sódio (12 mg, 0,3 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida a 120°C por 90 minutos. A mistura esfriada foi vertida em água e acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água, salmoura, secada (MgSO_4), filtrada e o solvente evaporado. O resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante usando-se primeiro

20 diclorometano/metanol (97/3) como solvente. A evaporação do solvente deu a 6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)-4-((1-terc-butoxicarbonil-1,2,3,4-tetraidroquinolin-6-il)óxi)quinazolina (115 mg, 71%) como um sólido branco.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,55 (s, 9H); 1,95 (m, 2H); 2,15 (m, 2H);

25 2,50 (m, 4H); 2,60 (t, 2H); 2,85 (t, 2H); 3,75 (m, 6H); 4,05 (s, 3H); 4,30 (t, 2H); 7,00 (m, 2H); 7,35 (s, 1H); 7,55 (s, 1H); 7,80 (d, 1H); 8,65 (s, 1H)

Exemplo 193

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no Exemplo 192, a 4-(1-terc-butoxicarbonil-2,3-diidro-indol-5-ilóxi)-6-metóxi-

7-(3-(pirrolidin-1-il)propóxi)quinazolina (169 mg, 0,32 mmol) foi reagido com TFA (1 ml) para dar, depois do trabalho e da purificação, a 4-(2,3-diidro-1H-indol-5-il)óxi-6-metóxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)propóxi)quinazolina (124 mg, 91%).

5 Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 1,90 (br, 4H); 2,30 (br, 2H); 2,70 (br d, 6H); 3,10 (t, 2H); 3,65 (t, 2H); 4,05 (s, 3H); 4,30 (t, 2H); 6,70 (d, 1H); 6,80 (dd, 1H); 7,00 (s, 1H); 7,30 (s, 1H); 7,55 (s, 1H); 8,65 (s, 1H)

MS (ESI): 421 $[\text{MH}]^+$

O material de partida foi preparado como segue:

10 5-Hidroxiindol (2 g, 15 mmoles) foi dissolvido em metanol (60 ml) sob argônio. Cianoboroidreto de sódio (1,89 g, 30 mmoles) e eterato de trifluoroboro (4,2 ml, 33 mmoles) foram adicionados e a mistura foi aquecida ao refluxo durante 3 horas depois deixada esfriar até a temperatura ambiente. O solvente foi evaporado e o resíduo foi dividido entre acetato de etila e água. Amônia foi adicionada para ajustar o pH a 10 e a fase aquosa foi
15 extraída com mais acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas (MgSO_4), filtradas e o solvente evaporado. O resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante usando-se diclorometano/metanol (95/5) como solvente. A evaporação do solvente deu
20 a 5-hidróxi-2,3-diidro-1H-indol (1,45 g, 73%) como um sólido branco amarelado.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6 + TFA) 3,15 (t, 2H); 3,70 (t, 2H); 6,75 (dd, 1H); 6,85 (d, 1H); 7,30 (d, 1H)

25 O 5-hidróxi-2,3-diidro-1H-indol (1,5 g, 11,1 mmoles) foi colocado em suspensão em uma mistura de acetona (7 ml) triclorometano (7 ml) e THF (6 ml). Terc-Butoxicarbonilanidrido (2,42 g, 11 mmoles) em solução em THF (7 ml) foi adicionado às gotas. A mistura de reação foi agitada durante a noite na temperatura ambiente, o solvente foi evaporado, o resíduo foi dividido entre acetato de etila e água, a fase orgânica foi lavada

com água, salmoura, secada (MgSO_4), filtrada e o solvente evaporado. O sólido foi purificado pela cromatografia cintilante usando-se diclorometano/metanol (95/5) como solvente. A evaporação do solvente deu a 5-hidróxi-(1-terc-butoxicarbonil)-2,3-diidroindol (2,28 g, 87%) como um sólido branco amarelado.

Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 3,05 (t, 2H); 3,95 (br s, 2H); 4,70 (br s, 1H); 6,60 (d, 1H); 6,65 (s, 1H); 7,70 (br s, 1H)

Hidreto de sódio (22 mg, 0,56 mmol) foi colocado em suspensão em dimetilformamida anidra sob argônio. O 5-hidróxi-(1-terc-butoxicarbonil)-2,3-diidroindol (131 mg, 0,56 mmol) foi adicionado seguido 10 minutos mais tarde pela 4-cloro-6-metóxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)propóxi)quinazolina (150 mg, 0,47 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 9). A mistura de reação foi aquecida a 110°C durante 3 horas, esfriada até a temperatura ambiente e dividida entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi lavada com água, salmoura, secada (MgSO_4), filtrada e o solvente evaporado. O resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante usando-se misturas crescentes de solvente polar partindo-se com diclorometano/metanol (90/10) e terminando com diclorometano/ metanol/metanol saturado com amônia (80/15/5). A 20 evaporação do solvente deu a 4-(1-terc-butoxicarbonil-2,3-diidro-indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)propóxi)quinazolina (178 mg, 73%) como um sólido branco.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,60 (s, 9H); 1,80 (m, 4H); 2,20 (m, 2H); 2,55 (m, 4H); 2,70 (t, 2H); 3,15 (t, 2H); 4,05 (br s, 5H); 4,30 (t, 2H); 7,00 (d, 1H); 7,05 (s, 1H); 7,30 (s, 1H); 7,55 (s, 1H); 7,90 (br s, 1H); 8,60 (s, 1H)

Exemplo 194

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no Exemplo 192, a 4-(1-terc-butoxicarbonil-2,3-diidro-indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetóxi)quinazolina (191 mg, 0,37 mmol) foi reagida

com TFA (1 ml) para dar, depois do trabalho e da purificação, a 4-(2,3-diidro-indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetóxi)-quinazolina (103 mg, 67%).

Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 1,65 (m, 2H); 2,00 (m, 3H); 2,25 (m, 2H);
 5 2,45 (s, 3H); 3,10 (m, 4H); 3,65 (t, 2H); 4,05 (s, 3H); 4,10 (d, 2H); 6,70 (d, 1H); 6,85 (dd, 1H); 7,0 (s, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,55 (s, 1H); 8,60 (s, 1H)
 MS (ESI):421 $[\text{MH}]^+$

O material de partida foi preparado como segue:

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no
 10 Exemplo 193, a 4-cloro-6-metóxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetóxi)-quinazolina (150 mg, 0,47 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 10), foi reagida com 5-hidróxi-(1-terc-butoxicarbonil)-2,3-diidroindol (132 mg, 0,56 mmol), (preparado como descrito para o material de partida em Exemplo 193), para dar, depois do
 15 trabalho e da purificação, a 4-(1-terc-butoxicarbonil-2,3-diidro-indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetóxi)quinazolina (197 mg, 81%) como um sólido branco.

Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 1,50 (br s, 11H); 2,00 (m, 5H); 2,30 (s, 3H);
 20 2,90 (d, 2H); 3,15 (t, 2H); 4,05 (br s, 7H); 7,05 (br s, 2H); 7,30 (s, 1H); 7,55 (s, 1H); 7,95 (br s, 1H); 8,60 (s, 1H)

Exemplo 195

A uma suspensão de 4-cloro-6-metóxi-7-(2-piperidinoetóxi)quinazolina (250 mg, 0,78 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 180), em DMF (10 ml) foi adicionado
 25 carbonato de potássio anidro (320 mg, 2,30 mmoles) e 7-hidróxi-quinolina (135 mg, 0,94 mmol) e a reação aquecida sob refluxo a 90°C durante 1 hora. A reação foi esfriada até a temperatura ambiente e hidróxido de sódio 1 N aquoso adicionado. O precipitado resultante foi filtrado, lavado com água e acetona e secado sob sucção para dar a 6-metóxi-7-(2-piperidinoetóxi)-4-

(quinolin-7-ilóxi)quinazolina (248 mg, 0,58 mmol, 75%) como um sólido branco.

Espectro de ^1H RMN: d_{H} (300 MHz, CDCl_3): 1,5 (2H, em; $\text{NCH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1,6 (4H, m; 2 x NCH_2CH_2), 2,6 (4H, t; 2 x NCH_2); 2,9 (2H, t; NCH_2), 4,1 (3H, s; OCH_3), 4,3 (2H, t; OCH_2), 7,3 (1H, s; ArH), 7,4 (1H, dd; ArH), 7,5 (1H, dd; ArH), 7,6 (1H, s; ArH), 7,9 (1H, d; ArH), 8,0 (1H, d; ArH), 8,2 (1H, d; ArH), 8,6 (1H, s; AM) e 8,9 (1H, dd; ArH)

m/z (ESP+) 431 (MH^+ , 100%)

Exemplo 196

10 A uma suspensão de 7-benzilóxi-4-cloro-6-metóxi-quinazolina (1,82 g, 6,1 mmoles), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 1), em DMF (50 ml) foi adicionado carbonato de potássio (2,50 g, 18,1 mmoles) e 7-hidroxiquinolina (1,06 g, 7,3 mmoles) e a reação aquecida sob refluxo a 90°C durante 4 horas. A reação foi vertida em
15 hidróxido de sódio 1 N aquoso e o precipitado resultante filtrado, lavado com água e secado sob sucção. A secagem adicional em uma estufa a vácuo deu a 7-benzilóxi-6-metóxi-4-(quinolin-7-ilóxi)-quinazolina (1,50 g, 3,7 mmoles, 60%) como um sólido creme.

20 Espectro de ^1H RMN: d_{H} (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 4,0 (3H, s; OCH_3), 5,4 (2H, s; OCH_2), 7,3 - 7,7 (9H, m; 9 x ArH), 7,9 (1H, br s; ArH), 8,1 (1H, d; ArH), 8,4 (1H, d; ArH), 8,5 (1H, s; ArH) e 8,9 (1H, d; ArH)

Exemplo 197

25 Uma solução de 7-benzilóxi-6-metóxi-4-(quinolin-7-ilóxi)-quinazolina (1,50 g, 3,70 mmoles), (preparada como descrito no Exemplo 196), em ácido trifluoroacético (50 ml) foi aquecida ao refluxo durante 150 minutos. A reação foi concentrada a vácuo e a reação neutralizada com hidróxido amônio saturado aquoso. O precipitado resultante foi filtrado, lavado com acetona e secado sob sucção para dar a 7-hidróxi-6-metóxi-4-(quinolin-7-ilóxi)quinazolina (0,90 g, 2,82 mmoles, 76%) como um sólido

branco.

Espectro de ^1H RMN: d_{H} , (300 MHz, DMSO-d_6): 4,0 (3H, s; OCH_3), 7,1 (1H, s; ArH), 7,3 - 7,4 (3H, m; 3 x ArH), 7,9 (1H, br s; ArH), 8,1 (1H, d; ArH), 8,4 - 8,5 (2H, d; 2 x ArH) e 8,9 (1H, d; ArH)

5 m/z (ESP+) 320 (MH^+ , 100%)

Exemplo 198

A uma suspensão de 7-hidróxi-6-metóxi-4-(quinolin-7-ilóxi)quinazolina (450 mg, 1,40 mmol), (preparada como descrito no Exemplo 197), em DMF (50 ml) foi adicionado carbonato de potássio anidro
10 (773 mg, 5,60 mmoles) e 4-(2-hidroxietil)morfolina (335 mg, 1,80 mmol) e a reação aquecida sob refluxo durante 2 horas. O DMF foi evaporado a vácuo e o resíduo dividido entre diclorometano e hidróxido de sódio 1 N aquoso. A mistura foi extraída com diclorometano (3 x 200 ml), secada (MgSO_4) e concentrada a vácuo. O produto bruto foi triturado com hexana/éter para
15 produzir um sólido que foi filtrado e secado sob sucção para dar a 6-metóxi-7-(2-morfolinoetóxi)-4-(quinolin-7-ilóxi)quinazolina (430 mg, 1,00 mmol, 71%) como um sólido marrom claro.

Espectro de ^1H RMN: d_{H} (300 MHz, CDCl_3): 2,7 (4H, t; 2 x NCH_2); 3,0 (2H, t; NCH_2), 3,7 (4H, t; 2 x OCH_2), 4,1 (3H, s; OCH_3), 4,4 (2H, t; OCH_2), 7,2
20 (1H, s; ArH), 7,4 (1H, dd; ArH), 7,5 (1H, dd; ArH), 7,6 (1H, s; ArH), 7,9 (1H, d; ArH), 8,0 (1H, br s; ArH), 8,2 (1H, d; ArH), 8,6 (1H, s; ArH) e 8,9 (1H, dd; ArH)

m/z (ESP+) 433 (MH^+ , 100%)

Análise elementar Encontrado C 65,0 H 5,6 N 12,6

25 $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ Requer C 65,3 H 5,7 N 12,7%

Exemplo 199

A uma solução de 7-hidróxi-6-metóxi-4-(quinolin-7-ilóxi)-quinazolina (1,00 mg, 0,31 mmol), (preparada como descrito no Exemplo 197) e (S)-(+)-5-(hidroximetil)-2-pirrolidinona (101 mg, 0,47 mmol) em

diclorometano (100 ml) foram adicionados trifenilfosfina (244 mg, 0,93 mmol) e DEAD (0,15 ml, 162 mg, 0,93 mmol) e a reação agitada na temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi colocada diretamente em uma coluna trocadora de íon 2 g SCX e eluída com
 5 diclorometano, depois diclorometano/metanol (4/1), depois diclorometano/metanol/hidróxido de amônio (20/5/1). As frações apropriadas foram concentradas a vácuo e o resíduo triturado com éter para dar um sólido que foi filtrado e secado sob sucção para dar a (5S)-6-metóxi-7-(5-oxo-
 10 pirrolidin-2-ilmetóxi)4-(quinolin-7-ilóxi)-quinazolina (55 mg, 0,13 mmol, 43%) como um sólido amarelo.

Espectro de ^1H RMN: d_{H} (300 MHz, CDCl_3): 2,3 - 2,5 (4H, m; 2 x pirrolidinona- CH_2), 4,0 - 4,1 (4H, m; pirrolidinona-CH; OCH_3), 4,2 - 4,3 (2H, m; OCH_2), 6,1 (1H, br s; NH), 7,3 (1H, s; ArH), 7,4 (1H, dd; ASH), 7,5 (1H, dd; ArH), 7,9 (1H, d; ArH), 8,0 (1H, br s; ArH), 8,2 (1H, d; ArH), 8,6 (1H, s; ArH) e 8,9 (1H, dd; ArH)

m/z (ESP+) 417 (MH^+ , 100%)

Exemplo 200

A uma solução de 4-cloro-6-metóxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)-propóxi)quinazolina (100 mg, 0,31 mmol), (preparada como descrito para o
 20 material de partida no Exemplo 9), em DMF (10 ml) foi adicionado carbonato de potássio (124 mg, 0,9 mmol, 3 eq.) seguido por 2-hidroxicarbazol (66 mg, 0,36 mmol, 1,2 eq.) e a reação aquecida a 100°C durante 4 horas. O DMF foi removido a vácuo, o resíduo dissolvido em diclorometano e colocado em uma
 25 coluna trocadora de íon 2 g SCX. A eluição com diclorometano, seguida por 20% metanol/diclorometano, depois 20% metanol/diclorometano + 3% hidróxido de amônio, deu o produto bruto como um sólido marrom. Ainda a purificação pela cromatografia de eluição ligada à sílica, eluindo-se com diclorometano a 15% metanol/diclorometano + 1% hidróxido de amônio, seguida por trituração com éter deu a 4-(9H-carbazol-2-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-

(pirrolidin-1-il)propóxi)quinazolina (31 mg, 22%) como um sólido branco.

Espectro de ^1H RMN: d_{H} (300 MHz, DMSO- d_6) 1,7 (4H, m; 2 x pirrolidina- CH_2), 2,0 (2H, t; OCH_2CH_2), 2,5 (4H, m; 2 x pirrolidina- NCH_2), 2,6 (2H, t; NCH_2), 4,0 (3H, s; OCH_3), 4,2 (2H, t; OCH_2), 7,1 (1H, br d; ArH), 7,2 (1H, t; ArH), 7,3 - 7,4 (3H, m; 3 x ArH), 7,5 (1H, br d; ArH), 7,6 (1H, s; ArH), 8,1 - 8,2 (2H, m; 2 x ArH), 8,5 (1H, s; ArH), 11,3 (1H, s; carbazol NH)
 m/z (ESP+) 469 (MH^+ , 100%)

Exemplo 201

A uma solução de 7-hidróxi-4-(indol-5-ilamino)-6-metóxi-quinazolina (98 mg, 0,32 mmol), 2-((N-(3,6-dicloropiridazin-4-il)-N-metil)amino)etanol (107 mg, 0,48 mmol), (preparado como descrito para o material de partida no Exemplo 142), trifenilfosfina (168 mg, 0,64 mmol) em cloreto de metileno (1 ml) e DMF (0,5 ml) esfriada a 4°C foi adicionada uma solução de azodicarboxilato de dietila (101 μl , 0,64 mmol) em cloreto de metileno (0,4 ml). A mistura foi agitada por 12 horas a 4°C e durante a noite na temperatura ambiente. O precipitado foi filtrado, lavado com éter e secado sob vácuo para dar a 7-(2-((N-(3,6-dicloro-piridazin-4-il)-N-metil)amino)etóxi)-4-(indol-5-ilamino)-6-metóxi-quinazolina (72 mg, 44%).
 MS-ESI: 510 - 512 [MH] $^+$

Espectro de ^1H RMN: (DMSO- d_6) 3,12 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 4,1 (t, 2H); 4,45 (t, 2H); 6,45 (s, 1H); 7,2 (s, 1H); 7,3 (s, 1H); 7,3 5 (m, 2H); 7,42 (d, 1H); 7,8 (s, 1H); 7,85 (s, 1H); 8,3 5 (s, 1H); 9,45 (s, 1H)

O material de partida foi preparado como segue:

Uma solução de 7-benzilóxi-4-cloro-6-metoxiquinazolina (5 g, 16,6 mmoles), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 1), 5-aminoindol (2,4 g, 18,2 mmoles) em isopropanol (60 ml) contendo cloreto de hidrogênio 5 N em isopropanol (260 μl , 1,6 mmol) foi submetida ao refluxo por 90 minutos. Depois de esfriar, os voláteis foram removidos sob vácuo. O sólido foi triturado com isopropanol, filtrado, lavado

com isopropanol seguido por éter e secado sob vácuo para dar o cloridreto de 7-benzilóxi-4-(indol-5-ilamino)-6-metóxi-quinazolina (6,9 g, 96%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 4,05 (s, 3H); 5,35 (s, 2H); 6,5 (s, 1H); 7,3 (d, 1H); 7,4 - 7,65 (m, 9H); 7,8 (s, 1H); 8,3 (s, 1H); 8,7 (s, 1H)

5 Uma solução do cloridreto de 7-benzilóxi-4-(indol-5-ilamino)-6-metoxiquinazolina dado (10 g, 23,1 mmoles) em metanol (300 ml) e DMF (100 ml) contendo formiato de amônio (22 g, 347 mmoles) e paládio a 10% em carvão vegetal (1 g) foi agitada durante a noite na temperatura ambiente. A solução foi filtrada em celite e lavada com DMF seguida por metanol. O
10 filtrado foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em amônia aquosa 2 mM (300 ml) e agitado durante 15 minutos. O sólido foi filtrado, lavado com água seguida por acetato de etila e éter e secado sob vácuo a 50°C por 2 dias. O sólido foi purificado pela cromatografia de coluna eluindo-se com metanol/cloreto de metileno (1/9). Os voláteis foram removidos sob vácuo e o
15 sólido foi deixado sob vácuo a 70°C por 2 dias para dar a 7-hidróxi-4-(indol-5-ilamino)-6-metoxiquinazolina (6,8 g, 97%)

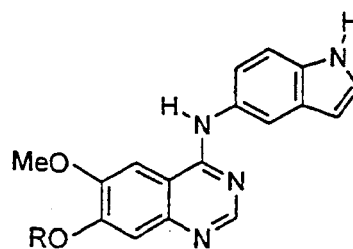
MS-ESI: 307 $[\text{MH}]^+$

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 3,98 (s, 3H); 6,42 (s, 1H); 7,0 (s, 1H); 7,3 - 7,45 (m, 3H); 7,85 (s, 2H); 8,28 (s, 1H); 9,35 (s, 1H); 10,25 (br s, 1H); 11,05
20 (s, 1H)

Exemplos de 202 a 204

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no Exemplo 201, a 7-hidróxi-4-(indol-5-ilamino)-6-metoxiquinazolina, (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 201), foi
25 usada na síntese dos compostos descritos na Tabela XI.

TABELA XI



Exemplo Número	Peso (mg)	% Rend.	MS-ESI [MH] ⁺	Nota	R
202	83	59	441	a	
203	91	72	398	b	
204	76	55	432	c	

a) A 7-hidróxi-4-(indol-5-ilamino)-6-metoxiquinazolina foi reagida com 2-(N-metil-N-(4-piridil)amino)etanol (73 mg), (EP 0359389), para dar a 4-(indol-5-ilamino)-6-metóxi-7-(2-(N-metil-N-(4-piridil)amino)etóxi)-quinazolina.

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 3,08 (s, 3H); 3,9 (t, 2H); 3,95 (s, 3H); 4,35 (t, 2H); 6,45 (s, 1H); 6,75 (d, 2H); 7,15 (s, 1H); 7,3 5 (m, 2H); 7,4 (d, 1H); 7,85 (s, 1H); 7,9 (s, 1H); 8,15 (d, 2H); 8,38 (s, 1H); 9,45 (s, 1H)

b) A 7-hidróxi-4-(indol-5-ilamino)-6-metoxiquinazolina foi reagido com 3-hidroximetil piridina (53 mg) para dar a 4-(indol-5-ilamino)-6-metóxi-7-((3-piridil)metóxi)quinazolina.

reagida com 5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol (69 mg) para dar a 4-(indol-5-ilamino)-6-metóxi-7-(2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etóxi)quinazolina.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,45 (s, 3H); 3,32 (t, 2H); 3,95 (s, 3H); 4,32 (t, 2H); 6,45 (s, 1H); 7,15 (s, 1H); 7,3-7,45 (m, 3H); 7,85 (s, 1H); 7,9 (s, 1H); 8,35 (s, 1H); 8,85 (s, 1H); 9,45 (s, 1H)

Exemplo 205

A uma solução de 7-hidróxi-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilamino)quinazolina (102 mg, 0,32 mmol), 4-(3-hidroxipropil)morfolina (70 mg, 0,48 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 60), trifenilfosfina (168 mg, 0,64 mmol) em cloreto de metileno (1 ml) e DMF (0,5 ml) esfriada a 4°C foi adicionada uma solução de azodicarboxilato de dietila (101 μl ; 0,64 mmol) em cloreto de metileno (0,4 ml). A mistura foi agitada por 12 horas a 4°C e durante a noite na temperatura ambiente. A mistura foi vertida em uma coluna de sílica (IST isolate[®] 10 g de sílica) e foi eluída com cloreto de metileno (15 ml) seguida por metanol a 5% em cloreto de metileno (45 ml) seguido por metanol a 5% (saturado com amônia) em cloreto de metileno (30 ml) seguido por metanol a 10% (saturado com amônia) em cloreto de metileno (45 ml) seguido por metanol a 15% (saturado com amônia) em cloreto de metileno (30 ml). As frações contendo o produto esperado foram evaporadas para dar a 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilamino)-7-(3-morfolinopropóxi)quinazolina (63 mg, 44%).

MS-ESI:448 $[\text{MH}]^+$

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,0 (m, 2H); 2,4 (s, 3H); 2,3 - 2,6 (m, 6H); 3,6 (t, 4H); 3,95 (s, 3H); 4,2 (t, 2H); 6,12 (s, 1H); 7,12 (s, 1H); 7,3 (br s, 2H); 7,7 (s, 1H); 7,85 (s, 1H); 8,35 (s, 1H); 9,4 (s, 1H)

O material de partida foi preparado como segue:

Uma solução de 2-metil-5-nitroindol (1 g, 5,7 mmoles) em etanol (25 ml) e THF (25 ml) contendo paládio a 10% em carvão vegetal (128 mg) foi hidrogenada até que a absorção de hidrogênio cessou. A mistura foi

filtrada e o filtrado foi evaporado para dar o 5-amino-2-metilindol (830 mg, quant.).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,3 (s, 3H); 4,3 (br s, 2H); 5,8 (s, 1H); 6,35 (d, 1H); 6,55 (s, 1H); 6,95 (d, 1H); 10,35 (br s, 1H)

- 5 Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito para a síntese do material de partida no Exemplo 201, a 7-benzilóxi-4-cloro-6-metoxiquinazolina (2 g, 6,6 mmoles), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 1), foi reagida com 5-amino-2-metilindol (1,07 g, 7,3 mmoles) para dar o cloridreto de 7-benzilóxi-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilamino)quinazolina (2,9 g, quanti.).

MS-ESI: 411 $[\text{MH}]^+$

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,41 (s, 3H); 4,01 (s, 3H); 5,33 (s, 2H); 6,18 (s, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,3 - 7,7 (m, 8H); 8,3 (s, 1H); 8,7 (s, 1H); 11,1 (s, 1H); 11,4 (s, 1H)

- 15 Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito para a síntese do material de partida no Exemplo 201, o cloridreto de 7-benzilóxi-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilamino)quinazolina (2,87 g, 6,4 mmoles) foi reagido com formiato de amônio (6 g, 9,6 mmoles) para dar a 7-hidróxi-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilamino)quinazolina (1,91 g, 93%).

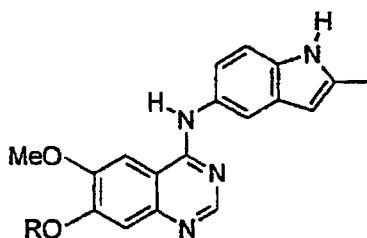
- 20 MS-ESI: 321 $[\text{MH}]^+$

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,4 (s, 3H); 3,95 (s, 3H); 6,12 (s, 1H); 7,0 (s, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,7 (s, 1H); 7,85 (s, 1H); 8,3 (s, 1H); 9,35 (s, 1H); 10,2 (br s, 1H); 10,9 (s, 1H)

Exemplos 206 e 207

- 25 Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito para o Exemplo 205, a 7-hidróxi-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilamino)-quinazolina, (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 205), foi usada na síntese dos compostos descritos na Tabela XII.

TABELA XII



Exemplo Número	Peso (mg)	% Rend.	MS-ESI [MH] ⁺	Nota	R
206	65	41	496	a	
207	62	45		b	

5 a) A 7-hidróxi-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilamino)quinazolina (98 mg) foi reagida com 3-(1,1-dioxotiomorfolino)-1-propanol (93 mg), (preparado como descrito para o material de partida no Exemplo 5), para dar a 7-(3-(1,1-dioxotiomorfolino)propóxi)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilamino)quinazolina.

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 2,0 (m, 2H); 2,4 (s, 3H); 2,7 (t, 2H); 2,95 (m, 4H); 3,15 (m, 4H); 3,95 (s, 3H); 4,2 (t, 2H); 6,15 (s, 1H); 7,18 (s, 1H); 7,28 (m, 2H); 7,7 (s, 1H); 7,85 (s, 1H); 8,35 (s, 1H); 9,4 (s, 1H)

10 b) A 7-hidróxi-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilamino)quinazolina (98 mg) foi reagido com 1-(2-hidroxietil)piperidina (62 mg) para dar a 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilamino)-7-(2-piperidinoetóxi)quinazolina.

15 Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 1,4 (m, 2H); 1,45 - 1,6 (m, 4H); 2,42 (s, 3H); 2,45 (br s, 4H); 2,75 (t, 2H); 3,95 (s, 3H); 4,25 (t, 2H); 6,15 (s, 1H); 7,15 (s, 1H); 7,25 (br s, 2H); 7,7 (s, 1H); 7,88 (s, 1H); 8,35 (s, 1H); 9,4 (s, 1H)

Exemplo 208

Exemplo 208

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no Exemplo 205, a 7-hidróxi-4-(indol-5-ilamino)-6-metoxiquinazolina (98 mg, 0,32 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 201), foi reagida com 3-(1,2,3-triazol-1-il)propan-1-ol (61 mg, 0,48 mmol) para dar a 4-(indol-5-ilamino)-6-metóxi-7-(3-(1,2,3-triazol-1-il)propóxi)quinazolina (56 mg, 42%).

MS-ESI:416 [MH]⁺

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 2,4 (m, 2H); 4,0 (s, 3H); 4,2 (t, 2H); 4,65 (t, 2H); 6,45 (s, 1H); 7,15 (s, 1H); 7,35 (m, 2H); 7,42 (d, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,88 (s, 1H); 7,9 (s, 1H); 8,2 (s, 1H); 8,3 8 (s, 1H); 9,42 (s, 1H)

O material de partida foi preparado como segue:

Uma mistura de 1,2,3-triazol (5 g, 72,4 mmoles) e acrilato de etila (7,8 ml, 72,4 mmoles) contendo piridina (50 gotas) foi aquecida a 90°C durante 4 horas. Depois de esfriar, os voláteis foram removidos sob vácuo e o resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna eluindo-se com cloreto de metileno/éter para dar o (1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoato de etila (8,96 g, 73%).

Espectro de ¹H RMN: (CDCl₃) 1,25 (t, 3H); 2,95 (t, 2H); 4,15 (q, 2H); 4,7 (t, 2H); 7,65 (s, 1H); 7,7 (s, 1H)

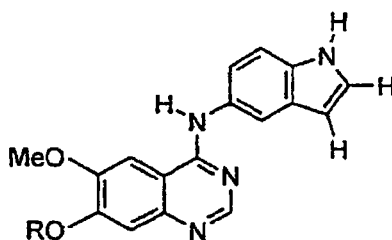
Uma solução de (1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoato de etila (8,96 g, 53 mmoles) em THF (50 ml) foi adicionado às gotas a uma suspensão de hidreto de lítio e alumínio (3 g, 79 mmoles) em THF (250 ml) esfriada a 0°C. Depois de agitar durante 1 hora a 5°C, a mistura foi agitada durante 1 hora na temperatura ambiente. A mistura foi esfriada a 0°C e hidróxido de sódio 4 N (30 ml) foi adicionado às gotas. A mistura foi filtrada e o sólido foi lavado com THF seguida por acetato de etila. O filtrado foi secado (MgSO₄) e evaporado. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna eluindo-se com cloreto de metileno/metanol (94/6) para dar a 3-(1,2,3-

Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3): 2,1 - 2,2 (m, 3H); 3,65 (m, 2H); 4,6 (t, 2H); 7,6 (s, 1H); 7,72 (s, 1H)

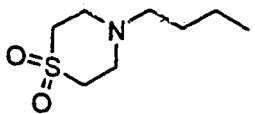
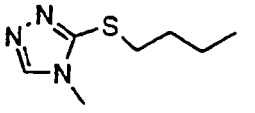
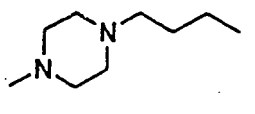
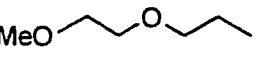
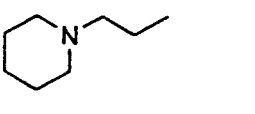
Exemplos de 209 a 216

- 5 Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no Exemplo 208, a 7-hidróxi-4-(indol-5-ilamino)-6-metoxiquinazolina, (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 201), foi usada na síntese dos compostos descritos na Tabela XIII.

