



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) PI 0410714-4 B1**



**(22) Data do Depósito: 25/05/2004**

**(45) Data de Concessão: 24/09/2019**

**(54) Título:** DERIVADOS DE QUINAZOLINA MACROCÍCLICOS, SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE E USO

**(51) Int.Cl.:** A61K 31/529; C07D 498/08; C07D 239/88; C07D 239/93; C07D 239/94; (...).

**(30) Prioridade Unionista:** 15/09/2003 EP PCT/EP03/10266; 18/12/2003 EP PCT/EP03/51061; 27/05/2003 EP PCT/EP03/05723.

**(73) Titular(es):** JANSSEN PHARMACEUTICA N.V..

**(72) Inventor(es):** EDDY JEAN EDGARD FREYNE; TIMOTHY PIETRO SUREN PERERA; PETER JACOBUS JOHANNES ANTONIUS BUIJNSTERS; MARC WILLEMS; GASTON STANISLAS MARCELLA DIELS; WERNER CONSTANT JOHAN EMBRECHTS; PETER TEN HOLTE; CARSTEN SCHULTZ-FADEMRECHT; FREDERIK JAN RITA ROMBOUITS.

**(86) Pedido PCT:** PCT EP2004005621 de 25/05/2004

**(87) Publicação PCT:** WO 2004/105765 de 09/12/2004

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 28/11/2005

**(57) Resumo:** "DERIVADOS DE QUINAZOLINA". A presente invenção se refere a compostos da fórmula: as formas de N-óxido, os sais de adição farmacêuticamente aceitáveis e as formas estereoquimicamente isoméricas do mesmo, em que: Z representa NH; Y representa -C~ 3-9~ alquila-, -C~ 2-9~ alquênica-, -C~ 3-7~alquil-CO-NH opcionalmente substituída por amino, mono - ou di (C~ 1-4~alquil)amino ou C~ 1-4~ alquilóxicarbonilamino-, -C~ 3-7~alquênica-CO-NH- opcionalmente substituído por amino, mono- ou di(C~ 1~4~alquil)amino- ou C~ 1-4~ alquilóxicarbonilamino-, C~ 1-5~alquil-NR~ 13~C~ 1-5~ alquila-, C~ 1-5~alquil-NR^ 14^ CO-C~ 1-5~ alquila-, -C~ 1-6~alquil-CO-NH-, -C~ 1-5~alquil-CO NR^ 15^C~ 1-5~ alquila-, -C~ 1-3~alquil-NH-CO-Het^ 20^-, -C~ 1-2~alquil-CO-Het^ 21^CO-, -C~ 1-2~alquil-NH-CO-CR^ 16^R^ 17^NH-, -C~ 1-2~alquil-CO-NH-CR^ 18^R^ 19^CO-, -C~ 1-2~alquil-CO-Nr^ 20^C~ 1-3~alquil-CO- ou -NR^ 22^CO-C~ 1-3~alquil-NH-; X^ 1^ representa uma ligação direta, O ou -O-C~ 1-2~ alquila-; X^ 2^ representa uma ligação direta, -CO-C~ 1-2~ alquila-, NR^ 12^,-NR^ 12^C~ 1-2~ alquila-, -O-N=CH- ou -C~ 1-2~ alquila-; R^ 1^ e R^ 2^ representam, cada um independentemente, hidrogênio ou halo; R^ 3^ representa hidrogênio; R^ 4^ representa hidrogênio ou C~ 1-4~ alquilóxi; R^ 12^ e R^ 13^ representam, cada um independentemente, hidrogênio OU C~ 1-4~ alquila; R^ 14^ e R^ 15^ representa hidrogênio; R^ 16^ e R~ 17^ representam,(...).

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para " **DERIVADOS DE QUINAZOLINA MACROCÍCLICOS, SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE E USO** ".

A presente invenção refere-se a macrociclos derivados de quinazolina que verificou-se que possuem atividade antiproliferativa, tal como  
5 atividade anticâncer e são, conseqüentemente, úteis em métodos de tratamento do corpo humano ou animal, por exemplo, na fabricação de medicamentos para uso em distúrbios hiperproliferativos, tais como aterosclerose, restenose e câncer. A invenção também refere-se a processos para a fabricação dos referidos derivados de quinazolina, a composições farmacêuticas  
10 contendo os mesmos e ao seu uso na fabricação de medicamentos úteis na produção de um efeito antiproliferativo.

Em particular, descobriu-se que os compostos da presente invenção inibem enzimas quinase de tirosina, também denominadas quinases  
15 de tirosina. Quinases de tirosina são uma classe de enzimas, a qual catalisa a transferência do fosfato terminal de trifosfato de adenosina ao grupo hidroxila fenólica de um resíduo de tirosina presente na proteína alvo. Sabe-se que vários oncogenes envolvidos na transformação de uma célula em uma célula de tumor maligno, codificam enzimas quinase de tirosina, incluindo  
20 determinados receptores do fator de crescimento, tais como EGF, FGF, IGF-1R, IR, PDGF e VEGF. Essa família de receptor de quinases de tirosina e, em particular, a família EGF de receptor de quinases de tirosina, está, frequentemente, presente em cânceres humanos comuns, tais como câncer de mama, cânceres pulmonares de células não-pequenas, incluindo adenocarcinomas, e câncer de células escamosas do pulmão, câncer da bexiga, cânc  
25 cer esofageal, câncer gastrointestinal, tais como câncer de cólon, retal ou de estômago, câncer da próstata, leucemia e ovariano, câncer brônquico ou pancreático, os quais são exemplos de distúrbios da proliferação de célula.

Conseqüentemente, foi reconhecido que a inibição seletiva de  
30 quinases de tirosina será de valor no tratamento de distúrbios relacionados à proliferação celular. Suporte para esse ponto de vista é proporcionado pelo desenvolvimento de Herceptin® (Trastuzumab) e Gleevec® (mesilato de ima-

tinib), os primeiros exemplos de drogas para o câncer baseadas em alvo. Herceptin® (Trastuzumab) é objetivado contra Her2/neu, um receptor de quinase de tirosina que se verificou estar amplificado até 100 vezes em cerca de 30% de pacientes com câncer de mama invasivo. Em experimentos clínicos, Herceptin® (Trastuzumab) provou ter atividade antitumor contra o câncer de mama (Revisão por L.K. Shawer et al., "Smart Drugs: Tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy", 2002, Cancer Cell Vol. 1, 117) e, conseqüentemente, proporcionou a prova do princípio para terapia objetivada ao receptor de quinases de tirosina. O segundo exemplo, Gleevec® (mesilato de imatinib), é objetivado contra a quinase de tirosina abelson (Bcr-Abl), uma quinase de tirosina citoplásmica constitutivamente ativa presente em virtualmente todos os pacientes com leucemia mielogênea crônica (CML) e 15% a 30% dos pacientes adultos com leucemia linfoblástica aguda. Em experimentos clínicos, o Gleevec® (mesilato de imatinib) mostrou uma eficácia espetacular com efeitos colaterais mínimos que levou à aprovação dentro de 3 meses de submissão. A velocidade de passagem desse agente através dos experimentos clínicos e revisão regulatória se tornou um caso de estudo em desenvolvimento rápido de drogas (Drucker B.J. & Lydon N., "Lessons learned from the development of an Abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukaemia.", 2000, J. Clin. Invest. 105, 3).

Outro suporte é dado pela demonstração de que os inibidores da quinase de tirosina do receptor de EGF atenuam, especificamente, o desenvolvimento em camundongos nus atímicos de carcinomas transplantados, tal como carcinoma mamário humano ou carcinoma de células escamosas humano (Revisto por T.R. Burke Jr., Drugs of the Future, 1992, 17, 119). Como conseqüência, existe interesse considerável no desenvolvimento de drogas para tratar diferentes cânceres que objetivam o receptor de EGFR. Por exemplo, vários anticorpos que se ligam ao domínio extra-celular de EGFR estão sofrendo experimentos clínicos, incluindo Erbitux® (também denominado C225, Cetuximab), o qual foi desenvolvido pela Imclone Systems e está na Fase III de experimentos clínicos para o tratamento de diversos cânceres. Também, diversas drogas promissoras oralmente ativas que são poten-

tes e inibidores relativamente específicos da quinase de tirosina de EGFR estão agora bem avançados em experimentos clínicos. O composto ZD1839 da AstraZeneca, o qual é agora denominado IRESSA® e aprovado para o tratamento de câncer pulmonar de células não-pequenas avançado e o

5 composto OSI-774 da OSI/Genentech/Roche, o qual é agora denominado Tarceva® (erlotinib), têm mostrado eficácia acentuada contra vários cânceres em experimentos clínicos humanos (Morin M.J., "From oncogene to drug: development of small molecule tyrosine kinase inhibitors as anti-tumour and anti-angiogenic agents, 2000, Oncogene 19, 6574).

10 Além disso, foi mostrado que as quinases de tirosina do receptor de EGF acima estão implicadas em distúrbios proliferativos não malignos, tal como psoríase (Elder et al., Science, 1989, 243; 811). Portanto, espera-se que inibidores de quinases de tirosina do receptor tipo EGF sejam usados no tratamento de doenças não malignas de proliferação celular excessiva, tais

15 como psoríase, hipertrofia prostática benigna, aterosclerose e restenose.

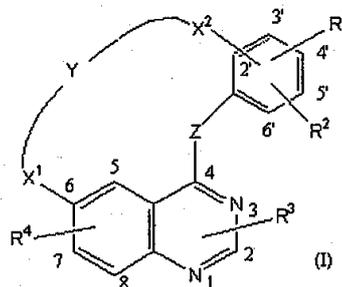
É descrito na Pedido de Patente Internacional WO96/33980 e em J. Med. Chem., 2002, 45, 3865, que determinados derivados de quinazolina 4 anilino substituídos podem ser usados como inibidores de quinase de tirosina e, em particular, de quinases de tirosina do receptor tipo EGF. Inesperadamente, descobriu-se que os derivados de quinazolina da presente

20 fórmula (I), que são diferentes quanto à estrutura, mostraram ter atividade inibitória de quinase de tirosina.

Conseqüentemente, é um objetivo da presente invenção proporcionar outros inibidores de quinase de tirosina úteis na fabricação de medicamentos para o tratamento de distúrbios relacionados à proliferação celular.

25

A presente invenção se refere a compostos da fórmula (I):



às formas de *N*-óxido, aos sais de adição farmacologicamente aceitáveis e às formas estereoisomericamente isoméricas dos mesmos, em que:

Z representa O, CH<sub>2</sub>, NH ou S; em particular, Z representa NH;

- Y representa -C<sub>3-9</sub> alquila-, -C<sub>3-9</sub> alquenila-, -C<sub>3-9</sub> alquinila-, -C<sub>3-7</sub> alquil-CO-NH- opcionalmente substituído por amino, mono- ou di(C<sub>1-4</sub> alquil)amino ou C<sub>1-4</sub> alquiloxicarbonilamino-, -C<sub>3-7</sub> alquenil-CO-NH- opcionalmente substituído por amino, mono- ou di(C<sub>1-4</sub> alquil)amino ou C<sub>1-4</sub> alquiloxicarbonilamino-, -C<sub>3-7</sub> alquinil-CO-NH- opcionalmente substituído por amino, mono- ou di(C<sub>1-4</sub> alquil)amino ou C<sub>1-4</sub> alquiloxicarbonilamino-, -C<sub>1-5</sub> alquil-óxi-C<sub>1-5</sub> alquila-, -C<sub>1-5</sub> alquil-NR<sup>13</sup>-C<sub>1-5</sub> alquila-, -C<sub>1-5</sub> alquil-NR<sup>14</sup>-CO-C<sub>1-5</sub> alquila-, -C<sub>1-5</sub> alquil-CO-NR<sup>15</sup>-C<sub>1-5</sub> alquila-, -C<sub>1-6</sub> alquil-CO-NH-, -C<sub>1-6</sub> alquil-NH-CO-, -C<sub>1-3</sub> alquil-NH-CS-Het<sup>20</sup>-, -C<sub>1-3</sub> alquil-NH-CO-Het<sup>20</sup>-, C<sub>1-2</sub> alquil-CO-Het<sup>21</sup>-CO-, -Het<sup>22</sup>-CH<sub>2</sub>-CO-NH-C<sub>1-3</sub> alquila-, -CO-NH-C<sub>1-6</sub> alquila-, -NH-CO-C<sub>1-6</sub> alquila-, -CO-C<sub>1-7</sub> alquila-, -C<sub>1-7</sub> alquil-CO-, -C<sub>1-6</sub> alquil-CO-C<sub>1-6</sub> alquila-, -C<sub>1-2</sub> alquil-NH-CO-CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>-NH-, -C<sub>1-2</sub> alquil-CO-NH-CR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>-CO-, -C<sub>1-2</sub> alquil-CO-NR<sup>20</sup>-C<sub>1-3</sub> alquil-CO-, -C<sub>1-2</sub> alquil-NR<sup>21</sup>-CH<sub>2</sub>-CO-NH-C<sub>1-3</sub> alquila- ou -NR<sup>22</sup>-CO-C<sub>1-3</sub> alquil-NH-;

X<sup>1</sup> representa uma ligação direta, O, -O-C<sub>1-2</sub> alquila-, CO, -CO-C<sub>1-2</sub> alquila-, NR<sup>11</sup>, -NR<sup>11</sup>-C<sub>1-2</sub> alquila-, -CH<sub>2</sub>-, -O-N=CH- ou -C<sub>1-2</sub> alquila-;

- X<sup>2</sup> representa uma ligação direta, O, -O-C<sub>1-2</sub> alquila-, CO, -CO-C<sub>1-2</sub> alquila-, NR<sup>12</sup>, -NR<sup>12</sup>-C<sub>1-2</sub> alquila-, -CH<sub>2</sub>-, -O-N=CH- ou -C<sub>1-2</sub> alquila-;

- R<sup>1</sup> representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, formila, C<sub>1-6</sub> alcóxi-, C<sub>1-6</sub> alquila-, halo-fenil-carbonilamino-, C<sub>1-6</sub> alcóxi- substituído por halo, C<sub>1-4</sub> alquila substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi ou halo;

- R<sup>2</sup> representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, hidroxicarbonila-, Het<sup>16</sup>-carbonila-, C<sub>1-4</sub> alquiloxicarbonila-, C<sub>1-4</sub> alquilcarbonila-, aminocarbonila-, mono- ou di(C<sub>1-4</sub> alquil)aminocarbonila-, Het<sup>1</sup>, formila, C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>2-6</sub> alquinila-, C<sub>3-6</sub> cicloalquila-, C<sub>3-6</sub> cicloalquiloxi-, C<sub>1-6</sub> alcóxi-, Ar<sup>5</sup>, Ar<sup>1</sup>-óxi-, dihidroxiborano, C<sub>1-6</sub> alcóxi- substituído por halo, C<sub>1-4</sub> alquila substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de halo, hidróxi ou NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>1-4</sub> alquilcarbonila- em que a referida C<sub>1-4</sub> alquila é opcionalmente

substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi ou C<sub>1-4</sub> alquil-óxi-;

R<sup>3</sup> representa hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila ou C<sub>1-4</sub> alquila substituída por um ou mais substituintes selecionados de halo, C<sub>1-4</sub> alquiloxi-, amino-,  
5 mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino-, C<sub>1-4</sub>alquil-sulfonila- ou fenila;

R<sup>4</sup> representa hidrogênio, hidróxi, Ar<sup>3</sup>-óxi, Ar<sup>4</sup>-C<sub>1-4</sub> alquiloxi-, C<sub>1-4</sub> alquiloxi-, C<sub>2-4</sub> alquenilóxi- opcionalmente substituído por Het<sup>12</sup> ou R<sup>4</sup> representa C<sub>1-4</sub> alquiloxi substituído por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquiloxi-, hidróxi, halo, Het<sup>2</sup>-, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>-, -carbonil-  
10 NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> ou Het<sup>3</sup>-carbonila-;

R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> são, cada um independentemente, selecionados de hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila;

R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> são, cada um independentemente, selecionados de hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, Het<sup>8</sup>, amino-sulfonila-, mono- ou di (C<sub>1-4</sub>alquil)-amino-sulfonila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, hidroxicarbonil-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, Het<sup>9</sup>-carbonil-C<sub>1-4</sub> alquila-, Het<sup>10</sup>-carbonila-, polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, Het<sup>11</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila- ou Ar<sup>2</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila-;  
15

R<sup>9</sup> e R<sup>10</sup> são, cada um independentemente, selecionados de hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, Het<sup>4</sup>, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila- ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;  
20

R<sup>11</sup> representa hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, Het<sup>5</sup>, Het<sup>6</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>2-4</sub> alquenilcarbonila- opcionalmente substituído por Het<sup>7</sup>-C<sub>1-4</sub> alquilamino-carbonila-, C<sub>2-4</sub> alquenil-sulfonila-,

C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila- ou fenila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidrogênio, hidróxi, amino ou C<sub>1-4</sub> alquiloxi-;  
25

R<sup>12</sup> representa hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-carbonila-, Het<sup>18</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila-, fenil-C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-carbonila-, Het<sup>17</sup>, C<sub>2-4</sub> alquenilcarbonila- opcionalmente substituído por Het<sup>19</sup>-C<sub>1-4</sub> alquilaminocarbonila-, C<sub>2-4</sub> alquenil-sulfonila-,  
30

C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila- ou R<sup>12</sup> representa fenila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados

dos de hidrogênio, hidróxi, amino ou C<sub>1-4</sub> alquiloxi-;

R<sup>13</sup> representa hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, Het<sup>13</sup>, Het<sup>14</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila- ou fenila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidrogênio, hidróxi, amino ou C<sub>1-4</sub> alquiloxi-;

5 R<sup>14</sup> e R<sup>15</sup> são, cada um independentemente, selecionados de hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, Het<sup>15</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila- ou C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila-;

10 R<sup>16</sup> e R<sup>17</sup> representam, cada um independentemente, hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila opcionalmente substituída por fenila, indolila, metil-sulfeto, hidróxi, tiol, hidroxifenila, aminocarbonila, hidroxicarbonila, amina, imidazoíla ou guanidino;

R<sup>18</sup> e R<sup>19</sup> representam, cada um independentemente, hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila opcionalmente substituída por fenila, indolila, metil-sulfeto, hidróxi, tiol, hidroxifenila, aminocarbonila, hidroxicarbonila, amina, imidazoíla ou guanidino;

15 R<sup>20</sup> e R<sup>22</sup> representam, cada um independentemente, hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila opcionalmente substituída por hidróxi ou C<sub>1-4</sub> alquiloxi;

R<sup>21</sup> representa hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, Het<sup>23</sup>-C<sub>1-4</sub> alquilcarbonila- ou R<sup>21</sup> representa mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino-C<sub>1-4</sub>alquil-carbonila- opcionalmente substituída por hidróxi, pirimidinila, dimetilamina ou C<sub>1-4</sub> alquiloxi;

20 Het<sup>1</sup> representa um heterociclo selecionado de piperidinila, morfolinila, piperazinila, furanila, pirazolila, dioxolanila, tiazolila, oxazolila, imidazolila, isoxazolila, oxadiazolila, piridinila ou pirrolidinila em que o referido Het<sup>1</sup> é opcionalmente substituído por amino, C<sub>1-4</sub> alquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, fenila, fenil-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-C<sub>1-4</sub> alquila- mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino- ou amino-carbonila-;

25 Het<sup>2</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, piperazinila, piperidinila, pirrolidinila, tiomorfolinila ou ditianila em que o referido Het<sup>2</sup> é opcionalmente substituído por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi, halo, amino, C<sub>1-4</sub> alquila-, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, hidróxi-C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino-, mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino-C<sub>1-4</sub> alquila-, aminoC<sub>1-4</sub> alquila-, mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino-sulfonila-, amino-sulfonila-;

30

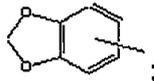
Het<sup>3</sup>, Het<sup>4</sup> e Het<sup>8</sup> representam, cada um independentemente, um heterociclo selecionado de morfolinila, piperazinila, piperidinila, furanila, pirazolila, dioxolanila, tiazolila, oxazolila, imidazolila, isoxazolila, oxadiazolila, piridinila ou pirrolidinila em que o referido Het<sup>3</sup>, Het<sup>4</sup> ou Het<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi-, amino-, C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>3-6</sub>cicloalquil-C<sub>1-4</sub> alquila-, amino-sulfonila-, mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino-sulfonila ou amino-C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>5</sup> representa um heterociclo selecionado de pirrolidinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxi-C<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>6</sup> e Het<sup>7</sup> representam, cada um independentemente, um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxi-C<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>9</sup> e Het<sup>10</sup> representam, cada um independentemente, um heterociclo selecionado de furanila, piperidinila, morfolinila, piperazinila, pirazolila, dioxolanila, tiazolila, oxazolila, imidazolila, isoxazolila, oxadiazolila, piridinila ou pirrolidinila em que o referido Het<sup>9</sup> ou Het<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub>cicloalquil-C<sub>1-4</sub> alquila- ou amino-C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>11</sup> representa um heterociclo selecionado de indolila ou



Het<sup>12</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, piperazinila, piperidinila, pirrolidinila, tiomorfolinila ou ditianila em que o referido Het<sup>12</sup> é opcionalmente substituído por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi, halo, amino, C<sub>1-4</sub> alquila-, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, hidróxi-C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino- ou mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino-C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>13</sup> representa um heterociclo selecionado de pirrolidinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou

mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>14</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>15</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>16</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila, 1,3,2-dioxaborolano ou piperidinila em que o referido Heterociclo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila; e

Het<sup>17</sup> representa um heterociclo selecionado de pirrolidinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>18</sup> e Het<sup>19</sup> representam, cada um independentemente, um heterociclo selecionados de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila opcionalmente substituídos por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>20</sup>, Het<sup>21</sup> e Het<sup>22</sup> representam, cada um independentemente, um heterociclo selecionado de pirrolidinila, 2-pirrolidinonila, piperazinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi, C<sub>1-4</sub> alquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila- ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>23</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, on-

de possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>4</sup> e Ar<sup>5</sup> representam, cada um independentemente, fenila opcionalmente substituída por ciano, C<sub>1-4</sub> alquil-sulfonila-, C<sub>1-4</sub> alquil-sulfonilamino-, amino-sulfonilamino-, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila, amino-sulfonila-, hidróxi-, C<sub>1-4</sub> alquiloxi- ou C<sub>1-4</sub> alquila.

Conforme usado nas definições precedentes e aqui depois:

- halo é genérico para flúor, cloro, bromo e iodo;
- C<sub>1,2</sub> alquila define metila ou etila;
- C<sub>1,3</sub> alquila define radicais hidrocarboneto saturados de cadeia reta e ramificada tendo de 1 a 3 átomos de carbono tais como, por exemplo, metila, etila, propila e similares;
- C<sub>1,4</sub> alquila define radicais hidrocarboneto saturados de cadeia reta e ramificada tendo de 1 a 4 átomos de carbono tais como, por exemplo, metila, etila, propila, butila, 1-metiletila, 2-metilpropila, 2,2-dimetiletila e similares;
- C<sub>1,5</sub> alquila define radicais hidrocarboneto saturados de cadeia reta e ramificada tendo de 1 a 5 átomos de carbono tais como, por exemplo, metila, etila, propila, butila, pentila, 1-metilbutila, 2,2-dimetilpropila, 2,2-dimetiletila e similares;
- C<sub>1,6</sub> alquila entenda-se como incluindo C<sub>1,5</sub> alquila e os homólogos superiores dos mesmos tendo 6 átomos de carbono tais como, por exemplo hexila, 1,2-dimetilbutila, 2-metilpentila e similares;
- C<sub>1,7</sub> alquila entenda-se como incluindo C<sub>1,6</sub> alquila e os homólogos superiores dos mesmos tendo 7 átomos de carbono tais como, por exemplo 1,2,3-dimetilbutila, 1,2-metilpentila e similares;
- C<sub>3-9</sub> alquila define radicais hidrocarboneto saturados de cadeia reta e ramificada tendo de 3 a 9 átomos de carbono tais como propila, butila, pentila, hexila, heptila, octila, nonila e similares;
- C<sub>2-4</sub> alquenila define radicais hidrocarboneto de cadeia reta e ramificada contendo uma ligação dupla e tendo de 2 a 4 átomos de carbono

tais como, por exemplo vinila, 2-propenila, 3-butenila, 2-butenila e similares;

- C<sub>3-9</sub> alquenila define radicais hidrocarboneto de cadeia reta e ramificada contendo uma ligação dupla e tendo de 3 a 9 átomos de carbono tais como, por exemplo 2-propenila, 3-butenila, 2-butenila, 2-pentenila, 3-pentenila, 3-metil-2-butenila, 3-hexenila e similares;

- C<sub>2-6</sub> alquinila define radicais hidrocarboneto de cadeia reta e ramificada contendo uma ligação tripla e tendo de 2 a 6 átomos de carbono tais como, por exemplo, 2-propinila, 3-butinila, 2-butinila, 2-pentinila, 3-pentinila, 3-metil-2-butinila, 3-hexinila e similares;

- C<sub>3-6</sub> cicloalquila é genérico à ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e ciclohexila;

- C<sub>1-4</sub> alquiloxi define radicais hidrocarboneto saturados de cadeia reta ou ramificada tais como metóxi, etóxi, propilóxi, butilóxi, 1-metiletilóxi, 2-metilpropilóxi e similares;

- C<sub>1-6</sub> alquiloxi entenda-se como incluindo C<sub>1-4</sub> alquiloxi e os homólogos superiores, tais como metóxi, etóxi, propilóxi, butilóxi, 1-metiletilóxi, 2-metilpropilóxi e similares;

- polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila é genérico a uma C<sub>1-4</sub> alquila conforme antes aqui definido, tendo dois, três ou, onde possível, mais hidróxi substituintes tal como, por exemplo trifluorometila.

Conforme usado nas definições precedentes e aqui depois, o termo formila se refere a um radical da fórmula -CH(=O). Quando X<sup>1</sup> representa o radical divalente -O-N=CH-, o referido radical é ligado pelo átomo de carbono à porção cíclica trazendo R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> dos compostos da fórmula (I) e quando X<sup>2</sup> representa o radical divalente -O-N=CH-, o referido radical é ligado pelo átomo de carbono à porção fenila trazendo R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> dos compostos da fórmula (I).

Os heterociclos conforme mencionado nas definições acima e aqui depois entenda-se como incluindo todas as formas isoméricas possíveis dos mesmos, por exemplo, pirrolila também inclui 2H-pirrolila; triazolila inclui 1,2,4-triazolila e 1,3,4-triazolila; oxadiazolila inclui 1,2,3-oxadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,2,5-oxadiazolila e 1,3,4-oxadiazolila; tiadiazolila inclui 1,2,3-

tiadiazolila, 1,2,4-tiadiazolila, 1,2,5-tiadiazolila e 1,3,4-tiadiazolila; piranila inclui 2*H*-piranila e 4*H*-piranila.

Ainda, os heterociclos conforme mencionado nas definições acima e aqui depois podem ser ligados ao restante da molécula da fórmula (I) através de qualquer carbono no anel ou heteroátomo, conforme apropriado. Assim, por exemplo, quando o heterociclo é imidazolila, ele pode ser uma 1-imidazolila, 2-imidazolila, 3-imidazolila, 4-imidazolila e 5-imidazolila; quando ele é tiazolila, ele pode ser 2-tiazolila, 4-tiazolila e 5-tiazolila; quando ele é triazolila, ele pode ser 1,2,4-triazol-1-ila, 1,2,4-triazol-3-ila, 1,2,4-triazol-5-ila, 1,3,4-triazol-1-ila e 1,3,4-triazol-2-ila; quando ele é benzotiazolila, ele pode ser 2-benzotiazolila, 4-benzotiazolila, 5-benzotiazolila, 6-benzotiazolila e 7-benzotiazolila.

Os sais de adição farmacologicamente aceitáveis, conforme mencionado aqui acima, entenda-se como compreendendo as formas de sal de adição de ácido não tóxico terapeuticamente ativos as quais os compostos da fórmula (I) são capazes de formar. O último pode, convenientemente, ser obtido através de tratamento da forma de base com tal ácido apropriado. Ácidos apropriados compreendem, por exemplo, ácidos inorgânicos tais como ácidos hidrácidos, por exemplo, ácidos clorídrico ou bromídrico; ácidos sulfúrico; nítrico; fosfórico e similares; ou ácidos orgânicos tais como, por exemplo, ácidos acético, propanóico, hidróxiacético, láctico, pirúvico, oxálico, malônico, succínico (isto é, ácido butano-dióico), maléico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metano-sulfônico, etano-sulfônico, benzeno-sulfônico, *p*-tolueno-sulfônico, ciclâmico, salicílico, *p*-amino-salicílico, pamóico e similares.

Os sais de adição farmacologicamente aceitáveis, conforme mencionado aqui acima, entenda-se como compreendendo as formas de sais de adição de base não tóxicas terapeuticamente ativos as quais os compostos da fórmula (I) são capazes de formar. Exemplos de tais formas de sal de adição de base são, por exemplo, os sais de sódio, potássio, cálcio e também os sais com aminas farmacologicamente aceitáveis tais como, por exemplo, amônia, alquilaminas, benzatina, *N*-metil-*D*-glucamina, hidrabamina,

aminoácidos, por exemplo arginina, lisina.

Inversamente, as referidas formas de sal podem ser convertidas através de tratamento com uma base ou ácido apropriado na forma de ácido ou base livre.

5 O termo sal de adição, conforme aqui acima usado, também compreende os solvatos os quais os compostos da fórmula (I) bem como os sais dos mesmos, são capazes de formar. Tais solvatos são, por exemplo hidratos, alcoolatos e similares.

10 O termo formas estereoquimicamente isoméricas, conforme aqui antes usado, define as possíveis formas isoméricas diferentes, bem como conformacionais, as quais os compostos da fórmula (I) podem possuir. A menos que de outro modo mencionado ou indicado, a designação química de compostos denota a mistura de todas as formas isoméricas estereoquímica e conformacionalmente possíveis, as referidas misturas contendo todos  
15 os diastereômeros, enantiômeros e/ou confôrmeros da estrutura molecular básica. Todas as formas estereoquimicamente isoméricas dos compostos da fórmula (I), quer na forma pura ou em mistura umas com as outras, são entendidas como estando abrangidas dentro do escopo da presente invenção.

20 Alguns dos compostos da fórmula (I) podem também existir em suas formas tautoméricas. Tais formas, embora não explicitamente indicadas na fórmula acima, são entendidas como estando incluídas dentro do escopo da presente invenção.

25 As formas de *N*-óxido dos compostos da fórmula (I) se destinam a compreender aqueles compostos da fórmula (I) em que um ou vários átomos de nitrogênio são oxidados ao assim denominado *N*-óxido.

O primeiro grupo dos compostos de acordo com a presente invenção consiste naqueles compostos da fórmula (I) em que uma ou mais das seguintes restrições se aplicam:

Z representa O, NH ou S;

30 Y representa -C<sub>3-9</sub> alquila-, -C<sub>3-9</sub> alquenila-, -C<sub>1-5</sub>alquil-óxi-C<sub>1-5</sub> alquila-, -C<sub>1-5</sub>alquil-NR<sup>13</sup>-C<sub>1-5</sub> alquila-, -C<sub>1-5</sub>alquil-NR<sup>14</sup>-CO-C<sub>1-5</sub> alquila-, -C<sub>1-5</sub>alquil-CO-NR<sup>15</sup>-C<sub>1-5</sub> alquila-, -C<sub>1-6</sub>alquil-CO-NH-, -C<sub>1-6</sub>alquil-NH-CO-, -CO-

NH-C<sub>1-6</sub> alquila-, -NH-CO-C<sub>1-6</sub> alquila-, -CO-C<sub>1-7</sub> alquila-, -C<sub>1-7</sub>alquil-CO-, -C<sub>1-6</sub>alquil-CO-C<sub>1-6</sub> alquila-, -C<sub>1-2</sub>alquil-NH-CO-CHR<sup>16</sup>-NH-;

X<sup>1</sup> representa uma ligação direta, O, -O-C<sub>1-2</sub> alquila-, CO, -CO-C<sub>1-2</sub> alquila-, NR<sup>11</sup>, -NR<sup>11</sup>-C<sub>1-2</sub> alquila-, -CH<sub>2</sub>-, -O-N=CH- ou -C<sub>1-2</sub> alquila-;

5 X<sup>2</sup> representa uma ligação direta, O, -O-C<sub>1-2</sub> alquila-, CO, -CO-C<sub>1-2</sub> alquila-, NR<sup>12</sup>, -NR<sup>12</sup>-C<sub>1-2</sub> alquila-, -CH<sub>2</sub>-, -O-N=CH- ou -C<sub>1-2</sub> alquila-;

R<sup>1</sup> representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, formila, C<sub>1-6</sub> alcóxi-, C<sub>1-6</sub> alquila-, C<sub>1-6</sub> alcóxi- substituído por halo,

10 C<sub>1-4</sub> alquila substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi ou halo;

R<sup>2</sup> representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, hidroxicarbonila-, Het<sup>16</sup>-carbonila-, C<sub>1-4</sub> alquilocarbonila-, C<sub>1-4</sub> alquilcarbonila-, aminocarbonila-, mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonila-, Het<sup>1</sup>, formila, C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>2-6</sub> alquinila-, C<sub>3-6</sub> cicloalquila-, C<sub>3-6</sub> cicloalquiloxi-, C<sub>1-6</sub> alcóxi-, Ar<sup>5</sup>, Ar<sup>1</sup>-óxi-, dihidroxiborano, C<sub>1-6</sub> alcóxi- substituído por halo, C<sub>1-4</sub> alquila substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de halo, hidróxi ou NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>1-4</sub> alquilcarbonila- em que o referido C<sub>1-4</sub> alquila é opcionalmente substituído por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi ou C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-;

20 R<sup>3</sup> representa hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila ou C<sub>1-4</sub> alquila substituído por um ou mais substituintes selecionados de halo, C<sub>1-4</sub> alquiloxi-, amino-, mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino-, C<sub>1-4</sub>alquil-sulfonila- ou fenila;

R<sup>4</sup> representa hidrogênio, hidróxi, Ar<sup>3</sup>-óxi, Ar<sup>4</sup>-C<sub>1-4</sub> alquiloxi-, C<sub>1-4</sub> alquiloxi-, C<sub>2-4</sub> alquenilóxi- opcionalmente substituído por Het<sup>12</sup> ou R<sup>4</sup> representa C<sub>1-4</sub> alquiloxi substituído por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquiloxi-, hidróxi, halo, Het<sup>2</sup>-, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -carbonil-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> ou Het<sup>3</sup>-carbonila-;

R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> são, cada um independentemente, selecionados de hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila;

30 R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> são, cada um independentemente, selecionados de hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, Het<sup>8</sup>, amino-sulfonila-, mono- ou di (C<sub>1-4</sub>alquil)-amino-sulfonila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, hidroxicarbonil-C<sub>1-4</sub>

alquila-, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, Het<sup>9</sup>-carbonil-C<sub>1-4</sub> alquila-, Het<sup>10</sup>-carbonila-, polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila, Het<sup>11</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila- ou Ar<sup>2</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila-;

R<sup>9</sup> e R<sup>10</sup> são, cada um independentemente, selecionados de hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, Het<sup>4</sup>, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub> alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila- ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

R<sup>11</sup> representa hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, Het<sup>5</sup>, Het<sup>6</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>2-4</sub> alquenilcarbonila- opcionalmente substituída por Het<sup>7</sup>-C<sub>1-4</sub> alquilamino-carbonila-, C<sub>2-4</sub> alquenil-sulfonila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila- ou fenila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidrogênio, hidróxi, amino ou C<sub>1-4</sub> alquiloxi-;

R<sup>12</sup> representa hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-carbonila-, Het<sup>17</sup>, Het<sup>18</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>2-4</sub> alquenilcarbonila- opcionalmente substituída por Het<sup>19</sup>-C<sub>1-4</sub> alquilaminocarbonila-, C<sub>2-4</sub> alquenil-sulfonila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila- ou R<sup>12</sup> representa fenila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidrogênio, hidróxi, amino ou C<sub>1-4</sub> alquiloxi-;

R<sup>13</sup> representa hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, Het<sup>13</sup>, Het<sup>14</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila- ou fenila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidrogênio, hidróxi, amino ou C<sub>1-4</sub> alquiloxi-;

R<sup>14</sup> e R<sup>15</sup> são, cada um independentemente, selecionados de hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, Het<sup>15</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila- ou C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila-;

R<sup>16</sup> representa hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila opcionalmente substituída por fenila, indolila, metil-sulfeto, hidróxi, tiol, hidroxifenila, aminocarbonila, hidroxicarbonila, amina, imidazolla ou guanidino;

Het<sup>1</sup> representa um heterociclo selecionado de piperidinila, morfolinila, piperazinila, furanila, pirazolila, dioxolanila, tiazolila, oxazolila, imidazolila, isoxazolila, oxadiazolila, piridinila ou pirrolidinila em que o referido Het<sup>1</sup> é opcionalmente substituído por amino, C<sub>1-4</sub> alquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, fenila, fenil-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-C<sub>1-4</sub> alquila- mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino- ou amino-carbonila-;

Het<sup>2</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, piperazinila, piperidinila, pirrolidinila, tiomorfolinila ou ditianila em que o referido

Het<sup>2</sup> é opcionalmente substituído por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionado de hidróxi, halo, amino, C<sub>1-4</sub> alquila-, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, hidróxi-C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino-, mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino-C<sub>1-4</sub> alquila-, aminoC<sub>1-4</sub> alquila-, mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino-sulfonila-, amino-sulfonila-;

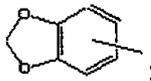
Het<sup>3</sup>, Het<sup>4</sup> e Het<sup>8</sup> representam, cada um independentemente, um heterociclo selecionado de morfolinila, piperazinila, piperidinila, furanila, pirazolila, dioxolanila, tiazolila, oxazolila, imidazolila, isoxazolila, oxadiazolila, piridinila ou pirrolidinila em que o referido Het<sup>3</sup>, Het<sup>4</sup> ou Het<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi-, amino-, C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>3-6</sub>cicloalquil-C<sub>1-4</sub> alquila-, amino-sulfonila-, mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino-sulfonila ou amino-C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>5</sup> representa um heterociclo selecionado de pirrolidinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>6</sup> e Het<sup>7</sup> representam, cada um independentemente, um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>9</sup> e Het<sup>10</sup> representam, cada um independentemente, um heterociclo selecionado de furanila, piperidinila, morfolinila, piperazinila, pirazolila, dioxolanila, tiazolila, oxazolila, imidazolila, isoxazolila, oxadiazolila, piridinila ou pirrolidinila em que o referido Het<sup>9</sup> ou Het<sup>10</sup> é opcionalmente substituído C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila-C<sub>1-4</sub> alquila- ou amino-C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>11</sup> representa um heterociclo selecionado de indolila ou



Het<sup>12</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, piperazinila, piperidinila, pirrolidinila, tiomorfolinila ou ditianila em que o referido Het<sup>12</sup> é opcionalmente substituído por um ou, onde possível, dois ou mais

substituintes selecionados de hidróxi, halo, amino, C<sub>1-4</sub> alquila-, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, hidróxi-C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino- ou mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino-C<sub>1-4</sub> alquila-;

5 Het<sup>13</sup> representa um heterociclo selecionado de pirrolidinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

10 Het<sup>14</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

15 Het<sup>15</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

20 Het<sup>16</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila, 1,3,2-dioxaborolano ou piperidinila em que o referido Heterociclo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila; e

25 Het<sup>17</sup> representa um heterociclo selecionado de pirrolidinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

30 Het<sup>18</sup> e Het<sup>19</sup> representam, cada um independentemente, um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>4</sup> e Ar<sup>5</sup> representam, cada um independentemente, fenila opcionalmente substituída por ciano, C<sub>1-4</sub> alquil-sulfonila-, C<sub>1-4</sub> alquil-

sulfonilamino-, amino-sulfonilamino-, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila, amino-sulfonila-, hidróxi-, C<sub>1-4</sub> alquiloxi- ou C<sub>1-4</sub> alquila.

Um grupo interessante de compostos consiste naqueles compostos da fórmula (I) em que uma ou mais das seguintes restrições se aplicam:

5

Z representa NH;

Y representa -C<sub>3-9</sub> alquila-, -C<sub>2-9</sub> alquenila-, -C<sub>1-5</sub>alquil-óxi-C<sub>1-5</sub> alquila-, -C<sub>1-5</sub>alquil-NR<sup>13</sup>-C<sub>1-5</sub> alquila-, -C<sub>1-5</sub>alquil-NR<sup>14</sup>-CO-C<sub>1-5</sub> alquila-, -C<sub>6</sub>alquil-NH-CO-, -NH-CO-C<sub>1-6</sub> alquila-, -CO-C<sub>1-7</sub> alquila-, -C<sub>1-7</sub>alquil-CO-, C<sub>1-6</sub>alquil-CO-C<sub>1-6</sub> alquila, -C<sub>1-2</sub>alquil-NH-CO-CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>-NH-, -C<sub>1-2</sub>alquil-CO-NH-CR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>-CO-,

10

-C<sub>1-2</sub>alquil-CO-NR<sup>20</sup>-C<sub>1-3</sub>alquil-CO-, -C<sub>1-2</sub>alquil-NR<sup>21</sup>-CH<sub>2</sub>-CO-NH-C<sub>1-3</sub> alquila-, -NR<sup>22</sup>-CO-C<sub>1-3</sub>alquil-NH-, -C<sub>1-3</sub>alquil-NH-CO-Het<sup>20</sup>-, C<sub>1-2</sub>alquil-CO-Het<sup>21</sup>-CO-, ou -Het<sup>22</sup>-CH<sub>2</sub>-CO-NH-C<sub>1-3</sub> alquila-;

15

X<sup>1</sup> representa O, -O-C<sub>1-2</sub> alquila-, -O-N=CH-, NR<sup>11</sup> ou -NR<sup>11</sup>-C<sub>1-2</sub> alquila-; em uma concretização particular X<sup>1</sup> representa -NR<sup>11</sup>-, -O- ou -O-CH<sub>2</sub>-;

20

X<sup>2</sup> representa uma ligação direta, O, -O-C<sub>1-2</sub> alquila-, -O-N=CH-, NR<sup>12</sup> ou NR<sup>12</sup>-C<sub>1-2</sub> alquila-; em uma concretização em particular, X<sup>2</sup> representa uma ligação direta, -C<sub>1-2</sub> alquila-, -O-C<sub>1-2</sub> alquila-, -O- ou -O-CH<sub>2</sub>-;

R<sup>1</sup> representa hidrogênio, ciano, halo ou hidróxi, de preferência halo;

25

R<sup>2</sup> representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, hidroxicarbonila-, C<sub>1-4</sub> alquiloxicarbonila-, Het<sup>16</sup>-carbonila-, C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>2-6</sub> alquinila-, Ar<sup>5</sup> ou Het<sup>1</sup>;

Em uma outra concretização, R<sup>2</sup> representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, C<sub>2-6</sub> alquinila- ou Het<sup>1</sup>; em particular, R<sup>2</sup> representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, ou Ar<sup>5</sup>;

30

R<sup>3</sup> representa hidrogênio;

R<sup>4</sup> representa hidrogênio, hidróxi, C<sub>1-4</sub> alquiloxi- ou R<sup>4</sup> representa C<sub>1-4</sub> alquiloxi substituído por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquiloxi- ou Het<sup>2</sup>-;

R<sup>12</sup> representa hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila- ou C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-carbonila-;

R<sup>13</sup> representa hidrogênio ou Het<sup>14</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila, em particular morfolinil-C<sub>1-4</sub> alquila;

5 R<sup>14</sup> e R<sup>15</sup> representam hidrogênio;

R<sup>16</sup> representa hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila substituída por hidróxi;

R<sup>17</sup> representa hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila, em particular hidrogênio ou metila;

10 R<sup>18</sup> representa hidrogênio ou C<sub>1-4</sub>alquila opcionalmente substituída por hidróxi ou fenila;

R<sup>19</sup> representa hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila, em particular hidrogênio ou metila, ainda mais particularmente hidrogênio;

R<sup>20</sup> representa hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila, em particular hidrogênio ou metila;

15 R<sup>21</sup> representa hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, Het<sup>23</sup>-C<sub>1-4</sub> alquilcarbonila- ou R<sup>21</sup> representa mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino-C<sub>1-4</sub>alquil-carbonila- opcionalmente substituída por hidróxi, pirimidinila, dimetilamina ou C<sub>1-4</sub> alquiloxi;

R<sup>22</sup> representa hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila opcionalmente substituída por hidróxi ou C<sub>1-4</sub> alquiloxi;

20 Het<sup>1</sup> representa tiazolila opcionalmente substituída por amino, C<sub>1-4</sub> alquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, fenila, fenil-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-C<sub>1-4</sub> alquila- mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino- ou amino-carbonila-;

25 Het<sup>2</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, piperazinila, piperidinila ou pirrolidinila em que o referido Het<sup>2</sup> é opcionalmente substituído por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi, amino ou C<sub>1-4</sub> alquila-;

Em uma outra concretização, Het<sup>2</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila ou piperidinila opcionalmente substituída por C<sub>1-4</sub> alquila-, de preferência metila;

30 Het<sup>3</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, piperazinila, piperidinila ou pirrolidinila em que o referido Het<sup>3</sup> é opcionalmente substituído por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes seleciona-

dos de hidróxi, amino ou C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>12</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, piperazinila, piperidinila ou pirrolidinila em que o referido Het<sup>12</sup> é opcionalmente substituído por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi, amino ou C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>16</sup> representa um heterociclo selecionado de piperidinila ou pirrolidinila;

Het<sup>20</sup> representa pirrolidinila, 2-pirrolidinonila, piperidinila ou hidróxi-pirrolidinila, de preferência, pirrolidinila ou hidróxi-pirrolidinila;

Het<sup>21</sup> representa pirrolidinila ou hidróxi-pirrolidinila;

Het<sup>22</sup> representa pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila.

Um grupo particular de compostos consiste naqueles compostos da fórmula (I) em que uma ou mais das seguintes restrições se aplicam:

Z representa NH;

Y representa -C<sub>3-9</sub> alquila-, -C<sub>2-9</sub> alquenila-, -C<sub>3-7</sub>alquil-CO-NH opcionalmente substituído por amino, mono - ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino ou C<sub>1-4</sub> alquiloxicarbonilamino-, -C<sub>3-7</sub>alquenil-CO-NH- opcionalmente substituído por amino, mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino- ou C<sub>1-4</sub> alquiloxicarbonilamino-, C<sub>1-5</sub>alquil-NR<sup>13</sup>-C<sub>1-5</sub> alquila-, -C<sub>1-5</sub>alquil-NR<sup>14</sup>-CO-C<sub>1-5</sub> alquila-, -C<sub>1-6</sub>alquil-CO-NH-, -C<sub>1-5</sub>alquil-CO NR<sup>15</sup>-C<sub>1-5</sub> alquila-, -C<sub>1-3</sub>alquil-NH-CO-Het<sup>20</sup>-, -C<sub>1-2</sub>alquil-CO-Het<sup>21</sup>-CO-, -C<sub>1-2</sub>alquil-NH-CO-CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>-NH-, -C<sub>1-2</sub>alquil-CO-NH-CR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>-CO-, -C<sub>1-2</sub>alquil-CO-NR<sup>20</sup>-C<sub>1-3</sub>alquil-CO- ou -NR<sup>22</sup>-CO-C<sub>1-3</sub>alquil-NH-; ainda mais particularmente Y representa -C<sub>3-9</sub> alquila-, -C<sub>1-5</sub>alquil-NR<sup>13</sup>-C<sub>1-5</sub> alquila-, -C<sub>1-5</sub>alquil-NR<sup>14</sup>-CO-C<sub>1-5</sub> alquila-, -C<sub>1-3</sub>alquil-NH-CO-Het<sup>20</sup>-, -C<sub>1-2</sub>alquil-CO-Het<sup>21</sup>-CO- ou -C<sub>1-2</sub>alquil-NH-CO-CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>-NH-;

X<sup>1</sup> representa uma ligação direta, O ou -O-C<sub>1-2</sub> alquila-;

X<sup>2</sup> representa uma ligação direta, -CO-C<sub>1-2</sub> alquila-, NR<sup>12</sup>-, -NR<sup>12</sup>-C<sub>1-2</sub> alquila-, -O-N=CH- ou -C<sub>1-2</sub> alquila-; ainda mais particularmente X<sup>2</sup> representa -CO-C<sub>1-2</sub> alquila- ou NR<sup>12</sup>-C<sub>1-2</sub> alquila-;

R<sup>1</sup> representa hidrogênio ou halo, de preferência, hidrogênio, cloro, flúor ou bromo;

R<sup>2</sup> representa hidrogênio ou halo, de preferência, hidrogênio,

cloro, flúor ou bromo;

R<sup>3</sup> representa hidrogênio;

R<sup>4</sup> representa hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquiloxi, de preferência, C<sub>1-4</sub> alquiloxi, ainda mais preferivelmente metóxi;

5 R<sup>12</sup> representa hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila, de preferência, hidrogênio ou metila;

R<sup>13</sup> representa hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila;

R<sup>14</sup> representa hidrogênio;

R<sup>15</sup> representa hidrogênio;

10 R<sup>16</sup> e R<sup>17</sup> representam, cada um independentemente, hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila;

R<sup>18</sup> e R<sup>19</sup> representam, cada um independentemente, hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila opcionalmente substituída por fenila ou hidróxi;

15 R<sup>20</sup> e R<sup>21</sup> representam, cada um independentemente, hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila opcionalmente substituída por C<sub>1-4</sub> alquiloxi;

Het<sup>20</sup>, Het<sup>21</sup> e Het<sup>22</sup> representam, cada um independentemente, um heterociclo selecionado do grupo consistindo em pirrolidinila, 2-pirrolidinonila ou piperidinila opcionalmente substituída por hidróxi.

20 Um grupo preferido de compostos consiste naqueles compostos da fórmula (I) em que uma ou mais das seguintes restrições se aplicam:

Z representa NH;

Y representa -C<sub>3-9</sub> alquila-, -C<sub>2-9</sub> alquenila-, -C<sub>1-5</sub>alquil-óxi-C<sub>1-5</sub> alquila-, -C<sub>1-5</sub>alquil-NR<sup>13</sup>-C<sub>1-5</sub> alquila-, -C<sub>1-6</sub>alquil-NH-CO-, -CO-C<sub>1-7</sub> alquila-, -C<sub>1-7</sub>alquil-CO- ou C<sub>1-6</sub>alquil-CO-C<sub>1-6</sub> alquila, alquil-NH-CO-Het<sup>20</sup>-, -C<sub>1-2</sub>alquil-CO-Het<sup>21</sup>-CO-, -C<sub>1-2</sub>alquil-NH-CO-CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>-NH-, -C<sub>1-2</sub>alquil-CO-NH-CR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>-CO-, -C<sub>1-2</sub>alquil-CO-NR<sup>20</sup>-;

X<sup>1</sup> representa O, -O-C<sub>1-2</sub> alquila-, -O-N=CH-, NR<sup>11</sup> ou -NR<sup>11</sup>-C<sub>1-2</sub> alquila-; em uma concretização particular X<sup>1</sup> representa -NR<sup>11</sup>-, -O- ou -O-CH<sub>2</sub>-;

30 X<sup>2</sup> representa uma ligação direta, O, -O-C<sub>1-2</sub> alquila-, -O-N=CH-, NR<sup>12</sup> ou NR<sup>12</sup>-C<sub>1-2</sub> alquila-; em uma concretização particular X<sup>2</sup> representa uma ligação direta, -C<sub>1-2</sub> alquila-, -O-C<sub>1-2</sub> alquila-, -O- ou -O-CH<sub>2</sub>-;

R<sup>1</sup> representa hidrogênio, ciano, halo ou hidróxi, de preferência, halo;

R<sup>2</sup> representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, hidroxicarbonila-, C<sub>1-4</sub> alquiloxicarbonila-, Het<sup>16</sup>-carbonila-, C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>2-6</sub> alquinila-, Ar<sup>5</sup> ou Het<sup>1</sup>;

Em uma outra concretização, R<sup>2</sup> representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, C<sub>2-6</sub> alquinila- ou Het<sup>1</sup>; em particular R<sup>2</sup> representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi ou Ar<sup>5</sup>;

R<sup>3</sup> representa hidrogênio;

R<sup>4</sup> representa hidrogênio, hidróxi, C<sub>1-4</sub> alquiloxi- ou R<sup>4</sup> representa C<sub>1-4</sub> alquiloxi substituído por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquiloxi- ou Het<sup>2</sup>-;

R<sup>12</sup> representa hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila- ou C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-carbonila-;

R<sup>13</sup> representa Het<sup>14</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila, em particular morfolinil-C<sub>1-4</sub> alquila;

Het<sup>1</sup> representa tiazolila opcionalmente substituída por amino, C<sub>1-4</sub> alquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, fenila, fenil-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-C<sub>1-4</sub> alquila- mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino- ou amino-carbonila-;

Het<sup>2</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, piperazinila, piperidinila ou pirrolidinila em que o referido Het<sup>2</sup> é opcionalmente substituído por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi, amino ou C<sub>1-4</sub> alquila-.

Em uma outra concretização, Het<sup>2</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila ou piperidinila opcionalmente substituída por C<sub>1-4</sub> alquila-, de preferência, metila;

Het<sup>3</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, piperazinila, piperidinila ou pirrolidinila em que o referido Het<sup>3</sup> é opcionalmente substituído por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi, amino ou C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>12</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, piperazinila, piperidinila ou pirrolidinila em que o referido Het<sup>12</sup> é opcionalmente

substituído por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi, amino ou C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>16</sup> representa um heterociclo selecionado de piperidinila ou pirrolidinila.

5 Um outro grupo de compostos consiste naqueles compostos da fórmula (I) em que uma ou mais das seguintes restrições se aplicam:

Z representa NH;

Y representa -C<sub>3-9</sub> alquila-, -C<sub>1-5</sub>alquil-NR<sup>13</sup>-C<sub>1-5</sub> alquila-, -C<sub>1-6</sub>alquil-NH-CO-, -CO-C<sub>1-7</sub> alquila- ou -C<sub>1-7</sub>alquil-CO-;

10 X<sup>1</sup> representa -NR<sup>11</sup>-, -O- ou -O-CH<sub>2</sub>-;

X<sup>2</sup> representa uma ligação direta, -NR<sup>12</sup>-, -NR<sup>12</sup>-C<sub>1-2</sub> alquila-, -CO-, -O- ou -O-CH<sub>2</sub>-;

R<sup>1</sup> representa halo; em particular R<sup>1</sup> representa cloro, flúor ou bromo e está na posição 5';

15 R<sup>2</sup> representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi ou Ar<sup>5</sup>;

R<sup>3</sup> representa hidrogênio;

R<sup>4</sup> representa C<sub>1-4</sub> alquiloxi substituído por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquiloxi- ou Het<sup>2</sup>-;

20 R<sup>12</sup> representa C<sub>1-4</sub> alquila ou R<sup>12</sup> representa C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-carbonila;

R<sup>13</sup> representa Het<sup>14</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila;

Het<sup>2</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila ou piperidinila opcionalmente substituída por C<sub>1-4</sub> alquila-;

25 Het<sup>3</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, piperazinila, piperidinila ou pirrolidinila em que o referido Het<sup>3</sup> é opcionalmente substituído por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi, amino ou C<sub>1-4</sub> alquila-;

30 Het<sup>12</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, piperazinila, piperidinila ou pirrolidinila em que o referido Het<sup>12</sup> é opcionalmente substituído por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi, amino ou C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>14</sup> representa morfolinila.