TABELA XIII



Exemplo Número	Peso (mg)	% Rend.	MS-ESI [MH] ⁺	Nota	R
209	77	57	422	a	
210	64	45	446	b	

211	76	49	482	c	
212	70	48	462	d	
213	85	59	447	e	
214	62	54	365	f	
215	71	54	409	g	
216	73	55	418	h	

a) A 7-hidróxi-4-(indol-5-ilamino)-6-metoxiquinazolina (98 mg) foi reagida com 2-(N-(2-metoxietil)-N-metilamino)etanol (64 mg), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 59), para dar a

4-(indol-5-ilamino)-6-metóxi-7-(2-(N-(2-metoxietil)-N-metilamino)etóxi)quinazolina.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,35 (s, 3H); 2,68 (t, 2H); 2,82 (t, 2H); 3,25 (s, 3H); 3,5 (t, 2H); 3,97 (s, 3H); 4,22 (t, 2H); 6,45 (s, 1H); 7,18 (s, 1H); 7,3 - 7,45 (m, 3H); 7,88 (m, 2H); 8,35 (s, 1H); 9,42 (s, 1H)

b) A 7-hidróxi-4-(indol-5-ilamino)-6-metoxiquinazolina (98 mg) foi reagida com a 1-(3-hidroxipropil)pirrolidin-2,5-diona (76 mg) para dar a 7-(3-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)propóxi)-4-(indol-5-ilamino)-6-metóxi-quinazolina.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,05 (m, 2H); 2,65 (s, 3H); 3,6 (t, 2H); 3,98

(s, 2H); 4,15 (t, 2H); 6,45 (s, 1H); 7,1 (s, 1H); 7,3 - 7,45 (m, 3H); 8,7 (s, 1H); 8,8 (s, 1H); 8,35 (s, 1H); 9,45 (s, 1H)

O material de partida foi preparado como segue:

Uma solução de pirrolidina-2,5-diona (5 g, 50,5 mmoles) e 3-bromopropan-1-ol (6,85 ml, 76 mmoles) em acetonitrila (80 ml) contendo carbonato de potássio (14 g, 100 mmoles) foi submetida ao refluxo durante a noite. Depois de esfriar, a mistura foi filtrada e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em cloreto de metileno e purificado pela cromatografia de coluna eluindo-se com acetato de etila/éter de petróleo (4/1). Depois da evaporação dos voláteis, o resíduo foi destilado entre 100 e 125°C sob cerca de 0,1 mm Hg para dar a 1-(3-hidroxipropil)pirrolidin-2,5-diona (2,6 g, 34%). Espectro de ¹H RMN: (CDCl₃) 1,8 (m, 2H); 2,52 (t, 1H); 2,78 (s, 4H); 3,58 (q, 2H); 3,7 (t, 2H)

c) A 7-hidróxi-4-(indol-5-ilamino)-6-metoxiquinazolina (98 mg) foi reagida com 3-(1,1-dioxotiomorfolino)-1-propanol (93 mg), (preparado como descrito para o material de partida no Exemplo 5), para dar a 7-(3-(1,1-dioxotiomorfolino)propóxi)-4-(indol-5-ilamino)-6-metóxi-quinazolina.

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 2,0 (m, 2H); 2,7 (t, 2H); 2,95 (br s, 4H); 3,15 (br s, 4H); 3,97 (s, 3H); 4,2 (t, 2H); 6,45 (s, 1H); 7,2 (s, 1H); 7,3 - 7,5 (m, 3H); 7,9 (2s, 2H); 8,35 (s, 1H); 9,42 (s, 1H)

d) A 7-hidróxi-4-(indol-5-ilamino)-6-metoxiquinazolina (98 mg) foi reagida com 3-((4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil)propan-1-ol (83 mg) para dar a 4-(indol-5-ilamino)-6-metóxi-7-(3-((4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil)propóxi)quinazolina.

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 2,22 (m, 2H); 3,3 (m, 2H); 3,65 (s, 3H); 3,95 (s, 3H); 4,25 (t, 2H); 6,45 (s, 1H); 7,15 (s, 1H); 7,3 - 7,45 (m, 3H); 7,88 (s, 1H); 8,0 (s, 1H); 8,35 (s, 1H); 8,58 (s, 1H); 9,45 (s, 1H)

O material de partida foi preparado como segue:

Uma solução de 4-metil-4-H-1,2,4-triazol-3-tiol (1,72 g, 15 mmoles) e 3-bromopropan-1-ol (1,39 g, 10 mmoles) em DMF (10 ml) contendo carbonato de potássio (1,57 g, 14 mmoles) foi aquecida a 40°C durante 30 minutos. A mistura foi depois dividida entre cloreto de amônio saturado e acetato de etila. A camada aquosa foi evaporada à secura e o resíduo foi triturado com acetato de etila e cloreto de metileno. A suspensão foi filtrada e o filtrado foi secado (MgSO₄) e evaporado. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna eluindo-se com cloreto de metileno/metanol (9/1) para dar o 3-((4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil)propan-1-ol (510 mg, 30%).

Espectro de ¹H RMN: (CDCl₃) 2,02 (m, 2H); 3,45 (t, 2H); 3,55 (s, 3H); 3,75 (t, 2H); 8,15 (s, 1H)

e) A 7-hidróxi-4-(indol-5-ilamino)-6-metoxiquinazolina (98 mg) foi reagido com a 1-(3-hidroxipropil)-4-metilpiperazina (76 mg), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 133), para dar a 4-(indol-5-ilamino)-6-metóxi-7-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propóxi)-quinazolina.

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 2,0 (m, 2H); 2,2 (s, 3H); 2,25 - 2,55 (m, 10H); 4,0 (s, 3H); 4,2 (t, 2H); 6,45 (s, 1H); 7,15 (s, 1H); 7,35 (m, 2H); 7,42 (d, 1H); 7,88 (br s, 2H); 8,38 (s, 1H); 9,42 (s, 1H)

f) A 7-hidróxi-4-(indol-5-ilamino)-6-metoxiquinazolina (98 mg) foi reagida com 2-metoxietanol (37 mg) para dar a 4-(indol-5-ilamino)-6-metóxi-7-(2-metoxietóxi)quinazolina.

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 3,4 (s, 3H); 3,75 (t, 2H); 3,98 (s, 3H); 4,38 (t, 2H); 6,45 (s, 1H); 7,18 (s, 1H); 7,35 (m, 2H); 7,42 (d, 1H); 7,85 (s, 1H); 7,9 (s, 1H); 8,38 (s, 1H); 9,5 (s, 1H)

g) A 7-hidróxi-4-(indol-5-ilamino)-6-metoxiquinazolina (98 mg) foi reagida com 2-(2-metoxietóxi)etanol (58 mg) para dar a 4-(indol-5-ilamino)-6-metóxi-7-(2-(2-metoxietóxi)etóxi)quinazolina.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 3,3 (s, 3H); 3,5 (t, 2H); 3,65 (t, 2H); 3,85 (t, 2H); 4,0 (s, 3H); 4,28 (t, 2H); 6,45 (s, 1H); 7,18 (s, 1H); 7,35 (m, 2H); 7,45 (d, 1H); 7,88 (s, 1H); 7,9 (s, 1H); 8,35 (s, 1H); 9,45 (s, 1H)

- h) A 7-hidróxi-4-(indol-5-ilamino)-6-metoxiquinazolina (98 mg) foi reagida com 1-(2-hidroxietil)piperidina (62 mg) para dar a 4-(indol-5-ilamino)-6-metóxi-7-(2-piperidinoetóxi)quinazolina.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,3 - 1,6 (m, 6H); 2,5 (br s, 4H); 2,7 (t, 2H); 3,98 (s, 3H); 4,25 (t, 2H); 6,45 (s, 1H); 7,18 (s, 1H); 7,35 (m, 2H); 7,42 (d, 1H); 7,9 (br s, 2H); 8,38 (s, 1H); 9,42 (s, 1H)

10 Exemplos de 217 a 223

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no Exemplo 205, a 7-hidróxi-4-(indol-6-ilamino)-6-metoxiquinazolina foi usada na síntese dos compostos descritos na Tabela XIV.

O material de partida foi preparado como segue:

- 15 Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito para a preparação do material de partida no Exemplo 201, 6-nitroindol (500 mg, 3 mmoles) foi hidrogenado para dar o 6-aminoindol (395 mg, quant.).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 6,41 (s, 1H); 6,6 (dd, 1H); 6,63 (s, 1H); 7,0 (t, 1H); 7,4 (d, 1H); 7,87 (br s, 1H)

- 20 Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito para a preparação do material de partida no Exemplo 201, a 7-benzilóxi-4-cloro-6-metoxiquinazolina (2,5 g, 8,3 mmoles), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 1), foi reagida com 6-aminoindol (1,5 g, 11,4 mmoles) para dar o cloridreto de 7-benzilóxi-4-(indol-6-ilamino)-6-metoxiquinazolina (3,18 g, 89%).

MS-ESI: 397 $[\text{MH}]^+$

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 4,02 (s, 3H); 5,35 (s, 2H); 6,5 (s, 1H); 7,25 (dd, 1H); 7,35 - 7,6 (m, 5H); 7,63 (d, 1H); 7,72 (s, 1H); 8,3 (s, 1H); 8,75 (s, 1H); 11,3 (br s, 1H)

1H); 11,3 (br s, 1H)

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito para a
preparação do material de partida no Exemplo 201, o cloridreto de 7-
benzilóxi-4-(indol-6-ilamino)-6-metoxiquinazolina foi tratado com formiato
5 de amônio (655 mg, 10,4 mmoles) para dar a 7-hidróxi-4-(indol-6-ilamino)-
6-metoxiquinazolina (162 mg, 76%).

MS-ESI: 307 [MH]⁺

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 4,0 (s, 3H); 6,4 (s, 1H); 7,0 (s, 1H); 7,3 (m,
2H); 7,5 (d, 1H); 7,85 (s, 1H); 8,0 (s, 1H); 8,35 (s, 1H); 9,35 (s, 1H); 11,05 (s,
10 1H)

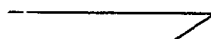
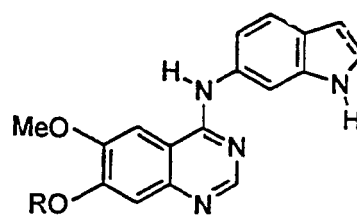


TABELA XIV



Exemplo Número	Peso (mg)	% Rend.	MS-ESI [MH] ⁺	Nota	R
217	46	35	416	a	
218	57	37	482	b	
219	37	25	462	c	
220	38	29	418	d	
221	10	7	418	e	
222	94	61	483	f	
223	56	44	398	g	

a) A 7-hidróxi-4-(indol-6-ilamino)-6-metoxiquinazolina (98 mg) foi reagida com 3-(1,2,3-triazol-1-il)propan-1-ol (61 mg), (preparado como descrito para o material de partida no Exemplo 208), para dar a 4-(indol-6-ilamino)-6-metóxi-7-(3-(1,2,3-triazol-1-il)propóxi)quinazolina.

5 Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,42 (t, 2H); 4,02 (s, 3H); 4,2 (t, 2H); 4,62 (t, 2H); 6,42 (s, 1H); 7,15 (s, 1H); 7,3 (m, 2H); 7,55 (d, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,92 (s, 1H); 8,02 (s, 1H); 8,2 (s, 1H); 8,42 (s, 1H); 9,45 (s, 1H)

b) A 7-hidróxi-4-(indol-6-ilamino)-6-metoxiquinazolina (98 mg) foi reagida com 3-(1,1-dioxotiomorfolino)-1-propanol (93 mg), (preparado como descrito para o material de partida no Exemplo 5), para dar a 7-(3-(1,1-dioxotiomorfolino)propóxi)-4-(indol-6-ilamino)-6-metóxi-quinazolina.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,0 (m, 2H); 2,7 (t, 2H); 2,95 (br s, 4H); 3,12 (br s, 4H); 4,0 (s, 3 H); 4,2 (t, 2H); 6,42 (s, 1H); 7,2 (s, 1H); 7,3 (m, 2H); 7,55 (d, 1H); 7,9 (s, 1H); 8,02 (s, 1H); 8,42 (s, 1H); 9,48 (s, 1H)

15 c) A 7-hidróxi-4-(indol-6-ilamino)-6-metoxiquinazolina (98 mg) foi reagida com 3-((4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil)propan-1-ol (83 mg), (preparado como descrito para o material de partida no Exemplo 212), para dar a 4-(indol-6-ilamino)-6-metóxi-7-(3-((4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil)propóxi)quinazolina.

20 Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,22 (t, 2H); 3,3 (t, 2H); 3,6 (s, 3H); 4,0 (s, 3H); 4,28 (t, 2H); 6,4 (s, 1H); 7,18 (s, 1H); 7,3 (m, 2H); 7,53 (d, 1H); 7,9 (s, 1H); 8,02 (s, 1H); 8,42 (s, 1H); 8,58 (s, 1H); 9,45 (s, 1H)

d) A 7-hidróxi-4-(indol-6-ilamino)-6-metoxiquinazolina (98 mg) foi reagida com 1-(2-hidroxietil)piperidina (62 mg) para dar a 4-(indol-6-ilamino)-6-metóxi-7-(2-piperidinoetóxi)quinazolina.

25 Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,3 - 1,6 (m, 6H); 2,5 (br s, 4H); 2,75 (t, 2H); 4,0 (s, 3H); 4,25 (t, 2H); 6,42 (s, 1H); 7,2 (s, 1H); 7,3 (m, 2H); 7,55 (d, 1H); 7,9 (s, 1H); 8,02 (s, 1H); 8,42 (s, 1H); 9,45 (s, 1H)

e) A 7-hidróxi-4-(indol-6-ilamino)-6-metoxiquinazolina (98

mg) foi reagida com 1-(3-hidroxipropil)pirrolidina (62 mg) para dar a 4-(indol-6-ilamino)-6-metóxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropóxi)quinazolina.

O material de partida foi preparado como segue:

Uma solução de pirrolidina (50 g, 0,7 mol) e 3-cloropropan-1-ol (66,15 g, 0,7 mol) em acetonitrila (1 litro) contendo carbonato de potássio (145 g, 1,05 mol) foram submetidos ao refluxo por 20 horas. Depois de esfriar, a mistura foi filtrada, o sólido foi lavado com acetonitrila e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi destilado a cerca de 130°C sob cerca de 70 mmHg para dar a 1-(3-hidroxipropil)pirrolidina (62,1 g, 69%).

10 MS-ESI: 130 $[MH]^+$

Espectro de ^1H RMN: ($CDCl_3$) 1,6 - 1,8 (m, 6H); 2,55 (br s, 4H); 2,75 (t, 2H); 3,85 (t, 2H); 5,2 - 5,8 (br s, 1H)

f) A 7-hidróxi-4-(indol-6-ilamino)-6-metoxiquinazolina (98 mg) foi reagida com 3-(1(N-(2,6-dimetil-4-piridil)-N-metil)amino)propan-1-ol (93 mg) para dar a 7-(3-((NN-(2,6-dimetil-4-piridil)-N-metil)amino)-propóxi)-4-(indol-6-ilamino)-6-metoxiquinazolina.

Espectro de ^1H RMN: ($DMSO-d_6$) 2,08 (m, 2H); 2,22 (s, 6H); 2,95 (s, 3H); 3,6 (t, 2H); 4,05 (s, 3H); 4,15 (t, 2H); 6,35 (s, 2H); 6,42 (s, 1H); 7,15 (s, 1H); 7,3 (m, 2H); 7,55 (d, 1H); 7,92 (s, 1H); 8,02 (s, 1H); 8,4 (s, 1H); 9,45 (s, 1H)

20 O material de partida foi preparado como segue:

Uma solução de 4-cloro-2,6-dimetilpiridina (2,12 g, 15 mmoles) e 3-(N-metilamino)-propan-1-ol (4 g, 45 mmoles) contendo cloreto de hidrogênio 2 N em éter (10 gotas) foi aquecida a 140°C durante 1 hora. A mistura foi diluída com água (10 ml) e vertida em uma suspensão de $MgSO_4$ (125 g) em acetato de etila (200 ml). A mistura foi filtrada. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi triturado com éter. O sólido foi filtrado e secado sob vácuo para dar o 3-((N-(2,6-dimetil-4-piridil)-N-metil)amino)propan-1-ol (1,76 g, 61%).

MS-El: 194 $[M]^+$

Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 1,75 - 1,95 (m, 2H); 2,4 (s, 6H); 3,0 (s, 3H); 3,48 (t, 2H); 3,7 (t, 2H); 6,25 (s, 2H)

g) A 7-hidróxi-4-(indol-6-ilamino)-6-metoxiquinazolina (98 mg) foi reagida com 3-hidroximetil piridina (53 mg) para dar a 4-(indol-6-ilamino)-6-metóxi-7-((3-piridil)metóxi)quinazolina.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 4,02 (s, 3H); 5,35 (s, 2H); 6,42 (s, 1H); 7,22 - 7,4 (m, 3H); 7,5 (m, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,95 (s, 1H); 7,97 (d, 1H); 8,0 (s, 1H); 8,42 (s, 1H); 8,6 (d, 1H); 8,78 (s, 1H); 9,5 (s, 1H)

10 Exemplo 224

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no Exemplo 208, a 7-hidróxi-4-(indol-5-ilamino)-6-metoxiquinazolina (98 mg, 0,32 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 201), foi reagida com (E)-4-(pirrolidin-1-il)-but-2-en-1-ol (68 mg, 0,48 mmol), (preparado como descrito para o material de partida no Exemplo 129). Depois da evaporação das frações contendo o produto esperado, o resíduo foi triturado com isopropanol (1 ml) contendo cloreto de hidrogênio 6,2 N em isopropanol (100 μl). Depois de agitar na temperatura ambiente durante 10 minutos, éter (500 μl) foi adicionado. O precipitado foi filtrado e lavado várias vezes com éter para dar o cloridreto de 4-(indol-5-ilamino)-6-metóxi-7-((E)-4-(pirrolidin-1-il)-but-2-en-1-ilóxi)quinazolina (14 mg, 10%).

MS-ESI: 430 $[\text{MH}]^+$

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,85 - 2,7 (br s, 4H); 2,95 - 3,1 (br s, 2H); 3,0 (m, 2H); 3,4 - 3,5 (m, 2H); 3,8 (d, 2H); 4,0 (s, 3H); 4,8 (d, 2H); 6,0 - 6,3 (m, 2H); 6,5 (s, 1H); 7,2 - 7,53 (m, 4H); 7,75 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 8,8 (br s, 1H)

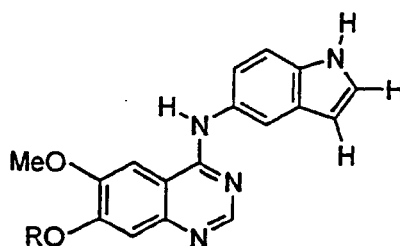
Exemplo 225

A 7-hidróxi-4-(indol-5-ilamino)-6-metoxiquinazolina, (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 201), foi

tratada como segue. Depois da purificação pela cromatografia e evaporação do solvente, o resíduo foi triturado em uma solução de isopropanol (1 ml) contendo cloreto de hidrogênio 6,2 N em isopropanol (100 μ l). Depois de agitar durante 10 minutos na temperatura ambiente, éter (500 μ l) foi adicionado. O sólido foi filtrado e secado sob vácuo para dar o cloridreto de 7-hidróxi-4-(indol-5-ilamino)-6-metóxi-quinazolina.

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no Exemplo 224, o cloridreto de 7-hidróxi-4-(indol-5-ilamino)-6-metóxi-quinazolina foi usado na síntese dos compostos descritos na Tabela XV.

10 **TABELA XV**



Exemplo Número	Peso (mg)	% Rend.	MS-ESI [MH] ⁺	Nota	R
225	77	50	483	a	

a) O cloridreto de 7-hidróxi-4-(indol-5-ilamino)-6-metoxiquinazolina (98 mg) foi reagido com 3-((N-(2,6-dimetil-4-piridil)-N-metil)amino)-propan-1-ol (93 mg), (preparado como descrito para o material de partida no Exemplo 222), para dar a 7-(3-(N-(2,6-dimetil-4-piridil)-N-metil)-amino)propóxi)-4-(indol-5-ilamino)-6-metoxiquinazolina.

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 2,2 (m, 2H); 2,5 (2br s, 6H); 3,2 (s, 3H); 3,8 (t, 2H); 4,1 (s, 3H); 4,25 (t, 2H); 6,52 (s, 1H); 6,75 (br s, 1H); 6,9 (br s,

1H); 7,35 (dd, 1H); 7,45 (br s, 2H); 7,5 (d, 1H); 7,8 (s, 1H); 8,4 (s, 1H); 8,75 (s, 1H)

Exemplo 226

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no Exemplo 224, a 7-hidróxi-4-(indol-6-ilamino)-6-metoxiquinazolina, (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 217), (98 mg, 0,32 mmol) foi reagida com 4-(3-hidroxipropil)morfolina (70 mg, 0,48 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 60), para dar o cloridreto de 4-(indol-6-ilamino)-6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)quinazolina (26 mg, 19%).

MS-ESI: 434 [MH]⁺

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 2,35 (m, 2H); 3,15 (m, 2H); 3,3 (t, 2H); 3,52 (d, 2H); 3,8 (t, 2H); 4,0 (d, 2H); 4,1 (s, 3H); 4,3 (t, 2H); 6,5 (s, 0,5 H, parcialmente trocado); 7,3 (d, 1H); 7,4 (s, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,75 (s, 1H); 8,3 (s, 1H); 8,75 (s, 1H)

Exemplos de 227 a 229

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no Exemplo 226, a 7-hidróxi-4-(indol-6-ilamino)-6-metoxiquinazolina, (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 217), foi usada na síntese dos compostos descritos na Tabela XVI.

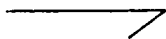
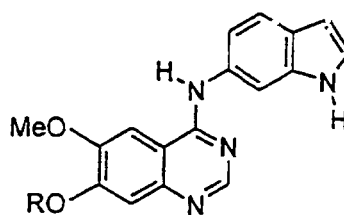


TABELA XVI



Exemplo Número	Peso (mg)	% Rend.	MS-ESI [MH] ⁺	Nota	R
227	24	17	441	a	
228	14	10	430	b	
229	15	10	447	c	

5 a) A 7-hidróxi-4-(indol-6-ilamino)-6-metoxiquinazolina (98 mg) foi reagida com 2-((N-metil-N-(4-piridil))amino)etanol (73 mg), (EP 0359389A1), para dar o cloridreto de 4-(indol-6-ilamino)-6-metóxi-7-(2-((N-metil-N-(4-piridil))amino)etóxi)quinazolina.

Espectro de ¹RMN: (DMSO-d₆) 3,3 (s, 3H); 4,0 (s, 3H); 4,18 (t, 2H); 4,45 (t, 2H); 6,5 (s, 1H); 7,3 5 (d, 1H); 7,35 - 7,5 (m, 4H); 7,62 (d, 1H); 7,75 (s, 1H); 8,3 (d, 2H); 8,4 (s, 1H); 8,75 (s, 1H)

10 b) A 7-hidróxi-4-(indol-6-ilamino)-6-metoxiquinazolina (98 mg) foi reagida com (E)-4-(pirrolidin-1-il)but-2-en-1-ol (68 mg, 0,48 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 129) para dar a 4-(indol-6-ilamino)-6-metóxi-7-((E)-4-(pirrolidin-1-il)but-2-en-1-ilóxi)quinazolina.

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 1,8 - 2,1 (m, 4H); 2,9 - 3,1 (m, 2H); 3,4 -

3,5 (br s, 2H); 3,87 (d, 2H); 4,05 (s, 3H); 4,9 (d, 2H); 6,1 (m, 1H); 6,3 (m, 1H); 6,5 (s, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,45 (m, 2H); 7,65 (d, 1H); 7,75 (s, 1H); 8,3 (s, 1H); 8,8 (s, 1H)

c) A 7-hidróxi-4-(indol-6-ilamino)-6-metoxiquinazolina (98 mg) foi reagida com 1-(3-hidroxipropil)-4-metilpiperazina (76 mg), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 133), para dar o cloridreto de 4-(indol-6-ilamino)-6-metóxi-7-(3-(4-metilpiperazin-1-il)-propóxi)quinazolina.

Exemplo 230

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no Exemplo 224, a 7-hidróxi-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilamino)-quinazolina (102 mg, 0,32 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 205), foi reagida com 1-(3-hidroxipropil)-2-metilimidazol (67 mg, 0,48 mmol), (EP 0060696 A 1), para dar a 6-metóxi-7-(3-(2-metilimidazol-1-il)propóxi)-4-(2-metilindol-5-ilamino)quinazolina (53 mg, 37%).

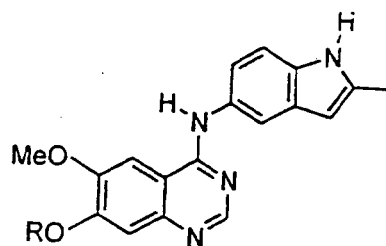
MS-ESI:443 [MH]⁺

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 2,42 (s, 3H); 2,62 (s, 3H); 4,03 (s, 3H); 4,3 (t, 2H); 4,35 (t, 2H); 6,2 (s, 1H); 7,22 (d, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,6 (dd, 1H); 7,65 (dd, 1H); 7,7 (s, 1H); 8,35 (s, 1H); 8,75 (s, 1H)

Exemplos de 231 a 235

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no Exemplo 224, a 7-hidróxi-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilamino)-quinazolina (102 mg, 0,32 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 205), foi usada na síntese dos compostos descritos na Tabela XVII.

TABELA XVII



Exemplo Número	Peso (mg)	% Rend.	MS-ESI [MH] ⁺	Nota	R
231	49	31	497	a	
232	25	18	444	b	
233	23	15	476	c	
234	33	22	461	d	
235	26	19	423	e	MeO-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃

5 a) A 7-hidróxi-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilamino)quinazolina (102 mg) foi reagida com 3-((N-(2,6-dimetil-4-piridil)-N-metil)amino)propan-1-ol (93 mg), (preparado como descrito para o material de partida no Exemplo 222), para dar a 7-(3-((N-(2,6-dimetil-4-piridil)-N-metil)-amino)propóxi)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilamino)quinazolina.

Espectro de ¹H RMN: (DMSOd₆) 2,2 (m, 2H); 2,4 (s, 6H); 2,45 (s, 3H); 3,15

(s, 3H); 3,75 (t, 2H); 4,02 (s, 3 H); 4,25 (t, 2H); 6,2 (s, 1H); 6,72 (br s, 1H); 6,85 (br s, 1H); 7,2 (dd, 1H); 7,3 - 7,4 (m, 2H); 7,62 (s, 1H); 8,3 (s, 1H); 8,7 (s, 1H)

b) A 7-hidróxi-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilamino)quinazolina (102 mg) foi reagida com (E)-4-(pirrolidin-1-il)but-2-en-1-ol (68 mg, 0,48 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 129) para dar a 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilamino)-7-((E)-4-(pirrolidin-1-il)-but-2-en-1-ilóxi)quinazolina.

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 1,8 - 2,1 (m, 4H); 2,4 (s, 3H); 2,9 - 3,1 (m, 2H); 3,4 - 3,6 (m, 2H); 3,9 (d, 2H); 4,05 (s, 3H); 4,9 (d, 2H); 6,1 (m, 1H); 6,2 (s, 1H); 6,3 (d,t, 1H); 7,2 (m, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,4 (s, 1H); 7,32 (s, 1H); 8,3 (s, 1H); 8,75 (s, 1H)

c) A 7-hidróxi-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilamino)quinazolina (102 mg) foi reagida com 3-((4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil)propan-1-ol (83 mg), (preparado como descrito para o material de partida no Exemplo 212), para dar a 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilamino)-7-(3-((4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil)propóxi)quinazolina.

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 2,25 (m, 2H); 2,45 (s, 3H); 3,35 (t, 2H); 3,65 (s, 3H); 4,05 (s, 3H); 4,35 (t, 2H); 6,2 (s, 1H); 7,2 (d, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,62 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 8,75 (s, 1H); 8,9 (s, 1H)

d) A 7-hidróxi-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilamino)quinazolina (103 mg) foi reagida com 1-(3-hidroxipropil)-4-metilpiperazina (76 mg), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 133), para dar a 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilamino)-7-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propóxi)quinazolina.

e) A 7-hidróxi-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilamino)quinazolina (102 mg) foi reagida com 2-(2-metoxietóxi)etanol para dar a 6-metóxi-7-(2-(2-metoxietóxi)etóxi)-4-(2-metilindol-5-ilamino)quinazolina.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,45 (s, 3H); 3,28 (s, 3H); 3,5 (t, 2H), 3,65 (t, 2H); 3,9 (t, 2H); 4,02 (s, 3H); 4,33 (t, 2H); 6,2 (s, 1H); 7,2 (d, 1H); 7,4 (m, 2H); 7,63 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 8,73 (s, 1H)

Exemplo 236

5 Uma solução de 4-cloro-6-metóxi-7-((1-cianometil-piperidin-4-il)metóxi)quinazolina (200 mg, 0,58 mmol) e 5-hidroxiindol (85 mg, 0,63 mmol) em DMF (3 ml) contendo carbonato de cério (282 mg, 0,86 mmol) foi agitada a 90°C por 90 minutos. Depois de esfriar, a mistura foi vertida em água (25 ml). O precipitado foi filtrado, secado sob vácuo e purificado pela
10 cromatografia de coluna de fase reversa em sílica (kromasil[®] C 18) eluindo-se com metanol/água (ácido acético a 1%) (1 /1). As frações contendo o produto esperado foram combinadas e evaporadas para dar a 7-((1-cianometil)piperidin-4-ilmetóxi)-4-(indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina (44 mg, 17%)

15 MS-ESI: 444 $[\text{MH}]^+$

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6 , CF_3COOD) 1,7 (m, 2H); 2,15 (d, 2H); 2,2 - 2,35 (m, 1H); 3,20 (t, 2H); 3,65 (d, 2H); 4,1 (s, 3H); 4,25 (d, 2H); 4,62 (s, 2H); 6,5 (s, 0,5 H, parcialmente trocado); 7,1 (dd, 1H); 7,5 (s, 1H); 7,5 - 7,6 (m, 3H); 7,85 (s, 1H); 9,1 (s, 1H)

20 O material de partida foi preparado como segue:

A uma suspensão de cloridreto de 6-metóxi-7-(piperidin-4-ilmetóxi)-3-((pivaloilóxi)metil)-3,4-diidroquinazolin-4-ona (34 g, 84 mmoles), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 12), em água esfriada a 0°C foi adicionado hidróxido de sódio 1 N até que a
25 mistura teve um pH de 8. A solução foi extraída com triclorometano e a camada orgânica foi secada (MgSO_4), filtrada e evaporada para dar a 6-metóxi-7-piperidin-4-ilmetóxi)-3-((pivaloilóxi)-metil)-3,4-diidroquinazolin-4-ona (29 g).