Em uma outra concretização da presente invenção, os compostos da fórmula (I) são selecionados do grupo consistindo em:

- 4,6-etanodiilidenopirimido [4,5-b] [6,1,12] benzoxadiazaciclopentadecina, 17-bromo-8,9,10,11,12,13,14,19-octahidro-20-metóxi-
- 5 4,6-etanodiilidenopirimido [4,5-b] [6,1,12] benzoxadiazaciclopentadecina, 17-bromo-8,9,10,11,12,13,14,19-octahidro-20-metóxi-13-metil-benzamida, 4-flúor-N-(8,9,10,11,12,13-hexahidro-20-metóxi-4,6-etanodiilideno-19H-pirimido[4,5-b] [6,13,1] benzodioxazaciclopentadecin-16-il)-
- 10 4,6-etanodiilideno-8H,14H-pirimido [4,5-b] [6,12,1] benzodioxazaciclohexadecina, 18-cloro-9,10,11,12,15,20-hexahidro-21-metóxi-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido [4,5-b] [6,1,11] benzoxadiazaciclohexadecin-11(12H)-ona, 18-cloro-9,10,13,14,15,20-hexahidro-21-metóxi-4,6-etanodiilideno-14H-pirimido [4,5-b] [6,9,12,1] benzotrioxazaciclohexadecino, 18-cloro-8,9,11,12,15,20-hexahidro-21-metóxi-
- 15 4,6-etanodiilidenopirimido [4,5-b] pirrolo [2,1-k] [6,1,9,12] benzoxatriazaciclopentadecin-11 (8H)-ona, 19-cloro-9,10,11a,12,13,14,16,21-octahidro-22-metóxi-
- 20 4,6-etanodiilidenopirimido [4,5-b] [6,1,9,12] benzoxatriazaciclopentadecin-11 (8H)-ona, 17-cloro-9,10,12,13,14,19-hexahidro-20-metóxi-13-metil-
- 4,6-etanodiilidenopirimido [4,5-b] [6,1,9,12] benzoxatriazaciclopentadecin-11 (8H)-ona, 17-cloro-9,10,12,13,14,19-hexahidro-20-metóxi-
- 25 4,6-etanodiilideno-12H-pirimido [4,5-b] [6,1,10,13] benzoxatriazaciclohexadecin-12-ona, 18-cloro-8,9,10,11,13,14,15,20-octahidro-21-metóxi-14-metil-
- 4,6-etanodiilideno-8H-pirimido [4,5-b] [6,1,9,13] benzoxatriazaciclohexadecin-11 (12H)-ona, 18-cloro-9,10,13,14,15,20-hexahidro-21-metóxi-
- 30 4,6-etanodiilidenopirimido [4,5-b] [6,1,10,14] benzoxatriazacicloheptadecin-12 (13H)-ona, 19-cloro-8,9,10,11,14,15,16,21-octahidro-22-metóxi-
- 4,6-etenopirimido [4,5-b] [6,1,9,12] benzoxatriazaciclopentadeci-

- na-9,12 (8H,13H)-diona, 17-cloro-10,11,14,19-tetrahidro-20-metóxi-  
 4,6-eteno-8H-pirimido[4,5-b]pirrolo[2,1-  
 l][6,1,10,13]benzoxatriazaciclohexadecina-12,15(14H)-diona, 20-cloro-  
 9,10,11,12a,13,17,22-heptahidro-23-metóxi-
- 5 4,6-etanodiilideno-12H-pirimido[4,5-b]pirrolo[2,1-  
 l][6,1,10,13]benzoxatriazaciclohexadecin-12-ona, 20-cloro-  
 8,9,10,11,12a,13,14,15,17,22-decahidro-23-metóxi-  
 4,6-etenopirimido[4,5-b][6,1,9,14]benzoxatriazacicloheptadecina-  
 9,14(8H,15H)-diona, 19-cloro-10,11,12,13,16,21-hexahidro-22-metóxi-
- 10 4,6-eteno-8H-pirimido[4,5-  
 b][6,1,9,13]benzoxatriazaciclohexadecina-9,13(10H,14H)-diona, 18-cloro-  
 11,12,15,20-tetrahidro-21-metóxi-  
 4,6-etenopirimido[4,5-  
 b][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecina-11,14(8H,15H)-diona, 19-cloro-
- 15 9,10,12,13,16,21-hexahidro-22-metóxi-  
 4,6-etenopirimido[4,5-  
 b][6,1,11,16]benzoxatriazaciclononadecino-11,16(8H,17H)-diona, 21-cloro-  
 9,10,12,13,14,15,18,23-octahidro-24-metóxi-  
 4,6-eteno-8H-pirimido[4,5-  
 b][6,1,11,15]benzoxatriazaciclooctadecina-11,15(12H,16H)-diona, 20-cloro-
- 20 9,10,13,14,17,22-hexahidro-23-metóxi-  
 4,6-etenopirimido[4,5-b][6,1,12]benzoxadiazaciclopentadecina,  
 17-bromo-16-flúor-8,9,10,11,12,13,14,19-octahidro-20-metóxi-  
 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-  
 b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecina-9,12(8H,13H)-diona, 17-cloro-
- 25 10,11,14,19-tetrahidro-20-metóxi-11-metil-  
 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-  
 b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecina-9,12(8H,13H)-diona, 17-cloro-  
 10,11,14,19-tetrahidro-20-metóxi-11-(1-metiletil)-
- 30 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-  
 b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecina-9,12(8H,13H)-diona, 17-cloro-  
 10,11,14,19-tetrahidro-20-metóxi-11-(fenilmetil)-

- 4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-  
b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclohexadecina-11,14-diona, 18-cloro-  
9,10,12,13,15,20-hexahidro-21-metóxi-12-(1-metiletil)-  
4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-
- 5 b)[6,1,9,12]benzoxatriazaciclohexadecina-11,14-diona, 18-cloro-  
9,10,12,13,15,20-hexahidro-21-metóxi-12,12-dimetil-  
4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-
- b)[6,1,9,12]benzoxatriazaciclohexadecina-11,14-diona, 18-cloro-  
9,10,12,13,15,20-hexahidro-21-metóxi-12-(2-metilpropil)-
- 10 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-
- b)[6,1,10,13]benzoxatriazacicloheptadecina-12,15-diona, 19-cloro-  
8,9,10,11,13,14,16,21-octahidro-22-metóxi-13-(2-metilpropil)-  
4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-
- b)[6,1,9,12]benzoxatriazaciclohexadecina-11,14-diona, 18-cloro-
- 15 9,10,12,13,15,20-hexahidro-21-metóxi-  
4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-
- b)[6,1,10,13]benzoxatriazacicloheptadecina-12,15-diona, 19-cloro-  
8,9,10,11,13,14,16,21-octahidro-22-metóxi-  
4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-
- 20 b)[6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecina-9,12(8H,13H)-diona, 10,11,14,19-  
tetrahidro-20-metóxi-11-metil-  
4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-
- b)[6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecina-9,12(8H,13H)-diona, 10,11,14,19-  
tetrahidro-20-metóxi-11-(1-metilpropil)-
- 25 9,11-etanodiilidenopirimido[4,5-b]pirrolo[1,2-
- i][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecina-14,19(5H,13H)-diona,  
16,17,18,18a,20,21-hexahidro-22-metóxi-  
4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-
- b)[6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecina-9,12(8H,13H)-diona, 10,11,14,19-
- 30 tetrahidro-20-metóxi-  
4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-
- b)[6,1,9,13]benzoxatriazaciclohexadecina-9,13(10H,14H)-diona, 11,12,15,20-

- tetrahidro-21-metóxi-  
 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-  
 b][6,1,9,14]benzoxatriazacicloheptadecina-9,14(8H,15H)-diona,  
 10,11,12,13,16,21-hexahidro-22-metóxi-
- 5 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b]pirrolo[2,1-  
 k][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-11(8H)-ona, 19-cloro-18-flúor-  
 9,10,11a,12,13,14,16,21-octahidro-22-metóxi-
- 10 4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-  
 b][6,1,10,13]benzoxatriazaciclohexadecina, 18-cloro-9,10,11,12,13,14,15,20-  
 octahidro-21-metóxi-14-metil-
- 15 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-  
 b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-11(8H)-ona, 17-cloro-16-flúor-  
 9,10,12,13,14,19-hexahidro-20-metóxi-13-metil-
- 4,6-etanodiilideno-12H-pirimido[4,5-  
 b][6,1,10,13]benzoxatriazaciclohexadecin-12-ona, 18-cloro-17-flúor-  
 8,9,10,11,13,14,15,20-octahidro-21-metóxi-14-metil-
- 20 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-  
 b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-11(8H)-ona, 17-cloro-16-flúor-  
 9,10,12,13,14,19-hexahidro-20-metóxi-
- 4,6-etanodiilideno-12H-pirimido[4,5-  
 b][6,1,10,13]benzoxatriazaciclohexadecin-12-ona, 18-cloro-  
 8,9,10,11,13,14,15,20-octahidro-21-metóxi-
- 25 4,6-etanodiilideno-12H-pirimido[4,5-  
 b][6,1,10,13]benzoxatriazaciclohexadecin-12-ona, 18-cloro-  
 8,9,10,11,13,14,15,20-octahidro-21-metóxi-
- 9,11-etanodiilidenopirimido[4,5-b]pirrolo[1,2-  
 i][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecina-14,19(5H,13H)-diona, 3-cloro-  
 16,17,18,18a,20,21-hexahidro-22-metóxi-
- 30 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-  
 b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecina-9,12(8H,13H)-diona, 17-cloro-  
 10,11,14,19-tetrahidro-20-metóxi-10-metil-
- 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-

- b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecina-9,12(8H,13H)-diona, 17-cloro-  
10,11,14,19-tetrahidro-11-(1-hidroxietil)-20-metóxi-  
4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-
- 5 b][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecina-11,14(8H,15H)-diona, 19-cloro-  
9,10,12,13,16,21-hexahidro-22-metóxi-13-(1-metilpropil)-  
4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-
- b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecina-9,12(8H,13H)-diona, 17-cloro-  
10,11,14,19-tetrahidro-11-(hidroximetil)-20-metóxi-  
4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-
- 10 b][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecina-11,14(8H,15H)-diona, 19-cloro-  
9,10,12,13,16,21-hexahidro-13-(hidroximetil)-22-metóxi-  
4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-
- b][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecina-11,14(8H,15H)-diona, 19-cloro-  
9,10,12,13,16,21-hexahidro-22-metóxi-13-metil-  
15 4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-
- b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclohexadecina-9,12-diona, 18-cloro-  
10,11,13,14,15,20-hexahidro-21-metóxi-  
4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-
- b][6,1,9,14]benzoxatriazaciclooctadecina-9,14-diona, 20-cloro-  
20 10,11,12,13,15,16,17,22-octahidro-23-metóxi-  
4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b]pirrolo[2,1-
- k][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-11(8H)-ona, 19-cloro-  
9,10,11a,12,13,14,16,21-octahidro-22-metóxi-  
4,6-etanodiilideno-12H-pirimido[4,5-b]pirrolo[2,1-
- 25 l][6,1,10,13]benzoxatriazaciclohexadecin-12-ona, 20-cloro-  
8,9,10,11,12a,13,14,15,17,22-decahidro-23-metóxi-  
4,6-etanodiilideno-12H-pirimido[4,5-b]pirrolo[2,1-
- l][6,1,10,13]benzoxatriazaciclohexadecin-12-ona, 20-cloro-19-flúor-  
8,9,10,11,12a,13,14,15,17,22-decahidro-23-metóxi-  
30 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-
- b][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecin-13(8H)-ona, 19-cloro-  
9,10,11,12,14,15,16,21-octahidro-22-metóxi-

- 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-  
b][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecin-12(13H)-ona, 19-cloro-  
8,9,10,11,14,15,16,21-octahidro-22-metóxi-10-metil-
- 5 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-  
b][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecin-12(13H)-ona, 19-cloro-10-etil-  
8,9,10,11,14,15,16,21-octahidro-22-metóxi-  
1,22-etanodiilideno-5H,17H-pirimido[4,5-b]pirrolo[2,1-  
h][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecin-14(15H)-ona, 7-cloro-  
10,11,12,13,18,19,19a,20-octahidro-24-metóxi-
- 10 4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-  
b][6,1,10,13]benzoxatriazaciclooctadecin-13(14H)-ona, 20-cloro-  
9,10,11,12,15,16,17,22-octahidro-23-metóxi-  
14H-4,6-etanodiilideno-9,13-metano-8H-pirimido[4,5-  
b][6,1,12,15]benzoxatriazacicloeicosin-15(16H)-ona, 22-cloro-
- 15 9,10,11,12,17,18,19,24-octahidro-26-metóxi-  
13H-4,6-etanodiilideno-9,12-etanopirimido[4,5-  
b][6,1,11,14]benzoxatriazaciclononadecin-14(15H)-ona, 21-cloro-  
8,9,10,11,16,17,18,23-octahidro-26-metóxi-  
14H-4,6-etanodiilideno-10,13-etano-8H-pirimido[4,5-
- 20 b][6,1,12,15]benzoxatriazacicloeicosin-15(16H)-ona, 22-cloro-  
9,10,11,12,17,18,19,24-octahidro-27-metóxi-  
4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-  
b][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecin-12(13H)-ona, 19-cloro-  
8,9,10,11,14,15,16,21-octahidro-10-[[[2-hidróxi-1-
- 25 (hidroximetil)etil]amino]acetil]-22-metóxi-  
4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-  
b][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecin-12(13H)-ona, 19-cloro-  
8,9,10,11,14,15,16,21-octahidro-10-[[2-(hidroximetil)-4-morfolinil]acetil]-22-  
metóxi-
- 30 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-  
b][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecin-12(13H)-ona, 19-cloro-  
8,9,10,11,14,15,16,21-octahidro-22-metóxi-

- 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-  
b][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecin-12(13H)-ona, 19-cloro-  
8,9,10,11,14,15,16,21-octahidro-10-[[2-(2-hidroxietil)metilamino]acetil]-22-  
metóxi-
- 5 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-  
b][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecin-12(13H)-ona, 19-cloro-  
8,9,10,11,14,15,16,21-octahidro-22-metóxi-10-[[2-(4-  
piridinil)etil]amino]acetil]-
- 10 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-  
b][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecin-12(13H)-ona, 19-cloro-10-[[2-  
(dimetilamino)etil]metilamino]acetil]-8,9,10,11,14,15,16,21-octahidro-22-  
metóxi-
- 15 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-  
b][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecin-12(13H)-ona, 19-cloro-  
8,9,10,11,14,15,16,21-octahidro-22-metóxi-10-[[2-(2-metóxi)etil]amino]acetil]-
- 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-  
b][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecin-12(13H)-ona, 19-cloro-  
8,9,10,11,14,15,16,21-octahidro-22-metóxi-10-[[3-metoxipropil]amino]acetil]-
- 20 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-  
b][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecin-12(13H)-ona, 19-cloro-  
8,9,10,11,14,15,16,21-octahidro-22-metóxi-10-(4-morfolinilacetil)-
- 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-  
b][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecin-12(13H)-ona, 19-cloro-  
8,9,10,11,14,15,16,21-octahidro-22-metóxi-10-[(4-metil-1-piperazinil)acetil]-
- 25 ácido 4,6-etenopirimido[4,5-  
b][6,1,12]benzoxadiazaciclopentadecina-13(8H)-carboxílico, 17-bromo-  
9,10,11,12,14,19-hexahidro-20-metóxi-, fenilmetil éster
- 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b]pirrolo[2,1-  
m][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecin-13(8H)-ona, 21-cloro-  
30 9,10,11,12,13a,14,15,16,18,23-decahidro-24-metóxi-
- 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b]pirrolo[2,1-  
m][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecin-13(8H)-ona, 21-cloro-20-flúor-

- 9,10,11,12,13a,14,15,16,18,23-decahidro-24-metóxi-  
4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-  
b][6,1,16]benzoxadiazaciclonoanadecin-16(17H)-ona, 21-cloro-  
8,9,10,13,14,15,18,23-octahidro-24-metóxi-
- 5 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-  
b][6,1,16]benzoxadiazaciclonoanadecin-16(17H)-ona, 21-cloro-  
8,9,10,13,14,15,18,23-octahidro-24-metóxi-  
4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b]pirrolo[2,1-  
k][6,1,9,12]benzoxatriazaciclo-pentadecina-11(8H)-tiona, 19-cloro-18-flúor-
- 10 9,10,11a,12,13,14,16,21-octahidro-22-metóxi-  
4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-  
b][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecina, 19-cloro-  
8,9,10,11,12,13,14,15,16,21-decahidro-22-metóxi-15-metil-  
4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-
- 15 b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclo-pentadecina, 17-cloro-8,9,10,11,12,13,14,19-  
octahidro-20-metóxi-13-metil-  
4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-  
b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclo-pentadecina-9,12(8H,13H)-diona, 17-cloro-  
10,11,14,19-tetrahidro-20-metóxi-11,11-dimetil-
- 20 9,11-etanodiilidenopirimido[4,5-b]pirrolo[1,2-  
i][6,1,9,12]benzoxatriazaciclo-pentadecina-14,19(5H,13H)-diona, 3-cloro-  
16,17,18,18a,20,21-hexahidro-17-hidróxi-22-metóxi-  
4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-
- 25 b][6,1,15]benzoxadiazaciclooctadecin-15(16H)-ona, 20-cloro-  
9,12,13,14,17,22-hexahidro-23-metóxi-  
4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-  
b][6,1,12,15]benzoxatriazaciclooctadecina, 20-cloro-  
9,10,11,12,13,14,15,16,17,22-decahidro-23-metóxi-16-metil-  
4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-
- 30 b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclohexadecina-11,14-diona, 18-cloro-  
9,10,12,13,15,20-hexahidro-21-metóxi-10-(2-metóxi-etil)-  
4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-

- b][6,1,12,16]benzoxatriazaciclononadecino-12,16(13H,17H)-diona, 21-cloro-  
8,9,10,11,14,15,18,23-octahidro-24-metóxi-  
4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-
- 5 b][6,1,12,17]benzoxatriazacicloeicosine-12,17(18H)-diona, 22-cloro-  
9,10,11,13,14,15,16,19,24-nonahidro-25-metóxi-  
4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-b]pirrolo[1,2-  
l][6,1,12,15]benzoxatriazaciclooctadecina-12,17(18H)-diona, 22-cloro-  
9,10,11,14,15,16,16a,19,24-nonahidro-25-metóxi-  
4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-
- 10 b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclohexadecina-9,12-diona, 18-cloro-  
10,11,13,14,15,20-hexahidro-21-metóxi-11,11-dimetil-  
4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-b]pirrolo[1,2-  
l][6,1,12,15]benzoxatriazaciclooctadecina-12,17(18H)-diona, 22-cloro-  
9,10,11,14,15,16,16a,19,24-nonahidro-15-hidróxi-25-metóxi-  
15 4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-
- b][6,1,12,15]benzoxatriazaciclooctadecina-12,15(16H)-diona, 20-cloro-  
9,10,11,13,14,17,22-heptahidro-23-metóxi-13-metil-  
4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-
- 20 b][6,1,12,15]benzoxatriazaciclooctadecina-12,15(16H)-diona, 20-cloro-  
9,10,11,13,14,17,22-heptahidro-23-metóxi-14-(2-metilpropil)-  
4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-
- b][6,1,12,15]benzoxatriazaciclooctadecina-12,15(16H)-diona, 20-cloro-  
9,10,11,13,14,17,22-heptahidro-23-metóxi-14,14-dimetil-  
4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-
- 25 b][6,1,12,15]benzoxatriazaciclooctadecina-12,15(16H)-diona, 20-cloro-  
9,10,11,13,14,17,22-heptahidro-23-metóxi-14-(fenilmetil)-  
4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-
- b][6,1,12,15]benzoxatriazaciclooctadecina-12,15(16H)-diona, 20-cloro-  
9,10,11,13,14,17,22-heptahidro-23-metóxi-14-metil-  
30 4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-
- b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclohexadecina-9,12-diona, 18-cloro-  
10,11,13,14,15,20-hexahidro-21-metóxi-11-metil-

- 1,21-etanodiilideno-5H-pirimido[4,5-b]pirrolo[1,2-  
i][6,1,9,12]benzoxatriazaciclohexadecina-13,18(19H)-diona, 7-cloro-  
10,11,12,13a,14,15,16-heptahidro-23-metóxi-
- 5 b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclohexadecina-9,12-diona, 18-cloro-  
10,11,13,14,15,20-hexahidro-21-metóxi-10-metil-  
4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-  
b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclohexadecina-9,12-diona, 18-cloro-  
10,11,13,14,15,20-hexahidro-21-metóxi-11-(2-metilpropil)-
- 10 4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-  
b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclohexadecina-9,12-diona, 18-cloro-  
10,11,13,14,15,20-hexahidro-11-(1-hidroxietil)-21-metóxi-  
4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-  
b][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecina-11,14(8H,15H)-diona, 19-cloro-
- 15 9,10,12,13,16,21-hexahidro-22-metóxi-13-(2-metilpropil)-  
4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-  
b][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecina-11,14(8H,15H)-diona, 19-cloro-  
9,10,12,13,16,21-hexahidro-22-metóxi-13,13-dimetil-
- 20 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-  
b][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecina-11,14(8H,15H)-diona, 19-cloro-  
9,10,12,13,16,21-hexahidro-22-metóxi-13-(fenilmetil)-  
4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-  
b][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecina-11,14(8H,15H)-diona, 19-cloro-
- 25 9,10,12,13,16,21-hexahidro-13-(1-hidroxietil)-22-metóxi-  
4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-  
b][6,1,12,15]benzoxatriazaciclooctadecina-12,15(16H)-diona, 20-cloro-  
9,10,11,13,14,17,22-heptahidro-14-(1-hidroxietil)-23-metóxi-
- 30 4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-  
b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclohexadecina-11,14-diona, 18-cloro-  
9,10,12,13,15,20-hexahidro-21-metóxi-10-[2-(4-morfolinil)etil]-  
ácido (20-cloro-9,10,13,14,15,16,17,22-octahidro-23-metóxi-15-  
oxo-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-b][6,1,15]benzoxadiazaciclooctadecin-

- 14-il)-carbâmico, 1,1-dimetiletil éster  
 ácido (20-cloro-9,10,13,14,15,16,17,22-octahidro-23-metóxi-15-oxo-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-b][6,1,15]benzoxadiazaciclooctadecin-14-il)-carbâmico, 1,1-dimetiletil éster
- 5 4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclohexadecina-9,12-diona, 18-cloro-10,11,13,14,15,20-hexahidro-11-(hidroximetil)-21-metóxi-1,21-etanodiilideno-5H-pirimido[4,5-b]pirrolo[1,2-i][6,1,9,12]benzoxatriazaciclohexadecina-13,18(19H)-diona, 7-cloro-
- 10 10,11,12,13a,14,15,16-heptahidro-15-hidróxi-23-metóxi-ácido (20-cloro-9,10,11,12,13,14,15,16,17,22-decahidro-23-metóxi-15-oxo-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-b][6,1,15]benzoxadiazaciclooctadecin-14-il)-carbâmico, 1,1-dimetiletil éster
- 15 4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-b][6,1,15]benzoxadiazaciclooctadecin-15(16H)-ona, 14-amino-20-cloro-9,10,11,12,13,14,17,22-octahidro-23-metóxi-ácido (18-cloro-11,12,13,14,15,20-hexahidro-21-metóxi-13-oxo-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-b][6,1,13]benzoxadiazaciclohexadecin-12-il)-carbâmico, 1,1-dimetiletil éster
- 20 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b]pirrolo[2,1-k][6,1,9,12]benzoxatriazaciclohexadecina-11(8H)-ona, 19-cloro-9,10,11a,12,13,14,16,21-octahidro-13-hidróxi-22-metóxi-4,6-etanodiilideno-13,16-etano-8H-pirimido[4,5-b][6,1,9,12,15]benzoxatetraazaciclooctadecin-11(12H)-ona, 20-cloro-
- 25 9,10,14,15,17,22-hexahidro-25-metóxi-8H-4,6-etanodiilideno-12,15-etanopirimido[4,5-b][6,1,9,14]benzoxatriazacicloheptadecin-11(12H)-ona, 19-cloro-9,10,13,14,16,21-hexahidro-24-metóxi-4,6-etanodiilideno-12,16-metano-6H-pirimido[4,5-
- 30 b][6,1,9,15]benzoxatriazaciclooctadecin-11(8H)-ona, 20-cloro-9,10,12,13,14,15,17,22-octahidro-24-metóxi-4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-

- b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-11(8H)-ona, 17-cloro-  
9,10,12,13,14,19-hexahidro-20-metóxi-12,13-dimetil-  
4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-
- 5 b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-11(8H)-ona, 17-cloro-13-etil-  
9,10,12,13,14,19-hexahidro-20-metóxi-  
4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-
- b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-11(8H)-ona, 17-cloro-  
9,10,12,13,14,19-hexahidro-12-(hidroximetil)-20-metóxi-  
4,6-etanodiilideno-12H-pirimido[4,5-b]pirrolo[2,1-
- 10 l][6,1,10,13]benzoxatriazaciclohexadecin-12-ona, 20-cloro-  
8,9,10,11,12a,13,14,15,17,22-decahidro-14-hidróxi-23-metóxi-  
4,6-etanodiilideno-14,17-etanopirimido[4,5-
- b][6,1,10,13,16]benzoxatetraazaciclononadecin-12(13H)-ona, 21-cloro-  
8,9,10,11,15,16,18,23-octahidro-26-metóxi-  
15 4,6-etanodiilideno-13,16-etano-6H-pirimido[4,5-
- b][6,1,10,15]benzoxatriazaciclooctadecin-12(13H)-ona, 20-cloro-  
8,9,10,11,14,15,17,22-octahidro-25-metóxi-  
12H-4,6-etanodiilideno-13,17-metanopirimido[4,5-
- b][6,1,10,16]benzoxatriazaciclononadecin-12-ona, 21-cloro-  
20 8,9,10,11,13,14,15,16,18,23-decahidro-25-metóxi-  
4,6-etanodiilideno-12H-pirimido[4,5-
- b][6,1,10,13]benzoxatriazaciclohexadecin-12-ona, 18-cloro-  
8,9,10,11,13,14,15,20-octahidro-21-metóxi-13,14-dimetil-  
4,6-etanodiilideno-12H-pirimido[4,5-
- 25 b][6,1,10,13]benzoxatriazaciclohexadecin-12-ona, 18-cloro-14-etil-  
8,9,10,11,13,14,15,20-octahidro-21-metóxi-  
4,6-etanodiilideno-12H-pirimido[4,5-
- b][6,1,10,13]benzoxatriazaciclohexadecin-12-ona, 18-cloro-  
8,9,10,11,13,14,15,20-octahidro-13-(hidroximetil)-21-metóxi-  
30 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-
- b][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecin-13(8H)-ona, 19-cloro-15-etil-  
9,10,11,12,14,15,16,21-octahidro-22-metóxi-

- 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-  
*b*][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecin-13(8*H*)-ona, 19-cloro-  
 9,10,11,12,14,15,16,21-octahidro-22-metóxi-14,15-dimetil-  
 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-  
 5 *b*][6,1,16]benzoxadiazaciclonoadecin-16(17*H*)-ona, 21-cloro-  
 8,9,10,11,12,13,14,15,18,23-decahidro-24-metóxi-  
 4,6-etanodiilideno-8*H*-pirimido[4,5-  
*b*][6,1,15]benzoxadiazaciclooctadecin-15(16*H*)-ona, 20-cloro-14-  
 (dimetilamino)-9,10,11,12,13,14,17,22-octahidro-23-metóxi-  
 10 Em uma concretização em particular da presente invenção, os  
 compostos da fórmula (I) são selecionados do grupo consistindo em:  
 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-  
*b*][6,1,12]benzoxadiazaciclopentadecina, 17-bromo-8,9,10,11,12,13,14,19-  
 octahidro-20-metóxi-13-metil,  
 15 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-  
*b*][6,1,12]benzoxadiazaciclopentadecina, 17-bromo-8,9,10,11,12,13,14,19-  
 octahidro-20-metóxi-  
 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-  
*b*][6,1,10,13]benzoxatriazacicloheptadecina-12,15-diona, 19-cloro-  
 20 8,9,10,11,13,14,16,21-octahidro-22-metóxi-13-(2-metilpropil)-,  
 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-  
*b*][6,1,10,13]benzoxatriazacicloheptadecina-12,15-diona, 19-cloro-  
 8,9,10,11,13,14,16,21-octahidro-22-metóxi-  
 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*]pirrolo[2,1-  
 25 *k*][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-11(8*H*)-ona, 19-cloro-18-flúor-  
 9,10,11a,12,13,14,16,21-octahidro-22-metóxi-  
 4,6-etanodiilideno-8*H*-pirimido[4,5-  
*b*][6,1,10,13]benzoxatriazaciclohexadecina, 18-cloro-9,10,11,12,13,14,15,20-  
 octahidro-21-metóxi-14-metil-  
 30 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-  
*b*][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecina, 19-cloro-  
 8,9,10,11,12,13,14,15,16,21-decahidro-22-metóxi-15-metil-

- 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-  
 b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecina, 17-cloro-8,9,10,11,12,13,14,19-  
 octahidro-20-metóxi-13-metil-,  
 12H-4,6-etanodiilideno-13,17-metanopirimido[4,5-  
 5 b][6,1,10,16]benzoxatriazaciclononadecin-12-ona, 21-cloro-  
 8,9,10,11,13,14,15,16,18,23-decahidro-25-metóxi-,  
 4,6-etanodiilideno-12H-pirimido[4,5-  
 b][6,1,10,13]benzoxatriazaciclohexadecin-12-ona, 18-cloro-  
 8,9,10,11,13,14,15,20-octahidro-21-metóxi-13,14-dimetil-,  
 10 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-  
 b][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecin-13(8*H*)-ona, 19-cloro-15-etil-  
 9,10,11,12,14,15,16,21-octahidro-22-metóxi- ou  
 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-  
 b][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecin-13(8*H*)-ona, 19-cloro-  
 15 9,10,11,12,14,15,16,21-octahidro-22-metóxi-14,15-dimetil-.
- Outro grupo especial de compostos é:
- aqueles compostos da fórmula (I) em que -X<sup>1</sup>- representa -O-;
  - aqueles compostos da fórmula (I) em que -X<sup>1</sup>- representa -NR<sup>11</sup>-, em particular -NH-;
  - 20 - aqueles compostos da fórmula (I) em que R<sup>1</sup> é flúor, cloro ou bromo;
  - aqueles compostos da fórmula (I) em que R<sup>2</sup> é flúor, cloro ou bromo;
  - aqueles compostos da fórmula (I) em que R<sup>2</sup> é Het<sup>1</sup>, em parti-
  - 25 cular tiazolila opcionalmente substituída por metila;
  - aqueles compostos da fórmula (I) em que R<sup>2</sup> é C<sub>2-6</sub> alquínila-, em particular etínila;
  - aqueles compostos da fórmula (I) em que R<sup>2</sup> é Ar<sup>5</sup>, em particu-
  - lar fenila opcionalmente substituída por ciano;
  - 30 - aqueles compostos da fórmula (I) em que R<sup>4</sup> representa metóxi e em que o referido metóxi está na posição 7 da estrutura da fórmula (I).
  - aqueles compostos da fórmula (I) em que R<sup>4</sup> representa C<sub>1-4</sub>

alquiloxi substituído por um substituinte selecionado de C<sub>1-4</sub> alquiloxi- ou Het<sup>2</sup>-, em particular propilóxi substituído por morfolinila;

5 - aqueles compostos da fórmula (I) em que R<sup>12</sup> é hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila-, em particular metila ou em que R<sup>12</sup> é C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-carbonila-, em particular t-butil-óxi-carbonila-;

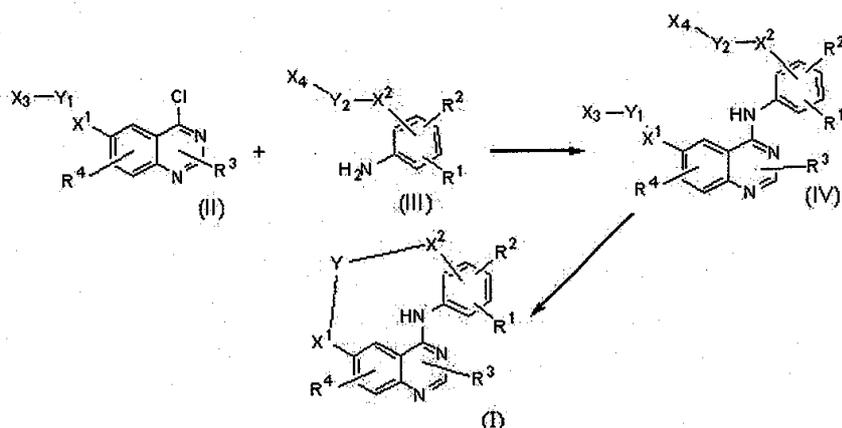
- aqueles compostos da fórmula (I) em que Het<sup>2</sup> representa morfolinila opcionalmente substituída por C<sub>1-4</sub> alquila, de preferência, morfolinila ligada através do átomo de nitrogênio ao restante dos compostos da fórmula (I);

10 - aqueles compostos da fórmula (I) com Het<sup>3</sup> representa morfolinila opcionalmente substituída por C<sub>1-4</sub> alquila, de preferência, morfolinila ligada através do o átomo de nitrogênio ao restante dos compostos da fórmula (I);

15 - aqueles compostos da fórmula (I) em que Het<sup>12</sup> representa morfolinila opcionalmente substituída por C<sub>1-4</sub> alquila, de preferência, morfolinila ligada através do átomo de nitrogênio ao restante dos compostos da fórmula (I).

Em uma outra concretização da presente invenção, o substituinte X<sup>2</sup> está na posição 2', o substituinte R<sup>1</sup> representa hidrogênio ou halo e está na posição 4', o substituinte R<sup>2</sup> representa halo e está na posição 5', o substituinte R<sup>3</sup> está na posição 2 e o substituinte R<sup>4</sup> na posição 7 da estrutura da fórmula (I). Alternativamente, o substituinte X<sup>2</sup> está na posição 3', o substituinte R<sup>1</sup> representa hidrogênio ou halo e está na posição 4', o substituinte R<sup>2</sup> representa halo e está na posição 5', o substituinte R<sup>3</sup> está na posição 2 e o substituinte R<sup>4</sup> na posição 7 da estrutura da fórmula (I).

Os compostos da presente invenção podem ser preparados através de qualquer dos diversos processos de síntese padrão comumente usados por aqueles versados na técnica de química orgânica e descritos, por exemplo, nas seguintes referências; "Heterocyclic Compounds" - Vol.24 (parte 4) páginas 261-304; Fused pyrimidines, Wiley - Interscience; Chem. Pharm. Bull., Vol 41 (2) 362-368 (1993); J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2001, 130-137.



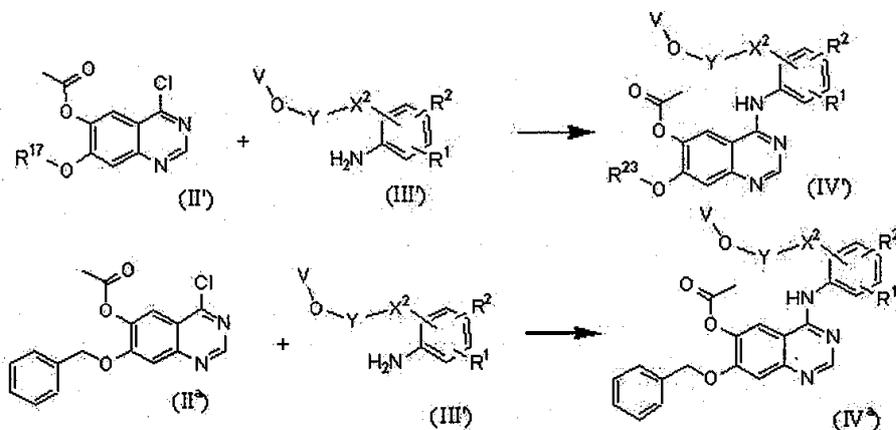
•  $Y_1$  e  $Y_2$  representam, cada um independentemente, uma  $C_{1-5}$  alquila-,  $-C_{1-6}$  alquila-CO- $C_{1-6}$  alquila-, CO- $C_{1-5}$  alquila, Het<sup>22</sup>-CH<sub>2</sub>-CO-, CO-CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>-NH-, CR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>-CO, CH<sub>2</sub>-CO-NH-C  $C_{1-3}$  alquila-,  $C_{1-2}$ alquil-NR<sup>21</sup>-CH<sub>2</sub>-CO ou CO- $C_{1-3}$ alquil-NH-;

5           •  $X_3$  e  $X_4$  representam grupos funcionais opcionalmente protegidos, tais como, por exemplo, amina primária ou secundária, hidróxi, hidrogênio ou halo (Cl, Br ou I), os quais, quando de reação, produzem junto com o substituinte  $Y_1$  respectivamente,  $Y_2$ , ao qual eles são ligados, o radical divalente Y conforme definido pela fórmula (I)

10           Conforme ainda exemplificado na parte experimental da descrição, um grupo particular de compostos são aqueles compostos da fórmula (I) onde  $-X^1-$  representa  $-O-$ , aqui depois referidos como compostos da fórmula (I') os quais são, geralmente, preparados usando-se o seguinte esquema de síntese. Os compostos da presente invenção podem ser preparados começando da 6-acetóxi-4-cloro-7-metóxi quinazolina conhecida (II') ou de 6-acetóxi-7-benzilóxi-4-cloroquinazolina (II<sup>a</sup>), as quais podem ser preparadas a partir de ácido verátrico e ácido 4-hidróxi-3-metóxi benzóico comercialmente disponíveis, respectivamente.

20           Acoplamento dos últimos compostos com anilinas substituídas adequadas (III') sob condições padrão, por exemplo, agitadas em propanol em uma temperatura elevada oscilando de 40-100°C durante 3-12 horas, anilinas as quais, por sua vez, podem ser preparadas de acordo com os esquemas de reação 4-8, proporciona os compostos intermediários (IV', IV<sup>a</sup>)

(Esquema 1).

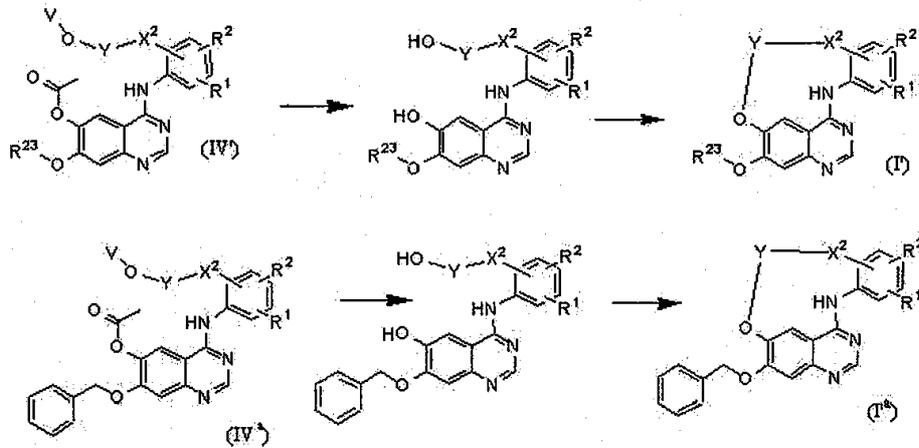
Esquema I

• V = hidrogênio ou um grupo protegido tal como, por exemplo, grupos metilcarbonila, t-butila, metila, etila, benzila ou trialkil-silila

- 5 • R<sup>23</sup> representa Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>4</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>2-6</sub> alquenila-  
 opcionalmente substituída por Het<sup>12</sup> ou R<sup>23</sup> representa C<sub>1-4</sub> alquila substituída  
 por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub>  
 alquiloxi, hidróxi, halo, Het<sup>2</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>-carbonila ou Het<sup>3</sup>-carbonila, em  
 que X<sup>2</sup>, Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>4</sup>, Het<sup>12</sup>, Het<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> e Het<sup>3</sup> são conforme defi-  
 10 nido para os compostos da fórmula (I).

- Desproteção dos intermediários da fórmula (IV' - IV<sup>a</sup>) conforme  
 descrito em *Protective Groups in Organic Synthesis* por T.W. Greene e  
 P.G.M. Wuts, 3<sup>a</sup> edição, 1998 seguido por fechamento de anel sob condi-  
 ções de Mitsunobu, proporcionou os compostos alvos (I' - I<sup>a</sup>). (Esquema 2 -  
 15 em que V e R<sup>16</sup> são conforme definido aqui depois).

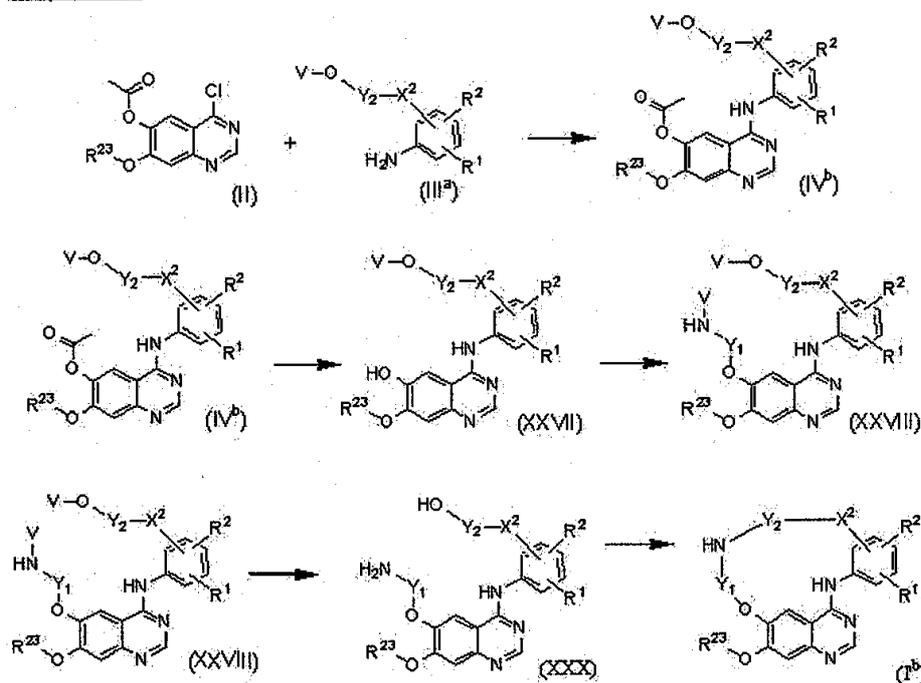
## Esquema 2



Alternativamente, aqueles compostos da fórmula (I<sup>b</sup>) em que Y representa  $-C_{1-5}$ alquil-NR<sup>13</sup>-C<sub>1-5</sub> alquila-,  $-C_{1-5}$ alquil-NR<sup>14</sup>-CO-C<sub>1-5</sub> alquila-,  $-C_{1-5}$ alquil-CO-NR<sup>15</sup>-C<sub>1-5</sub> alquila-,

- 5  $-C_{1-6}$ alquil-NH-,  $-C_{1-6}$ alquil-CO-,  $-C_{1-3}$ alquil-NH-CO-Het<sup>20</sup>-,  
 $-Het^{22}-CH_2-CO-NH-C_{1-3}$  alquila-,  $-C_{1-2}$ alquil-NH-CO-CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>-NH-,  $-C_{1-2}$ alquil-CO-NH-CR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>-CO-,  $-C_{1-2}$ alquil-CO-NR<sup>20</sup>-C<sub>1-3</sub>alquil-CO-,  $-C_{1-2}$ alquil-NR<sup>21</sup>-CH<sub>2</sub>-CO-NH-C<sub>1-3</sub>alquila- ou  $-NR^{22}-CO-C_{1-3}$ alquil-NH- são preparados usando-se o seguinte esquema de síntese. Os intermediários da fórmula (IV<sup>b</sup>) são
- 10 obtidos conforme descrito aqui depois. Desproteção e subsequente formação do éter correspondente usando o álcool aminado apropriado sob condições padrão proporcionou os intermediários da fórmula (XXVIII). Desproteção seguido por fechamento de anel proporcionou os compostos alvo da fórmula (I<sup>b</sup>).

## Esquema 3



• V = hidrogênio ou um grupo de proteção tal como, por exemplo, metilcarbonila, t-butila, metila, etila, benzila ou trialkil-silila ou, em caso de química em fase sólida, a resina à qual o restante da molécula está ligada;

5

• R<sup>23</sup> representa Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>4</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>2-6</sub> alquênica- opcionalmente substituída por Het<sup>12</sup> ou R<sup>23</sup> representa C<sub>1-4</sub> alquila substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquiloxi, hidróxi, halo, Het<sup>2</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>-carbonila ou Het<sup>3</sup>-carbonila, em

10 que Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>4</sup>, Het<sup>12</sup>, Het<sup>2</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> e Het<sup>3</sup> são definidos como para os compostos da fórmula (I).

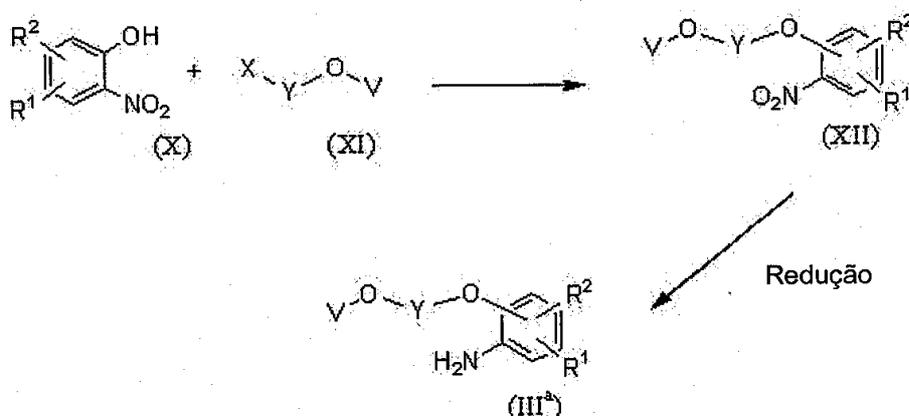
• Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> representam, cada um independentemente, uma C<sub>1-5</sub> alquila-, -C<sub>1-6</sub> alquila-CO-C<sub>1-6</sub> alquila-, CO-C<sub>1-5</sub> alquila, Het<sup>22</sup>-CH<sub>2</sub>-CO-, CO-CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>-NH-, CR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>-CO, CH<sub>2</sub>-CO-NH-C C<sub>1-3</sub> alquila-, C<sub>1-2</sub>alquil-NR<sup>21</sup>-CH<sub>2</sub>-

15 CO ou CO-C<sub>1-3</sub>alquil-NH-.

Exemplos mais específicos para a síntese de compostos da fórmula (I<sup>b</sup>) são proporcionados nos esquemas de reação 9-12.

Para aqueles compostos onde  $X^2$  representa -O-, as anilinas substituídas adequadas da fórmula (III<sup>a</sup>) são, geralmente, preparadas a partir de nitro-fenóis comercialmente disponíveis (X) e dos álcoois halogenados  $\alpha,\omega$ -protegidos (XI) sob condições alcalinas em um solvente de reação inerte, por exemplo, usando-se dimetilacetamida (DMA) na presença de  $K_2CO_3$ . O derivado de nitro-fenila resultante (XII) é, subseqüentemente, reduzido de acordo com condições padrão, por exemplo, usando ferro/ácido acético, para proporcionar as anilinas substituídas da fórmula (III<sup>a</sup>) (Esquema 4).

Esquema 4



- 10
- X representa um halogênio tal como, por exemplo, Cl, Br e I
  - V representa hidrogênio ou um grupo de proteção tal como, por exemplo, metilcarbonila.

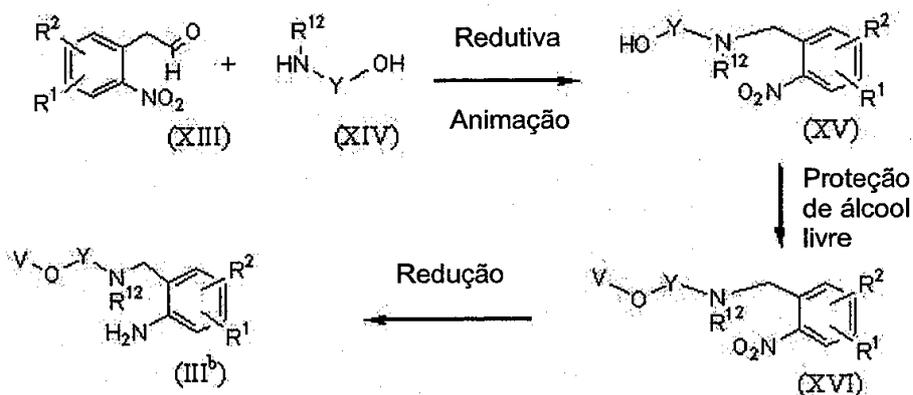
Para aqueles compostos onde  $X^2$  representa  $-NR^{12}-C_{1-2}$  alquila-, as anilinas adequadas substituídas da fórmula (III<sup>b</sup>) são, geralmente, preparadas a partir de 2-nitro-benzaldeídos comercialmente disponíveis (XIII) e os aminoálcoois substituídos (XIV) através de aminação redutiva sob condições padrão, por exemplo, usando  $NaBH_4$  e isopropóxido de titânio(IV) como agentes de redução, em etanol como solvente, proporcionando, em uma primeira etapa, as nitro-benzilaminas da fórmula (XV).

20 Em seguida, o álcool livre primário é protegido usando procedimentos técnicos conhecidos, por exemplo, usando uma reação de esterifica-

ção com anidreto acético na presença de piridina.

O intermediário assim obtido da fórmula (XVI) é, subseqüentemente, reduzido de acordo com condições padrão, por exemplo, usando hidrogenólise ( $H_2$ , Pt/C, tiofeno, MeOH) ou cloreto de estanho(II) ( $SnCl_2 \cdot H_2O$ , EtOH) para proporcionar as anilinas substituídas da fórmula (III<sup>b</sup>) (Esquema 5).

Esquema 5

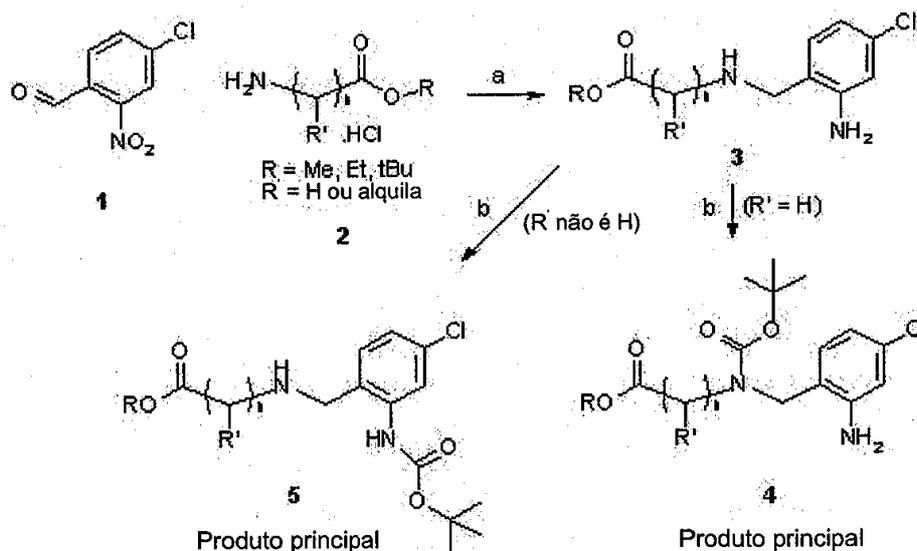


• Y representa um grupo de proteção tal como, por exemplo, metilcarbonila

Usando o método acima mencionado em duas formas alternativas, 4-cloro-2-nitrobenzaldeído foi convertido em anilinas substituídas adequadas da fórmula (III<sup>b</sup>). Em um primeiro método (Esquema 5a), as anilinas substituídas adequadas da fórmula (III<sup>b</sup>) foram obtidas através de aminação redutiva de 4-cloro-2-nitrobenzaldeído com aminoácidos primários.

Uma solução metanólica de aldeído 1 a 10 mmoles, aminoácido 2 a 20 mmoles, KF a 19 mmoles, 1 mL de tiofeno a 4% (em DIPE) e 1 g de Pt/C (pasta em THF ou MeOH) sob 1 atm de hidrogênio é agitada a 50°C (esquema 5a). A mistura de reação é filtrada após consumo de 4 equivalentes de hidrogênio (tipicamente, após 48 horas) e 3 equivalentes de Boc anidreto são adicionados. Em seguida, a solução é agitada durante 1-3 horas em temperatura ambiente (monitoramento por LCMS), então, um excesso de amônia a 6 N em MeOH é adicionado e a agitação é continuada durante 1

hora para processar o Boc anidreto em excesso. Finalmente, a solução é evaporada até secagem (sublimação de carbamato de terc-butila é observada) e o N-benzil aminoácido Boc-protetido **4** resultante é purificado através de HPLC. Quando R' não é igual a hidrogênio, a anilina **5** Boc-protetida é observada como o produto principal. Nesse caso, o método B pode ser empregado para obter a anilina do tipo **4** (vide infra).



Esquema 5a. a) 1 atm H<sub>2</sub>, Pt/C, KF, tiofeno, MeOH, 50°C, 1-2 dias b) Boc<sub>2</sub>O, MeOH, RT, 1-3 horas.

Um segundo método para obter as anilinas substituídas adequadas da fórmula (III<sup>b</sup>) foi a aminação redutiva dos aminoácidos primários e secundários, cloridratos de aminoácido, N-metilalilamina e dimetil acetal de metilaminoacetaldeído com 4-cloro-2-nitrobenzaldeído **1** e 4-cloro-3-flúor-2-nitrobenzaldeído **6** (Esquema 5b). Os rendimentos globais variam entre 13 e 100%.

A uma solução (suspensão) de amina **7** a 5 mmoles, aldeído **1** ou **6** a 5 mmoles em 30 mL de diclorometano são adicionados terc-butóxido de titânio(IV) a 5 mmoles e DIPEA a 5 mmoles (quando **7** é cloridrato).<sup>1</sup> Após agitação durante 15 minutos, triacetóxi-borohidreto de sódio a 12 mmoles é

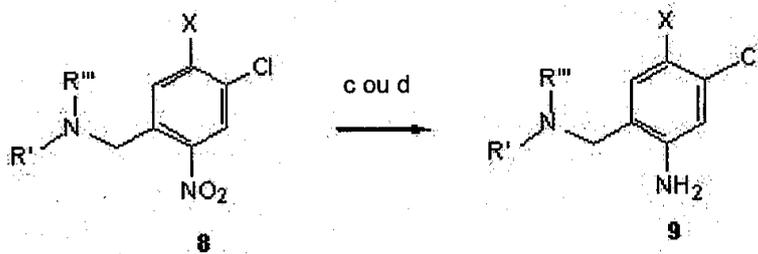
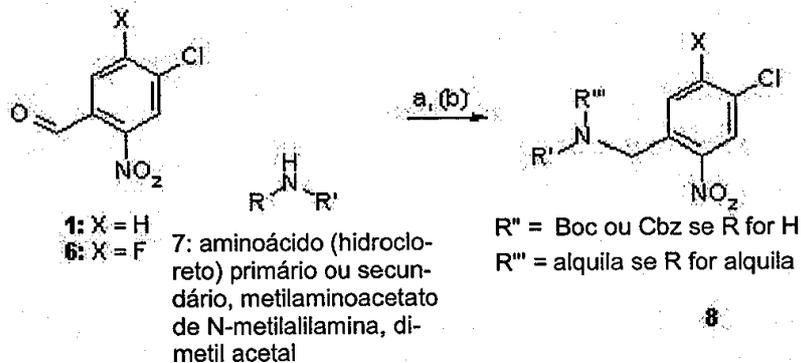
<sup>1</sup> Com isopropóxido de Ti(IV), transesterificação foi observada quando **7** era um tBu éster de aminoácido. A redução era, inesperadamente, exotérmica nesse caso e o calor pode ter causado essa reação colateral.

adicionado e agitação é continuada durante 1-5 horas (monitoramento por LCMS). Em seguida, a reação é processada com 10-20 mL de solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  e a agitação é continuada até que o borbulhamento cesse. A emulsão resultante é filtrada sobre um filtro de vidro P3 sinterizado e lava-

5 da com diclorometano. A camada orgânica é separada e a fase aquosa extraída com diclorometano. Secagem das camadas orgânicas combinadas com sulfato de magnésio (ou carbonato de potássio), seguido por filtração e evaporação do solvente proporciona a N-benzilamina **8** bruta, a qual é usualmente pura o bastante para uso na próxima etapa de reação.

10 Quando R é hidrogênio, a amina secundária pode ser protegida com um grupo Boc ou Cbz através, respectivamente, da adição de três equivalentes de Boc anidreto ou cloroformiato de benzila e três equivalentes de DIPEA a uma solução em cloreto de metileno da amina e agitação durante 16-

15 24 horas em temperatura ambiente. Quando R' é denso, a Boc-proteção é, geralmente, lenta e requer refluxo prolongado em cloreto de metileno. Em seguida, agente de proteção em excesso é processado através de adição de amônia a 6 N em metanol e agitação durante 1 hora em temperatura ambiente. Após evaporação do solvente, o produto é purificado através de RP HPLC.



Esquema 5b. a)  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ,  $\text{Ti}(\text{OtBu})_4$ , (DIPEA quando **7** é cloridrato), RT, 1-2 h b)  $\text{Boc}_2\text{O}$  ou  $\text{CbzCl}$ , DIPEA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT à refluxo, 16-24 horas. c)  $\text{H}_2$ , Pt/C, tiofeno, MeOH (ou EtOAc ou THF), 24-48 horas d)  $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , EtOH,  $50^\circ\text{C}$ , 1,5 horas.

- 5 A benzilamina **8** assim obtida é, subseqüentemente, reduzida através de hidrogenólise ou, no caso de  $\text{R}'$  conter uma ligação dupla, através de redução com cloreto de estanho(II).

Nitro Redução através de hidrogenólise

- A benzilamina **8** é dissolvida em metanol (ou acetato de etila ou THF) e, quando de adição de 1 g de Pt/C (pasta em EtOAc) e tiofeno (1 mL 4% em DIPE), agitada sob 1 atm de hidrogênio a  $50^\circ\text{C}$  (esquema 3, etapa a). Após consumo de três equivalentes de hidrogênio, a mistura é filtrada sobre Dicalite. Remoção do solvente proporciona a anilina **9** bruta a qual, dependendo da natureza e pureza, pode ser cristalizada a partir de heptano, purificada através de HPLC ou usada como um bruto na próxima etapa de reação.

Nitro Redução com cloreto de estanho(II)

Esse método foi usado quando  $\text{R}'$  contém uma ligação dupla e, conseqüentemente, não pode ser reduzido hidrogenoliticamente.

- 20 A uma solução etanólica de composto nitro **8** bruto são adicionados 5 equivalentes de dihidrato de cloreto de estanho(II) (esquema 3, etapa b). Essa mistura é agitada durante 1,5 horas a  $50^\circ\text{C}$ . Em seguida, a solução é esfriada para a RT e bicarbonato de sódio saturado e cloreto de metileno são adicionados (borbulhamento). A emulsão resultante é filtrada sobre um filtro de vidro P3 sinterizado. Separação da camada orgânica, seguido por secagem sobre carbonato de potássio anídrico, filtração e remoção do solvente proporciona a anilina **9** bruta, a qual é usualmente pura o bastante para ser usada na próxima etapa de reação.

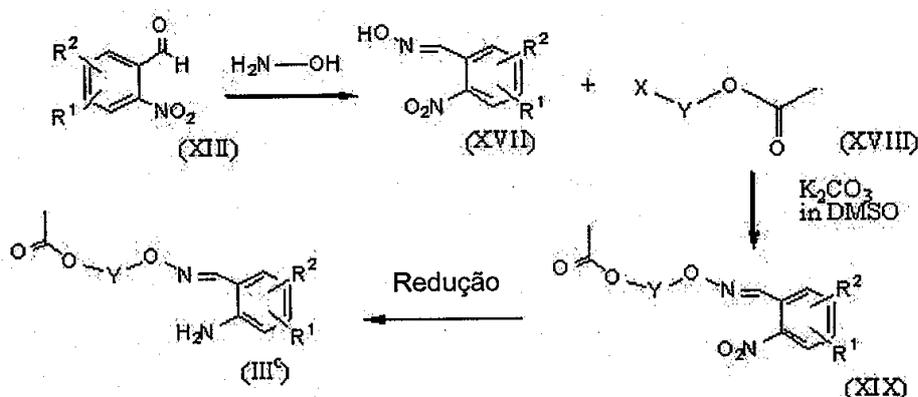
- 30 Para aqueles compostos onde  $\text{X}^2$  representa  $-\text{O}-\text{N}=\text{CH}-$ , as anilinas substituídas adequadas da fórmula (III<sup>c</sup>) são, geralmente, preparadas de acordo com o esquema de reação 6.

Em uma primeira etapa, os 2-nitro-benzaldeídos (XIII) conheci-

dos são convertidos na oxima correspondente (XVII) usando, por exemplo, a reação de condensação conhecida na técnica com hidroxilamina.

Em seguida, a referida oxima da fórmula XVII é deixada reagir com um acetato de alquila halogenado sob condições alcalinas, por exemplo, usando  $K_2CO_3$  em DMSO, seguido por redução do grupo nitro, por exemplo, com hidrogenólise ( $H_2$ , Pt/C, tiofeno, MeOH) ou cloreto de estanho(II) ( $SnCl_2 \cdot H_2O$ , EtOH), para proporcionar a anilina adequada substituída da fórmula (III<sup>o</sup>).

Esquema 6



10

• X representa um halogênio tal como, por exemplo, Cl, Br ou I

Para aqueles compostos onde  $X^2$  representa uma ligação direta e Y representa  $C_{1-6}$ alquil-NH-CO-, as anilinas substituídas adequadas da fórmula (III<sup>d</sup>) são, geralmente, preparadas de acordo com o esquema de reação 7.

15

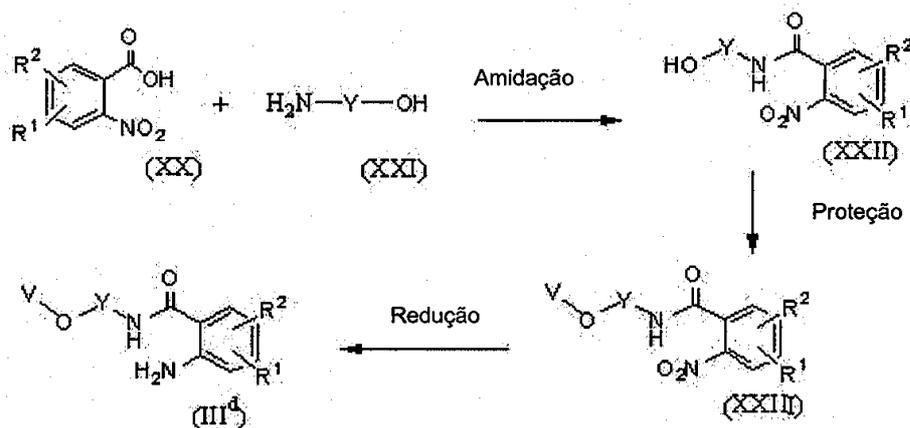
Em uma primeira etapa, os ácidos 2-nitro-benzóicos (XX) conhecidos são amidados aos intermediários da fórmula (XXII) sob condições conhecidas na técnica, por exemplo, usando uma amina hidroxilada da fórmula (XXI) que é adicionada, gota a gota, a uma mistura de (XX) em  $CH_2Cl_2$  na presença de 1,1'carbonilbis-1H-imidazol.

20

Em seguida, o álcool livre primário é protegido usando procedimentos conhecidos na técnica, por exemplo, usando uma reação de esterificação com anidreto acético na presença de piridina.

O intermediário da fórmula (XXIII) assim obtido é, subsequente-mente, reduzido de acordo com condições padrão, por exemplo, usando hidrogenólise ( $H_2$ , Pt/C, tiofeno, MeOH) ou cloreto de estanho(II) ( $SnCl_2 \cdot H_2O$ , EtOH) para proporcionar as anilinas substituídas da fórmula (III<sup>d</sup>).

## 5 Esquema 7



• V representa um grupo de proteção tal como, por exemplo, metilcarbonila

Para aqueles compostos onde  $X^2$  representa uma ligação direta, as anilinas substituídas adequadas da fórmula (III<sup>e</sup>) são, geralmente, preparadas de acordo com o esquema de reação 8.

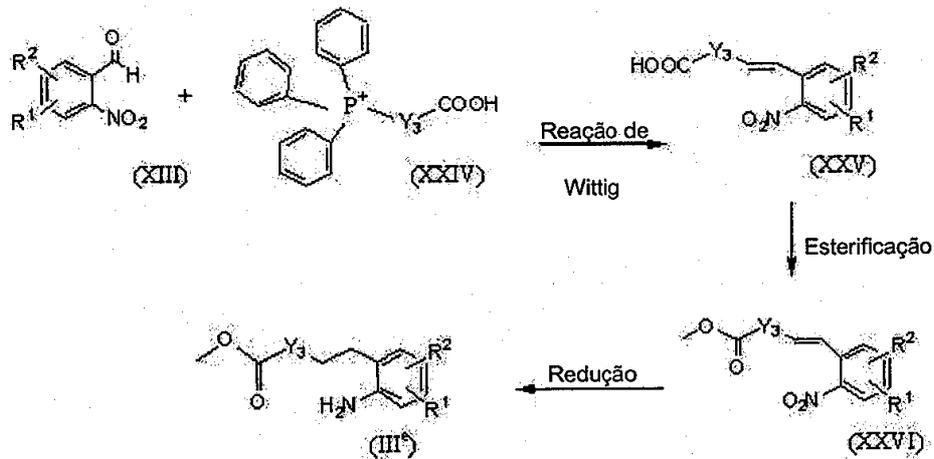
10

Em uma primeira etapa, os 2-nitro-benzaldeídos (XIII) conhecidos são alquenilados aos intermediários da fórmula (XXV) sob condições conhecidas na técnica, por exemplo, usando a Reação de Wittig com o sal de fosfônio apropriado da fórmula (XXIV).

15

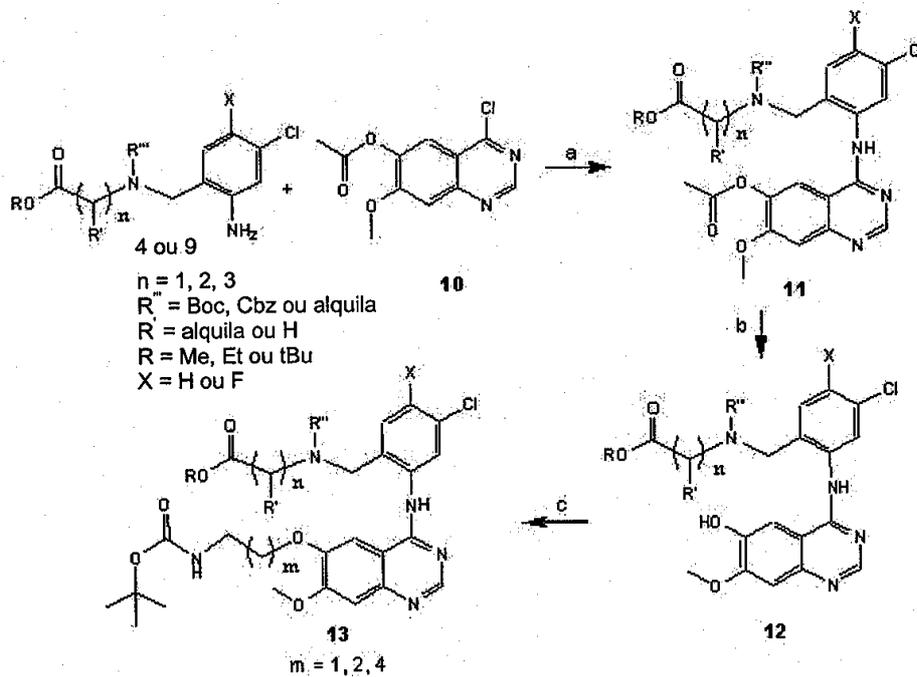
Após esterificação do ácido carboxílico livre sob condições padrão, por exemplo, usando etanol sob condições ácidas, o intermediário da fórmula (XXVI) é reduzido para proporcionar as anilinas substituídas desejadas da fórmula (III<sup>e</sup>).

Esquema 8



• Y<sub>3</sub> representa C<sub>1-7</sub> alquila

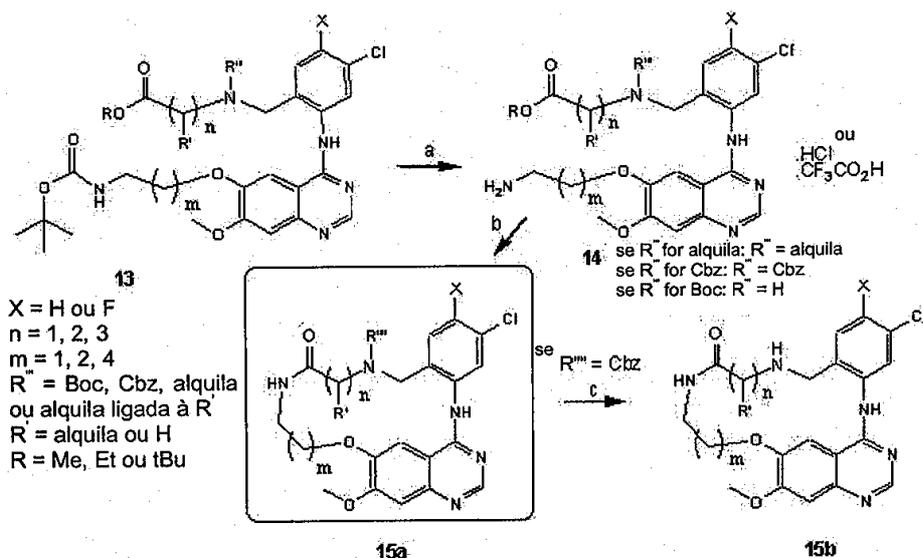
Aqueles compostos da fórmula (I<sup>b</sup>) em que -X<sub>1</sub>-Y-X<sub>2</sub>- compreendem uma ligação amina-amida, isto é, -X<sub>1</sub>-Y-X<sub>2</sub>- representa -O-C<sub>1-5</sub>alquil-NR<sup>14</sup>-CO-C<sub>1-5</sub>alquil-NR<sup>12</sup>-C<sub>1-2</sub> alquila-, -O-C<sub>1-3</sub>alquil-NH-CO-Het<sup>20</sup>-C<sub>1-2</sub> alquila- ou -C<sub>1-6</sub>alquil-NH-CO-CH<sub>2</sub>-Het<sup>22</sup>-O-C<sub>1-2</sub>alquil-NH-CO-CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>-NH-C<sub>1-2</sub> alquila-, foram preparados de acordo com o esquema de reação 9, no caso de m ser 1, 2 ou 4 ou através do esquema de reação 10, no caso de m ser 3.



Esquema 9a. a)  $iPrOH$ ,  $80^{\circ}C$ , 2-24 h b) 6 N  $NH_3/MeOH$ , RT, 1 h c)  $Br(CH_2)_mCH_2NHBoc$  ( $m = 1, 2, 4$ ),  $Cs_2CO_3$ , DMF, RT, durante a noite.

A uma solução de N-benzil aminoácido **4** ou **9** (Veja Esquemas 5a e 5b) em isopropanol é adicionado um equivalente de cloroquinazolina **10** (Esquema 9a). A solução resultante é agitada durante 2-24 horas a  $80^{\circ}C$  a fim de se obter **11** (monitoramento por LCMS). Em seguida, a mistura é esfriada para a RT e uma solução metanólica de amônia a 6 N de é adicionada. Após agitação durante uma hora, a solução é evaporada até secagem. O fenol bruto **12** é, então, redissolvido em DMF seco e, quando de adição de 5 equivalentes de carbonato de céσιο, agitado durante uma hora em RT. Ao fenolato resultante é, então, adicionado 1-1,2 equivalentes (para prevenir super alquilação) de brometo de Boc-amino alquila e a mistura é agitada durante a noite em RT, evaporada até secagem, redissolvida em diclorometano e filtrada sobre Dicalite para remover os sais de céσιο. Isso proporciona os

15 fenóis Boc-aminoalquilados **13** brutos.



Esquema 9b. a)  $HCl$  a 6 N, dioxano,  $60^{\circ}C$ , durante a noite ( $R = Me, Et$ ) ou  $TFA/CH_2Cl_2/TIS$  (90:8:2) ( $R = tBu$ ) b) HBTU (ou PyBop), DIPEA, DMF, RT, 1 h c)  $HBr$  a 48%, RT, 1-2 h.