A uma solução de 6-metóxi-7-(piperidin-4-ilmetóxi)-3-

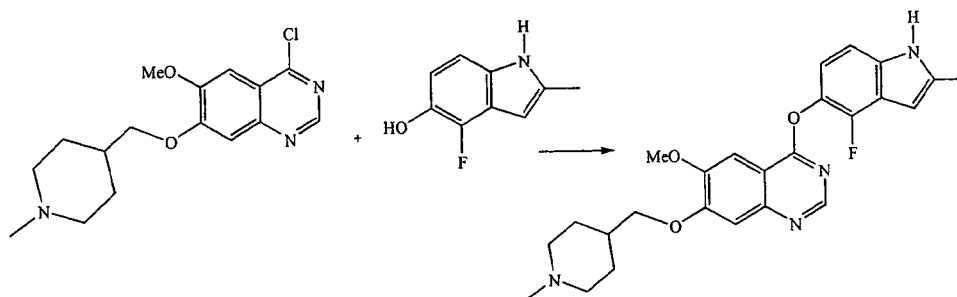
((pivaloilóxi)metil)-3,4-diidroquinazolin-4-ona (28,9 g, 72 mmoles) e formaldeído 12 M aquoso (11,95 ml, 141 mmoles) em metanol/THF (1/1) (580 ml) foi adicionado cianoboroidreto de sódio (5,7 g, 86 mmoles) em porções. Depois de agitar por 90 minutos na temperatura ambiente, os voláteis foram removidos sob vácuo e o resíduo foi dividido entre cloreto de metileno e água. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄) e evaporada. O resíduo foi dissolvido em metanol saturado com amônia (500 ml). A mistura foi agitada durante 36 horas na temperatura ambiente. Os voláteis foram removidos sob vácuo. O resíduo foi triturado com uma mistura de éter/cloreto de metileno, filtrado, lavado com éter e secado sob vácuo. O sólido foi dissolvido em cloreto de tionila (180 ml) e DMF (1,8 ml) foi adicionada.

Depois de agitar a 80°C por 75 minutos os voláteis foram removido sob vácuo. O resíduo foi submetido à azeotropia com tolueno duas vezes e o sólido foi dividido entre cloreto de metileno e água e o pH da camada aquosa foi ajustado a 9 com hidróxido de sódio 2 N. A camada orgânica foi secada (MgSO₄) e evaporada. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em óxido de alumínio eluindo-se com cloreto de metileno, seguido por cloreto de metileno/acetato de etila (70/30 seguido por 50/50) seguido por acetato de etila e acetato de etila/metanol (80/20) para dar a 4-cloro-6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)metóxi)quinazolina (11,2 g) (idêntica ao material de partida preparado no Exemplo 10) e 4-cloro-6-metóxi-7-((1-(cianometil)piperidin-4-il)metóxi)quinazolina (2,55 g).

MS-ESI: 347 [MH]⁺

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 1,42 (m, 2H); 1,85 (d, 2H); 1,8 - 1,9 (m, 1H); 2,2 (t, 2H); 2,85 (d, 2H); 3,75 (s, 2H); 4,05 (s, 3H); 4,15 (d, 2H); 7,42 (s, 1H); 7,5 (s, 1H); 8,9 (s, 1H)

Exemplo 237



Uma solução de 4-cloro-6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)metóxi)quinazolina (2 g, 6,22 mmoles), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 10) e 4-fluoro-5-hidróxi-2-metilindol (1,23 g, 7,46 mmoles) em DMF (30 ml) contendo carbonato de potássio (1,28 g, 9,33 mmoles) foi agitada a 95°C durante 2 horas. Depois de esfriar, os voláteis foram removidos sob vácuo e o resíduo foi triturado com éter, filtrado e secado sob vácuo. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna eluindo-se com metanol/cloreto de metileno (1/9) seguidos por metanol/metanol saturado com amônia/cloreto de metileno (20/1/79 seguido por 20/5/75). As frações contendo o produto esperado foram combinadas e evaporadas. O sólido foi triturado com metanol, filtrado e secado sob vácuo para dar a 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)metóxi)quinazolina (1,95 g, 69%).

MS-ESI: 451 [MH]⁺

Espectro de ¹RMN (DMSO-d₆) 1,4 (m, 2H); 1,8 (d, 2H); 1,7 - 1,9 (m, 1H); 1,9 (t, 2H); 2,2 (s, 3H); 2,45 (s, 3H); 2,8 (d, 2H); 4,02 (s, 3H); 4,1 (d, 2H); 6,25 (s, 1H); 7,0 (dd, 1H); 7,2 (d, 1H); 7,4 (s, 1H); 7,62 (s, 1H); 8,5 (s, 1H)

Análise elementar:

Encontrado C 64,2 H 6,5 N 11,7

C₂₅H₂₇FN₄O₃ 0,91metanol 0,08CH₂Cl₂ - 0,1H₂O Requer C 63,9 H 6,4 N

11,5%

O material de partida foi preparado como segue:

A uma solução de 2-fluoro-4-nitroanisol (9,9 g, 58 mmoles) e 4-clorofenoxiacetonitrila (10,7 g, 64 mmoles) em DMF (50 ml) esfriada a -15°C foi adicionado terc-butóxido de potássio (14,3 g, 127 mmoles) em DMF (124 ml). Depois de agitar durante 30 minutos a -15°C, a mistura foi vertida

em ácido clorídrico 1 N esfriado. A mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com hidróxido de sódio 1 N, salmoura, secada (MgSO_4) e evaporada. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna eluindo-se com cloreto de metileno. As frações contendo o produto esperado
 5 foram combinadas e evaporadas. O resíduo foi dissolvido em etanol (180 ml) e ácido acético (24 ml) contendo paládio a 10% em carvão vegetal (600 mg) e a mistura foi hidrogenada sob 3 atmosferas de pressão durante 2 horas. A mistura foi filtrada e os voláteis foram removidos sob vácuo. O resíduo foi dividido entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada e
 10 lavada com hidrogeno carbonato de sódio saturado seguido por salmoura, secada (MgSO_4) e evaporada. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna eluindo-se com cloreto de metileno para dar uma mistura de 4-fluoro-5-metoxiindol e 6-fluoro-5metoxiindol (5,64 g, 59%) em uma relação de 1/2. Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 3,85 (s, 3H); 6,38 (s, 1H, 6-Fluoro); 6,45
 15 (s, 1H; 4-Fluoro); 6,9 - 7,4 (m, 3H)

Uma solução de 4-fluoro-5-metoxiindol e 6-fluoro-5-metoxiindol em uma relação de 1/2 (496 mg, 3 mmoles), dicarbonato de di-terc-butila (720 mg, 3,3 mmoles) em acetonitrila (12 ml) contendo DMAP (18 mg, 0,15 mmol) foi agitada na temperatura ambiente durante 24 horas. Os
 20 voláteis foram removidos sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila, lavado com ácido clorídrico 1 N, seguido por água, salmoura, secado (MgSO_4) e evaporado para dar uma mistura de 4-fluoro-5-metóxi-1-terc-butoxicarbonilindol e 6-fluoro-5-metóxi-1-terc-butoxicarbonilindol em uma relação de 1/2 (702 mg, 88%).

25 Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,65 (s, 9H); 3,9 (s, 3H); 6,6 (d, 1H, 6-fluoro); 6,72 (d, 1H, 4-fluoro); 7,2 (t, 1H, 6-fluoro); 7,4 (d, 1H, 4-fluoro); 7,62 (d, 1H, 6-fluoro); 7,68 (d, 1H, 4-fluoro); 7,78 (s, 1H, 4-fluoro); 7,85 (s, 1H, 6-fluoro)

A uma solução de 4-fluoro-5-metóxi-1-terc-butóxi-

carbonilindol e 6-fluoro-5-metóxi-1-terc-butoxicarbonilindol em uma relação 1/2 (8,1 g, 30,5 mmoles) em THF (100 ml) esfriada a -65°C foi adicionado terc-butillítio (1,7 M) (23 ml, 35,7 mmoles). Depois de agitar durante 4 horas a -70°C , iodeto de metila (8,66 g, 61 mmoles) foi adicionado e a mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com éter. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, secada (MgSO_4) e evaporada e foi diretamente usada na etapa seguinte.

O produto bruto foi dissolvido em cloreto de metileno (100 ml) e TFA (25 ml) foi adicionado. Depois de agitar durante 1 hora na temperatura ambiente, os voláteis foram removido sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila e a camada orgânica foi lavada com hidróxido de sódio 1 N, seguido por água, salmoura, secada (MgSO_4) e evaporada. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna eluindo-se com acetato de etila/éter de petróleo (3/7) para dar 6-fluoro-5-metóxi-2-metilindol (1,6 g) e 4-fluoro-5-metóxi-2-metilindol (0,8 g, 48%).

6-fluoro-5-metóxi-2-metilindol:

MS-ESI: 180 $[\text{MH}]^+$

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,35 (s, 3H); 3,8 (s, 3H); 6,05 (s, 1H); 7,1 (s, 1H); 7,12 (s, 1H); 10,8 (s, 1H)

4-fluoro-5-metóxi-2-metilindol:

MS-ESI: 180 $[\text{MH}]^+$

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,35 (s, 3H); 3,8 (s, 3H); 6,15 (s, 1H); 6,9 (t, 1H); 7,05 (d, 1H); 11,0 (s, 1H)

A uma solução de 4-fluoro-5-metóxi-2-metilindol (709 mg, 3,95 mmoles) em cloreto de metileno (9 ml) esfriada a -30°C foi adicionada uma solução de tribrometo de boro (2,18 g, 8,7 mmoles) em cloreto de metileno (1 ml). Depois de agitar durante 1 hora na temperatura ambiente, a mistura foi vertida em água e foi diluída com cloreto de metileno. O pH da camada aquosa foi ajustado a 6. A camada orgânica foi separada, lavada com

água, salmoura, secada (MgSO_4) e evaporada. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna eluindo-se com acetato de etila/éter de petróleo (3/7) para dar o 4-fluoro-5-hidróxi-2-metilindol (461 mg, 70%).

MS-ESI: 166 $[\text{MH}]^+$

5 Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,35 (s, 3H); 6,05 (s, 1H); 6,65 (dd, 1H); 6,9 (d, 1H); 8,75 (s, 1H); 10,9 (s, 1H)

Espectro de ^{13}C RMN: (DMSO-d_6) 13,5; 94,0; 106,0; 112; 118,5 (d); 132 (d); 136 (d); 136,5; 142,5 (d)

Alternativamente o 4-fluoro-5-hidróxi-2-metilindol pode ser
10 preparado como segue:

A uma suspensão de hidreto de sódio (5,42 g, 226 mmoles) (pré lavada com pentano) em THF (100 ml), esfriada a 10°C foi adicionado acetoacetato de etila (29,4 g, 226 mmoles) enquanto se mantêm a temperatura abaixo de 15°C . Depois de terminada a adição, a mistura foi ainda agitada
15 durante 15 minutos e esfriada a 5°C . Uma solução de 1,2,3-trifluoro-4-nitrobenzeno (20 g, 113 mmoles) em THF (150 ml) foi adicionada enquanto se mantêm a temperatura abaixo de 5°C . A mistura foi depois deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante 24 horas. Os voláteis foram removidos sob vácuo e o resíduo foi dividido entre acetato de etila e
20 ácido clorídrico 2 N aquoso. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, secada (MgSO_4) e evaporada. O resíduo foi dissolvido em ácido clorídrico concentrado (650 ml) e ácido acético (600 ml) e a mistura foi submetida ao refluxo durante 15 horas. Depois de esfriar, os voláteis foram removidos sob vácuo e o resíduo foi dividido entre hidrogeno carbonato de
25 sódio aquoso (5%) e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com hidrogeno carbonato de sódio, água, salmoura, secada (MgSO_4) e evaporada. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna eluindo-se com acetato de etila/éter de petróleo (75/25) para dar 3-acetilmetil-1,2-difluoro-4-nitrobenzeno (17,5 g, 72%).

Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 2,4 (s, 3H); 4,25 (s, 2H); 7,25 (dd, 1H); 8,0 (dd, 1H)

Uma solução de 3-acetilmetil-1,2-difluoro-4-nitrobenzeno (500 mg, 2,3 mmoles) em cloreto de metileno (5 ml) contendo
5 montmorilonita K10 (1 g) e ortoformiato de trimetila (5 ml) foi agitada durante 24 horas na temperatura ambiente. O sólido foi filtrado, lavado com cloreto de metileno e o filtrado foi evaporado para dar 1,2-difluoro-3-(2,2-dimetoxipropil)-4-nitrobenzeno (534 mg, 88%).

Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 1,2 (s, 3H); 3,2 (s, 6H); 3,52 (s, 2H); 7,18 (dd,
10 1H); 7,6 (m, 1H)

A uma solução de álcool benzílico (221 mg, 2,05 mmoles) em DMA (1,5 ml) foi adicionado hidreto de sódio a 60% (82 mg, 2,05 mmoles). A mistura foi agitada durante 1 hora na temperatura ambiente. Uma solução de 1,2-difluoro-3-(2,2-dimetoxipropil)-4-nitrobenzeno (534 mg, 2,05
15 mmoles) em DMA (1,5 ml) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 3 horas na temperatura ambiente. A mistura foi diluída com ácido clorídrico 1 N (10 ml) e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi evaporada e o resíduo foi dissolvido em THF (2 ml) e ácido clorídrico 6 N (0,3 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada durante 1 hora na temperatura ambiente e
20 os solventes foram removidos sob vácuo. O resíduo foi dividido entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavado com salmoura, secada (MgSO_4) e evaporada. O sólido foi triturado com éter, filtrado, lavado com éter e secado sob vácuo para dar o 3-acetilmetil-1-benzilóxi-2-fluoro-4-nitrobenzeno (350 mg, 56%).

Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 2,35 (s, 3H); 4,25 (s, 2H); 5,25 (s, 2H); 7,0 (dd, 1H); 7,32 - 7,5 (m, 5 H); 8,0 (dd, 1H)

Uma solução de 3-acetilmetil-1-benzilóxi-2-fluor-4-nitrobenzeno (300 mg, 0,99 mmol) em etanol (10 ml) e ácido acético (1 ml) contendo paládio a 10% em carvão vegetal (30 mg) foi hidrogenada a 2

atmosferas de pressão durante 2 horas. A mistura foi filtrada e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila e a camada orgânica foi lavada com hidrogeno carbonato de sódio aquoso, salmoura e evaporada para dar o 4-fluoro-5-hidróxi-2-metilindol. O resíduo foi purificado pela
 5 cromatografia de coluna eluindo-se com acetato de etila/éter de petróleo (3/7) para dar o 4-fluoro-5-hidróxi-2-metilindol (63 mg, 30%). Os dados analíticos são como acima.

Alternativamente o 4-fluoro-5-metóxi-2-metilindol pode ser preparado como segue:

10 Uma solução de metóxido de sódio (recentemente preparado a partir de sódio (1,71 g) e metanol (35 ml)) foi adicionada a uma solução de 1,2-difluoro-3-(2,2-dimetoxipropil)-4-nitrobenzeno (16,2 g, 62 mmoles), (preparada como descrito acima), em metanol (200 ml) esfriada a 5°C. A mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e foi agitada durante
 15 3 dias. Os voláteis foram removidos sob vácuo e o resíduo foi dividido entre acetato de etila e ácido clorídrico 2 N (1 ml). A camada orgânica foi concentrada a um volume total de 100 ml e THF (100 ml) e ácido clorídrico 6 N (25 ml) foram adicionados. A mistura foi agitada durante 1 hora na temperatura ambiente. Os voláteis foram removidos sob vácuo e o resíduo foi
 20 dividido entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água, salmoura, secada (MgSO₄) e evaporada. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna eluindo-se com acetato de etila/éter de petróleo (3/7) para dar o 3-acetilmetil-2-fluoro-1-metóxi-4-nitrobenzeno (12,7 g, 90%).

25 MS-ESI: 250 [MNa]⁺

Espectro de ¹H RMN: (CDCl₃) 2,38 (s, 3H); 4,0 (s, 3H); 4,25 (s, 2H); 7,0 (dd, 1H); 8,05 (d, 1H)

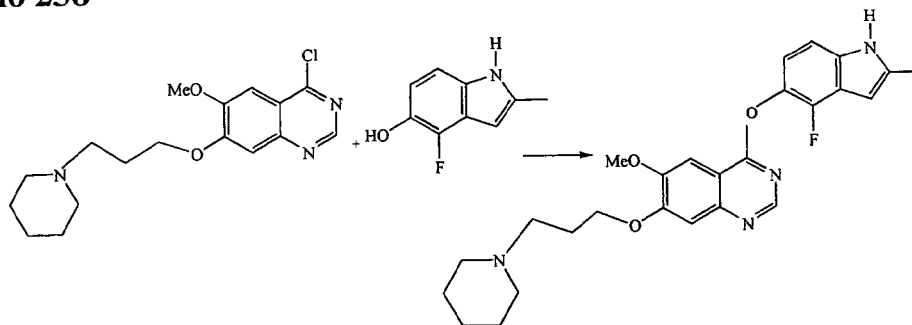
A uma solução de 3-acetilmetil-2-fluoro-1-metóxi-4-nitrobenzeno (11,36 g, 50 mmoles) em acetona (200 ml) foi adicionado

acetato de amônio 4 M aquoso (700 ml) seguido por uma solução de tricloreto de titânio (15% em água, 340 ml) às gotas. A mistura foi agitada durante 10 minutos na temperatura ambiente e a mistura foi extraída com éter. A camada orgânica foi lavada com hidróxido de sódio 0,5 N aquoso
 5 seguido por água, salmoura, secada (MgSO_4) e os voláteis foram removidos sob vácuo. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna eluindo-se com cloreto de metileno para dar o 4-fluoro-5-metóxi-2-metilindol (8,15 g, 90%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO) 2,35 (s, 3H); 3,8 (s, 3H); 6,1 (s, 1H); 6,85
 10 (dd, 1H); 7,02 (d, 1H)

A Clivagem do 4-fluoro-5-metóxi-2-metilindol com tribrometo de boro para dar o 4-fluoro-5-hidróxi-2-metilindol está descrita acima.

Exemplo 238



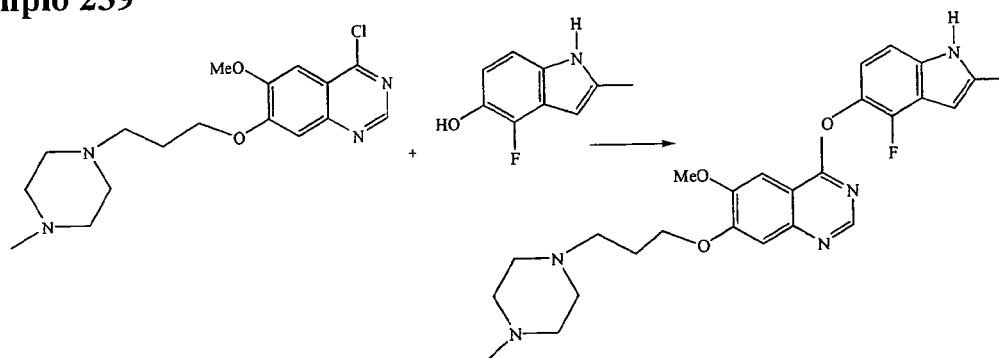
Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no
 15 Exemplo 237, a 4-cloro-6-metóxi-7-(3-piperidinopropóxi)quinazolina (1,65 g, 4,89 mmoles), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 67), foi reagida com 4-fluoro-5-hidróxi-2-metilindol (970 mg, 5,88 mmoles), (preparado como descrito para o material de partida no Exemplo
 20 237), para dar a 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-piperidinopropóxi)quinazolina (1,9 g, 83%).

MS-ESI: 465 $[\text{MH}]^+$

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,4 (br s, 2H); 1,5 (m, 4H); 1,95 (m, 2H); 2,25 - 2,5 (m, 6H); 2,45 (s, 3H); 4,0 (s, 3H); 4,25 (t, 2H); 6,25 (s, 1H); 7,0

(dd, 1H); 7,15 (d, 1H); 7,4 (s, 1H); 7,6 (s, 1H); 8,5 (s, 1H)

Exemplo 239

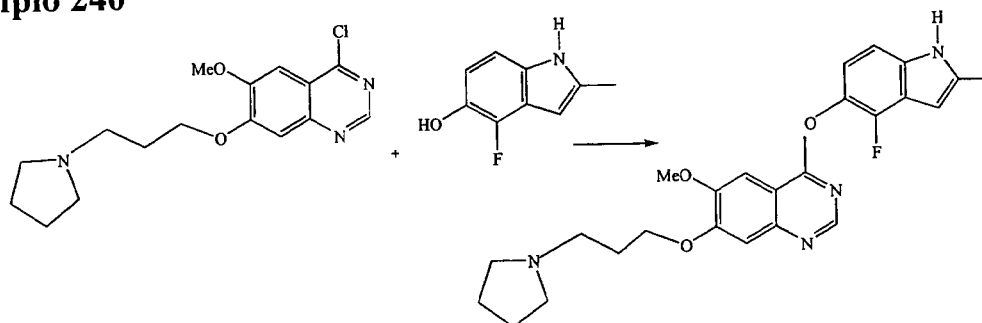


Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no Exemplo 237, a 4-cloro-6-metóxi-7-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propóxi)-quinazolina (106 mg, 0,30 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 176), foi reagida com 4-fluoro-5-hidróxi-2-metilindol (60 mg, 0,36 mmol), (preparado como descrito para o material de partida no Exemplo 237), para dar a 4-(4-fluoro-2-metil-indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propóxi)quinazolina (100 mg, 70%).

10 MS-ESI:480 [MH]⁺

Espectro de ¹H RMN: (DMSOd₆) 2,0 (t, 2H); 2,15 (s, 3H); 2,45 (s, 3H); 2,2 - 2,6 (m, 10H); 4,02 (s, 3H); 4,25 (t, 2H); 6,25 (s, 1H); 7,0 (dd, 1H); 7,18 (d, 1H); 7,4 (s, 1H); 7,62 (s, 1H); 8,5 (s, 1H)

Exemplo 240



15 Usando-se um procedimento idêntico a aquele descrito no Exemplo 237, a 4-cloro-6-metóxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)propóxi)-quinazolina (2 g, 6,22 mmoles), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 9), foi reagida com 4-fluoro-5-hidróxi-2-metilindol (1,23 g, 7,46 mmoles), (preparado como descrito para o material de partida no Exemplo

237), para dar a 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)propóxi)-quinazolina (1,41 g, 50%).

MS-ESI: 451 [MH]⁺

Espectro de ¹H RMN: (DMSOd₆) 1,7 (br s, 4H); 2,0 (m, 2H); 2,41 (s, 3H);
 5 2,5 (br s, 4H); 2,6; (t, 2H); 4,0 (s, 3H); 4,25 (t, 2H); 6,25 (s, 1H); 7,0 (dd, 1H); 7,2 (d, 1H); 7,4 (s, 1H); 7,6; (s, 1H); 8,5 (s, 1H)

Análise elementar: Encontrado C 63,3 H 6,4 N 11,9

C₂₅H₂₇FN₄O₃ 1,08 H₂O; 0,16 metanol Requer C 63,6 H 6,3 N 11,8%

Exemplo 241

10 Uma solução de 4-cloro-6-metóxi-7-(2-(1-metilpiperidin-4-il)etóxi)quinazolina (300 mg, 0,9 mmol) e 4-fluoro-5-hidroxiindol (162 mg, 1 mmol), (preparado como descrito para o material de partida no Exemplo 242), em DMF (4,5 ml) contendo carbonato de potássio (185 mg, 1,3 mmol) foi agitada a 90°C durante 1 hora. Depois de esfriar, a mistura foi filtrada e o
 15 sólido foi lavado com DMF. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna eluindo-se com cloreto de metileno seguido por metanol/cloreto de metileno (1/99) seguidos por metanol saturado com amônia/cloreto de metileno (2/98). As frações contendo o produto esperado foram combinadas e evaporadas. O sólido foi triturado com
 20 éter, filtrado, lavado com éter e secado sob vácuo para dar a 4-(4-fluoroindol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(2-(1-metilpiperidin-4-il)etóxi)quinazolina (282 mg, 69%).

MS-ESI: 451 [MH]⁺

Espectro de ¹H RMN: (DMSOd₆) 1,2 - 1,3 (m, 2H); 1,4 - 1,55 (m, 1H); 1,7 -
 25 1,9 (m, 6H); 2,15 (s, 3H); 2,75 (d, 2H); 4,0 (s, 3H); 4,3 (t, 2H); 6,55 (s, 1H); 7,1 (dd, 1H); 7,3 (d, 1H); 7,4 (s, 1H); 7,5 (s, 1H); 7,6 (s, 1H); 8,5 (s, 1H); 11,5 (s, 1H)

O material de partida foi preparado como segue:

A uma solução de 4-(2-hidroxietil)-(1-terc-butoxicarbonil)-

piperidina (12,9 g, 56 mmoles), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 126), em éter terc-butil metílico (120 ml) contendo 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (9,8 g, 87 mmoles) esfriada a -5°C foi adicionada uma solução de cloreto de tosilato (14,5 g, 76 mmoles) em éter terc-butil metílico (120 ml) às gotas enquanto se mantém a temperatura abaixo de 0°C. Depois de terminada a adição, a mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante 1 hora. A mistura foi vertida em éter de petróleo (240 ml). O precipitado foi filtrado e lavado com éter de petróleo. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi dissolvido em éter. A camada de éter foi lavada com ácido clorídrico 0,5 N, seguido por hidrogeno carbonato de sódio saturado, secada (MgSO₄) e evaporada para dar a 4-(2-(4-metilfenilsulfonilóxi)-etil)-1-terc-butoxicarbonilpiperidina (20,9 g, 97%).

Espectro de ¹H RMN: (CDCl₃) 0,95 - 1,05 (m, 4H); 1,45 (s, 9H); 1,4 - 1,6 (m, 3H); 2,45 (s, 3H); 2,62 (t, 2H); 3,9 - 4,1 (m, 2H); 4,1 (t, 2H); 7,35 (d, 2H); 7,8 (d, 2H)

Uma suspensão de 7-hidróxi-6-metóxi-3-((pivaloilóxi)-metil)-3,4-diidroquinazolin-4-ona (7 g, 23 mmoles), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 12), 4-(2-(4-metilfenil-sulfonilóxi)etil)-1-terc-butoxicarbonilpiperidina (11,4 g, 30 mmoles) em DMF (70 ml) contendo carbonato de potássio (6,32 g, 46 mmoles) foi agitada a 100°C durante 3 horas. Depois de esfriar, os voláteis foram removidos sob vácuo e o resíduo foi dividido entre éter e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água, salmoura, secada (MgSO₄) e evaporada. O sólido foi triturado com pentano, filtrado e secado sob vácuo para dar a 7-(2-(1-terc-butoxicarbonilpiperidin-4-il)etóxi)-6-metóxi-3-((pivaloilóxi)metil)-3,4-diidroquinazolin-4-ona (10,5 g, 88%).

MS-ESI: 540 [MNa]⁺

Espectro de ¹H RMN: (CDCl₃) 1,2 (s, 9H); 1,15 - 1,25 (m, 2H); 1,48 (s, 9H); 1,65 - 1,75 (m, 1H); 1,7 (d, 2H); 1,9 (dd, 2H); 2,72 (t, 2H); 4,0 (s, 3H); 4,0 -

4,2 (m, 2H); 4,2 (t, 2H); 5,95 (s, 2H); 7,1 (s, 1H); 7,65 (s, 1H); 8,2 (s, 1H)

Uma solução de 7-(2-(1-terc-butoxicarbonilpiperidin-4-il)-etóxi)-6-metóxi-3-((pivaloilóxi)metil)-3,4-diidroquinazolin-4-ona (10,5 g, 20 mmoles) em cloreto de metileno (100 ml) contendo TFA (25 ml) foi agitada durante 1 hora na temperatura ambiente. Água (50 ml) e cloreto de metileno (100 ml) foram adicionados e o pH da camada aquosa foi ajustado a 8 com hidrogeno carbonato de sódio sólido. A camada orgânica foi separada, lavada com água, salmoura, secada (MgSO₄) e evaporada. O resíduo foi triturado com éter e o sólido foi filtrado e secado sob vácuo para dar a 7-(2-(piperidin-4-il)etóxi)-6-metóxi-3-((pivaloilóxi)metil)-3,4-diidroquinazolin-4-ona (8,3 g, 100%).

Espectro de ¹H RMN: (CDCl₃) 1,2 (s, 9H); 1,65 (m, 2H); 1,9 (br s, 2H); 1,8 - 1,9 (m, 1H); 2,0 (d, 2H); 2,9 (t, 2H); 3,45 (d, 2H); 4,0 (s, 3H); 4,2 (t, 2H); 5,95 (s, 2H); 7,1 (s, 1H); 7,65 (s, 1H); 8,2 (s, 1H)

A uma solução de 7-(2-(piperidin-4-il)etóxi)-6-metóxi-3-((pivaloilóxi)metil)-3,4-diidroquinazolin-4-ona (6 g, 14,4 mmoles) em metanol (30 ml) e cloreto de metileno (60 ml) foi adicionado formaldeído aquoso a 37% (2,2 ml; 28,9 mmoles) seguido por ácido acético (990 µl; 17,3 mmoles). Boroidreto triacetato de sódio (4,6 g, 21,6 mmoles) foi adicionado em porções. Depois de agitar durante 1 hora na temperatura ambiente, os voláteis foram removidos sob vácuo e o resíduo foi dividido entre água (50 ml) e cloreto de metileno (50 ml). O pH da camada aquosa foi ajustado a 7, lavada com água, salmoura, secada (MgSO₄) e evaporada. O sólido foi triturado com éter, filtrado, lavado com éter e secado sob vácuo para dar a 7-(2-(1-metilpiperidin-4-il)etóxi)-6-metóxi-3-((pivaloilóxi)metil)-3,4-diidroquinazolin-4-ona (4,2 g, 68%).

MS-ESI:432 [MH]⁺

Espectro de ¹H RMN: (CDCl₃) 1,22 (s, 9H); 1,68 (br s, 3H); 1,9 (m, 4H); 2,32 (br s, 2H); 2,52 (s, 3H); 3,18 (d, 2H); 4,0 (s, 3H); 4,2 (t, 2H); 5,95 (s, 2H); 7,1

(s, 1H); 7,65 (s, 1H); 8,2 (s, 2H)

Uma solução de 7-(2-(1-metilpiperidin-4-il)etóxi)-6-metóxi-3-
((pivaloilóxi)metil)-3,4-diidroquinazolin-4-ona (4,2 g, 9,7 mmoles) em
metanol saturado com amônia (150 ml) foi agitada durante a noite na
5 temperatura ambiente. Os voláteis foram removidos sob vácuo e o resíduo foi
triturado com éter. O sólido foi filtrado, lavado com éter e secado sob vácuo
para dar a 7-(2-(1-metilpiperidin-4-il)etóxi)-6-metóxi-3,4-diidroquinazolin-4-
ona (3,12 g, 100%).

MS-ESI: 318 [MH]⁺

10 Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 1,3 (m, 2H); 1,58 (br s, 1H); 1,72 (dd, 2H);
1,8 (d, 2H); 2,4 (s, 3H); 2,2 - 2,45 (m, 2H); 3,0 (br s, 2H); 3,85 (s, 3H); 4,15
(t, 2H); 7,15 (s, 1H); 7,45 (s, 1H); 8,0 (s, 1H)

Uma solução de 7-(2-(1-metilpiperidin-4-il)etóxi)-6-metóxi-
3,4-diidroquinazolin-4-ona (3,1 g, 9,8 mmoles) em cloreto de tionila (40 ml)
15 contendo DMF (400 µl) foi submetida ao refluxo durante 4 horas. Depois de
esfriar, os voláteis foram removidos sob vácuo. O resíduo foi dividido entre
cloreto de metileno e água e o pH da camada aquosa foi ajustado a 11 com
hidrogeno carbonato de sódio sólido e amônia aquosa. A camada orgânica foi
separada, secada (MgSO₄) e evaporada. O resíduo foi triturado com éter,
20 filtrado, lavado com éter e secado sob vácuo para dar a 4-cloro-6-metóxi-7-
(2-(1-metilpiperidin-4-il)etóxi)-quinazolina (1,83 g, 54%).