Conforme mostrado no esquema 9b, a função éster é, então, hidrolisada e o(s) grupo(s) Boc removido(s), através de agitação de uma so-

20

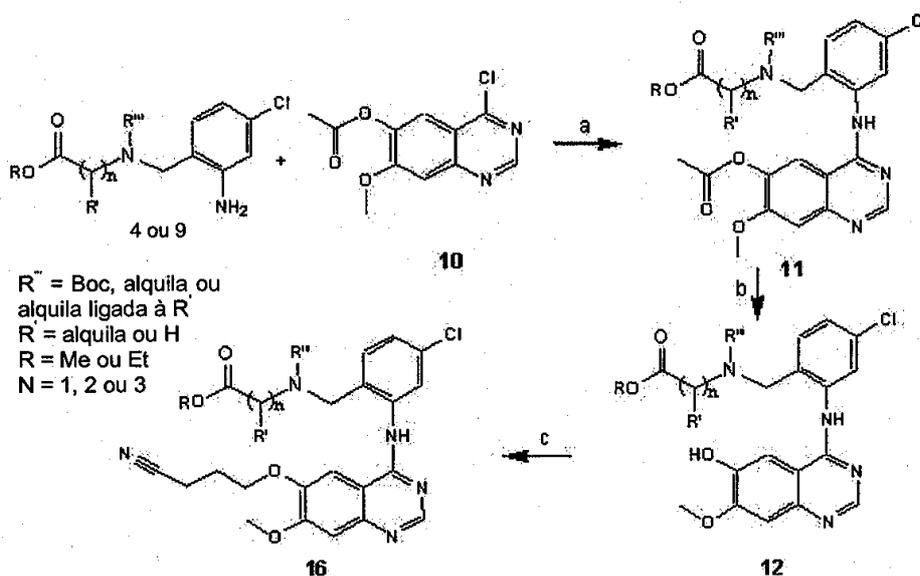
lução de dioxano de **13** durante a noite a 60°C na presença de HCl a 6 N (R = Me, Et) ou em RT na presença de TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TIS (90:8:2) (R = tBu). Após evaporação até secagem, o aminoácido **14** resultante é redissolvido em DMF seco e, quando de adição de 6 equivalentes de DIPEA, adicionado, 5 gota a gota, a uma solução de 3 equivalentes de HBTU (ou PyBOP)<sup>2</sup> em DMF seco. Agitação dessa solução durante 1 hora em RT, seguido por evaporação do solvente, proporciona o macrociclo **15a** bruto, o qual é purificado através de RP HPLC. Uma pré-purificação pode ser feita dissolvendo-se o resíduo em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavando-se o mesmo com bicarbonato de sódio saturado em água, seguido por secagem sobre carbonato de potássio e remoção 10 do solvente. O rendimento para essa seqüência é de 10-65%, começando com a anilina **4** ou **9**.

Um grupo Cbz, se presente, pode ser removido antes de purificação através de dissolução do macrociclo **15a** bruto (R''' = Cbz) em HBr 15 aquoso a 48% e agitação durante 1-2 horas em temperatura ambiente (RT). Após concentração da mistura de reação e aquecimento com carbonato de potássio sólido, o macrociclo **15b** desprotegido é obtido através de extração com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (com metanol adicionado no caso de problemas de solubilidade) e é similarmente purificado através de RP HPLC. O rendimento para desproteção com Cbz é quantitativo através de LCMS. 20

A uma solução de N-benzil aminoácido **4** ou **9** em isopropanol, é adicionado um equivalente de cloroquinazolina **10** (esquema 10a). A solução resultante é agitada durante 2-24 horas a 80°C a fim de se obter **11**. Em seguida, a mistura é esfriada para a RT e uma solução metanólica de amônia a 25 6 N é adicionada. Após agitação durante uma hora, a solução é evaporada até secagem. O fenol **12** bruto é, então, redissolvido em DMF seco e, quando da adição de 5 equivalentes de carbonato de céσιο, agitado durante uma hora em RT. Ao fenolato resultante são, então, adicionados 0,8 equivalente (para prevenir super alquilação) de 4-bromobutironitrilo e a mistura é agitada 30 durante a noite em RT, evaporada até secagem, redissolvida em diclorome-

<sup>2</sup> PyBop gera tris(pirrolidino)fosfinóxido o qual é, freqüentemente, difícil de separar do macrociclo. HBTU gera tetrametiluréia, a qual é mais fácil de remover.

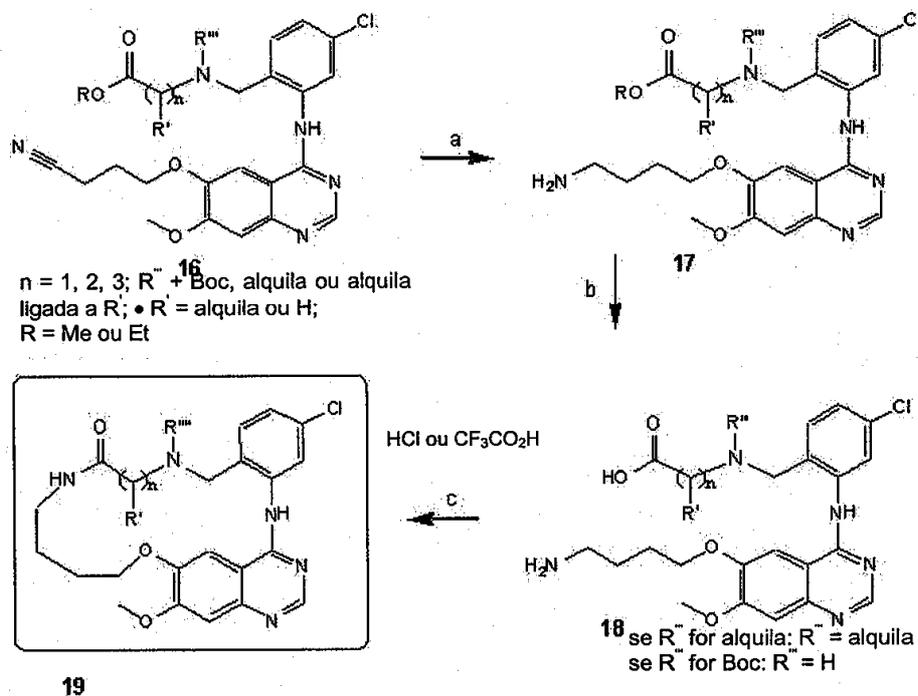
tano e filtrada sobre Dicalite para remover os sais de céσιο.



Esquema 10a. a)  $iPrOH$ ,  $80^{\circ}C$ , 2-24 h b) 6 N  $NH_3/MeOH$ , RT, 1 h c)  $Br(CH_2)_3CN$ ,  $Cs_2CO_3$ , DMF, RT, durante a noite

**16** bruto é, então, totalmente seco, redissolvido em amônia/MeOH a 6 N (para prevenir dimerização) e, após a adição de um pouco de solução de tiofeno em DIPE (para prevenir descloração), tratado com Níquel de Raney úmido sob uma pressão de 1 atm hidrogênio a  $14^{\circ}C$  (esquema 10b). Após consumo de 2 equivalentes de gás de hidrogênio (tipicamente após 16-24 horas), a mistura é filtrada sobre Dicalite e concentrada para proporcionar a amina **17** bruta. A função éster é, então, hidrolisada para **18** (e, se  $R'''$  = Boc, o grupo Boc removido) através de agitação de uma solução de dioxano **17** durante a noite na presença de HCl a 6 N ( $R$  = Me, Et). Após evaporação até secagem, o aminoácido **18** resultante é redissolvido em DMF seco e, quando de adição de 6 equivalentes de DIPEA, adicionado, gota a gota, a uma solução de 3 equivalentes de HBTU (ou PyBOP) em DMF seco. Agitação dessa solução durante 1 hora em RT, seguido por evaporação do solvente, proporciona o macrociclo **19** bruto, o qual é purificado através de RP HPLC. A pré-purificação pode ser feita dissolvendo-se o resíduo em  $CH_2Cl_2$  e lavando-se o mesmo com bicarbonato de sódio saturado

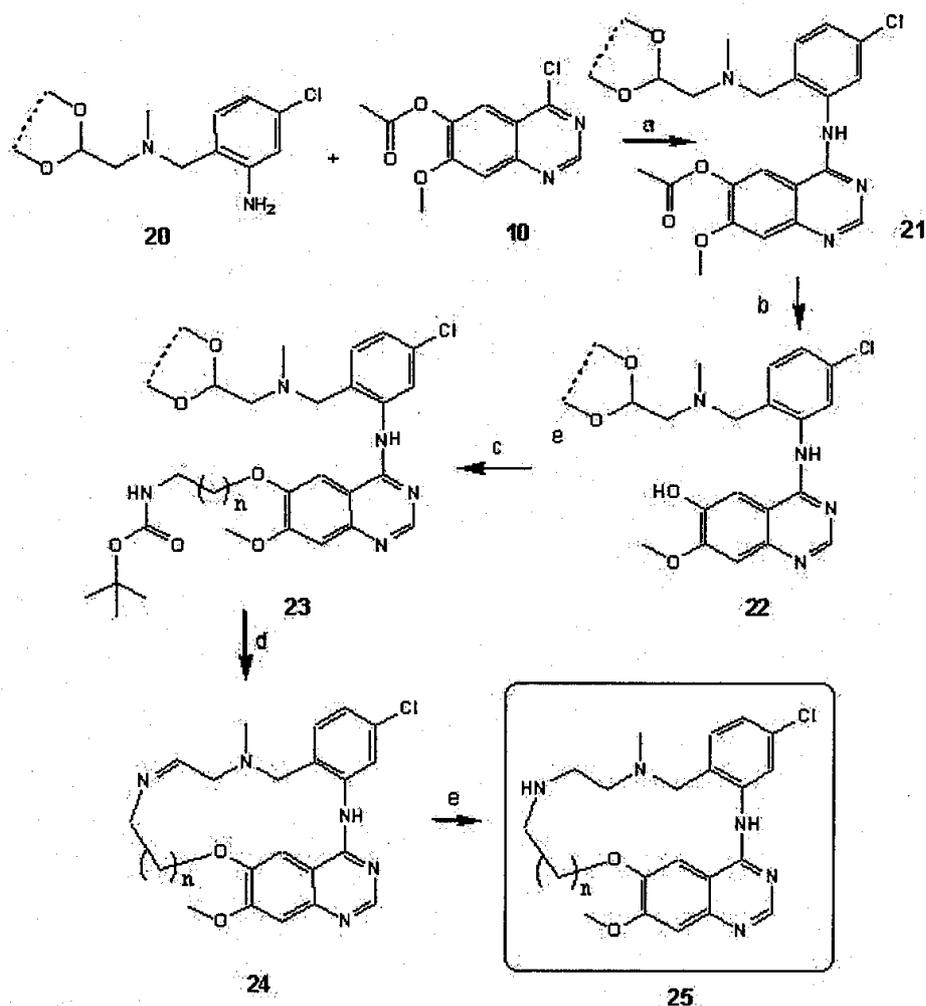
em água. O rendimento para essa seqüência é de 4-30%, começando com a anilina **4** ou **9**.



Esquema 10b. a)  $\text{H}_2$ ,  $\text{RaNi}$ ,  $\text{NH}_3$  a 6 N/MeOH,  $14^\circ\text{C}$ , 16-24 h b)  $\text{HCl}$  a 6 N, dioxano,  $60^\circ\text{C}$ , durante a noite c) HBTU (ou PyBop), DIPEA, DMF, RT, 1 hora.

5

Aqueles compostos da fórmula (I<sup>b</sup>) em que  $-\text{X}_1-\text{Y}-\text{X}_2-$  compreende uma ligação amina-amina, isto é,  $-\text{X}_1-\text{Y}-\text{X}_2-$  representa  $-\text{O}-\text{C}_{1,5}\text{alquil}-\text{NR}^{13}-\text{C}_{1,5}\text{alquil}-\text{NR}^{12}-\text{C}_{1,2}\text{alquila}-$  foram, geralmente, preparados de acordo com o esquema de reação 11.



• n = 1, 2, 4 (para n = 3, o butironitrila pode proporcionar a amina desejada)

Esquema 11. a) iPrOH, 80°C, 7-8 h b) NH<sub>3</sub>/MeOH, 1 hora c) Br-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHBoc (n = 1, 2, 4),\* Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, durante a noite. \*Br(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CN usado ao invés de n = 3 d) HCl a 6 N, dioxano, 60°C, 24 hora e) NaBH(OAc)<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 1 hora.

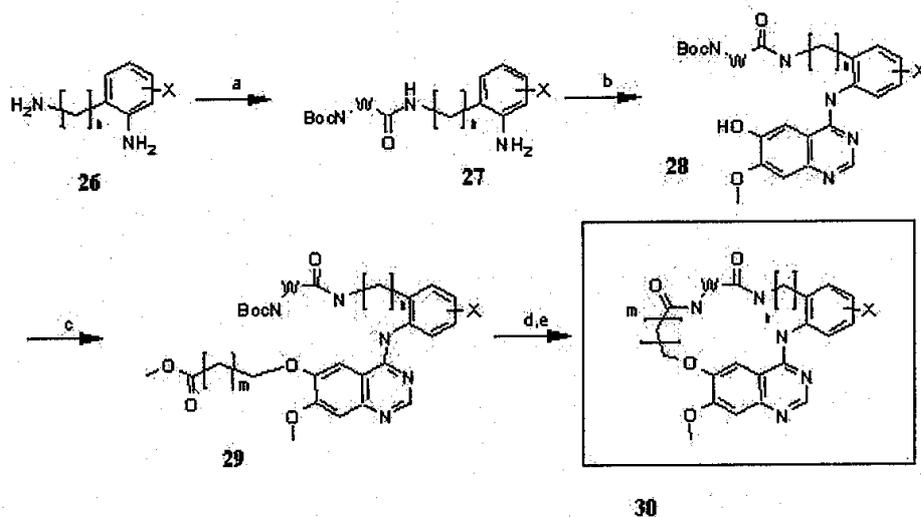
A uma solução de 5-cloro-2-[[[(2,2-dimetoxietil)(metil)amino]metil]anilina 20 ou do dioxolano correspondente (preparado via através da aminação redutiva no Esquema 5b) em isopropanol é adicionado um equivalente de cloroquinazolina 10. A solução resultante é agitada durante 7-8 horas a 80°C a fim de se obter 21. Em seguida, a mistura é esfriada para a RT e

uma solução metanólica de amônia a 6 N é adicionada para remover o grupo acetila. Após agitação durante uma hora, a solução é evaporada até secagem. Ao fenol **22** bruto são, então, adicionados 5 equivalentes de carbonato de céσιο e, após agitação durante 1 h, brometo de Boc-amino alquila (1,0-1,2 equivalentes) ou 5-bromobutironitrila (0,8 equivalente) e a mistura é, subsequentemente, agitada durante a noite em RT, evaporada até secagem, redissolvida em diclorometano e filtrada sobre Dicalite para remover os sais de céσιο. Isso proporciona os fenóis aminoalquila-substituídos protegidos **23**. O fenol butironitrila-substituído é primeiro hidrogenado à amina correspondente sob as condições acima mencionadas.

Em seguida, os compostos são dissolvidos em HCl a 6 N e dióxido de etano e a mistura resultante é agitada durante cerca de 24 horas a 60°C (monitoramento por LCMS, a formação de imina **24** é observada) (esquema 11). Após término da reação, a mistura é entornada cuidadosamente em uma solução de bicarbonato de sódio gelada ou evaporada até secagem (lenta, leva à decomposição). No primeiro caso, a imina é extraída com cloreto de metileno e, após secagem em carbonato de potássio, imediatamente reduzida à amina correspondente através da adição de triacetóxi-borohidreto de sódio. No último caso, o resíduo oleoso é redissolvido em cloreto de metileno e triacetóxi-borohidreto de sódio em excesso é adicionado para proporcionar a amina correspondente. O macrociclo **25** bruto é obtido após a adição de carbonato de sódio saturado, extração com diclorometano, seguido por secagem sobre carbonato de potássio e remoção do solvente e pode ser purificado através de RP HPLC.

Aqueles compostos da fórmula (I<sup>b</sup>) em que -X<sub>1</sub>-Y-X<sub>2</sub>- compreendem uma ligação amida-amida, isto é, -X<sub>1</sub>-Y-X<sub>2</sub>- representa -O-C<sub>1-4</sub>alquil-CO-NH-CR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>-CO-NR<sup>12</sup>-C<sub>1-2</sub> alquila-, -O-C<sub>1-4</sub>alquil-CO-NR<sup>20</sup>-C<sub>1-3</sub>alquil-CO-NR<sup>12</sup>-C<sub>1-2</sub> alquila- ou -O-C<sub>1-4</sub>alquil-CO-Het<sup>20</sup>-CO-NR<sup>12</sup>-C<sub>1-2</sub> alquila- foram, geralmente, preparados de acordo com o esquema de reação 12.

Esquema 12



$n = 1, 2$

$m = 0, 2, 3$

$w = C_{1-3}$  alquila,  $CR^{13}R^{12}$  ou junto com o N ao qual está ligado,  $Het^{21}$

- Reagentes e condições: a) i) Resina de PL-DCC, HOBt,  
 5 DCM/DMF, RT, 5h; ii) metilisocianato de poliestireno, bicarbonato de (poliestirilmetil)trimetilamônio, RT, 12 h; b) i) cloro quinazolina, *i*PrOH, 55°C, 3h; ii)  $NH_3$  a 7N em MeOH, rt, 2h; c)  $ClCH_2(CH_2)_mCO_2CH_3$ ,  $K_2CO_3$ ; d) HCl conc.,  $H_2O$ , dioxano, 60°C, 12h; e) PyBOP, DIPEA, DMF, RT, 3h.

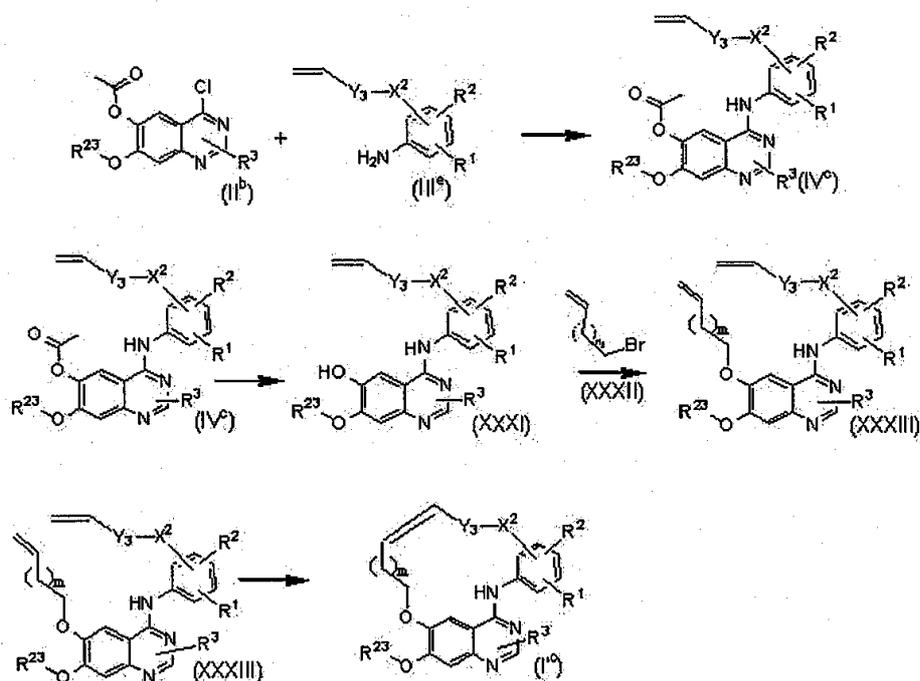
- Nesse procedimento, a anilina **26** é acoplada com o aminoácido  
 10 apropriado amino protegido, para formar a amida da fórmula **27** usando condições conhecidas na técnica, veja, por exemplo, A42 d) aqui abaixo. Subseqüente acoplamento com a cloroquinazolina sob condições padrão, por exemplo, agitada em propanol em uma temperatura elevada oscilando de 40-100°C durante 3-12 horas, proporciona os intermediários da fórmula **28**.  
 15 Alquilação com o haloacetato apropriado, seguido por desproteção e fechamento de anel, isto é, formação de amida usando condições conhecida na técnica, proporciona os compostos da fórmula **30**. Desproteção dos intermediários da fórmula **28** pode ser feita conforme descrito em *Protective Groups in Organic Synthesis* por T.W. Greene e P.G.M. Wuts, 3ª edição, 1998.

- 20 Alternativamente, os compostos da fórmula (I) são preparados

através de metatese por fechamento de anel das olefinas correspondentes (Esquema 13). Essa reação é particularmente útil para aqueles compostos da fórmula (I) em que Y representa -C<sub>3-9</sub> alquenila-, -C<sub>3-9</sub> alquila-, -C<sub>3-7</sub>alquil-CO-NH- opcionalmente substituído por amino, mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquila)amino ou C<sub>1-4</sub> alquiloxicarbonilamino- ou Y representa -C<sub>3-7</sub>alquenil-CO-NH- opcionalmente substituído por amino, mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino ou C<sub>1-4</sub> alquilo-xicarbonilamino- aqui depois referidos como os compostos da fórmula (I<sup>c</sup>).

Em uma primeira etapa, a anilina da fórmula (III<sup>e</sup>) é acoplada à 4-cloroquinazolina (II<sup>b</sup>) sob condições padrão, por exemplo, agitada em propanol em uma temperatura elevada oscilando de 40-100°C durante 3-12 horas. Desproteção dos intermediários da fórmula (IV<sup>c</sup>) conforme descrito em *Protective Groups in Organic Synthesis* por T.W. Greene e P.G.M. Wuts, 3<sup>a</sup> edição, 1998, seguido por alquilação com os brometos de alquila apropriados (XXXII) sob condições conhecidas na técnica, tal como, por exemplo, agitação durante a noite em temperatura ambiente na presença de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> em um solvente de reação inerte tal como, por exemplo, N,N-dimetilformamida (DMF), proporciona as olefinas da fórmula (XXXIII). Metatese de fechamento de anel, conforme descrito em *Advanced Organic Chemistry* por J. March, 3<sup>a</sup> edição, 1985, páginas 1036-1039, proporciona os compostos da fórmula (I<sup>c</sup>) que podem, opcionalmente, ser reduzidos usando procedimentos conhecidos na técnica, por exemplo, agitação durante 3-10 horas em temperatura ambiente sob atmosfera de H<sub>2</sub> na presença de Pt/C em tetrahydrofurano (THF)/metanol como solvente. A anilina da fórmula (III<sup>e</sup>) é sintetizada similarmente à síntese da amida da fórmula 27 (Esquema 12 acima) através de acilação da amina correspondente.

Esquema 13



$R^{23}$  representa  $Ar^3$ ,  $Ar^4$ - $C_{1-4}$  alquila-,  $C_{1-4}$  alquila-,  $C_{2-6}$  alquênila-  
 opcionalmente substituída por  $Het^{12}$  ou  $R^{23}$  representa  $C_{1-4}$  alquila substituída  
 por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de  $C_{1-4}$   
 5 alquiloxi, hidróxi, halo,  $Het^2$ ,  $NR^7R^8$ ,  $NR^9R^{10}$ -carbonila ou  $Het^3$ -carbonila, em  
 que  $Ar^3$ ,  $Ar^4$ ,  $Het^{12}$ ,  $Het^2$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $X^2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  e  $Het^3$  são definidos  
 como para os compostos da fórmula (I).

$Y_3$  representa uma  $C_{1-5}$  alquila-,  $CO$ - $C_{1-5}$  alquila- ou  $CO$ -  
 $CR^{16}R^{17}$ - $NH$ - ou  $C_{1-5}$ alquil- $CO$  opcionalmente substituído por amina, mono-  
 10 ou di( $C_{1-4}$ alquil)amino ou  $C_{1-4}$ alcoxicarbonilamino

$M$  representa 1, 2, 3 ou 4

Onde necessário ou desejado, qualquer uma ou mais das outras etapas a  
 seguir em qualquer ordem podem ser realizadas:

- (i) remoção de qualquer grupo de proteção restante;
- 15 (ii) conversão de um composto da fórmula (I) ou uma forma prote-  
 gida do mesmo em um outro composto da fórmula (I) ou uma forma prote-  
 gida do mesmo;

(iii) conversão de um composto da fórmula (I) ou uma forma protegida do mesmo em um *N*-óxido, um sal, uma amina quaternária ou um solvato de um composto da fórmula (I) ou uma forma protegida do mesmo;

5 (iv) conversão de um *N*-óxido, um sal, uma amina quaternária ou um solvato de um composto da fórmula (I) ou uma forma protegida do mesmo em um composto da fórmula (I) ou uma forma protegida do mesmo;

10 (v) conversão de um *N*-óxido, um sal, uma amina quaternária ou um solvato de um composto da fórmula (I) ou uma forma protegida do mesmo em qualquer *N*-óxido, um sal de adição de uma amina quaternária ou um solvato farmacologicamente aceitável de um composto da fórmula (I) ou uma forma protegida do mesmo;

(vi) onde o composto da fórmula (I) é obtido como uma mistura de enantiômeros (R) e (S), decomposição de uma mistura para obter o enantiômero desejado.

15 Compostos da fórmula (I), *N*-óxidos, sais de adição, aminas quaternárias e formas estereoquímicas isoméricas dos mesmos podem ser convertidos em outros compostos de acordo com a invenção usando-se procedimentos conhecidos na técnica.

20 Será apreciado por aqueles versados na técnica que, nos processos descritos acima, os grupos funcionais dos compostos intermediários podem precisar ser bloqueados por grupos de proteção.

25 Grupos funcionais, os quais são desejáveis proteger, incluem hidróxi, amino e ácido carboxílico. Grupos de proteção adequados para hidróxi incluem grupos *tert*-butildimetil-silila (por exemplo, *tert*-butildimetil-silila, *tert*-butildifenil-silila ou trimetil-silila), benzila e tetrahidropiranila. Grupos de proteção adequados para amino incluem *tert*-butilóxicarbonila ou benzilóxicarbonila. Grupos de proteção adequados para ácido carboxílico incluem C<sub>(1-6)</sub> alquila ou ésteres de benzila.

30 A proteção e desproteção de grupos funcionais podem ocorrer antes ou após da etapa de reação.

Adicionalmente, os N-átomos nos compostos da fórmula (I) podem ser metilados através de métodos conhecidos na técnica usando-se

CH<sub>3</sub>-I em um solvente adequado tais como, por exemplo, 2-propanona, tetrahidrofurano ou dimetilformamida.

Os compostos da fórmula (I) podem também ser convertidos uns aos outros seguindo procedimentos conhecidos na técnica de transformação de grupo funcional, dos quais alguns exemplos são aqui depois mencionados.

Os compostos da fórmula (I) podem também ser convertidos às formas de *N*-óxido correspondentes seguindo procedimentos conhecidos na técnica para conversão de um nitrogênio trivalente em sua forma de *N*-óxido. A referida reação de *N*-oxidação pode, geralmente, ser realizada através de reação do material de iniciação da fórmula (I) com 3-fenil-2-(fenil-sulfonil)oxaziridina ou com um peróxido orgânico ou inorgânico apropriado. Peróxidos inorgânicos apropriados compreendem, por exemplo, peróxido de hidrogênio, peróxidos de metal alcalino ou alcalino terroso, por exemplo, peróxido de sódio, peróxido de potássio; peróxidos orgânicos apropriados podem compreender peróxi ácidos tais como, por exemplo, ácido benzenocarboperoxóico ou ácido benzenocarboperoxóico halo substituído, por exemplo, ácido 3-clorobenzenocarboperoxóico, ácidos peroxoalcanóico, por exemplo, ácido peroxoacético, alquilhidroperóxidos, por exemplo, hidroperóxido de *t*-butila. Solventes adequados são, por exemplo, água, alcanóis inferiores, por exemplo, etanol e similares, hidrocarbonetos, por exemplo, tolueno, cetonas, por exemplo, 2-butanona, hidrocarbonetos halogenados, por exemplo, diclorometano e misturas de tais solventes.

Formas isoméricas estereoquimicamente puras dos compostos da fórmula (I) podem ser obtidas através da aplicação de procedimentos conhecidos na técnica. Diastereômeros podem ser separados através de métodos físicos, tais como cristalização seletiva e técnicas cromatográficas, por exemplo, distribuição contracorrente, cromatografia líquida e similares.

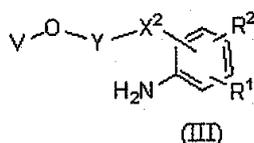
Alguns dos compostos da fórmula (I) e alguns dos intermediários na presente invenção podem conter um átomo de carbono assimétrico. Formas isoméricas estereoquimicamente puras dos referidos compostos e referidos intermediários podem ser obtidas através da aplicação de procedi-

mentos conhecidos na técnica. Por exemplo, diastereoisômeros podem ser separados através de métodos físicos, tais como cristalização seletiva ou técnicas cromatográficas, por exemplo, distribuição contracorrente, cromatografia líquida e métodos semelhantes. Enantiômeros podem ser obtidos a partir de misturas racêmicas primeiro através de conversão das referidas misturas racêmicas com agentes de decomposição adequados tais como, por exemplo, ácidos quirais, em misturas de sais ou compostos diastereoméricos; então, separação física das referidas misturas de sais ou compostos diastereoméricos através, por exemplo, de cristalização seletiva ou técnicas cromatográficas, por exemplo, cromatografia líquida e métodos semelhantes; e, finalmente, conversão dos referidos sais ou compostos diastereoméricos separados aos enantiômeros correspondentes. Formas isoméricas estereoquimicamente puras podem também ser obtidas a partir de formas isoméricas estereoquimicamente puras dos intermediários e materiais de iniciação apropriados, contanto que as reações de intervenção ocorram estereoespecificamente.

Um modo alternativo de separação das formas enantioméricas dos compostos da fórmula (I) e intermediários envolve cromatografia líquida, em particular, cromatografia líquida usando uma fase quiral estacionária.

Alguns dos intermediários e materiais de partida conforme usados nos procedimentos de reação aqui acima mencionados são compostos conhecidos e podem estar comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com procedimentos conhecidos na técnica. Contudo, na síntese dos compostos da fórmula (I), a presente invenção ainda proporciona:

a) os intermediários da fórmula (III):



os sais de adição farmacologicamente aceitáveis, as formas estereoquimicamente isoméricas dos mesmos, em que:

V representa hidrogênio ou um grupo de proteção, de preferência selecionado do grupo consistindo em metilcarbonila, t-butila, metila, etila, benzila ou trialkuil-silila;

Y representa -C<sub>3-9</sub> alquila-, -C<sub>3-9</sub> alquenila-, -C<sub>3-7</sub>alkuil-CO-NH-  
 5 opcionalmente substituída por amino, mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alkuil)amino ou C<sub>1-4</sub>  
 alkiloxicarbonilamino-, -C<sub>3-7</sub>alquenil-CO-NH- opcionalmente substituído por  
 amino, mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alkuil)amino ou C<sub>1-4</sub> alkiloxicarbonilamino-, -C<sub>1-5</sub>  
 alquil-óxi-C<sub>1-5</sub> alquila-, -C<sub>1-5</sub>alkuil-NR<sup>13</sup>-C<sub>1-5</sub> alquila-, -C<sub>1-5</sub>alkuil-NR<sup>14</sup>-CO-C<sub>1-5</sub>  
 10 alquila-, -C<sub>1-5</sub>alkuil-CO-NR<sup>15</sup>-C<sub>1-5</sub> alquila-, -C<sub>1-6</sub>alkuil-CO-NH-, -C<sub>1-6</sub>alkuil-NH-  
 CO-, -C<sub>1-3</sub>alkuil-NH-CS-Het<sup>20</sup>-, -C<sub>1-3</sub>alkuil-NH-CO-Het<sup>20</sup>-, C<sub>1-2</sub>alkuil-CO-Het<sup>21</sup>-  
 CO-, -Het<sup>22</sup>-CH<sub>2</sub>-CO-NH-C<sub>1-3</sub> alquila-, -CO-NH-C<sub>1-6</sub> alquila-, -NH-CO-C<sub>1-6</sub> al-  
 quila-, -CO-C<sub>1-7</sub> alquila-, -C<sub>1-7</sub>alkuil-CO-, -C<sub>1-6</sub>alkuil-CO-C<sub>1-6</sub> alquila-, -CO-  
 Het<sup>20</sup>-, -C<sub>1-2</sub>alkuil-NH-CO-CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>-NH-, -C<sub>1-2</sub>alkuil-CO-NH-CR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>-CO-, -C<sub>1-2</sub>  
 15 alquil-CO-NR<sup>20</sup>-C<sub>1-3</sub>alkuil-CO-, -C<sub>1-2</sub>alkuil-NR<sup>21</sup>-CH<sub>2</sub>-CO-NH-C<sub>1-3</sub> alquila- ou  
 -NR<sup>22</sup>-CO-C<sub>1-3</sub>alkuil-NH-;

X<sup>2</sup> representa uma ligação direta, O, -O-C<sub>1-2</sub> alquila-, CO, -CO-  
 C<sub>1-2</sub> alquila-, NR<sup>12</sup>, -NR<sup>12</sup>-C<sub>1-2</sub> alquila-, -CH<sub>2</sub>-, -O-N=CH- ou -C<sub>1-2</sub> alquila-;

R<sup>1</sup> representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, formila, C<sub>1-6</sub> alcóxi-  
 , C<sub>1-6</sub> alquila-, halo-fenil-carbonilamino-,

20 C<sub>1-6</sub> alcóxi- substituído por halo, C<sub>1-4</sub> alquila substituída por um  
 ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi ou ha-  
 lo;

R<sup>2</sup> representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, hidroxicarbonila-,  
 Het<sup>16</sup>-carbonila-, C<sub>1-4</sub> alkiloxicarbonila-, C<sub>1-4</sub> alkilcarbonila-, aminocarboni-  
 25 la-, mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alkuil)aminocarbonila-, Het<sup>1</sup>, formila, C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>2-6</sub>  
 alquinila-, C<sub>3-6</sub> cicloalquila-, C<sub>3-6</sub> cicloalquiloxi-, C<sub>1-6</sub> alcóxi-, Ar<sup>5</sup>, Ar<sup>1</sup>-óxi-, dihi-  
 droxiborano, C<sub>1-6</sub> alcóxi- substituído por halo, C<sub>1-4</sub> alquila substituída por um  
 ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de halo, hidróxi  
 ou NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>1-4</sub> alkilcarbonila- em que a referida C<sub>1-4</sub> alquila é opcionalmen-  
 30 te substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecio-  
 nados de hidróxi ou C<sub>1-4</sub>alkuil-óxi-;

R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> são, cada um, independentemente, selecionados de hi-

drogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila;

R<sup>12</sup> representa hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-carbonila-, Het<sup>18</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila-, fenil-C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-carbonila-, Het<sup>17</sup>, C<sub>2-4</sub> alquenilcarbonila- opcionalmente substituída por Het<sup>19</sup>-C<sub>1-4</sub> alquilaminocarbonila-, C<sub>2-4</sub> alquenil-sulfonila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila- ou R<sup>12</sup> representa fenila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidrogênio, hidróxi, amino ou C<sub>1-4</sub>alquiloxi-;

R<sup>13</sup> representa hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, Het<sup>13</sup>, Het<sup>14</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila- ou fenila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidrogênio, hidróxi, amino ou C<sub>1-4</sub>alquiloxi-;

R<sup>14</sup> e R<sup>15</sup> são, cada um, independentemente, selecionados de hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, Het<sup>15</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila- ou C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila-;

R<sup>16</sup> e R<sup>17</sup> representam, cada um independentemente, hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila opcionalmente substituída por fenila, indolila, metil-sulfeto, hidróxi, tiol, hidroxifenila, aminocarbonila, hidroxicarbonila, amina, imidazóila ou guanidino;

R<sup>18</sup> e R<sup>19</sup> representam, cada um independentemente, hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila opcionalmente substituída por fenila, indolila, metil-sulfeto, hidróxi, tiol, hidroxifenila, aminocarbonila, hidroxicarbonila, amina, imidazóila ou guanidino;

R<sup>20</sup> e R<sup>22</sup> representam, cada um independentemente, hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila opcionalmente substituída por hidróxi ou C<sub>1-4</sub>alquiloxi;

R<sup>21</sup> representa hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, Het<sup>23</sup>-C<sub>1-4</sub> alquilcarbonila- ou R<sup>21</sup> representa mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino-C<sub>1-4</sub>alquil-carbonila- opcionalmente substituída por hidróxi, pirimidinila, dimetilamina ou C<sub>1-4</sub>alquiloxi;

Het<sup>1</sup> representa um heterociclo selecionado de piperidinila, morfolinila, piperazinila, furanila, pirazolila, dioxolanila, tiazolila, oxazolila, imidazolila, isoxazolila, oxadiazolila, piridinila ou pirrolidinila em que o referido Het<sup>1</sup> é opcionalmente substituído por amino, C<sub>1-4</sub> alquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, fenila, fenil-C<sub>1-4</sub> alquila-,

C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-C<sub>1-4</sub> alquila- mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino- ou amino-carbonila-;

Het<sup>13</sup> representa um heterociclo selecionado de pirrolidinila ou

piperidinila opcionalmente substituído por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>14</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>15</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>16</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila, 1,3,2-dioxaborolano ou piperidinila em que o referido Heterociclo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila; e

Het<sup>17</sup> representa um heterociclo selecionado de pirrolidinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>18</sup> e Het<sup>19</sup> representam, cada um independentemente, um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>20</sup>, Het<sup>21</sup> e Het<sup>22</sup> representam, cada um independentemente, um heterociclo selecionado de pirrolidinila, 2-pirrolidinonila, piperazinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi, C<sub>1-4</sub> alquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila- ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>4</sup> e Ar<sup>5</sup> representam, cada um independentemen-

te, fenila opcionalmente substituída por ciano, C<sub>1-4</sub> alquil-sulfonila-, C<sub>1-4</sub> alquil-sulfonilamino-, amino-sulfonilamino-, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila, amino-sulfonila-, hidróxi-, C<sub>1-4</sub> alquiloxi- ou C<sub>1-4</sub> alquila.

Em uma concretização, os intermediários da fórmula (III) consistem nos intermediários da fórmula (III) em que uma ou mais das seguintes restrições se aplicam:

V representa hidrogênio ou um grupo de proteção, de preferência, selecionado do grupo consistindo em metilcarbonila, t-butila, metila, etila, benzila ou trialkil-silila;

10 Y representa -C<sub>3-9</sub> alquila-, -C<sub>3-9</sub> alquenila-, -C<sub>1-5</sub>alquil-óxi-C<sub>1-5</sub> alquila-, -C<sub>1-5</sub>alquil-NR<sup>13</sup>-C<sub>1-5</sub> alquila-, -C<sub>1-5</sub>alquil-NR<sup>14</sup>-CO-C<sub>1-5</sub> alquila-, -C<sub>1-5</sub>alquil-CO-NR<sup>15</sup>-C<sub>1-5</sub> alquila-, -C<sub>1-6</sub>alquil-CO-NH-, -C<sub>1-6</sub>alquil-NH-CO-, -C<sub>1-7</sub>alquil-CO-, C<sub>1-6</sub>alquil-CO-C<sub>1-6</sub> alquila;

X<sup>2</sup> representa uma ligação direta, O, -O-C<sub>1-2</sub> alquila-, CO, -CO-C<sub>1-2</sub> alquila-, NR<sup>12</sup>, -NR<sup>12</sup>-C<sub>1-2</sub> alquila-, -CH<sub>2</sub>-, -O-N=CH- ou C<sub>1-2</sub> alquila;

R<sup>1</sup> representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, formila, C<sub>1-6</sub> alcóxi-, C<sub>1-6</sub> alquila-, C<sub>1-6</sub> alcóxi- substituído por halo, C<sub>1-4</sub> alquila substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi ou halo; e

20 R<sup>2</sup> representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, hidroxicarbonila-, Het<sup>16</sup>-carbonila-, C<sub>1-4</sub> alquilocarbonila-, C<sub>1-4</sub> alquilcarbonila-, aminocarbonila-, mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonila-, Het<sup>1</sup>, formila, C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>2-6</sub> alquinila-, C<sub>3-6</sub> cicloalquila-, C<sub>3-6</sub> cicloalquiloxi-, C<sub>1-6</sub> alcóxi-, Ar<sup>5</sup>, Ar<sup>1</sup>-óxi-, dihidroxiborano, C<sub>1-6</sub> alcóxi- substituído por halo, C<sub>1-4</sub> alquila substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de halo, hidróxi ou NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>1-4</sub> alquilcarbonila- em que a referida C<sub>1-4</sub> alquila é opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi ou C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-;

30 R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> são, cada um, independentemente, selecionados de hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila;

R<sup>12</sup> representa hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-carbonila-, fenil-C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-carbonila-, Het<sup>17</sup>, Het<sup>18</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>2-4</sub> alquenilcarbonila-

opcionalmente substituída por Het<sup>19</sup>-C<sub>1-4</sub> alquilaminocarbonila-, C<sub>2-4</sub> alquênil-sulfonila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila- ou fenila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidrogênio, hidróxi, amino ou C<sub>1-4</sub>alquiloxi-;

5                   R<sup>13</sup> representa hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, Het<sup>13</sup>, Het<sup>14</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila- ou fenila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidrogênio, hidróxi, amino ou C<sub>1-4</sub>alquiloxi-;

                  R<sup>14</sup> e R<sup>15</sup> são, cada um, independentemente, selecionados de hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, Het<sup>15</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila- ou C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila-;

10               Het<sup>1</sup> representa um heterociclo selecionado de piperidinila, morfolinila, piperazinila, furanila, pirazolila, dioxolanila, tiazolila, oxazolila, imidazolila, isoxazolila, oxadiazolila, piridinila ou pirrolidinila em que o referido Het<sup>1</sup> é opcionalmente substituído por amino, C<sub>1-4</sub> alquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, fenila, fenil-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-C<sub>1-4</sub>alquil- mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino- ou amino-carbonila-;

15               Het<sup>13</sup> representa um heterociclo selecionado de pirrolidinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

20               Het<sup>14</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

25               Het<sup>15</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

30               Het<sup>16</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila, 1,3,2-dioxaborolano ou piperidinila em que o referido Heterociclo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes sele-

cionados de C<sub>1-4</sub> alquila; e

Het<sup>17</sup> representa um heterociclo selecionado de pirrolidinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>18</sup> e Het<sup>19</sup> representam, cada um independentemente, um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>4</sup> e Ar<sup>5</sup> representam, cada um independentemente, fenila opcionalmente substituída por ciano, C<sub>1-4</sub>alquil-sulfonila-, C<sub>1-4</sub>alquil-sulfonilamino-, amino-sulfonilamino-, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila, amino-sulfonila-, hidróxi-, C<sub>1-4</sub>alquiloxi- ou C<sub>1-4</sub> alquila.

Em particular, os intermediários da fórmula (III) em que uma ou mais das seguintes restrições se aplicam;

i) V representa hidrogênio, metila ou etila;

ii) Y representa -C<sub>3-9</sub> alquila-, -C<sub>1-5</sub>alquil-óxi-C<sub>1-5</sub> alquila-, -C<sub>1-5</sub>alquil-NR<sup>13</sup>-C<sub>1-5</sub> alquila-, -C<sub>1-6</sub>alquil-NH-CO-;

iii) Y representa -C<sub>1-5</sub>alquil-óxi-C<sub>1-5</sub> alquila, C<sub>1-2</sub>alquil-CO-Het<sup>21</sup>-CO-, -CO-C<sub>1-7</sub> alquila- ou -CO-Het<sup>20</sup>;

iv) X<sup>2</sup> representa uma ligação direta, O, -O-C<sub>1-2</sub> alquila-, NR<sup>12</sup>, -NR<sup>12</sup>-C<sub>1-2</sub> alquila-, -CH<sub>2</sub>-, -O-N=CH- ou C<sub>1-2</sub> alquila;

v) X<sup>2</sup> representa -NR<sup>12</sup>-C<sub>1-2</sub> alquila- ou C<sub>1-2</sub> alquila;

vi) R<sup>1</sup> representa hidrogênio, ciano, halo ou hidróxi, de preferência halo;

vii) R<sup>2</sup> representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, hidroxicarbonila-, C<sub>1-4</sub> alquiloxicarbonila-, Het<sup>16</sup>-carbonila-, C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>2-6</sub> alquinila-, Ar<sup>5</sup> ou Het<sup>1</sup>; de preferência halo;

viii) R<sup>2</sup> representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, C<sub>2-6</sub> alquinila- ou Het<sup>1</sup>; em particular, R<sup>2</sup> representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi ou Ar<sup>5</sup>;

ix) R<sup>12</sup> representa hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub> alquiloxicarbonila

ou fenil-C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-carbonila-;

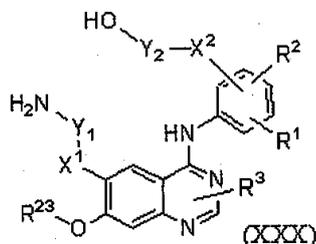
x) R<sup>13</sup> representa Het<sup>14</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila, em particular, morfolinil-C<sub>1-4</sub> alquila;

xi) Het<sup>1</sup> representa tiazolila opcionalmente substituída por amino, C<sub>1-4</sub> alquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, fenila, fenil-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-C<sub>1-4</sub> alquila- mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino- ou amino-carbonila-;

xii) Het<sup>16</sup> representa um heterociclo selecionado de piperidinila ou pirrolidinila;

xiii) Het<sup>20</sup> representa piperidina, piperazina, pirrolidinila ou 2-pirrolidinonila em que o referido Het<sup>20</sup> é opcionalmente substituído por hidróxi.

b) os intermediários da fórmula (XXX):



os sais de adição farmacologicamente aceitáveis e as formas estereoquimicamente isoméricas dos mesmos, em que:

Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> representam, cada um independentemente, um C<sub>1-5</sub> alquila, C<sub>1-6</sub> alquila, CO-C<sub>1-6</sub> alquila, CO-C<sub>1-5</sub> alquila, Het<sup>22</sup>-CH<sub>2</sub>-CO-, CO-CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>-NH-, Het<sup>20</sup>, CR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>-CO-, CH<sub>2</sub>-CO-NH-C<sub>1-3</sub> alquila-, -C<sub>1-2</sub>alquil-NR<sup>21</sup>-CH<sub>2</sub>-CO- ou CO-C<sub>1-3</sub>alquil-NH-;

X<sup>1</sup> representa uma ligação direta, O, -O-C<sub>1-2</sub> alquila-, CO, -CO-C<sub>1-2</sub> alquila-, NR<sup>11</sup>, -NR<sup>11</sup>-C<sub>1-2</sub> alquila-, -CH<sub>2</sub>-, -O-N=CH- ou -C<sub>1-2</sub> alquila-;

X<sup>2</sup> representa uma ligação direta, O, -O-C<sub>1-2</sub> alquila-, CO, -CO-C<sub>1-2</sub> alquila-, NR<sup>12</sup>, -NR<sup>12</sup>-C<sub>1-2</sub> alquila-, -CH<sub>2</sub>-, -O-N=CH- ou -C<sub>1-2</sub> alquila-;

R<sup>1</sup> representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, formila, C<sub>1-6</sub> alcóxi-, C<sub>1-6</sub> alquila-, halo-fenil-carbonilamino-,

C<sub>1-6</sub> alcóxi- substituído por halo, C<sub>1-4</sub> alquila substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi ou ha-

lo;

$R^2$  representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, hidroxicarbonil-,  
 Het<sup>16</sup>-carbonila-, C<sub>1-4</sub> alquiloxicarbonila-, C<sub>1-4</sub> alquilcarbonila-, aminocarboni-  
 la-, mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonila-, Het<sup>1</sup>, formila, C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>2-6</sub>  
 5 alquinila-, C<sub>3-6</sub> cicloalquila-, C<sub>3-6</sub> cicloalquiloxi-, C<sub>1-6</sub> alcóxi-, Ar<sup>5</sup>, Ar<sup>1</sup>-óxi-, dihi-  
 droxiborano, C<sub>1-6</sub> alcóxi- substituído por halo, C<sub>1-4</sub> alquila substituída por um  
 ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de halo, hidróxi  
 ou NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>1-4</sub> alquilcarbonila- em que a referida C<sub>1-4</sub> alquila é opcionalmen-  
 te substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecio-  
 10 nados de hidróxi ou C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-;

$R^3$  representa hidrogênio, C<sub>1-4</sub>alquila ou C<sub>1-4</sub> alquila substituída  
 por um ou mais substituintes selecionados de halo, C<sub>1-4</sub> alquiloxi-, amino-,  
 mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino-, C<sub>1-4</sub>alquil-sulfonila- ou fenila-;

$R^5$  e  $R^6$  são, cada um, independentemente, selecionados de hi-  
 15 drogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila-;

$R^7$  e  $R^8$  são, cada um, independentemente, selecionados de hi-  
 drogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, Het<sup>8</sup>, amino-sulfonila-, mono- ou di (C<sub>1-4</sub>alquil)-amino-  
 sulfonila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, hidroxicarbonil-C<sub>1-4</sub>  
 alquila-, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, Het<sup>9</sup>-carbonil-C<sub>1-4</sub> alquila-, Het<sup>10</sup>-carbonila-, polihí-  
 20 dróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, Het<sup>11</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila- ou Ar<sup>2</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila-;

$R^9$  e  $R^{10}$  são, cada um, independentemente, selecionados de  
 hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, Het<sup>4</sup>, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>  
 alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila- ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

$R^{11}$  representa hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, Het<sup>5</sup>, Het<sup>6</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila-,  
 25 C<sub>2-4</sub> alquenilcarbonila- opcionalmente substituída por Het<sup>7</sup>-C<sub>1-4</sub> alquilamino-  
 carbonila-, C<sub>2-4</sub> alquenil-sulfonila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila- ou fenila opcio-  
 nalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes  
 selecionados de hidrogênio, hidróxi, amino ou C<sub>1-4</sub> alquiloxi-;

$R^{12}$  representa hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-carbonila-,  
 30 Het<sup>17</sup>, Het<sup>18</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>2-4</sub> alquenilcarbonila- opcionalmente substituída  
 por Het<sup>19</sup>-C<sub>1-4</sub> alquilaminocarbonila-, C<sub>2-4</sub> alquenil-sulfonila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub>  
 alquila- ou fenila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois

ou mais substituintes selecionados de hidrogênio, hidróxi, amino ou C<sub>1-4</sub>alquiloxi-;

R<sup>16</sup> e R<sup>17</sup> representam, cada um independentemente, hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila opcionalmente substituída por fenila, indolila, metil-sulfeto, hidróxi, tiol, hidroxifenila, aminocarbonila, hidroxicarbonila, amina, imidazoila ou guanidino;

R<sup>18</sup> e R<sup>19</sup> representam, cada um independentemente, hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila opcionalmente substituída por fenila, indolila, metil-sulfeto, hidróxi, tiol, hidroxifenila, aminocarbonila, hidroxicarbonila, amina, imidazoila ou guanidino;

R<sup>21</sup> representa hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, Het<sup>23</sup>-C<sub>1-4</sub> alquilcarbonila- ou R<sup>21</sup> representa mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino-C<sub>1-4</sub>alquil-carbonila- opcionalmente substituída por hidróxi, pirimidinila, dimetilamina ou C<sub>1-4</sub> alquiloxi;

R<sup>23</sup> representa Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>4</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>2-6</sub> alquenila opcionalmente substituída por Het<sup>12</sup> ou R<sup>17</sup> representa C<sub>1-4</sub> alquila substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquiloxi, hidróxi, halo, Het<sup>2</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>-carbonila ou Het<sup>3</sup>-carbonila;

Het<sup>1</sup> representa um heterociclo selecionado de piperidinila, morfolinila, piperazinila, furanila, pirazolila, dioxolanila, tiazolila, oxazolila, imidazolila, isoxazolila, oxadiazolila, piridinila ou pirrolidinila em que o referido Het<sup>1</sup> é opcionalmente substituído por amino, C<sub>1-4</sub> alquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, fenila, fenil-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-C<sub>1-4</sub> alquila- mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino- ou amino-carbonila-;

Het<sup>2</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, piperazinila, piperidinila, pirrolidinila, tiomorfolinila ou ditianila em que o referido Het<sup>2</sup> é opcionalmente substituído por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi, halo, amino, C<sub>1-4</sub> alquila-, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, hidróxi-C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino-, mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino-C<sub>1-4</sub> alquila-, aminoC<sub>1-4</sub> alquila-, mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino-sulfonila-, amino-sulfonila-;

Het<sup>3</sup>, Het<sup>4</sup> e Het<sup>8</sup> representam, cada um independentemente, um heterociclo selecionado de morfolinila, piperazinila, piperidinila, furanila, pira-

zollila, dioxolanila, tiazolila, oxazolila, imidazolila, isoxazolila, oxadiazolila, piridinila ou pirrolidinila em que o referido Het<sup>3</sup>, Het<sup>4</sup> ou Het<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi-, amino-, C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>3-6</sub>cicloalquil-C<sub>1-4</sub> alquila-, amino-

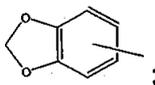
5 sulfonila-, mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino-sulfonila ou amino-C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>5</sup> representa um heterociclo selecionado de pirrolidinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

10 Het<sup>6</sup> e Het<sup>7</sup> representam, cada um independentemente, um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

15 Het<sup>9</sup> e Het<sup>10</sup> representam, cada um independentemente, um heterociclo selecionado de furanila, piperidinila, morfolinila, piperazinila, pirazolila, dioxolanila, tiazolila, oxazolila, imidazolila, isoxazolila, oxadiazolila, piridinila ou pirrolidinila em que o referido Het<sup>9</sup> ou Het<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub>cicloalquil-C<sub>1-4</sub> alquila- ou amino-C<sub>1-4</sub> alquila-;

20 Het<sup>11</sup> representa um heterociclo selecionado de indolila ou



Het<sup>12</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, piperazinila, piperidinila, pirrolidinila, tiomorfolinila ou ditianila em que o referido Het<sup>12</sup> é opcionalmente substituído por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi, halo, amino, C<sub>1-4</sub> alquila-, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, hidróxi-C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, mono-

25 ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino- ou mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino-C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>16</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila, 1,3,2-dioxaborolano ou piperidinila em que o referido

30 Heterociclo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila; e

Het<sup>17</sup> representa um heterociclo selecionado de pirrolidinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

5           Het<sup>18</sup> e Het<sup>19</sup> representam, cada um independentemente, um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

10           Het<sup>20</sup>, Het<sup>21</sup> e Het<sup>22</sup> representam, cada um independentemente, um heterociclo selecionado de pirrolidinila, 2-pirrolidinonila, piperazinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi,

C<sub>1-4</sub> alquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub>alquil- ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

15           Het<sup>23</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

20           Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>4</sup> e Ar<sup>5</sup> representam, cada um independentemente, fenila opcionalmente substituída por ciano, C<sub>1-4</sub> alquil-sulfonila-, C<sub>1-4</sub> alquil-sulfonilamino-, amino-sulfonilamino-, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila, amino-sulfonila-, hidróxi-, C<sub>1-4</sub>alquiloxi- ou C<sub>1-4</sub> alquila.

25           Em uma concretização, os intermediários da fórmula (XXX) consistem dos intermediários da fórmula (XXX) em que uma ou mais das seguintes restrições se aplicam:

Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> representam, cada um independentemente, C<sub>1-5</sub> alquila, CO-C<sub>1-5</sub> alquila ou CO-CHR<sup>16</sup>-NH-;

30           X<sup>1</sup> representa uma ligação direta, O, -O-C<sub>1-2</sub> alquila-, CO, -CO-C<sub>1-2</sub> alquila-, NR<sup>11</sup>, -NR<sup>11</sup>-C<sub>1-2</sub> alquila-, -CH<sub>2</sub>-, -O-N=CH- ou -C<sub>1-2</sub> alquila-;

X<sup>2</sup> representa uma ligação direta, O, -O-C<sub>1-2</sub> alquila-, CO, -CO-C<sub>1-2</sub> alquila-, NR<sup>12</sup>, -NR<sup>12</sup>-C<sub>1-2</sub> alquila-, -CH<sub>2</sub>-, -O-N=CH- ou C<sub>1-2</sub> alquila;

R<sup>1</sup> representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, formila, C<sub>1-6</sub> alcóxi-, C<sub>1-6</sub> alquila-, C<sub>1-6</sub> alcóxi- substituído por halo, C<sub>1-4</sub> alquila substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi ou halo; e

5 R<sup>2</sup> representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, hidroxicarbonil-, Het<sup>16</sup>-carbonila-, C<sub>1-4</sub> alquiloxicarbonila-, C<sub>1-4</sub> alquilcarbonila-, aminocarbonil-, mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonila-, Het<sup>1</sup>, formila, C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>2-6</sub> alquini-  
 10 nila-, C<sub>3-6</sub> cicloalquila-, C<sub>3-6</sub> cicloalquiloxi-, C<sub>1-6</sub> alcóxi-, Ar<sup>5</sup>, Ar<sup>1</sup>-óxi-, dihidroxi-  
 borano, C<sub>1-6</sub> alcóxi- substituído por halo, C<sub>1-4</sub> alquila substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de halo, hidróxi ou  
 NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>1-4</sub> alquilcarbonila- em que a referida C<sub>1-4</sub> alquila é opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi ou C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-;

R<sup>3</sup> representa hidrogênio;

15 R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> são, cada um, independentemente, selecionados de hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila;

R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> são, cada um, independentemente, selecionados de hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, Het<sup>8</sup>, amino-sulfonila-, mono- ou di (C<sub>1-4</sub>alquil)-amino-sulfonila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, hidroxicarbonil-C<sub>1-4</sub>  
 20 alquila-, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, Het<sup>9</sup>-carbonil-C<sub>1-4</sub> alquila-, Het<sup>10</sup>-carbonila-, polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, Het<sup>11</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila- ou Ar<sup>2</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila-;

R<sup>9</sup> e R<sup>10</sup> são, cada um, independentemente, selecionados de hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, Het<sup>4</sup>, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub>alquila- ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

25 R<sup>11</sup> representa hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, Het<sup>5</sup>, Het<sup>6</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>2-4</sub> alquenilcarbonila- opcionalmente substituída por Het<sup>7</sup>-C<sub>1-4</sub> alquilamino-carbonila-, C<sub>2-4</sub> alquenil-sulfonila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila- ou fenila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidrogênio, hidróxi, amino ou C<sub>1-4</sub> alquiloxi-;

30 R<sup>12</sup> representa hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-carbonila-, Het<sup>17</sup>, Het<sup>18</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>2-4</sub> alquenilcarbonila- opcionalmente substituída por Het<sup>19</sup>-C<sub>1-4</sub> alquilaminocarbonila-, C<sub>2-4</sub> alquenil-sulfonila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub>

alquila- ou fenila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidrogênio, hidróxi, amino ou C<sub>1-4</sub>alquiloxi-;

R<sup>16</sup> representa hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila opcionalmente substituída por fenila, indolila, metil-sulfeto, hidróxi, tiol, hidroxifenila, aminocarbonila, hidroxicarbonila, amina, imidazólia ou guanidino;

R<sup>23</sup> representa Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>4</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>2-6</sub> alquenila opcionalmente substituída por Het<sup>12</sup> ou R<sup>17</sup> representa C<sub>1-4</sub> alquila substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub>alquiloxi, hidróxi, halo, Het<sup>2</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>-carbonila ou Het<sup>3</sup>-carbonila

Het<sup>1</sup> representa um heterociclo selecionado de piperidinila, morfolinila, piperazinila, furanila, pirazolila, dioxolanila, tiazolila, oxazolila, imidazolila, isoxazolila, oxadiazolila, piridinila ou pirrolidinila em que o referido Het<sup>1</sup> é opcionalmente substituído por amino, C<sub>1-4</sub> alquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, fenila, fenil-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-C<sub>1-4</sub> alquila- mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino- ou amino-carbonila-;

Het<sup>2</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, piperazinila, piperidinila, pirrolidinila, tiomorfolinila ou ditianila em que o referido Het<sup>2</sup> é opcionalmente substituído por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi, halo, amino, C<sub>1-4</sub> alquila-, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, hidróxi-C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino-, mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino-C<sub>1-4</sub> alquila-, aminoC<sub>1-4</sub> alquila-, mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino-sulfonila-, amino-sulfonila-;

Het<sup>3</sup>, Het<sup>4</sup> e Het<sup>8</sup> representam, cada um independentemente, um heterociclo selecionado de morfolinila, piperazinila, piperidinila, furanila, pirazolila, dioxolanila, tiazolila, oxazolila, imidazolila, isoxazolila, oxadiazolila, piridinila ou pirrolidinila em que o referido Het<sup>3</sup>, Het<sup>4</sup> ou Het<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi-, amino-, C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>3-6</sub>cicloalquil-C<sub>1-4</sub> alquila-, amino-sulfonila-, mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino-sulfonila ou amino-C<sub>1-4</sub> alquila-;

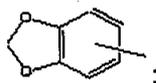
Het<sup>5</sup> representa um heterociclo selecionado de pirrolidinila ou piperidinila opcionalmente substituído por um ou, onde possível, dois ou

mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>6</sup> e Het<sup>7</sup> representam, cada um independentemente, um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>9</sup> e Het<sup>10</sup> representam, cada um independentemente, um heterociclo selecionado de furanila, piperidinila, morfolinila, piperazinila, pirazolila, dioxolanila, tiazolila, oxazolila, imidazolila, isoxazolila, oxadiazolila, piridinila ou pirrolidinila em que o referido Het<sup>9</sup> ou Het<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub>Cicloalquil-C<sub>1-4</sub> alquila- ou amino-C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>11</sup> representa um heterociclo selecionado de indolila ou



Het<sup>12</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, piperazinila, piperidinila, pirrolidinila, tiomorfolinila ou ditianila em que o referido Het<sup>12</sup> é opcionalmente substituído por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi, halo, amino, C<sub>1-4</sub> alquila-, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, hidróxi-C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino- ou mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino-C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>16</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila, 1,3,2-dioxaborolano ou piperidinila em que o referido Heterociclo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila; e

Het<sup>17</sup> representa um heterociclo selecionado de pirrolidinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>18</sup> e Het<sup>19</sup> representam, cada um independentemente, um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituin-

tes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>4</sup> e Ar<sup>5</sup> representam, cada um independentemente, fenila opcionalmente substituída por ciano, C<sub>1-4</sub> alquil-sulfonila-, C<sub>1-4</sub> alquil-sulfonilamino-, amino-sulfonilamino-, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila, amino-sulfonila-, hidróxi-, C<sub>1-4</sub> alquiloxi- ou C<sub>1-4</sub> alquila.