MS-ESI: 336 [MH]⁺

Espectro de ¹H RMN: (CDCl₃) 1,4 - 1,7 (m, 3H); 1,8 (d, 2H); 1,9 (dd, 2H);
2,05 (t, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,95 (d, 2H); 4,05 (s, 3H); 4,25 (t, 2H); 7,3 (s, 1H);
25 7,4 (s, 1H); 8,88 (s, 1H)

Exemplo 242

Uma solução de 4-cloro-6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)metóxi)quinazolina (213 mg, 0,662 mmol), (preparado como descrito para
o material de partida no Exemplo 10) e 6-fluoro-5-hidroxiindol (120 mg,

0,794 mmol) em DMF (3 ml) contendo carbonato de potássio (137 mg, 0,994 mmol) foi agitada a 95°C durante 3,5 horas. Depois de esfriar, a mistura foi vertida em água. A mistura foi filtrada e o sólido foi lavado com água. O sólido foi dissolvido em cloreto de metileno. A camada orgânica foi secada (MgSO₄) e evaporada. O resíduo foi triturado com éter/acetato de etila e o sólido foi filtrado e secado sob vácuo para dar a 4-(6-fluoroindol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(1-metilpiperidin-4-il-metóxi)quinazolina (135 mg, 46%).

MS-ESI: 437 [MH]⁺

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 1,3 - 1,45 (m, 2H); 1,8 (d, 2H); 1,9 (t, 2H); 1,7 - 1,9 (m, 1H); 2,17 (s, 3H); 2,8 (d, 2H); 4,0 (s, 3H); 4,1 (d, 2H); 6,48 (br s, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,4 (s, 1H); 7,42 (t, 1H); 7,58 (d, 1H); 7,6 (s, 1H); 8,5 (s, 1H)s

Análise elementar Encontrado C 65,0 H 5,8 N 12,7

C₂₄H₂₅FN₄O₃ · 0,4 H₂O Requer C 65,0 H 5,9 N 12,6%

15 O material de partida foi preparado como segue:

Uma mistura de 2-fluoro-4-nitrofenol (15 g, 95,5 mmoles) e brometo de benzila (18 g, 105 mmoles) em acetona (125 ml) contendo carbonato de potássio (26,5 g, 190 mmoles) foi submetida ao refluxo durante 2 horas. Os voláteis foram removidos e o resíduo foi dividido entre ácido clorídrico 2 N e acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água, salmoura, secada (MgSO₄) e os voláteis foram removidos sob vácuo. O sólido foi triturado com éter de petróleo para dar o 2-fluoro-4-nitro-benziloxibenzeno (23 g, 97%). Espectro de ¹H RMN: (CDCl₃) 5,3 (s, 2H); 7,1 (t, 1H); 7,35 - 7,55 (m, 5H); 8,0 (m, 2H)

25 A uma solução de terc-butóxido de potássio (1,72 g, 15,4 mmoles) em DMF (15 ml) esfriada a -30°C, foi adicionada às gotas uma solução de 2-fluoro-4-nitro-benziloxibenzeno (1,73 g, 7 mmoles) e 4-clorofenoxiacetonitrila (1,29 g, 7,7 mmoles) enquanto se mantém a temperatura abaixo de -25°C. Depois de terminada a adição, a mistura foi

agitada durante 30 minutos a -20°C e depois vertida em uma mistura de ácido clorídrico 1 N frio e éter. A camada orgânica foi separada, lavada com hidróxido de sódio 1 N, seguida por água, salmoura, secada (MgSO₄). Os voláteis foram removidos sob vácuo e o resíduo foi purificado pela

5 cromatografia de coluna eluindo-se com cloreto de metileno/éter de petróleo (3/1) para dar uma mistura de 3-cianometil-2-fluoro-4-nitrobenziloxibenzeno e 5-cianometil-2-fluoro-4-nitrobenzilóxi-benzeno (1,2 g, 60%).

Espectro de ¹H RMN: (DMSOd₆) 4,22 (s, 2H, isômero de 3-cianometila); 4,3 (s, 2H, isômero de 5-cianometila); 5,32 (s, 2H, isômero de 5-cianometila);

10 5,36 (s, 2H, isômero de 3-cianometila); 7,3 - 7,7 (m, 6H); 8,1 (d, 1H, isômero de 3-cianometila); 8,2 (d, 1H, isômero de 5-cianometila)

Uma solução de uma mistura de 3-cianometil-2-fluoro-4-nitrobenziloxibenzeno e 5-cianometil-2-fluoro-4-nitrobenziloxibenzeno (23 g, 80,4 mmoles) em etanol (220 ml) e ácido acético (30 ml) contendo paládio

15 a 10% em carvão vegetal (600 mg) foi hidrogenada sob 3 atmosferas de pressão até que a absorção de hidrogênio cessou. A mistura foi filtrada e o filtrado foi evaporado sob vácuo. O resíduo foi purificado em cromatografia de coluna usando-se um equipamento Prochrom[®] eluindo-se com cloreto de metileno/éter de petróleo (20/80) para dar 4-fluoro-5-hidroxiindol (2,48 g) e

20 6-fluoro-5-hidroxiindol (3,5 g)

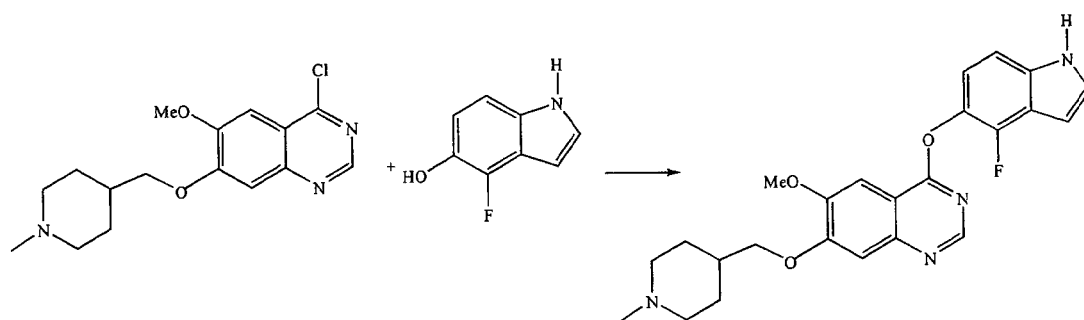
4-fluoro-5-hidroxiindol:

Espectro de ¹H RMN: (DMSOd₆) 6,32 (s, 1H); 6,75 (dd, 1H); 7,0 (d, 1H); 7,28 (dd, 1H); 8,8 (br s, 1H); 11,05 (br s, 1H)

6-fluoro-5-hidroxiindol:

25 ¹H RMN Espectro de: (DMSOd₆) 6,25 (s, 1H); 7,0 (d, 1H); 7,12 (d, 1H); 7,2 (dd, 1H); 9,0 (br s, 1H)

Exemplo 243



Uma solução de 4-cloro-6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)metóxi)quinazolina (213 mg, 0,662 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 10) e 4-fluoro-5-hidroxiindol (120 mg, 0,794 mmol), (preparado como descrito para o material de partida no Exemplo 242), em DMF (3 ml) contendo carbonato de potássio (137 mg, 0,994 mmol) foi agitada a 95°C durante 3 horas. Depois de esfriar, a mistura foi dividida entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, secada (MgSO₄) e evaporada. O resíduo foi triturado em éter frio. O sólido foi filtrado e secado sob vácuo para dar a 4-(4-fluoroindol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetóxi)quinazolina (77 mg, 26%).

MS - ESI: 437 [MH]⁺

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 1,3 - 1,5 (m, 2H); 1,8 (d, 2H); 1,9 (t, 2H); 1,7 - 1,95 (m, 1H); 2,2 (s, 3H); 2,8 (d, 2H); 4,02 (s, 3H); 4,1 (d, 2H); 6,55 (s, 1H); 7,1 (t, 1H); 7,3 (d, 1H); 7,4 (s, 1H); 7,48 (t, 1H); 7,62 (s, 1H); 8,5 (s, 1H)

Análise elementar Encontrado C 64,8 H 5,8 N 12,6

C₂₄H₂₅FN₄O₃ 0,4 H₂O Requer C 65,0 H 5,9 N 12,6%

Exemplo 244

Uma mistura de 4-cloro-6-metóxi-7-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propóxi)quinazolina (282 mg, 0,662 mmol), 6-fluoro-5-hidroxiindol (120 mg, 0,794 mmol), (preparado como descrito para o material de partida no Exemplo 242), em DMF (3 ml) contendo carbonato de potássio (137 mg, 0,994 mmol) foi aquecida a 95°C durante 3 horas. Depois de esfriar, o resíduo foi vertido em água (12 ml) e o pH foi ajustado a 8. A mistura foi

extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água, salmoura, secada (MgSO_4) e evaporada. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna preparativa em sílica C^{18} eluindo-se com metanol a 60% em carbonato amônio aquoso (2 g carbonato de amônio/litro saturado com CO_2). As frações contendo o produto esperado foram combinadas e evaporadas. O resíduo foi triturado com éter e o sólido foi filtrado, secado sob vácuo para dar a 4-(6-fluoroindol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-(4-metilpiperazin-1-il)-propóxi)quinazolina (147 mg, 48%).

MS-ESI: 466 $[\text{MH}]^+$

10 Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6 , CF_3COOD) 2,3 - 2,4 (m, 2H); 3,0 (s, 3H); 3,2 - 3,9 (m, 8H); 3,5 (t, 2H); 4,1 (s, 3H); 4,4 (t, 2H); 6,52 (d, 1H); 7,45 (d, 1H); 7,48 (s, 1H); 7,6 (s, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,82 (s, 1H); 9,0 (s, 1H)

Análise elementar Encontrado C 62,1H 6,4 N 14,2

$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{FN}_5\text{O}_3 \cdot 0,9 \text{H}_2\text{O}$ Requer C 62,3 H 6,2 N 14,5%

15 O material de partida foi preparado como segue:

A uma suspensão de 7-hidróxi-6-metóxi-3-((pivaloilóxi)-metil)-3,4-diidroquinazolin-4-ona (29 g, 94,7 mmoles), (preparado como descrito para o material de partida no Exemplo 12) em cloreto de metileno (280 ml) esfriado a 5°C foi adicionado trifenilfosfina (37,1 g, 141,6 mmoles) seguida por 3-bromo-1-propanol (12,8 ml, 141,6 mmoles) e azodicarboxilato de dietila (2,4 ml, 141,6 mmoles) às gotas. Depois de agitar durante 2 horas na temperatura ambiente, os voláteis foram removidos sob vácuo e o resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna eluindo-se com cloreto de metileno/metanol (98/2). As frações contendo o produto esperado foram combinadas e evaporadas e o sólido foi triturado com éter, filtrado, lavado com éter e secado sob vácuo para dar a 7-(3-bromopropóxi)-6-metóxi-3-((pivaloilóxi)metil)-3,4-diidroquinazolin-4-ona (37,22 g, 92%).

25

MS-ESI: 427 - 429 $[\text{MH}]^+$

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,18 (s, 9H); 2,32 (m, 2H); 3,7 (t, 2H); 3,92

(s, 3H); 4,28 (t, 2H); 5,95 (s, 2H); 7,2 (s, 1H); 7,5 (s, 1H); 8,4 (s, 1H)

Uma suspensão de 7-(3-bromopropóxi)-6-metóxi-3-
 ((pivaloilóxi)metil)-3,4-diidroquinazolin-4-ona (36,7 g, 86 mmoles) em 1-
 metilpiperazina (370 ml) foi agitada a 100°C por 90 minutos. Depois da
 5 remoção dos voláteis sob vácuo, o resíduo foi dividido entre cloreto de
 metileno e cloreto de amônio aquoso. A camada orgânica foi separada, lavada
 com água, salmoura, secada (MgSO₄) e evaporada. O sólido foi triturado com
 éter, filtrado, lavado com éter e secado sob vácuo para dar a 7-(3-(4-
 metilpiperazin-1-il)propóxi)-6-metóxi-3-((pivaloilóxi)metil)-3,4-
 10 diidroquinazolin-4-ona (31,9 g, 83%). MS-ESI: 447 [MH]⁺
 Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 1,15 (s, 9H); 2,25 (t, 2H); 2,5
 (s, 3H); 3,45 (t, 2H); 3,2 - 4,0 (m, 8H); 3,9 (s, 3H); 4,25 (t, 2H); 5,95 (s, 2H);
 7,22 (s, 1H); 7,55 (s, 1H); 8,6 (s, 1H)

Uma suspensão de 7-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propóxi)-6-
 15 metóxi-3-((pivaloilóxi)metil)-3,4-diidroquinazolin-4-ona (31,8 g, 71,3
 mmoles) em metanol saturado com amônia foi agitada na temperatura
 ambiente durante a noite. Os voláteis foram removidos sob vácuo. O sólido
 foi triturado com éter contendo cerca de 10% de cloreto de metileno, filtrado,
 lavado com éter contendo cerca de 10% cloreto de metileno e secado sob
 20 vácuo para dar a 7-(3-(4-metilpiperazin-1-il)-propóxi)-6-metóxi-3,4-
 diidroquinazolin-4-ona (22,63 g, 95%).

MS-ESI: 333 [MH]⁺

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 1,92 (m, 2H); 2,15 (s, 3H); 2,2 - 2,5 (m,
 10H); 3,88 (s, 3H); 4,15 (t, 2H); 7,1 (s, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,98 (s, 1H)

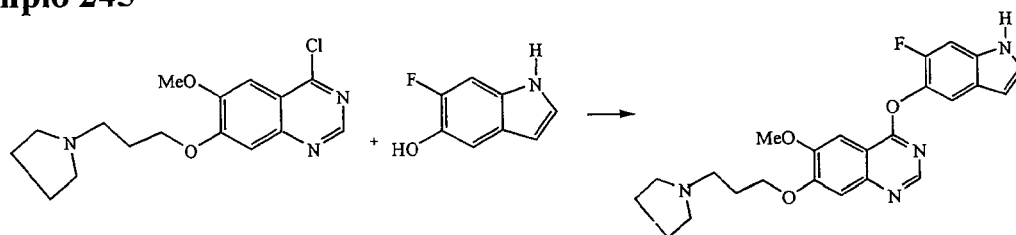
25 Uma solução de 7-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propóxi)-6-
 metóxi-3,4-diidroquinazolin-4-ona (22,6 g, 68 mmoles) em cloreto de tionila
 (300 ml) contendo DMF (5 ml) foi submetida ao refluxo durante 2 horas.
 Depois de esfriar, os voláteis foram removidos sob vácuo e o resíduo foi
 submetido à azeotropia com tolueno duas vezes. O sólido foi dissolvido em

cloreto de metileno e água foi adicionada. A mistura foi esfriada a 0°C e o pH da camada aquosa foi ajustado a 7 com hidrogeno carbonato sólido e depois elevado a 10 com hidróxido de sódio 6 N. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com cloreto de metileno. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada (MgSO₄), filtrada e os voláteis foram removidos sob vácuo. O resíduo foi triturado com éter, filtrado, lavado com éter e secado sob vácuo para dar a 4-cloro-6-metóxi-7-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propóxi)-quinazolina (16,3 g, 68%).

MS-ESI: 351 - 353 [MH]⁺

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 1,98 (t, 2H); 2,18 (s, 3H); 2,45 (t, 2H); 2,22 - 2,5 (m, 8H); 4,05 (s, 3H); 4,28 (t, 2H); 7,4 (s, 3H); 7,45 (s, 1H); 8,9 (s, 1H)

Exemplo 245



Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no Exemplo 243, a 4-cloro-6-metóxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)propóxi)-quinazolina (213 mg, 0,662 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 9), foi reagida com 6-fluoro-5-hidroxiindol (120 mg, 0,794 mmol), (preparado como descrito para o material de partida no Exemplo 242), em DMF (3 ml) contendo carbonato de potássio (137 mg, 0,993 mmol) para dar a 4-(6-fluoroindol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)propóxi)quinazolina (154 mg, 53%).

MS-ESI: 437 [MH]⁺

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 1,7 - 1,8 (m, 4H); 2,0 - 2,1 (m, 2H); 2,48 (br s, 4H); 2,6 (t, 2H); 4,02 (s, 3H); 4,3 (t, 2H); 6,5 (s, 1H); 7,4 (d, 1H); 7,4 (s, 1H); 7,45 (t, 1H); 7,6 (d, 1H); 7,62 (s, 1H); 8,52 (s, 1H)

Análise elementar Encontrado C 65,4 H 6,0 N 12,9

C₂₄H₂₅HN₄O₃ 0,2 H₂O Requer C 65,5 H 5,8 N 12,7%

Exemplo 246

A uma solução de 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(piperidin-4-ilmetóxi)quinazolina (500 mg, 1,2 mmol), (preparada como descrito no Exemplo 70), em metanol (11,5 ml) contendo iodeto de potássio (99 mg, 0,6 mmol) foi adicionada cloridreto de 4-(2-cloroetil)morfolina (134 mg, 0,72 mmol) seguido por hidrogeno carbonato de sódio (151 mg, 1,8 mmol). Depois de agitar durante 1 hora ao refluxo, cloridreto de 4-(2-cloroetil)morfolina (134 mg, 0,72 mmol) e hidrogeno carbonato de sódio (151 mg, 1,8 mmol) foram adicionados. Depois de agitar 1 hora no refluxo, a mistura foi esfriada e o precipitado foi filtrado, lavado com metanol seguido por água e secado em pentóxido de fósforo para dar a 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(1-(2-morfolinoetil)piperidin-4-ilmetóxi)quinazolina (470 mg, 73%).

MS-ESI:532 [MH]⁺

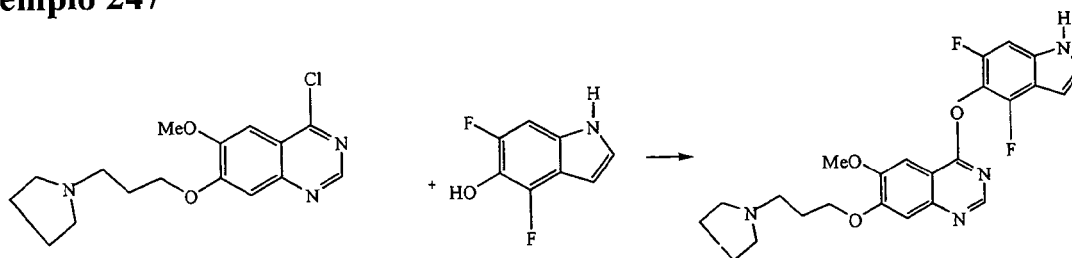
Espectro de ¹H RMN: (DMSOd₆) 1,3 - 1,45 (m, 2H); 1,8 (d, 2H); 1,7 - 1,9 (m, 1H); 2,0 (t, 2H); 2,3 - 2,45 (m, 8H); 2,4 (s, 3H); 2,95 (d, 2H); 3,6 (t, 4H); 4,0 (s, 3H); 4,08 (d, 2H); 6,18 (s, 1H); 6,9 (dd, 1H); 7,3 (s, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,4 (s, 1H); 7,6 (s, 1H); 8,5 (s, 1H); 11,05 (s, 1H)

Análise elementar

Encontrado C 65,3 H 7,1 N 12,6

C₃₀H₃₇N₅O₄ 0,6 H₂O 0,6 Metanol

Requer C 65,4 H 7,3 N 12,5%

Exemplo 247

Uma solução de 4-cloro-6-metóxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)-propóxi)quinazolina (1,76 g, 5,47 mmoles), (preparado como descrito para o material de partida no Exemplo 9), 4-fluoro-5-hidroxiindol (0,992 g, 6,57 mmoles), (preparado como descrito para o material de partida no Exemplo

242), em DMF (25 ml) contendo carbonato de potássio (1,14 g, 8,21 mmoles) foi aquecida a 95°C durante 1 hora. Depois de esfriar, a mistura foi filtrada e lavada com DMF. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna eluindo-se com metanol/cloreto de metileno (1/9) seguidos por metanol/metanol cloreto/metanol (contendo amônia) (16/80/4). As frações contendo o produto esperado foram combinadas e evaporadas. O resíduo foi repurificado pela cromatografia de coluna eluindo-se com um gradiente de cloreto de metileno/metanol (80/20 a 40/60). As frações contendo o produto esperado foram combinadas e evaporadas. O resíduo foi triturado em metanol frio e o sólido foi filtrado, lavado com éter e secado sob vácuo para dar a 4-(4-fluoroindol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)propóxi)quinazolina (1,24 g, 52%).

MS-ESI: 437 [MH]⁺

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,7 (br s, 4H); 2,0 (m, 2H); 2,45 (br s, 4H);
15 2,6 (t, 2H); 4,05 (s, 3H); 4,28 (t, 2H); 6,58 (s, 1H); 7,1 (t, 2H); 7,35 (d, 1H);
7,4 (s, 1H); 7,5 (t, 1H); 7,65 (s, 1H); 8,52 (s, 1H)

Análise elementar Encontrado C 65,3 H 5,9 N 12,6

$C_{24}H_{25}FN_4O_3$ 0,19 Metanol, 0,17H₂O Requer C 65,2 H 5,9 N 12,6%

Exemplo 248

20 Uma mistura de 4-cloro-6-metóxi-7-(3-piperidinopropóxi)-quinazolina (222 mg, 0,662 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 67) e 6-fluoro-5-hidroxiindol (120 mg, 0,794 mmol), (preparado como descrito para o material de partida no Exemplo 242), em DMF (3 ml) contendo carbonato de potássio (137 mg, 0,993 mmol) foi
25 aquecida a 95°C durante 3,5 horas. Depois de esfriar a mistura foi vertida em água e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram lavadas com água, salmoura, secadas (MgSO₄) e evaporadas. O resíduo foi triturado com éter, filtrado e secado sob vácuo para dar a 4-(6-fluoroindol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-piperidinopropóxi)-quinazolina (139 mg, 46%).

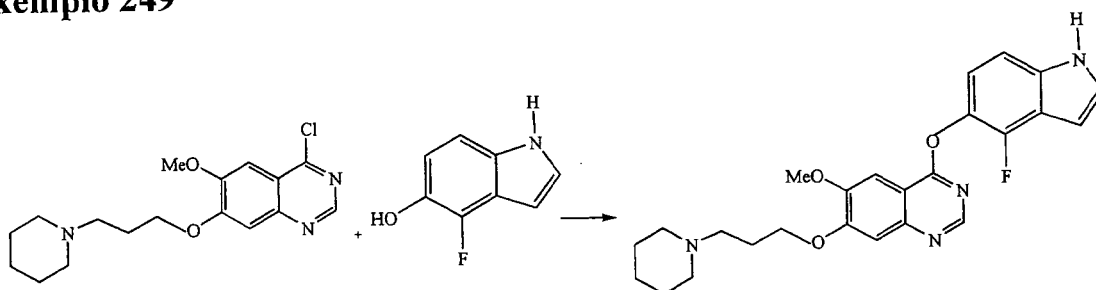
MS-ESI: 451 [MH]⁺

Espectro de ¹H RMN: (DMSOd₆) 1,35 - 1,45 (m, 2H); 1,45 - 1,6 (m, 4H); 2,0 (m, 2H); 2,35 (br s, 4H); 2,42 (t, 2H); 4,05 (s, 3H); 4,25 (t, 2H); 6,5 (s, 1H); 7,4 (d, 1H); 7,42 (s, 1H); 7,44 (t, 1H); 7,6 (d, 1H); 7,65 (s, 1H); 8,5 (s, 1H)

5 Análise elementar Encontrado C 65,9 H 6,2 N 12,3

C₂₅H₂₇FN₄O₃ 0,3 H₂O Requer C 65,9 H 6,1 N 12,3%

Exemplo 249



Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no Exemplo 244, a 4-cloro-6-metóxi-7-(3-piperidinopropóxi)quinazolina (407 mg, 1,21 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 67), a 4-fluoro-5-hidroxiindol (220 mg, 1,45 mmol) (preparado como descrito para o material de partida no Exemplo 242) e carbonato de potássio (251 mg, 1,82 mmol) em DMF (6 ml) foram aquecidos a 95°C por 90 minutos e purificados para dar a 4-(4-fluoroindol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-piperidinopropóxi)quinazolina (367 mg, 67%).

MS-ESI:451 [MH]⁺

Espectro de ¹H RMN: (DMSOd₆) 1,35 - 1,45 (m, 2H); 1,55 (m, 4H); 2,0 (m, 2H); 2,38 (br s, 4H); 2,45 (t, 2H); 4,02 (s, 3H); 4,25 (t, 2H); 6,55 (s, 1H); 7,12 (dd, 1H); 7,32 (d, 1H); 7,4 (s, 1H); 7,5 (s, 1H); 7,65 (s, 1H); 8,52 (s, 1H)

20 Análise elementar Encontrado C 66,0 H 6,2 N 12,4

C₂₅H₂₇FN₄O₃ 0,2 H₂O Requer C 66,1H 6,1 N 12,3%

Exemplo 250

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no Exemplo 248, a 4-cloro-6-metóxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)propóxi)-quinazolina (268 mg, 0,833 mmol), (preparada como descrito para o material de partida

no Exemplo 9), foi reagida com 6-fluoro-5-hidróxi-2-metilindol (165 mg, 1 mmol) em DMF (3,5 ml) contendo carbonato de potássio (173 mg, 1,25 mmol) para dar a 4-(6-fluoro-2-metilindol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)propóxi)quinazolina (215 mg, 57%).

5 MS-ESI: 451 [MH]⁺

Espectro de ¹H RMN: (DMSOd₆) 1,65 - 1,8 (br s, 4H); 2,02 (m, 2H); 2,4 (s, 3H); 2,48 (br s, 4H); 2,6 (t, 2H); 4,02 (s, 3H); 4,3 (t, 2H); 6,18 (s, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,4 (s, 1H); 7,45 (d, 1H); 7,6 (s, 1H); 8,5 (s, 1H)

Análise elementar Encontrado C 65,6 H 6,1 N 12,2

10 C₂₅H₂₇FN₄O₃ 0,4 H₂O Requer C 65,6 H 6,1 N 12,2%

O material de partida foi preparado como segue:

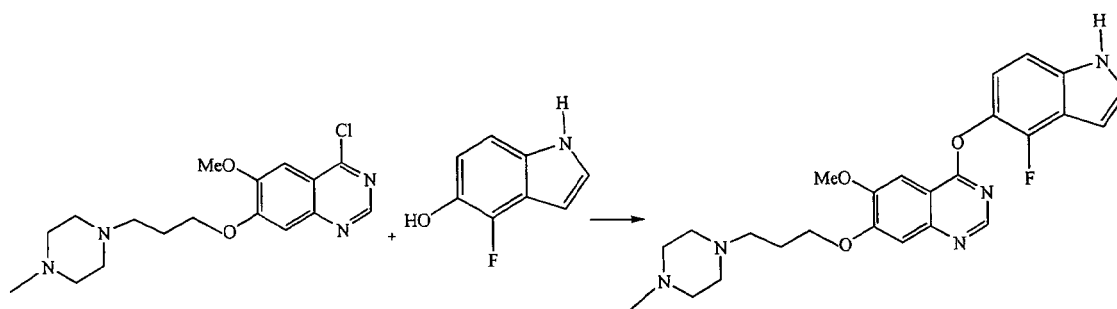
A uma solução de 6-fluoro-5-metóxi-2-metilindol (1,23 g, 6,86 mmoles), (preparado como descrito para o material de partida no Exemplo 237) em cloreto de metileno (15 ml) esfriada a -30°C foi adicionado
15 uma solução de tribrometo de boro (3,78 g, 15,1 mmol) em cloreto de metileno (2 ml). Depois de agitar por 90 minutos na temperatura ambiente, a mistura foi vertida em gelo e diluída com cloreto de metileno. O pH da camada aquosa foi ajustado a 6. A camada orgânica foi separada, lavada com água, salmoura, secada (MgSO₄) e evaporada. O resíduo foi purificado pela
20 cromatografia de coluna eluindo-se com acetato de etila/éter de petróleo (8/2) para dar 6-fluoro-5-hidróxi-2-metilindol (905 mg, 80%).

MS-ESI: 166 [MH]⁺

Espectro de ¹H RMN: (DMSOd₆) 2,3 (s, 3H); 5,95 (s, 1H); 6,9 (d, 1H); 7,0 (d, 1H); 8,85 (s, 1H); 10,6 (s, 1H)

25 Espectro de ¹³C RMN: (DMSOd₆) 13,3; 97,4 (d); 98,3; 105,5; 124,5; 128,8 (d); 135,6; 138,5 (d); 148,3 (d).

Exemplo 251



Uma mistura de 4-cloro-6-metóxi-7-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propóxi)quinazolina (232 mg, 0,662 mmol), (preparada como descrito para o material de partida nos Exemplos 176 ou 244) e 4-fluoro-5-hidroxiindol (120 mg, 0,794 mmol), (preparado como descrito para o material de partida no Exemplo 242), em DMF (3 ml) contendo carbonato de potássio (137 mg, 1 mmol) foi agitada a 95°C durante 3 horas. Depois de esfriar, o resíduo foi vertido em água (12 ml) e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, secada (MgSO₄) e evaporada. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna de fase reversa C₁₈ eluindo-se com metanol/ carbonato de amônio (2 g de carbonato de amônio/litro saturados com CO₂) (60/40 seguido por 70/30). As frações contendo o produto esperado foram combinadas e evaporadas. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila, secado (MgSO₄) e os voláteis foram removidos sob vácuo. O resíduo foi triturado com éter, filtrado e secado sob vácuo para dar a 4-(4-fluoroindol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-(4-metilpiperazin-1-il)-propóxi)quinazolina (130 mg, 42%).

MS-ESI: 466 [MH]⁺

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 2,3 - 2,4 (m, 2H); 2,97 (s, 3H); 3,2 - 4,1 (m, 8H); 3,5 (t, 2H); 4,07 (s, 3 H); 4,4 (t, 2H); 6,6 (d, 1H); 7,15 (t, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,5 (d, 1H); 7,6 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 8,95 (s, 1H)

Análise elementar Encontrado C 64,4 H 6,1 N 15,0

C₂₅H₂₈FN₅O₃ Requer C 64,5 H 6,1 N 15,0%

Exemplo 252

Uma mistura de 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(piperidin-4-ilmetóxi)quinazolina (600 mg, 1,43 mmol), (preparada como

descrito no Exemplo 70), 1-(2-cloroetil)-pirrolidina (292 mg, 1,72 mmol) em metanol (14 ml) contendo carbonato de sódio (262 mg, 4,3 mmol) e iodeto de potássio (48 mg, 0,29 mmol) foi aquecida a 50°C por 20 horas. Depois de esfriar, os voláteis foram removidos sob vácuo. O resíduo foi purificado pela
 5 HPLC de preparação em sílica reversa C₁₈ eluindo-se com metanol/carbonato de amônio aquoso (2 g de carbonato de amônio por litro, saturado com CO₂) (60/40 seguido por 70/30). As frações contendo o produto esperado foram combinadas e os voláteis foram removidos sob vácuo. O resíduo foi triturado com éter e o sólido foi filtrado, lavado com éter e secado sob vácuo para dar a
 10 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-piperidin-4-ilmetóxi)-quinazolina (102 mg, 20%).

MS-ESI:516 [MH]⁺

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 1,3 - 1,5 (m, 2H); 1,6 - 1,75 (m, 4H); 1,8 (d, 2H); 1,7 - 1,9 (m, 1H); 1,95 (t, 2H); 2,45 (s, 3H); 2,4 - 2,5 (m, 5H); 2,95 (d, 2H); 3,35 (d, 2H); 4,0 (s, 3H); 4,1 (d, 2H); 6,18 (s, 1H); 6,9 (d, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,38 (s, 1H); 7,6 (s, 1H); 8,5 (s, 1H); 11,05 (s, 1H)
 15

Análise elementar Encontrado C 68,6 H 7,2 N 13,3

C₃₀H₃₁N₅O₃ 0,5 H₂O Requer C 68,7 H 7,3 N 13,4%

Exemplo 253

20 Uma mistura de 4-cloro-6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)-quinazolina (110 mg, 0,325 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 1) e 6-fluoro-5-hidroxiindol (59 mg, 0,39 mmol), (preparado como descrito para o material de partida no Exemplo 242), em DMF (1,8 ml) contendo carbonato de potássio (67 mg, 0,487 mmol) foi
 25 aquecida a 90°C durante 2 horas. Depois de esfriar, água foi adicionada. O sólido foi separado e triturado com metanol. Água foi adicionada e o sólido foi filtrado, lavado com água e secado sob vácuo para dar a 4-(6-fluoroindol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-morfolino-propóxi)quinazolina (55 mg, 41%).

MS-ESI:453 [MH]⁺

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,95 - 2,05 (m, 2H); 2,45 (br s, 4H); 2,5 (t, 2H); 3,62 (t, 4H); 4,02 (s, 3H); 4,3 (t, 2H); 6,5 (s, 1H); 7,4 (d, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,47 (t, 1H); 7,58 (d, 1H); 7,62 (s, 1H); 8,5 (s, 1H)

Análise elementar Encontrado C 61,6 H 5,5 N 11,9

5 $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_4 \cdot 0,8 \text{H}_2\text{O}$ Requer C 61,7 H 5,7 N 12,0%

Exemplo 254

A uma solução de 7-hidróxi-4-(indol-5-ilóxi)-6-metilóxi-quinazolina (183 mg, 0,6 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 107), trifenilfosfina (235 mg, 0,89 mmol) e 4-(2-hidroxietil)morfolina (93 mg, 0,72 mmol) em cloreto de metileno (4 ml) esfriada a 10°C foi adicionado azodicarboxilato de dietila (140 μl , 0,89 mmol). Depois de agitar na temperatura ambiente durante 3 horas, a mistura foi deixada durante a noite a 5°C. A mistura foi vertida em uma coluna de sílica e eluída com cloreto de metileno seguida por metanol/cloreto de metileno (2/98) seguida por amônia 3 N metanol/cloreto de metileno (2/98). As frações contendo os produtos esperados foram combinadas e evaporadas para dar a 4-(indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(2-morfolinoetóxi)quinazolina (137 mg, 55%).

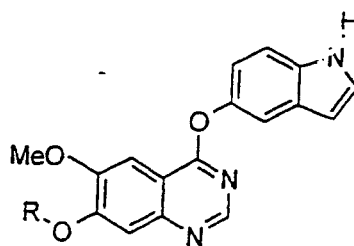
MS-ESI:421 $[\text{MH}]^+$

20 Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6 , CF_3COOD) 3,30 (t, 2H); 3,65 (d, 2H); 3,7 - 3,8 (m, 4H); 4,05 (d, 2H); 4,1 (s, 3H); 4,7 (t, 2H); 6,5 (s, 1H); 7,05 (dd, 1H); 7,4 - 7,6 (m, 3H); 7,65 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 9,0 (s, 1H)

Exemplos de 255 a 257

25 Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no Exemplo 254, a 7-hidróxi-4-(indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina (183 mg, 0,6 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 107), foi usada para preparar os compostos na Tabela XVIII.

TABELA XVIII



Exemplo Número	Peso (mg)	% Rend.	MS-ESI [MH] ⁺	R	Nota
255	123	51	405		a
256	124	48	434		b
257	165	62	448		c

a) A 7-hidróxi-4-(indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina (183 mg, 0,6 mmol) foi reagida com 1-(2-hidroxietyl)pirrolidina (82 mg) para dar a 4-(indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(2-(pirrolidin-1-il)etóxi)quinazolina.

5 Espectro de ¹H RMN: (DMSOd₆) 1,72 (br s, 4H); 2,6 (br s, 4H); 2,9 (t, 2H); 4,0 (s, 3H); 4,3 (t, 2H); 6,48 (s, 1H); 7,0 (dd, 1H); 7,4 - 7,5 (m, 3H); 7,6 (s, 1H); 8,5 (s, 1H); 11,3 (br s, 1H)

b) A 7-hidróxi-4-(indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina (183 mg, 0,6 mmol) foi reagida com 4-(2-hidroxietyl)-1-metilpiperazina (103 mg) para dar a 4-(indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi)-quinazolina.

10 Espectro de ¹H RMN: (DMSOd₆, CF₃COOD) 2,5 (s, 3H); 3,35 (t, 2H); 3,65

(d, 2H); 3,7 - 3,8 (m, 4H); 4,05 (d, 2H); 4,1 (s, 3H); 4,7 (t, 2H); 7,05 (dd, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,5 - 7,6 (m, 2H) 7,65 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 9,0 (s, 1H)

O material de partida foi preparado como segue:

2-Bromoetanol (2,36 g, 19 mmoles) foi adicionado às gotas a
 5 uma mistura de 1-metilpiperazina (1,26 g, 13 mmoles) e carbonato de
 potássio (5,0 g, 36 mmoles) em etanol absoluto (150 ml) e a mistura aquecida
 ao refluxo por 18 horas. A mistura foi deixada esfriar e os precipitados foram
 removidos por filtração e os solventes voláteis foram removidos por
 evaporação. O resíduo foi tratado com acetona/cloreto de metileno, os
 10 insolúveis foram removidos por filtração e o solvente foi removido do
 filtrado por evaporação para dar a 4-(2-hidroxietil)-1-metilpiperazina (870
 mg, 48%) como um óleo marrom claro.

Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 2,18 (s, 3H); 2,3 - 2,7 (br m, 8H); 2,56 (t, 2H);
 3,61 (t, 2H)

15 MS - ESI: 145 $[\text{MH}]^+$

c) A 7-hidróxi-4-(indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina (183 mg,
 0,6 mmol) foi reagida com a 1-(3-hidroxipropil)-4-metilpiperazina (113 mg),
 (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 133), para
 dar a 4-(indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-(4-metilpiperazin-1il)-
 20 propóxi)quinazolina.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,15 (s, 3H); 2,3 - 2,4 (br s, 4H); 2,5 - 2,6
 (m, 4H); 2,8 (t, 2H); 4,0 (s, 3H); 4,35 (t, 2H); 6,45 (s, 1H); 7,0 (dd, 1H); 7,4 -
 7,5 (m, 4H); 7,62 (s, 1H); 8,5 (s, 1H)

Exemplo 258

25 Uma solução de (2R)-7-(2-acetóxi-3-(pirrolidin-1-il)-
 propóxi)-4-(4-fluoro-2-metilindol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina (570 mg,
 1,12 mmol) em metanol saturado com amônia (7 ml) foi agitada durante a
 noite na temperatura ambiente. Os voláteis foram removidos sob vácuo e o
 resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna eluindo-se com cloreto de

metileno/metanol contendo amônia (aproximadamente 3 N) para dar a (2R)-7-(2-hidróxi-3-(pirrolidin-1-il)propóxi)-4-(4-fluoro-2-metilindol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina (390 mg; 75%).

MS-ESI: 467 [MH]⁺ Espectro de ¹H RMN: (DMSOd₆, CF₃COOD) 1,85 - 2,0 (m, 2H); 2,0 - 2,15 (m, 2H); 2,42 (s, 3H); 3,15 (m, 2H); 3,4 (d, 2H); 3,65 (m, 2H); 4,1 (s, 3H); 4,32 (d, 2H); 4,4 (m, 1H); 7,05 (dd, 1H); 7,22 (d, 1H); 7,6 (s, 1H); 7,85 (s, 1H); 9,02 (s, 1H)

O material de partida foi preparado como segue:

Uma suspensão de 7-hidróxi-6-metóxi-3-((pivaloilóxi)-metil)-3,4-diidroquinazolin-4-ona (1,2 g, 3,91 mmoles), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 12) e tosilato de 2-(R)-(-)-glicidila (1,25 g, 5,47 mmoles) em DMF (10 ml) contendo carbonato de potássio (1,61 g, 11,7 mmoles) foi agitada a 60°C durante 4 horas. Depois de esfriar, a mistura foi filtrada e o sólido foi lavado com DMA. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi dividido entre acetato de etila e amônia aquosa. A camada orgânica foi separada, lavada com água, salmoura, secada (MgSO₄) e evaporada. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna eluindo-se com acetato de etila. As frações contendo o produto esperado foram combinadas e evaporadas para dar (2R)-7-(oxiran-2-ilmetóxi)-6-metóxi-3-((pivaloilóxi)metil)-3,4-diidro-quinazolin-4-ona (1,21 g, 85%).

MS-ESI: 363 [MH]⁺

Espectro de ¹H RMN: (DMSOd₆) 1,12 (s, 9H); 2,75 (m, 1H); 2,9 (t, 1H); 3,4 (m, 1H); 3,93 (s, 3 H); 4,0 (dd, 1H); 4,52 (dd, 1H); 5,9 (s, 2H) - 7,2 (s, 1H); 7,52 (s, 1H); 8,35 (s, 1H)

Uma solução de (2R)-7-(oxiran-2-ilmetóxi)-6-metóxi-3-((pivaloilóxi)metil)-3,4-diidroquinazolin-4-ona (1,1 g, 3 mmoles) e pirrolidina (216 mg, 3 mmoles) em triclorometano (15 ml) foi submetida ao refluxo por 11 horas. Os voláteis foram removidos sob vácuo e o resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna eluindo-se com cloreto de

metileno/metanol (85/15 seguido por 70/30) para dar a (2R)-7-(2-hidróxi-3-(pirrolidin-1-il)propóxi)-6-metóxi-3-((pivaloiloximetil)-3,4-diidroquinazolin-4-ona (1,18 g, 90%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,15 (s, 9H); 1,7 (br s, 4H); 2,48 (m, 1H);
 5 2,5 (br s, 4H); 2,65 (dd, 1H); 3,9 (s, 3H); 4,0 (br s, 1H); 4,05 (dd, 1H); 4,18 (dd, 1H); 4,95 (br s, 1H); 5,9 (s, 2H); 7,2 (s, 1H); 7,5 (s, 1H); 8,3 5 (s, 1H)

Uma solução de (2R)-7-(2-hidróxi-3-(pirrolidin-1-il)-propóxi)-6-metóxi-3-((pivaloiloximetil)-3,4-diidroquinazolin-4-ona (778 mg, 1,8 mmol) em metanol saturado com amônia (20 ml) foi agitada durante 24
 10 horas na temperatura ambiente. Os voláteis foram removidos sob vácuo. O resíduo foi triturado com éter e o resíduo foi filtrado, lavado com éter e secado sob vácuo para dar a (2R)-7-(2-hidróxi-3-(pirrolidin-1-il)propóxi)-6-metóxi-3,4-diidroquinazolin-4-ona (800 mg, quant.).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6 , CF_3COOD) 1,92 (m, 2H); 2,05 (m, 2H);
 15 3,15 (m, 2H); 3,35 (d, 2H); 3,62 (m, 2H); 3,98 (s, 3H); 4,18 (d, 2H); 4,32 (m, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,6 (s, 1H); 9,2 (s, 1H)

Uma mistura de (2R)-7-(2-hidróxi-3-(pirrolidin-1-il)-propóxi)-6-metóxi-3,4-diidroquinazolin-4-ona (803 mg, 2,51 mmoles) em anidrido acético (1,2 ml, 12,5 mmoles) foi agitada na temperatura ambiente durante 1
 20 hora. Água (360 μl , 20 mmoles) foi adicionada e a agitação foi continuada por 90 minutos. A mistura foi dividida entre hidrogeno carbonato de sódio aquoso e cloreto de metileno. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, secada (MgSO_4) e evaporada. O resíduo foi triturado com éter, filtrado e secado sob vácuo para dar a (2R)-7-(2-acetóxi-3-(pirrolidin-1-il)propóxi)-6-metóxi-3,4-diidroquinazolin-4-ona (595 mg, 65%).
 25

MS-ESI: 362 $[\text{MH}]^+$

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6 ,) 1,7 (br s, 4H); 2,05 (s, 3H); 2,5 (br s, 4H);
 2,72 (m, 2H); 3,9 (s, 3 H); 4,3 (m, 2H); 5,25 (m, 1H); 7,2 (s, 1H); 7,45 (s, 1H); 8,0 (s, 1H)

Uma solução de (2R)-7-(2-acetóxi-3-(pirrolidin-1-il)-propóxi)-6-metóxi-3,4-diidroquinazolin-4-ona (556 mg, 1,54 mmol) em cloreto de tionila (6 ml) contendo DMF (3 gotas) foi aquecida a 80°C durante 4 horas. Os voláteis foram removidos sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em cloreto de metileno e a camada orgânica foi lavada com hidrogeno carbonato de sódio aquoso, salmoura, secada (MgSO₄) e evaporada para dar a (2R)-7-(2-acetóxi-3-(pirrolidin-1-il)propóxi)-4-cloro-6-metoxiquinazolina (530 mg, 90%).

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 1,7 (br s, 4H); 2,05 (s, 3H); 2,55 (br s, 4H); 2,75 (br s, 2H); 4,02 (s, 3H); 4,35 - 4,5 (m, 2H); 5,3 (m, 1H); 7,4 (s, 1H); 7,5 (s, 1H); 7,9 (s, 1H)

Uma suspensão de (2R)-7-(2-acetóxi-3-(pirrolidin-1-il)propóxi)-4-cloro-6-metoxiquinazolina (530 mg, 1,4 mmol) e 4-fluoro-5-hidróxi-2-metilindol (277 mg, 1,68 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 237), em DMF (8 ml) contendo carbonato de potássio (290 mg, 2,1 mmoles) foi agitada a 90°C durante 2 horas. Depois de esfriar, os voláteis foram removidos sob vácuo e o resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna eluindo-se com cloreto de metileno/metanol (95/5) para dar a (2R)-7-(2-acetóxi-3-(pirrolidin-1-il)propóxi)-4-(4-fluoro-2-metilindol-5-ilóxi)-6-metóxi-quinazolina (580 mg, 81%).

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 1,7 (br s, 4H); 2,05 (s, 3H); 2,4 (s, 3H); 2,52 (br s, 4H); 2,65 - 2,82 (m, 2H); 4,0 (s, 3H); 4,4 (m, 2H); 5,3 (m, 1H); 6,25 (s, 1H); 7,0 (dd, 1H); 7,18 (d, 1H); 7,48 (s, 1H); 7,62 (s, 1H); 8,5 (s, 1H)

Exemplo 259

Uma solução de 4-cloro-6-metóxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)-propóxi)quinazolina (61 mg, 0,19 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 9) e 5-aminoindol (30 mg, 0,23 mmol) em isopropanol (2 ml) contendo cloreto de hidrogênio 6,2 N em isopropanol (33 µl) foi aquecida a 80°C por 6 horas. Depois de esfriar, o precipitado foi

μl) foi aquecida a 80°C por 6 horas. Depois de esfriar, o precipitado foi filtrado, lavado com éter e secado sob vácuo para dar a cloridrato de 4-(indol-5-ilamino)-6-metóxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)propóxi)-quinazolina (80 mg, 72%).

5 MS - ESI: 418 [MH]⁺

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 1,9 (m, 2H); 2,05 (m, 2H); 2,3 (m, 2H); 3,1 (m, 2H); 3,4 (t, 2H); 3,65 (m, 2H); 4,05 (s, 3H); 4,35 (t, 2H); 6,5 (s, 0,5H, parcialmente trocado); 7,3 (d, 1H); 7,4 (s, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,8 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 8,8 (s, 1H)

10 Exemplos de 260 a 265

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no Exemplo 259, 5-aminoindol (30 mg, 0,23 mmol) foi usado na síntese dos compostos descritos na Tabela XIX.

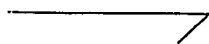
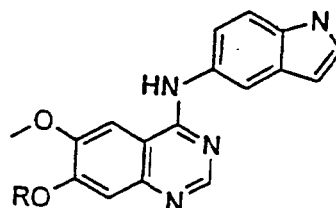


TABELA XIX



Exemplo Número	Peso (mg)	Rend. (%)	MS-ESI [MH] ⁺	Nota	R
260	101	76	510	a	
261	92	83	418	b	
262	92	80	434	c	
263	84	80	427	d	
264	78	79	401	e	
265	72	70	416	f	

a) 4-cloro-6-metóxi-7-((1-(2-metilsulfoniletil)piperidin-4-il)metóxi)-quinazolina (78 mg), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 12), foi reagido com 5-aminoindol para dar o cloridreto de 4-(indol-5-ilamino)-6-metóxi-7-((1-(2-metilsulfoniletil)-piperidin-4-il)-metóxi)quinazolina.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,65 - 1,8 (m, 2H); 2,05 (d, 2H); 2,2 (br s, 1H); 3,1 (br s, 2H); 3,2 (s, 3H); 3,5 (brs, 2H); 3,6 (d, 2H); 3,8 (m, 2H); 4,05 (s, 3H); 4,1 (d, 2H); 6,5 (s, 1H); 7,3 (d, 1H); 7,42 (m, 2H); 7,5 (d, 1H); 7,8 (s, 1H); 8,4 (s, 1H); 8,7 (s, 1H); 11,15 (br s, 1H); 11,32 (s, 1H); 11,5 (s, 1H).

5 b) 4-Cloro-6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)metóxi)quinazolina (61 mg), (preparado como descrito para o material de partida no Exemplo 10), foi reagido com 5-aminoindol para dar a cloridreto de 4-(indol-5-ilamino)-6-metóxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)metóxi)quinazolina.

10 Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,6 - 1,8 (m, 2H); 2,02 (d, 2H); 2,15 (br s, 1H); 2,75 (s, 3H); 3,0 (br s, 2H); 3,45 (d, 2H); 4,02 (s, 3H); 4,1 (d, 2H); 6,5 (s, 1H); 7,3 (d, 1H); 7,4 (m, 2H); 7,5 (d, 1H); 7,8 (s, 1H); 8,3 (s, 1H); 8,7 (s, 1H); 10,4 (br s, 1H); 11,3 (s, 1H)

A presença de uma segunda forma do anel de piperidina (devido aos efeitos de protonação) é detectável no Espectro de RMN como um dublete a 4,3 ppm (aproximadamente 20% de composto precursor).

c) A 4-cloro-6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)quinazolina (64 mg), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 1), foi reagida com 5-aminoindol para dar o cloridreto de 4-(indol-5-ilamino)-6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)quinazolina.

Espectro de ^1H RMN (DMSO-d_6 ; CF_3COOD): 2,35 (m, 2H); 3,15 (t, 2H); 3,3 (t, 2H); 3,57 (d, 2H); 3,8 (m, 2H); 4,02 (d, 2H); 4,03 (s, 3 H); 4,3 (t, 2H); 6,5 (d, 1H); 7,3 (dd, 1H); 7,4 (s, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,52 (d, 1H); 7,8 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 8,78 (s, 1H)

25 d) A 4-cloro-6-metóxi-7-(3-metilsulfonilpropóxi)quinazolina (62 mg), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 50), foi reagida com 5-aminoindol na presença de cloreto de hidrogênio 6,2 N em isopropanol (4 µl) para dar o cloridreto de 4-(indol-5-ilamino)-6-metóxi-7-(3-metilsulfonilpropóxi)quinazolina.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6 , CF_3COOD) 2,2 - 2,4 (m, 2H); 3,07 (s, 3H); 3,35 (t, 2H); 4,05 (s, 3H); 4,35 (t, 2H); 6,5 (d, 0,5 H, parcialmente trocado); 7,2 - 7,35 (m, 2H); 7,45 (s, 1H); 7,5 (d, 1H); 7,8 (s, 1H); 8,2 (s, 1H); 8,75 (s, 1H)

5 e) A 4-cloro-7-(2-(imidazol-1-il)etóxi)-6-metoxiquinazolina (58 mg) foi reagida com 5-aminoindol na presença de cloreto de hidrogênio 6,2 N em isopropanol (4 μl) para dar o cloridreto de 4-(indol-5-ilamino)-7-(2-(imidazol-1-il)etóxi)-6-metoxiquinazolina.

10 Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6 , CF_3COOD) 4,03 (s, 3H); 4,65 (t, 2H); 4,8 (t, 2H); 6,5 (d, 1H, parcialmente trocado); 7,30 (d, 1H); 7,4 (s, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,52 (d, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,8 (s, 1H); 7,9 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 8,75 (s, 1H); 9,25 (s, 1H)

O material de partida foi preparado como segue:

15 Azodicarboxilato de dietila (435 mg, 2,5 mmoles) foi adicionado às gotas a uma suspensão de 7-hidróxi-6-metóxi-3-((pivaloilóxi)metil)-3,4-diidroquinazolin-4-ona (612 mg, 2 mmoles), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 12), 2-(imidazol-1-il)etanol (280 mg, 2,5 mmoles), (J. Med. Chem. 1993, 25 4052 a 4060) e trifenilfosfina (655 mg, 2,5 mmoles) em cloreto de metileno (10 ml) a

20 5°C. A mistura foi agitada durante 10 minutos a 5°C e depois 1 hora na temperatura ambiente. A mistura foi vertida diretamente em uma coluna de sílica e eluída com cloreto de metileno/metanol (95/5) para dar a 7-(2-(imidazol-1-il)etóxi)-6-metóxi-3-((pivaloilóxi)metil)-3,4-diidroquinazolin-4-ona (640 mg, 80%).

25 Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 1,19 (s, 9H); 3,98 (s, 3H); 4,34 (m, 2H); 4,45 (m, 2H); 5,94 (s, 2H); 7,02 (s, 1H); 7,07 (s, 1H); 7,11 (s, 1H); 7,64 (s, 1H); 7,67 (s, 1H); 8,17 (s, 1H)

MS - ESI 423 $[\text{MNa}]^+$

Análise elementar: Encontrado C 58,3 H 6,4 N 13,9

$C_{20}H_{24}N_4O_5 \cdot 0,7H_2O$ Requer C 58,2 H 6,2 N 13,6%

Uma solução de 7-(2-(imidazol-1-il)etóxi)-6-metóxi-3-
((pivaloilóxi)metil)-3,4-diidroquinazolin-4-ona (640 mg, 1,6 mmol) em
amônia metanólica saturada (10 ml) foi agitada durante 15 horas na
5 temperatura ambiente. Os voláteis foram removidos por evaporação, o sólido
foi triturado com éter, coletado por filtração e secado sob vácuo para dar a 7-
(2-(imidazol-1-il)etóxi)-6-metóxi-3,4-diidroquinazolin-4-ona (412 mg, 90%).
Espectro de ^1H RMN: (DMSO- d_6) 3,89 (s, 3H); 4,4 - 4,5 (m, 4H); 6,9 (s, 1H);
7,16 (s, 1H); 7,28 (s, 1H); 7,47 (s, 1H); 7,7 (s, 1H); 7,99 (s, 1H)

10 MS - ESI 287 $[MH]^+$

Análise elementar: Encontrado C 57,8 H 5,2 N 19,3

$C_{14}H_{14}N_4O_3 \cdot 0,3H_2O$ Requer C 57,7 H 5,1 N 19,2%

Uma mistura de 7-(2-(imidazol-1-il)etóxi)-6-metóxi-3,4-
diidroquinazolin-4-ona (412 mg, 1,44 mmol), cloreto de tionila (5 ml) e DMF
15 (0,2 ml) foi aquecida ao refluxo por 1 hora. A mistura foi diluída com tolueno
e os voláteis foram removidos por evaporação. O resíduo foi colocado em
suspensão em cloreto de metileno, esfriado a 0°C e solução aquosa de
hidrogeno carbonato de sódio foi adicionada. O precipitado resultante foi
coletado por filtração e secado sob vácuo para dar a 4-cloro-7-(2-(imidazol-1-
20 il)etóxi)-6-metoxiquinazolina (258 mg, 59%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO- d_6) 4,01 (s, 3H); 4,47 (m, 2H); 4,53 (m, 2H);
6,89 (s, 1H); 7,27 (s, 1H); 7,41 (s, 1H); 7,49 (s, 1H); 7,70 (s, 1H); 8,88 (s,
1H)

MS - ESI: 327 $[MNa]^+$

25 f) A 4-cloro-6-metóxi-7-(3-(1H-1,2,4-triazol-1-
il)propóxi)quinazolina (61 mg) foi reagida com 5-aminoindol em na presença
de cloreto de hidrogênio 6,2 N em isopropanol (4 μ l) para dar o cloridreto de
4-(indol-5-ilamino)-6-metóxi-7-(3-(1H-1,2,4-triazol-1-
il)propóxi)quinazolina. Espectro de ^1H RMN: (DMSO- d_6 , CF_3COOD) 2,5 (m,

2H); 4,0 (s, 3H); 4,3 (t, 2H); 4,6 (t, 2H); 6,52 (d, 0,5H parcialmente trocado); 7,3 (s, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,8 (s, 1H); 8,16 (s, 1H); 8,66 (s, 1H); 8,77 (s, 1H); 9,43 (s, 1H)

Exemplo 266

5 Uma mistura de 4-cloro-6-metóxi-7-(3-piperidinopropóxi)quinazolina (144 mg, 0,43 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 67), carbonato de potássio (91 mg, 0,66 mmol) e 3-fluoro-7-hidroxiquinolina (77 mg, 0,47 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 157), em
10 DMF (3 ml) foi agitada a 100°C durante 2 horas e depois deixada esfriar até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi evaporada à securo e o resíduo submetido à cromatografia em sílica eluindo-se com metanol/diclorometano/amônia aquosa (0,880) (5/100/1). As frações relevantes foram combinadas e evaporadas à securo para dar a 4-(3-fluoro-
15 quinolin-7-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-piperidinopropóxi)-quinazolina (87 mg, 44%).

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 1,37 (m, 2H); 1,49 (m, 4H); 1,96 (m, 2H); 2,34 (m, 4H); 2,43 (t, 2H); 4,00 (s, 3H); 4,23 (t, 2H); 7,38 (s, 1H); 7,62 (s, 1H); 7,69 (dd, 1H); 8,00 (d, 1H); 8,12 (d, 1H); 8,34 (dd, 1H); 8,54 (s, 1H);
20 8,98 (d, 1H)

MS (ESI): 463 (MH)⁺

Exemplo 267

Uma mistura de 4-cloro-6-metóxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)-propóxi)quinazolina (218 mg, 0,68 mmol), (preparada como descrito para o
25 material de partida no Exemplo 9), carbonato de potássio (138 mg, 1,13 mmol) e 3-fluoro-7-hidroxiquinolina (117 mg, 0,72 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 157), em DMF (4,5 ml) foi agitada a 100°C durante 4 horas e depois deixada esfriar até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi evaporada à securo e o resíduo extraído em

diclorometano, lavado com água, salmoura e secado (MgSO_4). As frações orgânicas foram evaporadas à secura e o resíduo recristalizado a partir de acetonitrila para dar a 4-(3-fluoro-quinolin-7-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)propóxi)-quinazolina (86 mg, 28%).

- 5 Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,90 (m, 2H); 2,00 (m, 2H); 2,27 (m, 2H); 3,02 (m, 2H); 3,32 (m, 2H); 3,59 (m, 2H); 4,00 (s, 3H); 4,33 (t, 2H); 7,43 (s, 1H); 7,62 (s, 1H); 7,70 (dd, 1H); 7,99 (d, 1H); 8,11 (d, 1H); 8,35 (dd, 1H); 8,54 (s, 1H); 8,97 (d, 1H)
MS (ESI): 449 (MH)⁺

10 Exemplo 268

- Uma mistura de 7-hidróxi-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (280 mg, 0,87 mmol), (preparado como descrito no Exemplo 49), carbonato de potássio (370 mg, 2,68 mmoles) e sulfonato de 4-(1-metil-2-oxopiperidin-4-il)metil-4-tolueno (260 mg, 0,87 mmol) em DMF
15 (8 ml) foi agitada a 95°C durante 4 horas e deixada esfriar até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com acetona, filtrada e o filtrado evaporado a vácuo para dar um resíduo que foi purificado pela cromatografia de coluna eluindo-se com diclorometano/metanol/0,88 amônia (100/8/1). As frações relevantes foram combinadas e evaporadas a vácuo para dar um óleo
20 que cristalizou na trituração com éter dietílico para dar a 6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(1-metil-2-oxopiperidin-4-ilmetóxi)quinazolina (66 mg, 17%).

p. f. 250 a 251°C

- Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,66 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 2,40 (s, 3H),
25 2,50 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 3,34 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 4,12 (d, 2H), 6,12 (s, 1H), 6,86 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,48 (s, 1H) e 10,98 (br s, 1H).

MS (ESI): 447 (MH)⁺

Análise elementar

Encontrado C 66,8 1-1 5,9 N12,4

$C_{25}H_{26}N_4O_4 \cdot 0,2 H_2O$ Requer C 66,7 H 5,9 N 12,5%

O material de partida foi preparado como segue:

Uma solução de 4-hidroximetil-1-metil-2-piperidona (120 mg, 0,84 mmol), (Yakugaku Zasshi 88, (5), 573 a 582, (1968)), em diclorometano
 5 foi tratada com trietilamina (187 mg, 1,85 mmol) seguida por cloreto de p-toluenossulfonila (176 mg, 0,92 mmol) e a mistura agitada na temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi diluída com diclorometano e lavada sucessivamente com hidrogeno carbonato de sódio aquoso, água e salmoura. A solução de diclorometano foi secada em sulfato de magnésio,
 10 filtrada e o filtrado evaporado a vácuo para dar um resíduo oleoso escuro. Este foi lavado diversas vezes com éter dietílico para remover o produto das impurezas insolúveis, as lavagens combinadas e evaporadas a vácuo para dar o 4-(1-metil-2-oxopiperidin-4-il)metil-4-tolueno sulfonato como um óleo marrom claro (130 mg, 52%). Este foi usado sem outra purificação.

15 MS (ESI): 298 (MH)⁺ e impurezas

Exemplo 269

Uma mistura de (2R)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(oxiran-2-ilmetóxi)quinazolina (300 mg, 0,79 mmol) e 1-metilpiperazina (0,26 ml, 2,38 mmoles) em DMF (10 ml) foi agitada a 70°C durante 24 horas
 20 e deixada esfriar até a temperatura ambiente.

Os solventes foram removidos a vácuo e o resíduo purificado pela cromatografia em coluna de sílica, eluição de gradiente (diclorometano, 5% metanol/95% diclorometano, diclorometano/ metanol/0,88 amônia (100/8/1) e evaporada a vácuo para dar a (2R)-7-(2-hidróxi-3-(4-metilpiperazin-1-il)propóxi)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina
 25 (344 mg, 91%).

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 2,10 (s, 3H), 2,4 (m, 13H), 3,98 (s, 3H), 4,06 (m, 3H), 4,90 (br s, 1H), 6,12 (s, 1H), 6,85 (dd, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 8,42 (s, 1H) e 10,98 (br s, 1H)

MS (ESI): 478 (MH)⁺

Análise elementar: Encontrado C 61,3 H 6,3 N 13,8

C₂₆H₃₀N₄O₄ 0,2H₂O, 0,5 diclorometano Requer C 61,9 H 6,2N 13,4%

O material de partida foi preparado como segue:

5 Uma mistura de 7-hidróxi-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (300 mg, 0,93 mmol), (preparado como descrito no Exemplo 49), carbonato de potássio (385 mg, 2,79 mmoles) e tosilato de (2R)-(-)-glicidila (426 mg, 2,79 mmoles) em DMF (15 ml) foi agitada a 60°C durante 2 horas e deixada esfriar até a temperatura ambiente. A mistura de
10 reação foi filtrada e o filtrado evaporado a vácuo. O resíduo foi dissolvido em diclorometano e lavado com solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio. A camada orgânica foi depois secada (MgSO₄), filtrada e o solvente removido a vácuo para dar um sólido amarelo. Este foi triturado com éter, separado por filtração e secado para dar a (2R)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(oxiran-2-ilmetóxi)-quinazolina como um sólido amarelo (185 mg,
15 53%).