Em particular, os intermediários da fórmula (XXX) em que uma ou mais das seguintes restrições se aplicam:

i) X<sup>1</sup> representa O, -O-C<sub>1-2</sub> alquila-, -O-N=CH-, NR<sup>11</sup> ou -NR<sup>11</sup>-C<sub>1-2</sub> alquila-; em uma concretização particular, X<sup>1</sup> representa -NR<sup>11</sup>-, -O- ou -O-CH<sub>2</sub>-;

ii) X<sup>2</sup> representa uma ligação direta, O, -O-C<sub>1-2</sub> alquila-, -O-N=CH-, NR<sup>12</sup> ou NR<sup>12</sup>-C<sub>1-2</sub> alquila-; em uma concretização particular, X<sup>2</sup> representa uma ligação direta, -C<sub>1-2</sub> alquila-, -O-C<sub>1-2</sub> alquila-, -O- ou -O-CH<sub>2</sub>-;

iii) R<sup>1</sup> representa hidrogênio, ciano, halo ou hidróxi, de preferência, halo;

iv) R<sup>2</sup> representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, hidroxicarbonila-, C<sub>1-4</sub> alquilocarbonila-, Het<sup>16</sup>-carbonila-, C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>2-6</sub> alquinila-, Ar<sup>5</sup> ou Het<sup>1</sup>;

Em uma outra concretização, R<sup>2</sup> representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, C<sub>2-6</sub> alquinila- ou Het<sup>1</sup>; em particular, R<sup>2</sup> representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, ou Ar<sup>5</sup>;

v) R<sup>23</sup> representa hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila ou R<sup>17</sup> representa C<sub>1-4</sub> alquila substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquiloxi- ou Het<sup>2</sup>-;

vi) R<sup>12</sup> representa hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila- ou C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-carbonila-;

vii) Het<sup>1</sup> representa tiazolila opcionalmente substituída por amino, C<sub>1-4</sub> alquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, fenila, fenil-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-C<sub>1-4</sub> alquila- mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino- ou amino-carbonila-;

viii) Het<sup>2</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, piperazinila, piperidinila ou pirrolidinila em que o referido Het<sup>2</sup> é opcional-

mente substituído por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi, amino ou C<sub>1-4</sub> alquila-;

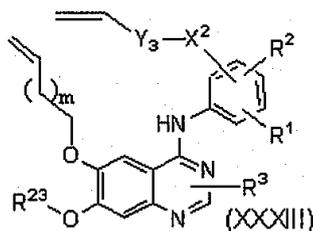
Em uma outra concretização, Het<sup>2</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila ou piperidinila opcionalmente substituído por C<sub>1-4</sub> alquila-, de preferência, metila;

ix) Het<sup>3</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, piperazinila, piperidinila ou pirrolidinila em que o referido Het<sup>3</sup> é opcionalmente substituído por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi, amino ou C<sub>1-4</sub> alquila-;

x) Het<sup>12</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, piperazinila, piperidinila ou pirrolidinila em que o referido Het<sup>12</sup> é opcionalmente substituído por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi, amino ou C<sub>1-4</sub> alquila-;

xi) Het<sup>16</sup> representa um heterociclo selecionado de piperidinila ou pirrolidinila.

c) os intermediários da fórmula (XXXIII):



os sais de adição farmacologicamente aceitáveis e as formas estereoquimicamente isoméricas dos mesmos, em que:

m representa 1, 2, 3 ou 4;

20 X<sup>2</sup> representa uma ligação direta, O, -O-C<sub>1-2</sub> alquila-, CO, -CO-C<sub>1-2</sub> alquila-, NR<sup>12</sup>, -NR<sup>12</sup>-C<sub>1-2</sub> alquila-, -CH<sub>2</sub>-, -O-N=CH- ou C<sub>1-2</sub> alquila;

Y<sub>3</sub> representa uma C<sub>1-5</sub> alquila, CO-C<sub>1-5</sub> alquila ou CO-CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>-NH- ou C<sub>1-5</sub>alquil-CO- opcionalmente substituído por amino, mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino ou C<sub>1-4</sub> alquiloxicarbonilamino;

25 R<sup>1</sup> representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, formila, C<sub>1-6</sub> alcóxi-, C<sub>1-6</sub> alquila-, halo-fenil-carbonilamino-,

C<sub>1-6</sub> alcóxi- substituído por halo, C<sub>1-4</sub> alquila substituída por um

ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi ou halo;

5  $R^2$  representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, hidroxicarbonila, Het<sup>16</sup>-carbonila-, C<sub>1-4</sub> alquiloxicarbonila-, C<sub>1-4</sub> alquilcarbonila-, aminocarbonil-, mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonila-, Het<sup>1</sup>, formila, C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>2-6</sub> alquini-  
 10 la-, C<sub>3-6</sub> cicloalquila-, C<sub>3-6</sub> cicloalquiloxi-, C<sub>1-6</sub> alcóxi-, Ar<sup>5</sup>, Ar<sup>1</sup>-óxi-, dihidroxi-  
 borano, C<sub>1-6</sub> alcóxi- substituído por halo, C<sub>1-4</sub> alquila substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de halo, hidróxi ou NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>1-4</sub> alquilcarbonila- em que a referida C<sub>1-4</sub> alquila é opcionalmente  
 15 substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi ou C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-;

$R^3$  representa hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila ou C<sub>1-4</sub> alquila substituída por um ou mais substituintes selecionados de halo, C<sub>1-4</sub>alquiloxi-, amino-, mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino-, C<sub>1-4</sub>alquil-sulfonila- ou fenila;

15  $R^5$  e  $R^6$  são, cada um, independentemente, selecionado de hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila;

$R^{12}$  representa hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-carbonila-, Het<sup>18</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila-, fenil-C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-carbonil-Het<sup>17</sup>, C<sub>2-4</sub> alquenilcarbonila-  
 20 opcionalmente substituída por Het<sup>19</sup>-C<sub>1-4</sub> alquilaminocarbonila-, C<sub>2-4</sub> alquenil-sulfonila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila- ou fenila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidrogênio, hidróxi, amino ou C<sub>1-4</sub> alquiloxi-;

$R^{16}$  e  $R^{17}$  representam, cada um independentemente, hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila opcionalmente substituída por fenila, indolila, metil-sulfeto,  
 25 hidróxi, tiol, hidroxifenila, aminocarbonila, hidroxicarbonila, amina, imidazolila ou guanidino;

Het<sup>1</sup> representa um heterociclo selecionado de piperidinila, morfolinila, piperazinila, furanila, pirazolila, dioxolanila, tiazolila, oxazolila, imidazolila, isoxazolila, oxadiazolila, piridinila ou pirrolidinila em que o referido Het<sup>1</sup>  
 30 é opcionalmente substituído por amino, C<sub>1-4</sub> alquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, fenila, fenil-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-C<sub>1-4</sub> alquila- mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino- ou amino-carbonila-;

Het<sup>16</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila, 1,3,2-dioxaborolano ou piperidinila em que o referido Heterociclo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila;

5           Het<sup>18</sup> e Het<sup>19</sup> representam, cada um independentemente, um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-; e

10           Ar<sup>1</sup> e Ar<sup>5</sup> representam, cada um independentemente, fenila opcionalmente substituída por ciano, C<sub>1-4</sub> alquil-sulfonila-, C<sub>1-4</sub> alquil-sulfonilamino-, amino-sulfonilamino-, hidróxi-C<sub>1-4</sub>alquila, amino-sulfonila-, hidróxi-, C<sub>1-4</sub> alquiloxi- ou C<sub>1-4</sub> alquila.

Em particular, os intermediários da fórmula (XXXIII) em que uma  
15 ou mais das seguintes restrições se aplicam:

i) X<sup>2</sup> representa uma ligação direta, C<sub>1-2</sub> alquila, NR<sup>12</sup> ou -NR<sup>12</sup>-C<sub>1-2</sub> alquila-; em uma concretização particular, X<sup>2</sup> representa -NR<sup>12</sup>-C<sub>1-2</sub> alquila- ou C<sub>1-2</sub> alquila;

20           ii) Y<sub>3</sub> representa uma C<sub>1-5</sub> alquila, CO-CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>-NH- ou -C<sub>1-5</sub>alquil-CO-; em uma concretização particular, Y<sub>3</sub> representa -C<sub>1-5</sub>alquil-CO-;

iii) R<sup>1</sup> representa hidrogênio, ciano, halo ou hidróxi, de preferência halo;

25           iv) R<sup>2</sup> representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, hidroxicarbonila-, C<sub>1-4</sub> alquiloxicarbonila-, Het<sup>16</sup>-carbonila-, C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>2-6</sub> alquinila-, Ar<sup>5</sup> ou Het<sup>1</sup>;

Em uma outra concretização, R<sup>2</sup> representa hidrogênio, ciano, halo ou hidróxi; em particular, R<sup>2</sup> representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi ou Ar<sup>5</sup>;

v) R<sup>3</sup> representa hidrogênio;

30           vi) R<sup>12</sup> representa hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila;

vii) R<sup>16</sup> representa hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila substituída por hidróxi;

viii) R<sup>17</sup> representa hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila, em particular, hidrogênio ou metila;

ix) Het<sup>1</sup> representa tiazolila opcionalmente substituída por amino, C<sub>1-4</sub> alquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, fenila, fenil-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-C<sub>1-4</sub> alquila- mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino- ou amino-carbonila-;

x) Het<sup>16</sup> representa um heterociclo selecionado de piperidinila ou pirrolidinila;

xi) Ar<sup>5</sup> representa fenila.

É também um objetivo da presente invenção proporcionar o uso dos intermediários da fórmula (III), (XXX) ou (XXXIII) na síntese de um composto da fórmula (I).

Os compostos da presente invenção, incluindo os compostos da fórmula (I) e os intermediários da fórmula (III), (XXX) e (XXXIII) são usados em virtude do fato de eles possuírem propriedades farmacológicas. Eles podem, portanto, ser usados como medicamentos.

Conforme descrito aqui depois na parte experimental, o efeito inibitório de desenvolvimento e atividade antitumor dos presentes compostos foram demonstrados in vitro, nos ensaios enzimáticos com as quinases de tirosina do receptor de EGFR, ErbB2, ErbB4, FIT3, BLK ou a família de quinases Sar tais como, por exemplo, Lyn, Yes cSRC. Em um ensaio alternativo, o efeito inibitório de desenvolvimento dos compostos foi testado em um série de linhagens de células de carcinoma, em particular, a linhagem de células de carcinoma ovariano SKOV3 e a linhagem de carcinoma de células escamosas A431 usando ensaios de citotoxicidade conhecidos na técnica, tal como MTT.

Conseqüentemente, a presente invenção proporciona os compostos da fórmula (I) e seus N-óxidos, sais de adição, aminas quaternárias e formas estereoquimicamente isoméricas farmacologicamente aceitáveis para uso em terapia. Mais particularmente, no tratamento ou prevenção de doenças mediadas por proliferação celular. Os compostos da fórmula (I) e seus N-óxidos, sais de adição, aminas quaternárias e as formas estereoquimicamente isoméricas farmacologicamente aceitáveis podem, aqui depois, serem

referidos como compostos de acordo com a invenção.

Distúrbios para os quais os compostos de acordo com a invenção são particularmente úteis são aterosclerose, restenose, câncer e complicações diabéticas, por exemplo, retinopatia.

5            Em vista da utilidade dos compostos de acordo com a invenção, é proporcionado um método de tratamento de um distúrbio proliferativo das células, tais como aterosclerose, restenose e câncer, o método compreendendo administração, a um animal que precise de tal tratamento, por exemplo, um mamífero, incluindo seres humanos, sofrendo de distúrbio proliferativo das células, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto  
10 de acordo com a presente invenção.

O referido método compreende a administração sistêmica ou tópica de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a invenção, a animais, incluindo seres humanos. Aqueles habilitados na técnica reconhecerão que uma quantidade terapeuticamente eficaz dos inibidores de EGFR da presente invenção é uma quantidade suficiente para induzir ao efeito inibitório de desenvolvimento e que essa quantidade varia, *inter alia*, dependendo do tamanho, do tipo de neoplasia, da concentração do composto na formulação terapêutica e da condição do paciente. Geralmente, uma  
15 quantidade de inibidor de EGFR a ser administrada como um agente terapêutico para o tratamento de distúrbios proliferativos das células, tais como aterosclerose, restenose e câncer, será determinada caso a caso, por um médico.

Geralmente, uma dose adequada é uma que resulta em uma concentração do inibidor de EGFR ao local de tratamento na faixa de 0,5 nM a  
25 200 µM e, mais usualmente, 5 nM a 10 µM. Para obter essas concentrações de tratamento, a um paciente que precise de tratamento provavelmente será administrado entre 0,01 mg/kg a 300 mg/kg de peso corporal, em particular, de 10 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal. Conforme observado acima, as  
30 quantidades acima podem variar em uma base caso a caso. Nesses métodos de tratamento, os compostos de acordo com a invenção são, de preferência, formulados antes de admissão. Conforme descrito aqui abaixo, for-

mulações farmacêuticas adequadas são preparadas através de procedimentos conhecidos usando-se ingredientes bem conhecidos e prontamente disponíveis.

5 Em virtude de seu elevado grau de seletividade como inibidores de EGFR, os compostos da fórmula (I) conforme acima definido, são também úteis para marcar ou identificar o domínio de quinase dentro das quinase de tirosina do receptor de. Para essa finalidade, os compostos da presente invenção podem ser rotulados, em particular, através de substituição, parcial ou completamente, de um ou mais átomos na molécula por seus isótopos radioativos. Exemplos de compostos interessantes rotulados são aqueles compostos tendo pelo menos um halo o qual é um isótopo radioativo de iodo, bromo ou flúor; ou aqueles compostos tendo pelo menos um  $^{11}\text{C}$ -átomo ou átomo de trítio.

15 Um grupo em particular consiste naqueles compostos da fórmula (I) em que  $\text{R}^1$  é um átomo de halogênio radioativo. Em princípio, qualquer composto da fórmula (I) contendo um átomo de halogênio está propenso à radiorrotulação através de substituição do átomo de halogênio por um isótopo adequado. Radioisótopos de halogênio adequados para essa finalidade são iodetos radioativos, por exemplo,  $^{122}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ; brometos radioativos, por exemplo,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$  e  $^{82}\text{Br}$  e fluoretos radioativos, por exemplo,  $^{18}\text{F}$ . A introdução de um átomo de halogênio radioativo pode ser realizada através de uma reação de troca adequada ou usando-se qualquer um dos procedimentos conforme aqui acima descrito para preparar derivados de halogênio da fórmula (I).

25 Outra forma interessante de radiorrotulação é através de substituição um átomo de carbono por um  $^{11}\text{C}$ -átomo ou de substituição de um átomo de hidrogênio por um átomo de trítio.

30 Conseqüentemente, os referidos compostos radiorrotulados da fórmula (I) podem ser usados em um processo de marcação específica de locais receptores em material biológico. O referido processo compreende as etapas de (a) radiorrotulação de um composto da fórmula (I), (b) administração desse composto radiorrotulado ao material biológico e, subseqüente-

mente, (c) detecção das emissões do composto radiorrotulado.

O termo material biológico se destina a compreender cada tipo de material o qual tem uma origem biológica. Mais particularmente, esse termo se refere a amostras de tecido, plasma ou fluidos corporais, mas também a animais, especialmente animais de sangue quente ou partes de animais, tais como órgãos.

Quando usados em ensaios *in vivo*, os compostos radiorrotulados são administrados em uma composição apropriada a um animal e a localização dos referidos compostos radiorrotulados é detectada usando-se técnicas de formação de imagem tais como, por exemplo, Tomografia Computadorizada por Emissão de Fótons Simples (SPECT) ou Tomografia por Emissão de Positrons (PET) e similares. Desse modo, a distribuição nos locais receptores em particular através do corpo pode ser detectada e órgãos contendo os referidos locais receptores podem ser visualizados através das técnicas de formação de imagem aqui acima mencionadas. Esse processo de formação de imagem de um órgão através de administração de um composto radiorrotulado da fórmula (I) e detecção das emissões do composto radioativo também constitui uma parte da presente invenção.

Em ainda um outro aspecto, a presente invenção proporciona o uso dos compostos de acordo com a invenção na fabricação de um medicamento para o tratamento de qualquer um dos distúrbios ou indicações proliferativos das células antes mencionados.

A quantidade de um composto de acordo com a presente invenção, também referido aqui como o ingrediente ativo, a qual é requerida para se obter um efeito terapêutico, naturalmente, variará com o composto em particular, a via de administração, a idade e condição do recipiente e o distúrbio ou doença que está sendo tratada em particular. Uma dose diária adequada seria de 0,01 mg/kg a 300 mg/kg de peso corporal, em particular, de 10 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal. Um método de tratamento pode também incluir administração de um ingrediente ativo sob um regime de entre um e quatro ingestões por dia.

Embora seja possível que o ingrediente ativo seja administrado

sozinho, é preferível apresentá-lo como uma composição farmacêutica. Conseqüentemente, a presente invenção ainda proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com a presente invenção, junto com um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável. O

5 veículo ou diluente deve ser "aceitável" no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da composição e não prejudicial ao recipiente do mesmo.

As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser preparadas através de quaisquer métodos bem conhecidos na técnica de

10 farmácia, por exemplo, usando métodos tais como aqueles descritos em Gennaro et al.. Remington's Pharmaceutical Sciences (18<sup>a</sup> ed., Mack Publishing Company, 1990, veja especialmente Parte 8 : Pharmaceutical preparations and their Manufacture). Uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto em particular, na forma de base ou forma de sal de adição, como

15 o ingrediente ativo, é combinada em mistura íntima com um veículo farmacêuticamente aceitável, o qual pode tomar uma ampla variedade de formas, dependendo da forma de preparo desejada para administração. Essas composições farmacêuticas são desejáveis na forma de dosagem unitária adequada, de preferência para administração sistêmica, tais como administração

20 oral, percutânea ou parenteral; ou administração tópica, tais como, via inalação, um spray para o nariz, gotas oculares ou via um creme, gel, xampu ou similar. Por exemplo, no preparo das composições na forma de dosagem oral, qualquer meio farmacêutico usual pode ser empregado tais como, por exemplo, água, glicóis, óleos, álcoois e similares, no caso de preparados

25 orais líquidos, tais como suspensões, xaropes, elixires e soluções: ou veículos sólidos, tais como amidos, açúcares, caulim, lubrificantes, aglutinantes, agentes de desintegração e similares no caso de pós, comprimidos, cápsulas e comprimidos. Em virtude de sua facilidade de administração, comprimidos e cápsulas representam uma forma de dosagem oral unitária mais vantajosa, caso no qual veículos farmacêuticos sólidos são, obviamente, em-

30 pregados. Para composições parenterais, o veículo usualmente compreenderá água estéril, pelo menos na maior parte, embora outros ingredientes,

por exemplo, para auxiliar na solubilidade, possam ser incluídos. Soluções injetáveis, por exemplo, podem ser preparadas, nas quais os veículos compreendem solução salina, solução de glicose ou uma mistura de solução salina e glicose. Suspensões injetáveis podem também ser preparadas, caso  
5 no qual veículos líquidos apropriados, agentes de suspensão e similares podem ser empregados. Nas composições adequadas para administração percutânea, o veículo compreende, opcionalmente, um agente de intensificação de penetração e/ou um agente de umedecimento adequado, opcionalmente combinado com aditivos adequados de qualquer natureza em proporções  
10 menores, aditivos os quais não causam quaisquer efeitos prejudiciais significativos sobre a pele. Os referidos aditivos podem facilitar a administração à pele e/ou podem ser úteis para o preparo das composições desejadas. Essas composições podem ser administradas de várias formas, por exemplo, como um emplasto transdérmico, como um "spot-on" ou como um unguento.

15 É especialmente vantajoso formular as composições farmacêuticas antes mencionadas na forma de dosagem unitária para facilidade de administração e uniformidade da dosagem. Forma de dosagem unitária, conforme usado no relatório descritivo e reivindicações aqui, se refere à unidades adequadas fisicamente distintas como dosagens unitárias, cada unidade  
20 contendo uma quantidade predeterminada de ingrediente ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado em associação com o veículo farmacêutico requerido. Exemplos de tais formas de dosagem unitária são comprimidos (incluindo comprimidos graduados ou revestidos), cápsulas, comprimidos, sacos de pó, wafers, soluções injetáveis ou suspensões, doses de colher de chá, doses de colher de sobremesa e similares e múltiplos  
25 segregados dos mesmos.

#### Parte Experimental

Aqui depois, o termo 'RT' significa temperatura ambiente, 'ADDP' significa 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina, 'DCM' diclorometano, 'DMA' significa  
30 ca dimetilacetamida, 'DME' significa dimetil éter, 'DMF' significa *N,N*-dimetilformamida, 'DMSO' significa sulfóxido de dimetila, 'DIPE' significa diisopropil éter, 'DIPEA' significa *N*-etil-*N*-(1-metiletil)- 2-propanamina, 'EtOH'

significa etanol, 'EtOAc' significa acetato de etila, 'HBTU' significa 1-[bis(dimetilamino)metileno]-*H*-benzotriazolío, hexafluorofosfato(1-), 3-óxido 'LAH' significa hidreto de lítio alumínio, isto é,  $\text{LiAlH}_4$ , 'TFA' significa ácido trifluoroacético e 'THF' significa tetrahidrofurano, 'PyBOP' significa (1-hidróxi-  
 5 1*H*-benzotriazolato-*O*)tri-1-pirrolidinila-, (T-4)- fósforo(1+), hexafluorofosfato(1-), 'NaBH(OAc)<sub>3</sub>' significa triacetóxi-borohidreto de sódio, RP significa fase invertida.

#### A. Preparo dos intermediários

##### Exemplo A1

10 a) Preparo de metil éster de ácido 6-(2-metil-6-nitrofenóxi)- hexanóico, (intermediário 1)

Uma mistura de 2-metil-6-nitro-fenol (0,0065 mol) e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,026 mol) em *N,N*-dimetil- formamida (DMF) (80 ml) foi agitada a 50°C durante 15 minutos, então, metil éster de ácido 6-bromo hexanóico (0,0195  
 15 mol) foi adicionado, gota a gota, e a mistura de reação foi agitada durante 18 horas a 50°C. Após término, a reação foi extinta com água gelada e a mistura foi extraída 3 vezes com tolueno. A camada orgânica foi separada, seca ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e concentrada. O resíduo foi usado como tal na próxima etapa, proporcionando 100% do intermediário 1.

20 b) Preparo de metil éster de ácido 6-(2-amino-6-metilfenóxi)-hexanóico, (intermediário 2)

Uma mistura do intermediário 1 (0,013 mol) e etilamina (0,5 g) em THF (100 ml) foi hidrogenada com Pt/C a 5% (2 g) como um catalisador. Após captação em  $\text{H}_2$  (3 equiv.), a mistura de reação foi filtrada sobre um  
 25 pequeno tampão de Dicalite e o filtrado foi concentrado, proporcionando 1,4 g do intermediário 2 o qual foi usado como tal na próxima etapa.

c) Preparo de metil éster de ácido 6-[2-[[6-(acetilóxi)-7-metóxi-4-quinazolinil]amino]-6-metilfenóxi]-hexanóico, (intermediário 3)

30 Uma mistura de 4-cloro-6-metilcarbonilóxi-7-metoxiquinazolina (0,0045 mol) e intermediário 2 (0,0056 mol) em 2-propanol (40 ml) foi agitada e submetida a refluxo durante 1 dia. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo tratado com DIPE e essa mistura foi agitada durante a noite. O sólido

do foi coletado através de filtração, lavado e seco, proporcionando o intermediário 3.

d) Preparo de metil éster de ácido 6-[2-[(6-hidróxi-7-metóxi-4-quinazolinil)amino]-6-metilfenóxi]-hexanóico (intermediário 4)

5                    Uma solução do intermediário 3 (0,0045 mol) e  $\text{NH}_4\text{OH}$  (1,5 ml) em  $\text{CH}_3\text{OH}$  (50 ml) foi agitada durante 18 horas em RT e o solvente foi evaporado, proporcionando o intermediário 4 (impuro, usado como tal na próxima etapa de reação).

e) Preparo de ácido 6-[2-[(6-hidróxi-7-metóxi-4-quinazolinil)amino]-6-metilfenóxi] hexanóico (intermediário 5)

10                    Uma mistura do intermediário 4 (0,00024 mol),  $\text{LiOH}$  (0,00047 mol), THF (3 ml),  $\text{CH}_3\text{OH}$  (1 ml) e  $\text{H}_2\text{O}$  (1 ml) foi agitada e aquecida a  $70^\circ\text{C}$  durante 30 minutos e, então, a mistura de reação foi deixada para reagir em RT. O solvente orgânico (THF/ $\text{CH}_3\text{OH}$ ) foi evaporado e o concentrado aquoso foi neutralizado com  $\text{HCl}$  (1N), filtrado e o sólido restante foi lavado e seco (vác.) a  $65^\circ\text{C}$ , proporcionando 0,040 g do intermediário 5.

#### Exemplo A2

a) Preparo de metil éster de ácido 6-(2-cloro-6-nitrofenóxi)-hexanóico (intermediário 6)

20                    Uma solução de 2-cloro-6-nitro-fenol (0,046 mol) em N,N-dimetilformamida (150 ml) foi aquecida à  $50^\circ\text{C}$ , então,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,069 mol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante 15 minutos. Metil éster de ácido 6-Bromo-hexanóico (0,069 mol) foi adicionado e a mistura foi agitada durante a noite. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado e o resíduo foi usado como tal na próxima etapa, proporcionando 13,88 g do intermediário 6.

b) Preparo de metil éster de ácido 6-(2-amino-6-clorofenóxi)-hexanóico (intermediário 7)

30                    Uma mistura do intermediário 6 (0,046 mol) e etanima (2 g) em THF (ml) foi hidrogenada com Pt/C a 5% (3 g) como um catalisador na presença de DIPE (2 ml). Após captação em  $\text{H}_2$  (3 equiv.), a mistura de reação foi filtrada sobre um pequeno tampão de Dicalite o filtrado foi concentrado,

proporcionando o intermediário 7.

c) Preparo de metil éster de ácido 6-[2-[[6-(acetilóxi)-7-metóxi-4-quinazolinil]amino]-6-clorofenóxi]-hexanóico (intermediário 8)

5 Uma mistura de 4-cloro-6-metilcarbonilóxi-7-metoxiquinazolina (0,022 mol) e intermediário 7 (0,022 mol) em 2-propanol (170 ml) foi agitada e aquecida a 80°C durante 2 horas, concentrada e o resíduo foi cromatografado sobre sílica-gel (eluente: DCM/CH<sub>3</sub>OH a 97/3). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, proporcionando 5,1 g do intermediário 8 (usado como tal na próxima etapa de reação).

10 d) Preparo de 4-[[3-cloro-2-[(6-hidroxihexil)óxi]fenil]amino]-7-metóxi-6-quinazolinol, (intermediário 9)

15 Uma mistura de LAH (0,0246 mol) em THF (40 ml) foi agitada em RT. A solução do intermediário 8 (0,006 mol) em THF (60 ml) foi adicionada, gota a gota. A mistura de reação foi agitada durante 1 dia, então, LAH extra (0,0123 mol) foi adicionado aos poucos. A mistura foi adicionalmente agitada durante o fim de semana. Então, H<sub>2</sub>O (2 ml) foi adicionada, gota a gota, seguido pela adição, gota a gota, de uma solução de NaOH a 15 % (2 ml) e H<sub>2</sub>O (6 ml). Essa mistura foi agitada durante 15 minutos, filtrada e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi agitado em CH<sub>3</sub>CN em ebulição, filtrado e o sólido restante foi seco (vác.) a 60°C. Os sólidos foram redissolvidos em CH<sub>3</sub>OH/DCM (10/90) e essa mistura foi neutralizada com HCl (1N). A camada orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada, proporcionando 1 g do intermediário 9.

#### Exemplo A3

25 a) Preparo de metil éster de ácido 6-(4-cloro-2-nitrofenóxi)-hexanóico (intermediário 10)

30 Uma mistura de 4-cloro-6-nitro-fenol (0,029 mol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,035 mol) em DMA (80 ml) foi agitada a 50°C durante 30 minutos, então, metil éster de ácido 6-bromo-hexanóico (0,035 mol) foi adicionado, gota a gota, e a mistura de reação foi agitada durante outras 18 horas a 50°C. Após término, a mistura foi filtrada e o filtrado foi neutralizado com HCl (1N), então, entornada em água gelada e agitada durante 30 minutos. O precipitado resul-

tante foi coletado através de filtração, lavado, dissolvido em DCM, seco ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrado e concentrado, proporcionando o intermediário 10 (usado como tal na próxima etapa de reação).

- 5 b) Preparo de metil éster de ácido 6-(2-amino-4-clorofenóxi)-hexanóico (intermediário 11)

Uma mistura do intermediário 10 (0,026 mol) e etilamina (1 g) em THF (100 ml) foi hidrogenada com Pt/C a 5% (5 g) como um catalisador na presença de DIPE (1 ml). Após captação em  $\text{H}_2$  (3 equiv.), e a mistura de reação foi filtrada sobre um pequeno tampão de Dicalite, o filtrado foi con-  
10 centrado, proporcionando o intermediário 11.

- c) Preparo de metil éster de ácido 6-[2-[[6-(acetilóxi)-7-metóxi-4-quinazolinil]amino]-4-clorofenóxi]-hexanóico (intermediário 12)

Uma mistura de 4-cloro-6-metilcarbonilóxi-7-metoxiquinazolina (0,014 mol) e intermediário 11 (0,014 mol) em 2-propanol (120 ml) foi aquecida a  $80^\circ\text{C}$  e agitada durante 3 horas. A mistura de reação foi filtrada e o  
15 filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente: DCM/ $\text{CH}_3\text{OH}$  96,5/3,5). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado até secagem, proporcionando 1,8 g do intermediário 12 (usado como tal na próxima etapa de re-  
20 ação).

- d) Preparo de 4-[[5-cloro-2-[[6-hidroxihexil]óxi]fenil]amino]-7-metóxi-6-quinazolinol (intermediário 13)

LAH (0,015 mol) foi agitado em THF (40 ml) e, então, a solução do intermediário 12 (0,0037 mol) em THF (80 ml) foi adicionada, gota a gota,  
25 sob  $\text{N}_2$  em RT. A mistura de reação foi agitada durante o fim de semana, então, tratada com  $\text{H}_2\text{O}$  (0,9 ml), solução aquosa de NaOH (15%, 0,9 ml) e  $\text{H}_2\text{O}$  (2,7 ml). A mistura de reação foi filtrada, o resíduo lavado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi agitado em DIPE e o sólido foi coletado através de filtração, proporcionando 0,8 g (53 %) do intermediário 13.  
30

#### Exemplo A4

- a) Preparo de metil éster de ácido 5-(4-cloro-2-nitrofenóxi)-pentanóico (in-

intermediário 14)

Uma mistura de 4-cloro-6-nitrofenol (0,023 mol),  $K_2CO_3$  (0,027 mol) e N,N-dimetilformamida (80 ml) foi agitada a 50°C durante 30 minutos, então, metil éster de ácido 5-bromo-pentanóico (0,027 mol) foi adicionado, gota a gota, e a mistura de reação foi agitada durante 18 horas a 50°C. A  
5 mistura foi filtrada e o filtrado foi neutralizado com HCl (1N). Essa mistura foi entornada em água gelada e agitada durante 30 minutos. O precipitado resultante foi coletado através de filtração, lavado, redissolvido em DCM/ $CH_3OH$  (95/5), seco ( $MgSO_4$ ), filtrado e concentrado, proporcionando  
10 6,6 g do intermediário 14 (usado como tal na próxima etapa de reação).

b) Preparo de metil éster de ácido 5-(2-amino-4-clorofenóxi)-pentanóico (intermediário 15)

Uma mistura do intermediário 14 (0,023 mol) e etilamina (1 g) em THF (100 ml) foi hidrogenada com Pt/C a 5% (2 g) como um catalisador  
15 na presença de DIPE (1 ml). Após captação em  $H_2$  (3 equiv.), a mistura de reação foi seca sobre um pequeno tampão de Dicalite e o filtrado foi concentrado, proporcionando o intermediário 15.

c) Preparo de metil éster de ácido 5-[2-[[6-(acetilóxi)-7-metóxi-4-quinazolinil]amino]-4-clorofenóxi]-pentanóico (intermediário 16)

Uma mistura de 4-cloro-6-metilcarbonilóxi-7-metoxiquinazolina (0,0067 mol) e intermediário 15 (0,0048 mol) em 2-propanol (60 ml) foi agitada e aquecida a 80°C durante 4 horas. A mistura de reação foi filtrada, o sólido restante foi lavado e seco 0,7 g. O filtrado foi concentrado e o resíduo (óleo) foi cromatografado sobre sílica-gel (eluente: DCM/ $CH_3OH$  96,5/3,5).  
20 As frações puras foram coletadas e concentradas, proporcionando 1,5 g do intermediário 16.

d) Preparo de 4-[[5-cloro-2-[(5-hidroxipentil)óxi]fenil]amino]-7-metóxi-6-quinazolinol (intermediário 17)

Uma mistura de LAH (0,013 mol) em THF (25 ml) foi agitada em  
30 RT sob  $N_2$ , então, a solução do intermediário 16 (0,0032 mol) em THF (45 ml) foi adicionada, gota a gota, e a mistura de reação foi agitada durante a noite. A mistura de reação foi tratada com água (0,8 ml), NaOH (0,8 ml, 15

% e novamente água (2,4 ml) e a mistura foi agitada durante 15 minutos. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado, redissolvido em DCM/CH<sub>3</sub>OH (95/5), neutralizado com HCl (1N), concentrado e, então, purificado sobre sílica-gel (eluente: DCM/CH<sub>3</sub>OH 91,5/8,5). As frações do produto foram coletadas e concentradas, proporcionando 0,400 g do intermediário 17.

#### Exemplo A5

a) Preparo de metil éster de ácido 6-(2-nitrofenóxi)-hexanóico (intermediário 18)

Uma mistura de 2-nitro-fenol (0,014 mol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,017 mol) em N, N-dimetilformamida (50 ml) foi agitada durante 15 minutos a 50°C, então, metil éster de ácido 6-bromo-hexanóico (0,017 mol) foi adicionado, gota a gota, e a mistura de reação foi agitada durante 18 horas a 50°C. A mistura de reação foi filtrada e entornada em água gelada. O precipitado resultante foi filtrado, lavado e seco, proporcionando 3,0 g do intermediário 18 (usado como tal na próxima etapa de reação).

b) Preparo de metil éster de ácido 6-(2-aminofenóxi)-hexanóico (intermediário 19)

Uma mistura do intermediário 18 (0,011 mol) em THF (100 ml) foi hidrogenada com Pt/C a 5% (0,5 g) como um catalisador na presença de DIPE (0,5 ml). Após captação em H<sub>2</sub> (3 equiv.), a mistura de reação foi filtrada sobre um pequeno tampão de Dicalite e concentrada, proporcionando o intermediário 19.

c) Preparo de metil éster de ácido 6-[2-[[6-(acetilóxi)-7-metóxi-4-quinazolinil]amino]fenóxi]-hexanóico (intermediário 20)

Uma mistura de 4-cloro-6-metilcarbonilóxi-7-metoxiquinazolina (0,011 mol) e intermediário 19 (0,011 moles) em 2-propanol (100 ml) foi aquecida e agitada a 80°C durante 5 horas. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo (óleo) foi purificado sobre sílica-gel (eluente: DCM/CH<sub>3</sub>OH 96,5/3,5). As frações do produto foram coletadas e concentradas, proporcionando 2,3 g do intermediário 20 (usado como tal na próxima etapa de reação).

d) Preparo de 4-[[2-[[6-hidroxihexil]óxi]fenil]amino]-7-metóxi-6-quinazolinol

(intermediário 21)

Uma mistura de LAH (0,020 mol) em THF (30 ml) foi agitada em RT e, então, a solução do intermediário 20 (0,005 mol) em THF (50 ml) foi adicionada, gota a gota. A mistura de reação foi agitada durante a noite, tratada com H<sub>2</sub>O (1 ml), solução aquosa de NaOH (1 ml, 15 %) e novamente com H<sub>2</sub>O (3 ml). Essa mistura foi filtrada, o resíduo foi lavado e o filtrado foi neutralizado com HCl (1N). O filtrado foi, então, concentrado e o resíduo foi seco (vác.) a 55°C, proporcionando 0,5 g do intermediário 21.

#### Exemplo A6

10 a) Preparo de metil éster de ácido 6-(4-bromo-2-nitrofenóxi)-hexanóico (intermediário 22)

Uma mistura de 4-bromo-2-nitrofenol (0,046 mol) em DMA (100 ml) foi aquecida a 40°C e, então, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,046 mol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada durante 15 minutos. Metil éster de ácido 6-Bromo-hexanóico (0,046 mol) foi adicionado e a mistura foi agitada durante a noite a 40°C. Metil éster de ácido 6-bromo-hexanóico extra (2 g) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante outras 2 horas. A mistura foi esesfriada para a RT e entornada em água gelada (400 ml). O precipitado resultante foi filtrado, dissolvido em DCM, seco (MgSO<sub>4</sub>) e filtrado novamente. Finalmente, o filtrado foi evaporado, proporcionando 14,24 g (90%) do intermediário 22.

20 b) Preparo de metil éster de ácido 6-(2-amino-4-bromofenóxi)-hexanóico (intermediário 23)

Uma mistura do intermediário 22 (0,04 mol) e etilamina (0,044 mol) em THF (250 ml) foi hidrogenada com Pt/C a 5% (2 g) como um catalisador na presença de DIPE (2 ml). Após captação em H<sub>2</sub> (3 equiv.), a mistura de reação foi filtrada sobre um pequeno tampão de Dicalite e concentrada, proporcionando 12,8 g do intermediário 23 (98%).

c) Preparo de metil éster de ácido 6-[2-[[6-(acetilóxi)-7-metóxi-4-quinazolinil]amino]-4-bromofenóxi]-hexanóico (intermediário 24)

30 Uma mistura de cloridrato de 4-cloro-6-acetóxi-7-metoxiquinazolina (0,00554 mol) e intermediário 23 (0,00554 mol) em 2-propanol (10 ml) foi aquecida à 80°C. Após 1 hora, a mistura de reação se

tornou homogênea e de cor preta. A mistura foi agitada durante a noite em RT, concentrada e, então, purificada através de cromatografia em coluna sobre sílica-gel. Duas frações do produto foram coletadas e concentradas. Fração 2 foi agitada em 2-propanol/DIPE (1/24), filtrada e o sólido restante foi seco, proporcionando o intermediário 24.

d) Preparo de 4-[[5-bromo-2-[(6-hidroxihexil)óxi]fenil]amino]-7-metóxi-6-quinazolinol (intermediário 25)

Uma mistura do intermediário 24 (0,00188 mol) em THF (40 ml) foi adicionada, gota a gota, a uma suspensão agitada de LAH (0,0075 mol) em THF (20 ml) em RT sob atmosfera de N<sub>2</sub>, durante 16 horas. A mistura de reação foi, subseqüentemente, tratada com H<sub>2</sub>O (0,4 ml), e após 15 minutos com solução aquosa de NaOH (0,4 ml, 15 %), e, finalmente, com H<sub>2</sub>O (1,2 ml) (alteração de cor de cinza/verde a amarelo). A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi neutralizado com HCl (1N) e concentrado. O resíduo foi agitado em CH<sub>3</sub>CN/DIPE (24/1) e o sólido foi coletado através de filtração e seco, proporcionando o intermediário 25.

#### Exemplo A7

a) Preparo de etil éster de ácido 7-(4-cloro-2-nitrofenóxi)-heptanóico (intermediário 26)

Uma mistura de 4-cloro-6-nitro-fenol (0,017 mol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,019 mol) em DMA (70 ml) foi agitada a 50°C durante 15 minutos, então, etil éster de ácido 6-bromo-hexanóico (0,019 mol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante a noite a 50°C. O precipitado resultante foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, proporcionando o intermediário 26 (usado como tal na próxima etapa de reação).

b) Preparo de etil éster de ácido 7-(2-amino-4-clorofenóxi)-heptanóico (intermediário 27)

Uma mistura do intermediário 26 (0,017 mol) e dimetil-amina (1 g) em THF (100 ml) foi hidrogenada com Pt/C a 5% (2 g) como um catalisador na presença de DIPE (1 ml). Após captação em H<sub>2</sub> (3 equiv.), a mistura de reação foi filtrada sobre um pequeno tampão de Dicalite e concentrada, proporcionando o intermediário 27.

c) Preparo de etil éster de ácido 7-[2-[[6-(acetilóxi)-7-metóxi-4-quinazolinil]amino]-4-clorofenóxi]-heptanóico (intermediário 28)

Uma mistura de 4-cloro-6-metilcarbonilóxi-7-metoxiquinazolina (0,0051 mol) e intermediário 27 (0,006 mol) em 2-propanol (50 ml) foi agitada e aquecida a 80°C durante 6 horas, então, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado através de cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente: DCM/CH<sub>3</sub>OH a 97,5/2,5). As frações do produto foram coletadas e concentradas, proporcionando 2,4 g (92 %) do intermediário 28.

10 d) Preparo de 4-[[5-cloro-2-[(7-hidroxiheptil)óxi]fenil]amino]-7-metóxi-6-quinazolinol (intermediário 29)

Uma mistura de LAH (0,0186 mol) em THF (40 ml) foi agitada em RT e, então, a solução do intermediário 28 (0,0047 mol) em THF (40 ml) foi adicionada, gota a gota. A mistura de reação foi agitada durante 18 horas e LAH extra (0,0092 mol) foi adicionado, então, a mistura resultante foi agitada durante mais 1 dia. A mistura de reação foi, subseqüentemente, tratada com H<sub>2</sub>O (1,5 ml), solução aquosa de NaOH (15 %, 1,5 ml) e, então, H<sub>2</sub>O (4,5 ml) e a mistura foi agitada durante 10 minutos. Essa mistura foi filtrada e o filtrado foi neutralizado com HCl (1N), concentrado e o resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna (sílica-gel eluente: DCM/CH<sub>3</sub>OH a 95/5). As frações do produto foram coletadas e concentradas, proporcionando 0,5 g (25 %) do intermediário 29.

#### Exemplo A8

25 a) Preparo de acetato (éster) de 8-(4-cloro-2-nitrofenóxi)-1-octanol (intermediário 30)

Uma mistura de 4-cloro-6-nitro-fenol (0,0205 mol), peneiras moleculares finas (3,5 g), DMA, p.a. (50 ml) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,0238 mol) foi agitada durante 1 hora, então, acetato de 8-bromo-1-octanol (0,0235 mol) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida a 50°C durante 16 horas. A mistura foi esfriada e entornada em água gelada, então, extraída com tolueno (2 vezes 150 ml). As camadas orgânicas foram combinadas, secas (MgSO<sub>4</sub>), filtradas e o solvente foi evaporado (vác.). O resíduo foi purificado através de

cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente: DCM/Hexano a 80/20). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, proporcionando 6,2 g (87,9 %) do intermediário 30.

5 b) Preparo de acetato (éster) de 8-(2-amino-4-clorofenóxi)-1-octanol, (intermediário 31)

Uma mistura do intermediário 30 (0,018 mol) em THF (100 ml) foi hidrogenada com Pt/C a 5% (1 g) como um catalisador na presença de tiofeno (1 ml) [H178-005]. Após captação em H<sub>2</sub> (3 equiv.), a mistura de reação foi filtrada sobre um pequeno tampão de Dicalite e concentrada, proporcionando 5,6 g do intermediário 31 (usado como tal na próxima etapa de reação).

c) Preparo de acetato (éster) de 4-[[2-[[8-(acetilóxi)octil]óxi]-5-clorofenil]amino]-7-metóxi-6-quinazolinol, (intermediário 32)

15 Uma mistura de 4-cloro-6-metilcarbonilóxi-7-metoxiquinazolina (0,01 mol) e intermediário 31 (0,01 mol) em 2-propanol (60 ml) foi aquecida a 80°C durante 2 horas e a mistura de reação foi esfriada, então, concentrada. DIPE foi adicionado e a mistura foi agitada durante 2 horas. Os sólidos foram coletados e, então, secos, proporcionando 5,0 g do intermediário 32.

20 d) Preparo de 4-[[5-cloro-2-[[8-hidróxiocetil]óxi]fenil]amino]-7-metóxi-6-quinazolinol (intermediário 33)

Uma mistura do intermediário 32 (0,0094 mol) em metanol (100 ml) foi aquecida a 60°C, então, a solução de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,019 mol) em H<sub>2</sub>O (10 ml) foi adicionada, gota a gota. O solvente orgânico foi evaporado e o concentrado aquoso foi tratado com ácido acético. O precipitado resultante foi filtrado, lavado com H<sub>2</sub>O e seco (vác.) a 60°C, proporcionando 3,7 g (88 %) do intermediário 33.

#### Exemplo A9

a) Preparo de acetato (éster) de 9-(4-cloro-2-nitrofenóxi)-1-nonanol, (intermediário 34)

30 Uma mistura de 4-cloro-6-nitro-fenol (0,02 mol), DMA, p.a. (70 ml) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,0246 mol) foi aquecida a 50°C durante 1 hora e, então, acetato de 9-bromo,1-nonanol (0,024 mol) foi adicionado. A mistura de reação

foi aquecida durante o fim de semana e entornada em gelo (250 ml). Os sólidos foram coletados através de filtração, dissolvidos em DCM, secos ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrados e concentrados, proporcionando 8,6 g do intermediário 34.

- 5 b) Preparo de acetato (éster) de 9-(2-amino-4-clorofenóxi)-1-nonanol, (intermediário 35)

Uma mistura do intermediário 34 (0,023 mol) em THF (200 ml) foi hidrogenada a  $50^\circ\text{C}$  com Pt/C a 5% (2 g) como um catalisador na presença de tiofeno (2 ml). Após captação em  $\text{H}_2$  (3 equiv.), o catalisador foi filtrado e o filtrado foi evaporado (vác.), proporcionando o intermediário 35.

- 10 c) Preparo de acetato (éster) de 4-[[2-[[9-(acetilóxi)nonil]óxi]-5-clorofenil]amino]-7-metóxi-6-quinazolinol (intermediário 36)

15 Uma mistura de 4-cloro-6-metilcarbonilóxi-7-metoxiquinazolina (0,00099 mol) e intermediário 35 (0,0010 mol) em 2-propanol (15 ml) foi aquecida a  $80^\circ\text{C}$  durante 1,5 horas e, então, a mistura de reação foi concentrada sob um fluxo de  $\text{N}_2$  seco. DIPE foi adicionado; os sólidos foram coletados e, então, secos. Proporcionando o intermediário 36 (sólido branco). Alternativamente, a mistura de 4-cloro-6-metilcarbonilóxi-7-metoxiquinazolina (0,051 mol) e intermediário 35 (0,0051 mol) em 2-propanol (40 ml) foi aquecida a  $80^\circ\text{C}$  durante 4 horas e, então, a mistura de reação foi concentrada sob um fluxo de  $\text{N}_2$  seco. DIPE foi adicionado; os sólidos foram coletados e, então, secos, proporcionando 2,38 g (84,3%) do intermediário 36.

- 20 d) Preparo de 4-[[5-cloro-2-[[9-hidróxinonil]óxi]fenil]amino]-7-metóxi-6-quinazolinol (intermediário 37)

25  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,34 g) foi adicionado a uma solução do intermediário 36 (0,00437 mol) em metanol (40 ml) e  $\text{H}_2\text{O}$  (8 ml) e após 2 horas o precipitado resultante foi filtrado, proporcionando sólidos (I) e filtrado (I). O Filtrado (I) foi evaporado e, então,  $\text{H}_2\text{O}$  foi adicionada ao resíduo (pH: 10). Ácido acético foi adicionado até pH: 5-6 e a mistura foi agitada durante 10 minutos, então, os sólidos foram filtrados. Esses sólidos e os sólidos (I) foram combinados em 30  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{OH}$  (20ml/100ml) e, então,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,380 g) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida a  $60^\circ\text{C}$  durante 30 minutos e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  extra (0,400 g) foi adicionado, então, a mistura resultante foi agitada durante a noite. O

solvente foi evaporado e o resíduo foi tratado com H<sub>2</sub>O e ácido acético. Os sólidos resultantes foram filtrados, lavados com CH<sub>3</sub>OH e secos em um forno a vácuo a 60°C, proporcionando 1,7 g do intermediário 37.

#### Exemplo A10

- 5 a) Preparo de ácido 5-hidróxi-2-nitro-4-(fenilmetóxi)- benzóico (intermediário 38)

KOH (75 g) foi adicionado à H<sub>2</sub>O (175 ml), agitada em RT. Ácido 4-benzilóxi-5-metóxi-2-nitro-benzóico (0,031 mol;) foi adicionado, aos poucos, e a suspensão foi aquecida durante 12 horas a 75°C. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi acidificado com HCl (conc.). O precipitado resultante foi filtrado, agitado em DIPE, filtrado e seco, proporcionando 5,75 g (65%) do intermediário 38.

- 10 b) Preparo de metil éster de ácido 5-hidróxi-2-nitro-4-(fenilmetóxi)- benzóico, (intermediário 39)

15 Uma mistura do intermediário 38 (0,020 mol) em cloreto de tionila (50 ml) foi agitada e submetida a refluxo durante 2 horas e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi extinto com metanol (50 ml) e a mistura foi agitada durante o fim de semana. O solvente foi evaporado e, então, co-evaporado com tolueno, proporcionando o intermediário 39.

- 20 c) Preparo de metil éster de ácido 5-(acetilóxi)-2-nitro-4-(fenilmetóxi)- benzóico, (intermediário 40)

Uma mistura do intermediário 39 (0,020 mol) em anidreto acético (40 ml) e piridina (6 ml) foi aquecida a 90°C e a mistura de reação foi agitada durante 2 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi filtrado sobre sílica-gel (eluente: DCM). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, proporcionando 5,4 g (78 %) do intermediário 40.

- 25 d) Preparo de metil éster de ácido 5-(acetilóxi)-2-amino-4-(fenilmetóxi)- benzóico, (intermediário 41)

30 Uma mistura do intermediário 40 (0,015 mol) em THF (100 ml) foi hidrogenada com Pt/C a 5% (2 g) como um catalisador na presença de solução de tiofeno (1 ml) [H178-032]. Após captação em H<sub>2</sub> (3 equiv.), o ca-

talisador foi filtrado e o filtrado foi evaporado, proporcionando 4,7 g do intermediário 41.

e) Preparo de 6-hidróxi-7-(fenilmetóxi)-4(3*H*)-quinazolinona, (intermediário 42)

5                    Uma mistura do intermediário 41 (0,015 mol) e amônio e ácido fórmico (0,0225 mol) em formamida (50 ml) foi aquecida a 150°C e a mistura de reação foi agitada durante 4 horas, então, a mistura foi deixada para reagir em RT e entornada em água gelada. O precipitado resultante foi filtrado, lavado com H<sub>2</sub>O e seco (vác.) a 60°C, proporcionando 2,9 g (72,5 %) do intermediário 42.

10                   f) Preparo de 6-(acetilóxi)-7-(fenilmetóxi)-4(3*H*)-quinazolinona, (intermediário 43)

                      Uma mistura do intermediário 42 (0,011 mol) em monoacetato de 1,1-1,1-etenodiol (12 ml) e piridina (2 ml) foi aquecida a 90°C e a mistura de reação foi agitada durante 3 horas, então, a mistura foi entornada em água gelada. O precipitado resultante foi filtrado, lavado e seco, proporcionando 3,3 g de (97%) do intermediário 43.

15                   g) Preparo de acetato (éster) de 4-cloro-7-(fenilmetóxi)-6-quinazolinol, (intermediário 44)

20                   Uma solução do intermediário 43 (0,0032 mol) e N,N-dimetilformamida (quant. cat.) em cloreto de tionila (30 ml) foi agitada e submetida a refluxo durante 6 horas e, então, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e co-evaporado com tolueno. O resíduo foi dissolvido em DCM e lavado com NaHCO<sub>3</sub>. A camada orgânica foi separada, seca (Mg-SO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi usado como tal na próxima etapa de reação, proporcionando 0,6 g (60 %) do intermediário 44.

25                   h) Preparo de acetato (éster) de 6-(4-bromo-2-nitrofenóxi)-1-hexanol, (intermediário 44a)

30                   Uma solução agitada de 4-bromo-2-nitrofenol (0,115 mol) em DMA (250 ml) foi aquecida a 40°C, então, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,115 mol) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada durante 15 minutos. Acetato de 6-bromo-1-hexanol (0,115 mol) foi adicionado e a mistura foi agitada durante a noite a

40°C. Acetato de 6-bromo-1-hexanol extra (4 g) foi adicionado, então, a mistura resultante foi agitada durante 2 horas, esfriada para a RT e agitada durante a noite. A mistura foi filtrada e o filtrado foi entornado em água gelada (2000 ml) e, então, extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, proporcionando 39,6 g do intermediário 44a.

i) Preparo de acetato (éster) de 6-(2-amino-4-bromofenóxi)-1-hexanol, (intermediário 45)

Uma mistura do intermediário 44a (0,105 mol) em THF (250 ml) foi hidrogenada com Pt/C a 5% (3 g) como um catalisador na presença de solução de tiofeno (3 ml). Após captação em H<sub>2</sub> (3 equiv.), o catalisador foi filtrado e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DIPE e convertido no sal de ácido clorídrico (1:1) com HCl (20 ml, 6N em 2-propanol). O precipitado resultante foi filtrado, lavado e seco, proporcionando 36,91 g (96%) do intermediário 45.

j) Preparo de acetato (éster) de 4-[[2-[[6-(acetilóxi)hexil]óxi]-5-bromofenil]amino]-7-(fenilmetóxi)-6-quinazolinol (intermediário 46)

Uma mistura do intermediário 44 (0,0031 mol) e intermediário 45 (0,0031 mol) em 2-propanol (50 ml) foi aquecida a 80°C e a mistura de reação foi agitada durante 6 horas, então, a mistura foi deixada para reagir em RT e agitada durante a noite. Finalmente, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, proporcionando 1,9 g do intermediário 46.

k) Preparo de 4-[[5-bromo-2-[(6-hidroxi)hexil]fenil]amino]-7-(fenilmetóxi)-6-quinazolinol (intermediário 47)

Uma solução do intermediário 46 (0,0031 mol) em metanol (25 ml) foi aquecida a 60°C e a solução de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,0062 mol) em H<sub>2</sub>O (2,5 ml) foi adicionada, então, a mistura de reação foi agitada durante 18 horas. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> extra (0,0031 mol) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 3 horas a 60°C. O solvente orgânico (CH<sub>3</sub>OH) foi evaporado sob pressão reduzida e o concentrado aquoso foi tratado com ácido acético. O precipitado resultante foi filtrado, lavado e seco (vác.) a 60°C, proporcionando 1,4 g (84%) do intermediário 47.

Exemplo A11

a) Preparo de acetato (éster) de 4-[[2-[[6-(acetilóxi)hexil]óxi]-5-bromofenil]amino]-6-quinazolinol, (intermediário 48)

5 Uma mistura do intermediário 45 (0,0045 mol) e acetato (éster) de 4-cloro-6-quinazolinol (0,0045 mol) em 2-propanol (50 ml) foi aquecida a 80°C e a mistura de reação foi agitada durante 2,5 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi usado como tal na próxima etapa de reação, proporcionando o intermediário 48.

b) Preparo de 4-[[5-bromo-2-[(6-hidroxi)hexil]óxi]fenil]amino]-6-quinazolinol  
10 (intermediário 49)

Uma mistura do intermediário 48 (0,0045 mol) e  $K_2CO_3$  (0,0135 mol) em  $H_2O$  (2,5 ml) e metanol (25 ml) foi agitada a 60°C durante 16 horas e o solvente orgânico foi evaporado, então, o concentrado aquoso foi extraído com  $CH_3OH/DCM$ . A camada orgânica foi separada, seca ( $MgSO_4$ ), filtra-  
15 da e o solvente foi evaporado. O resíduo foi seco (vác.) a 60°C e usado como tal na próxima etapa de reação, proporcionando o intermediário 49.

Exemplo A12

a) Preparo de 5-[[4-bromo-2-nitrofenil]metil]amino]-1-pentanol (intermediário 50)

20 Uma solução de 4-bromo-2-nitro-benzaldeído, (0,013 mol), 5-amino-1-pentanol (0,013 mol) e titânio, tetracis (2-propanolato) (0,014 mol) em EtOH (15 ml) foi agitada em RT durante 1 hora, então, a mistura de reação foi aquecida à 50°C e agitada durante 30 minutos. A mistura foi esesfriada para a RT e  $NaBH_4$  (0,013 mol) foi adicionado aos poucos. A mistura de  
25 reação foi agitada durante a noite e, então, entornada em água gelada (50 ml). A mistura resultante foi agitada durante 20 minutos, o precipitado formado foi filtrado (proporcionando o Filtrado (I)), lavado com  $H_2O$  e agitado em DCM (para dissolver o produto e removê-lo do Ti-sal). A mistura foi filtrada e, então, o filtrado foi seco ( $MgSO_4$ ) e filtrado, finalmente o solvente foi evapo-  
30 rado. O Filtrado (I) foi evaporado até EtOH foi removido e o concentrado aquoso foi extraído 2 vezes com DCM. A camada orgânica foi separada, seca ( $MgSO_4$ ), filtrada e o solvente foi evaporado, proporcionando 3,8 g (93 %) do

intermediário 50.

b) Preparo de 1,1-dimetiletil éster de ácido [(4-bromo-2-nitrofenil)metil](5-hidroxipentil)-carbâmico, (intermediário 51)

5 Uma solução do intermediário 50 (0,0032 mol) em DMC (20 ml) foi agitada em RT e a solução de bis(1,1-dimetiletil) éster de ácido dicarbônico, (0,0032 mol) em DMC (5 ml) foi adicionada, gota a gota. A mistura de reação foi agitada durante 1 hora em RT e lavada 2 vezes com H<sub>2</sub>O. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado, proporcionando o intermediário 51.

10 c) Preparo de 1,1-dimetiletil éster de ácido [5-(acetilóxi)pentil][(4-bromo-2-nitrofenil)metil]-carbâmico, (intermediário 52)

15 Uma solução do intermediário 51 (0,0032 mol) e piridina (0,032 mol) em anidreto acético (15 ml) foi agitada em RT durante 16 horas, então, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e co-evaporado com tolueno. O resíduo foi usado como tal na próxima etapa de reação, proporcionando 1,47 g (100 %) do intermediário 52.

d) Preparo de 1,1-dimetiletil éster de ácido [5-(acetilóxi)pentil][(2-amino-4-bromofenil)metil]-carbâmico, (intermediário 53)

20 Uma mistura do intermediário 52 (0,0033 mol) em THF (50 ml) foi hidrogenada com Pt/C a 5% (0,5 g) como um catalisador na presença de solução de tiofeno (0,5 ml) [H179-007]. Após captação em H<sub>2</sub> (3 equiv.), o catalisador foi filtrado e o filtrado foi evaporado, proporcionando o intermediário 53.

25 e) Preparo de 1,1-dimetiletil éster de ácido [[2-[[6-(acetilóxi)-7-metóxi-4-quinazolinil]amino]-4-bromofenil]metil][5-(acetilóxi)pentil]-carbâmico, (intermediário 54)

30 Uma mistura do intermediário 53 (0,0028 mol) e 6-quinazolinol (éster) acetato de 4-cloro-7-metóxi- (0,0028 mol) em 2-propanol (50 ml) foi aquecida à 60°C e a mistura de reação foi agitada durante 1 hora. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi usado como tal na próxima etapa de reação, proporcionando o intermediário 54.

f) Preparo de 1,1-dimetiletil éster de ácido [[4-bromo-2-[(6-hidróxi-7-metóxi-4-

quinazolinil)amino]fenil]metil](5-hidroxipentil)-carbâmico, (intermediário 55)

Uma solução do intermediário 54 (0,0028 mol) em metanol (50 ml) foi agitada em RT e uma solução de  $K_2CO_3$  (0,0056 mol) em  $H_2O$  (5 ml) foi adicionada, então, a mistura de reação foi aquecida a  $60^\circ C$  e agitada durante 18 horas. O solvente orgânico foi removido e o concentrado aquoso foi acidificado com ácido acético. O precipitado resultante foi filtrado, dissolvido em DCM, seco ( $MgSO_4$ ), filtrado e o solvente foi evaporado, proporcionando 1,2 g do intermediário 55.

#### Exemplo A13

10 a) Preparo de ácido 7-(4-bromo-2-nitrofenil)-6-heptenóico, (6E)- (intermediário 56)

Uma mistura de NaH a 60% (0,026 mol, livre de óleo mineral) em DMSO seco (15 ml) foi aquecida a  $65^\circ C$  e a mistura foi agitada durante 1,5 hora (até que a geração de  $H_2$  cessasse), então, a suspensão (verde escura) foi esfriada a  $15^\circ C$  e uma solução de brometo de 5-carboxipentiltrifenilfosfônio (0,013 mol) em DMSO (10 ml) foi adicionada, gota a gota. A solução resultante (vermelha) foi agitada em RT durante 10 minutos e a solução de 4-bromo-2-nitro-benzaldeído (0,013 mol; 4-Bromo-2-nitrobenzaldeído) em DMSO seco (8 ml) foi rapidamente adicionada. A solução (marrom escura) foi agitada durante 105 minutos e extinta com  $H_2O/Et_2O$  (25/75, 100 ml). A camada  $Et_2O$  foi removida e a camada aquosa foi extraída 2 vezes com acetato de etila, então, acidificada (pH: 1-2) com HCl (37 %) e extraída novamente com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, seca ( $MgSO_4$ ), filtrada e o solvente foi evaporado, proporcionando o intermediário 56.

20 b) Preparo de metil éster de ácido 7-(4-bromo-2-nitrofenil)- 6-heptenóico, (6E)- (intermediário 57)

Uma solução do intermediário 56 (0,013 mol) em HCl concentrada (0,20 ml) e metanol (10 ml) foi agitada durante a noite em RT e, então, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DCM e lavado com uma solução de  $NaHCO_3$ . A camada orgânica foi separada, seca ( $MgSO_4$ ), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi filtrado

30

sobre sílica-gel (eluente: DCM); as frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, proporcionando 0,800 g do intermediário 57.

c) Preparo de metil éster de ácido 2-amino-4-bromo-benzenoheptanóico (intermediário 58)

5 Uma mistura do intermediário 57 (0,0023 mol) em THF (50 ml) foi hidrogenada com Pt/C concentrada a 5% (0,5 g) como um catalisador na presença de solução de tiofeno (0,5 ml) [H179-035]. Após captação em H<sub>2</sub> (4 equiv.), o catalisador foi filtrado e o filtrado foi evaporado, proporcionando 0,72 g do intermediário 58.

10 d) Preparo de metil éster de ácido 2-[[6-(acetilóxi)-7-metóxi-4-quinazolinil]amino]-4-bromo-benzenoheptanóico, (intermediário 59)

Uma mistura do intermediário 58 (0,0023 mol) e acetato (éster) de 4-cloro-7-metóxi-6-quinazolinol (0,0023 mol) em 2-propanol (40 ml) foi aquecida à 80°C e agitada durante 4 horas, então, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi agitado em CH<sub>3</sub>OH/DIPE (1/9); o precipitado resultante foi filtrado, lavado com DIPE e seco (vác.) a 60°C, proporcionando 0,55 g do intermediário 59.

15 e) Preparo de 4-[[5-bromo-2-(7-hidroxiheptil)fenil]amino]-7-metóxi-6-quinazolinol (intermediário 60)

20 Uma mistura de LAH (0,005 mol) em 2-propanol (20 ml) foi agitada em RT. A solução do intermediário 59 (0,001 mol) em 2-propanol (30 ml) foi adicionada, gota a gota, então, a mistura de reação foi agitada durante a noite. Acetato de etila (20 ml) foi adicionado e o excesso de acetato (éster) de 4-cloro-7-metóxi-6-quinazolinol foi decomposto com uma solução de HCl a 10 % (5 ml). A camada orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi usado como tal na próxima etapa de reação, proporcionando o intermediário 60.

#### Exemplo A14

30 a) Preparo de 5-[[4-bromo-2-nitrofenil]metil]metilamino]-1-pentanol (intermediário 61)

Uma solução do intermediário 50 (0,0047 mol), formaldeído (0,025 mol) e titânio, tetracis (2-propanolato) (0,0051 mol) em EtOH (150 ml)

foi aquecida à 50°C e agitada durante 1 hora, então, NaBH<sub>4</sub> (0,026 mol) foi adicionado, aos poucos, em RT. A mistura de reação foi agitada durante a noite e, então, extinta com água (100 ml). A mistura resultante foi agitada durante 1 hora; o precipitado formado foi filtrado e lavado. O filtrado orgânico foi concentrado, então, o concentrado aquoso foi extraído com DCM e seco. O solvente foi evaporado e o resíduo foi filtrado sobre sílica-gel (eluente: DCM/CH<sub>3</sub>OH a 98/2 a 95/5). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, proporcionando 0,5 g do intermediário 61.

- 5  
10 b) Preparo de acetato (éster) de 5-[[[4-bromo-2-nitrofenil]metil]metilamino]-1-pentanol, (intermediário 62)

Uma solução do intermediário 61 (0,0015 mol) e piridina (0,015 mol) em anidreto acético (8 ml) foi agitada durante a noite em RT, então, o solvente foi evaporado e co-evaporado com tolueno, proporcionando o intermediário 62.

- 15 c) Preparo de acetato (éster) de 5-[[[2-amino-4-bromofenil]metil]metilamino]-1-pentanol, (intermediário 63)

20 Uma mistura do intermediário 62 (0,0015 mol) em THF (50 ml) foi hidrogenada com Pt/C a 5% (0,5 g) como um catalisador na presença de solução de tiofeno (0,5 ml) [H179-034]. Após captação em H<sub>2</sub> (3 equiv.), o catalisador foi filtrado e o filtrado foi evaporado, proporcionando 0,5 g do intermediário 63.

- d) Preparo de acetato (éster) de 4-[[[2-[[[5-(acetilóxi)pentil]metilamino]metil]-5-bromofenil]amino]-7-metóxi-6-quinazolinol, (intermediário 64)

25 Uma mistura do intermediário 63 (0,0015 mol) e acetato (éster) de 4-cloro-7-metóxi-6-quinazolinol (0,0015 mol) em 2-propanol (30 ml) foi aquecida a 80°C e a mistura de reação foi agitada durante 1 dia. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi usado como tal na próxima etapa de reação, proporcionando 0,83 g do intermediário 64.

- 30 e) Preparo de 4-[[[5-bromo-2-[[[5-hidroxipentil]metilamino]metil]fenil]amino]-7-metóxi-6-quinazolinol, (intermediário 65)

Uma solução do intermediário 64 (0,0015 mol) em metanol (25 ml) foi agitada em RT e uma solução de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,003 mol) em H<sub>2</sub>O (2,5 ml)

foi adicionada, então, a mistura de reação foi aquecida à 60°C e agitada durante 18 horas. O solvente foi evaporado e H<sub>2</sub>O (20 ml) foi adicionada, então, a mistura foi neutralizada com ácido acético e o precipitado formado foi filtrado. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o concentrado foi extraído com DCM, filtrado, então, seco (MgSO<sub>4</sub>) e a mistura foi concentrada sob pressão reduzida, proporcionando 0,5 g (70 %) do intermediário 65.

#### Exemplo A15

a) Preparo de 2-(4-cloro-2-nitrofenil)etil éster de ácido trifluoro-metano-sulfônico, (intermediário 66)

10 Uma mistura de 2-(4-cloro-2-nitrofenil)-etanol (0,01 mol) e 2,6-di-  
terc-butilpiridina (0,012 mol) em nitrometano (30 ml) foi agitada sob N<sub>2</sub> a 0°C  
e a mistura de anidreto trifluorometil-sulfônico (0,011 mol) em nitrometano  
(10 ml) foi adicionada, gota a gota, a 0°C, então, a mistura de reação foi dei-  
xada para reagir em RT e agitada durante 1 hora, proporcionando o interme-  
diário 66.

15 b) Preparo de acetato (éster) de 4-[2-(4-cloro-2-nitrofenil)etóxi]- de 1-butanol,  
(intermediário 67)

Uma mistura de 1-acetóxi-4-hidróxibutano (0,01 mol) em nitro-  
metano (10 ml) foi adicionada, gota a gota, ao intermediário 66 e, então, a  
20 mistura de reação foi agitada durante 1 hora a 65°C. A mistura foi esfriada e  
água foi adicionada. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi  
extraída 2 vezes com DCM. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>),  
filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado 2 vezes através  
de cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente 1: DCM; eluente 2: he-  
xano/EtOAc a 90/10). As frações do produto foram coletadas e o solvente  
25 evaporado, proporcionando 0,800 g (25%) do intermediário 67.

c) Preparo de acetato (éster) de 4-[2-(2-amino-4-clorofenil)etóxi]-1-butanol,  
(intermediário 68)

30 Uma mistura do intermediário 67 em dioxano (40 ml) foi hidroke-  
nada a 40°C com Pt/C (0,300 g) como um catalisador na presença de solu-  
ção de tiofeno (0,3 ml). Após captação em H<sub>2</sub> (3 equiv.), o catalisador foi fil-  
trado e o filtrado foi evaporado, proporcionando o intermediário 68.

d) Preparo de acetato (éster) de 4-[[2-[2-[4-(acetilóxi)butóxi]etil]-5-clorofenil]amino]-7-metóxi-6-quinazolinol, (intermediário 69)

Uma mistura de 4-cloro-6-acetóxi-7-metoxiquinazolina (0,00040 mol) e intermediário 68 (0,00035 mol) em dioxano (q.s.) foi agitada durante 3 horas a 80°C e, então, o solvente foi evaporado, proporcionando o intermediário 69.

e) Preparo de 4-[[5-cloro-2-[2-(4-hidróxibutóxi)etil]fenil]amino]-7-metóxi-6-quinazolinol, (intermediário 70)

Uma mistura do intermediário 69 (resíduo) e  $K_2CO_3$  (0,0144 mol) em  $H_2O$  (25 ml) e EtOH (25 ml) foi agitada durante o fim de semana em RT, então,  $H_2O$  (150 ml) foi adicionada e a mistura de reação foi extraída 3 vezes com DCM. A camada orgânica foi separada, seca ( $MgSO_4$ ), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,900 g) foi purificado através de HPLC. As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, proporcionando 0,300 g do intermediário 70.

#### Exemplo A16

a) Preparo de oxima de 4-cloro-2-nitro- de benzaldeído, (intermediário 71)

Uma mistura de 4-cloro-2-nitrobenzaldeído (0,01077 mol) e cloridrato de hidroxilamina (1:1) (0,01184 mol) em piridina (20ml) foi aquecida em um banho de óleo durante 2 horas a 80°C e, então, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi captado em  $CH_3OH/DCM$  (10/90) e a mistura resultante foi extraída com HCl a 1N e, então, lavada com uma solução de  $NaHCO_3$  e água. A camada orgânica foi separada, seca ( $MgSO_4$ ), filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi seco (vácuo) a 50°C, proporcionando 1,75 g (81%) do intermediário 71.

b) Preparo de O-[8-(acetilóxi)octil]oxima de 4-cloro-2-nitro-benzaldeído, (intermediário 72)

$K_2CO_3$  (0,00887 mol) foi adicionado sob agitação pesada a uma solução do intermediário 71 (0,00887 mol) em DMSO (25ml), então, acetato de 8-bromooctila (0,00887 mol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante 4 horas em RT. A mistura foi aquecida durante 1 hora em um banho de óleo a 50-60°C e, então, acetato de 8-bromooctila extra (0,669 g) e

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,369 g) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada durante 4 horas a 50-60°C e esfriada. A mistura foi entornada em H<sub>2</sub>O/NH<sub>4</sub>Cl e extraída com EtOAc. A camada de EtOAc foi seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado (vác.). O óleo residual (4 g) foi purificado através de cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente: DCM/Hexano a 70/30, 80/20, 100/0). As frações do produto puro foram coletadas e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, proporcionando 1,34 g do intermediário 72.

c) Preparo de O-[8-(acetilóxi)octil]oxima de 2-amino-4-cloro-benzaldeído, (intermediário 73)

10 Uma mistura do intermediário 72 (0,0036 mol) em THF (100 ml) foi hidrogenada durante a noite sob H<sub>2</sub> em RT com Pt/C a 5% (0,5 g) como um catalisador na presença de solução de tiofeno (1 ml) e, então, a mistura de reação foi aquecida durante a noite a 50°C. Após captação em H<sub>2</sub>, a mistura foi filtrada e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi captado em THF (100 ml) e a mistura de reação foi hidrogenada durante a noite a 50°C com Pt/C a 5% (0,3 g) como um catalisador na presença de solução de tiofeno. (0,1 ml). Essa mistura em THF (100 ml) foi hidrogenada ainda durante a noite em RT com Pt/C a 5% (0,5 g) como um catalisador. Após captação em H<sub>2</sub> (3 equiv.), o catalisador foi filtrado e o filtrado foi evaporado, proporcionando o intermediário 73.

d) Preparo de O-[8-(acetilóxi)octil]oxima de 2-[[6-(acetilóxi)-7-metóxi-4-quinazolinil]amino]-4-cloro-benzaldeído, (intermediário 74)

25 Uma mistura de 4-cloro-6-acetóxi-7-metoxiquinazolina (0,0021 mol) e intermediário 73 (0,0022 mol) em 2-propanol, p.a. (30 ml) foi aquecida durante 1 hora em um banho de óleo a 80°C e, então, o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente: gradiente de DCM/CH<sub>3</sub>OH a 99,5/0,5 com CH<sub>3</sub>OH). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado, proporcionando 0,300 g do intermediário 74.

30 e) Preparo de O-(8-hidróxiocil)oxima de 4-cloro-2-[[6-hidróxi-7-metóxi-4-quinazolinil]amino]-benzaldeído, (intermediário 75)

Uma mistura do intermediário 74 (0,00026 mol) em CH<sub>3</sub>OH (10

ml) foi tratado com uma mistura de  $K_2CO_3$  (0,0011 mol) em  $H_2O$  (1 ml) e, então, a mistura de reação foi agitada durante a noite em RT. O solvente orgânico ( $CH_3OH$ ) foi evaporada e o concentrado aquoso foi diluído com  $H_2O$  (30 ml). A mistura resultante foi acidificada com ácido acético para um pH de 4-5, então, a mistura foi agitada durante 1 hora e filtrada. O sólido obtido foi lavado com  $CH_3OH$  (5 ml) e seco em um forno a vácuo a  $60^\circ C$ , proporcionando 0,199 g (78%) do intermediário 75.

#### Exemplo A17

a) Preparo de acetato (éster) de 8-(3-nitrofenóxi)-1-octanol, (intermediário 76)

Uma mistura de 3-nitrofenol (0,0144 mol) e  $K_2CO_3$  (0,0144 mol) em 2-propanona (20 ml) foi agitada durante 2,5 horas em RT e, então, acetato de 8-bromooctila (0,0144 mol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada durante 3 horas em RT e foi, então, agitada e submetida a refluxo durante 18 horas. Acetato de 8-bromooctila extra (0,004 mol) foi adicionado e, então, a mistura resultante foi agitada e submetida a refluxo durante 18 horas. A mistura foi esfriada para a RT, filtrada e o resíduo no filtro foi lavado com 2-propanona. Os filtrados foram combinados e concentrados sob pressão reduzida. O concentrado foi, então, purificado através de cromatografia em coluna (eluente: Hexano/EtOAc a 85/15). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, proporcionando o intermediário 76.

b) Preparo de acetato (éster) de 8-(3-aminofenóxi)-1-octanol, (intermediário 77)

Uma mistura do intermediário 76 (0,0123 mol) em THF (50 ml) foi hidrogenada a  $50^\circ C$  com Pt/C a 5% (2 g) como um catalisador na presença de solução de tiofeno. (1 ml). Após captação em  $H_2$  (3 equiv.), o catalisador foi filtrado e o filtrado foi evaporado, proporcionando 3,6 g do intermediário 77.

c) Preparo de acetato (éster) de 4-[[3-[[8-(acetilóxi)octil]óxi]fenil]amino]-7-metóxi-6-quinazolinol, (intermediário 78)

Uma mistura do intermediário 77 (0,0123 mol) e 4-cloro-6-acetóxi-7-metoxiquinazolina (0,0123 mol) em 2-propanol (50 ml) foi aqueci-

da a 85°C até completa dissolução e, então, a mistura de reação foi esfriada para a RT. O precipitado resultante foi filtrado, lavado com DIPE e seco (vácuo), proporcionando 5,33 g (88%) do intermediário 78.

5 d) Preparo de 4-[[3-[(8-hidróxiocetil)óxi]fenil]amino]-7-metóxi-6-quinazolinol, (intermediário 79)

Uma mistura do intermediário 78 (0,00404 mol) e  $K_2CO_3$  (0,00807 mol) em  $H_2O$  (8 ml) e  $CH_3OH$  (80 ml) foi aquecida a 65°C durante 18 horas e, então, o solvente orgânico foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com  $H_2O$  e a mistura resultante foi acidificada com HCl  
10 a 1N para um pH de 4. O precipitado foi filtrado e seco (vácuo), proporcionando 1,5 g (90%) do intermediário 79.

#### Exemplo A18

a) Preparo de 3-(4-cloro-2-nitrofenil)-*N*-(3-hidróxipropil)-2-propenamida, (intermediário 80)

15 1,1'-carbonilbis- 1H-imidazol (0,009 mol) foi adicionada a uma mistura de ácido 4-cloro-2-nitro- cinâmico (0,006 mol) em THF (100 ml) em RT e a mistura resultante foi agitada durante 2 horas em RT, proporcionando a Mistura (I). A Mistura (I) foi adicionada aos poucos a uma mistura de 3-amino- 1-propanol (0,06 mol) em THF (100 ml) e a mistura de reação foi agi-  
20 tada durante 2 horas em RT. O solvente foi evaporado e o resíduo foi captado em água (100 ml). A camada aquosa foi extraída com DCM (3 vezes 100 ml), então, as camadas orgânicas foram combinadas, secas e filtradas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida (co-evaporações diversas com tolueno foram requeridas). O resíduo foi agitado durante a noite em tolueno  
25 em RT e o precipitado resultante foi filtrado, então, purificado através de cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente: DCM/ $CH_3OH$  100/0 a 97/3). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, proporcionando 1 g (59 %) do intermediário 80.

b) Preparo de *N*-[3-(acetilóxi)propil]-3-(4-cloro-2-nitrofenil)-2-propenamida  
30 (intermediário 81)

Piridina (0,035 mol) foi adicionada, gota a gota, a uma mistura do intermediário 80 (0,0035 mol) em anidreto acético (20 ml) em RT e, en-

tão, a mistura de reação foi agitada durante 1 hora em RT. Finalmente, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, proporcionando 1,1 g (100 %) do intermediário 81.

- 5 c) Preparo de *N*-[3-(acetilóxi)propil]-2-amino-4-cloro-benzenopropanamida, (intermediário 82)

Uma mistura do intermediário 81 (0,0033 mol) em THF (50 ml) foi hidrogenada em RT durante 10 dias com Pt/C a 5% (0,5 g) como um catalisador na presença de solução de tiofeno (0,5 ml). Após captação em H<sub>2</sub> (4 equiv.), o catalisador foi filtrado e o filtrado foi evaporado sob pressão re-  
10 duzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente: DCM/CH<sub>3</sub>OH 99,5/0,5 a 95/5). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, proporcionando 0,8 g (81 %) do intermediário 82.

- 15 d) Preparo de 2-[[6-(acetilóxi)-7-metóxi-4-quinazolinil]amino]-*N*-[3-(acetilóxi)propil]-4-cloro-benzenopropanamida, (intermediário 83)

Uma mistura do intermediário 82 (0,0027 mol) e 4-cloro-6-acetóxi-7-metoxiquinazolina (0,0027 mol) em 2-propanol (50 ml) foi agitada e submetida a refluxo durante 2 horas e, então, o solvente foi evaporado sob  
20 pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente: DCM/CH<sub>3</sub>OH 99/1 a 90/10). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, proporcionando 0,91 g (65 %) do intermediário 83.

- e) Preparo de 4-cloro-2-[[6-hidróxi-7-metóxi-4-quinazolinil]amino]-*N*-(3-hidróxi)propil)-benzenopropanamida, (intermediário 84)

25 Uma mistura do intermediário 83 (0,0017 mol) e carbonato de potássio (0,0072 mol) em metanol (20 ml) e água (2 ml) foi agitada durante 1 hora em RT e, então, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi captado em água e a camada aquosa foi acidificada com ácido acético. O precipitado resultante foi filtrado e seco, proporcionando 0,46 g (63  
30 %) do intermediário 84.

#### Exemplo A19

- a) Preparo de acetato (éster) de 4-cloro-7-metóxi-6-quinazolinol, (intermediário 85)

rio 85)

Uma mistura de 6-(acetilóxi)-7-metóxi-4(1*H*)-quinazolinona (0,23 mol) e DMF (1 ml) em cloreto de tionila (500 ml) foi agitada e submetida, a refluxo durante 5 horas e, então, a mistura de reação foi esfriada para a RT.

- 5 O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e, então, co-evaporado com tolueno. O resíduo foi dissolvido em DCM e lavado com uma solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi agitado em DIPE e, então, o precipitado resultante foi filtrado, proporcionando 55,4 g
- 10 (95%) do intermediário 85.

b) Preparo de ácido monoclórico de 6- acetato de ácido 4-[[4-cloro-2-hidróxifenil)amino]-7-metóxi-6-quinazolinol (intermediário 86)

- Uma mistura do intermediário 85 (0,00696 mol) e 2-amino-5-cloro- fenol (0,00696 mol) em 2-propanol (100 ml) foi aquecida sob agitação
- 15 durante 4 horas a 85°C e a mistura de reação foi esfriada para a RT, então, o precipitado resultante foi filtrado, proporcionando o intermediário 86, isolado como um ácido clorídrico.

c) Preparo de 6-acetato de 4-[[4-cloro-2-[[6-hidroxi-hexil]óxi]fenil]amino]-7-metóxi-6-quinazolinol, (intermediário 87)

- 20 Uma solução do intermediário 86 (0,00076 mol) em DMA (20 ml) foi agitada em RT e hidreto de sódio (0,00091 mol) foi adicionado aos poucos, então, a mistura foi agitada durante 30 minutos e a solução de 6-bromo-1-hexanol (0,00091 mol) em DMA (2 ml) foi adicionada, gota a gota. A mistura de reação foi agitada durante a noite em RT e uma solução aquosa de
- 25 NH<sub>4</sub>Cl (1 ml) foi adicionada. A mistura de reação foi entornada em água gelada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de HPLC e, então, as frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, proporcionando 0,030 g do intermediário 87.

#### Exemplo A20

- 30 Preparo de ácido (8,9,10,11,12,13-hexahidro-20-metóxi-4,6-etanodiilideno-19*H*-pirimido[4,5-*b*][6,13,1]benzodioxazaclopentadecin-17-il)-borônico, (intermediário 88)

Uma mistura de composto 6 (0,0006 mol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (0,00066 mol), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (0,024 g), acetato de potássio (0,00092 mol) e [1,1'-bifenil]-2-ildiciclohexil-fosfina (0,024 g) em DMSO (5 ml) foi agitada a 80°C durante 2 horas, então, a mistura de reação foi entornada em água gelada e foi agitada durante 1 hora. O precipitado resultante foi filtrado e, então, purificado através de cromatografia em coluna (eluente: DCM/CH<sub>3</sub>OH a 98/2 a 90/10). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado, proporcionando 0,080 g (33 %) do intermediário 88.

10 Exemplo A21

a) Preparo de 5-[[[4-cloro-5-flúor-2-nitrofenil]metil]amino]-1-pentanol, (intermediário 89)

Uma solução de 4-cloro-5-flúor-2-nitro-benzaldeído (0,0098 mol), pentanolamina (0,0098 mol) e tetracis (2-propanolato) de titânio, (0,011 mol) em EtOH (10 ml) foi agitada durante 1 hora em RT e hidrobórato de sódio (0,015 mol) foi adicionado aos poucos, então, a mistura de reação foi agitada durante a noite em RT e H<sub>2</sub>O foi adicionada. A mistura foi agitada durante 15 minutos e o precipitado foi filtrado. O filtrado foi evaporado e, então, o resíduo foi dissolvido em DCM e lavado com H<sub>2</sub>O. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna sobre sílica-gel. As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, proporcionando 2,3 g (48%) do intermediário 89.

25 b) Preparo de 1,1-dimetiletil éster de ácido [5-(acetilóxi)pentil][[4-cloro-5-flúor-2-nitrofenil]metil]-carbâmico, (intermediário 90)

Uma solução do intermediário 89 (0,0079 mol) em DCM (20 ml) foi tratada durante 30 minutos com a solução de anidreto de terc-butóxicarbonila (0,082 mol) em DCM (20 ml) e, então, a mistura de reação foi lavada com H<sub>2</sub>O (2 x 20 ml). A camada orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em anidreto acético (30 ml) e, então, a solução foi tratada com piridina (5 ml) e agitada durante o fim de semana. O solvente foi evaporado e co-evaporado com to-

lueno. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente: DCM). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, proporcionando 1,4 g (40,9%) do intermediário 90.

- 5 c) Preparo de 1,1-dimetiletil éster de ácido [5-(acetilóxi)pentil] [(2-amino-4-cloro-5-fluorofenil)metil]- carbâmico, (intermediário 91)

Uma mistura do intermediário 90 (0,0016 mol), Fe (0,009 mol) e  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (0,016 mol) em tolueno (40 ml),  $\text{CH}_3\text{OH}$  (40 ml) e  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml) foi agitada e submetida a refluxo durante 2 horas, então, a mistura de reação foi esfriada e filtrada sobre dicalite. O filtrado foi evaporado e, então, o resíduo  
10 foi diluído com DCM (50 ml) e lavado com  $\text{H}_2\text{O}$ . A camada orgânica foi separada, seca ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e o solvente foi evaporado, proporcionando 0,513 g (80%) do intermediário 91.

- d) Preparo de 1,1-dimetiletil éster de ácido [[2-[[6-(acetilóxi)-7-metóxi-4-quinazolinil]amino]-4-cloro-5-fluorofenil]metil][5-(acetilóxi)pentil]- carbâmico,  
15 (intermediário 92)

Uma mistura do intermediário 91 (0,000379 mol) e 4-cloro-6-acetóxi-7-metoxiquinazolina (0,000379 mol) em 2-propanol (10 ml) foi aquecida em um banho de óleo durante 3 horas a  $80^\circ\text{C}$  e, então, o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente gradiente: DCM/ $\text{CH}_3\text{OH}$  a 100/0 a 99/1). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, proporcionando 0,148 g  
20 (63%) do intermediário 92.

- e) Preparo de 1,1-dimetiletil éster de ácido [[4-cloro-5-flúor-2-[[6-hidróxi-7-metóxi-4-quinazolinil]amino]fenil]metil](5-hidroxipentil)- carbâmico, (intermediário 93)  
25

Uma solução do intermediário 92 (0,000239 mol) em  $\text{CH}_3\text{OH}$  (10 ml) foi tratada com uma solução de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,00051 mol) em  $\text{H}_2\text{O}$  (1 ml). A mistura de reação foi agitada durante a noite, então, a mistura foi neutralizada com ácido acético e o solvente foi evaporado. O resíduo foi diluído com  
30 DCM e lavado com  $\text{H}_2\text{O}$ . A camada orgânica foi separada, seca ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e o solvente foi evaporado, proporcionando 0,120 g (93,7%) do intermediário 93.

Exemplo A22

a) Preparo de 4-[[2-(4-cloro-2-nitrofenil)etil]amino]-1-butanol, (intermediário 94)

1-amino-4-butanol (0,0300 mol) foi adicionado a uma suspensão  
5 agitada de 2-propanol (30 ml) e peneiras molecular (8 g) sob N<sub>2</sub> em RT e,  
então, uma mistura de 4-cloro-2-nitro-benzenoacetaldeído (0,0100 mol) em  
2-propanol (10 ml) foi adicionada, gota a gota. A mistura foi agitada durante  
90 minutos e cianotrihidroborato de sódio (0,120 mol) foi adicionado, aos  
poucos (geração de gás). A mistura de reação foi agitada durante a noite e  
10 acidificada com HCl a 6N para um pH < 2. Uma solução saturada aquosa de  
K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> foi adicionada para um pH de 10 e a mistura resultante foi filtrada so-  
bre dicalite. A fração residual foi lavada com 2-propanol e agitada em EtOAc  
quente, então, essa mistura foi filtrada sobre dicalite e o filtrado foi evapora-  
do sob pressão reduzida. O resíduo foi captado em EtOAc e a mistura foi  
15 extraída com HCl a 1N (250 ml), então, as camadas foram separadas a fim  
de se obter uma camada aquosa (\*) e uma camada orgânica (1).

(\*) A camada aquosa foi separada, neutralizada com K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e  
extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtra-  
da e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, proporcionando o in-  
20 termediário 94. (fração 1).

A camada orgânica (1) foi seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi  
evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna sobre sílica-gel. As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado proporcionando o intermediário 94. (fração 2). As  
25 frações do produto foram coletadas (Rendimento 100%).

b) Preparo de 1,1-dimetiletil éster de ácido [2-(4-cloro-2-nitrofenil)etil](4-hidróxibutil)-carbâmico, (intermediário 95)

Uma mistura do intermediário 94 (0,0015 mol) em DCM (10 ml)  
foi agitada em RT e uma solução de dicarbonato de bis(1,1-dimetiletila)  
30 (0,0015 mol) em DCM (5 ml) foi adicionada, gota a gota, então, a mistura de  
reação foi agitada durante 1 hora e uma solução extra de dicarbonato de  
bis(1,1-dimetiletila) (0,0015 mol) em DCM (5 ml) foi adicionada. A mistura

resultante foi agitada durante 1 hora e lavada 2 vezes com água. A camada orgânica foi separada, seca ( $MgSO_4$ ), filtrada e o solvente foi evaporado, proporcionando 0,56g do intermediário 95.

- 5 c) Preparo de 1,1-dimetiletil éster de ácido [4-(acetilóxi)butil][2-(4-cloro-2-nitrofenil)etil]- carbâmico, (intermediário 96)

Uma solução do intermediário 95 (0,0015 mol) e piridina (0,015 mol) em anidreto acético (10 ml) foi agitada durante 18 horas em RT, então, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e co-evaporado com tolueno. O resíduo foi purificado sobre sílica-gel (eluente: DCM/ $CH_3OH$  a 100/0 a 10 98/2). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, proporcionando 0,2 g (33%) do intermediário 96 .

- d) Preparo de 1,1-dimetiletil éster de ácido [4-(acetilóxi)butil][2-(2-amino-4-clorofenil)etil]- carbâmico, (intermediário 97)

Uma mistura do intermediário 96 (0,0005 mol) em THF (40 ml) 15 foi hidrogenada com Pt/C a 5% (0,1 g) como um catalisador na presença de solução de tiofeno. (0,1 ml). Após captação em  $H_2$  (3 equiv.), o catalisador foi filtrado e o filtrado foi evaporado, proporcionando (rendimento quantitativo) o intermediário 97.

- 20 e) Preparo de 1,1-dimetiletil éster de ácido [4-(acetilóxi)butil][2-[2-[[6-(acetilóxi)-7-metóxi-4-quinazolinil]amino]-4-clorofenil]etil]- carbâmico, (intermediário 98)

Uma solução do intermediário 97 (0,0005 mol) e 4-cloro-6-acetóxi-7-metoxiquinazolina (0,0005 mol) em 2-propanol (15 ml) foi agitada durante 2 horas a  $80^\circ C$  e, então, o solvente foi evaporado sob pressão redu- 25 zida. O resíduo bruto foi purificado através de cromatografia instantânea em coluna sobre sílica-gel (eluente: DCM/ $CH_3OH$  a 99,8/0,2 a 96/4). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, proporcionando 0,150 g do intermediário 98.

- 30 f) Preparo de 1,1-dimetiletil éster de ácido [2-[4-cloro-2-[[6-hidróxi-7-metóxi-4-quinazolinil]amino]fenil]etil](4-hidróxibutil)- carbâmico, (intermediário 99)

Uma mistura do intermediário 98 (0,00025 mol) e  $K_2CO_3$  (0,0005 mol) em metanol (20 ml) e água (2 ml) foi aquecida e agitada durante 18 ho-

ras a 50°C e, então, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. A camada aquosa foi neutralizada com ácido acético e o produto foi extraído com DCM. O extrato foi lavado com água, seco (MgSO<sub>4</sub>) e filtrado e, então, o filtrado foi evaporado, proporcionando 0,130g do intermediário 99.

5 Exemplo A23

a) Preparo de 4-cloro-1-(3-cloropropóxi)-2-nitro- benzeno, (intermediário 100)

Carbonato de potássio (0,15 mol) foi adicionado aos poucos a uma mistura de 4-cloro-2-nitrofenol (0,1 mol) em 2-propanona (500 ml) em RT. A mistura foi agitada e submetida a refluxo durante 30 minutos 1-bromo-10 3-cloro- propano (0,11 mol) foi adicionado, gota a gota, e, então, a mistura de reação foi agitada e submetida a refluxo durante 45 minutos 1-bromo-3-cloro- propano extra (0,44 mol) foi adicionado, seguido por iodeto de potássio (1 g) e, então, a mistura de reação foi agitada e submetida a refluxo durante a noite. A mistura obtida foi filtrada e o resíduo no filtro foi lavado com 15 2-propanona. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente: hexano/EtOAc a 80/20). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, proporcionando 17,30 g (69 %) do intermediário 100.

b) Preparo de 2-[[3-(4-cloro-2-nitrofenóxi)propil]][2-(4-morfolinil)etil]amino]-20 etanol, (intermediário 101)

A mistura de 2-(2-morfolinoetilamino)- etanol (0,0083 mol), intermediário 100 (0,0085 mol) e carbonato de sódio (0,016 mol) em acetonitrila (150 ml) foi agitada a temperatura de refluxo durante 92 horas e a mistura de reação foi filtrada. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida e o resí-25 duo foi purificado sobre sílica-gel (eluente: DCM/(CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>) a 99/1 a 95/5). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, proporcionando 1,4 g (44%) do intermediário 101.

c) Preparo de acetato (éster) de 2-[[3-(4-cloro-2-nitrofenóxi)propil]][2-(4-morfolinil)etil]amino]-etanol, (intermediário 102)

30 Piridina (0,036 mol) foi adicionada a uma mistura do intermediário 101 (0,0036 mol) em anidreto acético (25 ml) em RT e, então, a mistura de reação foi agitada durante 1 hora em RT. Finalmente, o solvente foi eva-

porado sob pressão reduzida, proporcionando 1,6g (100 %) do intermediário 102.

d) Preparo de acetato (éster) de 2-[[3-(2-amino-4-clorofenóxi)propil][2-(4-morfolinil)etil]amino]-etanol, (intermediário 103)

5 Uma mistura do intermediário 102 (0,0037 mol) em THF (50 ml) foi hidrogenada a 50°C com Pt/C a 5% (0,5 g) como um catalisador na presença de solução de tiofeno (0,5 ml). Após captação em H<sub>2</sub> (3 equiv.), o catalisador foi filtrado e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluen-  
10 te: DCM/CH<sub>3</sub>OH a 96/4). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, proporcionando 0,88 g (60 %) do intermediário 103.

e) Preparo de acetato (éster) de 4-[[2-[3-[[2-(acetilóxi)etil][2-(4-morfolinil)etil]amino]propóxi]-5-clorofenil]amino]-7-metóxi-6-quinazolinol, (intermediário 104)

15 Uma mistura do intermediário 103 (0,0021 mol) e 4-cloro-6-acetóxi-7-metoxiquinazolina (0,0021 mol) em 2-propanol (100 ml) foi agitada na temperatura de refluxo durante 4 horas e DIPEA (0,3 ml) foi adicionado, então, a mistura de reação foi agitada e submetida a refluxo durante 2 horas.  
20 Finalmente, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, a fim de se obter o resíduo (I). A mistura do resíduo (I) (máx. de 0,0021 mol), tris[α-[(1,2-α:4,5-α)-(1E,4E)-1,5-difenil-1,4-pentadien-3-ona]]dipaládio (= Pd<sub>2</sub>(DBA)<sub>3</sub>) (0,00013 mol), [1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[difenil- fosfina (= BINAP) (0,00026 mol) e óxido de cálcio (0,021 mol) em dioxano (40 ml) foi agitada em um tubo veda-  
25 do a 130°C durante 16 horas e, então, a mistura de reação foi filtrada sobre dicálcite. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente: DCM/CH<sub>3</sub>OH a 98/2 a 90/10). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, proporcionando 0,480 g (37 %)  
30 do intermediário 104.

f) Preparo de 4-[[5-cloro-2-[3-[(2-hidroxietil)[2-(4-morfolinil)etil]amino]propóxi]fenil]amino]-7-metóxi-6-quinazolinol (intermediário

rio 105)

Uma mistura do intermediário 104 (0,00073 mol) e carbonato de potássio (0,0057 mol) em metanol (20 ml) e água (2 ml) foi agitada durante 16 horas em RT, então, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o  
5 resíduo foi captado em água. A camada aquosa foi lavada com DCM, acidificada com ácido acético até pH: 7 e extraída com DCM. A camada orgânica foi seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado, proporcionando 0,250g (64 %) do intermediário 105.

#### Exemplo A24

- 10 a) Preparo de 4-cloro-*N*-(6-hidroxihexil)-2-nitro-benzamida, (intermediário 106)

1,1'-carbonilbis-1*H*-imidazol (0,01 mol) foi adicionada, aos poucos, a uma mistura de ácido 4-cloro-2-nitro benzóico (0,01 mol) em DCM (40 ml) em RT e a mistura foi agitada durante 1 hora em RT, então, 6-  
15 hidróxihexilamina (0,01 mol) foi adicionada, gota a gota, em RT e a mistura de reação foi agitada durante 1 hora em RT. A mistura foi lavada com água (40 ml) e com HCl (1N, 40 ml). A camada orgânica foi separada, seca, filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, proporcionando 1,7 g (57 %) do intermediário 106.

- 20 b) Preparo de *N*-[6-(acetilóxi)hexil]-4-cloro-2-nitro- benzamida, (intermediário 107)

Piridina (0,057 mol) foi adicionada, gota a gota, a uma mistura do intermediário 106 (0,0057 mol) em anidreto acético (26,7 ml) em RT e, então, a mistura de reação foi agitada durante 1 hora em RT. O solvente foi  
25 evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi captado em água, então, a mistura foi extraída com tolueno. A camada orgânica foi separada, seca, filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, proporcionando 1,8 g (92%) do intermediário 107.

- 30 c) Preparo de *N*-[6-(acetilóxi)hexil]-2-amino-4-cloro-benzamida, (intermediário 108)

Uma mistura do intermediário 107 (0,0053 mol) em THF (40 ml) foi hidrogenada a 50°C com Pt/C (0,5 g) como um catalisador na presença

de solução de tiofeno (0,5 ml), então, a mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi hidrogenado novamente e após captação em H<sub>2</sub> (3 equiv.), o catalisador foi filtrado e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida, proporcionando 1,56 g (94%) do intermediário 108.

d) Preparo de *N*-[6-(acetilóxi)hexil]-2-[[6-(acetilóxi)-7-metóxi-4-quinazolinil]amino]-4-cloro-benzamida, (intermediário 109)

Uma mistura do intermediário 108 (0,0042 mol) e 4-cloro-6-acetóxi-7-metoxiquinazolina (0,0042 mol) em 2-propanol (100 ml) foi agitada a 50°C durante 16 horas e, então, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente: DCM/CH<sub>3</sub>OH a 99/1 a 90/10). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado, proporcionando 1,3g (59%) do intermediário 109.

e) Preparo de 4-cloro-*N*-(6-hidroxihexil)-2-[[6-hidróxi-7-metóxi-4-quinazolinil]amino]-benzamida, (intermediário 110)

Intermediário 109 (0,0023 mol) e carbonato de potássio (0,0046 mol) foram agitados em água (2 ml) e metanol (20 ml) a 50°C durante 16 horas, então, a mistura de reação foi concentrada. O resíduo foi acidificado com ácido acético e a camada aquosa foi extraída com DCM. A camada orgânica foi separada, seca, filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, proporcionando 0,99 g (97%) do intermediário 110.

#### Exemplo A25

a) Preparo de fenilmetil éster de ácido [[(4-bromo-2-nitrofenil)metil](5-hidroxipentil)-carbâmico, (intermediário 111)

Cloroformiato de fenilmetila (0,033 mol) foi adicionado, gota a gota, a uma mistura do intermediário 50 (máx. de 0,022 mol) e trietilamina (0,04 mol) em DCM (100 ml) em RT e, então, a mistura de reação foi agitada durante 1 hora em RT. Água (100 ml) foi adicionada e a mistura foi agitada durante 30 minutos em RT. A camada orgânica foi separada, seca, filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna (eluente: DCM/CH<sub>3</sub>OH a 99,5/0,5). As fra-

ções do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, proporcionando 6,8 g (68%) do intermediário 111.

b) Preparo de fenilmetil éster de ácido [(2-amino-4-bromofenil)metil](5-hidroxipentil)-carbâmico, (intermediário 112)

5 Uma mistura do intermediário 111 (0,015 mol) em EtOAc (200 ml) foi hidrogenada durante 40 horas com Pt/C a 5% (2 g) como um catalisador na presença de solução de tiofeno (3 ml). Após captação em H<sub>2</sub> (3 equiv.), o catalisador foi filtrado e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida, proporcionando 6,3 g do intermediário 112.

10 c) Preparo de fenilmetil éster de ácido [[2-[[6-(acetilóxi)-7-metóxi-4-quinazolinil]amino]-4-bromofenil]metil](5-hidroxipentil)-carbâmico, HCl (1:1) (intermediário 113)

15 Uma solução de 6-acetóxi-4-cloro-7-metoxiquinazolina (0,015 mol) em 2-propanol (q.s.) foi adicionada a uma solução do intermediário 112 (0,015 mol) em 2-propanol (q.s.) a 60°C e, então, a mistura de reação foi agitada durante 1 hora a 70°C. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi agitado em hexano. O precipitado resultante foi filtrado e seco, proporcionando 9,35 g (98 %) do intermediário 113, isolado como um sal de cloridrato (1:1).

20 d) Preparo de fenilmetil éster de ácido [[2-[[6-(acetilóxi)-7-metóxi-4-quinazolinil]amino]-4-bromofenil]metil](5-cloropentil)-carbâmico, (intermediário 114)

25 Cloreto de metano-sulfonila (0,12 mol) foi adicionado a uma solução do intermediário 113 (0,0125 mol) em 1-metil-2-pirrolidinona (50 ml) em RT e a mistura de reação foi agitada durante 1 hora a 90°C. A mistura foi entornada em água (300 ml) e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 100 ml). A camada orgânica foi separada, lavada com água (2 x 200 ml), seca, filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado através de cromatografia em coluna (eluente: 30 DCM/CH<sub>3</sub>OH a 99,5/0,5 a 94/6). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, proporcionando 3,9 g do intermediário 114.

Exemplo A26

a) Preparo de etil éster de N-[(4-cloro-2-nitrofenil)acetil]-glicina, (intermediário 115)

Uma pasta fluida de ácido 4-cloro-2-nitro-benzoacético (0,0051 mol) e 1-hidróxi-1*H*-benzotriazol (0,0051 mol) em DCM (50 ml) foi tratada com 1,1'-carbonilbis-1*H*-imidazol (0,0051 mol), então, após 10 minutos, DIPEA (0,0051 mol) foi adicionado, seguido por etil éster de cloridrato de glicina, (0,0051 mol). A mistura de reação foi agitada durante 2 horas e foi lavada com água (50 ml), com uma solução de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (30 ml) e com HCl a 1N. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado. DIPE (100 ml) foi adicionado ao resíduo obtido e após agitação os sólidos resultantes foram coletados, proporcionando 1,1 g do intermediário 115.

b) Preparo de etil éster de N-[(2-amino-4-clorofenil)acetil]-glicina, (intermediário 116)

Uma mistura do intermediário 115 (0,023 mol) em THF (250 ml) foi hidrogenada com Pt/C (2,0 g) como um catalisador na presença de solução de tiofeno (1 ml). Após captação em H<sub>2</sub> (3 equiv.), o catalisador foi filtrado e o filtrado foi evaporado. o resíduo obtido foi suspenso em DIPE, então, a suspensão foi agitada na temperatura de ebulição, esfriada e o produto desejado foi coletado, rendimento 6,2 g do intermediário 116.

c) Preparo de etil éster de N-[[2-[[6-(acetilóxi)-7-metóxi-4-quinazolinil]amino]-4-clorofenil]acetil]-glicina, (intermediário 117)

Uma mistura do intermediário 85 (0,00050 mol) e intermediário 116 (0,00050 mol) em 2-propanona (5 ml) foi agitada durante 16 horas em um tubo de pressão a 80°C (temperatura do banho de óleo), então, a mistura de reação foi filtrada e o resíduo no filtro foi seco a ar, proporcionando 0,165 g do intermediário 117.

d) Preparo de etil éster de N-[[4-cloro-2-[(6-hidróxi-7-metóxi-4-quinazolinil)amino]fenil]acetil]-glicina, (intermediário 118)

Uma mistura do intermediário 117 (0,0244 mol) em NH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH (7N) (50 ml) e CH<sub>3</sub>OH (100 ml) foi agitada durante a noite em RT e, então, o

solvente foi evaporado sob pressão reduzida e em RT. Finalmente, o resíduo obtido foi seco (vácuo) durante a noite a 60°C, proporcionando 8,2 g (75 %) do intermediário 118.

- e) Preparo de etil éster de N-[[4-cloro-2-[[6-[3-[[1,1-dimetiletóxi)carbonil]amino]propóxi]-7-metóxi-4-quinazolinil]amino]fenil]acetil]-glicina, (intermediário 119)

Uma mistura do intermediário 118 (0,00308 mol) e carbonato de céσιο (0,0154 mol) em DMA (20 ml) foi agitada durante 1 hora em RT, então, carbamato de *N*-(3-bromopropila) (0,00308 mol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante 1 hora em RT. Carbamato de *N*-(3-bromopropila) extra (0,00308 mol) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada durante a noite. A mistura foi filtrada e o resíduo no filtro foi lavado com DMA. Os filtrados foram combinados e concentrados sob pressão reduzida. O concentrado bruto foi purificado através de cromatografia em coluna (eluyente: DCM/CH<sub>3</sub>OH a 100/0 a 95/5). As frações do produto puro foram coletadas e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, proporcionando o intermediário 119.

- f) Preparo de etil éster de N-[[2-[[6-(3-aminopropóxi)-7-metóxi-4-quinazolinil]amino]-4-clorofenil]acetil]-glicina, (intermediário 120)

Uma mistura do intermediário 119 (0,003 mol) em TFA (50 ml) e DCM (50 ml) foi agitada durante 1 hora em RT, então, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o concentrado foi usado como tal na próxima etapa de reação sem outra purificação, proporcionando o intermediário 120.

- g) Preparo N-[[2-[[6-(3-aminopropóxi)-7-metóxi-4-quinazolinil]amino]-4-clorofenil]acetil]-glicina, (intermediário 121)

Uma mistura do intermediário 120 (0,003 mol) e LiOH.H<sub>2</sub>O (0,018 mol) em etanol (15 ml) e água (1 ml) foi agitada durante 2 horas e, então, essa mistura de reação foi usada como tal na próxima etapa de reação sem outra purificação, proporcionando o intermediário 121.

#### Exemplo A27

- a) Preparo de 5-[[4-bromo-5-flúor-2-nitrofenil]metil]amino]-1-pentanol, (in-

intermediário 122)

Reação sob N<sub>2</sub>: uma mistura de 4-bromo-5-flúor-2-nitro- benzaldeído (0,0379 mol) e 5-amino-1-pentanol (0,0379 mol; 97 %) em 1,2-dicloroetano (150 ml) foi agitada durante 20 minutos e NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0,0417 mol) foi  
5 adicionado em RT, então, a mistura de reação foi agitada durante a noite em RT (após 2 horas, NaBH(OAc)<sub>3</sub> extra (q.s.) foi adicionado). A mistura foi lavada com uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna (eluente: DCM/(CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>) a  
10 90/10). As frações do produto puro foram coletadas e o solvente foi evaporado, proporcionando 10,5 g do intermediário 122.

b) Preparo de 1,1-dimetiletil éster de ácido [(4-bromo-5-flúor-2-nitrofenil)metil](5-hidroxipentil)- carbâmico, (intermediário 123)

Uma solução de bis(1,1-dimetiletil) éster de ácido dicarbônico  
15 (0,034 mol) em DCM (20 ml) foi adicionada, gota a gota, a uma mistura do intermediário 122 (0,031 mol) em DCM (200 ml) e, então, a mistura resultante foi reagida durante 4 horas. A mistura de reação foi lavada com água e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi, então, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de  
20 cromatografia em coluna (eluente: DCM/CH<sub>3</sub>OH a 95/5). As frações do produto foram coletadas e, então, o solvente foi evaporado e co-evaporado com tolueno, proporcionando 9,8 g do intermediário 123.

c) Preparo de 1,1-dimetiletil éster de ácido [(2-amino-4-bromo-5-fluorofenil)metil](5-hidroxipentil)-carbâmico, (intermediário 124)

25 Uma mistura do intermediário 123 (0,0022 mol) em EtOAc (100 ml) foi hidrogenada com Pt/C a 5% (0,5 g) como um catalisador na presença de solução de tiofeno (q.s.). Após captação em H<sub>2</sub> (3 equiv.), a mistura de reação foi filtrada sobre dicálice e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna (eluente gradiente: DCM a  
30 DCM/CH<sub>3</sub>OH). As frações do produto puro foram coletadas e o solvente foi evaporado, proporcionando 0,623 g do intermediário 124.

d) Preparo de 1,1-dimetiletil éster de ácido [[2-[[6-(acetilóxi)-7-metóxi-4-

quinazolinil]amino]-4-bromo-5-fluorofenil]metil](5-hidroxipentil)-carbâmico, (intermediário 125)

Uma mistura do intermediário 85 (0,00154 mol) em acetonitrila (3 ml) foi aquecida para 60°C e, então, uma solução do intermediário 124 (0,00154 mol) em acetonitrila (3 ml) foi adicionada, gota a gota, a 60°C. A mistura de reação foi agitada durante 30 minutos a 60°C e, então, esfriada para a RT. O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna sobre Biotage (eluente gradiente: DCM/CH<sub>3</sub>OH). As frações do produto puro foram coletadas e o solvente foi evaporado, proporcionando 0,800 g do intermediário 125.

e) Preparo de 1,1-dimetiletil éster de ácido [[4-bromo-5-flúor-2-[(6-hidróxi-7-metóxi-4-quinazolinil)amino]fenil]metil](5-hidroxipentil)-carbâmico, (intermediário 126)

Uma solução de carbonato de potássio (0,00105 mol) em água (5 ml) foi adicionada, gota a gota, a uma mistura do intermediário 125 (0,00105 mol) em metanol (50 ml) e, então, a mistura de reação foi agitada durante 1 hora em RT. O solvente foi evaporado e o resíduo foi extraído com DCM. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna sobre Biotage (eluente gradiente: DCM/CH<sub>3</sub>OH). As frações do produto puro foram coletadas e o solvente foi evaporado, proporcionando 0,590 g do intermediário 126.

f) Preparo de 17-bromo-16-flúor-9,10,11,12,14,19-hexahidro-20-metóxi-1,1-dimetiletil éster de ácido 4,6-etenopirimido[4,5-b][6,1,12]benzoxadiazaclopentadecina-13(8H)-carboxílico, (intermediário 127)

Uma mistura de ADDP (0,00166 mol) em THF seco (70 ml) sob N<sub>2</sub> foi esfriada em um banho gelado a 5°C, então, tributil- fosfina (0,00166 mol) foi adicionada e a mistura foi agitada durante 5 minutos a 5°C. Uma solução do intermediário 126. (0,00055 mol) em THF seco (10 ml) foi, lentamente, adicionada, gota a gota, e a mistura de reação foi agitada durante 20 minutos a 5°C e foi, então, deixada para reagir em RT. A mistura foi agitada

durante 3 horas em RT e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna (eluente gradiente: DCM/CH<sub>3</sub>OH). As frações do produto puro foram coletadas e o solvente foi evaporado, proporcionando o intermediário 127.

5 Exemplo A28

a) Preparo etil éster de N-[[2-[[6-(2-bromoetóxi)-7-metóxi-4-quinazolinil]amino]-4-clorofenil]acetil]-glicina, (intermediário 128)

Uma mistura do intermediário 118 (0,0138 mol) e carbonato de céσιο (0,0690 mol) em DMF (120 ml) foi agitada durante 30 minutos em RT, então, 1,2-dibromo- etano (0,117 mol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante a noite em RT. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi co-evaporado com tolueno. O resíduo obtido foi agitado em DIPE e o produto desejado foi filtrado, proporcionando 6,93 g (91 %)

10 do intermediário 128.

b) Preparo etil éster de N-[[4-cloro-2-[[7-metóxi-6-[2-[[2-(4-morfolinil)etil]amino]etóxi]-4-quinazolinil]amino]fenil]acetil]-glicina, (intermediário 129)

Uma mistura do intermediário 128 (0,00181 mol) e 4-morfolinaetanamina (0,00907 mol) em etanol (20 ml) foi aquecida em um forno de microondas durante 90 minutos a 100°C e, então, a mistura de reação foi purificada através de cromatografia RP de líquido de alto desempenho. As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, proporcionando 0,39 g (36 %) do intermediário 129.

20

c) Preparo N-[[4-cloro-2-[[7-metóxi-6-[2-[[2-(4-morfolinil)etil]amino]etóxi]-4-quinazolinil]amino]fenil]acetil]-glicina (intermediário 130)

25

Uma mistura do intermediário 129 (0,00065 mol) e LiOH .H<sub>2</sub>O (0,0032 mol) em etanol (20 ml) e água (2 ml) foi agitada durante 2 horas em RT e, então, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, proporcionando o intermediário 130 (usado como tal na próxima etapa de reação sem outra purificação).

30

Exemplo A29

a) Preparo de 5-[(4-fluorobenzoil)amino]-2-nitrofenil éster de ácido 4-flúor-

benzóico, (intermediário 131)

Uma solução de 5-amino-2-nitro-fenol (0,032 mol) e trietilamina (0,065 mol) em DCM (100 ml) foi agitada em RT, então, a solução de cloreto de 4-flúor-benzoíla (0,065 mol) em DCM (10 ml) foi adicionada, gota a gota, e a mistura de reação foi agitada durante 1 dia em RT. A mistura foi lavada 2 vezes com HCl a 1N e uma vez com água. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo obtido foi agitado em etanol/hexano (50/50), filtrado e seco, proporcionando 5,25 g do intermediário 131.

10 b) Preparo de 4-flúor-N-(3-hidróxi-4-nitrofenil)-benzamida, (intermediário 132)

Uma mistura do intermediário 131 (0,0132 mol) em metanol (80 ml) foi agitada em RT e, então, uma solução de NaOCH<sub>3</sub> a 30% em metanol (0,0132 mol) em metanol (10 ml) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada durante 30 minutos e o solvente orgânico foi evaporado sob pressão reduzida. O concentrado obtido foi agitado em HCl a 1N, então, o precipitado resultante foi filtrado, lavado com água e seco (vácuo) a 60°C, proporcionando 3,3 g do intermediário 132.

15 c) Preparo de N-[3-[[6-(acetilóxi)hexil]óxi]-4-nitrofenil]-4-flúor-benzamida, (intermediário 133)

Uma mistura do intermediário 132 (0,011 mol) e carbonato de potássio (0,012 mol) em DMA (100 ml) foi agitada durante 1 hora a 60°C, então, acetato de 6-bromohexila (0,012 mol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante 18 horas a 60°C. Acetato de 6-bromohexila extra (0,300 g) foi adicionado e a mistura foi agitada durante mais 5 horas. A mistura resultante foi entornada em água gelada e foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado, proporcionando 4,6 g do intermediário 133.

25 d) Preparo de N-[3-[[6-(acetilóxi)hexil]óxi]-4-aminofenil]-4-flúor-benzamida, (intermediário 134)

30 Uma mistura do intermediário 133 (0,0024 mol) em metanol (75 ml) em um vaso fechado foi hidrogenada durante a noite a 50°C com Pd/C a

10% (1 g) como um catalisador na presença de solução de tiofeno (1 ml). Após captação em H<sub>2</sub> (3 equiv.), o catalisador foi filtrado, a fim de se obter o Filtrado (I). A mistura do intermediário 133 (0,0024 mol) em THF (75 ml) em um vaso fechado foi hidrogenada durante a noite a 50°C com Pd/C a 10% (1 g) como um catalisador na presença de solução de tiofeno (1 ml). Após captação em H<sub>2</sub> (3 equiv.), o catalisador foi filtrado, a fim de se obter o Filtrado (II). Os Filtrado (I) e Filtrado (II) foram combinados e evaporados sob pressão reduzida, proporcionando 1,85 g do intermediário 134.

5 e) Preparo de N-[3-[[6-(acetilóxi)hexil]óxi]-4-[[6-(acetilóxi)-7-metóxi-4-quinazolinil]amino]fenil]-4-flúor-benzamida, (intermediário 135)

10 Uma mistura do intermediário 85 (0,0048 mol) e intermediário 134 (0,0048 mol) em 2-propanol (80 ml) foi agitada durante 1 hora a 80°C, então, o precipitado resultante foi filtrado, lavado e seco, proporcionando 1,15 g do intermediário 135.

15 f) Preparo de 4-flúor-N-[3-[[6-hidroxihexil]óxi]-4-[[6-hidróxi-7-metóxi-4-quinazolinil]amino]fenil]-benzamida, (intermediário 136)

20 Uma solução do intermediário 135 (0,0019 mol) e carbonato de potássio (0,0038 mol) em água (4 ml) e metanol (40 ml) foi agitada durante 1 hora a 50°C, então, a mistura de carbonato de potássio (0,26 g) em água (2 ml) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada durante 4 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi dissolvido em ácido acético (100 %). Após agitação durante 30 minutos, o solvente foi evaporado e o resíduo bruto foi agitado em DCM. O precipitado formado foi filtrado, lavado e, então, agitado em água. O precipitado obtido foi filtrado, lavado e seco (vácuo) a 60°C, proporcionando 0,650 g (66%) do intermediário 136.

#### Exemplo A30

30 a) Preparo de etil éster de N-[(4-cloro-2-nitrofenil)acetil]-2-metil-alanina, (intermediário 137)

Uma mistura de ácido 4-cloro-2-nitro-benzoacético (0,00456 mol), 1-hidróxi-1*H*-benzotriazol (0,00456 mol), 1,1'-carbonilbis-1*H*-imidazol (0,00456 mol) e DIPEA (0,00456 mol) em DCM (20 ml) foi agitada em RT

durante 15 minutos, então, etil éster de 2-metil- alanina (0,00456 mol) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada durante o fim de semana em RT. A mistura foi lavada 2 vezes com uma solução saturada de carbonato de potássio, 2 vezes com HCl a 1N e uma vez com água. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado, proporcionando o intermediário 137.

b) Preparo de etil éster de N-[(2-amino-4-clorofenil)acetil]-2-metil-alanina, (intermediário 138)

Uma mistura do intermediário 137 (0,00456 mol) em etanol (25 mol) e THF (25 ml) foi hidrogenada a 50°C com Pt/C a 5% (0,5 g) como um catalisador na presença de solução de tiofeno (0,3 ml). Após captação em H<sub>2</sub> (3 equiv.), o catalisador foi filtrado e o filtrado foi evaporado, proporcionando 0,65 g do intermediário 138.

c) Preparo de etil éster de N-[[2-[[6-(acetilóxi)-7-metóxi-4-quinazolinil]amino]-4-clorofenil]acetil]-2-metil-alanina, (intermediário 139)

Uma mistura do intermediário 138 (0,0022 mol) e intermediário 85 (0,0022 mol) em acetonitrila (25 ml) foi aquecida à 80°C e agitada durante 2 horas. O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna luminosa (eluente: DCM/CH<sub>3</sub>OH a 100/0, 95/5), então, as frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, proporcionando 0,68 g do intermediário 139.

d) Preparo de etil éster de N-[[4-cloro-2-[[6-hidróxi-7-metóxi-4-quinazolinil]amino]fenil]acetil]-2-metil-alanina, (intermediário 140)

Uma mistura do intermediário 139 (0,0013 mol) em CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub> (7N) (10 ml) e metanol (10 ml) foi agitada durante 18 horas em RT e, então, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, proporcionando 0,600 g do intermediário 140.

e) Preparo de etil éster de N-[[4-cloro-2-[[6-[2-[[1,1-dimiletóxi]carbonil]amino]etóxi]-7-metóxi-4-quinazolinil]amino]fenil]acetil]-2-metil-alanina, (intermediário 141)

Uma mistura do intermediário 140 (0,0013 mol) e carbonato de céσιο (0,0063 mol) em DMA (20 ml) foi agitada durante 45 minutos em RT,

então, 1,1-dimetiletil éster de ácido (2-bromoetil)-carbâmico (0,0014 mol) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 4 horas. 1,1-dimetiletil éster de ácido (2-bromoetil)-carbâmico extra (0,0014 mol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante a noite em RT. O precipitado resultante foi filtrado e o filtrado foi evaporado, proporcionando o intermediário 141 (rendimento quantitativo, usado como tal na próxima etapa de reação).

f) Preparo de etil éster de N-[[2-[[6-(2-aminoetóxi)-7-metóxi-4-quinazolinil]amino]-4-clorofenil]acetil]-2-metil-alanina, (intermediário 142)

Uma solução do intermediário 141 (0,0013 mol) em TFA (15 ml) e DCM (15 ml) foi agitada durante 1 hora em RT e, então, o solvente foi evaporado, proporcionando 0,670 g do intermediário 142.

g) Preparo de N-[[2-[[6-(2-aminoetóxi)-7-metóxi-4-quinazolinil]amino]-4-clorofenil]acetil]-2-metil-alanina, (intermediário 143)

Uma mistura do intermediário 142 (0,0013 mol) e LiOH.H<sub>2</sub>O (0,0039 mol) em etanol (20 ml) e água (1 ml) foi aquecida e agitada durante 1 hora a 40°C, então, LiOH.H<sub>2</sub>O extra (0,01192 mol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante 3 horas. Novamente LiOH .H<sub>2</sub>O (0,00477 mol) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada durante 1 hora a 40°C. Finalmente, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, proporcionando o intermediário 143 (Rendimento Quantitativo).

#### Exemplo A31

a) Preparo de metil éster de N-[(2-amino-4-clorofenil)metil]-beta-alanina, (intermediário 144)

Uma mistura de cloridrato de metil éster de β-Alanina, (0,020 mol), 4-cloro-2-nitro- benzaldeído (0,010 mol) e fluoreto de potássio (0,019 mol) em metanol (100 ml) foi hidrogenada a 50°C durante 24 horas com Pt/C (1 g, pasta fluida em THF) como um catalisador na presença de solução de tiofeno (1 ml, 4% em 2-propanol). Após captação em H<sub>2</sub> (4 equiv.), a mistura de reação foi filtrada sobre dicálice, então, o resíduo no filtro foi lavado com DCM e o solvente foi evaporado. O resíduo obtido foi dissolvido em metanol e foi usado como tal na próxima etapa de reação, proporcionando o intermediário 144.

b) Preparo de metil éster de N-[(2-amino-4-clorofenil)metil]-N-[(1,1-dimetiletóxi)carbonil]-beta-alanina, (intermediário 145)

Dicarbonato de terc-butila (0,060 mol) foi adicionado ao intermediário 144 (0,020 mol) e a mistura de reação foi agitada durante 1 hora, então,  $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$  foi adicionado e a mistura foi agitada durante 1 hora. O solvente foi evaporado e o resíduo seco foi filtrado sobre sílica-gel com DCM como eluente. O resíduo no filtro foi purificado através de cromatografia RP líquida de alto desempenho, então, as frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, proporcionando 1,206 g (36%) do intermediário 145.

c) Preparo de metil éster de N-[[2-[[6-(acetilóxi)-7-metóxi-4-quinazolinil]amino]-4-clorofenil]metil]-N-[(1,1-dimetiletóxi)carbonil]-beta-alanina, (intermediário 146)

Uma solução do intermediário 145 (0,0035 mol) em acetonitrila (40 ml) foi aquecida para  $80^\circ\text{C}$ , então, o intermediário 85 (0,0035 mol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante 4 horas a  $80^\circ\text{C}$ . Finalmente, o solvente foi evaporado até secagem, proporcionando o intermediário 146 (usado como tal na próxima etapa de reação).

d) Preparo de metil éster de N-[[4-cloro-2-[[6-hidróxi-7-metóxi-4-quinazolinil]amino]fenil]metil]-N-[(1,1-dimetiletóxi)carbonil]-beta-alanina, (intermediário 147)

$\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$  (7N) (0,035 mol) foi adicionado a uma solução do intermediário 146 (0,0035 mol) em metanol (5 ml) e a mistura de reação foi agitada durante 30 minutos em RT. O solvente foi evaporado e o resíduo obtido foi dissolvido em metanol. DIPE foi adicionado e o precipitado resultante foi filtrado e seco, proporcionando 0,9125g. Uma segunda safra poderia ser obtida através de adição de heptano ao filtrado, proporcionando 0,8794 g (total: 93%) do intermediário 147.

e) Preparo de metil éster de N-[[4-cloro-2-[[6-[3-[(1,1-dimetiletóxi)carbonil]amino]propóxi]-7-metóxi-4-quinazolinil]amino]fenil]metil]-N-[(1,1-dimetiletóxi)carbonil]-beta-alanina, (intermediário 148)

Carbonato de césio (0,00775 mol) foi adicionado a uma solução

do intermediário 147 (0,00155 mol) em DMF seco (15 ml) e a mistura foi agitada durante 15 minutos em RT, então, 1,1-dimetiletil éster de ácido (3-bromopropil)-carbâmico (0,00155 mol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante a noite em RT. O solvente foi evaporado e o resíduo foi dissolvido em DCM. Essa solução foi, lentamente, filtrada e o resíduo no filtro foi lavado com DCM, proporcionando o intermediário 148 (usado como tal na próxima etapa de reação).

f) Preparo de sal de ácido clorídrico de N-[[2-[[6-(3-aminopropóxi)-7-metóxi-4-quinazolinil]amino]-4-clorofenil]metil]-beta-alanina (1:1) (intermediário 149)

10           Água (4 ml) foi adicionada a uma solução do intermediário 148 (0,00155 mol) em dioxano (10 ml), então, ácido clorídrico (4 ml, 36-38%) foi adicionado e a mistura foi agitada até a geração de gás cessasse. Ácido clorídrico extra (2 ml, 36-38%) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada em um vaso fechado durante 8 horas. Finalmente, o solvente foi evaporado, proporcionando o intermediário 149 (usado como tal na próxima etapa de reação).

#### Exemplo A32

a) Preparo de 1,1-dimetiletil éster de 1-[(4-cloro-2-nitrofenil)metil]- de (R)prolina, (intermediário 150)

20           Tetracis (2-propanolato) titânio (0,010 mol) foi adicionado a uma solução de cloridrato 1,1-dimetiletil éster de D-Prolina (0,010 mol) e 4-cloro-2-nitro- benzaldeído (0,010 mol) em DCM (30 ml), então, a mistura foi agitada durante 1 hora em RT e NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0,011 mol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada durante 2 horas em RT e, então, água foi adicionada. A mistura foi filtrada sobre um filtro de vidro P2 e lavado com DCM, então, a camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída 2 vezes com DCM. As camadas orgânicas foram combinadas, secas, filtradas e o solvente foi evaporado, proporcionando o intermediário 150 (usado como tal na próxima etapa de reação).

25           b) Preparo de 1,1-dimetiletil éster de 1-[(2-amino-4-clorofenil)metil]- (R)prolina, (intermediário 151)

Uma mistura do intermediário 150 (0,01 mol) em etanol (100 ml)

e THF (50 ml) foi hidrogenada com Pt/C a 5% (1 g) como um catalisador na presença de solução de tiofeno (1 ml: 4% em DIPE). Após captação em H<sub>2</sub> (3 equiv.), o catalisador foi filtrado e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia RP de líquido de alto desempenho, então, as frações do produto foram coletadas e o solvente orgânico foi evaporado. O concentrado obtido foi filtrado e, então, o resíduo no filtro foi lavado com água e seco em um forno, a fim de se obter 1,0453 g (34%) do intermediário 151. O filtro foi lavado com DCM e a camada aquosa foi extraída com DCM. A camada orgânica foi, então, seca e filtrada sobre carbonato de potássio, a fim de se obter 0,0480 g do intermediário 151.

c) Preparo de 1,1-dimetiletil éster de 1-[[2-[[6-(acetilóxi)-7-metóxi-4-quinazolinil]amino]-4-clorofenil]metil]-(R)prolina, (intermediário 152)

O intermediário 85 (0,001 mol) foi adicionado a uma solução do intermediário 151 (0,001 mol) em 2-propanol (q.s.) e, então, a mistura de reação foi agitada durante 2 horas e o solvente foi evaporado. Intermediário 85 extra (0,0185 g) foi adicionado à mistura de reação previamente preparada, então, a mistura foi agitada durante mais uma hora e o solvente foi evaporado, proporcionando o intermediário 152.

d) Preparo de 1,1-dimetiletil éster de 1-[[4-cloro-2-[[6-hidróxi-7-metóxi-4-quinazolinil]amino]fenil]metil]-(R)prolina, (intermediário 153)

NH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH (10 ml) foi adicionado ao intermediário 152 (0,001 mol) e a mistura de reação foi agitada durante 1 hora e, então, o solvente foi evaporado, proporcionando o intermediário 153 (usado como tal na próxima etapa de reação).

e) Preparo de 1,1-dimetiletil éster de 1-[[4-cloro-2-[[6-(3-cianopropóxi)-7-metóxi-4-quinazolinil]amino]fenil]metil]-(R)prolina, (intermediário 154)

Uma mistura do intermediário 153 (0,0005 mol), 4-bromobutanonitrila (0,04 ml) e carbonato de cézio (0,815 g) foi agitada durante a noite em RT e, então, a mistura de reação foi agitada durante 30 minutos a 50°C. 4-bromo-butanonitrila extra (0,009 ml) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 4 horas em RT e durante mais 15 minutos a 50°C. O solvente foi evaporado e o resíduo foi dissolvido em DCM. Essa solução foi filtrada

sobre dicálice e o filtrado foi evaporado, proporcionando o intermediário 154.

f) Preparo de 1,1-dimetiletil éster de 1-[[2-[[6-(4-aminobutóxi)-7-metóxi-4-quinazolinil]amino]-4-clorofenil]metil]-(R)prolina, (intermediário 155)

5 Uma mistura do intermediário 154 (0,0005 mol) em CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub> (40 ml) foi hidrogenada a 14°C com níquel de Raney (quant. cat.) como um catalisador na presença de solução de tiofeno (0,1 ml). Após captação em H<sub>2</sub> (2 equiv.), o catalisador foi filtrado e o filtrado foi evaporado, proporcionando o intermediário 155.

10 g) Preparo de 1-[[2-[[6-(4-aminobutóxi)-7-metóxi-4-quinazolinil]amino]-4-clorofenil]metil]-(R)prolina. TFA (1:1) (intermediário 156)

Uma solução do intermediário 155 (resíduo) em TFA/DCM/TIS (90/8/2) (5 ml) foi agitada durante 7-8 horas, então, o solvente foi evaporado e o resíduo obtido foi seco durante a noite em um forno, proporcionando o intermediário 156, isolado como um sal de ácido trifluoroacético.