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 2,40 (s, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 4,05 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 6,85 (dd, 1H), 7,30 (m, 2H) 7,40 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,45 (s, 1H) e 10,98 (s, 1H)

20 MS (ESI): 378 (MH)⁺

Exemplo 270

Uma mistura de (2R)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(oxiran-2-ilmetóxi)quinazolina (300 mg, 0,79 mmol), (preparado como descrito para o material de partida no Exemplo 269) e dietilamina (0,25 ml,
25 2,38 mmoles) em DMF (10 ml) foi agitada a 70°C durante 24 horas e deixada esfriar até a temperatura ambiente. Os solventes foram removidos a vácuo e o resíduo purificado por cromatografia em coluna de sílica, eluição de gradiente (diclorometano, 5% metanol/95% diclorometano, diclorometano/metanol/0,88 amônia (100/8/1)) para dar a (2R)-7-(3-(N,N-dietilamino)-2-

hidroxipropóxi)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (288 mg, 81%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO- d_6) 0,95 (t, 6H), 2,10 (s, 3H), 2,4 (m, 6H), 3,98 (s, 3H), 4,14 (m, 3H), 4,84 (br s, 1H), 6,12 (s, 1H), 6,85 (dd, 1H), 7,3
5 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 8,42 (s, 1H) e 10,98 (br s, 1H)

MS (ESI): 448 (MH) $^+$

Análise elementar: Encontrado C 64,3 H 6,6 N 12,0

C₂₅H₃₀N₄O₄ 0,4 diclorometano Requer C 64,0 H 6,4 N 11,6%

Exemplo 271

10 Uma mistura de 7-benzilóxi-6-metóxi-4-(3-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (7,76 g, 18,9 mmoles), formiato de amônio (17,82 g, 282 mmoles) e paládio a 10% em carvão vegetal (800 mg) em DMF (350 ml) foi agitada na temperatura ambiente durante 1 hora. O catalisador foi separado por filtração através de celite e a torta lavada com DMF. O solvente foi
15 removido a vácuo e o resíduo agitado com uma solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio durante 2 horas. A suspensão foi depois filtrada, lavada com água e secada para dar a 7-hidróxi-6-metóxi-4-(3-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (5,49 g, 91%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO- d_6) 2,20 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 6,98 (dd, 1H),
20 7,18 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 8,40 (s, 1H) e 10,82 (br s, 1H)

MS (ESI): 322 (MH) $^+$

O material de partida foi preparado como segue:

25 Uma mistura de 7-benzilóxi-4-cloro-6-metoxiquinazolina (7,859 g, 26,1 mmoles), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 1), carbonato de potássio (18,03 g, 130 mmol) e 5-hidróxi-3-metilindol (5,00 g, 34,0 mmoles), (Journal of Organic Chemistry 1993, 58, 3757), em DMA (600 ml) foi agitada a 75°C durante 2 horas e deixada esfriar até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado

evaporado a vácuo. O sólido bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica eluindo-se com 2,5% metanol/97,5% diclorometano para dar a 7-benzilóxi-6-metóxi-4-(3-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (7,791 g, 73%).

Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 2,30 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 5,36 (s, 2H), 7,04 (m, 2H), 7,43 (m, 8H), 7,62 (s, 1H), 8,02 (s, 1H) e 8,60 (s, 1H)

MS (ESI): 412 (MH^+)

Exemplo 272

Uma mistura de 7-hidróxi-6-metóxi-4-(3-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (800 mg, 2,49 mmoles), (preparada como descrito no Exemplo 271), carbonato de potássio (687 mg, 4,98 mmoles) e 1-cloro-3-morfolinopropano (448 mg, 2,74 mmoles), (preparado como descrito para o material de partida no Exemplo 1), em DMF (20 ml) foi agitada a 80°C durante 2 horas e deixada esfriar até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado evaporado a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica, eluição de gradiente (diclorometano, 5% metanol/95% diclorometano, metanol/ diclorometano/ amônia 0,880 aquosa saturada (100/8/1)) e o produto foi recristalizado a partir de etanol para dar a 6-metóxi-4-(3-metilindol-5-ilóxi)-7-(3-morfolinopropóxi)quinazolina (570 mg, 51%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,98 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,40 (t, 4H), 2,50 (m, 2H), 3,60 (t, 4H), 3,98 (s, 3H), 4,20 (t, 2H), 6,98 (dd, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 8,45 (s, 1H) e 10,82 (br s, 1H)

MS (ESI): 449 (MH^+)

Análise elementar: Encontrado C 64,2 H 6,0 N 11,8

$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0,7\text{H}_2\text{O} \cdot 0,7\text{etanol}$ Requer C 64,2 H 6,9 N 11,4%

Exemplo 273

Uma mistura de 7-hidróxi-6-metóxi-4-(3-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (800 mg, 2,49 mmoles), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 271), carbonato de potássio (1,031 g, 7,47

mmoles) e cloridreto de 4-(2-cloroetil)morfolina (510 mg, 2,74 mmoles) em DMF (25 ml) foi agitada a 80 °C durante 2 horas e deixada esfriar até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado removido a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica, eluição
 5 de gradiente (diclorometano, 5% metanol/ 95% diclorometano, metanol/diclorometano/ amônia 0,880 aquosa saturada (100/8/1)) e o produto recristalizado a partir de etanol para dar a 6-metóxi-4-(3-metilindol-5-ilóxi)-7-(2-morfolinoetóxi)quinazolina (510 mg, 4,7%).

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 2,20 (s, 3H), 2,55 (t, 4H), 2,80 (t, 2H),
 10 3,60 (t, 4H), 3,98 (s, 3H), 4,30 (t, 2H), 6,98 (dd, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,45 (s, 1H) e 10,82 (br s, 1H)

MS (ESI): 449 (MH)⁺

Análise elementar: Encontrado C 64,1H 6,3 N 12,2

C₂₄H₂₆N₄O₄ 0,4H₂O 0,8 etanol Requer C 64,3 H 6,1N 11,7%

15 **Exemplo 274**

Uma mistura de 7-hidróxi-6-metóxi-4-(3-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (1,00 g, 3,11 mmoles), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 271), carbonato de potássio (1,288 g, 9,33 mmoles) e 4-(4-metilfenilsulfoniloximetil)-1-terc-butoxicarbonil-piperidina
 20 (1,264 g, 3,42 mmoles), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 10), em DMF (35 ml) foi agitada a 80°C durante 2 horas e deixada esfriar até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada e o solvente removido a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica, 5% metanol/95% diclorometano e o produto foi
 25 recristalizado a partir de etanol para dar a 6-metóxi-4-(3-metilindol-5-ilóxi)-7-(1-terc-butoxicarbonilpiperidin-4-ilmetóxi)quinazolina (1,011 g, 63%).

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 1,3 (m, 4H), 1,42 (s, 9H), 1,90 (d, 2H), 2,10 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,08 (d, 2H), 6,98 (dd, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 8,45 (s, 1H) e 10,82 (br s, 1H)

MS (ESI): 519 (MH)⁺

Exemplo 275

Uma mistura de 7-hidróxi-6-metóxi-4-(3-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (600 mg, 1,87 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 271), carbonato de potássio (773 mg, 5,60 mmoles) e 3-(1,1-dioxotiomorfolino)propóxi tosilato (1,296 g, 3,74 mmol) em DMF (30 ml) foi agitada a 75 °C durante a noite e deixada esfriar até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada e o solvente removido a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica, eluição de gradiente (diclorometano, 5% metanol/ 95% diclorometano, metanol/diclorometano/ amônia 0,880 aquosa saturada (100/8/1)) e o produto recristalizado a partir de etanol para dar a 7-(3-(1,1-dioxotiomorfolino)propóxi)-6-metóxi-4-(3-metilindol-5-ilóxi)-quinazolina (525 mg, 56%).

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 1,98 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,65 (t, 2H), 2,90 (t, 4H), 3,10 (t, 4H), 3,98 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 6,95 (dd, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 8,45 (s, 1H) e 10,82 (br s, 1H)

MS (ESI): 497 (MH)⁺

Análise elementar: Encontrado C 58,4 H 5,5 N 11,1

C₂₅H₂₈N₄O₅S 0,8H₂O Requer C 58,8 H 5,8N 11,0%

Exemplo 276

Uma mistura de 6-metóxi-4-(3-metilindol-5-ilóxi)-7-(1-terc-butoxicarbonilpiperidin-4-ilmetóxi)quinazolina (1,290 g, 2,49 mmoles), (preparada como descrito no Exemplo 274), em solução a 25% de ácido trifluoroacético/75% de diclorometano (75 ml) foi agitada na temperatura ambiente durante 2 horas. Os solventes foram depois removidos a vácuo e a goma amarela escura triturada com amônia concentrada. O sólido resultante foi separado por filtração e secado para dar a 6-metóxi-4-(3-metilindol-5-ilóxi)-7-(piperidin-4-ilmetóxi)-quinazolina (648 mg, 62%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO- d_6) 1,35 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,70 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,05 (d, 2H), 6,98 (dd, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 8,45 (s, 1H) e 10,82 (br s, 1H)
MS (ESI): 419 (MH)⁺

5 Exemplo 277

Uma mistura de 6-metóxi-4-(3-metilindol-5-ilóxi)-7-(piperidin-4-ilmetóxi)quinazolina (460 mg, 1,10 mmol), (preparada como descrito no Exemplo 276), trietilamina (5 ml) e cloroacetonitrila (0,38 ml, 6,05 mmoles) em metanol (5 ml) foi agitada na temperatura ambiente durante 24 horas. Os solventes foram removidos a vácuo e o resíduo purificado por cromatografia em coluna de sílica usando-se eluição de gradiente (diclorometano, 5% de metanol/95% de diclorometano, metanol/diclorometano/amônia 0,880 aquosa saturada (100/8/1)) e o produto recristalizado a partir de acetonitrila para dar a 7-(1-cianometilpiperidin-4-ilmetóxi)-6-metóxi-4-(3-metilindol-5-ilóxi)-quinazolina (178 mg, 35%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO- d_6) 1,40 (m, 2H), 1,80 (m, 4H), 2,20 (m, 4H), 2,81 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,05 (d, 2H), 6,98 (dd, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 8,45 (s, 1H) e 10,83 (br s, 1H)
MS (ESI): 458 (MH)⁺

20 Análise elementar: Encontrado C 66,3 H 6,1 N 14,8

$\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0,7\text{H}_2\text{O}$ Requer C 66,4 H 6,1 N 14,9%

Exemplo 278

Uma mistura de 7-hidróxi-6-metóxi-4-(3-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (1,35 g, 4,2 mmoles), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 271), carbonato de potássio (1,74 g, 12,6 mmoles) e tosilato de (2R)-(-)-glicidila (1,92 g, 8,4 mmoles) em DMF (25 ml) foi agitada a 60°C durante 2 horas e deixada esfriar até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada e o solvente removido a vácuo. O resíduo foi dissolvido em diclorometano e lavado com solução saturada de

hidrogeno carbonato de sódio. A camada orgânica foi depois secada (MgSO₄), filtrada e o solvente removido a vácuo para dar um sólido. Este foi triturado com éter e o sólido separado por filtração e secado para dar a (2R)-6-metóxi-4-(3-metilindol-5-ilóxi)-7-(oxiran-2-ilmetóxi)quinazolina (842 mg, 53%).

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 2,20 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 4,02 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,18 (s, 1H) 7,35 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 8,45 (s, 1H) e 10,82 (s, 1H)

MS (ESI): 378 (MH)⁺

10 Exemplo 279

Uma mistura de (2R)-6-metóxi-4-(3-metilindol-5-ilóxi)-7-(oxiran-2-ilmetóxi)quinazolina (300 mg, 0,65 mmol), (preparada como descrito no Exemplo 278) e piperidina (0,2 ml, 2,04 mmoles) em DMF (5 ml) foi agitada a 60°C durante 24 horas e deixada esfriar até a temperatura ambiente. Os solventes foram removidos a vácuo e o resíduo purificado por cromatografia em coluna de sílica, eluição de gradiente (diclorometano, 5% de metanol/95% de diclorometano, 1% amônia 0,880 aquosa saturada/10% de metanol/89% de diclorometano) (2R)-7-(2-hidróxi-3-piperidinopropóxi)-6-metóxi-4-(3-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (237 mg, 78%).

20 Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 1,38 (m, 2H), 1,50 (m, 4H), 2,34 (m, 9H), 3,98 (s, 3H), 4,16 (m, 3H), 4,85 (br s, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 8,42 (s, 1H) e 10,82 (br s, 1H)

MS (ESI): 464 (MH)⁺

25 Análise elementar: Encontrado C 66,3 H 6,6 N 12,1
C₂₆H₃₀N₄O₄ 0,5 metanol Requer C 66,5 H 6,7N 11,7%

Exemplo 280

Uma mistura de (2R)-6-metóxi-4-(3-metilindol-5-ilóxi)-7-(oxiran-2-ilmetóxi)quinazolina (300 mg, 0,65 mmol), (preparada como

descrito no Exemplo 278) e pirrolidina (0,17 ml, 2,04 mmoles) em DMF (5 ml) foi agitada a 60°C durante 24 horas e deixada esfriar até a temperatura ambiente. Os solventes foram removidos a vácuo e o resíduo purificado por cromatografia em coluna de sílica usando-se eluição de gradiente
 5 (diclorometano, 5% de metanol/95% de diclorometano, metanol/diclorometano/amônia 0,880 aquosa saturada (100/8/1)) para dar a (2R)-7-(2-hidróxi-3-(pirrolidin-1-il)propóxi)-6-metóxi-4-(3-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (257 mg, 88%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO- d_6) 1,65 (m, 4H), 1,98 (m, 2H), 2,20 (s, 3H),
 10 2,50 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,17 (m, 3H), 6,98 (dd, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 8,42 (s, 1H) e 10,82 (br s, 1H)

MS (ESI): 449 (MH) $^+$

Análise elementar: Encontrado C 64,1H 6,4 N 12,6

C₂₅H₂₈N₄O₄ 1,0H₂O Requer C 64,4 H 6,5N 12,0%

15 Exemplo 281

Uma mistura de (2R)-6-metóxi-4-(3-metilindol-5-ilóxi)-7-(oxiran-2-ilmetóxi)quinazolina (350 mg, 0,93 mmol), (preparada como descrito no Exemplo 278) e 1-metilpiperazina (0,31 ml, 2,78 mmoles) em DMF (5 ml) foi agitada a 60°C durante 24 horas e deixada esfriar até a
 20 temperatura ambiente. Os solventes foram removidos a vácuo e o resíduo purificado por cromatografia em coluna de sílica usando-se eluição de gradiente (diclorometano, 5% de metanol/95% de diclorometano, metanol/diclorometano/amônia 0,880 aquosa saturada (100/8/1)) para dar a (2R)-7-(2-hidróxi-3-(4-metilpiperazin-1-il)-propóxi)-6-metóxi-4-(3-
 25 metilindol-5-ilóxi)quinazolina (352 mg, 80%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO- d_6) 2,10 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,40 (m, 10H), 3,98 (s, 3H), 4,13 (m, 3H), 6,98 (dd, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 8,42 (s, 1H) e 10,82 (br s, 1H)

MS (ESI): 478 (MH) $^+$

Análise elementar: Encontrado C 61,6 H 6,4 N 14,4
 $C_{26}H_{31}N_5O_4 \cdot 1,0H_2O \cdot 0,25\text{Metanol}$ Requer C 61,6 H 6,8 N 13,9%

Exemplo 282

Uma mistura de (2R)-6-metóxi-4-(3-metilindol-5-ilóxi)-7-
 5 (oxiran-2-ilmetóxi)quinazolina (350 mg, 0,93 mmol), (preparada como
 descrito no Exemplo 278) e morfolina (0,24 ml, 2,78 mmoles) em DMF (5
 ml) foi agitada a 60°C durante 24 horas e deixada esfriar até a temperatura
 ambiente. Os solventes foram removidos a vácuo e o resíduo purificado por
 cromatografia em coluna de sílica usando-se eluição de gradiente
 10 (diclorometano, 5% de metanol/95% de diclorometano,
 metanol/diclorometano/amônia 0,880 aquosa saturada (100/8/1)) para dar a
 (2R)-7-(2-hidróxi-3-morfolinopropóxi)-6-metóxi-4-(3-metilindol-5-
 ilóxi)quinazolina (398 mg, 93%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO- d_6) 2,20 (s, 3H), 2,44 (m, 6H), 3,48 (t, 4H),
 15 3,98 (s, 3H), 4,13 (m, 3H), 4,98 (br s, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,35
 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 8,42 (s, 1H) e 10,82 (br s, 1H)

MS (ESI): 465 (MH)⁺

Análise elementar: Encontrado C 58,5 H 6,0 N 11,2
 $C_{25}H_{28}N_4O_5 \cdot 2,5H_2O$ Requer C 58,9 H 6,5 N 11,0%

20 Exemplo 283

Uma mistura de (2R)-6-metóxi-4-(3-metilindol-5-ilóxi)-7-
 (oxiran-2-ilmetóxi)quinazolina (350 mg, 0,93 mmol), (preparada como
 descrito no Exemplo 278) e dimetilamina 2,0 M em etanol (4,60 ml, 9,30
 mmoles) em DMF (5 ml) foi agitada a 60°C por 24 horas e deixada esfriar até
 25 a temperatura ambiente. Os solventes foram removidos a vácuo e o resíduo
 purificado por cromatografia em coluna de sílica, eluição de gradiente
 (diclorometano, 5% de metanol/95% de diclorometano,
 metanol/diclorometano/amônia 0,880 aquosa saturada (100/8/1)) para dar a
 (2R)-7-(2-hidróxi-3-dimetilaminopropóxi)-6-metóxi-4-(3-metilindol-5-

ilóxi)quinazolina (308 mg, 78%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO- d_6) 2,10 (m, 9H), 2,20 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,13 (m, 3H), 4,98 (br s, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 8,42 (s, 1H) e 10,82 (br s, 1H)

5 MS (ESI): 423 (MH) $^+$

Análise elementar: Encontrado C 65,5 H 6,2 N 13,2

$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$ Requer C 65,4 H 6,2 N 13,3%

Exemplo 284

10 Uma mistura de (2R)-6-metóxi-4-(3-metilindol-5-ilóxi)-7-(oxiran-2-ilmetóxi)quinazolina (350 mg, 0,93 mmol), (preparada como descrito no Exemplo 278) e dietilamina (0,29 ml, 2,78 mmoles) em DMF (5 ml) foi agitada a 60°C durante 24 horas e deixada esfriar até a temperatura ambiente. Os solventes foram removidos a vácuo e o resíduo purificado por cromatografia em coluna de sílica usando-se eluição de gradiente
15 (diclorometano, 5% de metanol/95% de diclorometano, metanol/diclorometano/amônia 0,880 aquosa saturada (100/8/1)) para dar a (2R)-7-(2-hidróxi-3-((N,N-dietilamino)propóxi))-6-metóxi-4-(3-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (338 mg, 81%).

20 Espectro de ^1H RMN: (DMSO- d_6) 0,95 (t, 6H), 2,11 (s, 3H), 2,40 (m, 6H), 3,98 (s, 3H), 4,13 (m, 3H), 4,84 (br s, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 8,42 (s, 1H) e 10,82 (br s, 1H)

MS (ESI): 451 (MH) $^+$

Análise elementar: Encontrado C 64,4 H 6,6 N 12,0

$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 1,0\text{H}_2\text{O}$ Requer C 64,1 H 6,9 N 12,0%

25 Exemplo 285

Uma mistura de (2R)-6-metóxi-4-(3-metilindol-5-ilóxi)-7-(oxiran-2-ilmetóxi)quinazolina (350 mg, 0,93 mmol), (preparada como descrito no Exemplo 278) e isopropilamina (0,29 ml, 4,65 mmoles) em DMF (5 ml) foi agitada a 100°C durante 24 horas e deixada esfriar até a

temperatura ambiente. Os solventes foram removidos a vácuo e o resíduo purificado por cromatografia em coluna de sílica usando-se eluição de gradiente (diclorometano, 5% de metanol/95% de diclorometano, metanol/diclorometano/amônia 0,880 aquosa saturada (100/8/1)) para dar a
 5 (2R)-7-(2-hidróxi-3-(isopropilamino)propóxi)-6-metóxi-4-(3-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (307 mg, 75%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO- d_6) 0,98 (d, 6H), 2,20 (s, 3H), 2,55 - 2,80 (m, 3H), 3,98 (s, 3H), 4,02 - 4,20 (m, 3H), 4,98 (br s, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,30 - 7,40 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 8,42 (s, 1H) e 10,82 (br s, 1H)

10 MS (ESI): 437 (MH) $^+$

Análise elementar: Encontrado C 63,3 H 6,3 N 12,4

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 1,0\text{H}_2\text{O}$ Requer C 63,4 H 6,7 N 12,3%

Exemplo 286

Uma mistura de (2R)-6-metóxi-4-(3-metilindol-5-ilóxi)-7-
 15 (oxiran-2-ilmetóxi)quinazolina (350 mg, 0,93 mmol), (preparada como descrito no Exemplo 278) e diisopropilamina (0,78 ml, 5,58 mmoles) em DMF (10 ml) foi agitada a 130°C durante 24 horas e deixada esfriar até a temperatura ambiente. Os solventes foram removidos a vácuo e o resíduo purificado por cromatografia em coluna de sílica usando-se eluição de
 20 gradiente (diclorometano, 5% de metanol/95% de diclorometano, metanol/diclorometano/amônia 0,880 aquosa saturada (100/8/1)) para dar a (2R)-7-(2-hidróxi-3-((N,N-diisopropil)amino)-propóxi)-6-metóxi-4-(3-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (398 mg, 93%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO- d_6) 0,98 (d, 12H), 2,20 (s, 3H), 2,72 (m, 2H),
 25 3,00 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,11 (m, 3H), 6,98 (dd, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 8,42 (s, 1H) e 10,82 (br s, 1H)

MS (ESI): 479 (MH) $^+$

Análise elementar: Encontrado C 65,4 H 6,8 N 11,3

$\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0,8\text{H}_2\text{O}$. Requer C 55,8 H 7,2 N 11,4%

Exemplo 287

Uma mistura de (2R)-6-metóxi-4-(3-metilindol-5-ilóxi)-7-(oxiran-2-ilmetóxi)quinazolina (100 mg, 0,28 mmol), (preparada como descrito no Exemplo 278) e 4-(3-aminopropil)morfolina (0,12 ml, 0,84 mmol) em DMF (5 ml) foi aquecida a 70°C durante 3 horas. Os solventes foram removidos a vácuo e o resíduo extraído em diclorometano. Este foi lavado com água, secado (MgSO₄), filtrado e evaporado. O resíduo foi purificado pela cromatografia em coluna de sílica usando-se eluição de gradiente (diclorometano, 5% de metanol/95% de diclorometano, 20% de amônia metanólica (7 M)/80% de diclorometano) para dar a (2R)-7-(2-hidróxi-3-(3-morfolinopropil-amino)propóxi)-6-metóxi-4-(3-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (67 mg, 46%).

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 1,28 (m, 2H), 2,30 (t, 4H), 2,56 (t, 2H), 2,650 (m, 4H), 3,55 (t, 4H), 3,98 (s, 3H), 4,15 (m, 3H), 6,42 (s, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,42 (m, 4H), 7,60 (s, 1H), 8,45 (s, 1H) e 11,19 (br s, 1H)

MS (ESI): 508 (MH)⁺

Análise elementar: Encontrado C 59,7 H 6,6 N 13,4

C₂₇H₃₃N₅O₅ 1,8H₂O Requer C 60,1 H 6,8 N 13,0%

Exemplo 288

Uma mistura de (2R)-6-metóxi-4-(3-metilindol-5-ilóxi)-7-(oxiran-2-ilmetóxi)quinazolina (100 mg, 0,28 mmol), (preparada como descrito no Exemplo 278) e 1-(3-aminopropil)-4-metilpiperazina (132 mg, 0,84 mmol) em DMF (5 ml) foi aquecida a 70°C durante 3 horas. Os solventes foram removidos a vácuo e o resíduo extraído em diclorometano. Este foi lavado com água, secado (MgSO₄), filtrado e evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica usando-se eluição de gradiente (diclorometano, 5% de metanol/95% de diclorometano, 20% de amônia metanólica (7 M)/80% de diclorometano) para dar a (2R)-7-(2-hidróxi-3-(3-(4-metilpiperazin-1-il)-propilamino)propóxi)-6-metóxi-4-(3-

metilindol-5-ilóxi)quinazolina (44 mg, 31%)

Espectro de ^1H RMN: (DMSO- d_6) 1,55 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,30 (t, 8H), 2,62 (m, 6H), 3,98 (s, 3H), 4,12 (m, 3H), 6,42 (s, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,42 (m, 4H), 7,60 (s, 1H), 8,45 (s, 1H) e 11,19 (br s, 1H)

5 MS (ESI): 521 (MH)⁺

Análise elementar: Encontrado C 61,3 H 7,3 N 16,1

C₂₈H₃₆N₆O₄ 1,6H₂O Requer C 61,2 H 7,2N 16,3%

Exemplo 289

Uma mistura de (2R)-6-metóxi-4-(3-metilindol-5-ilóxi)-7-
 10 (oxiran-2-ilmetóxi)quinazolina (70 mg, 0,19 mmol), (preparada como descrito no Exemplo 278) e 1-(3-aminopropil)pirrolidina (74 mg, 0,58 mmol) em DMF (5 ml) foi aquecida a 60°C durante a noite. Os solventes foram removidos a vácuo e o resíduo purificado pela cromatografia de coluna usando-se eluição de gradiente (diclorometano, 5% de metanol/95% de
 15 diclorometano, 20% de amônia metanólica (7 M)/80% de diclorometano) para dar a (2R)-7-(2-hidróxi-3-(3-(pirrolidin-1-il)propilamino)propóxi)-6-metóxi-4-(3-metilindol-5-ilóxi)-quinazolina (64 mg, 68%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO- d_6) 1,60 (m, 6H), 2,25 (m, 4H), 2,60 (m, 4H),
 3,08 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,12 (m, 3H), 6,42 (s, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,34 (m,
 20 4H), 7,58 (s, 1H), 8,42 (s, 1H) e 11,80 (br s, 1H)

MS (ESI): 492 (MH)⁺

Exemplo 290

Uma mistura de 4-cloro-6-metóxi-7-(3-piperidinopropóxi)-
 quinazolina (380 mg, 1,13 mmol), (preparada como descrito para o material
 25 de partida no Exemplo 67), carbonato de potássio (469 mg, 3,4 mmoles), 4-bromo-5-hidroxiindol (240 mg, 1,13 mmol) e DMA (4,0 ml) foi agitada a 90°C durante 3 horas e deixada esfriar até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado evaporado sob vácuo. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna eluindo-se com

diclorometano/amônia metanólica (7 M) (95/5) para dar um óleo. Este óleo foi ainda purificado pela cromatografia de coluna eluindo-se com diclorometano/metanol (60/40) para dar a 4-(4-bromoindol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-piperidinopropóxi)quinazolina (256 mg, 44%).

- 5 Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 1,47 (m, 2H), 1,60 (m, 4H), 2,14 (m, 2H), 2,44 (m, 4H), 2,54 (t, 2H), 4,08 (s, 3H), 4,27 (t, 2H), 6,67 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,69 (s, 1H) 8,55 (br s, 1H) e 8,62 (s, 1H)

MS (ESI): 511, 513 (MH)⁺

- 10 Análise elementar Encontrado C 58,2 H 5,3 N 10,8

$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{BrN}_4\text{O}_3 \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$ Requer C 58,2 H 5,4 N 10,9%

O material de partida foi preparado como segue:

- 4-bromo-5-hidroxiindol-2-carboxilato de etila (1,49 g, 5 mmoles), (Jnl. Org. Chem. 1984, 49, 4761), foi dissolvido em etanol (10 ml) e água (3,5 ml). Hidróxido de potássio (840 mg) foi adicionado e a mistura agitada a 50°C sob uma atmosfera de nitrogênio durante 1 hora depois esfriada até a temperatura ambiente. O solvente foi evaporado e o resíduo redissolvido em água (25 ml). Ácido clorídrico aquoso foi adicionado até que a mistura de reação teve um pH de 4, dando um precipitado que foi separado por filtração, lavado com água e secado sob vácuo para dar o ácido 4-bromo-5-metoxiindol-2-carboxílico (1,30, 96%).
- 15
- 20

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 3,83 (s, 3H), 6,90 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 11,88 (br s, 1H) e 13,19 (br s, 1H)

MS (ESI): 268, 270 (M-H)

- 25 O ácido 4-bromo-5-metoxiindol-2-carboxílico (1,25 g, 4,19 mmoles), quinolina (15 ml) e cromito de cobre (313 mg) foram intimamente misturados. Nitrogênio foi suavemente borbulhado através da mistura durante 5 minutos, depois a mistura aquecida rapidamente a 245°C sob uma atmosfera de nitrogênio. Depois de 90 minutos a mistura foi esfriada até a

temperatura ambiente diluída com acetato de etila (100 ml) e lavada com ácido clorídrico 2 M aquoso (60 ml). A camada de acetato de etila foi filtrada, o filtrado secado (MgSO_4) e o solvente evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica eluindo-se com diclorometano/hexana (1/1) para dar o 4-bromo-5-metoxiindol (635 mg, 60%).

Espectro de ^1H RMN (CDCl_3) 3,94 (s, 3H), 6,55 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,27 (m, 2H), 8,18 (br s, 1H)

MS (ESI): 224, 226 (M-H^-)

Uma solução de 4-bromo-5-metoxiindol (540 mg, 2,4 mmol) em diclorometano (12 ml) foi esfriada a -40°C sob uma atmosfera de nitrogênio. Tribrometo de boro (4,8 ml de uma solução 1 M em diclorometano, 4,8 mmoles) foi adicionado às gotas, depois a mistura foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada durante 1 hora. A mistura foi diluída com diclorometano (5 ml) e lavada com ácido clorídrico 2M aquoso (3 ml). A camada orgânica foi separada, secada (MgSO_4) e evaporada para dar um óleo escuro. Este foi purificado por cromatografia em coluna de sílica eluindo-se com diclorometano/acetato de etila (8/2) para dar o 4-bromo-5-hidroxiindol (295 mg, 55%).

Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 6,46 (m, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,22 (m, 2H), 8,80 (br s, 1H)

MS (ESI): 210, 212 (M-H^-)

Exemplo 291

Nitrogênio foi borbulhado através de uma mistura de 4-cloro-6-metóxi-7-(3-piperidinopropóxi)quinazolina (335 mg, 0,68 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 67), carbonato de potássio (281,5 mg, 2,04 mmoles), 5-hidróxi-1-metilindol (100 mg, 0,68 mmol) e DMA (4,0 ml) durante 5 minutos. A mistura foi depois agitada a 90°C durante 4 horas sob uma atmosfera de nitrogênio e deixada esfriar até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada e o

filtrado evaporado sob vácuo. O resíduo foi purificado pela trituração com metanol depois água para dar a 6-metóxi-4-(1-metilindol-5-ilóxi)-7-(3-piperidinopropóxi)quinazolina (148 mg, 49%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,38 (m, 2H), 1,51 (m, 4H), 1,93 (m, 2H),
 5 2,35 (m, 4H), 2,41 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 4,24 (t, 2H), 6,42 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,59 (s, 1H) e 8,47 (s, 1H)

MS (ESI): 447 (MH^+)

Análise elementar Encontrado C 69,5 H 6,8 N 12,5

10 $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$ Requer C 69,9 H 6,8 N 12,6%

O material de partida foi preparado como segue:

Uma solução de 5-benzilóxi-1-metilindol (3,5 g, 15,7 mmoles), em etanol (100 ml) foi hidrogenada na temperatura ambiente e a 1 atmosfera de pressão de hidrogênio durante 4 horas usando-se paládio a 10%
 15 em carbono (0,5 g) como catalisador. O catalisador foi separado por filtração e o filtrado evaporado a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica eluindo-se com acetato de etila/diclorometano (10/90) para dar o 5-hidróxi-1-metilindol (2,1 g, 97%).

MS (ESI): 146 (M-H)

20 Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 3,74 (s, 3H), 4,50 (s, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,79 (dd, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,17 (d, 1H)

Exemplo 292

Uma mistura de (2R)-4-(indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(oxiran-2-ilmetóxi)quinazolina (300 mg, 0,83 mmol) e pirrolidina (176 mg, 2,48
 25 mmoles) em DMF (5 ml) foi agitada a 75°C durante 3 horas sob uma atmosfera de nitrogênio e deixada esfriar até a temperatura ambiente. Os solventes foram removidos a vácuo e o resíduo purificado em gel de sílica, elução de gradiente com diclorometano, diclorometano/metanol (95/5), diclorometano/amônia metanólica (7 M) (98/2 a 90/10), para dar a (2R)-7-(2-

hidróxi-3-(pirrolidin-1-il)propóxi)-4-(indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina
(326 mg, 87%).

Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 1,80 (m, 4H), 2,56 (m, 3H), 2,71 (m, 2H),
2,87 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 4,23 (m, 3H), 6,59 (m, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,25
5 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,30 (br s, 1H)
e 8,60 (s, 1H)

MS (ESI): 435 (MH)⁺

Análise elementar Encontrado C 63,4 H 5,9 N 12,3

$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ Requer C 63,7 H 6,2 N 12,4%

10 O material de partida foi preparado como segue:

Nitrogênio foi borbulhado através de uma mistura de 7-
hidróxi-4-(indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina (3,07 g, 10 mmoles),
(preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 107),
carbonato de potássio (4,14 g, 30 mmoles) e tosilato de (2R)-(-)-glicidila
15 (4,57 g, 20 mmoles) em DMA (35 ml) durante 5 minutos. A mistura foi
depois agitada a 60°C durante 2 horas sob uma atmosfera de nitrogênio e
deixada esfriar até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada e
o filtrado evaporado a vácuo. O resíduo foi purificado pela cromatografia de
coluna em sílica pela eluição de gradiente com diclorometano/metanol (100/0
20 a 95/5), para dar a (2R)-4-(indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(oxiran-2-
ilmetóxi)quinazolina como um sólido amarelo (1,92 g, 53%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,75 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 3,44 (m, 1H),
3,97 (s, 3H), 4,06 (m, 1H), 4,58 (dd, 1H), 6,44 (m, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,40
(m, 4H) 7,62 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 11,19 (br s 1H)

25 MS (ESI): 364 (MH)⁺

Exemplo 293

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no
Exemplo 292, a (2R)-4-(indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(oxiran-2-ilmetóxi)-
quinazolina (300 mg, 0,83 mmol), (preparada como descrito para o material

de partida no Exemplo 292), foi reagida com morfolina (211 mg, 2,49 mmoles) para dar a (2R)-7-(2-hidróxi-3-morfolinopropóxi)-4-(indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina (338 mg, 85%).

Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 2,48 (m, 2H), 2,624 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 3,78 (m, 4H), 4,04 (s, 3H), 4,24 (m, 3H), 6,58 (m, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,31 (br s, 1H) e 8,62 (s, 1H)

MS (ESI): 451 (MH)⁺

Análise elementar Encontrado C 60,3 H 5,9 N 12,3

10 $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ Requer C 60,4 H 6,1 N 11,7%

Exemplo 294

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no Exemplo 292, a (2R)-4-(indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(oxiran-2-ilmetóxi)-quinazolina (300 mg, 0,83 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 292), foi reagida com piperidina (211 mg, 2,49 mmoles) para dar a (2R)-7-(2-hidróxi-3-piperidinopropóxi)-4-(indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina (325 mg, 86%).

Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 1,47 (m, 2H), 1,61 (m, 4H), 2,39 (m, 2H), 2,54 (d, 2H), 2,64 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 4,24 (m, 3H), 6,58 (m, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,28 (br s, 1H) e 8,60 (s, 1H)

MS (ESI): 449 (MH)⁺

Análise elementar. Encontrado C 65,9 H 6,3N 12,3

$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ Requer C 65,6 H 6,4 N 12,3%

25 Exemplo 295

Uma mistura de (2R)-4-(indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(oxiran-2-ilmetóxi)quinazolina (300 mg, 0,83 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 292) e dimetilamina (1,24 ml de uma solução 2 M em THF, 2,48 mmoles) em DMF (5 ml) foi agitada a 75°C durante 3

horas sob uma atmosfera de nitrogênio depois deixada esfriar até a temperatura ambiente. Os solventes foram removidos a vácuo e o resíduo purificado pela trituração com metanol para dar a (2R)-7-(2-hidróxi-3-dimetilaminopropóxi)-4-(indol-5-ilóxi)-6-metóxi-quinazolina (265 mg, 63%).

5 Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,21 (s, 6H), 2,38 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 4,073 (m, 2H), 4,21 (m, 1H), 4,96 (d, 1H), 6,43 (m, 1H), 6,97 (dd, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,43 (m, 3 H), 7,62 (s, 1H), 8,48 (s, 1H) e 11,20 (br s, 1H)

MS (ESI): 409 (MH)⁺

Análise elementar Encontrado C 62,8 H 5,8 N 13,2

10 $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0,7\text{H}_2\text{O}$ Requer C 62,8 H 6,1 N 13,3%

Exemplo 296

Uma mistura de (2R)-4-(indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(oxiran-2-ilmetóxi)quinazolina (300 mg, 0,83 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 292) e diisopropilamina (1,35 ml, 9,7
15 mmoles) em DMF (5 ml) foi agitada a 70°C por 19 horas sob uma atmosfera de nitrogênio depois deixada esfriar até a temperatura ambiente. Os solventes foram removidos a vácuo e o resíduo purificado em gel de sílica usando-se a eluição de gradiente com diclorometano, diclorometano/metanol (95/5), diclorometano/amônia metanólica (7 M) (98/2 a 90/10) para dar a (2R)-7-(2-
20 hidróxi-3-((N,N-diisopropil)amino)-propóxi)-4-(indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina (343 mg, 86%).

Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 1,08 (m, 12H), 1,57 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 4,16 (m, 3H), 6,58 (m, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,32 (br s, 1H)
25 e 8,61 (s, 1H)

MS (ESI): 465 (MH)⁺

Análise elementar Encontrado C 64,8 H 6,8 N 11,9

$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 1,0\text{H}_2\text{O}$ Requer C 64,6 H 7,0 N 11,6%

Exemplo 297

Uma mistura de (2S)-4-(indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(oxiran-2-ilmetóxi)quinazolina (100 mg, 0,28 mmol) e pirrolidina (60 mg, 0,84 mmol) em DMF (5 ml) foi agitada a 75°C durante 3 horas sob uma atmosfera de nitrogênio e depois deixada esfriar até a temperatura ambiente. Os solventes
 5 foram removidos a vácuo e o resíduo purificado em gel de sílica, eluição de gradiente com diclorometano, diclorometano/metanol (95/5), diclorometano/amônia metanólica (7 M) (98/2 a 90/10), para dar a (2S)-7-(2-hidróxi-3-(pirrolidin-1-il)propóxi)-4-(indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina (114 mg, 92%).

10 Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 1,80 (m, 4H), 2,56 (m, 3H), 2,71 (m, 2H), 2,86 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 4,23 (m, 3H), 6,59 (m, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,30 (br s, 1H) e 8,60 (s, 1H)

MS (ESI): 435 (MH^+)

15 Análise elementar Encontrado C 64,7 H 6,0 N 12,6
 $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ Requer C 64,9 H 6,1 N 12,7%

O material de partida foi preparado como segue:

Nitrogênio foi borbulhado através de uma mistura de 7-hidróxi-4-(indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina (3,07 g, 10 mmoles),
 20 (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 107), carbonato de potássio (4,14 g, 30 mmoles) e tosilato de (2S)-(+)-glicidila (4,57 g, 20 mmoles) em DMA (35 ml) durante 5 minutos. Esta mistura foi depois agitada a 60°C durante 2 horas sob uma atmosfera de nitrogênio e deixada esfriar até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada e
 25 o filtrado evaporado a vácuo. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em sílica pela eluição de gradiente com diclorometano/metanol (100/0 a 95/5), para dar depois da remoção dos solventes a vácuo e trituração do resíduo com éter, a (2S)-4-(indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(oxiran-2-ilmetóxi)quinazolina (1,88 g, 52%) como um sólido amarelo.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 2,75 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,06 (m, 1H), 4,58 (dd, 1H), 6,44 (m, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,46 (m, 4H) 7,62 (s, 1H), 8,47 (s, 1H) e 11,19 (br s 1H)

MS (ESI): 364 (MH^+)

5 Exemplo 298

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no Exemplo 297, a (2S)-4-(indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(oxiran-2-ilmetóxi)-quinazolina (100 mg, 0,28 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 297), foi reagida com morfolina (73,2 mg, 0,84 mmol) para dar a (2S)-7-(2-hidróxi-3-morfolinopropóxi)-4-(indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina (82 mg, 63%).

Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 2,48 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 3,78 (m, 4H), 4,04 (s, 3H), 4,29 (m, 3H), 6,58 (m, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,31 (br s, 1H) e 8,62 (s, 1H)

MS (ESI): 451 (MH^+)

Análise elementar Encontrado C 61,7 H 5,7 N 11,8

$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 1,0\text{H}_2\text{O}$ Requer C 61,5 H 6,0 N 12,0%

Exemplo 299

Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no Exemplo 297, a (2S)-4-(indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(oxiran-2-ilmetóxi)-quinazolina (100 mg, 0,28 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 297), foi reagida com piperidina (70 mg, 0,83 mmol), para dar a (2S)-7-(2-hidróxi-3-piperidinopropóxi)-4-(indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina (93 mg, 73%).

Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 1,47 (m, 2H), 1,61 (m, 4H), 2,39 (m, 2H), 2,54 (d, 2H), 2,64 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 4,29 (m, 3H), 6,58 (m, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,28 (br s, 1H) e 8,60 (s, 1H)

MS (ESI): 449 (MH)⁺

Análise elementar Encontrado C 65,8 H 6,2 N 12,2

C₂₅H₂₈N₄O₄·0,5H₂O Requer C 65,6 H 6,4 N 12,3%

Exemplo 300

5 Uma mistura de (2S)-4-(indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(oxiran-2-ilmetóxi)quinazolina (100 mg, 0,28 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 297) e dimetilamina (0,42 ml de um solução 2 M em THF, 0,84 mmol) em DMF (5 ml) foi agitada a 75°C durante 3 horas sob uma atmosfera de nitrogênio e depois deixada esfriar até a temperatura
10 ambiente. Os solventes foram removidos a vácuo e o resíduo purificado pela trituração com metanol para dar a (2S)-7-(2-hidróxi-3-dimetilaminopropóxi)-4-(indol-5-ilóxi)-6-metóxi-quinazolina (100 mg, 85%).

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 2,21 (s, 6H), 2,38 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 4,083 (m, 2H), 4,21 (m, 1H), 4,96 (d, 1H), 6,43 (m, 1H), 6,97 (dd, 1H), 7,3 7
15 (s, 1H), 7,43 (m, 3 H), 7,62 (s, 1H), 8,48 (s, 1H) e 11,20 (br s, 1H)

MS (ESI): 409 (MH)⁺

Análise elementar Encontrado C 63,6 H 6,0 N 13,3

C₂₂H₂₄N₄O₄·0,5H₂O Requer C 63,3 H 6,0 N 13,4%

Exemplo 301

20 Uma mistura de (2S)-4-(indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(oxiran-2-ilmetóxi)quinazolina (100 mg, 0,28 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 297) e diisopropilamina (0,45 ml, 3,2 mmoles) em DMF (5 ml) foi agitada a 70°C por 19 horas sob uma atmosfera de nitrogênio e depois deixada esfriar até a temperatura ambiente. Os
25 solventes foram removidos a vácuo e o resíduo purificado em gel de sílica, usando-se a eluição de gradiente com diclorometano/ metanol (100/0 a 95/5), diclorometano/amônia metanólica (7 M) (98/2 a 90/10) para dar a (2S)-7-(2-hidróxi-3-((N,N-diisopropil)amino)propóxi)-4-(indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina (43 mg, 33%).

Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 1,08 (m, 12H), 1,57 (m, 1H), 1,759 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 4,16 (m, 3H), 6,58 (m, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,32 (br s, 1H) e 8,61 (s, 1H)

5 MS (ESI): 465 (MH)⁺

Análise elementar Encontrado C 67,2 H 7,0 N 11,9

$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4$. Requer C 67,2 H 6,9 N 12,1%

Exemplo 302

10 Uma mistura de (2R)-4-(indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(oxiran-2-ilmetóxi)quinazolina (100 mg, 0,28 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 292) e isopropilamina (1,0 ml) em THF (10 ml) foi agitada a 75°C por 18 horas sob uma atmosfera de nitrogênio e depois deixada esfriar até a temperatura ambiente. A mistura foi filtrada e o filtrado evaporado a vácuo. O resíduo foi purificado pela cromatografia em gel de
15 sílica, eluição de gradiente com diclorometano/amônia metanólica (7 M) (100/0 a 90/10) para dar a (2R)-7-(2-hidróxi-3-(isopropilamino)propóxi)-4-(indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina (82 mg, 68%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 0,98 (m, 6H), 2,68 (m, 3H), 3,96 (m, 4H), 4,13 (m, 2H), 5,06 (br s, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,439 (m, 4H), 7,60
20 (s, 1H), 8,46 (s, 1H) e 11,22 (s, 1H)

MS (ESI): 423 (MH)⁺

Análise elementar Encontrado C 63,6H 6,4 N 12,9

$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0,6\text{H}_2\text{O}$ Requer C 63,8 H 6,3 N 12,9%

Exemplo 303

25 Uma mistura de (2S)-4-(indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(oxiran-2-ilmetóxi)quinazolina (100 mg, 0,28 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 297) e isopropilamina (1,0 ml) em THF (10 ml) foi agitada a 75°C por 18 horas sob uma atmosfera de nitrogênio e depois deixada esfriar até a temperatura ambiente. A mistura foi filtrada e o filtrado

evaporado a vácuo. O resíduo foi purificado pela cromatografia em gel de sílica usando-se a eluição de gradiente com diclorometano/amônia metanólica (7 M) (100/0 a 90/10) para dar a (2S)-7-(2-hidróxi-3-(isopropilamino)propóxi)-4-(indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina (66 mg, 56%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 0,985 (m, 6H), 2,68 (m, 3H), 3,96 (m, 4H), 4,13 (m, 2H), 5,06 (br s, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,43 (m, 4H), 7,60 (s, 1H), 8,46 (s, 1H) e 11,22 (s, 1H)

MS (ESI): 423(MH) $^+$

10 Análise elementar Encontrado C 63,1H 6,3 N 12,7

$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0,9 \text{H}_2\text{O}$ Requer C 63,0 H 6,4 N 12,8%

Exemplo 304

Uma mistura de (2S)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(oxiran-2-ilmetóxi)quinazolina (250 mg, 0,66 mmol) e pirrolidina (1,5 ml) em THF (10 ml) foi agitada a 75°C durante 3 horas sob uma atmosfera de nitrogênio e depois deixada esfriar até a temperatura ambiente. A mistura foi filtrada e o filtrado evaporado a vácuo. O resíduo foi purificado pela cromatografia em gel de sílica usando-se a eluição de gradiente com diclorometano/amônia metanólica (7 M) (100/0 a 90/10) para dar a (2S)-7-(2-hidróxi-3-(pirrolidin-1-il)propóxi)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi) quinazolina (106 mg, 36%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,60 (s, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,57 (m, 6H), 4,11 (m, 6H), 4,95 (d, 1H), 6,14 (s, 1H), 6,88 (dd, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,48 (s, 1H) e 11,00 (s, 1H)

25 MS (ESI): 450 (MH) $^+$

Análise elementar Encontrado C 67,0 H 6,5 N 12,0

$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0,1 \text{H}_2\text{O}$ Requer C 66,7 H 6,3 N 12,4%

O material de partida foi preparado como segue:

Uma mistura de 7-hidróxi-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-

ilóxi)quinazolina (300 mg, 0,93 mmol), (preparada como descrito no Exemplo 49), carbonato de potássio (385 mg, 2,79 mmoles) e tosilato de (2S)-(-)-glicidila (426 mg, 2,79 mmoles) em DMF (15 ml) foi agitada a 60°C durante 2 horas e deixada esfriar até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado evaporado a vácuo. O resíduo foi dissolvido em diclorometano e lavado com solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio. A camada orgânica foi depois secada (MgSO₄), filtrada e o solvente removido a vácuo para dar um sólido amarelo. Este foi triturado com éter, separado por filtração e secado para dar a (2S)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(oxiran-2-ilmetóxi)-quinazolina como um sólido amarelo (277 mg, 78%).

Espectro de ¹H RMN: (DMSO) 2,40 (s, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 4,05 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 6,85 (dd, 1H), 7,30 (m, 2,1-H) 7,40 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,45 (s, 1H) e 10,98 (s, 1H)

MS (ESI): 378 (MH)⁺

Exemplo 305

Uma mistura da (2R)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(oxiran-2-ilmetóxi)quinazolina (250 mg, 0,66 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 269) e pirrolidina (1,5 ml) em THF (10 ml) foi agitada a 75°C durante 3 horas sob uma atmosfera de nitrogênio e depois deixada esfriar até a temperatura ambiente. A mistura foi filtrada e o filtrado evaporado a vácuo. O resíduo foi purificado pela cromatografia em gel de sílica usando-se a eluição de gradiente com diclorometano/amônia metanólica (7 M) (100/0 a 90/10) para dar a (2R)-7-(2-hidróxi-3-(pirrolidin-1-il)propóxi)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (165 mg, 55%).

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 1,60 (s, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,57 (m, 6H), 4,11 (m, 6H), 4,95 (d, 1H), 6,14 (s, 1H), 6,88 (dd, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,48 (s, 1H) e 11,00 (s, 1H)

MS (ESI): 450 (MH)⁺

Análise elementar Encontrado C 66,8 H 6,3 N 12,4

C₂₅H₂₈N₄O₄ 0,1H₂O Requer C 66,7 H 6,3 N 12,4%

Exemplo 306

5 Uma mistura de (2S)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(oxiran-2-ilmetóxi)quinazolina (250 mg, 0,66 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 304) e isopropilamina (1,5 ml) em THF (10 ml) foi agitada a 75°C por 18 horas sob uma atmosfera de nitrogênio e depois deixada esfriar até a temperatura ambiente. A mistura foi
10 filtrada e o filtrado evaporado a vácuo. O resíduo foi purificado pela cromatografia em gel de sílica usando-se a eluição de gradiente com diclorometano/amônia metanólica (7 M) (100/0 a 90/10) para dar a (2S)-7-(2-hidróxi-3-(isopropilamino)propóxi)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (210 mg, 73%).

15 Espectro de ¹H RMN: (DMSOd₆) 0,99 (d, 6H), 2,39 (s, 3H), 2,66 (m, 3H), 4,07 (m, 6H), 5,08 (d, 1H), 6,14 (s, 1H), 6,88 (dd, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,49 (s, 1H) e 11,03 (s, 1H)

MS (ESI): 437 (MH)⁺

Análise elementar Encontrado C 64,3H 6,4 N 12,3

20 C₂₄H₂₈N₄O₄ 0,5 H₂O Requer C 64,7 H 6,6 N 12,6%

Exemplo 307

25 Uma mistura de (2R)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(oxiran-2-ilmetóxi)quinazolina (250 mg, 0,66 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 269) e isopropilamina (1,5 ml) em THF (10 ml) foi agitada a 75°C por 18 horas sob uma atmosfera de nitrogênio e depois deixada esfriar até a temperatura ambiente. A mistura foi filtrada e o filtrado evaporado a vácuo. O resíduo foi purificado pela cromatografia em gel de sílica usando-se a eluição de gradiente com diclorometano/amônia metanólica (7 M) (100/0 a 90/10) para dar a (2R)-7-(2-

hidróxi-3-(isopropilamino)propóxi)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)quinazolina (243 mg, 84%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6): 0,99 (d, 6H), 2,39 (s, 3H), 2,66 (m, 3H), 4,07 (m, 6H), 5,08 (d, 1H), 6,14 (s, 1H), 6,88 (dd, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,49 (s, 1H) e 11,03 (s, 1H)

MS (ESI): 437 (MH) $^+$

Análise elementar Encontrado C 64,3 H 6,5 N 12,3

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$ Requer C 64,7 H 6,6 N 12,6%

Exemplo 308

10 Nitrogênio foi borbulhado através de uma mistura de 4-cloro-6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)quinazolina (400 mg, 1,19 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 1), carbonato de potássio (476 mg, 3,45 mmoles), 5-hidróxi-1-metilindol (220 mg, 1,5 mmol), (preparado como descrito para o material de partida no

15 Exemplo 291) e DMA (5,0 ml) durante 5 minutos. A mistura foi depois agitada a 90°C durante 3 horas sob uma atmosfera de nitrogênio e deixada esfriar até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado evaporado a vácuo. O resíduo foi purificado pela trituração com metanol para dar a 6-metóxi-4-(1-metilindol-5-ilóxi)-7-(3-

20 morfolinopropóxi)quinazolina (312 mg, 59%).

Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 2,13 (m, 2H), 1,48 (t, 4H), 1,57 (t, 2H), 3,72 (t, 4H), 3,84 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 4,3 (t, 2H), 6,50 (d, 1H), 7,08 - 7,13 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,62 (s, 1H) 8,59 (s, 1H)

MS (ESI): 449 (MH) $^+$

25 Análise elementar Encontrado C 66,5 H 6,4 N 12,3

$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$ Requer C 66,7 H 6,3 N 12,4%

Exemplo 309

Nitrogênio foi borbulhado através de uma mistura de 4-cloro-6-metóxi-7-(2-piperidinoetóxi)quinazolina (400 mg, 1,24 mmol), (preparada

como descrito para o material de partida no Exemplo 180), carbonato de potássio (500 mg, 3,62 mmoles), 5-hidróxi-1-metilindol (231 mg, 1,57 mmol), (preparado como descrito para o material de partida no Exemplo 291) e DMA (5,0 ml) durante 5 minutos. A mistura foi depois agitada a 90°C por 3 horas sob uma atmosfera de nitrogênio e depois deixada esfriar até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado evaporado a vácuo. O resíduo foi purificado pela trituração com metanol para dar a 6-metóxi-4-(1-metilindol-5-ilóxi)-7-(2-piperidinopropóxi)quinazolina (447 mg, 83%).

Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 1,47 (m, 2H), 1,64 (m, 4H), 2,57 (t, 4H) 2,94 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 4,34 (t, 2H), 6,49 (d, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,62 (s, 1H) 8,60 (s, 1H)

MS (ESI): 433 (MH^+)

Análise elementar Encontrado C 69,2 H 6,7 N 12,7

$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3$ Requer C 69,4 H 6,5 N 13,0%

Exemplo 310

Nitrogênio foi borbulhado através de uma mistura de 4-cloro-6-metóxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)propóxi)quinazolina (400 mg, 1,24 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 9), carbonato de potássio (500 mg, 3,62 mmoles), 5-hidróxi-1-metilindol (231 mg, 1,57 mmol), (preparado como descrito para o material de partida no Exemplo 291) e DMA (5,0 ml) durante 5 minutos. A mistura foi depois agitada a 90°C durante 3 horas sob uma atmosfera de nitrogênio e deixada esfriar até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado evaporado a vácuo. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna, eluição de gradiente, com diclorometano/amônia metanólica (7 M), (100/0 a 90/10) para dar a 6metóxi-4-(1-metilindol-5-ilóxi)-7-(3-(pirrolidin-1-il)propóxi)quinazolina (247 mg, 44%).

Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 1,81 (m, 4H), 2,18 (m, 2H), 2,56 (m, 4H),

2,69 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 4,30 (t, 2H), 6,45 (d, 1H), 7,09 (dd, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,62 (s, 1H) e 8,59 (s, 1H)

MS (ESI): 433 (MH)⁺

Análise elementar

Encontrado C 66,5 H 6,3 N 12,4

5 C₂₅H₂₈N₄O₃ 0,1 diclorometano + 0,7 H₂O Requer C 66,7 H 6,6 N 12,4%

Exemplo 311

Nitrogênio foi borbulhado através de uma mistura de 4-cloro-6-metóxi-7-(3-piperidinopropóxi)quinazolina (114 mg, 0,34 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 67),
 10 carbonato de potássio (141 mg, 1,02 mmol), 5-hidróxi-4-nitroindol (60,5 mg, 0,34 mmol) e DMA (8,5 ml) durante 5 minutos na temperatura ambiente. Esta mistura foi depois agitada a 90°C durante 4 horas sob uma atmosfera de nitrogênio e deixada esfriar até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado evaporado a vácuo. O resíduo foi purificado por
 15 cromatografia em coluna de sílica usando-se a eluição de gradiente com diclorometano/metanol (100/0 a 95/5) seguidos por diclorometano/amônia metanólica (7 M) (95/5) para dar um óleo parcialmente purificado. Este óleo foi ainda purificado pela cromatografia em coluna de sílica, eluição de gradiente com acetato de etila/amônia metanólica (95/5 a 80/20) para dar a 6-
 20 metóxi-(4-nitroindol-5-ilóxi)-7-(3-piperidinopropóxi)quinazolina (63 mg, 39%).

Espectro de ¹H RMN: (CDCl₃) 1,46 (m, 2H), 1,60 (m, 4H), 2,16 (m, 2H), 2,43 (m, 4H), 2,54 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,33 (t, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,95 (d, 1H) e 9,09 (s, 1H)

25 MS (ESI): 478 (MH)⁺

Análise elementar

Encontrado C 62,5 H 5,8 N 14,7

C₂₅H₂₇N₅O₅

Requer C 62,9 H 5,7 N 14,7%

O material de partida foi preparado como segue:

Uma mistura de 5-metoxiindol-2-carboxilato de etila (8,15 g,

37,2 mmoles), (preparada pelo método descrito em Heterocicles Vol. 43, N^o 2, p. 263 a 266), ácido nítrico adsorvido em gel de sílica (24 g) e diclorometano (150 ml) foi agitada na temperatura ambiente por 18 horas. O diclorometano foi removido a vácuo e o produto separado da sílica por lavagem com acetona. A acetona foi evaporada a vácuo. O resíduo foi tratado mais uma vez com ácido nítrico em sílica (1 g) como acima e o procedimento de trabalho repetido para dar o 5-hidróxi-4-nitroindol-2-carboxilato de etila (5,8 g, 59%).

Espectro de ¹H RMN: (DMSOd₆) 1,33 (t, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,35 (q, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,75 (d, 1H) e 12,45 (br s, 1H)

O 5-hidróxi-4-nitroindol-2-carboxilato de etila (1,0 g, 3,8 mmoles) foi colocado em suspensão em uma mistura de etanol (20 ml) e água (5 ml). Hidróxido de potássio (840 mg) foi adicionado e a mistura agitada a 50°C sob uma atmosfera de nitrogênio por 1 hora depois esfriada até a temperatura ambiente. O solvente foi evaporado a vácuo e o resíduo redissolvido em água (25 ml). O pH foi ajustado ao pH 2 usando-se ácido clorídrico aquoso (2 M). O precipitado resultante foi separado por filtração, lavado com água e secado a vácuo para dar o ácido 5-metóxi-4-nitroindol-2-carboxílico (790 mg). Este foi usado sem outra purificação.

O ácido 5-metóxi-4-nitroindol-2-carboxílico bruto (720 mg, 3,05 mmoles), quinolina (9 ml) e cromito de cobre (180 mg) foram agitados juntos. Nitrogênio foi suavemente borbuhlado através da mistura durante 5 minutos, depois a mistura foi aquecida rapidamente a 225°C e agitada nesta temperatura por 40 minutos sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi esfriada até a temperatura ambiente, diluída com acetato de etila (80 ml) e o material insolúvel separado por filtração. O filtrado foi extraído duas vezes com ácido clorídrico aquoso (2 M) e depois com solução saturada aquosa de hidrogeno carbonato de sódio. A camada de acetato de etila foi secada (MgSO₄) evaporada e o resíduo purificado por cromatografia em coluna de

sílica eluindo-se com diclorometano para dar o 5-metóxi-4-nitroindol (129 mg, 22%).

Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 3,99 (s, 3H), 6,88 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,55 (d, 1H) e 8,38 (br s, 1H)

5 MS (ESI): 193 (MH^+)

Uma solução de 5-metóxi-4-nitroindol (110 mg, 0,57 mmol) em diclorometano (12 ml) foi esfriada a -30°C sob uma atmosfera de nitrogênio. Tribrometo de boro (0,74 ml de uma solução 1 M em diclorometano, 0,74 mmol) foi adicionado às gotas, depois a mistura foi
10 aquecida até a temperatura ambiente e agitada durante 1 hora. A mistura foi esfriada a 5°C , diluída com diclorometano (5 ml) e água (10 ml). Depois de agitar durante 5 minutos o material insolúvel foi separado por filtração e a camada de diclorometano separada, secada (MgSO_4) e evaporada para dar um óleo escuro que foi e purificado por cromatografia em coluna de sílica
15 eluindo-se com diclorometano para dar o 5-hidróxi-4-nitroindol (68 mg, 67%).

Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 6,95 (d, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,63 (d, 1H) e 11,60 (br s, 1H)

MS (ESI): 177 (M-H)

20 **Exemplo 312**

A 6-metóxi-(4-nitroindol-5-ilóxi)-7-(3-piperidinopropóxi)-quinazolina (45 mg 0,094 mmol), (preparada como descrito no Exemplo 3H), etanol (20 ml) e paládio a 10% em carvão vegetal foram hidrogenados a 45°C e a 1 atmosfera de pressão de hidrogênio durante 3,5 horas. A mistura foi
25 esfriada até a temperatura ambiente, o catalisador separado por filtração e o filtrado evaporado a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica usando-se a eluição de gradiente com diclorometano/amônia metanólica (7 M) (100/0 a 95/5), para dar a 4-(4-aminoindol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-piperidino-propóxi)quinazolina (39 mg, 87%).

Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 1,39 (m, 2H), 1,50 (m, 4H), 1,96 (m, 2H), 2,35 (m, 4H), 2,43 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,28 (t, 2H), 4,84 (br s, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 8,45 (br s, 1H) e 8,98 (s, 1H)

5 MS (ESI): 448 (MH)⁺

Análise elementar Encontrado C 64,0 H 6,4 N 14,4

$\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0,3 \text{H}_2\text{O} + 0,4 \text{ diclorometano}$ Requer C 63,6 H 6,3 N 14,4%

Exemplo 313

Uma mistura de 4-cloro-6-metóxi-7-(3-piperidinopropóxi)-
 10 quinazolina (227 mg, 0,68 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 67), 5-hidróxi-1H-pirrólo[2,3-b]piridina (100 mg, 0,75 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 182) e carbonato de potássio (350 mg, 2,5 mmoles) em DMF (4 ml) foi agitada a 95°C por 6 horas e deixada esfriar até a temperatura ambiente. A
 15 mistura de reação foi tratada com solução aquosa 1,0 N de hidróxido de sódio e deixada agitar na temperatura ambiente por uns poucos minutos. O precipitado resultante foi separado por filtração, lavado com água e secado ao ar para dar um produto bruto. Este foi purificado pela cromatografia de
 20 coluna eluindo-se inicialmente com diclorometano/metanol (85/15) para isolar uma impureza menos polar e depois com diclorometano/metanol/amônia 0,88 (100/8/1) para isolar o composto alvo. As frações relevantes foram combinadas e evaporadas a vácuo para dar um sólido branco que foi triturado com acetona, filtrado e secado para dar a 6-metóxi-7-(3-piperidinopropóxi)-4-(1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-ilóxi)quinazolina (58 mg,
 25 20%).

Espectro de ^1H RMN: (DMSO-d_6) 1,38 (m, 2H), 1,50 (m, 4H), 1,95 (m, 2H), 2,15 (m, 4H), 2,42 (t, 2H), 3,99 (s, 3H), 4,22 (t, 2H), 6,47 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,49 (s, 1H) e 11,76 (br s, 1H)

MS (ESI): 434 (MH)⁺

Análise elementar Encontrado C 63,9 H 6,4 N 15,4

C₂₄H₂₇N₅O₃ 1,0 H₂O Requer C 63,8 H 6,5 N 15,5%

Exemplo 314

5 A uma solução de 7-(3-bromopropóxi)-4-(1H-indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina (200 mg, 0,47 mmol) em cloreto de metileno foi adicionado 4-piperidinopiperidina (237 mg, 1,41 mmol) e a reação aquecida a 40°C durante 1 hora. Uma outra porção de 4piperidinopiperidina (100 mg, 0,59 mmol) foi adicionada e reação aquecida por um adicional de 2 horas. A
10 reação foi purificada pela cromatografia cintilante eluindo-se de cloreto de metileno a 15% de metanol/cloreto de metileno (+ 1% de hidróxido de amônio). O produto foi evaporado, triturado com éter e filtrado para dar a 4-(indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-(4-piperidino)piperidinopropóxi)quinazolina (200 mg, 83%) como um sólido amarelo. Espectro de ¹H RMN: (CDCl₃) 1,48
15 - 2,18 (m, 19H), 2,58 (t, 2H), 3,06 (d, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,26 (t, 2H), 6,59 (s, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,59 (s, 1H)
M S: 516 [MH]⁺

O material de partida foi preparado como segue:

20 A uma solução de 7-hidróxi-4-(1H-indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina (1 g, 3,2 mmoles), (preparado como descrito para o material de partida no Exemplo 107), em DMF (50 ml) foi adicionado carbonato de potássio em pó (1,32 g, 9,6 mmoles) e 1,3-dibromopropano (6,43 g, 32 mmoles). A reação foi aquecida a 50°C durante 2 horas. O
25 material inorgânico foi separado por filtração e depois o DMF removido. O resíduo foi dividido entre cloreto de metileno/água. Os orgânicos foram separados, secados em MgSO₄, filtrados, evaporados a vácuo e purificados pela cromatografia cintilante eluindo-se de cloreto de metileno a 5% de metanol/95% de cloreto de metileno. O produto foi concentrado a vácuo,

triturado com éter e o sólido resultante filtrado para dar a 7-(3-bromopropóxi)-4-(1H-indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina (900 mg, 66%) como um sólido branco.

Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 2,46 - 2,57 (m, 2H), 3,68 (t, 2H), 4,08 (s, 3H), 4,38 (t, 2H), 6,58 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,62 (s, 1H)

M S: 428 $[\text{MH}]^+$

Exemplo 315

A uma solução de 7-hidróxi-6-metóxi-4-(2-metil-1H-indol-5-ilóxi)quinazolina (225 mg, 0,7 mmol), (preparada como descrito no Exemplo 49), em DMF foi adicionado carbonato de potássio em pó (290 mg, 2,1 mmoles) e (5S)-5-(p-toluenossulfonilmetil)-1-metil-2-pirrolidinona (340 mg, 1,2 mmol). A reação foi depois aquecida a 95°C durante 5 horas. O material inorgânico foi separado por filtração e a DMF removida por evaporação. O resíduo foi depois purificado pela cromatografia eluindo-se do cloreto de metileno a 12% de metanol/88%

De cloreto de metileno (+1% de hidróxido de amônio). O produto foi evaporado, triturado com éter e filtrado para dar a (5S)-6-metóxi-4-(2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-7-(1-metil-2-oxopirrolidin-5-ilmetóxi)-quinazolina (100 mg, 33%) como um sólido branco.

Espectro de ^1H RMN: ($\text{DMSO}-d_6$) 1,84 - 1,96 (m, 1H), 2,10 - 2,30 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,43 - 2,53 (m, 1H), 2,80 (s, 3 H), 3,98 (s, 4H), 4,22 (dd, 1H), 4,40 (dd, 1H), 6,10 (s, 1H), 6,84 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 10,98 (br s, 1H)

M S: 429 $[\text{MH}]^+$

Análise elementar: Encontrado C 64,4 H 5,4 N 12,6

$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0,8\text{H}_2\text{O}$ Requer C 64,5 H 5,8 N 12,5%

O material de partida foi preparado como segue:

A (5S)-5-(p-Toluenossulfonilmetil)-2-pirrolidinona (0,8 g, 3

mmoles) foi dissolvida em THF seco e esfriada a -70°C. Diisopropilamida de lítio foi lentamente adicionado e a reação agitada por 20 minutos antes da adição de iodeto de metila (2 ml em excesso). A reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente por mais de 2 horas. A reação foi dividida entre acetato de etila e água, a camada orgânica separada, secada em MgSO₄, filtrada e evaporada a vácuo. O resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante eluindo-se de cloreto de metileno a 5% de metanol/95% de cloreto de metileno e o produto evaporado para dar a (5S)-5-(p-toluenossulfonilmetil)-1-metil-2-pirrolidinona (340 mg, 40%) como um óleo marrom.

Espectro de ¹H RMN: (CDCl₃) 2,10 - 2,44 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 3,30 - 3,54 (m, 1H), 4,04 (dd, 1H), 4,15 (dd, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,78 (d, 2H)
M S: 284 [MH]⁺

Exemplo 316

A uma solução de 7-hidróxi-4-(1H-indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina (600 mg, 1,95 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 107), em DMF (20 ml) foi adicionado carbonato de potássio em pó (540 mg, 3,9 mmoles) e (5S)-5-(p-toluenossulfonilmetil)-2-pirrolidinona (580 mg, 2,16 mmoles). A reação foi depois aquecida a 100°C durante 4 horas. O material inorgânico foi separado por filtração e a DMF removida por evaporação. O resíduo foi depois purificado pela cromatografia eluindo-se de cloreto de metileno a 12% de metanol/88% de cloreto de metileno (+ 1% hidróxido de amônio). O produto foi evaporado, triturado com éter e filtrado para dar a (5S)-4-(1H-indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(2-oxopirrolidin-5-ilmetóxi)-quinazolina (240 mg, 31%) como um sólido branco.

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 1,87 - 2,48 (m, 4H), 3,97 (s, 3H), 4,17 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 6,96 (dd, 1H), 7,38 - 7,49 (m, 4H), 7,60 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,50 (s, 1H)

M S: 405 [MH]⁺

Exemplo 317

A uma solução de 7-hidróxi-4-(1H-indol-5-ilóxi)-6-metoxiquinazolina (800 mg, 2,6 mmoles), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 107), em DMF (20 ml) foi adicionado
 5 carbonato de potássio em pó (1,08 g, 7,8 mmoles) e (5R)-5-(p-tolueno-sulfonilmetil)-2-pirrolidinona (1,13 g, 4,2 mmoles). A reação foi depois aquecida a 90°C durante 4 horas. O material inorgânico foi separado por filtração e a DMF removida por evaporação. O resíduo foi depois purificado
 10 pela cromatografia eluindo-se de cloreto de metileno a 12% de metanol/88% de cloreto de metileno (+ 1% de hidróxido de amônio). Uma pequena porção foi repassada na coluna usando-se o mesmo gradiente. O produto foi evaporado, triturado com éter e filtrado para dar a (SR)-4-(1H-indol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(2-oxopirrolidin-5ilmetóxi)-quinazolina (70 mg, 6,5%) como um sólido branco.

15 Espectro de ^1H RMN: (DMSO- d_6) 1,64 - 2,45 (m, 4H), 3,78 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 4,18 (t, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,97 (dd, 1H), 7,38 - 7,48 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 7,73 (s, 2H), 8,48 (s, 1H), 11,18 (br s, 1H)

M S: 405 $[\text{MH}]^+$

O material de partida foi preparado como segue:

20 A uma solução de (5R)-5-hidroximetil-2-pirrolidinona (5,0 g, 43 mmoles) em cloreto de metileno (100 ml) foi adicionado 4-dimetilaminopiridina (15,7 g, 129 mmoles) e cloreto de p-toluenossulfonila (9,0 g, 47 mmoles). A reação foi agitada na temperatura ambiente por 16 horas. A reação foi depois lavada com ácido clorídrico 1 M e a camada
 25 orgânica separada. Esta foi depois secada em MgSO_4 , filtrada e evaporada para dar a (5R)-5-(p-tolueno-sulfonilmetil)-2-pirrolidinona (10,3 g, 89%) como um sólido branco.

Espectro de ^1H RMN: (CDCl_3) 1,68 - 1,86 (m, 1H), 2,16 - 2,38 (m, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,86 - 3,96 (m, 2H), 4,08 (dd, 1H), 6,20 (br s, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,80

(d, 2H)

M S: 270 [MH]⁺

Exemplo 318

A uma suspensão de 7-hidróxi-6-metóxi-4-(2-metil-1H-indol-5-ilóxi)quinazolina (1,36 g, 4,24 mmoles), (preparada como descrito no Exemplo 49), em DMF (70 ml), foi adicionado carbonato de potássio (2,348, 17,0 mmoles, 4 eq.) seguido pela (5R)-5-(p-tolueno-sulfonilmetil)-2-pirrolidinona (1,25 g, 4,66 mmoles, 1,1 eq.), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 317) e a suspensão amarela resultante aquecida ao refluxo.

Depois de 4 horas, algum material de partida restou e uma outra adição de (5R)-5-(p-toluenossulfonilmetil)-2-pirrolidinona (0,57 g, 2,12 mmoles, 0,5 eq.) foi feita. A reação foi aquecida ao refluxo por um adicional de 2 horas resultando no consumo do material de partida. A reação foi esfriada até a temperatura ambiente, o resíduo inorgânico separado por filtração e o filtrado evaporado a vácuo para deixar um óleo marrom que foi purificado pela cromatografia de coluna (cloreto de metileno/metanol, (100/0 a 90/10)) para dar um óleo marrom claro. A trituração com éter produziu um óleo espesso, que na cromatografia eluindo-se como acima deu um óleo amarelo. A trituração deste óleo com éter deu uma safra inicial de (5R)-6-metóxi-4-(2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-7-(2-oxopirrolidin-5-ilmetóxi)quinazolina (5 mg) como um sólido branco amarelado (ca. 90% puro pela RMN). A cromatografia dos resíduos (eluindo-se como acima) seguida por trituração em éter deu a outra safra de (5R)-6-metóxi-4-(2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-7-(2-oxo-pirrolidin-5-ilmetóxi)quinazolina como um sólido branco (180 mg, > 95% puro pela RMN), como um sólido branco amarelado (800 mg, ca. 95% puro pela RMN).

Espectro de ¹H RMN: (DMSOd₆) 1,8 - 2,2 (m, 5H), 2,4 (s, 3H), 4,0 (br s, 3H), 4,1 - 4,2 (m, 2H), 6,1 (br s, 1H), 6,9 (dd, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,4 (s,

1H), 7,6 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 11,0 (br s, 1H)

M S: 419 [MH]⁺

Análise elementar: Encontrado C 60,8 H 5,3 N 12,1

C₂₃H₂₂N₄O₄ 2H₂O Requer C 60,8 H 5,7 N 12,3%

5 Exemplo 319

A uma solução de 7-hidróxi-6-metóxi-4-(2-metil-1H-indol-5-ilóxi)quinazolina (4,8 g, 15,7 mmoles), (preparado como descrito no Exemplo 49), em DMF (100 ml), foi adicionado carbonato de potássio (6,5 g, 47 mmoles) e 3-cloropropil piperidina (3,3 g, 20,4 mmoles). A reação foi depois aquecida a 100°C durante 4 horas. O material inorgânico foi separado por filtração e a DMF removida por evaporação. O resíduo foi depois purificado pela cromatografia eluindo-se de cloreto de metileno a 10% de metanol/90% de cloreto de metileno (+ 1% de hidróxido de amônio). As frações relevantes foram concentradas e o resíduo dissolvido em acetato de etila. Hexana foi adicionada e o precipitado foi separado por filtração. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi triturado com éter e filtrado para dar a 6-metóxi-4-(1-(3piperidinopropil)-1H-indol-5-ilóxi)-7-(3-piperidinopropóxi)quinazolina (170 mg, 1,9%) como um sólido branco.

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 1,38 (br s, 4H), 1,50 (br s, 8H), 1,92 (m, 4H), 2,14 - 2,48 (m, 12H), 3,98 (s, 3H), 4,24 (t, 4H), 6,43 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,44 (s, 1H)

M S: 558 [MH]⁺

Exemplo 320

Uma mistura de (2R)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(oxiran-2-ilmetóxi)quinazolina (6,201 g, 16,4 mmoles), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 269) e piperidina (4,8 ml, 49,3 mmoles) em DMF (100 ml) foi agitada a 60°C durante 24 horas e deixada esfriar até a temperatura ambiente. Os solventes foram removidos a vácuo e o resíduo purificado em gel de sílica eluindo-se com diclorometano,

diclorometano/metanol (95/5) depois diclorometano /metanol/amônia 0,880 aquosa (89:10:1). O produto foi depois recristalizado a partir de acetonitrila para dar a (2R)-6-metóxi-(2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-7-(2-hidróxi-3-piperidinopropóxi)quinazolina (333 g, 44%) como um sólido branco amarelado.

Espectro de ^1H RMN: (DMSO_6) 1,35 (m, 2H), 1,51 (m, 4H), 2,30 - 2,40 (m, 9H), 3,98 (s, 3H), 4,08 (m, 2H), 4,21 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 6,87 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,45 (s, 1H) e 10,98 (br s, 1H)

10 MS (ESI): 463 (MH^+)

Análise elementar: Encontrado C 66,5 H 6,6 N 12,0

$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0,4\text{H}_2\text{O}$ Requer C 66,5 H 6,6 N 11,9%

Exemplo 321

Uma mistura de (2S)-6-metóxi-4-(2-metilindol-5-ilóxi)-7-(oxiran-2-ilmetóxi)quinazolina (175 mg 0,46 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 304) e piperidina (0,14 ml, 1,39 mmol) em DMF (5 ml) foi agitada a 60°C durante 24 horas e deixada esfriar até a temperatura ambiente. Os solventes foram removidos a vácuo e o resíduo purificado em gel de sílica, eluição de gradiente eluindo-se com diclorometano, diclorometano/metanol (95/5) depois diclorometano/metanol/amônia 0,880 aquosa (89:10:1). O produto foi depois recristalizado a partir de acetonitrila para dar a (2S)-6-metóxi-(2-metil-1H-indol-5-ilóxi)-7-(2-hidróxi-3-piperidinopropóxi)-quinazolina (88 mg, 41%) como um sólido branco amarelado.

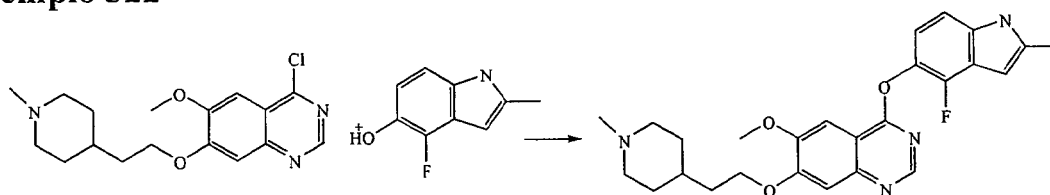
25 Espectro de ^1H RMN: (DMSO_6) 1,35 (m, 2H), 1,51 (em, 4H), 2,30 - 2,40 (m, 9H), 3,98 (s, 3H), 4,08 (m, 2H), 4,21 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 6,87 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H) 7,30 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,45 (s, 1H) e 10,98 (br s, 1H)

MS (ESI): 463 (MH^+)

Análise elementar: Encontrado C 66,2 H 6,8 N 11,9

C₂₆H₃₀N₄O₄ 0,5H₂O Requer C 66,2 H 6,6 N 11,9%

Exemplo 322



Uma solução de 4-cloro-6-metóxi-7-(2-(1-metilpiperidin-4-il)etóxi)quinazolina (1,22 g, 3,65 mmoles), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 241), 4-fluoro-5-hidróxi-2-metilindol (723 mg, 4,38 mmoles), (preparado como descrito para o material de partida no Exemplo 237), em DMF (20 ml) contendo carbonato de potássio (756 mg, 5,48 mmoles) foi agitada a 95°C durante 3 horas. Depois de esfriar, a mistura foi filtrada e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna eluindo-se com cloreto de metileno/metanol (9/1) seguida por cloreto de metileno/metanol/metanol saturado com amônia (90/5/5). As frações contendo o produto esperado foram combinadas e evaporadas. O resíduo foi triturado com éter, filtrado, lavado com éter e secado sob vácuo. O sólido foi dissolvido em cloreto de metileno/acetato de etila e o mínimo de metanol, filtrado e os voláteis foram removidos sob vácuo. O sólido foi triturado com éter, filtrado, lavado com éter e secado sob vácuo a 50°C para dar a 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(2-(1-metil-piperidin-4-il)etóxi)quinazolina (1,06 g, 62%).

MS-ESI: 465 [MH]⁺

Espectro de ¹H RMN: (DMSOd₆) 1,1 - 1,3 (m, 2H); 1,35 - 1,5 (m, 1H); 1,6 - 1,9 (m, 6H); 2,12 (s, 3H); 2,4 (s, 3H); 2,75 (d, 2H); 3,95 (s, 3H); 4,22 (t, 2H); 6,2 (s, 1H); 6,95 (dd, 1H); 7,15 (d, 1H); 7,4 (s, 1H); 7,6 (s, 1H); 8,5 (s, 1H)

Exemplo 323

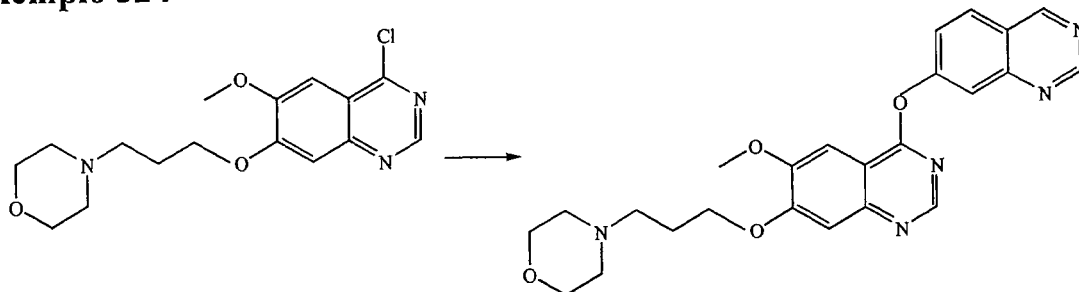
Hidreto de sódio (71 mg, 1,8 mmol) foi adicionado ao 5-hidróxi-2-metilbenzimidazol (204 mg, 0,89 mmol) em DMF anidra (2,5 ml)

sob uma atmosfera de argônio. A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante 10 minutos. 4-Cloro-6,7-dimetoxiquinazolina (200 mg, 0,89 mmol) foi adicionada e a mistura de reação agitada a 95 °C durante 2 horas. Ao esfriar até a temperatura ambiente a mistura foi vertida em água e extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com salmoura, secada (MgSO₄), sílica foi adicionada e o solvente separado por evaporação. O pó obtido foi colocado no topo de uma coluna descartável de sílica (ISOLUTE) e o produto separado por eluição usando-se um gradiente de metanol/diclorometano (3/97, 5/95, 8/92). A evaporação do solvente deu a 6,7-dimetóxi-4-(2-metil-1H-benzimidazol-6-ilóxi)quinazolina (145 mg, 48%).

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 2,50 (s, 3H); 3,95 (s, 3H); 4,0 (s, 3H); 7,05 (d, 1H); 7,38 (s, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,51 (d, 1H); 7,60 (s, 1H); 8,50 (s, 1H)

MS (ESI): 337 [MH]⁺

15 Exemplo 324



7-Hidroxiquinazolina (87 mg, 0,6 mmol) e carbonato de potássio (110 mg, 0,8 mmol) foram adicionados à 4-cloro-6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)quinazolina (180 mg, 0,53 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 1), em suspensão em DMF (3 ml) sob uma atmosfera de argônio. A mistura de reação foi aquecida a 100°C por 90 minutos. Ao esfriar até a temperatura ambiente a reação foi diluída com acetato de etila e uma solução saturada de cloreto de amônio. A fase aquosa foi re-extraída com acetato de etila, as fases orgânicas combinadas, secadas (MgSO₄) e o solvente evaporado. O resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante usando-se um gradiente de metanol/diclorometano

(3/97, 4/96, 5/95). A evaporação do solvente e a trituração do sólido com éter deu a 6-metóxi-7-(3-morfolinopropóxi)-4-(quinazolin-7-ilóxi)quinazolina (197 mg, 83%).

Espectro de ^1H RMN (DMSO-d_6) 2,01 (t, 2H); 2,47 (m, 4H); 2,49 (m, 2H); 3,60 (m, 4H); 4,01 (s, 3H); 4,29 (t, 2H); 7,45 (s, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,80 (d, 1H); 8,01 (d, 1H); 8,32 (d, 1H); 8,60 (s, 1H); 9,34 (s, 1H); 9,69 (s, 1H)

MS (ESI): 448 $[\text{MH}]^+$

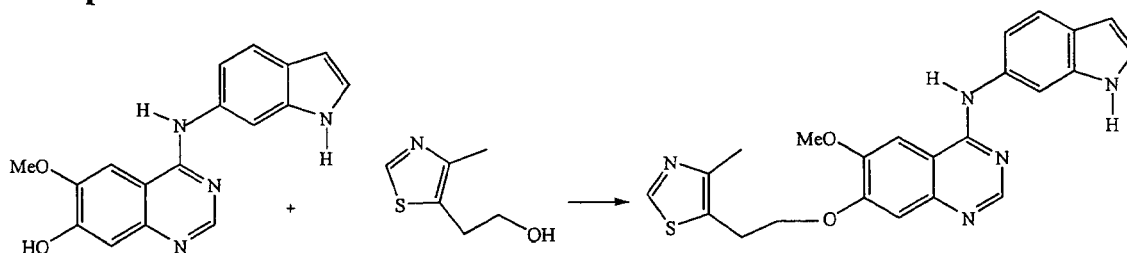
Análise elementar: Encontrado C 63,4 H 5,7 N 15,6

$\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4$; 0,4 H_2O Requer C 63,4 H 5,7 N 15,4%

10 O material de partida foi preparado como segue:

Níquel de Raney (cerca de 200 mg), (pré lavado várias vezes com etanol), foi adicionado a uma solução de 7-hidróxi-4-tiometilquinazolina (400 mg, 2,08 mmoles), (Tet. Lett. 1999, 40, 3881) e a solução foi submetida ao refluxo durante 1 hora. O níquel de Raney (100 mg) foi adicionado e a mistura foi submetida ao refluxo por um adicional de 1 hora. A mistura foi filtrada, lavada com etanol e os voláteis foram removidos sob vácuo. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna eluindo-se com cloreto de metileno/metanol (97/3 seguido por 96/4) para dar a 7-hidroxiquinazolina (62 mg, 20%).

20 Exemplo 325



Usando-se um procedimento análogo a aquele descrito no Exemplo 201, a 7-hidróxi-4-(indol-6-ilamino)-6-metoxiquinazolina (98 mg, 0,32 mmol), (preparada como descrito para o material de partida no Exemplo 217), foi reagido com 5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol (69 mg, 0,48 mmol) para dar a 6-metóxi-4-(indol-6-ilamino)-7-(2-(4-metiltiazol-5-il)etóxi)quinazolina

(47 mg, 34%).

MS - ESI: 432 [MH]⁺

Espectro de ¹H RMN: (DMSO-d₆) 2,4 (s, 3H); 3,3 (t, 2H); 4,0 (s, 3H); 4,35 (t, 2H); 6,45 (s, 1H); 7,2 (s, 1H); 7,25 - 7,4 (m, 2H); 7,55 (d, 1H); 7,9 (s, 1H);
5 8,05 (s, 1H); 8,45 (s, 1H); 8,87 (s, 1H); 9,45 (s, 1H)

Exemplo 326

O seguinte ilustra formas de dosagem farmacêutica representativas contendo o composto da fórmula I, ou um sal deste farmaceuticamente aceitável (a seguir composto X), para o uso terapêutico ou
10 profilático em seres humanos:

(a) Tablete I		mg/tablete
	Composto X.....	100
	Lactose PH. Eur.	182,75
	Croscarmelose sódica.....	12,0
15	Pasta de amido de milho (pasta a 5% p/v)	2,25
	Estearato de magnésio.....	3,0
(b) Tablete II		mg/tablete
	Composto X.....	50
	Lactose PH. Eur.....	223,75
20	Croscarmelose sódic.....	6,0
	Amido de milho.....	15,0
	Polivinilpirrolidona (pasta a 5% p/v).....	2,25
	Estearato de magnésio.....	3,0
(c) Tablete III		mg/tablete
25	Composto X.....	1,0
	Lactose PH. Eur.....	93,25
	Croscarmelose sódica.....	4,0
	Pasta de amido de milho (pasta a 5% p/v).....	0,75
	Estearato de magnésio.....	1,0

	(d) Cápsula	mg/cápsula
	Composto X.....	10
	Lactose PH. Eur.....	488,5
	Estearato de magnésio.....	1,5
5	(e) Injeção I	(50 mg/ml)
	Composto X.....	5,0% p/v
	Solução 1 N de Hidróxido de sódio.....	15,0% v/v
	Ácido clorídrico 0,1 N (para ajustar o pH a 7,6)	
10	Polietileno glicol 400.....	4,5% p/v
	Água para injeção até 100%	
	(f) Injeção II	(10 mg/ml)
	Composto X.....	1,0% p/v
	Fosfato de sódio BP.....	3,6% p/v
15	Solução 0,1 N de Hidróxido de sódio.....	15,0% v/v
	Água para injeção até 100%	
	(g) Injeção III	(1 mg/ml, tamponada para pH 6)
	Composto X.....	0,1% p/v
	Fosfato de sódio BP.....	2,26% p/v
20	Ácido cítrico.....	0,38% p/v
	Polietileno glicol 400.....	3,5% p/v
	Água para injeção até 100%	

Nota

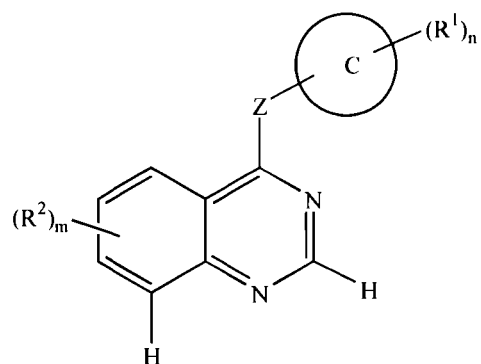
25 As formulações acima podem ser obtidas por procedimentos convencionais bem conhecidos na técnica farmacêutica. Os tabletes de (a) a (c) podem ser revestidos entéricos por meios convencionais, por exemplo para fornecer um revestimento de acetato ftalato de celulose.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de ser 4-fluoro-5-hidróxi-2-metilindol ou um sal do mesmo.
2. Composto, caracterizado pelo fato de ser 4-fluoro-5-
5 hidroxiindol ou um sal do mesmo.
3. Composto, caracterizado pelo fato de ser 6-fluoro-5-hidróxi-2-metilindol ou um sal do mesmo.
4. Composto, caracterizado pelo fato de ser 6-fluoro-5-hidroxiindol ou um sal do mesmo.

RESUMO
"COMPOSTO"

A invenção diz respeito ao uso de compostos da fórmula (I), em que o C do anel é uma porção bicíclica ou tricíclica de 8, 9, 10, 12 ou 13 membros que podem conter opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos selecionados independentemente de O, N e S; Z é -O-, -NH-, -S-, -CH₂- ou uma ligação direta; n é de 0 a 5; m é de 0 a 3; R² representa hidrogênio, hidróxi, halogênio, ciano, nitro, trifluorometila, alquila C₁₋₃, alcóxi C₁₋₃, alquila C₁₋₃ sulfanila, -NR³R⁴ (em que R³ e R⁴, que podem ser os mesmos ou diferentes, cada um representa hidrogênio ou alquila C₁₋₃) ou R⁵X¹- (em que X¹ e R⁵ são como definidos aqui; R¹ representa hidrogênio, oxo, halogênio, hidróxi, alcóxi C₁₋₄, alquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₄ metila, alcanóila C₁₋₄, haloalquila C₁₋₄, ciano, amino, alquenila C₂₋₅, alquinila C₂₋₅, alcanoilóxi C₁₋₃, nitro, alcanóila C₁₋₄ amino, alcóxi C₁₋₄ carbonila, alquila C₁₋₄ sulfanila, alquila C₁₋₄ sulfinila, alquila C₁₋₄ sulfonila, carbamoíla, N-alquila C₁₋₄ carbamoíla, N,N-di(alquila C₁₋₄) carbamoíla, aminossulfonila, N-alquila C₁₋₄ aminossulfonila, N,N-di(alquila C₁₋₄) aminossulfonila, N-(alquila C₁₋₄ sulfonil) amino, N-(alquila C₁₋₄ sulfonil)-N-(alquila C₁₋₄) amino, N,N-di(alquila C₁₋₄ sulfonil) amino, uma cadeia de alquilenos C₃₋₇ unida aos dois átomos de carbono do C do anel, alcanóila C₁₋₄ amino-alquila C₁₋₄ carbóxi ou um grupo R⁵⁶X¹⁰ (em que X¹⁰ e R⁵⁶ são como definidos aqui); e seus sais, na fabricação de um medicamento para o uso na produção de um efeito de redução antiangiogênico e/ou da permeabilidade vascular em animais de sangue quente, processos para a preparação de tais compostos, composições farmacêuticas contendo um composto da fórmula (I) ou um sal deste farmaceuticamente aceitável como o ingrediente ativo e compostos da fórmula (I). Os compostos da fórmula (I)



(I)

e seus sais farmacologicamente aceitáveis inibem os efeitos da VEGF, uma propriedade de valor no tratamento de vários estados de doença incluindo o câncer e a artrite reumatóide.