15 Exemplo A33

a) Preparo de 1,1-dimetiletil éster de 1-[(4-cloro-5-flúor-2-nitrofenil)metil]-(S)prolina, (intermediário 157)

20 Uma solução de 1,1-dimetiletil éster de L-Prolina, (0,010 mol) e 4-cloro-5-flúor-2-nitro- benzaldeído (0,010 mol) em DCM (30 ml) foi esfriada à 0°C e tetracis (2-propanolato) de titânio (0,010 mol) foi adicionado, então, a mistura foi agitada durante 1 hora em RT e NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0,011 mol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada durante 3 horas em RT e tetracis (2-propanolato) de titânio (0,001 mol) e NaBH(OAc)<sub>3</sub> extra (0,001 mol) foram adicionados. A mistura resultante foi agitada durante 6 horas em RT. Água

25 foi adicionada e a mistura foi filtrada. A camada orgânica foi separada, seca, filtrada e o solvente foi evaporado, proporcionando o intermediário 157 (usado como tal na próxima etapa de reação).

b) Preparo de (S) 1,1-dimetiletil éster de 1-[(2-amino-4-cloro-5-fluorofenil)metil]prolina, (intermediário 158)

30 Uma mistura do intermediário 157 (0,009 mol) em EtOAc (150 ml) foi hidrogenada com Pt/C a 5% (1 g) como um catalisador na presença de solução de tiofeno (1 ml: 4% em DIPE). Após captação em H<sub>2</sub> (3 equiv.),

o catalisador foi filtrado e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia RP de líquido de alto desempenho, então, as frações do produto foram coletadas e o solvente orgânico foi evaporado. O precipitado obtido foi filtrado, lavado com água e seco a fim de se obter 1,1286 g (34 %) do intermediário 158.

5 c) Preparo de 1,1-dimetiletil éster de 1-[[2-[[6-(acetilóxi)-7-metóxi-4-quinazolinil]amino]-4-cloro-5-fluorofenil]metil]-(S)prolina, (intermediário 159)

Intermediário 85 (0,001 mol) foi adicionado a uma solução do intermediário 158 (0,001 mol) em 2-propanol (q.s.) e, então, a mistura de reação foi agitada durante 2 horas e o solvente foi evaporado, proporcionando o intermediário 159 (usado como tal na próxima etapa de reação).

10 d) Preparo de 1,1-dimetiletil éster de 1-[[4-cloro-5-flúor-2-[[6-hidróxi-7-metóxi-4-quinazolinil]amino]fenil]metil]-(S)prolina, (intermediário 160)

NH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH (10 ml) foi adicionado ao intermediário 159 (0,001 mol) e a mistura de reação foi agitada durante 1 hora e, então, o solvente foi evaporado, proporcionando o intermediário 160 (usado como tal na próxima etapa de reação).

15 e) Preparo de 1,1-dimetiletil éster de 1-[[4-cloro-2-[[6-[3-[[1,1-dimetiletóxi]carbonil]amino]propóxi]-7-metóxi-4-quinazolinil]amino]-5-fluorofenil]metil]-(S)prolina, (intermediário 161)

Uma mistura do intermediário 160 (0,0005 mol), 1,1-dimetiletil éster de ácido (3-bromopropil)-carbâmico, (0,12326 ml) e carbonato de céσιο (0,815 g) foi agitada durante a noite em RT e, então, a mistura de reação foi agitada durante 30 minutos a 50°C. 1,1-dimetiletil éster de ácido (3-bromopropil)-carbâmico extra, (0,013 g) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 4 horas em RT e durante outros 15 minutos a 50°C. O solvente foi evaporado e o resíduo foi dissolvido em DCM. Essa solução foi filtrada sobre dicálice e o filtrado foi evaporado, proporcionando o intermediário 161.

25 f) Preparo de 1-[[2-[[6-(3-aminopropóxi)-7-metóxi-4-quinazolinil]amino]-4-cloro-5-fluorofenil]metil]-(S)prolina. Sal de TFA (intermediário 162)

30 Uma solução do intermediário 161 (resíduo) em TFA/DCM/TIS (90/8/2) (25 ml) foi agitada durante a noite, então, o solvente foi evaporado e

o resíduo obtido foi seco durante a noite em um forno a 80°C, proporcionando o intermediário 162, isolado como sal de ácido trifluoroacético.

Exemplo A34

- 5 a) Preparo de N-[(2-amino-4-clorofenil)metil]-5-hexenamida, (intermediário 163)

Uma mistura de ácido 5-hexenóico (0,0075 mol) e resina de PL-DCC (0,015 mol; Polymer Laboratories: 3417) em DCM (100 ml) foi agitada durante 15 minutos em RT, então, 2-amino-4-cloro-benzenometanamina (0,01125 mol) foi adicionada e a mistura resultante foi agitada durante 3 horas. Após adição de metilisocianato poliestireno (0,01125 mol; Novabiochem: 01-64-0169), a mistura de reação foi agitada durante 4 horas, filtrada e, então, o solvente foi evaporado, proporcionando 1,43 g (76%) do intermediário 163.

- 15 b) Preparo de N-[[4-cloro-2-[(6-hidróxi-7-metóxi-4-quinazolinil)amino]fenil]metil]-5-hexenamida, (intermediário 164)

Uma solução do intermediário 163 (0,0057 mol) e intermediário 85 (0,0052 mol) em 2-propanol (20 ml) foi agitada durante 5 horas a 60°C e, então, a mistura foi esfriada. NH<sub>3</sub> a 7N em metanol (20 ml) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante 2 horas em RT. Finalmente, o solvente foi evaporado, proporcionando 1,5 g do intermediário 164.

- 20 c) Preparo de N-[[4-cloro-2-[[7-metóxi-6-(4-pentenilóxi)-4-quinazolinil]amino]fenil]metil]-5-hexenamida, (intermediário 165)

Uma mistura do intermediário 164 (0,0018 mol) e carbonato de céσιο (0,0090 mol) em DMF (20 ml) foi agitada durante 15 minutos, então, 5-bromo-1-penteno (0,0021 mol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante a noite em RT. Água e DCM foram adicionados e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com uma solução de ácido cítrico a 10% e com salmoura, então, ela foi seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (0,694 g) foi, então, purificado através de cromatografia RP de líquido de alto desempenho. As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, proporcionando 0,270 g do intermediário 165.

Exemplo A35

a) Preparo de 1,1-dimetiletil éster de ácido (S)-[1-[[[4-cloro-2-nitrofenil]metil]amino]carbonil]-3-butenil]-carbâmico, (intermediário 166)

3-óxido de hexafluorofosfato de (1)-1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-benzotriazólio (0,0056 mol) foi, lentamente, adicionado a uma solução de ácido 2-[[[1,1-dimetiletóxi]carbonil]amino]-4-pentenóico (0,0046 mol), 4-cloro-2-nitro- benzenometanamina (0,0056 mol), 1-hidróxi-1*H*-benzotriazol (0,0056 mol) e DIPEA (0,93 ml) em DMF (25 ml) e, então, a mistura de reação foi agitada durante 3 horas em RT. A mistura foi diluída com EtOAc (200 ml) e, então, lavada com uma solução de ácido cítrico aquosa a 10% (50 ml), com água (50 ml), com uma solução aquosa de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) e com salmoura (50 ml). A camada orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado, proporcionando 2,00 g (100%) do intermediário 166.

b) Preparo de 1,1-dimetiletil éster de ácido (S)-[1-[[[2-amino-4-clorofenil]metil]amino]carbonil]-3-butenil]-carbâmico, (intermediário 167)

Uma mistura do intermediário 166 (0,003 mol) e dihidrato de cloreto de estanho (II) (0,015 mol) em etanol (50 ml) foi agitada durante 90 minutos a 60°C, então, a mistura de reação foi entornada em água e extraída 3 vezes com tolueno. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado (vácuo), proporcionando o intermediário 167.

c) Preparo de 1,1-dimetiletil éster de ácido (S)-[1-[[[4-cloro-2-[(6-hidróxi-7-metóxi-4-quinazolinil)amino]fenil]metil]amino]carbonil]-3-butenil]-carbâmico, (intermediário 168)

Uma solução do intermediário 167 (0,003 mol) e intermediário 85 (0,0025 mol) em 2-propanol (150 ml) foi agitada durante a noite a 55°C e, então, a mistura foi esfriada. NH<sub>3</sub> a 7N em metanol (50 ml) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante 2 horas em RT. Finalmente, o solvente foi evaporado, proporcionando 2,17 g do intermediário 168.

d) Preparo de 1,1-dimetiletil éster de ácido (S)-[1-[[[4-cloro-2-[[7-metóxi-6-(4-pentenilóxi)-4-quinazolinil]amino]fenil]metil]amino]carbonil]-3-butenil]-carbâmico, (intermediário 169)

Uma solução do intermediário 168 (0,0015 mol) e carbonato de

césio (0,0075 mol) em DMF (30 ml) foi agitada durante 15 minutos em RT, então, 5-bromo-1-penteno (0,0018 mol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante 24 horas em RT. Água e DCM foram adicionados e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com uma solução  
5 de ácido cítrico a 10% e com salmoura, então, foi seca ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e o solvente foi evaporado, proporcionando o intermediário 169.

#### Exemplo A36

a) Preparo de acetato (éster) de 5-[2-(2-amino-4-clorofenil)etóxi]-1-pentanol, (intermediário 170)

10 Reação (I): Uma mistura de 2,6-bis(1,1-dimetiletil)-piridina (0,012 mol) e 4-cloro-2-nitro-benzoetanol (0,01 mol) em 1,2-dicloro-etano (30 ml) foi agitada sob  $\text{N}_2$  e a  $0^\circ\text{C}$ , então, uma mistura de anidreto trifílico (0,011 mol) em 1,2-dicloro-etano (10 ml) foi adicionada, gota a gota, a  $0^\circ\text{C}$  e a mistura de reação foi agitada durante 1 hora em RT, a fim de se obter a  
15 Mistura (I). Reação (II): A solução de monoacetato de 1,5-pentanediol (0,011 mol) em 1,2-dicloro-etano (10 ml) foi adicionada, gota a gota, à Mistura (I) e a mistura resultante foi agitada durante 1 hora a  $65^\circ\text{C}$ . Após esfriar, água foi adicionada e a mistura foi partida entre etanol/DCM. A camada orgânica foi separada, seca, filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo obtido foi purificado através de cromatografia em coluna flash (eluente: DCM/ $\text{CH}_3\text{OH}$  a  
20 100/0, 98/2). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, a fim de se obter a Mistura (II). A mistura de Mistura (II) (0,0133 mol) em THF (50 ml) foi hidrogenada 2 vezes a  $50^\circ\text{C}$  com Pt/C (1 g) como um catalisador na presença de solução de tiofeno (1 ml). Após captação em  $\text{H}_2$   
25 (3 equiv.), o catalisador foi filtrado e o filtrado foi evaporado. O resíduo obtido foi purificado sobre sílica-gel em um filtro de vidro (eluente: Hexano/EtOAc a 80/20, 70/30). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, proporcionando 1,5 g do intermediário 170.

b) Preparo de acetato (éster) de 4-[[2-[2-[[5-(acetilóxi)pentil]óxi]etil]-5-clorofenil]amino]-7-metóxi-6-quinazolinol, intermediário 171)

30 Uma mistura do intermediário 170 (0,005 mol) e intermediário 85 (0,005 mol) em dioxano (20 ml) foi reagida durante 16 horas a  $80^\circ\text{C}$  e, então,

o solvente foi evaporado, proporcionando o intermediário 171.

c) Preparo de 4-[[5-cloro-2-[2-[[5-hidroxipentil]óxi]etil]fenil]amino]-7-metóxi-6-quinazolinol, (intermediário 172)

5 Uma mistura do intermediário 171 (resíduo) e carbonato de potássio (5 g) em água (50 ml) e metanol (50 ml) foi agitada durante a noite em RT, então, água foi adicionada e a mistura foi extraída com DCM. A camada orgânica foi lavada 2 vezes com água, então, seca, filtrada e o solvente foi evaporado. Tolueno foi adicionado e o solvente foi evaporado novamente, proporcionando 2 g do intermediário 172.

10 Exemplo A37

a) Preparo de 1,1-dimetiletil éster de ácido [3-(4-cloro-2-nitrofenil)-2-propinil]-carbâmico (intermediário 173)

15 Uma mistura de 1-bromo-4-cloro-2-nitro- benzeno (0,15 mol), diclorobis(trifenilfosfina)-paládio (0,0075 mol) e iodeto de cobre (I) (0,0075 mol) em trietilamina (300 ml) foi agitada a 50°C e 1,1-dimetiletil éster de ácido 2-propinil-carbâmico, (0,375 mol) foi adicionado aos poucos, então, a mistura de reação foi agitada durante 2 horas a 50°C e o solvente foi evaporado. O resíduo foi captado em água e a mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca, filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo  
20 foi purificado duas vezes através de cromatografia em coluna (eluente: Hexano/EtOAc a 80/20). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo obtido (31,8 g) foi agitado em hexano e, então, o precipitado resultante foi filtrado e seco, proporcionando 31,5 g (67,6%) do intermediário 173.

25 b) Preparo de 1,1-dimetiletil éster de ácido [3-(2-amino-4-clorofenil)propil]-carbâmico, (intermediário 174)

Uma mistura do intermediário 173 (0,04 mol) em THF (200 ml) foi hidrogenada a 50°C com Pt/C (3 g) como um catalisador na presença de solução de tiofeno (1 ml) (no meio tempo, o catalisador foi trocado 2 vezes).  
30 Após captação em H<sub>2</sub> (6 equiv.), o catalisador foi filtrado e o filtrado foi evaporado, proporcionando (66%) do intermediário 174.

c) Preparo de 1,1-dimetiletil éster de ácido [3-[2-[[6-(acetilóxi)-7-metóxi-4-

quinazolinil]amino]-4-clorofenil]propil]-carbâmico, (intermediário 175)

Uma mistura do intermediário 174 (0,04 mol) e intermediário 85 (0,035 mol) em acetonitrila (100 ml) foi reagida durante 3 horas a 75°C e, então, a mistura de reação foi esfriada. O precipitado resultante foi filtrado e seco, proporcionando 12,2 g (69,6%) do intermediário 175.

d) Preparo de etil éster de ácido, 4-[[4-[[5-cloro-2-[3-[[1,1-dimetiletóxi]carbonil]amino]propil]fenil]amino]-7-metóxi-6-quinazolinil]óxi]-butanóico, (intermediário 176)

Uma mistura do intermediário 175 (0,00020 mol) e carbonato de potássio (0,00072 mol) em água (1 ml) e metanol (1 ml) foi agitada durante 16 horas em RT e, então, o solvente foi evaporado. O resíduo foi captado em água, então, a mistura foi neutralizada com NaOAc e extraída com DCM. A camada orgânica foi separada, seca, filtrada e o solvente foi evaporado, proporcionando 0,850 g do intermediário 176.

e) Preparo de ácido 4-[[4-[[2-(3-aminopropil)-5-clorofenil]amino]-7-metóxi-6-quinazolinil]óxi]-butanóico, (intermediário 177)

Uma mistura do intermediário 176 (0,00035 mol) em THF (10 ml)/HCl a 36% (2 ml)/água (3 ml) foi reagida durante 16 horas em RT e, então, o solvente foi evaporado. O resíduo obtido foi agitado em acetonitrila, então, o precipitado resultante foi filtrado e seco, proporcionando 0,200 g do intermediário 177.

#### Exemplo A38

a) Preparo de 1,1-dimetiletil éster de ácido [3-[4-cloro-2-[(6-hidróxi-7-metóxi-4-quinazolinil)amino]fenil]propil]-carbâmico, (intermediário 178)

Uma mistura de sal de ácido clorídrico do intermediário 175 (0,056 mol) e carbonato de potássio (25 g) em água (250 ml) e metanol (200 ml) foi agitada durante 6 horas em RT e, então, o solvente foi evaporado. O resíduo foi captado em uma pequena quantidade de água, então, NaOAc (25 g) foi adicionado e a mistura foi extraída com DCM/CH<sub>3</sub>OH. A camada orgânica foi separada, seca, filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo obtido foi agitado em DIPE e após filtração o resíduo no filtro foi seco, proporcionando 23,5 g (91,5 %) do intermediário 178.

b) Preparo de 4-[[2-(3-aminopropil)-5-clorofenil]amino]-7-metóxi-6-quinazolinol. HCl (1:1) (intermediário 179)

Uma mistura do intermediário 178 (0,015 mol) em metanol (50 ml) e HCl/2-propanol (10 ml) foi agitada durante 16 horas em RT e, então, o  
5 solvente foi evaporado. O resíduo obtido foi agitado em DIPE e após filtração o resíduo no filtro foi seco, proporcionando 6,1 g (94,6 %) do intermediário 179, isolado como um sal de ácido clorídrico.

c) Preparo de N-[3-[4-cloro-2-[(6-hidróxi-7-metóxi-4-quinazolinil)amino]fenil]propil]-2-[(2-hidroxi)etil]amino]-acetamida, (intermediário 180)  
10

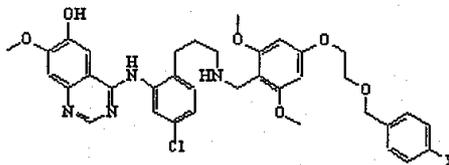
Intermediário 179 (0,02 mol), DMF (100 ml) e DIPEA (0,1 mol) foram agitados a 0-10°C, então, a mistura de cloreto de bromo- acetila (0,05 mol) em DCM (10 ml) foi adicionada, gota a gota, e a mistura de reação foi agitada durante 2 horas em RT, a fim de se obter mistura (I). A mistura de 2-  
15 amino-etanol (0,2 mol) em DMF (20 ml) foi adicionada, gota a gota, à mistura (I) e a mistura resultante foi agitada durante 5 horas a 60°C. O solvente foi evaporado e o resíduo obtido foi purificado através de cromatografia RP de líquido de alto desempenho. As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, proporcionando 10,7 g do intermediário 180.

d) Preparo de 1,1-dimetiletil éster de ácido [2-[[3-[4-cloro-2-[(6-hidróxi-7-metóxi-4-quinazolinil)amino]fenil]propil]amino]-2-oxoetil](2-hidroxi)etil)-carbâmico, (intermediário 181)  
20

Uma mistura do intermediário 180 (0,0043 mol) em DCM (50 ml) e THF (50 ml) foi agitada e bis(1,1-dimetiletil) éster de ácido dicarbônico  
25 (0,0046 mol) foi adicionado, então, a mistura de reação foi agitada durante 2 horas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi captado em uma pequena quantidade de água e a mistura foi extraída com DCM. A camada orgânica foi separada e o solvente foi evaporado. O resíduo obtido foi captado em metanol e, então, CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub> foi adicionado. A mistura foi agitada durante 2  
30 horas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado em um filtro de vidro (eluente: DCM/CH<sub>3</sub>OH a 90/10). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, proporcionando 0,500 g do intermediário 181.

Exemplo A39

Preparo de:



(intermediário 182)

- Uma mistura do intermediário 179 (0,016 mol) em DMF (80 ml) foi agitada e DIPEA (0,040 mol) foi adicionado, a fim de se obter a Solução (\*)
- 5 2-(3,5-Dimetóxi-4-formilfenóxi)etoximetil poliestireno (0,00528 mol, Novabiochem: 01-64-0261) previamente lavado com DCM, foi agitado em DCM (120 ml), então, tetracis (2-propanolato) de titânio (0,016 mol) foi adicionado e a mistura foi agitada. A Solução (\*) foi adicionada e a mistura resultante foi
- 10 agitada durante 2 horas. Após adição de  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (0,016 mol), a mistura de reação foi agitada durante 16 horas e foi filtrada. O resíduo no filtro foi lavado 2 vezes com DCM (100 ml)/THF (100 ml), 3 vezes, sucessivamente, com DCM (200 ml) e metanol (200 ml) e finalmente 3 vezes com DCM (200 ml). O resíduo lavado foi seco durante 16 horas a 50°C e o produto desejado
- 15 foi coletado, proporcionando 9,46 g (77%) do intermediário 182.

Exemplo A40

a) Preparo de *N*-[(2-amino-4-clorofenil)metil]-*N*-metil-1,3-dioxolano-2-metanamina, (intermediário 183)

- Uma solução de *N*-metil-1,3-dioxolano-2-metanamina (0,020 mol) e 4-cloro-2-nitro-benzaldeído (0,010 mol) em metanol (200 ml) foi hidrogenada a 50°C durante o fim de semana com Pt/C (quant. cat., EtOAc em pasta) como um catalisador na presença de solução de tiofeno (q.s., 4 % em THF). Após captação em  $\text{H}_2$  (4 equiv.), a mistura de reação foi filtrada sobre dicalite e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia RP de líquido de alto desempenho. As frações do produto foram
- 25 coletadas e o componente orgânico do eluente foi evaporado. O precipitado foi filtrado, a fim de se obter 0,7879 g (31%) do intermediário 183.

b) Preparo de acetato (éster) de 4-[[5-cloro-2-[[[1,3-dioxolan-2-

ilmetil)metilamino]metil]fenil]amino]-7-metóxi-6-quinazolinol, (intermediário 184)

Uma solução do intermediário 85 (0,00156 mol) e intermediário 183 (0,00156 mol) em acetonitrila (15 ml) foi agitada durante 3 horas a 80°C e, então, a mistura de reação foi deixada esfriar durante a noite. A mistura foi agitada durante outra hora a 80°C e, então, 3 gotas de ácido acético glacial foram adicionadas. A mistura resultante foi agitada a 80°C e novamente ácido acético glacial (1 ml) foi adicionado. Após agitação durante a noite a 80°C, a mistura foi esfriada para a RT e o precipitado obtido foi filtrado. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi seco em um forno, proporcionando o intermediário 184 (usado como tal na próxima etapa de reação).

c) Preparo de 4-[[5-cloro-2-[[[1,3-dioxolan-2-ilmetil)metilamino]metil]fenil]amino]-7-metóxi-6-quinazolinol (intermediário 185)

Uma solução do intermediário 184 (0,00156 mol) em NH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH (q.s.) foi agitada durante 1 hora em RT e, então, a mistura de reação foi filtrada, a fim de se obter o resíduo no filtro e filtrado. O filtrado foi triturado com acetonitrila e, então, o produto desejado foi coletado, proporcionando 0,1350 g do intermediário 185.

d) Preparo de 1,1-dimetiletil éster de ácido [3-[[4-[[5-cloro-2-[[[1,3-dioxolan-2-ilmetil)metilamino]metil]fenil]amino]-7-metóxi-6-quinazolinil]óxi]propil]-carbâmico, (intermediário 186)

Carbonato de cézio (0,00464 mol) foi adicionado a uma solução do intermediário 185 (0,00093 mol) em DMF (9 ml) e a mistura foi agitada durante 1 hora em RT. 1,1-dimetiletil éster de ácido (3-bromopropil)-carbâmico, (0,00093 mol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante a noite em RT, então, o solvente foi evaporado e o resíduo foi dissolvido em DCM. Essa solução foi filtrada sobre dicalite e o filtrado foi evaporado até secagem, proporcionando o intermediário 186 (usado como tal na próxima etapa de reação).

#### Exemplo A41

a) Preparo de 4-cloro-*N*-metil-2-nitro-*N*-2-propenil-benzenometanamina, (in-

intermediário 187)

Uma solução de 4-cloro-2-nitro-benzaldeído (0,010 mol) e *N*-metil-2-propen-1-amina (0,010 mol) em DCM (q.s.) foi agitada durante 15 horas em RT, então, NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0,011 mol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante 3,5 horas em RT. NaBH(OAc)<sub>3</sub> extra (0,002 mol) foi adicionado e a mistura foi filtrada sobre sílica-gel (eluente: DCM). A segunda fração foi re-purificada através de cromatografia em coluna sobre sílica-gel e combinada com a primeira fração previamente obtida e, então, o solvente foi evaporado, proporcionando 2,0689 g (86 %) do intermediário 187.

b) Preparo de 2-amino-4-cloro-*N*-metil-*N*-2-propenil-benzenometanamina, (intermediário 188)

Dihidrato de cloreto de estanho (II) (0,043 mol) foi adicionado a uma solução do intermediário 187 (0,0086 mol) em etanol (40 ml) e após agitação a mistura de reação foi aquecida durante 90 minutos a 50°C. A solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> foi adicionada, seguida por adição de DCM, então, as camadas foram separadas e a camada orgânica separada foi filtrada. A camada aquosa foi extraída 3 vezes com DCM e a camada orgânica separada foi filtrada novamente. O resíduo no filtro foi lavado 3 vezes com DCM e a camada orgânica do filtrado foi separada, então, seca, filtrada e o solvente foi evaporado, proporcionando 1,3772 g (76%) do intermediário 188.

c) Preparo de acetato (éster) de 4-[[5-cloro-2-[(metil-2-propenilamino)metil]fenil]amino]-7-metóxi-6-quinazolinol, (intermediário 189)

Intermediário 85 (0,0016 mol) foi adicionado a uma solução do intermediário 188 (0,0016 mol) em 2-propanol (20 ml), então, mistura de reação foi agitada durante 3 horas a 80°C e o produto desejado foi coletado, proporcionando o intermediário 189.

d) Preparo de 4-[[5-cloro-2-[(metil-2-propenilamino)metil]fenil]amino]-7-metóxi-6-quinazolinol, (intermediário 190)

Uma solução do intermediário 189 (0,0016 mol) em NH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH (10 ml) foi agitada durante 1 hora e, então, o solvente foi evaporado até se-

cagem, proporcionando o intermediário 190.

e) Preparo de 6-(3-butenilóxi)-*N*-[5-cloro-2-[(metil-2-propenilamino)metil]fenil]-7-metóxi-4-quinazolinamina, (intermediário 191)

Uma mistura do intermediário 190 (0,00042 mol), 4-bromo-1-buteno (0,0005 mol) e carbonato de céσιο (q.s.) em DMF (q.s.) foi agitada durante a noite em RT e, então, o solvente foi evaporado. O resíduo seco foi dissolvido em DCM e a solução obtida foi filtrada sobre dicalite, então, o produto desejado foi coletado, proporcionando o intermediário 191.

#### Exemplo A42

10 a) Preparo de 2-[2-(4-cloro-2-nitrofenil)etil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona, (intermediário 192)

Uma mistura de 4-cloro-1-(2-cloroetil)-2-nitro-benzeno (0,37 mol) e sal de potássio de 1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (0,55 mol) em DMF (1000 ml) foi reagida durante 2 horas a 90°C, então, a mistura de reação foi esfriada e entornada em água gelada. A mistura resultante foi agitada durante 30 minutos em RT e o precipitado foi filtrado. O resíduo no filtro foi dissolvido em DCM com MgSO<sub>4</sub> e após filtração o filtrado foi evaporado. Rendimento: 118 g (96%) do intermediário 192.

20 b) Preparo de 4-cloro-2-nitro-benzoetanamina, (intermediário 193)

Monohidrato de hidrazina (2,0 mol) foi, lentamente, adicionado, gota a gota, a uma mistura do intermediário 192 (0,37 mol) em metanol (1000 ml) e, então, a mistura de reação foi reagida durante 6 horas a 55°C. Após filtração, o filtrado foi evaporado e água foi adicionada ao resíduo obtido. A mistura foi extraída 3 vezes com tolueno, então, a camada orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado, proporcionando 61,5 g do intermediário 193.

25 c) Preparo de 2-amino-4-cloro-benzoetanamina, (intermediário 194)

Uma mistura do intermediário 193 (0,225 mol) em THF (500 ml) foi hidrogenada com Pt/C a 5% (5 g) como um catalisador na presença de solução de tiofeno (5 ml). Após captação em H<sub>2</sub> (3 equiv.), o catalisador foi filtrado e o filtrado foi evaporado. O resíduo obtido foi dissolvido em tolueno

e uma solução de HCl a 1N (600 ml), então, essa solução foi agitada durante 1 hora a 60°C e, após esfriamento, hidróxido de sódio foi adicionado até um pH de 9. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída 2 vezes com tolueno. As camadas orgânicas foram combinadas, secas (Mg-SO<sub>4</sub>), filtradas e o solvente foi evaporado, proporcionando 30 g do intermediário 194.

d) Preparo de 1,1-dimetiletil éster de ácido (S)-[2-[[2-(2-amino-4-clorofenil)etil]amino]-1-metil-2-oxoetil]-carbâmico, (intermediário 195)

Uma mistura de *N*-[(1,1-dimetiletóxi)carbonil]-L-alanina (0,0015 mol) e resina PL-DCC (0,0030 mol; Polymer Laboratories, Parte N° 3417) em DCM (20 ml) foi agitada durante 30 minutos em RT. A mistura de 3-óxido de (1-)-hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-benzotriazólio (0,0015 mol) em uma pequena quantidade de DMF (5 ml) foi adicionado. A mistura do intermediário 194 (0,00225 mol) em DCM (2 ml) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada durante 5 horas, então, metiliscianato poli-estireno (0,00225 mol; NovaBiochem, N° 01-64-0169) foi adicionado [e adicionalmente, bicarbonato de (poliestirilmetil)trimetilamônio (0,00450 mol; NovaBiochem, N° 01-64-0419) foi adicionado. Após 15 horas, a mistura de reação foi filtrada e o solvente foi evaporado, proporcionando o intermediário 195.

e) Preparo de 1,1-dimetiletil éster de ácido (S)-[2-[[2-[4-cloro-2-[(6-hidróxi-7-metóxi-4-quinazolinil)amino]fenil]etil]amino]-1-metil-2-oxoetil]-carbâmico, (intermediário 196)

Uma solução do intermediário 195 (0,00110 mol) e intermediário 85 (0,00100 mol) em 2-propanol (20 ml) foi agitada durante 5 horas a 50°C, então, a mistura foi esfriada e NH<sub>3</sub> a 7N em metanol (10 ml) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada durante 2 horas em RT e o solvente foi evaporado, proporcionando o intermediário 196.

f) Preparo de ácido (S)-[[4-[[2-[2-[(2-amino-1-oxopropil)amino]etil]-5-clorofenil]amino]-7-metóxi-6-quinazolinil]óxi]-acético, HCl (1:1) (intermediário 197)

Etapa I 'alquilação com cloroacetato': Uma solução do interme-

diário 196 (0,001 mol), metil éster de ácido cloro-acético (0,002 mol) e carbonato de potássio (0,003 mol) em acetonitrila seco (20 ml) foi agitada durante 3 horas a 75°C, então, água (2 ml) e DCM (10 ml) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada durante 5 minutos em RT. A mistura foi filtrada através de cartuchos Isolute HM-N, seguido por eluição com DCM e, então, o solvente foi evaporado, a fim de se obter o Resíduo (I). Etapa II 'desproteção': Uma solução de Resíduo (I) em HCl concentrado (2,5 ml), água (2,5 ml) e dioxano (5,0 ml) foi agitada durante 24 horas a 60°C e, então, o solvente foi evaporado, proporcionando o intermediário 197 isolado como um sal de ácido clorídrico (1:1).

#### Exemplo A43

a) Preparo de 1,1-dimetiletil éster de ácido [4-[[[4-cloro-2-nitrofenil]metil]amino]-4-oxobutil]-carbâmico, (intermediário 198)

*N*-(etilcarbonimidoil)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina (0,0049 mol) foi adicionado aos poucos a uma mistura de ácido 4-[[[1,1-dimetiletóxi]carbonil]amino]-butanóico (0,0049 mol), 4-cloro-2-nitrobenzenometanamina (0,0041 mol) e DIPEA (0,0049 mol) em DMF (30 ml) em RT e, então, a mistura de reação foi agitada 3 horas em RT. A mistura foi diluída com EtOAc (150 ml), lavada com uma solução aquosa de ácido cítrico a 10%, com água, com uma solução aquosa de NaHCO<sub>3</sub> e, então, com salmoura. A camada orgânica foi separada, seca, filtrada e o solvente foi evaporado, proporcionando 1,225g do intermediário 198.

b) Preparo de 1,1-dimetiletil éster de ácido [4-[[[2-amino-4-clorofenil]metil]amino]-4-oxobutil]-carbâmico, (intermediário 199)

Uma mistura do intermediário 198 (0,003 mol) em THF (25 ml) e metanol (25 ml) foi hidrogenada a 50°C com Pt/C a 5% (0,5 g) como um catalisador na presença de solução de tiofeno (0,5 ml). Após captação em H<sub>2</sub> (3 equiv.), o catalisador foi filtrado e o filtrado foi evaporado, proporcionando o intermediário 199.

c) Preparo de 1,1-dimetiletil éster de ácido [4-[[[4-cloro-2-[(6-hidróxi-7-metóxi-4-quinazolinil)amino]fenil]metil]amino]-4-oxobutil]-carbâmico, (intermediário 120)

Uma solução do intermediário 199 (0,0033 mol) e intermediário 85 (0,00275 mol) em 2-propanol (100 ml) foi agitada durante 3 horas a 50°C e, após esfriar, NH<sub>3</sub> a 7N em metanol (50 ml) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada durante 2 horas e, então, o solvente foi evaporado, proporcionando o intermediário 120.

d) Preparo de metil éster de ácido [[4-[[5-cloro-2-[[4-[[1,1-dimetiletóxi)carbonil]amino]-1-oxobutil]amino]metil]fenil]amino]-7-metóxi-6-quinazolinil]óxi]-acético, (intermediário 121)

Uma mistura do intermediário 120 (0,001 mol), carbonato de potássio (0,003 mol) e metil éster de ácido cloro-acético, (0,003 mol) em acetonitrila (10 ml) foi agitada durante 3 horas a 75°C, então, a mistura de reação foi filtrada sobre sílica-gel e o resíduo no filtro foi lavado com 2-propanona. Finalmente, o filtrado foi evaporado durante a noite sob vácuo, proporcionando o intermediário 121.

e) Preparo de ácido [[4-[[2-[[4-amino-1-oxobutil]amino]metil]-5-clorofenil]amino]-7-metóxi-6-quinazolinil]óxi]-acético (intermediário 122)

Uma solução do intermediário 121 (0,001 mol) em HCl concentrado (3 ml), THF (6 ml) e água (3 ml) foi agitada durante 24 horas a 60°C e, então, o solvente foi evaporado, proporcionando o intermediário 122.

*B. Preparo dos compostos*

#### Exemplo B1

Preparo de 4,6-etanodilideno-19*H*-pirimido[4,5-*b*][6,13,1]benzodioxazaciclo-pentadecin-8(9*H*)-ona, 10,11,12,13-tetrahidro-20-metóxi-15-metil- (composto 1)

Uma solução do intermediário 5 (0,00008 mol), N'-(etilcarbonimidóil)-N,N-dimetil-1,3-propanodiamina (0,00024 mol) e DMC (5 ml) foi agitada em RT e, então, monocloridrato de N'-(etilcarbonimidóil)-N,N-dimetil-1,3-propanodiamina, (0,00008 mol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada durante o fim de semana em RT. A reação foi completada e a mistura foi lavada 2 vezes com H<sub>2</sub>O. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia líquida de elevado desempenho sobre RP-18 (Fase Nor-

mal). As frações do produto foram coletadas, o solvente foi evaporado e o resíduo foi seco (vác.) a 65°C, proporcionando 0,009 g do composto 1.

#### Exemplo B2

Preparo de 4,6-etanodiilideno-19*H*-pirimido[4,5-

- 5 *b*][6,13,1]benzodioxazaciclo-pentadecina, 15-cloro-8,9,10,11,12,13-hexahidro-20-metóxi- (composto 2)

Uma solução do intermediário 9 (0,0024 mol) e trifenilfosfina (0,0036 mol) em THF, seco (100 ml) foi agitada em RT e, então, a solução de bis(1-metiletil)diazenodicarboxilato (0,0036 mol) em THF (10 ml) foi adicionada, gota a gota. A mistura de reação foi agitada durante 6 horas e  
10 bis(1-metiletil)diazenodicarboxilato extra (0,35 ml) em THF (10 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada durante a noite e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente: DCM/CH<sub>3</sub>OH/THF a 90/5/5). As frações do produto foram coletadas e, ainda,  
15 purificadas através de cromatografia líquida RP de alto desempenho. As frações do produto foram coletadas e concentradas. O concentrado aquoso foi filtrado, e o sólido restante lavado e seco (vác.) a 65°C, proporcionando 0,065 g do composto 2, ponto de fusão 255,5-260,2°C.

#### Exemplo B3

- 20 Preparo de 4,6-etanodiilideno-19*H*-pirimido[4,5-  
*b*][6,13,1]benzodioxazaciclo-pentadecina, 17-cloro-8,9,10,11,12,13-hexahidro-20-metóxi- (composto 3)

Uma solução do intermediário 13 (0,0012 mol) e tributilfosfina (0,0018 mol) em THF (seco) (50 ml) foi agitada sob condições de N<sub>2</sub> em RT  
25 e, então, a mistura de 1,1'-(azodicarbonil)bis-piperidina (0,0018 mol) em THF (seco) (10 ml) foi adicionada, gota a gota. A mistura de reação foi agitada durante a noite e tributilfosfina extra (0,30 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada durante outras 4 horas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia líquida RP de alto desempenho e as frações  
30 do produto foram coletadas e concentradas, o concentrado aquoso foi filtrado, e o sólido restante lavado e seco (vác.) a 65°C, proporcionando 0,040 g do composto 3, ponto de fusão 241,5-242,7°C.

Exemplo B4

Preparo de 4,6-etanodilideno-8*H*,18*H*-pirimido[4,5-*b*][6,12,1]benzodioxazacicotetradecina, 16-cloro-9,10,11,12-tetrahydro-19-metóxi- (composto 4)

- 5                    Uma solução do intermediário 17 (0,001 mol) e tributilfosfina (0,0012 mol) em THF (40 ml) foi agitada em RT sob N<sub>2</sub> e, então, a solução de 1,1'-(azodicarbonil)bis-piperidina (0,0012 mol) em THF (10 ml) foi adicionada, gota a gota. A mistura de reação foi agitada durante 4 horas e, então, um quantidade extra de tributilfosfina (1 ml) e 1,1'-(azodicarbonil)bis-
- 10 piperidina (1g) foi adicionada. A mistura resultante foi agitada durante a noite e o solvente foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia líquida RP de alto desempenho. As frações do produto foram coletadas e o solvente orgânico foi evaporado. O precipitado resultante foi filtrado, lavado e seco (vácuo) a 65°C, proporcionando 0,065 g
- 15 do composto 4, ponto de fusão 213,5-221,2°C.

Exemplo B5

Preparo de 4,6-etanodilideno-19*H*-pirimido[4,5-*b*][6,13,1]benzodioxazaciclo-pentadecina, 8,9,10,11,12,13-hexahidro-20-metóxi- (composto 5)

- 20                    Uma solução do intermediário 21 (0,0013 mol) e tributilfosfina (0,002 mol) em THF (50 ml) foi agitada em RT e, então, uma solução de 1,1'-(azodicarbonil)bis-piperidina (0,002 mol) em THF (5 ml) foi adicionada. Após adição, a mistura de reação foi agitada durante 6 horas e a reação foi terminada. O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado através de cromatografia líquida RP de alto desempenho. As frações do produto foram coletadas e o solvente orgânico foi evaporado. O concentrado aquoso foi filtrado e o sólido restante lavado e seco (vác.) a 65°C, proporcionando 0,100 g do
- 25 composto 5, ponto de fusão 243,3-251,2°C.

Exemplo B6

- 30                    Preparo de 4,6-etanodilideno-19*H*-pirimido[4,5-*b*][6,13,1]benzodioxazaciclo-pentadecina, 17-bromo-8,9,10,11,12,13-hexahidro-20-metóxi- (composto 6)

Uma solução do intermediário 25 (0,00079 mol) e tributilfosfina (0,00316 mol) em THF, seco (50 ml) foi agitada em RT sob atmosfera de N<sub>2</sub>, então, uma solução de 1,1'-(azodicarbonil)bis-piperidina (0,00316 mol) em THF, seco (10 ml) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada durante 5 12 horas em RT sob atmosfera de N<sub>2</sub>. O solvente foi evaporado, o resíduo foi agitado em DIPE e a mistura foi filtrada. O filtrado e o resíduo foram combinados e purificados através de Cromatografia líquida RP de alto desempenho. As frações do produto foram coletadas e concentradas, proporcionando 0,180 g (51 %) do composto 6, ponto de fusão 228,6-234,8°C.

#### 10 Exemplo B7

Preparo de 4,6-etanodiilideno-8*H*,20*H*-pirimido[4,5-*b*][6,14,1]benzodioxazaciclohexadecino, 18-cloro-9,10,11,12,13,14-hexahidro-21-metóxi- (composto 7)

15 Tributilfosfina (0,0017 mol) e 1,1'-(azodicarbonil)bis-piperidina (0,0017 mol) foram adicionados em RT a uma solução do intermediário 29 (0,0012 mol) em THF (80 ml) e a mistura de reação foi agitada durante 2 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi agitado em ebulição DIPE/CH<sub>3</sub>CN (20 ml/5 ml). Essa mistura foi filtrada, o sólido restante foi lavado com CH<sub>3</sub>CN e purificado através de Cromatografia líquida 20 RP de alto desempenho. As frações do produto foram coletadas e o solvente orgânico foi evaporado. O concentrado aquoso foi filtrado e o sólido restante lavado e seco (vác.) a 65°C, proporcionando 0,145 g (30%) do composto 7, ponto de fusão 240,6-243,7°C.

#### Exemplo B8

25 Preparo de 4,6-etanodiilideno-21*H*-pirimido[4,5-*b*][6,15,1]benzodioxazaciclo-heptadecino, 19-cloro-8,9,10,11,12,13,14,15-octahidro-22-metóxi- (composto 8)

30 Uma solução do intermediário 33 (0,0045 mol) em THF (200 ml) foi agitada em RT e tributilfosfina (0,0047 mol), então, 1,1'-(azodicarbonil)bis-piperidina (0,0047 mol) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada durante 4 horas e o solvente foi evaporado até 2/3 do volume inicial. A mistura foi filtrada e o resíduo lavado com uma pequena quantidade de THF. O

filtrado foi concentrado e esse resíduo foi suspenso em H<sub>2</sub>O e agitado. O precipitado resultante foi coletado através de filtração, lavado com água e tratado com 2-propanol em ebulição. A mistura foi esfriada e filtrada, o sólido restante foi lavado com 2-propanol e DIPE e seco (vác.) a 60°C, proporcionando 1,4 g (74%) do composto 8, ponto de fusão 147,7-151,1°C.

#### Exemplo B9

Preparo de 4,6-etanodiilideno-8*H*,22*H*-pirimido[4,5-*b*][6,16,1]benzodioxazaciclooctadecina, 20-cloro-9,10,11,12,13,14,15,16-octahidro-23-metóxi- (composto 9)

10 Uma solução de intermediário 37 (0,0022 mol) em THF (100 ml) foi agitada em RT e tributilfosfina (0,0023 mol), então, 1,1'-(azodicarbonil)bis-piperidina (0,0023 mol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada durante 4 horas e o solvente foi evaporado até 2/3 do volume inicial. O precipitado foi filtrado e lavado com uma pequena quantidade de THF. O filtrado foi con-  
15 centrado e o resíduo foi agitado em H<sub>2</sub>O. O precipitado resultante foi coletado através de filtração, lavado com água e tratado com 2-propanol em ebulição. A mistura foi esfriada e filtrada, então, o sólido restante foi lavado com 2-propanol e com DIPE e seco (vácuo) a 60°C, proporcionando 0,6 g (63 %) do composto 9, ponto de fusão 177,4-183,8°C.

#### Exemplo B10

a) Preparo de 8,9,10,11,12,13-hexahidro-20-metóxi-metil éster de ácido 4,6-etanodiilideno-19*H*-pirimido[4,5-*b*][6,13,1]benzodioxazaciclo-pentadecina-17-carboxílico, (composto 10)

25 Uma mistura de composto 6 (0,0005 mol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,022 g), 1,3-propanodiilbis[difenil-fosfina] (0,088 g) e acetato de potássio (0,100 g) em metanol (q.s.; seco) foi reagida sob Gás CO (30 atm) durante 16 horas a 125°C. O solvente foi evaporado. O resíduo foi captado em água e essa mistura foi extraída com DCM. A camada orgânica separada foi seca, filtrada e o solvente evaporado. O resíduo foi purificado através de HPLC sobre X-Terra  
30 (gradiente de eluição com eluente: CH<sub>3</sub>CN/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OAc). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi captado em água, alcalinizado com K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, então, extraído com DCM. A camada or-

gânica separada foi seca, filtrada e o solvente evaporado, proporcionando 0,057 g do composto 10.

- b) Preparo de ácido 4,6-etanodiilideno-19*H*-pirimido[4,5-  
 b][6,13,1]benzodioxazaciclo-pentadecina-17-carboxílico, 8,9,10,11,12,13-  
 5 hexahidro-20-metóxi- (composto 11)

Uma mistura de composto 10 (0,0002 mol) em THF (3 ml), metanol (3 ml), NaOH 1N (1 ml) e H<sub>2</sub>O (2 ml) foi agitada a 50°C durante 3 horas. O solvente foi evaporado. Água (2 ml) foi adicionada. HCl (1 N, 1 ml) foi adicionado e a mistura foi agitada como um todo. O precipitado foi filtrado,  
 10 lavado com água, então, filtrado novamente e agitado em THF, então, filtrado e seco, proporcionando 0,036 g do composto 11.

#### Exemplo B11

- Preparo de 1-[(8,9,10,11,12,13-hexahidro-20-metóxi-4,6-etano-diilideno-19*H*-  
 pirimido[4,5-*b*][6,13,1]benzodioxazaciclopentadecin-17-il)carbonil]-  
 15 pirrolidina, (composto 12)

Uma mistura de composto 6 (0,0004 mol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,011 g), 1,3-propanodiilbis[difenil-fosfina] (0,044 g) e pirrolidina (0,100 g) em THF (q.s., seco) foi reagida sob Gás CO (30 atm) durante 16 horas a 125°C. O solvente foi evaporado. O resíduo foi captado em água e essa mistura foi  
 20 extraída com DCM. A camada orgânica separada foi seca, filtrada e o solvente evaporado. O resíduo foi purificado através de HPLC sobre X-Terra (gradiente de eluição com eluente: CH<sub>3</sub>CN/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OAc). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi captado em água, alcalinizado com K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, então, extraído com DCM. A camada orgânica separada foi seco, filtrada e o solvente evaporado, proporcionando  
 25 0,051 g do composto 12.

#### Exemplo B12

- Preparo de 4,6-etanodiilideno-19*H*-pirimido[4,5-  
 b][6,13,1]benzodioxazaciclo-pentadecina-17-carbonitrila, 8,9,10,11,12,13-  
 30 hexahidro-20-metóxi- (composto 13)

Uma mistura de composto 6 (0,0002 mol), tris[μ-[(1,2-η:4,5-η)-(1*E*,4*E*)-1,5-difenil-1,4-pentadien-3-ona]]dipaládio, (0,011 g), 1,1'-

bis(difenilfosfino)-ferroceno (0,013 g), Zn (0,005 g) e  $Zn(CN)_2$  (0,045 g) em (2-oxo-1-pirrolidinil)-metila (2 ml) foi reagida no microondas durante 30 minutos a 150°C. Água (4 ml) foi adicionada e essa mistura foi extraída três vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (2 x), secas, filtradas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através HPLC em fase invertida sobre X-Terra (gradiente de eluição com eluente:  $CH_3CN/CH_3OH/NH_4OAc$ ). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi captado em água, então, alcalinizado com  $K_2CO_3$ . Essa mistura foi extraída com DCM. A camada orgânica separada foi seca, filtrada e o solvente evaporado, proporcionando 0,063 g (81%) do composto 13.

#### Exemplo B13

Preparo de 4-[(8,9,10,11,12,13-hexahidro-20-metóxi-4,6-etano-diilideno-19H-pirimido[4,5-*b*][6,13,1]benzodioxazaciclopentadecin-17-il)carbonil]-morfolina, (composto 14)

Uma mistura de composto 6 (0,0002 mol),  $Pd(OAc)_2$  (0,022 g), 1,3-propanodilbis[difenil-fosfina] (0,088 g) e morfolina (0,200 g) em THF (q.s., seco) foi reagida sob gás CO (30 atm) durante 24 horas a 125°C. O solvente foi evaporado. O resíduo foi captado em água e essa mistura foi extraída com DCM. A camada orgânica separada foi seca, filtrada e o solvente evaporado. O resíduo foi purificado através de HPLC sobre X-Terra (gradiente de eluição com eluente:  $CH_3CN/CH_3OH/NH_4OAc$ ). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi captado em água, alcalinizado com  $K_2CO_3$ , então, extraído com DCM. A camada orgânica separada foi seca, filtrada e o solvente evaporado, proporcionando 0,005 g do composto 14.

#### Exemplo B14

a)Preparo de 4,6-etanodiilideno-19H-pirimido[4,5-*b*][6,13,1]benzodioxazaciclopentadecina, 17-bromo-8,9,10,11,12,13-hexahidro-20-(fenilmetóxi)- (composto 15)

Uma solução do intermediário 47 (0,0026 mol) em THF (140 ml) foi agitada em RT, tributilfosfina (0,0035 mol) foi adicionada e, então, ADDP

(0,0035 mol). A mistura de reação foi agitada durante 6 horas e ADDP extra (0,0035 mol) e tributilfosfina (0,0035 mol) foram adicionados. A mistura resultante foi agitada durante 12 horas. O precipitado formado foi removido e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em THF (100 ml) com peneiras moleculares. ADDP extra (0,0035 mol) e tributilfosfina (0,0035 mol) foram adicionados e a mistura foi agitada durante 2 horas. O precipitado resultante foi filtrado e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi filtrado sobre sílica-gel (eluente: DCM/CH<sub>3</sub>OH a 98/2). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, proporcionando 0,600 g do composto 15.

b) Preparo de 4,6-etanodilideno-19*H*-pirimido[4,5-*b*][6,13,1]benzodioxazaciclopentadecin-20-ol, 17-bromo-8,9,10,11,12,13-hexahidro- (composto 16)

Uma solução do composto 15 (0,0006 mol) e (metil)to- benzeno (0,006 mol) em ácido trifluoroacético (6 ml) foi agitada durante 3 dias em RT e, então, o solvente foi evaporado. O resíduo foi extinto com H<sub>2</sub>O e a camada aquosa foi extraída com DCM. O precipitado entre as duas camadas foi filtrado, lavado e seco (vácuo) a 60°C, proporcionando o composto 16.

#### Exemplo B15

Preparo de 4,6-etanodilideno-19*H*-pirimido[4,5-*b*][6,13,1]benzodioxazaciclopentadecina, ácido 17-bromo-8,9,10,11,12,13-hexahidro-20-[3-(4-morfolinil)propóxi]-acético (composto 17).

Uma mistura de composto 16 (0,000065 mol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,00013 mol) em DMA (2 ml) foi agitada a 60°C durante 30 minutos, então, 4-(3-cloropropil)-morfolina (0,000065 mol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante 1 dia a 60°C. 4-(3-cloropropil)-morfolina extra (0,000065 mol) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 1 dia. Após, o material de iniciação foi consumido, a mistura foi purificada através de cromatografia líquida RP de alto desempenho. As frações do produto foram coletadas e o solvente orgânico foi evaporado. O concentrado aquoso foi extraído com DCM/CH<sub>3</sub>OH (98/2) e a camada orgânica foi seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada, então, o solvente foi evaporado, proporcionando 0,004 g do composto 17.

Exemplo B16

a) Preparo de 4,6-etanodilideno-19*H*-pirimido[4,5-  
b][6,13,1]benzodioxazaciclopentadecina, 17-bromo-8,9,10,11,12,13-  
hexahidro- (composto 18)

5                    Uma solução do intermediário 49 (0,0012 mol) em THF (50 ml)  
foi agitada em RT sob N<sub>2</sub> e tributilfosfina (0,0017 mol) foi adicionada, então,  
1,1'-(azodicarbonil)bis-piperidina (0,0017 mol) foi adicionada e a mistura de  
reação foi agitada durante 1 hora. O solvente foi evaporado até 1/3 do volu-  
me inicial e o precipitado formado foi filtrado, então, lavado. O filtrado foi e-  
10                    vaporado e o resíduo foi esfriado com H<sub>2</sub>O. A mistura foi acidificada com HCl  
(1N) e extraída com DCM/CH<sub>3</sub>OH (99/1). A camada orgânica foi seca (Mg-  
SO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de  
cromatografia flash em coluna (eluente: DCM/CH<sub>3</sub>OH a 99/1). As frações do  
produto foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi agitado  
15                    em 2-propanol em ebulição, então, o precipitado resultante foi filtrado, lavado  
com 2-propanol e com DIPE e seco (vácuo) a 60°C, proporcionando 0,111 g  
do composto 18.

Exemplo B17

a) Preparo de 17-bromo-9,10,11,12,14,19-hexahidro-20-metóxi-1,1-dimetiletil  
20                    éster de ácido 4,6-etanodilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,12]benzoxadiazaciclo-  
pentadecina-13(8*H*)-carboxílico (composto 19)

                      Uma solução do intermediário 55 (0,0021 mol) em THF (seco)  
(120 ml) foi agitada em RT e tributilfosfina (0,0032 mol) foi adicionada, então,  
1,1'-(azodicarbonil)bis-piperidina, (0,0032 mol) foi adicionada e a mistura de  
25                    reação foi agitada durante 3 horas. O solvente foi evaporado até 1/3 do vo-  
lume inicial. O precipitado resultante foi filtrado e lavado. O filtrado foi evapo-  
rado e usado como tal na próxima etapa de reação. Uma parte do resíduo  
(0,200 g) foi purificada através de cromatografia líquida RP de alto desem-  
penho. As frações do produto foram coletadas e o solvente orgânico foi eva-  
30                    porado. O concentrado aquoso foi extraído com DCM e a camada orgânica  
foi seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada, então, o solvente foi evaporado, proporcionando  
0,005 g do composto 19.

b) Preparo de 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,12]benzoxadiazaciclopentadecina, 17-bromo-8,9,10,11,12,13,14,19-octahidro-20-metóxi- (composto 20)

5 Uma solução do composto 19 (0,00092 mol) em mono(trifluoroacetato) (20 ml) foi agitada durante 1 hora em RT, então, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e co-evaporado com tolueno. O resíduo foi agitado em 2-propanol em ebulição, então, o precipitado resultante foi filtrado, lavado e seco. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi purificado através de cromatografia líquida RP de alto desempenho. As frações do produto foram coletadas e o solvente orgânico foi evaporado. O concentrado aquoso foi filtrado, lavado e seco (vác.) a 70°C, proporcionando 0,040 g (5 %)

10 do composto 20.

#### Exemplo B18

a) Preparo de 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1]benzoxaazaciclopentadecina, 17-bromo-8,9,10,11,12,13,14,19-octahidro-20-metóxi- (composto 21)

15

Uma solução do intermediário 60 (0,0011 mol) em THF seco (50 ml) foi agitada para em RT e tributilfosfina (0,0016 mol) foi adicionada, então, 1,1'-(azodicarbonil)bis-piperidina (0,0016 mol) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada durante 4 horas. O solvente foi evaporado até 1/3 do volume inicial. O precipitado resultante foi filtrado e lavado. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi purificado através de cromatografia líquida RP de alto desempenho. As frações do produto foram coletadas e o solvente orgânico foi evaporado. O concentrado aquoso foi filtrado, lavado com H<sub>2</sub>O e seco (vác.) a 65°C, proporcionando 0,037g (7,5 %) do composto 21.

20

25

#### Exemplo B19

a) Preparo de 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-*b*][6,1,12]benzoxadiazaciclopentadecina, 17-bromo-8,9,10,11,12,13,14,19-octahidro-20-metóxi-13-metil- (composto 22)

30 Uma solução do intermediário 65 (0,0011 mol) em THF (50 ml) foi agitada em RT e tributilfosfina (0,0016 mol) foi adicionada, então, 1,1'-(azodicarbonil)bis-piperidina (0,0016 mol) foi adicionada e a mistura de rea-

ção foi agitada durante 2 horas. O solvente foi evaporado até 1/3 do volume inicial. O precipitado resultante foi filtrado e lavado. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi purificado através de cromatografia líquida RP de alto desempenho. As frações do produto foram coletadas e o solvente orgânico foi evaporado. O concentrado aquoso foi extraído 2 vezes com DCM e a camada orgânica foi seca (MgSO<sub>4</sub>), então, filtrada. O solvente foi evaporado e o resíduo foi seco (vác.) a 50°C, proporcionando 0,004 g (0,8 %) do composto 22.

#### Exemplo B20

Preparo de 4,6-etanodiilideno-13*H*-pirimido[4,5-  
10 *b*][6,11,1]benzodioxazaciclo-pentadecina, 17-cloro-8,9,10,11,14,19-  
hexahidro-20-metóxi- (composto 23)

Uma mistura do intermediário 70 (0,0007 mol) em THF (50 ml) foi agitada até completa dissolução e tributilfosfina (0,0014 mol) foi adicionada, então, a mistura foi agitada e ADDP (0,0014 mol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em RT e, então, ADDP extra (q.s.) e tributilfosfina (q.s.) foram adicionados. A mistura resultante foi agitada a 60°C durante 10 horas e novamente ADDP (q.s.) e tributilfosfina (q.s.) extras foram adicionados. A mistura foi agitada a 100°C durante 16 horas. O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado através de HPLC. As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, proporcionando 0,017 g do composto 23.

#### Exemplo B21

Preparo de 4,6-etanodiilideno-23*H*-pirimido[4,5-*b*][6,15,1,16]benzodioxadiazaciclono-nadecina, 21-cloro-8,9,10,11,12,13,14,15-octahidro-24-  
25 metóxi- (composto 24)

Uma solução do intermediário 75 (0,000355 mol) e tributilfosfina (0,000356 mol) em THF (20 ml) e DMF p.a. seco sobre peneiras moleculares (5 ml) foi tratado com ADDP (0,000353 mol) e a mistura de reação foi agitada em RT, então, ADDP extra (q.s.) e tributilfosfina (q.s.) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada em RT. O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado através de HPLC. As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, proporcionando 0,0274 g (17%) do composto 24,

ponto de fusão 127,2-132,2°C.

Exemplo B22

Preparo de 22*H*-4,6-etanodilideno-21,17-metenopirimido[5,4-  
d][1,12,6]dioxazacicloecosina, 8,9,10,11,12,13,14,15-octahidro-24-metóxi-

5 (composto 25)

Uma solução do intermediário 79 (0,0012 mol) em THF (75 ml) foi agitada em RT e, então, ADDP (0,0018 mol) e tributilfosfina (0,0018 mol) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada durante 3 horas e ADDP extra (0,0018 mol) e tributilfosfina (0,0018 mol) foram adicionados. A mistura  
10 resultante foi agitada durante 2 horas e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi agitado em 2-propanol e filtrado, então, o filtrado foi evaporado e o resíduo foi purificado através de HPLC. As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, proporcionando 0,0027 g (72%) do composto 25.

15 Exemplo B23

a) Preparo de 4,6-etenopirimido[4,5-*b*][6,1,10]benzoxadiazaclopentadecin-12(13*H*)-ona, 17-cloro-8,9,10,11,14,19-hexahidro-20-metóxi- (composto 26)

ADDP (0,00034 mol) foi adicionado a uma solução do intermediário 84 (0,00023 mol) e tributilfosfina (0,00042 mol) em THF (20 ml) e DMF  
20 (20 ml) em RT e a mistura de reação foi agitada em RT durante 1 hora. ADDP e tributilfosfina extras foram adicionados em RT e, então, a mistura resultante foi agitada durante 1 hora em RT. O solvente foi evaporado e novamente ADDP e tributilfosfina extras foram adicionados. A mistura foi aquecida para 100°C e agitada durante 18 horas a 100°C, então, o solvente foi  
25 evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado através de HPLC. As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, proporcionando 0,0094 g (10%) do composto 26.

b) Preparo de 4,6-etanodilidenopirimido[4,5-  
*b*][6,1,12]benzoxadiazaclopentadecin-14(19*H*)-ona, 17-cloro-  
30 8,9,10,11,12,13-hexahidro-20-metóxi- (composto 27)

O Composto 27 é feito de uma forma similar ao composto 26.

Exemplo B24

Preparo de 4,6-etanodiilideno-19*H*-pirimido[4,5-  
b][6,13,1]benzodioxazaciclopentadecina, 17-bromo-8,9,10,11,12,13-  
hexahidro-20-(2-metóxi-2-tóxi)- (composto 28)

5 Uma mistura de composto 16 (0,00023 mol), 1-bromo-2-metóxi-  
etano (0,0046 mol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,00046 mol) em DMA (10 ml) foi agitada du-  
rante 18 horas a 60°C e, então, a mistura de reação foi esfriada com água  
gelada. O precipitado foi filtrado, lavado e agitado em 2-propanol em ebuli-  
ção. O precipitado resultante foi filtrado, lavado e seco (vácuo) a 53°C, pro-  
porcionando 0,030 g (74%) do composto 28.

10 Exemplo B25

a) Preparo de 17-cloro-16-flúor-9,10,11,12,14,19-hexahidro-20-metóxi-1,1-  
dimetiletil éster de ácido 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-  
b][6,1,12]benzoxadiazaciclopentadecina-13(8*H*)-carboxílico, (composto 29)

15 Tributilfosfina (0,00044 mol) foi adicionada a uma solução do  
intermediário 93 (0,00022 mol) e ADDP (0,00044 mol) em THF (30 ml) e,  
então, ADDP (0,00044 mol) e tributilfosfina (0,00044 mol) extras foram adi-  
cionados. A mistura de reação foi agitada durante o fim de semana e o sol-  
vente foi evaporado. CH<sub>3</sub>OH (5 ml) foi adicionado e a mistura resultante foi  
agitada, então, filtrada e o filtrado evaporado. O resíduo foi purificado atra-  
20 vés de HPLC em fase invertida. As frações do produto foram coletadas e o  
solvente foi evaporado, proporcionando 0,04 g (35,2%) do composto 29.

b) Preparo de 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-  
b][6,1,12]benzoxadiazaciclopentadecina, 17-cloro-16-flúor-  
8,9,10,11,12,13,14,19-octahidro-20-metóxi- (composto 30)

25 Uma solução do composto 29 (0,000077 mol) em CH<sub>3</sub>OH (5 ml)  
foi tratada com HCl/2-propanol (6N) (1 ml) e, então, a mistura de reação foi  
agitada durante a noite em RT. O solvente foi evaporado e o resíduo foi dilu-  
ído com DCM/NaHCO<sub>3</sub>. Após agitação da mistura durante 1 hora, a camada  
orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado,  
30 proporcionando 0,0089 g (27,7%) do composto 30, ponto de fusão 265,9-  
261,3°C.

Exemplo B26

a) Preparo de 17-cloro-8,9,10,11,14,19-hexahidro-20-metóxi- 1,1-dimetiletil éster de ácido 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-  
b][6,1,11]benzoxadiazaclopentadecina-12(13*H*)-carboxílico, (composto 31)

Uma solução do intermediário 99 (0,00025 mol), ADDP  
5 (0,000375 mol) e tributilfosfina (0,000375 mol) em THF (20 ml) foi agitada durante 4 horas em RT e, então, o solvente foi evaporado até 1/3 do volume inicial. O precipitado resultante foi filtrado e lavado, então, o filtrado foi evaporado e o resíduo foi purificado através de HPLC em fase invertida. As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, proporcionando  
10 0,02 g do composto 31.

b) Preparo de 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-  
b][6,1,11]benzoxadiazaclopentadecina, 17-cloro-8,9,10,11,12,13,14,19-  
octahidro-20-metóxi- (composto 32)

Uma solução do composto 31 (0,00004 mol) em TFA (5 ml) foi  
15 agitada durante 4 horas em RT e, então, o solvente foi removido sob N<sub>2</sub> a 40°C. O resíduo foi purificado através de HPLC. As frações do produto foram coletadas e o solvente evaporado, proporcionando 0,0037g (69%) do composto 32.

#### Exemplo B27

20 Preparo de 4,6-eteno-19*H*-pirimido[5,4-  
k][1,8,5,13]benzodioxadiazaclopentadecino, 17-cloro-8,9,10,11,12,13-  
hexahidro-20-metóxi-10-[2-(4-morfolinil)etil]- (composto 33)

ADDP (0,00068 mol) e tributilfosfina (0,00085 mol) foram adicionados a uma solução do intermediário 105 (0,00047 mol) em THF (30 ml)  
25 em RT e, então, a mistura de reação foi agitada durante 2 horas em RT. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente: DCM/(CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>) a 99/1 a 80/20). A fração puras foram coletadas e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo (0,032 g) foi, então,  
30 purificado através de HPLC. As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, proporcionando 0,0055 g do composto 33.

#### Exemplo B28

a) Preparo de 4,6-etanodiilideno-19*H*-pirimido[4,5-  
b][6,13,1]benzodioxazaciclopentadecina, 8,9,10,11,12,13-hexahidro-20-  
metóxi-17-fenil- (composto 34)

Uma mistura do intermediário 88 (0,0001 mol), iodo- benzeno  
5 (0,0002 mol), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (quant. cat., 5  
%), carbonato de sódio a 2M em água (0,0003 mol) em DMSO (2 ml) foi agi-  
tada a 80°C durante 3 horas, então, a mistura de reação foi entornada em  
água gelada e a camada aquosa foi extraída com DCM. A camada orgânica  
foi separada, seca, filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida.  
10 O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna sobre sílica-gel  
(eluente: DCM/CH<sub>3</sub>OH a 98/2). As frações do produto foram coletadas e o  
solvente foi evaporado, proporcionando 0,016 g (36%) do composto 34.

b) Preparo de benzonitrila, 3-(8,9,10,11,12,13-hexahidro-20-metóxi-4,6-  
etanodiilideno-19*H*-pirimido[4,5-*b*][6,13,1]benzodioxazaciclopentadecin-17-  
15 il)- (composto 35)

O Composto 35 é feito da mesma forma que o composto 34.

#### Exemplo B29

Preparo de 4,6-etanodiilideno-8*H*-pirimido[4,5-  
b][6,1,13]benzoxadiazaciclohexadecin-15(20*H*)-ona, 18-cloro-  
20 9,10,11,12,13,14-hexahidro-21-metóxi- (composto 36)

ADDP (0,0016 mol) foi adicionado a uma mistura do intermediário  
110 (0,0011 mol) e tributilfosfina (0,0020 mol) em THF (50 ml) e a mistura  
de reação foi agitada durante 1 hora em RT. O solvente foi evaporado sob  
pressão reduzida, então, o resíduo foi agitado e submetido a refluxo em me-  
25 tanol (80 ml) durante 1 hora. O precipitado resultante foi filtrado e dissolvido  
em DMF (50 ml). A solução foi concentrada novamente sob pressão reduzi-  
da e o resíduo foi agitado em metanol. Finalmente, o precipitado resultante  
foi filtrado e seco, proporcionando 0,242 g (52%) do composto 36.

#### Exemplo B30

30 Preparo de 4,6-etanodiilideno-19*H*-pirimido[4,5-  
b][6,13,1]benzodioxazaciclopentadecina, 16-cloro-8,9,10,11,12,13-  
hexahidro-20-metóxi- (composto 37)

Uma solução do intermediário 87 (0,00007 mol) em THF (3 ml) foi agitada para em RT e, então, ADDP (0,0001 mol) e tributilfosfina (0,0001 mol) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada durante 18 horas e ADDP (0,0001 mol) e tributilfosfina (0,0001 mol) extras foram adicionados. A  
5 mistura resultante foi agitada durante 18 horas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de HPLC e as frações do produto foram coletadas, então, o solvente foi evaporado e o resíduo foi seco (vácuo) a 50°C, proporcionando 0,002 g do composto 37.

#### Exemplo B31

- 10 Preparo de 4,6-etanodiilideno-8H,14H-pirimido[4,5-b][6,12,1]benzodioxazaciclohexadecina, 18-cloro-9,10,11,12,15,20-hexahidro-21-metóxi- (composto 38)

Uma mistura do intermediário 172 (0,0046 mol) em THF (400 ml) foi agitada em RT, então, tributilfosfina (0,0092 mol) foi adicionada, seguido  
15 por ADDP (0,0092 mol) e a mistura de reação foi agitada durante 2 horas. O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado através de cromatografia líquida RP de alto desempenho (Hipersil) (eluente: (NH<sub>4</sub>OAc a 0,5% em água)/CH<sub>3</sub>CN a 90/10). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo obtido foi captado em água e, então, a mistura foi alcalinizada com K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e extraída com DCM. A camada orgânica foi separada, seca, filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (1,1 g) agitado em  
20 DIPE e o precipitado foi filtrado e, então, seco, proporcionando 0,976 g do composto 38.

O Composto 39 é feito da mesma maneira que o composto 38.

- 25 4,6-etanodiilideno-14H-pirimido[4,5-b][6,9,12,1]benzotrioxazaciclohexadecino, 18-cloro-8,9,11,12,15,20-hexahidro-21-metóxi- (composto 39)

#### Exemplo B32

- Preparo de 4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-  
30 b][6,1,11]benzoxadiazaciclohexadecin-11(12H)-ona, 18-cloro-9,10,13,14,15,20-hexahidro-21-metóxi- (composto 40)

Uma mistura do intermediário 177 (0,00045 mol), PyBOP

(0,00135 mol) e trietilamina (0,00135 mol) foi reagida durante 3 horas a 60°C e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia líquida RP de alto desempenho, então, as frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, proporcionando 0,008 g do composto 40.

5 Exemplo B33

a) Preparo de 19-cloro-8,9,12,13,14,15,16,21-octahidro-22-metóxi-12-oxo-, 1,1-dimetiletil éster de ácido 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-  
b][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecina-10(11*H*)-carboxílico, (composto 41)

10 THF p.a. (150 ml) e tributilfosfina (0,003 mol) foram agitados sob N<sub>2</sub> a 50°C e ADDP (0,003 mol) foi adicionado, então, a mistura do intermediário 181 (0,0009 mol) em THF p.a. (15 ml) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada durante 2 horas a 60°C. Tributil-fosfina (0,003 mol) e ADDP (0,003 mol) extras foram adicionados e a mistura resultante foi agitada durante 2 horas a 60°C. Finalmente, o solvente foi evaporado, proporcionando (usado como tal na próxima etapa de reação) o composto 41.

b) Preparo de 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-  
b][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecin-12(13*H*)-ona, 19-cloro-8,9,10,11,14,15,16,21-octahidro-22-metóxi- (composto 42)

20 Uma mistura de composto 41 (resíduo) em metanol (50 ml) e 2-propanol/HCl (5 ml) foi agitada durante 72 horas em RT e, então, o solvente foi evaporado. O resíduo foi captado em água e lavado 3 vezes com DCM. A camada aquosa foi alcalinizada com K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e extraída com DCM. A mistura bruta foi, então, purificada em um filtro de vidro (eluente: DCM(CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>) a 90/10). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, proporcionando 0,322 g do composto 42.

25 c) Preparo de 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-  
b][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecin-12(13*H*)-ona, 19-cloro-8,9,10,11,14,15,16,21-octahidro-10-[[2-hidroxietil]metilamino]acetil]-22-  
30 metóxi- (composto 43)

Composto 42 (0,000045 mol), DMA (2 ml) e DIPEA (0,00013 mol) foram agitados e cloreto de bromo-acetila (0,00011 mol) foi adicionado,

gota a gota, então, 2-(metilamino)-etanol (0,00044 mol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante 16 horas a 60°C, proporcionando 0,013 g do composto 43.

Os seguintes compostos foram, conseqüentemente, feitos:

| Composto N° | Nome  |
|-------------|---|
| 44          | 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecin-12(13H)-ona, 19-cloro-8,9,10,11,14,15,16,21-octahidro-10-[[[2-hidrôxi-(hidroximetil)etil]amino]acetil]-22-metóxi- |
| 45          | 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecin-12(13H)-ona, 19-cloro-8,9,10,11,14,15,16,21-octahidro-10-[[2-(hidroximetil)-4-morfolinil]acetil]-22-metóxi-       |
| 46          | 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecin-12(13H)-ona, 19-cloro-8,9,10,11,14,15,16,21-octahidro-22-metóxi-10-[[[2-(4-piridinil)etil]amino]acetil]-          |
| 47          | 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecin-12(13H)-ona, 19-cloro-10-[[[2-(dimetilamino)etil]metilamino]acetil]-8,9,10,11,14,15,16,21-octahidro-22-metóxi-    |
| 48          | 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecin-12(13H)-ona, 19-cloro-8,9,10,11,14,15,16,21-octahidro-22-metóxi-10-[[[2-metóxi)etil]amino]acetil]-                |
| 49          | 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecin-12(13H)-ona, 19-cloro-8,9,10,11,14,15,16,21-octahidro-22-metóxi-10-[[[3-metoxipropil]amino]acetil]-               |
| 50          | 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecin-12(13H)-ona, 19-cloro-8,9,10,11,14,15,16,21-octahidro-22-metóxi-10-(4-morfolinilacetil)-                          |
| 51          | 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecin-12(13H)-ona, 19-cloro-8,9,10,11,14,15,16,21-octahidro-22-metóxi-10-[(4-metil-1-piperazinil)acetil]-               |

Exemplo B34

Preparo de 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecin-12(13H)-ona, 19-cloro-8,9,10,11,14,15,16,21-octahidro-22-metóxi-10-metil- (composto 52)

## 5 Procedimento de Reação em 4-etapas

Etapa (I): intermediário 182 (0,0002 mol), DIPEA (0,0008 mol) e DCM (7 ml) foram agitados e cloreto de bromo-acetila (0,0008 mol) foi adicionado, então, a mistura de reação foi agitada durante 3 horas e lavada 3 vezes com DCM, a fim de se obter a Resina (I).

10 Etapa (II): Resina (I), 2-(metilamino) etanol (0,0020 mol) e 1-metil-2-pirrolidinona (6 ml) foram agitados durante 6 horas a 60°C, então, a mistura de reação foi lavada [3 vezes com DMF e 3 vezes com DCM] 2 vezes, a fim de se obter a Resina 4 (II).

15 Etapa (III): Resina (II), trifetil-fosfina (0,0020 mol), ADDP (0,0020 mol) e 1-metil-2-pirrolidinona (8 ml) foram agitados durante 6 horas a 60°C, então, a mistura de reação foi lavada 3 vezes com DMF e 3 vezes com DCM, a fim de se obter a Resina (III).

20 Etapa (IV): Resina (III) e DCM/TFA/triisopropil-silano (7 ml) foram agitados durante 16 horas e filtrados, então, o resíduo do filtro foi lavado e o solvente foi evaporado. O resíduo obtido foi purificado através de cromatografia líquida RP de alto desempenho. As frações do produto desejadas foram coletadas e o solvente foi evaporado, proporcionando 0,001 g do composto 52.

25 Os seguintes compostos são feitos da mesma forma que o composto 52:

| Composto Nº | Nome  |
|-------------|---|
| 53          | 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecin-12(13H)-ona, 19-cloro-10-etil-8,9,10,11,14,15,16,21-octahidro-22-metóxi-                  |
| 54          | 1,22-etanodiilideno-5H,17H-pirimido[4,5-b]pirrolo[2,1-h][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecin-14(15H)-ona, 7-cloro-10,11,12,13,18,19,19a,20-octahidro-24-metóxi- |

| Composto Nº | Nome  |
|-------------|---|
| 55          | 4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-b][6,1,10,13]benzoxatriazaciclooctadecin-13(14H)-ona, 20-cloro-9,10,11,12,15,16,17,22-octahidro-23-metóxi-               |
| 56          | 14H-4,6-etanodiilideno-9,13-metano-8H-pirimido[4,5-b][6,1,12,15]benzoxatriazacicloeicosin-15(16H)-ona, 22-cloro-9,10,11,12,17,18,19,24-octahidro-26-metóxi- |
| 57          | 13H-4,6-etanodiilideno-9,12-etanopirimido[4,5-b][6,1,11,14]benzoxatriazaciclononadecin-14(15H)-ona, 21-cloro-8,9,10,11,16,17,18,23-octahidro-26-metóxi-     |
| 58          | 14H-4,6-etanodiilideno-10,13-etano-8H-pirimido[4,5-b][6,1,12,15]benzoxatriazacicloeicosin-15(16H)-ona, 22-cloro-9,10,11,12,17,18,19,24-octahidro-27-metóxi- |

**Exemplo B35**

Preparo de 17-bromo-9,10,11,12,14,19-hexahidro-20-metóxi, fenilmetil éster de ácido 4,6-etenopirimido[4,5-b][6,1,12]benzoxadiazaciclopentadecina-13(8H)-carboxílico, (composto 59)

- 5 Uma mistura do intermediário 114 (0,005 mol) e  $K_2CO_3$  (0,025 mol) em DMA (25 ml) e água (25 ml) foi agitada sob condições de microondas durante 30 minutos a 150°C e, então, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi agitado em EtOAc e o precipitado foi filtrado. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna (eluente: DCM/CH<sub>3</sub>OH a 98/2 a 10 96/4). As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo obtido (1,1 g -38 %) foi cristalizado a partir de CH<sub>3</sub>CN. O precipitado resultante foi filtrado e seco. Uma parte dessa fração foi adicionalmente seca, proporcionando composto 59.

**15 Exemplo B36**

Preparo de 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,10,13]benzoxatriazacicloheptadecina-12,15-diona, 19-cloro-8,9,10,11,13,14,16,21-octahidro-22-metóxi- (composto 60)

- 20 Uma mistura do intermediário 121 (0,00308 mol) em DMF (300 ml) foi, gota a gota, adicionada durante a noite a uma mistura de PyBOP

(0,00616 mol) e DIPEA (0,0154 mol) em DMF (300 ml), então, PyBOP extra (0,00616 mol) e DIPEA (0,0154 mol) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada durante o fim de semana. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em uma solução de metanol a 10 %  
5 metanol em DCM e foi, então, lavado com água. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia líquida RP de alto desempenho. As frações do produto puro foram coletadas e, então, concentradas até que precipitação ocorra, proporcionando o composto 60.

10 Exemplo B37

Preparo de 4,6-etenopirimido[4,5-b][6,1,12]benzoxadiazaciclopentadecina, 17-bromo-16-flúor-8,9,10,11,12,13,14,19-octahidro-20-metóxi- (composto 61)  
TFA (2 ml) foi adicionado a uma mistura do intermediário 127 (0,00055 mol) em DCM (10 ml), então, a mistura de reação foi agitada durante 3 horas em RT e neutralizada com uma solução de NaOH. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna (eluente gradiente: DCM/CH<sub>3</sub>OH). As frações do produto puro foram coletadas e o solvente foi evaporado, proporcionando 0,042 g do composto 61.

20 Exemplo B38

Preparo de 4,6-etanodilideno-8H-pirimido[4,5-b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclohexadecina-11,14-diona, 18-cloro-9,10,12,13,15,20-hexahidro-21-metóxi-10-[2-(4-morfolinil)etil]- (composto 62)  
HBTU (0,00195 mol) foi adicionado a uma solução agitada do intermediário 130 (0,00069 mol) e DIPEA (0,00324 mol) em DMA (250 ml)  
25 em RT, então, a mistura de reação foi agitada durante 3 horas e o solvente foi co-evaporado com tolueno sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado através de cromatografia líquida RP de alto desempenho (eluente 1: NH<sub>4</sub>OAc; eluente 2: NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>). As frações do produto puro foram coletadas e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo obtido  
30 (0,030 g) foi cristalizado a partir de 2-propanol, então, o precipitado resultante foi filtrado e seco (vác.), proporcionando 0,0165 g do composto 62.

O composto 63 a seguir foi feito da mesma forma:

4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclohexadecina-11,14-diona, 18-cloro-9,10,12,13,15,20-hexahidro-21-metóxi-10-(2-metóxi-etil)- (composto 63).

5 Exemplo B39

Preparo de 4-flúor-N-(8,9,10,11,12,13-hexahidro-20-metóxi-4,6-etanodiilideno-19H-pirimido[4,5-b][6,13,1]benzodioxazaciclopentadecina-16-il)-benzamida (composto 64)

Uma solução do intermediário 136 (0,0002 mol) em THF (20 ml) foi agitada em RT e, então, ADDP (0,0003 mol) e tributil-fosfina (0,0003 mol) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada durante 6 horas em RT e, então, ADDP (0,0003 mol) e tributil-fosfina (0,0003 mol) extras foram adicionados. A mistura resultante foi agitada durante 1 hora e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi agitado em metanol e filtrado. O resíduo do filtro foi agitado em 2-propanol em ebulição, então, o precipitado resultante foi filtrado e agitado em uma mistura de CH<sub>3</sub>OH/HCl(1N)/H<sub>2</sub>O. Após filtração, o resíduo do filtro foi agitado em uma solução de CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub> e o precipitado resultante foi filtrado e seco (vác.) a 60°C, proporcionando 0,015 g do composto 64.

20 Exemplo B40

Preparo de 4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclohexadecina-11,14-diona, 18-cloro-9,10,12,13,15,20-hexahidro-21-metóxi-12,12-dimetil- (composto 65)

Uma solução de PyBOP (0,0013 mol) e DIPEA (0,0065 mol) em DMA (70 ml) foi agitada em RT e, então, a solução do intermediário 143 (0,0013 mol) em DMA (70 ml) foi adicionada, gota a gota. A mistura de reação foi agitada durante 18 horas em RT e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DCM e foi lavado 2 vezes com uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e 2 vezes com água. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo seco foi agitado em 2-propanol em ebulição, então, o precipitado formado foi filtrado, lavado e seco (vácuo) a 60°C, proporcionando 0,133 g do composto

65, ponto de fusão 285°C.

Os seguintes compostos foram feitos de acordo com a síntese do composto 65:

| Composto Nº | Nome  |
|-------------|---|
| 66          | 4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclohexadecina-11,14-diona, 18-cloro-9,10,12,13,15,20-hexahidro-21-metóxi-12-(1-metiletil)-<br>ponto de fusão: 335°C |
| 67          | 4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclohexadecina-11,14-diona, 18-cloro-9,10,12,13,15,20-hexahidro-21-metóxi-12-(2-metilpropil)-                        |
| 68          | 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,10,13]benzoxatriazacicloheptadecina-12,15-diona, 19-cloro-8,9,10,11,13,14,16,21-octahidro-22-metóxi-13-(2-metilpropil)-                     |
| 69          | 4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclohexadecina-11,14-diona, 18-cloro-9,10,12,13,15,20-hexahidro-21-metóxi-<br>ponto de fusão: 292°C                  |

##### 5 Exemplo B41

Preparo de 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,10,14]benzoxatriazacicloheptadecina-12(13H)-ona, 19-cloro-8,9,10,11,14,15,16,21-octahidro-22-metóxi- (composto 70)

DIPEA (0,00930 mol) foi adicionado a uma solução do intermediário 149 (0,00155 mol) em DMF seco (10 ml) e a mistura foi agitada durante 15 minutos, então, essa solução foi transferida, através de uma cânula, lentamente, para uma solução de HBTU (0,00465 mol) em DMF (40 ml) e a mistura de reação foi agitada durante 30 minutos. O solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia líquida RP de alto desempenho. As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, proporcionando 0,258 g do composto 70, ponto de fusão 236,4-237,3°C.

Os seguintes compostos foram feitos da mesma forma:

| Composto N° | Nome  |
|-------------|---|
| 71          | 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b]pirrolo[2,1-k][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-11(8H)-ona, 19-cloro-9,10,11a,12,13,14,16,21-octahidro-22-metóxi-ponto de fusão 261,2-265,0°C           |
| 72          | 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-11(8H)-ona, 17-cloro-9,10,12,13,14,19-hexahidro-20-metóxi-13-metil-ponto de fusão 288,5-290,5°C                       |
| 73          | 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-11(8H)-ona, 17-cloro-9,10,12,13,14,19-hexahidro-20-metóxi-ponto de fusão: 294,2-295,2°C                               |
| 74          | 4,6-etanodiilideno-12H-pirimido[4,5-b][6,1,10,13]benzoxatriazaciclohexadecin-12-ona, 18-cloro-8,9,10,11,13,14,15,20-octahidro-21-metóxi-14-metil-ponto de fusão: 240,0-240,3°C                |
| 75          | 4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-b][6,1,9,13]benzoxatriazaciclohexadecin-11(12H)-ona, 18-cloro-9,10,13,14,15,20-hexahidro-21-metóxi-ponto de fusão: 254,4-256,5°C                           |
| 76          | 4,6-eteno-8H-pirimido[4,5-b]pirrolo[2,1-l][6,1,10,13]benzoxatriazaciclohexadecina-12,15(14H)-diona, 20-cloro-9,10,11,12a,13,17,22-heptahidro-23-metóxi-ponto de fusão: 350,5-352,5°C          |
| 77          | 4,6-etanodiilideno-12H-pirimido[4,5-b]pirrolo[2,1-l][6,1,10,13]benzoxatriazaciclohexadecin-12-ona, 20-cloro-8,9,10,11,12a,13,14,15,17,22-decahidro-23-metóxi-ponto de fusão: 129,8-132,8°C    |
| 78          | 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b]pirrolo[2,1-k][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-11(8H)-ona, 19-cloro-18-flúor-9,10,11a,12,13,14,16,21-octahidro-22-metóxi-ponto de fusão: 261,4-264,0°C |
| 79          | 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-11(8H)-ona, 17-   |

| Composto Nº | Nome   |
|-------------|--|
|             | cloro-16-flúor-9,10,12,13,14,19-hexahidro-20-metóxi-13-metil- ponto de fusão: 306,3-307,4°C  |
| 80          | 4,6-etanodiilideno-12H-pirimido[4,5-b][6,1,10,13]benzoxatriazaciclohexadecin-12-ona, 18-cloro-17-flúor-8,9,10,11,13,14,15,20-octahidro-21-metóxi-14-metil- ponto de fusão 260,4-261,1°C          |
| 81          | 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-11(8H)-ona, 17-cloro-16-flúor-9,10,12,13,14,19-hexahidro-20-metóxi- ponto de fusão 304,2-304,4°C                         |
| 82          | 4,6-etanodiilideno-12H-pirimido[4,5-b][6,1,10,13]benzoxatriazaciclohexadecin-12-ona, 18-cloro-17-flúor-8,9,10,11,13,14,15,20-octahidro-21-metóxi- ponto de fusão: 311,0-311,9°C                  |
| 83          | 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b]pirrolo[2,1-k][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-11(8H)-ona, 19-cloro-9,10,11a,12,13,14,16,21-octahidro-22-metóxi- ponto de fusão: 262,0-262,8°C            |
| 84          | 4,6-etanodiilideno-12H-pirimido[4,5-b]pirrolo[2,1-l][6,1,10,13]benzoxatriazaciclohexadecin-12-ona, 20-cloro-8,9,10,11,12a,13,14,15,17,22-decahidro-23-metóxi- ponto de fusão: 231,9-232,8°C      |
| 85          | 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b]pirrolo[2,1-k][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-11(8H)-ona, 19-cloro-9,10,11a,12,13,14,16,21-octahidro-13-hidróxi-22-metóxi- ponto de fusão: 279,4-280,7°C |
| 86          | 4,6-etanodiilideno-13,16-etano-8H-pirimido[4,5-b][6,1,9,12,15]benzoxatetraazaciclooctadecin-11(12H)-ona, 20-cloro-9,10,14,15,17,22-hexahidro-25-metóxi- ponto de fusão 296,4-297,0°C             |
| 87          | 8H-4,6-etanodiilideno-12,15-etanopirimido[4,5-b][6,1,9,14]benzoxatriazacicloheptadecin-11(12H)-ona, 19-cloro-9,10,13,14,16,21-hexahidro-24-metóxi- ponto de fusão: 246,6-248,2°C                 |
| 88          | 4,6-etanodiilideno-12,16-metano-6H-pirimido[4,5-b][6,1,9,15]benzoxatriazaciclooctadecin-11(8H)-ona, 20-  |

| Composto Nº | Nome  |
|-------------|---|
|             | cloro-9,10,12,13,14,15,17,22-octahidro-24-metóxi-<br>ponto de fusão: 160-170°C  |
| 89          | 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-<br>b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-11(8H)-ona, 17-<br>cloro-9,10,12,13,14,19-hexahidro-20-metóxi-12,13-dimetil-<br>ponto de fusão: 265°C                                     |
| 90          | 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-<br>b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-11(8H)-ona, 17-<br>cloro-13-etil-9,10,12,13,14,19-hexahidro-20-metóxi-<br>ponto de fusão: 261,1-262°C                                     |
| 91          | 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-<br>b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-11(8H)-ona, 17-<br>cloro-9,10,12,13,14,19-hexahidro-12-(hidroximetil)-20-<br>metóxi-<br>ponto de fusão: 276,3-277,4°C                     |
| 92          | 4,6-etanodiilideno-12H-pirimido[4,5-b]pirrolo[2,1-<br>l][6,1,10,13]benzoxatriazaciclohexadecin-12-ona, 20-<br>cloro-8,9,10,11,12a,13,14,15,17,22-decahidro-14-hidróxi-<br>23-metóxi-<br>ponto de fusão: 267,8-268,5°C |
| 93          | 4,6-etanodiilideno-14,17-etanopirimido[4,5-<br>b][6,1,10,13,16]benzoxatetraazaciclono-nadecin-12(13H)-<br>ona, 21-cloro-8,9,10,11,15,16,18,23-octahidro-26-metóxi-<br>ponto de fusão: 286,8-287,6°C                   |
| 94          | 4,6-etanodiilideno-13,16-etano-6H-pirimido[4,5-<br>b][6,1,10,15]benzoxatriazaciclooctadecin-12(13H)-ona,<br>20-cloro-8,9,10,11,14,15,17,22-octahidro-25-metóxi-<br>ponto de fusão: 253,1-255,9°C                      |
| 95          | 12H-4,6-etanodiilideno-13,17-metanopirimido[4,5-<br>b][6,1,10,16]benzoxatriazaciclono-nadecin-12-ona, 21-<br>cloro-8,9,10,11,13,14,15,16,18,23-decahidro-25-metóxi-<br>ponto de fusão: 240,1-242,8°C                  |
| 96          | 4,6-etanodiilideno-12H-pirimido[4,5-<br>b][6,1,10,13]benzoxatriazaciclohexadecin-12-ona, 18-<br>cloro-8,9,10,11,13,14,15,20-octahidro-21-metóxi-13,14-<br>dimetil-<br>ponto de fusão: 241,9-243,0°C                   |
| 97          | 4,6-etanodiilideno-12H-pirimido[4,5-  |

| Composto Nº | Nome  |
|-------------|---|
|             | b][6,1,10,13]benzoxatriazaciclohexadecin-12-ona, 18-cloro-14-etil-8,9,10,11,13,14,15,20-octahidro-21-metóxi-ponto de fusão: 212,8-214,0°C   |
| 98          | 4,6-etanodiilideno-12H-pirimido[4,5-b][6,1,10,13]benzoxatriazaciclohexadecin-12-ona, 18-cloro-8,9,10,11,13,14,15,20-octahidro-13-(hidroximetil)-21-metóxi-ponto de fusão: 287,6-288,3°C |
| 99          | 4,6-etanodiilideno-12H-pirimido[4,5-b][6,1,10,13]benzoxatriazaciclohexadecin-12-ona, 18-cloro-8,9,10,11,13,14,15,20-octahidro-21-metóxi-ponto de fusão: 304,6-304,8°C                   |
| 166         | 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecin-13(8H)-ona, 19-cloro-15-etil-9,10,11,12,14,15,16,21-octahidro-22-metóxi-                                       |
| 167         | 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecin-13(8H)-ona, 19-cloro-9,10,11,12,14,15,16,21-octahidro-22-metóxi-14,15-dimetil-                                 |

#### Exemplo B42

Preparo de 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b]pirrolo[2,1-m][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecin-13(8H)-ona, 21-cloro-9,10,11,12,13a,14,15,16,18,23-decahidro-24-metóxi- (composto 100)

- 5 Uma solução do intermediário 156 (0,0005 mol) e DIPEA (0,003 mol) foi adicionada a uma solução de HBTU (0,0015 mol) e 1-hidróxi-1H-benzotriazol (0,001 mol) em DMF seco (125 ml) e, então, a mistura de reação foi reagida durante 1 hora. O solvente foi evaporado e o resíduo seco foi purificado através de cromatografia líquida RP de alto desempenho. As frações do produto foram coletadas, carbonato de sódio foi adicionado e o solvente orgânico foi evaporado. DCM foi adicionado ao concentrado aquoso e a mistura resultante foi extraída 3 vezes com DCM, então, o extrato orgânico foi seco e coletado, proporcionando 0,0394 g (16 %) do composto 100, ponto de fusão 226,3-227,7°C.

- 15 Os seguintes compostos foram feitos da mesma forma:

4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecin-13(8H)-ona, 19-cloro-9,10,11,12,14,15,16,21-octahidro-22-metóxi- (composto 101) ponto de fusão: 286,7-287,2°C

- 5 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b]pirrolo[2,1-  
m][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecin-13(8H)-ona, 21-cloro-20-flúor-  
9,10,11,12,13a,14,15,16,18,23-decahidro-24-metóxi- (composto 102) ponto  
de fusão: 234,7-236,8°C

#### Exemplo B43

- Preparo de 4,6-etanodiilideno-12H-pirimido[4,5-b]pirrolo[2,1-  
10 l][6,1,10,13]benzoxatriazaciclohexadecin-12-ona, 20-cloro-19-flúor-  
8,9,10,11,12a,13,14,15,17,22-decahidro-23-metóxi- (composto 103)

- Uma solução do intermediário 162 (0,001 mol) e DIPEA (1,034 ml) em DMF (20 ml) foi adicionada a uma solução de PyBOP (0,003 mol) e 1-hidróxi- 1H-benzotriazol (0,001 mol) em DMF (200 ml) e, então, a mistura  
15 de reação foi purificada através de cromatografia líquida RP de alto desempenho (tampão de CH<sub>3</sub>CN/NH<sub>4</sub>OAc). As frações do produto foram coletadas, carbonato de sódio foi adicionado e o solvente orgânico foi evaporado (precipitação). O concentrado aquoso foi esfriado, então, filtrado e lavado com  
20 água, proporcionando: 0,2087 g (43 %) do composto 103 ponto de fusão  
241,6-242,6°C.

O seguinte composto foi feito da mesma forma:

- 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b]pirrolo[2,1-  
k][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecina-11(8H)-tione, 19-cloro-18-flúor-  
9,10,11a,12,13,14,16,21-octahidro-22-metóxi- (composto 104) ponto de fu-  
25 são: 211,3-212,7°C

#### Exemplo B44

- a) preparo de 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-  
b][6,1,16]benzoxadiazacilononadecin-16(17H)-ona, 21-cloro-  
8,9,10,13,14,15,18,23-octahidro-24-metóxi- (B) (composto 105) e 4,6-  
30 etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,16]benzoxadiazacilononadecin-16(17H)-  
ona, 21-cloro-8,9,10,13,14,15,18,23-octahidro-24-metóxi- (A) (composto 106)

Uma mistura do intermediário 165 (0,000424 mol) e catalisador

Grubbs II (0,00042) em DCM (200 ml; desgaseificada) foi agitada durante 6 horas em RT e sob N<sub>2</sub>, então, o solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado através de cromatografia líquida RP de alto desempenho. Duas frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, proporcionando  
 5 0,046 g (23,3%) do composto 106 (A) e 0,078 g (39,5%) do composto 105 (B).

b) preparo de 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-  
 b][6,1,16]benzoxadiazaciclononadecin-16(17H)-ona, 21-cloro-  
 8,9,10,11,12,13,14,15,18,23-decahidro-24-metóxi- (composto 107)

10 Uma mistura de composto 105 (0,000064 mol) em THF (15 ml) e metanol (15 ml) foi hidrogenada durante 3 horas com Pt/C a 5% (0,03 g) como um catalisador. Após captação em H<sub>2</sub> (1 equiv.), o catalisador foi filtrado e o filtrado foi evaporado, proporcionando o composto 107.

O seguintes composto foi feito da mesma forma:

15 4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-  
 b][6,1,15]benzoxadiazaciclooctadecin-15(16H)-ona, 20-cloro-  
 9,12,13,14,17,22-hexahidro-23-metóxi- (composto 108).

#### Exemplo B45

a) Preparo de 1,1-dimetiletil éster de ácido (20-cloro-9,10,13,14,15,16,17,22-  
 20 octahidro-23-metóxi-15-oxo-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-

b)[6,1,15]benzoxadiazaciclooctadecin-14-il-carbâmico, (A) (composto 109) e  
 preparo de 1,1-dimetiletil éster de ácido (20-cloro-9,10,13,14,15,16,17,22-  
 octahidro-23-metóxi-15-oxo-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-

b)[6,1,15]benzoxadiazaciclooctadecin-14-il)-carbâmico, (B) (composto 110)

25 Uma solução do intermediário 169 (0,0015 mol) e catalisador Grubbs II (0,00015) em DCM (150 ml) foi agitada durante a noite em RT, então, o solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado através de cromatografia líquida RP de alto desempenho. Duas frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, proporcionando 0,110 g do composto  
 30 109 (A) e 0,064 g do composto 110 (B).

b) Preparo de 1,1-dimetiletil éster de ácido (20-cloro-  
 9,10,11,12,13,14,15,16,17,22-decahidro-23-metóxi-15-oxo-4,6-

etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-b][6,1,15]benzoxadiazaciclooctadecin-14-il)-carbâmico, (composto 111)

Uma mistura de composto 109 (0,00025 mol) em THF (15 ml) e metanol (15 ml) foi hidrogenada durante 3 horas com Pt/C a 5% (0,1 g) como um catalisador. Após captação em H<sub>2</sub> (1 equiv.), o catalisador foi filtrado e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi filtrado sobre sílica-gel com DCM/CH<sub>3</sub>OH (10/1) e o filtrado foi evaporado, então, o resíduo obtido foi cristalizado a partir de metanol e os sólidos resultantes foram coletados, proporcionando composto 111.

10 O seguinte composto foi feito da mesma forma:

1,1-dimetiletil éster de ácido (18-cloro-11,12,13,14,15,20-hexahidro-21-metóxi-13-oxo-4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-b][6,1,13]benzoxadiazaciclohexadecin-12-il)- carbâmico, (composto 165)

c) Preparo de 4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-b][6,1,15]benzoxadiazaciclooctadecin-15(16H)-ona, 14-amino-20-cloro-9,10,11,12,13,14,17,22-octahidro-23-metóxi-, HCl (1:2) (composto 112)

HCl a 6N em 2-propanol (5 ml) foi adicionado a uma solução de composto 111 (0,000088 mol) em THF (q.s.) e a mistura de reação foi agitada durante 1 hora em RT e, então, o solvente foi evaporado, proporcionando 0,050 g do composto 112, isolado como um sal de ácido clorídrico.

d) Preparo de 4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-b][6,1,15]benzoxadiazaciclooctadecin-15(16H)-ona, 20-cloro-14-(dimetilamino)-9,10,11,12,13,14,17,22-octahidro-23-metóxi- (composto 113)

Uma mistura de composto 112 (0,000085 mol) e formaldeído (0,00052 g) em metanol (20 ml) foi hidrogenada com Pt/C a 5% (0,04 g) como um catalisador na presença de solução de tiofeno (0,04 ml). Após captação em H<sub>2</sub> (2 equiv.), o catalisador foi filtrado e o filtrado foi evaporado. O resíduo obtido foi purificado através de cromatografia líquida RP de alto desempenho, então, as frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, proporcionando o composto 113.

#### Exemplo B46

Preparo de 4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-

b][6,1,10,13]benzoxatriazaciclohexadecina, 18-cloro-9,10,11,12,13,14,15,20-octahidro-21-metóxi-14-metil- (composto 114)

Uma solução do intermediário 186 (0,00095 mol) em dioxano (10 ml), água (5 ml) e HCl concentrado (5 ml) foi agitada durante 27 horas a 50°C e, então, a mistura de reação foi entornada em uma solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> e extraída com DCM. O extrato orgânico foi, então, seco e filtrado sobre carbonato de potássio. NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0,00095 mol) foi imediatamente adicionado. A mistura de reação foi agitada durante 1 hora em RT. A mistura foi purificada através de cromatografia líquida RP de alto desempenho, então, as frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, proporcionando 0,0576 g do composto 114, ponto de fusão 202,8-203,6°C.

Os seguintes compostos foram feitos da mesma forma:

| Composto Nº | Nome   |
|-------------|--|
| 115         | 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecina, 19-cloro-8,9,10,11,12,13,14,15,16,21-decahidro-22-metóxi-15-metil-<br>ponto de fusão: 196,9-197,8°C |
| 116         | 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,9,12]benzoxatriazacicloheptadecina, 17-cloro-8,9,10,11,12,13,14,19-octahidro-20-metóxi-13-metil-<br>ponto de fusão: 195,8-196,6°C        |
| 117         | 4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-b][6,1,12,15]benzoxatriazaciclooctadecina, 20-cloro-9,10,11,12,13,14,15,16,17,22-decahidro-23-metóxi-16-metil-                              |

#### Exemplo B47

15 Preparo de 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,12]benzoxadiazacicloheptadecina, 17-cloro-8,9,12,13,14,19-hexahidro-20-metóxi-13-metil-, ±75% E e ± 25% Z (composto 118)

Catalisador de Grubbs II (um total de 0,0012 mol) foi adicionado em diversas porções a uma solução do intermediário 191 (0,0016 mol) em

DCM (100 ml) e a mistura de reação foi agitada e submetida a refluxo durante um total de 4 dias. A mistura obtida foi purificada 2 vezes através de cromatografia líquida RP de alto desempenho. As frações do produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, proporcionando 0,0116 g do composto

5 118.

Exemplo B48

Preparo de 4,6-etanodilideno-8*H*-pirimido[4,5-  
b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclohexadecina-9,12-diona, 18-cloro-  
10,11,13,14,15,20-hexahidro-21-metóxi-11-metil-, hidrato (1:1) (composto

10 119)

Uma mistura do intermediário 197 (0,0010 mol) e DIPEA (0,0040 mol) em DMF seco (50 ml) foi, lentamente, adicionada a uma solução de 3-óxido de (1)- hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]- 1*H*-benzotriazólio (0,0025 mol) em DMF seco (200 ml) em RT, então, a mistura  
15 de reação foi esfriada com água (5 ml) e o solvente foi evaporado. O resíduo obtido foi purificado através de Cromatografia líquida RP de alto desempenho. As frações do produto foram coletadas e o solvente orgânico foi evaporado, proporcionando 0,024 g do composto 119.

Os seguintes compostos foram feitos da mesma forma:

| Composto Nº | Nome   |
|-------------|--|
| 120         | 4,6-etanodilideno pirimido[4,5-<br>b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecina-9,12(8H,13H)-<br>diona, 17-cloro-10,11,14,19-tetrahydro-20-metóxi-11-metil-             |
| 121         | 4,6-etanodilideno pirimido[4,5-<br>b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecina-9,12(8H,13H)-<br>diona, 17-cloro-10,11,14,19-tetrahydro-20-metóxi-11-(1-<br>metiletil)- |
| 122         | 4,6-etanodilideno pirimido[4,5-<br>b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecina-9,12(8H,13H)-<br>diona, 17-cloro-10,11,14,19-tetrahydro-20-metóxi-11-<br>(fenilmetil)-  |
| 123         | 4,6-etanodilideno pirimido[4,5-<br>b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecina-9,12(8H,13H)-   |

| Composto Nº | Nome   |
|-------------|--|
|             | diona, 10,11,14,19-tetrahidro-20-metóxi-11-metil-  |
| 124         | 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecina-9,12(8H,13H)-diona, 10,11,14,19-tetrahidro-20-metóxi-11-(1-metilpropil)-                |
| 125         | 9,11-etanodiilidenopirimido[4,5-b]pirrolo[1,2-i][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecina-14,19(5H,13H)-diona, 16,17,18,18a,20,21-hexahidro-22-metóxi-             |
| 126         | 9,11-etanodiilidenopirimido[4,5-b]pirrolo[1,2-i][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecina-14,19(5H,13H)-diona, 3-cloro-16,17,18,18a,20,21-hexahidro-22-metóxi-     |
| 127         | 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecina-9,12(8H,13H)-diona, 17-cloro-10,11,14,19-tetrahidro-11-(1-hidroxietil)-20-metóxi-       |
| 128         | 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecina-11,14(8H,15H)-diona, 19-cloro-9,10,12,13,16,21-hexahidro-22-metóxi-13-(1-metilpropil)- |
| 129         | 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecina-9,12(8H,13H)-diona, 17-cloro-10,11,14,19-tetrahidro-11-(hidroximetil)-20-metóxi-        |
| 130         | 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecina-11,14(8H,15H)-diona, 19-cloro-9,10,12,13,16,21-hexahidro-13-(hidroximetil)-22-metóxi-  |
| 131         | 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecina-11,14(8H,15H)-diona, 19-cloro-9,10,12,13,16,21-hexahidro-22-metóxi-13-metil-           |
| 132         | 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecina-9,12(8H,13H)-diona, 17-cloro-10,11,14,19-tetrahidro-20-metóxi-11,11-dimetil-            |
| 133         | 9,11-etanodiilidenopirimido[4,5-b]pirrolo[1,2-   |

| Composto Nº | Nome  |
|-------------|---|
|             | ij[6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecina-14,19(5H,13H)-diona, 3-cloro-16,17,18,18a,20,21-hexahidro-17-hidróxi-22-metóxi-   |
| 134         | 4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-b]pirrolo[1,2-l][6,1,12,15]benzoxatriazaciclooctadecina-12,17(18H)-diona, 22-cloro-9,10,11,14,15,16,16a,19,24-nonahidro-25-metóxi- |
| 135         | 4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclohexadecina-9,12-diona, 18-cloro-10,11,13,14,15,20-hexahidro-21-metóxi-11,11-dimetil-                 |
| 136         | 4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-b][6,1,12,15]benzoxatriazaciclooctadecina-12,15(16H)-diona, 20-cloro-9,10,11,13,14,17,22-heptahidro-23-metóxi-14-(2-metilpropil)-  |
| 137         | 4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-b][6,1,12,15]benzoxatriazaciclooctadecina-12,15(16H)-diona, 20-cloro-9,10,11,13,14,17,22-heptahidro-23-metóxi-14,14-dimetil-       |
| 138         | 4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-b][6,1,12,15]benzoxatriazaciclooctadecina-12,15(16H)-diona, 20-cloro-9,10,11,13,14,17,22-heptahidro-23-metóxi-14-(fenilmetil)-     |
| 139         | 4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-b][6,1,12,15]benzoxatriazaciclooctadecina-12,15(16H)-diona, 20-cloro-9,10,11,13,14,17,22-heptahidro-23-metóxi-14-metil-            |
| 140         | 1,21-etanodiilideno-5H-pirimido[4,5-b]pirrolo[1,2-ij][6,1,9,12]benzoxatriazaciclohexadecina-13,18(19H)-diona, 7-cloro-10,11,12,13a,14,15,16-heptahidro-23-metóxi-     |
| 141         | 4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclohexadecina-9,12-diona, 18-cloro-10,11,13,14,15,20-hexahidro-21-metóxi-11-(2-metilpropil)-            |

| Composto Nº | Nome  |
|-------------|---|
| 142         | 4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclohexadecina-9,12-diona, 18-cloro-10,11,13,14,15,20-hexahidro-11-(1-hidroxietil)-21-metóxi-                  |
| 143         | 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecina-11,14(8H,15H)-diona, 19-cloro-9,10,12,13,16,21-hexahidro-22-metóxi-13-(2-metilpropil)-            |
| 144         | 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecina-11,14(8H,15H)-diona, 19-cloro-9,10,12,13,16,21-hexahidro-22-metóxi-13,13-dimetil-                 |
| 145         | 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecina-11,14(8H,15H)-diona, 19-cloro-9,10,12,13,16,21-hexahidro-22-metóxi-13-(fenilmetil)-               |
| 146         | 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecina-11,14(8H,15H)-diona, 19-cloro-9,10,12,13,16,21-hexahidro-13-(1-hidroxietil)-22-metóxi-            |
| 147         | 4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-b][6,1,12,15]benzoxatriazaciclooctadecina-12,15(16H)-diona, 20-cloro-9,10,11,13,14,17,22-heptahidro-14-(1-hidroxietil)-23-metóxi-        |
| 148         | 4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclohexadecina-9,12-diona, 18-cloro-10,11,13,14,15,20-hexahidro-11-(hidroximetil)-21-metóxi-                   |
| 149         | 1,21-etanodiilideno-5H-pirimido[4,5-b]pirrolo[1,2-i][6,1,9,12]benzoxatriazaciclohexadecina-13,18(19H)-diona, 7-cloro-10,11,12,13a,14,15,16-heptahidro-15-hidróxi-23-metóxi- |

**Exemplo B49**

Preparo de 4,6-etenopirimido[4,5-b][6,1,9,14]benzoxatriazacicloheptadecina-

9,14(8H,15H)-diona, 19-cloro-10,11,12,13,16,21-hexahidro-22-metóxi- (composto 150)

Intermediário 122 (0,001 mol) e DIPEA (0,004 mol) foram adicionados a uma mistura de PyBOP (0,003 mol) em DMF (250 ml) e a mistura de reação foi agitada durante 2 horas, então, água foi adicionada e o solvente foi evaporado. O resíduo obtido foi purificado através de cromatografia líquida RP de alto desempenho. As frações do produto foram coletadas e o solvente orgânico foi evaporado. O concentrado aquoso foi deixado precipitar durante a noite e os sólidos resultantes foram, então, filtrados, proporcionando 0,093 g (20 %) do composto 150.

Os seguintes compostos foram feitos da mesma forma:

| Composto Nº | Nome   |
|-------------|--|
| 151         | 4,6-etenopirimido[4,5-b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecina-9,12(8H,13H)-diona, 17-cloro-10,11,14,19-tetrahidro-20-metóxi-             |
| 152         | 4,6-eteno-8H-pirimido[4,5-b][6,1,9,13]benzoxatriazaciclohexadecina-9,13(10H,14H)-diona, 18-cloro-11,12,15,20-tetrahidro-21-metóxi-         |
| 153         | 4,6-etenopirimido[4,5-b][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecina-11,14(8H,15H)-diona, 19-cloro-9,10,12,13,16,21-hexahidro-22-metóxi-       |
| 154         | 4,6-etenopirimido[4,5-b][6,1,11,16]benzoxatriazaciclono-nadecina-11,16(8H,17H)-diona, 21-cloro-9,10,12,13,14,15,18,23-octahidro-24-metóxi- |
| 155         | 4,6-eteno-8H-pirimido[4,5-b][6,1,11,15]benzoxatriazaciclooctadecina-11,15(12H,16H)-diona, 20-cloro-9,10,13,14,17,22-hexahidro-23-metóxi-   |
| 156         | 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecina-9,12(8H,13H)-diona, 10,11,14,19-tetrahidro-20-metóxi-             |
| 157         | 4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-  |

| Composto Nº | Nome   |
|-------------|--|
|             | b][6,1,9,13]benzoxatriazaciclohexadecina-9,13(10H,14H)-diona, 11,12,15,20-tetrahydro-21-metóxi-  |
| 158         | 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,9,14]benzoxatriazacicloheptadecina-9,14(8H,15H)-diona, 10,11,12,13,16,21-hexahidro-22-metóxi-                        |
| 159         | 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecina-9,12(8H,13H)-diona, 17-cloro-10,11,14,19-tetrahydro-20-metóxi-10-metil-           |
| 160         | 4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclohexadecina-9,12-diona, 18-cloro-10,11,13,14,15,20-hexahidro-21-metóxi-                    |
| 161         | 4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-b][6,1,9,14]benzoxatriazaciclooctadecina-9,14-diona, 20-cloro-10,11,12,13,15,16,17,22-octahidro-23-metóxi-              |
| 162         | 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,12,16]benzoxatriazaciclononadecino-12,16(13H,17H)-diona, 21-cloro-8,9,10,11,14,15,18,23-octahidro-24-metóxi-         |
| 163         | 4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-b][6,1,12,17]benzoxatriazacicloeicosina-12,17(18H)-diona, 22-cloro-9,10,11,13,14,15,16,19,24-nonahidro-25-metóxi-       |
| 164         | 4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclohexadecina-9,12-diona, 18-cloro-10,11,13,14,15,20-hexahidro-21-metóxi-10-metil-           |
| 168         | 4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-b][6,1,12,15]benzoxatriazaciclooctadecina-12,15(16H)-diona, 20-cloro-9,10,11,13,14,17,22-heptahidro-23-metóxi-13-metil- |

#### Identificação do Composto

- Os compostos foram identificados através de LC/MS usando um sistema de eluição em gradiente sobre HPLC em fase invertida. Os compostos são identificados através de seu tempo de retenção específica e seu pico de MH<sup>+</sup> de íons moleculares protonados. O gradiente de HPLC foi fornecido por um sistema Waters Alliance HT 2790 com um aquecedor de coluna ajus-

tado a 40°C. O fluxo da coluna foi desviado para um detector de fileiras de fotodiodo Waters 996 (PDA) e um espectrômetro de massa Waters-Micromass ZQ com uma fonte de ionização por eletropulverização operada em modo de ionização positivo e negativo. A HPLC de fase invertida foi realizada em uma coluna Xterra MS C18 (3,5 (m, 4,6 x 100 mm) com uma taxa de fluxo de 1,6 ml/minuto. Três fases móveis (fase móvel A: 95% de acetato de amônio a 25 mM + 5% acetonitrila; fase móvel B: acetonitrila; fase móvel C: metanol) foram empregadas para operar em uma condição de gradiente de 100% de A a 50% de B e 50% de C em 6,5 minutos, a 100% de B em 1 minuto, 100% de B durante 1 minuto e re-equilibrada com 100% de A durante 1,5 minutos. Um volume de injeção de 10 µL foi usado.

Os espectros de massa foram adquiridos através de exploração de 100 a 1000 em 1 s usando um tempo de residência de 0,1 s. A tensão da agulha de capilar era de 3kV e a temperatura da fonte foi mantida a 140°C. Nitrogênio foi usado como o gás nebulizador. A tensão de cone era de 10 V para o modo de ionização positiva e 20 V para o modo de ionização negativa. A aquisição de dados foi realizada com um sistema de dados Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Tabela: tempo de retenção (RT em minutos) e peso molecular como o MH<sup>+</sup>

| Composto Nº | Rt   | MH <sup>+</sup> |
|-------------|------|-----------------|
| 64          | 6,38 | 503             |
| 38          | 6,64 | 414             |
| 40          | 4,93 | 427             |
| 71          | 5,66 | 454             |
| 150         | 3,84 | 454             |
| 153         | 3,89 | 546             |
| 120         | 3,77 | 442             |
| 121         | 4,32 | 470             |
| 122         | 4,84 | 518             |
| 60          | 4,53 | 456             |
| 123         | 3,05 | 408             |

| Composto N° | Rt   | MH <sup>+</sup> |
|-------------|------|-----------------|
| 124         | 4,08 | 450             |
| 125         | 3,56 | 434             |
| 156         | 2,83 | 394             |
| 157         | 3,01 | 408             |
| 158         | 3,3  | 422             |
| 126         | 4,33 | 468             |
| 159         | 4,02 | 442             |
| 127         | 3,62 | 472             |
| 128         | 5,34 | 512             |
| 129         | 3,47 | 458             |
| 130         | 3,93 | 486             |
| 131         | 4,34 | 470             |
| 160         | 4,04 | 442             |
| 161         | 3,86 | 470             |
| 106         | 8,73 | 467             |
| 105         | 9,6  | 467             |
| 132         | 3,74 | 456             |
| 133         | 3,63 | 484             |
| 108         | 6,09 | 453             |
| 117         | 5,95 | 456             |
| 63          | 4,75 | 500             |
| 162         | 4    | 484             |
| 163         | 3,91 | 498             |
| 134         | 4,51 | 510             |
| 135         | 4,56 | 470             |
| 168         | 4,17 | 484             |
| 136         | 4,62 | 526             |
| 137         | 4,18 | 498             |
| 138         | 4,62 | 560             |

| Composto Nº | Rt   | MH <sup>+</sup> |
|-------------|------|-----------------|
| 139         | 3,88 | 456             |
| 119         | 4,5  | 456             |
| 140         | 5,03 | 482             |
| 164         | 4,74 | 456             |
| 141         | 5,41 | 498             |
| 142         | 4,17 | 486             |
| 143         | 5,16 | 512             |
| 144         | 4,42 | 484             |
| 145         | 5,18 | 546             |
| 147         | 4,3  | 514             |
| 110         | 6,2  | 568             |
| 109         | 6,14 | 568             |
| 148         | 3,92 | 472             |
| 149         | 4,45 | 498             |
| 111         | 6,26 | 570             |
| 165         | 5,82 | 540             |

### C. Exemplos farmacológicos

#### Exemplo C.1: Inibição de EGFR in vitro usando um Ensaio de Proximidade Cintilante

- No presente ensaio de reação de quinase de EGFR em SPA, um
- 5 substrato de quinase consistindo em ácido (poli)-L-tirosina L-glutâmico (poli)(GT)biotina-biotinilado, é incubado com a proteína antes mencionada na presença de ATP (<sup>33</sup>P) radiorrotulado. (<sup>33</sup>P) fosforilação do substrato é, subseqüentemente, medida como a energia luminosa emitida usando contas de SPA revestidas com estreptavidina (Amersham Pharmacia Biotech) através
- 10 de contenção e quantificação da ligação de biotina rotulada e substrato radiorrotulado.

#### Descrição Detalhada

A reação de quinase de EFGR em SPA é realizada a 30°C durante 60 minutos em uma placa de microtitulação com 96 cavidades. Para

cada um dos compostos testados, uma dose-resposta total a  $1,10^{-6}M$  à  $1,10^{-10}M$  foi realizada. IRESSA® e Tarceva® (erlotinib) foram usados como compostos de referência. O volume de reação de 100  $\mu l$  contém TrisHCl a 54,5 mM, pH de 8,0,  $MgCl_2$  a 10 mM,  $Na_3VO_4$  a 100  $\mu M$ , ATP não rotulado a 5,0  $\mu M$ , DTT a 1 mM, 0,009% de BSA,  $^{33}P$ -ATP a 0,8  $\mu Ci$ , 0,35  $\mu g$ /cavidade de poli(GT)biotina e 0,5  $\mu g$  de EGFR-domínio de quinase/cavidade.

A reação é cessada através de adição, para cada cavidade, de 100  $\mu l$  das contas de estreptavidina (10 mg/ml em PBS + EDTA a 100 mM + ATP a 100  $\mu M$ ). As placas são, então, agitadas a 300 rpm durante 30 min para permitir ligação do substrato biotinilado às contas revestidas com estreptavidina. Então, as contas são deixadas assentar no fundo da placa durante 30 minutos. As placas de microtitulação são centrifugadas a 800 rpm durante 10 minutos e a quantidade de Poli(GT)biotina ( $^{33}P$ ) fosforilada é determinada através de contagem (30 seg/cavidade) em um contador de cintilação para placa de microtitulação.

#### Exemplo C.2: Inibição de EGFR in vitro

A inibição de EGFR in vitro foi avaliada usando a tecnologia Flash Plate ou a tecnologia em filtro de fibra de vidro, conforme descrito por Davies, S.P. et al., *Biochem J.* (2000), 351; páginas 95-105. A tecnologia Flash Plate é descrita, de modo geral, por B.A. Brown em *High Throughput Screening* (1997), páginas 317-328. Editor(es): Devlin, John P. Publisher: Dekker, New York, N. Y.

No ensaio de reação de quinase de EGFR Flash Plate, um substrato de quinase consistindo em ácido (poli)-L-tirosina-L-glutâmico (poli(GT)biotina)-biotinilado, é incubado com a proteína antes mencionada na presença de ATP ( $^{33}P$ ) radiorrotulado. ( $^{33}P$ ) fosforilação do substrato é, subsequentemente, medida como energia luminosa emitida usando um Flash Plate revestido com estreptavidina (PerkinElmer Life Sciences) através de contenção e quantificação da ligação da biotina rotulada e substrato radiorrotulado.

#### Descrição Detalhada

A reação de quinase de EGFR é realizada a 30°C durante 60

minutos em uma placa de microtitulação com 96 cavidades Flash Plate (Perkin Elmer Life Sciences). Para cada um dos compostos testados, uma dose-resposta total a  $1,10^{-6}M$  à  $1,10^{-10}M$  foi realizada. IRESSA® e Tarceva® (erlotinib) foram usados como compostos de referência. O volume de reação de 5 100 µl contém TrisHCl a 54,5 mM, pH de 8,0, MgCl<sub>2</sub> a 10 mM, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> a 100 µM, ATP não rotulado a 5,0 µM, DTT a 1 mM, 0,0095% de BSA, AT<sup>33</sup>P a 0,8 µCi, 0,35 µg/cavidade de poli(GT)biotina e 0,5 µg de EGFR-domínio de quinase/cavidade.

A reação é cessada através de aspiração da mistura de reação e 10 lavagem da placa 3x com 200 µl de tampão de lavagem/término (PBS + EDTA a 100 mM). Após a etapa final, 200 µl de tampão de lavagem/término foram adicionados a cada cavidade e a quantidade de Poli(GT)biotina (<sup>33</sup>P) fosforilada determinada através de contagem (30 seg/cavidade) em um contador de cintilação para placa de microtitulação.

15 Na tecnologia do ensaio de reação de quinase de EGFR em filtro de fibra de vidro, um substrato de quinase consistindo em ácido (poli)-L-tirosina-L-glutâmico (poli(GT)), é incubado com a proteína antes mencionada na presença de ATP (<sup>33</sup>P) radiorrotulado. (<sup>33</sup>P) Fosforilação do substrato é, subseqüentemente, medida como a ligação de radioatividade em um filtro de 20 fibra de vidro.

#### Descrição Detalhada

A reação de quinase de EGFR é realizada a 25°C durante 10 minutos em uma placa de microtitulação com 96 cavidades. Para cada um dos compostos testados, uma dose-resposta total a  $1,10^{-6}M$  à  $1,10^{-10}M$  foi 25 realizada. IRESSA® e Tarceva® (erlotinib) foram usados com compostos de referência. O volume de reação a 25 µl contém TrisHCl a 60 mM, pH de 7,5, MgCl<sub>2</sub> a 3 mM, MnCl<sub>2</sub> a 3 mM, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> a 3 µM, 50 µg/ml de PEG20000, ATP não rotulado a 5,0 µM, DTT a 1 mM, AT<sup>33</sup>P a 0,1 µCi, 62,5 ng/cavidade de poli(GT) e 0,5 µg de EGFR-domínio de quinase/cavidade.

30 A reação é cessada através da adição de 5 µl de uma solução de ácido fosfórico a 3%. 10 µl da mistura de reação são, então, colocados sobre um filtro Filtermat A (Wallac) e lavados 3 vezes durante 5 minutos em

ácido fosfórico a 75 mM e 1 vez durante 5 minutos em metanol antes de secagem e quantificação sobre Typhoon (Amersham) usando uma tela de armazenamento LE Phosphorage.

Exemplo C.3: Ensaio de proliferação privado de soro sobre células de carcinoma ovariano SKOV3

5

A linhagem de células de carcinoma ovariano (SKOV3) foi usada no ensaio de proliferação de células estimulada por fator de crescimento epidérmico, para avaliar o efeito inibitório dos compostos sobre o EGF em células inteiras.

10

Em uma primeira etapa, as células SKOV3 foram incubadas durante 24 horas na presença de 10% de soro FCS. Na segunda etapa, as células foram incubadas com os compostos a serem testados em uma condição isenta de soro (37°C e (v/v) CO<sub>2</sub> a 5%) e, subseqüentemente, estimuladas durante 72 horas com EGF em uma concentração final de 100 ng/ml. O efeito dos compostos sobre a estimulação de EGF foi, finalmente, avaliado em um ensaio de viabilidade de células MTT padrão.

15

Alternativamente, as células SKOV3 foram incubadas durante 24 horas na presença de 10% de soro FCS. Na segunda etapa, as células foram incubadas durante 72 horas com os compostos a serem testadas e a eficácia dos compostos sobre a proliferação de célula foi, finalmente, avaliada em um ensaio de viabilidade de células MTT padrão.

20

Exemplo C.4: Ensaio ELISA de atividade de quinase de tirosina de EGFR

ELISA de EGFR é descrito, de modo geral, por Yang, E.B. et al., 2001, Biochimica et Biophysica Acta, 1550; 144.

25

Para a determinação da atividade de quinase de tirosina de EGFR, 100 µl de (poli)Glu,Tyr a 0,4 µg/ml em PBS foram revestidos, por cavidade, sobre uma microlâmina com 96 cavidades a 37°C durante a noite. Os sítios de ligação não-específica foram, subseqüentemente, bloqueados através de incubação durante 30 minutos em temperatura ambiente com diluição de BSA a 200 µl (10 mg/ml em PBS) por cavidade. Após lavagem três vezes com PBS, as placas foram usadas imediatamente ou armazenadas a 4°C.

30

Antes de determinação da atividade de quinase de tirosina de

EGFR, as placas revestidas foram lavadas duas vezes com PBS. Em seguida, a cada cavidade, 88  $\mu$ l de uma diluição de ATP (Tris HCl a 50 mM, pH de 8,0, MgCl<sub>2</sub> a 10 mM, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> a 100  $\mu$ M, DTT a 1 mM, ATP a 5  $\mu$ M) e 2  $\mu$ l com várias concentrações dos compostos a serem testados, foram adicionados. A reação quinase de tirosina de EGFR-catalisada foi iniciada através de adição de 10  $\mu$ l de EGFR diluído (diluição  $\rightarrow$  0,05  $\mu$ g de enzima por cavidade diluída em TrisHCl a 50 mM, pH de 8,0 + 0,1% de BSA).

Após incubação em temperatura ambiente durante 10 minutos, a reação foi cessada através de lavagem cinco vezes em PBS com 0,1% de Tween 20. Subseqüentemente, 100 ml de conjugado de peroxidase de arboracia antifototirosina recombinante (1:2500) em BSA (10 mg/ml em PBS) foram adicionados. Após incubação em temperatura ambiente durante 1 hora, a microlâmina foi lavada cinco vezes com PBS/Tween 20. Depois, a microlâmina foi incubada com 100  $\mu$ l de TMB-ELISA (I-Step Ultra TMB-ELISA, Pierce) até desenvolvimento de cor, 100  $\mu$ l de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a 0,5 M foram adicionados para cessar a reação e ela foi lida em uma leitora para microlâmina a 450-655 nm.

#### Exemplo C.5: Ensaio de Proliferação sobre células da linhagem de células de carcinoma escamoso A431

A linhagem de células de carcinoma escamoso (A431) foi usada em um ensaio de proliferação de células para avaliar o efeito inibitório dos compostos em células íntegras.

Em uma primeira etapa, as células A431 foram incubadas durante 24 horas na presença de 10% de soro FCS. Na segunda etapa, as células foram incubadas durante 72 horas com os compostos a serem testados em uma concentração final de 100 ng/ml. A eficácia dos compostos sobre a proliferação de células foi, finalmente, avaliada em um ensaio de viabilidade de células MTT padrão.

As tabelas a seguir proporcionam os valores de IC<sub>50</sub> dos compostos de acordo com a invenção, obtidos usando os ensaios de quinase acima mencionados.

| Composto número | EGFR SPA (C1): IC50 em nM | Atividade de Quinase (c2): pIC50 | célula SKOV3 (c3): pIC50 | célula A431 (c5): pIC50 | EGFR ELISA (c4): IC50 em nM |
|-----------------|---------------------------|----------------------------------|--------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| 1               | >100                      | < 5,0                            | < 5,7                    | < 6,0                   | >1000                       |
| 2               | >100                      | 7,0                              | < 5,7                    | < 6,0                   | >1000                       |
| 3               | 3,61                      | 7,8                              | 5,87                     | < 6,0                   | >1000                       |
| 4               | 32,58                     | 7,3                              | 5,54                     | NT                      | 556                         |
| 5               | 81,10                     | 6,4                              | 5,32                     | NT                      | >1000                       |
| 6               | 4,40                      | 7,6                              | 5,74                     | NT                      | 359                         |
| 7               | 6,64                      | 7,1                              | < 5                      | NT                      | >1000                       |
| 8               | 3,97                      | 7,5                              | < 5                      | NT                      | 329                         |
| 9               | 6,79                      | 7,4                              | NT                       | NT                      | >1000                       |
| 16              | NT                        | 5,6                              | NT                       | NT                      | >1000                       |
| 18              | NT                        | 7,1                              | < 5                      | NT                      | >1000                       |
| 17              | NT                        | 7,4                              | 5,08                     | 5,6                     | 269                         |
| 10              | NT                        | 7,3                              | < 5                      | < 5,5                   | >1000                       |
| 12              | NT                        | < 5                              | < 5                      | < 5,5                   | >1000                       |
| 14              | NT                        | < 5                              | < 5                      | < 5,5                   | >1000                       |
| 11              | NT                        | < 5                              | < 5                      | < 5,5                   | >1000                       |
| 13              | NT                        | 6,5                              | < 5                      | < 5,5                   | >1000                       |
| 20              | NT                        | 7,6                              | 6,64                     | 5,9                     | NT                          |
| 19              | NT                        | 7,2                              | 5,3                      | < 5,5                   | NT                          |
| 21              | NT                        | 8,0                              | 6,09                     | < 5,5                   | 158                         |
| 22              | NT                        | 7,8                              | 6,59                     | 5,8                     | 38,4                        |
| 23              | NT                        | 8,0                              | 7,22                     | 6,3                     | NT                          |
| 24              | NT                        | 7,7                              | 5,5                      | < 5,5                   | NT                          |
| 25              | NT                        | 6,2                              | < 5                      | < 5,5                   | NT                          |
| 26              | NT                        | 8,6                              | 6,92                     | 5,7                     | NT                          |
| 28              | NT                        | 7,6                              | 5,84                     | 5,8                     | NT                          |
| 29              | NT                        | 6,1                              | < 5                      | < 5,5                   | NT                          |
| 30              | NT                        | 7,5                              | 5,99                     | < 6,0                   | NT                          |
| 32              | NT                        | 8,4                              | 6,54                     | NT                      | NT                          |

| Composto número | EGFR SPA (C1): IC50 em nM | Atividade de Quinase (c2): pIC50 | célula SKOV3 (c3): pIC50 | célula A431 (c5): pIC50 | EGFR ELISA (c4): IC50 em nM |
|-----------------|---------------------------|----------------------------------|--------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| 33              | NT                        | 7,6                              | 5,76                     | 5,8                     | NT                          |
| 34              | NT                        | 7,2                              | < 5                      | < 5,5                   | NT                          |
| 35              | NT                        | 5,4                              | < 5                      | < 5,5                   | NT                          |
| 36              | NT                        | 7,8                              | 6,78                     | < 5,5                   | NT                          |
| 37              | NT                        | < 5                              | < 5                      | < 5,5                   | NT                          |
| 38              | NT                        | 7,7                              | 6,9                      | 5,9                     | NT                          |
| 39              | NT                        | 7,7                              | 6,7                      | 5,8                     | NT                          |
| 40              | NT                        | 7,5                              | 7,3                      | 6,2                     | NT                          |

| Composto número | Atividade de Quinase (c2): pIC50 | célula SKOV3 (c3): pIC50 | Exemplo Nº |
|-----------------|----------------------------------|--------------------------|------------|
| 64              | 6,0                              | 6,4                      | B39        |
| 71              | 7,5                              | 5,5                      | B41        |
| 72              | 6,8                              | 5,0                      | B41        |
| 73              | 7,4                              | 5,4                      | B41        |
| 74              | 7,6                              | 6,0                      | B41        |
| 75              | 7,2                              | 5,2                      | B41        |
| 70              | 8,0                              | 5,5                      | B41        |
| 151             | 5,5                              | 5,0                      | B49        |
| 76              | 7,6                              | 6,7                      | B41        |
| 77              | 7,8                              | 6,1                      | B41        |
| 150             | 7,7                              | 5,1                      | B49        |
| 152             | 7,5                              | 5,0                      | B49        |
| 153             | 7,8                              | 6,1                      | B49        |
| 154             | 7,4                              | 5,6                      | B49        |
| 155             | 6,5                              | 6,0                      | B49        |
| 61              | 7,8                              | 6,4                      | B39        |
| 120             | 5,7                              | 6,0                      | B48        |
| 121             | 5,6                              | 5,0                      | B48        |

| Composto número | Atividade de Quinase (c2): pIC50 | célula SKOV3 (c3): pIC50 | Exemplo N° |
|-----------------|----------------------------------|--------------------------|------------|
| 122             | 6,4                              | 5,0                      | B48        |
| 66              | 7,1                              | 8,0                      | B40        |
| 65              | 7,9                              | 7,7                      | B40        |
| 67              | 7,0                              | 6,3                      | B40        |
| 68              | 7,9                              | 8,2                      | B40        |
| 69              | 7,3                              | 7,2                      | B40        |
| 60              | 7,8                              | 8,7                      | B36        |
| 123             | 5,2                              | 5,0                      | B48        |
| 124             | 5,0                              | 5,0                      | B48        |
| 125             | 5,1                              | 5,0                      | B48        |
| 156             | 5,0                              | 5,0                      | B49        |
| 157             | 5,0                              | 5,0                      | B49        |
| 158             | 5,3                              | 5,0                      | B49        |
| 78              | 7,5                              | 6,5                      | B41        |
| 114             | 8,0                              | 7,4                      | B46        |
| 79              | 6,2                              | 5,0                      | B41        |
| 80              | 7,7                              | 7,2                      | B41        |
| 81              | 6,6                              | 6,6                      | B41        |
| 82              | 7,7                              | 7,1                      | B41        |
| 99              | 7,6                              | 6,7                      | B41        |
| 126             | 5,7                              | 5,6                      | B48        |
| 159             | 6,5                              | 5,7                      | B49        |
| 127             | 6,6                              | 5,8                      | B48        |
| 128             | 8,0                              | 6,7                      | B48        |
| 129             | 5,8                              | 5,4                      | B48        |
| 130             | 7,6                              | 6,9                      | B48        |
| 131             | 7,6                              | 7,0                      | B48        |
| 160             | 7,2                              | 6,2                      | B49        |
| 161             | 7,2                              | 5,9                      | B49        |
| 83              | 6,3                              | 6,1                      | B41        |

| Composto número | Atividade de Quinase (c2): pIC50 | célula SKOV3 (c3): pIC50 | Exemplo N° |
|-----------------|----------------------------------|--------------------------|------------|
| 84              | 6,2                              | 6,5                      | B41        |
| 103             | 7,2                              | 7,3                      | B43        |
| 101             | 6,6                              | 7,5                      | B42        |
| 52              | 7,1                              | 7                        | B34        |
| 53              | 6,7                              | 6,3                      | B34        |
| 54              | 6,9                              | 5,9                      | B34        |
| 55              | 6,3                              | 6,7                      | B34        |
| 56              | 5,8                              | 5,0                      | B34        |
| 57              | 5,2                              | 6,4                      | B34        |
| 58              | 5,7                              | 5,7                      | B34        |
| 44              | 6,2                              | 5,1                      | B33        |
| 45              | 6,8                              | 5,0                      | B33        |
| 42              | 6,3                              | 7,2                      | B33        |
| 43              | 7,1                              | 6,3                      | B33        |
| 46              | 6,7                              | 5,1                      | B33        |
| 47              | 6,9                              | 5,8                      | B33        |
| 48              | 6,5                              | 5,8                      | B33        |
| 49              | 6,4                              | 6,1                      | B33        |
| 50              | 7,1                              | 6,8                      | B33        |
| 51              |                                  | 6,4                      | B33        |
| 100             | 8,1                              | 6,9                      | B42        |
| 102             | 6,7                              | 7,3                      | B42        |
| 106             | 7,0                              | 7,2                      | B44        |
| 105             | 6,8                              | 7,6                      | B44        |
| 104             | 6,0                              | 6,5                      | B43        |
| 115             | 8,2                              | 6,9                      | B46        |
| 116             | 6,7                              | 7,2                      | B46        |
| 132             | 5,0                              | 5,0                      | B48        |
| 133             | 5,8                              | 5,1                      | B48        |
| 108             | 6,4                              | 6,8                      | B44        |

| Composto número | Atividade de Quinase (c2): pIC50 | célula SKOV3 (c3): pIC50 | Exemplo N° |
|-----------------|----------------------------------|--------------------------|------------|
| 117             | 6,7                              | 5,4                      | B46        |
| 63              | 6,9                              | 5,7                      | B38        |
| 162             | 6,8                              | 7,3                      | B49        |
| 163             | 7,0                              | 6,4                      | B49        |
| 134             | 6,4                              | 6,1                      | B48        |
| 135             | 5,4                              | 6,0                      | B48        |
| 136             | 6,2                              | 6,6                      | B48        |
| 137             | 6,6                              | 6,6                      | B48        |
| 138             | 5,7                              | 6,2                      | B48        |
| 139             | 6,4                              | 6,8                      | B48        |
| 119             | 6,0                              | 5,8                      | B48        |
| 140             | 6,7                              | 6,7                      | B48        |
| 164             | 6,3                              | 6,8                      | B49        |
| 141             | 6,1                              | 5,8                      | B48        |
| 142             | 7,0                              | 6,2                      | B48        |
| 143             | 6,3                              | 6,7                      | B48        |
| 144             | 6,8                              | 6,9                      | B48        |
| 145             | 6,7                              | 6,6                      | B48        |
| 146             | 6,7                              | 6,2                      | B48        |
| 147             | 6,9                              | 6,6                      | B48        |
| 62              | 6,4                              | 5,3                      | B48        |
| 110             | 5,4                              | 5,0                      | B45        |
| 109             | 5,7                              | 6,5                      | B45        |
| 148             | 6,6                              | 5,0                      | B48        |
| 149             | 6,9                              | 5,8                      | B48        |
| 111             | 5,8                              | 5,0                      | B45        |

#### D. Exemplos de Composição

As formulações a seguir exemplificam composições farmacêuticas típicas adequadas para administração sistêmica a animais e seres humano de acordo com a presente invenção.

"Ingrediente Ativo" (A.I.), conforme usado no decorrer desses exemplos, se refere a um composto da fórmula (I) ou um sal de adição farmacologicamente aceitável do mesmo.

Exemplo D.1: Comprimidos revestidos com filme

5 Preparo de núcleo do comprimido

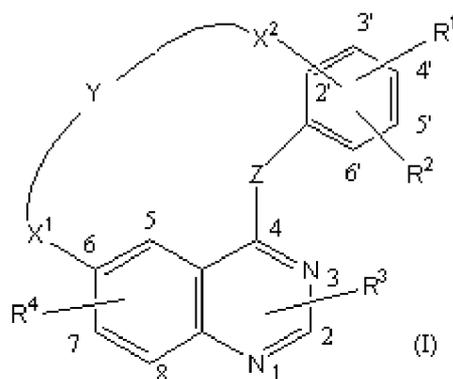
Uma mistura de A.I. (100 g), lactose (570 g) e amido (200 g) foi bem misturada e, após o que, umidificada com uma solução de dodecil sulfato de sódio (5 g) e polivinilpirrolidona (10 g) em cerca de 200 ml de água. A mistura de pó úmido foi peneirada, seca e peneirada novamente, então, foram adicionados celulose microcristalina (100 g) e óleo vegetal hidrogenado (15 g). O todo foi bem misturado e comprimido em comprimidos, proporcionando 10.000 comprimidos, cada um compreendendo 10 mg do ingrediente ativo.

Revestimento:

15 A uma solução de metil celulose (10 g) em etanol desnaturado (75 ml), foi adicionada uma solução de etil celulose (5 g) em DCM (150 ml), então, foram adicionados DCM (75 ml) e 1,2,3-propanotriol (2,5 ml). Polietileno glicol (10 g) foi fundido e dissolvido em diclorometano (75 ml). A última  
20 solução foi adicionada à primeira e, então, foram adicionados octadecanoato de magnésio (2,5 g), polivinil-pirrolidona (5 g) e a suspensão colorida concentrada (30 ml) e o todo foi homogeneizado. Os comprimidos coloridos foram revestidos com a mistura assim obtida em um aparelho de revestimento.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:



os sais de adição farmacologicamente aceitáveis, em que:

5 Z representa NH;

Y representa -C<sub>3-9</sub> alquila-, -C<sub>2-9</sub> alquenila-, -C<sub>1-5</sub>alquil-óxi-C<sub>1-5</sub> alquila-, -C<sub>1-5</sub>alquil-NR<sup>13</sup>-C<sub>1-5</sub> alquila-, -C<sub>1-5</sub>alquil-NR<sup>14</sup>-CO-C<sub>1-5</sub> alquila-, -C<sub>1-6</sub>alquil-NH-CO-, -NH-CO-C<sub>1-6</sub> alquila-, -CO-C<sub>1-7</sub> alquila-, -C<sub>1-7</sub>alquil-CO-, C<sub>1-6</sub>alquil-CO-C<sub>1-6</sub> alquila, -C<sub>1-2</sub>alquil-NH-CO-CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>-NH-, -C<sub>1-2</sub>alquil-CO-NH-  
10 CR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>-CO-, -C<sub>1-2</sub>alquil-CO-NR<sup>20</sup>-C<sub>1-3</sub>alquil-CO-, -C<sub>1-2</sub>alquil-NR<sup>21</sup>-CH<sub>2</sub>-CO-NH-C<sub>1-3</sub> alquila-, -NR<sup>22</sup>-CO-C<sub>1-3</sub>alquil-NH-, -C<sub>1-3</sub>alquil-NH-CO-Het<sup>20</sup>-, C<sub>1-2</sub>alquil-CO-Het<sup>21</sup>-CO-, ou -Het<sup>22</sup>-CH<sub>2</sub>-CO-NH-C<sub>1-3</sub> alquila-;

X<sup>1</sup> representa O, -O-C<sub>1-2</sub> alquila-, -O-N=CH-, NR<sup>11</sup> ou -NR<sup>11</sup>-C<sub>1-2</sub> alquila-;

15 X<sup>2</sup> representa uma ligação direta, -C<sub>1-2</sub> alquila-, O, -O-C<sub>1-2</sub> alquila-, -O-N=CH-, NR<sup>12</sup> ou NR<sup>12</sup>-C<sub>1-2</sub> alquila-;

R<sup>1</sup> representa hidrogênio, ciano, halo ou hidróxi;

R<sup>2</sup> representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, hidroxicarbonila-, C<sub>1-4</sub> alquilocarbonila-, Het<sup>16</sup>-carbonila-, C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>2-6</sub>alquinil-, Ar<sup>5</sup> ou  
20 Het<sup>1</sup>;

R<sup>3</sup> representa hidrogênio;

R<sup>4</sup> representa hidrogênio, hidróxi, C<sub>1-4</sub> alquiloxi- ou R<sup>4</sup> representa C<sub>1-4</sub> alquiloxi substituído por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquiloxi- ou Het<sup>2</sup>-;

25 R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> são, cada um, independentemente, selecionados de

hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila;

R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> são cada um independentemente selecionados de hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, Het<sup>8</sup>, amino-sulfonila-, mono- ou di (C<sub>1-4</sub>alquil)-amino-sulfonila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-C<sub>1-4</sub> alquila-,  
 5 hidroxicarbonil-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, Het<sup>9</sup>-carbonil-C<sub>1-4</sub> alquila-, Het<sup>10</sup>-carbonila-, polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, Het<sup>11</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila- ou Ar<sup>2</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila-;

R<sup>9</sup> e R<sup>10</sup> são, cada um, independentemente, selecionados de hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, Het<sup>4</sup>, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila- ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

R<sup>11</sup> representa hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, Het<sup>5</sup>, Het<sup>6</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>2-4</sub> alquenilcarbonila- opcionalmente substituída por Het<sup>7</sup>-C<sub>1-4</sub> alquilaminocarbonila-, C<sub>2-4</sub> alquenil-sulfonila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila- ou fenila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais  
 15 substituintes selecionados de hidrogênio, hidróxi, amino ou C<sub>1-4</sub>alquiloxi-;

R<sup>12</sup> hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila- ou C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-carbonila-;

R<sup>13</sup> hidrogênio ou Het<sup>14</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila ;

R<sup>14</sup> e R<sup>15</sup> representam hidrogênio;

R<sup>16</sup> representa hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila substituída por hidróxi;

20 R<sup>17</sup> representa hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila, em particular hidrogênio ou metila;

R<sup>18</sup> representa hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila opcionalmente substituída por hidróxi ou fenila;

R<sup>19</sup> representa hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila;

25 R<sup>20</sup> representa hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila;

R<sup>21</sup> representa hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, Het<sup>23</sup>-C<sub>1-4</sub> alquilcarbonila- ou R<sup>21</sup> representa mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino-C<sub>1-4</sub>alquil-carbonila- opcionalmente substituída por hidróxi, pirimidinila, dimetilamina ou C<sub>1-4</sub> alquiloxi;

30 R<sup>22</sup> representa hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila opcionalmente substituída por hidróxi ou C<sub>1-4</sub> alquiloxi;

Het<sup>1</sup> representa tiazolila opcionalmente substituída por amino, C<sub>1-4</sub> alquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, fenila, fenil-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-C<sub>1-4</sub>

alquila- mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino- ou amino-carbonila-;

Het<sup>2</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, piperazinila, piperidinila ou pirrolidinila em que o referido Het<sup>2</sup> é opcionalmente substituído por um ou, onde possível, dois ou mais  
5 substituintes selecionados de hidróxi, amino ou C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>3</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, piperazinila, piperidinila ou pirrolidinila em que o referido Het<sup>3</sup> é opcionalmente substituído por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi, amino ou C<sub>1-4</sub> alquila-;

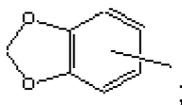
10 Het<sup>4</sup> e Het<sup>8</sup> representam, cada um independentemente, um heterociclo selecionado de morfolinila, piperazinila, piperidinila, furanila, pirazolila, dioxolanila, tiazolila, oxazolila, imidazolila, isoxazolila, oxadiazolila, piridinila ou pirrolidinila em que o referido Het<sup>3</sup>, Het<sup>4</sup> ou Het<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes  
15 selecionados de hidróxi-, amino-, C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>3-6</sub>cicloalquil-C<sub>1-4</sub> alquila-, amino-sulfonila-, mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino-sulfonila ou amino-C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>5</sup> representa um heterociclo selecionado de pirrolidinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub>  
20 alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>6</sup> e Het<sup>7</sup> representam, cada um independentemente, um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub>  
25 alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>9</sup> e Het<sup>10</sup> representam, cada um independentemente, um heterociclo selecionado de furanila, piperidinila, morfolinila, piperazinila, pirazolila, dioxolanila, tiazolila, oxazolila, imidazolila, isoxazolila, oxadiazolila, piridinila ou pirrolidinila em que o referido Het<sup>9</sup> ou Het<sup>10</sup> é opcionalmente  
30 substituído por C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub>cicloalquil-C<sub>1-4</sub> alquila- ou amino-C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>11</sup> representa um heterociclo selecionado de indolila ou:



Het<sup>12</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, piperazinila, piperidinila ou pirrolidinila em que o referido Het<sup>12</sup> é opcionalmente substituído por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi, amino ou C<sub>1-4</sub> alquila-;

5 Het<sup>13</sup> representa um heterociclo selecionado de pirrolidinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

10 Het<sup>14</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

15 Het<sup>15</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

20 Het<sup>16</sup> representa um heterociclo selecionado de piperidinila ou pirrolidinila; Het<sup>17</sup> representa um heterociclo selecionado de pirrolidinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

25 Het<sup>18</sup> e Het<sup>19</sup> representam, cada um independentemente, um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

30 Het<sup>20</sup> representa pirrolidinila, 2-pirrolidinonila, piperidinila ou hidróxi-pirrolidinila, de preferência, pirrolidinila ou hidróxi-pirrolidinila;

Het<sup>21</sup> representa pirrolidinila ou hidróxi-pirrolidinila;

Het<sup>22</sup> representa pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila;

Het<sup>23</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>4</sup> e Ar<sup>5</sup> representam, cada um independentemente, fenila opcionalmente substituída por ciano, C<sub>1-4</sub> alquil-sulfonila-, C<sub>1-4</sub> alquil-sulfonilamino-, amino sulfonilamino-, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila, amino-sulfonila-, hidróxi-, C<sub>1-4</sub> alquiloxi- ou C<sub>1-4</sub> alquila.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

Z representa NH;

Y representa -C<sub>3-9</sub> alquila-, -C<sub>3-9</sub> alquenila-, -C<sub>1-5</sub>alquil-óxi-C<sub>1-5</sub> alquila-, -C<sub>1-5</sub>alquil-NR<sup>13</sup>-C<sub>1-5</sub> alquila-, -C<sub>1-5</sub>alquil-NR<sup>14</sup>-CO-C<sub>1-5</sub> alquila-, -C<sub>1-6</sub>alquil-NH-CO-, -NH-CO-C<sub>1-6</sub> alquila-, -CO-C<sub>1-7</sub> alquila-, -C<sub>1-7</sub>alquil-CO-, ;

X<sup>1</sup> representa uma O, -O-C<sub>1-2</sub> alquila-, -O-N=CH-, NR<sup>11</sup> ou -NR<sup>11</sup>-C<sub>1-2</sub> alquila-;

X<sup>2</sup> representa uma ligação direta, -C<sub>1-2</sub> alquila-, O, -O-C<sub>1-2</sub> alquila-, -O-N=CH-, NR<sup>12</sup> ou NR<sup>12</sup>-C<sub>1-2</sub> alquila-;;

R<sup>1</sup> representa hidrogênio, ciano, halo ou hidróxi;

R<sup>2</sup> representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, hidroxicarbonila-, C<sub>1-4</sub> alquiloxicarbonila-, Het<sup>16</sup>-carbonila-, C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>2-6</sub>alquinil-, Ar<sup>5</sup> ou Het<sup>1</sup>;

R<sup>3</sup> representa hidrogênio;

R<sup>4</sup> representa hidrogênio, hidróxi, C<sub>1-4</sub> alquiloxi- ou R<sup>4</sup> representa C<sub>1-4</sub> alquiloxi substituído por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquiloxi- ou Het<sup>2</sup>-;

R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> são, cada um, independentemente, selecionados de hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila;

R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> são, cada um, independentemente, selecionados de hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, Het<sup>8</sup>, amino-sulfonila-, mono- ou di (C<sub>1-4</sub>alquil)-

amino-sulfonila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, hidroxicarbonil-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, Het<sup>9</sup>-carbonil-C<sub>1-4</sub> alquila-, Het<sup>10</sup>-carbonila-, polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, Het<sup>11</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila- ou Ar<sup>2</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila-;

5 R<sup>9</sup> e R<sup>10</sup> são, cada um, independentemente, selecionados de hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, Het<sup>4</sup>, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila- ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

R<sup>11</sup> representa hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, Het<sup>5</sup>, Het<sup>6</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>2-4</sub> alquenilcarbonila- opcionalmente substituída por Het<sup>7</sup>-C<sub>1-4</sub> alquilaminocarbonila-, C<sub>2-4</sub> alquenil-sulfonila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila- ou  
10 fenila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidrogênio, hidróxi, amino ou C<sub>1-4</sub> alquiloxi-;

R<sup>12</sup> representa hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila- ou C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-carbonila-;

15 R<sup>13</sup> representa hidrogênio ou Het<sup>14</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila;

R<sup>14</sup> e R<sup>15</sup> representam hidrogênio;

R<sup>16</sup> representa hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila substituída por hidróxi;

Het<sup>1</sup> representa tiazolila opcionalmente substituída por amino, C<sub>1-4</sub> alquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, fenila, fenil-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-C<sub>1-4</sub>  
20 alquila- mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino- ou amino-carbonila-;

Het<sup>2</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, piperazinila, piperidinila ou pirrolidinila em que o referido Het<sup>2</sup> é opcionalmente substituído por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi, amino ou C<sub>1-4</sub> alquila-;

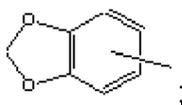
25 Het<sup>3</sup>, Het<sup>4</sup> e Het<sup>8</sup> representam, cada um independentemente, um heterociclo selecionado de morfolinila, piperazinila, piperidinila ou pirrolidinila em que o referido Het<sup>3</sup>, Het<sup>4</sup> ou Het<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi-, amino- ou C<sub>1-4</sub> alquila-;

30 Het<sup>5</sup> representa um heterociclo selecionado de pirrolidinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>6</sup> e Het<sup>7</sup> representam, cada um independentemente, um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>9</sup> e Het<sup>10</sup> representam, cada um independentemente, um heterociclo selecionado de furanila, piperidinila, morfolinila, piperazinila, pirazolila, dioxolanila, tiazolila, oxazolila, imidazolila, isoxazolila, oxadiazolila, piridinila ou pirrolidinila em que o referido Het<sup>9</sup> ou Het<sup>10</sup> é opcionalmente substituído por C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub>cicloalquil-C<sub>1-4</sub> alquila- ou amino-C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>11</sup> representa um heterociclo selecionado de indolila ou:



Het<sup>12</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, piperazinila, piperidinila ou pirrolidinila, em que o referido Het<sup>12</sup> é opcionalmente substituído por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi, amino ou C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>13</sup> representa um heterociclo selecionado de pirrolidinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>14</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>15</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>16</sup> representa um heterociclo selecionado de piperidinila ou

pirrolidinila; e

Het<sup>17</sup> representa um heterociclo selecionado de pirrolidinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>18</sup> e Het<sup>19</sup> representam, cada um independentemente, um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>4</sup> e Ar<sup>5</sup> representam, cada um independentemente, fenila opcionalmente substituída por ciano, C<sub>1-4</sub> alquil-sulfonila-, C<sub>1-4</sub> alquil-sulfonilamino-, amino-sulfonilamino-, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila, amino-sulfonila-, hidróxi-, C<sub>1-4</sub> alquiloxi- ou C<sub>1-4</sub> alquila.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que:

Z representa NH;

Y representa -C<sub>3-9</sub> alquila-, -C<sub>2-9</sub> alquenila-, -C<sub>1-5</sub>alquil-óxi-C<sub>1-5</sub> alquila-, -C<sub>1-5</sub>alquil-NR<sup>13</sup>-C<sub>1-5</sub> alquila-, -C<sub>1-6</sub>alquil-NH-CO-, -CO-C<sub>1-7</sub> alquila-, -C<sub>1-7</sub>alquil-CO- ou C<sub>1-6</sub>alquil-CO-C<sub>1-6</sub> alquila;

X<sup>1</sup> representa O, -O-C<sub>1-2</sub> alquila-, -O-N=CH-, NR<sup>11</sup> ou -NR<sup>11</sup>-C<sub>1-2</sub> alquila-;

X<sup>2</sup> representa uma ligação direta, O, -O-C<sub>1-2</sub> alquila-, -O-N=CH-, NR<sup>12</sup> ou NR<sup>12</sup>-C<sub>1-2</sub> alquila-;

R<sup>1</sup> representa hidrogênio, ciano, halo ou hidróxi, de preferência halo;

R<sup>2</sup> representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, hidroxicarbonila-, C<sub>1-4</sub> alquiloxicarbonila-, Het<sup>16</sup>-carbonila-, C<sub>2-6</sub> alquinila-, Ar<sup>5</sup> ou Het<sup>1</sup>;

R<sup>3</sup> representa hidrogênio;

R<sup>4</sup> representa hidróxi, C<sub>1-4</sub> alquiloxi- ou R<sup>4</sup> representa C<sub>1-4</sub> alquiloxi substituído por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquiloxi- ou Het<sup>2</sup>-;

R<sup>12</sup> representa hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila- ou C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-

carbonila-;

R<sup>13</sup> representa Het<sup>14</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila;

Het<sup>1</sup> representa tiazolila opcionalmente substituída por amino, C<sub>1-4</sub> alquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, fenila, fenil-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-C<sub>1-4</sub> alquila- mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino- ou amino-carbonila-;

Het<sup>2</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, piperazinila, piperidinila ou pirrolidinila em que o referido Het<sup>2</sup> é opcionalmente substituído por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi, amino ou C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>3</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, piperazinila, piperidinila ou pirrolidinila em que o referido Het<sup>3</sup> é opcionalmente substituído por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi, amino ou C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>12</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, piperazinila, piperidinila ou pirrolidinila em que o referido Het<sup>12</sup> é opcionalmente substituído por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi, amino ou C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>16</sup> representa um heterociclo selecionado de piperidinila ou pirrolidinila.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

Z representa NH;

Y representa -C<sub>3-9</sub> alquila-, -CO-C<sub>1-7</sub>alquil- ou -C<sub>1-7</sub>alquil-CO-;

X<sup>1</sup> representa -NR<sup>11</sup>-, -O- ou -O-CH<sub>2</sub>-;

X<sup>2</sup> representa uma ligação direta, -O- ou -O-CH<sub>2</sub>-;

R<sup>1</sup> representa halo;

R<sup>2</sup> representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi ou C<sub>2-6</sub> alquinila-;

R<sup>3</sup> representa hidrogênio;

R<sup>4</sup> representa C<sub>1-4</sub> alquiloxi substituído por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquiloxi- ou Het<sup>2</sup>-;

R<sup>12</sup> representa C<sub>1-4</sub> alquila ou R<sup>12</sup> representa C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-carbonila;

Het<sup>2</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila ou

piperidinila opcionalmente substituída por C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>3</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, piperazinila, piperidinila ou pirrolidinila em que o referido Het<sup>3</sup> é opcionalmente substituído por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi, amino ou C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>12</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, piperazinila, piperidinila ou pirrolidinila em que o referido Het<sup>12</sup> é opcionalmente substituído por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi, amino ou C<sub>1-4</sub> alquila-.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

Z representa NH;

Y representa -C<sub>3-9</sub> alquila-, -C<sub>2-9</sub> alquenila-, -C<sub>3-7</sub>alquil-CO-NH opcionalmente substituído por amino, mono - ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino ou C<sub>1-4</sub> alquiloxicarbonilamino-, -C<sub>3-7</sub>alquenil-CO-NH- opcionalmente substituído por amino, mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino- ou C<sub>1-4</sub> alquiloxicarbonilamino-, C<sub>1-5</sub>alquil-NR<sup>13</sup>-C<sub>1-5</sub> alquila-, -C<sub>1-5</sub>alquil-NR<sup>14</sup>-CO-C<sub>1-5</sub> alquila-, -C<sub>1-6</sub>alquil-CO-NH-, -C<sub>1-5</sub>alquil-CO NR<sup>15</sup>-C<sub>1-5</sub> alquila-, -C<sub>1-3</sub>alquil-NH-CO-Het<sup>20</sup>-, -C<sub>1-2</sub>alquil-CO-Het<sup>21</sup>-CO-, -C<sub>1-2</sub>alquil-NH-CO-CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>-NH-, -C<sub>1-2</sub>alquil-CO-NH-CR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>-CO-, -C<sub>1-2</sub>alquil-CO-NR<sup>20</sup>-C<sub>1-3</sub>alquil-CO- ou -NR<sup>22</sup>-CO-C<sub>1-3</sub>alquil-NH-;

X<sup>1</sup> representa uma ligação direta, O ou -O-C<sub>1-2</sub> alquila-;

X<sup>2</sup> representa uma ligação direta, -CO-C<sub>1-2</sub> alquila-, NR<sup>12</sup>, -NR<sup>12</sup>-C<sub>1-2</sub> alquila-, -O-N=CH- ou -C<sub>1-2</sub> alquila-;

R<sup>1</sup> representa hidrogênio ou halo;

R<sup>2</sup> representa hidrogênio ou halo;

R<sup>3</sup> representa hidrogênio;

R<sup>4</sup> representa hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquiloxi;

R<sup>12</sup> representa hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila;

R<sup>13</sup> representa hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila;

R<sup>14</sup> representa hidrogênio;

R<sup>15</sup> representa hidrogênio;

R<sup>16</sup> e R<sup>17</sup> representam, cada um independentemente, hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila;

R<sup>18</sup> e R<sup>19</sup> representam, cada um independentemente, hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila opcionalmente substituída por fenila ou hidróxi;

R<sup>20</sup> e R<sup>21</sup> representam, cada um independentemente, hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila opcionalmente substituída por C<sub>1-4</sub> alquiloxi;

5 Het<sup>20</sup>, Het<sup>21</sup> e Het<sup>22</sup> representam, cada um independentemente, um heterociclo selecionado do grupo consistindo em pirrolidinila, 2-pirrolidinonila ou piperidinila opcionalmente substituída por hidróxi.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o referido composto é selecionado do grupo consistindo em:

10 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,12]benzoxadiazaciclopentadecina, 17-bromo-8,9,10,11,12,13,14,19-octahidro-20-metóxi-13-metil-,

15 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,12]benzoxadiazaciclopentadecina, 17-bromo-8,9,10,11,12,13,14,19-octahidro-20-metóxi-,

4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,10,13]benzoxatriazacicloheptadecina-12,15-diona, 19-cloro-8,9,10,11,13,14,16,21-octahidro-22-metóxi-13-(2-metilpropil)-,

20 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,10,13]benzoxatriazacicloheptadecina-12,15-diona, 19-cloro-8,9,10,11,13,14,16,21-octahidro-22-metóxi-,

4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b]pirrolo[2,1-k][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecin-11(8H)-ona, 19-cloro-18-flúor-9,10,11a,12,13,14,16,21-octahidro-22-metóxi-,

25 4,6-etanodiilideno-8H-pirimido[4,5-b][6,1,10,13]benzoxatriazaciclohexadecina, 18-cloro-9,10,11,12,13,14,15,20-octahidro-21-metóxi-14-metil-,

30 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecina, 19-cloro-8,9,10,11,12,13,14,15,16,21-decahidro-22-metóxi-15-metil-,

4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,9,12]benzoxatriazaciclopentadecina, 17-cloro-8,9,10,11,12,13,14,19-octahidro-20-metóxi-13-metil-,

12H-4,6-etanodiilideno-13,17-metanopirimido[4,5-  
b][6,1,10,16]benzoxatriazaciclonadecin-12-ona, 21-cloro-  
8,9,10,11,13,14,15,16,18,23-decahidro-25-metóxi-

- 4,6-etanodiilideno-12H-pirimido[4,5-  
5 b][6,1,10,13]benzoxatriazaciclohexadecin-12-ona, 18-cloro-  
8,9,10,11,13,14,15,20-octahidro-21-metóxi-13,14-dimetil-,  
4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-  
b][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecin-13(8*H*)-ona, 19-cloro-15-etil-  
9,10,11,12,14,15,16,21-octahidro-22-metóxi- ou  
10 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-  
b][6,1,11,14]benzoxatriazacicloheptadecin-13(8*H*)-ona, 19-cloro-  
9,10,11,12,14,15,16,21-octahidro-22-metóxi-14,15-dimetil-.

7. Composto de acordo com a reivindicação 6, caracterizado  
pelo fato de que o composto é 4,6-etanodiilidenopirimido[4,5-b][6,1,12]  
15 benzoxadiazaciclopentadecina, 17-bromo-8,9,10,11,12,13,14,19-octahidro-  
20-metóxi-13-metil-.

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1  
a 5, caracterizado pelo fato de que o X<sup>2</sup> substituinte está na posição 2', o  
substituinte R<sup>1</sup> está na posição 4', o substituinte R<sup>2</sup> está na posição 5', o  
20 substituinte R<sup>3</sup> está na posição 3 e o substituinte R<sup>4</sup> na posição 7 da  
estrutura da fórmula (I).

9. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado  
pelo fato de que ser para uso como um inibidor de quinase.

10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1  
25 a 7, caracterizado pelo fato de que ser para uso como um medicamento.

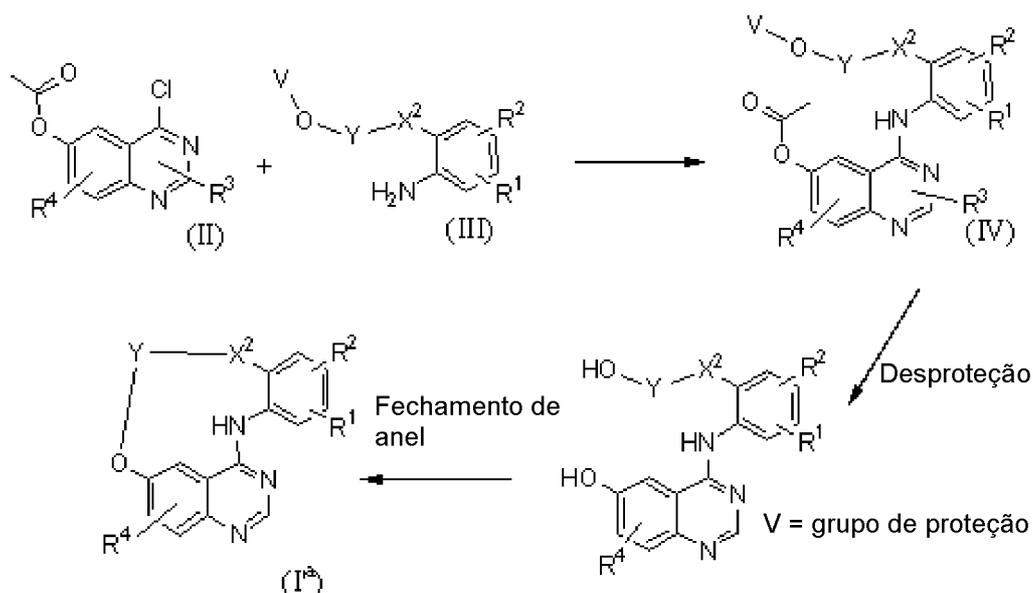
11. Uso de um composto como definido em qualquer uma das  
reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que ser na fabricação de um  
medicamento para tratamento de aterosclerose, restenose e câncer.

12. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que  
30 compreende um veículo farmacêuticamente aceitável e como ingrediente  
ativo, uma quantidade eficaz inibitória de quinase de um composto como  
definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7.

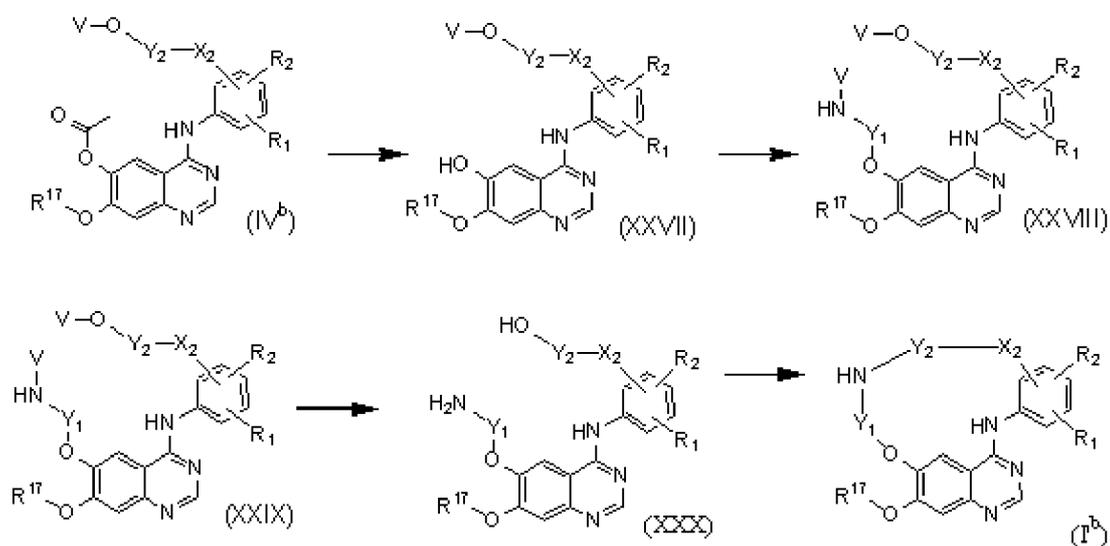
13. Processo para o preparo de um composto como definido em

qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que compreende:

- a) acoplamento das 6-acetóxi-quinazolininas da fórmula (II) com as anilinas adequadas substituídas da fórmula (III) a fim de proporcionar os intermediários da fórmula (IV) e desproteção dos intermediários da fórmula (IV), seguido por fechamento de anel sob condições adequadas.



- b) Desproteção dos intermediários da fórmula (IV<sup>b</sup>), seguido por formação do éter correspondente usando o álcool aminado apropriado sob condições padrão proporciona os intermediários da fórmula (XXVIII), depois, a desproteção seguida por fechamento de anel proporciona os compostos alvo da fórmula (I<sup>b</sup>).



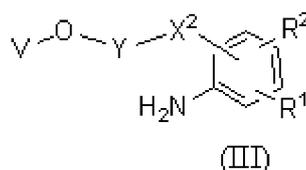
- V = grupo de proteção tal como, por exemplo, grupos metilcarbonila, t-butila, metila, etila, benzila ou trialquil-silila ou, no caso de fase quimicamente sólida, V representa a resina à qual o restante da molécula está sendo ligada;

5                   • R<sup>17</sup> representa Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>4</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>2-6</sub> alquênica opcionalmente substituída por Het<sup>12</sup> ou R<sup>16</sup> representa C<sub>1-4</sub> alquila substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquiloxi, hidróxi, halo, Het<sup>2</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>-carbonila ou Het<sup>3</sup>-carbonila, em que, Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>4</sup>, Het<sup>12</sup>, Het<sup>2</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> e Het<sup>3</sup> são

10 definidos como para os compostos da fórmula (i);

- Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> representam, cada um independentemente, uma C<sub>1-5</sub> alquila, CO-C<sub>1-5</sub> alquila ou CO-CH<sub>2</sub>R<sup>16</sup>-NH-

14. Uso de um intermediário da fórmula (III):



os sais de adição farmacologicamente aceitáveis, em que:

15                   V representa hidrogênio ou um grupo de proteção, de preferência, selecionado do grupo consistindo em metilcarbonila, t-butila, metila, etila, benzila ou trialquil-silila;

Y representa -C<sub>3-9</sub> alquila-, -C<sub>3-9</sub> alquênica-, -C<sub>3-7</sub>alquil-CO-NH- opcionalmente substituído por amino, mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino ou C<sub>1-4</sub> alquiloxicarbonilamino-, -C<sub>3-7</sub>alquênica-CO-NH- opcionalmente substituído por amino, mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino ou C<sub>1-4</sub> alquiloxicarbonilamino-, -C<sub>1-5</sub>alquil-óxi-C<sub>1-5</sub> alquila-, -C<sub>1-5</sub>alquil-NR<sup>13</sup>-C<sub>1-5</sub> alquila-, -C<sub>1-5</sub>alquil-NR<sup>14</sup>-CO-C<sub>1-5</sub> alquila-, -C<sub>1-5</sub>alquil-CO-NR<sup>15</sup>-C<sub>1-5</sub> alquila-, -C<sub>1-6</sub>alquil-CO-NH-, -C<sub>1-6</sub>alquil-NH-CO-, -C<sub>1-3</sub>alquil-NH-CS-Het<sup>20</sup>-, -C<sub>1-3</sub>alquil-NH-CO-Het<sup>20</sup>-, C<sub>1-2</sub>alquil-CO-Het<sup>21</sup>-

20 CO-, -Het<sup>22</sup>-CH<sub>2</sub>-CO-NH-C<sub>1-3</sub> alquila-, -CO-NH-C<sub>1-6</sub> alquila-, -NH-CO-C<sub>1-6</sub> alquila-, -CO-C<sub>1-7</sub> alquila-, -C<sub>1-7</sub>alquil-CO-, -C<sub>1-6</sub>alquil-CO-C<sub>1-6</sub> alquila-, -CO-Het<sup>20</sup>-, -C<sub>1-2</sub>alquil-NH-CO-CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>-NH-, -C<sub>1-2</sub>alquil-CO-NH-CR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>-CO-, -C<sub>1-2</sub>alquil-CO-NR<sup>20</sup>-C<sub>1-3</sub>alquil-CO-, -C<sub>1-2</sub>alquil-NR<sup>21</sup>-CH<sub>2</sub>-CO-NH-C<sub>1-3</sub> alquila- ou

25 -NR<sup>22</sup>-CO-C<sub>1-3</sub>alquil-NH-;

X<sup>2</sup> representa uma ligação direta, O, -O-C<sub>1-2</sub> alquila-, CO, -CO-C<sub>1-2</sub> alquila-, NR<sup>12</sup>, -NR<sup>12</sup>-C<sub>1-2</sub> alquila-, -CH<sub>2</sub>-, -O-N=CH- ou -C<sub>1-2</sub> alquila-;

R<sup>1</sup> representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, formila, C<sub>1-2</sub> alcóxi-, C<sub>1-6</sub> alquila-, halo-fenil-carbonilamino-, C<sub>1-6</sub> alcóxi- substituído por halo, C<sub>1-4</sub> alquila substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi ou halo;

R<sup>2</sup> representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, hidroxicarbonila-, Het<sup>16</sup>-carbonila-, C<sub>1-4</sub> alquilocarbonila-, C<sub>1-4</sub> alquilcarbonila-, aminocarbonila-, mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonila-, Het<sup>1</sup>, formila, C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>2-6</sub> alquinila-, C<sub>3-6</sub> cicloalquila-, C<sub>3-6</sub> cicloalquiloxi-, C<sub>1-6</sub> alcóxi-, Ar<sup>5</sup>, Ar<sup>1</sup>-óxi-, dihidroxiborano, C<sub>1-6</sub> alcóxi- substituído por halo, C<sub>1-4</sub> alquila substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de halo, hidróxi ou NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>1-4</sub> alquilcarbonila- em que a referida C<sub>1-4</sub> alquila é opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi ou C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-;

R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> são, cada um, independentemente, selecionados de hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila;

R<sup>12</sup> representa hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-carbonila-, Het<sup>18</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila-, fenil-C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-carbonila-, Het<sup>17</sup>, C<sub>2-4</sub> alquenilcarbonila- opcionalmente substituída por Het<sup>19</sup>-C<sub>1-4</sub> alquilaminocarbonila-, C<sub>2-4</sub> alquenil-sulfonila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila- ou R<sup>12</sup> representa fenila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidrogênio, hidróxi, amino ou C<sub>1-4</sub> alquiloxi-;

R<sup>13</sup> representa hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, Het<sup>13</sup>, Het<sup>14</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila- ou fenila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidrogênio, hidróxi, amino ou C<sub>1-4</sub> alquiloxi-;

R<sup>14</sup> e R<sup>15</sup> são, cada um, independentemente, selecionados de hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, Het<sup>15</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila- ou C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila-;

R<sup>16</sup> e R<sup>17</sup> representam, cada um independentemente, hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila opcionalmente substituída por fenila, indolila, metil-sulfeto, hidróxi, tiol, hidroxifenila, aminocarbonila, hidroxicarbonila, amina, imidazoila ou guanidino;

R<sup>18</sup> e R<sup>19</sup> representam, cada um independentemente, hidrogênio

ou C<sub>1-4</sub> alquila opcionalmente substituída por fenila, indolila, metil-sulfeto, hidróxi, tiol, hidroxifenila, aminocarbonila, hidroxicarbonila, amina, imidazoila ou guanidino;

R<sup>20</sup> e R<sup>22</sup> representam, cada um independentemente, hidrogênio  
5 ou C<sub>1-4</sub> alquila opcionalmente substituída por hidróxi ou C<sub>1-4</sub> alquiloxi;

R<sup>21</sup> representa hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, Het<sup>23</sup>-C<sub>1-4</sub> alquilcarbonila-  
ou R<sup>21</sup> representa mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino-C<sub>1-4</sub>alquil-carbonila-  
opcionalmente substituída por hidróxi, pirimidinila, dimetilamina ou C<sub>1-4</sub>  
alquiloxi;

10 Het<sup>1</sup> representa um heterociclo selecionado de piperidinila,  
morfolinila, piperazinila, furanila, pirazolila, dioxolanila, tiazolila, oxazolila,  
imidazolila, isoxazolila, oxadiazolila, piridinila ou pirrolidinila em que o  
referido Het<sup>1</sup> é opcionalmente substituído por amino, C<sub>1-4</sub> alquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub>  
alquila-, fenila, fenil-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-C<sub>1-4</sub> alquila- mono- ou di(C<sub>1-4</sub>-  
15 4alquil)amino- ou amino-carbonila-;

Het<sup>13</sup> representa um heterociclo selecionado de pirrolidinila ou  
piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou  
mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub>  
alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

20 Het<sup>14</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila,  
pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou,  
onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub>  
cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub>  
alquila-;

25 Het<sup>15</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila,  
pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou,  
onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub>  
cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub>  
alquila-;

30 Het<sup>16</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila,  
pirrolidinila, piperazinila, 1,3,2-dioxaborolano ou piperidinila em que o  
referido Heterociclo é opcionalmente substituído por um ou mais  
substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila; e

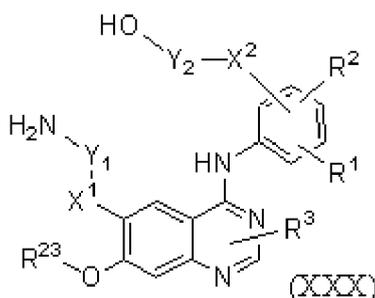
Het<sup>17</sup> representa um heterociclo selecionado de pirrolidinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

5 Het<sup>18</sup> e Het<sup>19</sup> representam, cada um independentemente, um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

10 Het<sup>20</sup>, Het<sup>21</sup> e Het<sup>22</sup> representam, cada um independentemente, um heterociclo selecionado de pirrolidinila, 2-pirrolidinonila, piperazinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi, C<sub>1-4</sub> alquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila- ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

15 Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>4</sup> e Ar<sup>5</sup> representam, cada um independentemente, fenila opcionalmente substituída por ciano, C<sub>1-4</sub> alquil-sulfonila-, C<sub>1-4</sub> alquil-sulfonilamino-, amino-sulfonilamino-, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila, amino-sulfonila-, hidróxi-, C<sub>1-4</sub> alquiloxi- ou C<sub>1-4</sub> alquila, caracterizado pelo fato de ser na síntese de um composto como definido na reivindicação 1.

20 15. Uso de um intermediário apresentando a fórmula (XXX):



os sais de adição farmacologicamente aceitáveis e as formas estereoquimicamente isoméricas do mesmo, em que:

25 Y1 e Y2 representam, cada um independentemente, a C<sub>1-5</sub> alquila, C<sub>1-6</sub> alquila, CO-C<sub>1-6</sub> alquila, CO-C<sub>1-5</sub> alquila, Het<sup>22</sup>-CH<sub>2</sub>-CO, CO-CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>-NH-, Het<sup>20</sup>, CR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>-CO-, CH<sub>2</sub>-CO-NH-C<sub>1-3</sub> alquila-, -C<sub>1-2</sub>alquil-NR<sup>21</sup>-CH<sub>2</sub>-CO- ou CO-C<sub>1-3</sub>alquil-NH-;

X<sup>1</sup> representa uma ligação direta, O, -O-C<sub>1-2</sub> alquila-, CO, -CO-

C<sub>1-2</sub> alquila-, NR<sup>11</sup>, -NR<sup>11</sup>-C<sub>1-2</sub> alquila-, -CH<sub>2</sub>-, -O-N=CH- ou -C<sub>1-2</sub> alquila-;

X<sup>2</sup> representa uma ligação direta, O, -O-C<sub>1-2</sub> alquila-, CO, -CO-C<sub>1-2</sub> alquila-, NR<sup>12</sup>, -NR<sup>12</sup>-C<sub>1-2</sub> alquila-, -CH<sub>2</sub>-, -O-N=CH- ou -C<sub>1-2</sub> alquila-;

R<sup>1</sup> representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, formila, C<sub>1-6</sub> alcóxi-,  
5 , C<sub>1-6</sub> alquila-, halo-fenil-carbonilamino-, C<sub>1-6</sub> alcóxi- substituído por halo, C<sub>1-4</sub> alquila substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi ou halo;

R<sup>2</sup> representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, hidroxicarbonila-,  
Het<sup>16</sup>-carbonila-, C<sub>1-4</sub> alquiloxicarbonila-, C<sub>1-4</sub> alquilcarbonila-,  
10 aminocarbonila-, mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonila-, Het<sup>1</sup>, formila, C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>2-6</sub> alquinila-, C<sub>3-6</sub> cicloalquila-, C<sub>3-6</sub> cicloalquiloxi-, C<sub>1-6</sub>alcóxi-, Ar<sup>5</sup>, Ar<sup>1</sup>-óxi-, dihidroxiborano, C<sub>1-6</sub> alcóxi- substituído por halo, C<sub>1-4</sub> alquila substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de halo, hidróxi ou NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>1-4</sub> alquilcarbonila- em que a  
15 referida C<sub>1-4</sub> alquila é opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi ou C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-;

R<sup>3</sup> representa hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila ou C<sub>1-4</sub> alquila substituída por um ou mais substituintes selecionados de halo, C<sub>1-4</sub> alquiloxi-, amino-, mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino-, C<sub>1-4</sub>alquil-sulfonila- ou fenila;

20 R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> são, cada um, independentemente selecionados de hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila;

R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> são, cada um, independentemente, selecionados de hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, Het<sup>8</sup>, amino-sulfonila-, mono- ou di (C<sub>1-4</sub>alquil)-amino-sulfonila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-C<sub>1-4</sub> alquila-,  
25 hidroxicarbonil-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, Het<sup>9</sup>-carbonil-C<sub>1-4</sub> alquila-, Het<sup>10</sup>-carbonila-, polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, Het<sup>11</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila- ou Ar<sup>2</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila-;

R<sup>9</sup> e R<sup>10</sup> são, cada um, independentemente, selecionados de hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, Het<sup>4</sup>, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila- ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

30 R<sup>11</sup> representa hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, Het<sup>5</sup>, Het<sup>6</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>2-4</sub> alquenilcarbonila- opcionalmente substituída por Het<sup>7</sup>-C<sub>1-4</sub> alquilaminocarbonila-, C<sub>2-4</sub> alquenil-sulfonila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila- ou fenila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais

substituintes selecionados de hidrogênio, hidróxi, amino ou C<sub>1-4</sub> alquiloxi-;

R<sup>12</sup> representa hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-carbonila-,  
Het<sup>17</sup>, Het<sup>18</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>2-4</sub> alquenilcarbonila- opcionalmente substituída  
por Het<sup>19</sup>-C<sub>1-4</sub> alquilaminocarbonila-, C<sub>2-4</sub> alquenil-sulfonila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub>  
5 alquila- ou fenila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois  
ou mais substituintes selecionados de hidrogênio, hidróxi, amino ou C<sub>1-4</sub>  
alquiloxi-;

R<sup>16</sup> e R<sup>17</sup> representam, cada um independentemente, hidrogênio  
ou C<sub>1-4</sub> alquila opcionalmente substituída por fenila, indolila, metil-sulfeto,  
10 hidróxi, tiol, hidroxifenila, aminocarbonila, hidroxicarbonila, amina, imidazóila  
ou guanidino;

R<sup>18</sup> e R<sup>19</sup> representam, cada um independentemente, hidrogênio  
ou C<sub>1-4</sub> alquila opcionalmente substituída por fenila, indolila, metil-sulfeto,  
hidróxi, tiol, hidroxifenila, aminocarbonila, hidroxicarbonila, amina, imidazóila  
15 ou guanidino;

R<sup>21</sup> representa hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, Het<sup>23</sup>-C<sub>1-4</sub> alquilcarbonila-  
ou R<sup>21</sup> representa mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino-C<sub>1-4</sub>alquil-carbonila-  
opcionalmente substituída por hidróxi, pirimidinila, dimetilamina ou C<sub>1-4</sub>  
alquiloxi;

20 R<sup>23</sup> representa Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>4</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>2-6</sub> alquenila  
opcionalmente substituída por Het<sup>12</sup> ou R<sup>17</sup> representa C<sub>1-4</sub> alquila  
substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes  
selecionados de C<sub>1-4</sub> alquiloxi, hidróxi, halo, Het<sup>2</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>-carbonila  
ou Het<sup>3</sup>-carbonila;

25 Het<sup>1</sup> representa um heterociclo selecionado de piperidinila,  
morfolinila, piperazinila, furanila, pirazolila, dioxolanila, tiazolila, oxazolila,  
imidazolila, isoxazolila, oxadiazolila, piridinila ou pirrolidinila em que o  
referido Het<sup>1</sup> é opcionalmente substituído por amino, C<sub>1-4</sub> alquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub>  
alquila-, fenila, fenil-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-C<sub>1-4</sub> alquila- mono- ou di(C<sub>1-4</sub>-  
30 4alquil)amino- ou amino-carbonila-;

Het<sup>2</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila,  
piperazinila, piperidinila, pirrolidinila, tiomorfolinila ou ditianila em que o  
referido Het<sup>2</sup> é opcionalmente substituído por um ou, onde possível, dois ou

mais substituintes selecionados de hidróxi, halo, amino, C<sub>1-4</sub> alquila-, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, hidróxi-C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino-, mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino-C<sub>1-4</sub> alquila-, aminoC<sub>1-4</sub> alquila-, mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino-sulfonila-, amino-sulfonila-;

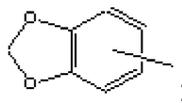
5           Het<sup>3</sup>, Het<sup>4</sup> e Het<sup>8</sup> representam, cada um independentemente, um heterociclo selecionado de morfolinila, piperazinila, piperidinila, furanila, pirazolila, dioxolanila, tiazolila, oxazolila, imidazolila, isoxazolila, oxadiazolila, piridinila ou pirrolidinila em que o referido Het<sup>3</sup>, Het<sup>4</sup> ou Het<sup>8</sup> é opcionalmente substituído por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes  
10 selecionados de hidróxi-, amino-, C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>3-6</sub>cicloalquil-C<sub>1-4</sub> alquila-, amino-sulfonila-, mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino-sulfonila ou amino-C<sub>1-4</sub> alquila-;

          Het<sup>5</sup> representa um heterociclo selecionado de pirrolidinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub>  
15 alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

          Het<sup>6</sup> e Het<sup>7</sup> representam, cada um independentemente, um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub>  
20 alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

          Het<sup>9</sup> e Het<sup>10</sup> representam, cada um independentemente, um heterociclo selecionado de furanila, piperidinila, morfolinila, piperazinila, pirazolila, dioxolanila, tiazolila, oxazolila, imidazolila, isoxazolila, oxadiazolila, piridinila ou pirrolidinila em que o referido Het<sup>9</sup> ou Het<sup>10</sup> é opcionalmente  
25 substituído por C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub>cicloalquil-C<sub>1-4</sub> alquila- ou amino-C<sub>1-4</sub> alquila-;

          Het<sup>11</sup> representa um heterociclo selecionado de indolila ou:



          Het<sup>12</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, piperazinila, piperidinila, pirrolidinila, tiomorfolinila ou ditianila em que o referido Het<sup>12</sup> é opcionalmente substituído por um ou, onde possível, dois ou  
30 mais substituintes selecionados de hidróxi, halo, amino, C<sub>1-4</sub> alquila-, hidróxi-

C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, hidróxi-C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino- ou mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino-C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>16</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila, 1,3,2-dioxaborolano ou piperidinila em que o  
5 referido Heterociclo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila; e

Het<sup>17</sup> representa um heterociclo selecionado de pirrolidinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub>  
10 alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

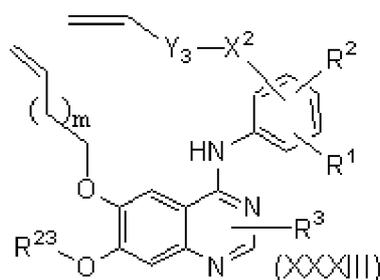
Het<sup>18</sup> e Het<sup>19</sup> representam, cada um independentemente, um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub>  
15 alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>20</sup>, Het<sup>21</sup> e Het<sup>22</sup> representam, cada um independentemente, um heterociclo selecionado de pirrolidinila, 2-pirrolidinonila, piperazinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi, C<sub>1-4</sub> alquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-  
20 ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-;

Het<sup>23</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub>  
25 alquila-;

Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>4</sup> e Ar<sup>5</sup> representam, cada um independentemente, fenila opcionalmente substituída por ciano, C<sub>1-4</sub> alquil-sulfonila-, C<sub>1-4</sub> alquil-sulfonilamino-, amino-sulfonilamino-, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila, amino-sulfonila-, hidróxi-, C<sub>1-4</sub> alquiloxi- ou C<sub>1-4</sub> alquila, caracterizado pelo fato de ser na  
30 síntese de um composto como definido na reivindicação 1.

16. Uso de um intermediário apresentando a fórmula (XXXIII):



os sais de adição farmacologicamente aceitáveis e as formas estereoquimicamente isoméricas do mesmo, em que:

m representa 1, 2, 3 ou 4;

X<sup>2</sup> representa uma ligação direta, O, -O-C<sub>1-2</sub> alquila-, CO, -CO-C<sub>1-2</sub> alquila-, NR<sup>12</sup>, -NR<sup>12</sup>-C<sub>1-2</sub> alquila-, -CH<sub>2</sub>-, -O-N=CH- ou C<sub>1-2</sub> alquila;

Y<sub>3</sub> representa uma C<sub>1-5</sub> alquila, CO-C<sub>1-5</sub> alquila ou CO-CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>-NH- ou C<sub>1-5</sub>alquil-CO- opcionalmente substituída por amino, mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino ou C<sub>1-4</sub> alquilocarbonilamino;

R<sup>1</sup> representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, formila, C<sub>1-6</sub> alcóxi-, C<sub>1-6</sub> alquila-, halo-fenil-carbonilamino-, C<sub>1-6</sub> alcóxi- substituído por halo, C<sub>1-4</sub> alquila substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi ou halo;

R<sup>2</sup> representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, hidroxicarbonila-, Het<sup>16</sup>-carbonila-, C<sub>1-4</sub> alquilocarbonila-, C<sub>1-4</sub> alquilcarbonila-, aminocarbonila-, mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonila-, Het<sup>1</sup>, formila, C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>2-6</sub> alquinila-, C<sub>3-6</sub> cicloalquila-, C<sub>3-6</sub> cicloalquiloxi-, C<sub>1-6</sub> alcóxi-, Ar<sup>5</sup>, Ar<sup>1</sup>-óxi-, dihidroxiborano, C<sub>1-6</sub> alcóxi- substituído por halo, C<sub>1-4</sub> alquila substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de halo, hidróxi ou NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>1-4</sub> alquilcarbonila- em que a referida C<sub>1-4</sub> alquila é opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi ou C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-;

R<sup>3</sup> representa hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila ou C<sub>1-4</sub> alquila substituída por um ou mais substituintes selecionados de halo, C<sub>1-4</sub> alquiloxi-, amino-, mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino-, C<sub>1-4</sub>alquil-sulfonila- ou fenila;

R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> são cada um independentemente selecionados de hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila;

R<sup>12</sup> representa hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-carbonil-,

Het<sup>18</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila-, fenil-C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-carbonil-Het<sup>17</sup>, C<sub>2-4</sub> alquenilcarbonila- opcionalmente substituída por Het<sup>19</sup>-C<sub>1-4</sub> alquilaminocarbonila-, C<sub>2-4</sub> alquenil-sulfonila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila- ou fenila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de hidrogênio, 5 hidróxi, amino ou C<sub>1-4</sub>alquiloxi-;

R<sup>16</sup> e R<sup>17</sup> representam, cada um independentemente, hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila opcionalmente substituída por fenila, indolila, metil-sulfeto, hidróxi, tiol, hidroxifenila, aminocarbonila, hidroxicarbonila, amina, imidazoíla ou guanidino;

10 R<sup>23</sup> representa Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>4</sup>-C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>2-6</sub> alquenila opcionalmente substituída por Het<sup>12</sup> ou R<sup>23</sup> representa C<sub>1-4</sub> alquila substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub>alquiloxi, hidróxi, halo, Het<sup>2</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>-carbonila ou Het<sup>3</sup>-carbonila;

15 Het<sup>1</sup> representa um heterociclo selecionado de piperidinila, morfolinila, piperazinila, furanila, pirazolila, dioxolanila, tiazolila, oxazolila, imidazolila, isoxazolila, oxadiazolila, piridinila ou pirrolidinila em que o referido Het<sup>1</sup> é opcionalmente substituído por amino, C<sub>1-4</sub> alquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, fenila, fenil-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquil-óxi-C<sub>1-4</sub> alquila- mono- ou di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino- ou amino-carbonila-;

20 Het<sup>16</sup> representa um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila, 1,3,2-dioxaborolano ou piperidinila em que o referido Heterociclo é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila;

25 Het<sup>18</sup> e Het<sup>19</sup> representam, cada um independentemente, um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila opcionalmente substituída por um ou, onde possível, dois ou mais substituintes selecionados de C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-6</sub> cicloalquila, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-, C<sub>1-4</sub>alquiloxiC<sub>1-4</sub> alquila ou polihidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila-; e

30 Ar<sup>1</sup> e Ar<sup>5</sup> representam, cada um independentemente, fenila opcionalmente substituída por ciano, C<sub>1-4</sub> alquil-sulfonila-, C<sub>1-4</sub> alquil-sulfonilamino-, amino-sulfonilamino-, hidróxi-C<sub>1-4</sub> alquila, amino-sulfonila-, hidróxi-, C<sub>1-4</sub>alquiloxi- ou

C<sub>1-4</sub> alquila, caracterizado pelo fato de ser na síntese de um composto como definido na reivindicação 1.