



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

**(21) PI 0720588-0 A2**



\* B R P I 0 7 2 0 5 8 8 A 2 \*

(22) Data de Depósito: 14/12/2007  
(43) Data da Publicação: 25/02/2014  
(RPI 2251)

(51) *Int.Cl.:*  
C07D 487/04  
C07D 295/135  
C07D 295/155  
C40B 40/04  
A61K 31/519  
A61P 35/00

**(54) Título:** DERIVADOS DE PIRAZOL-QUINAZOLINA **(57) Resumo:**  
SUBSTITUÍDO, PROCESSO PARA SUA  
PREPARAÇÃO E SEU USO COMO INIBIDORES DA  
QUINASE

**(30) Prioridade Unionista:** 21/12/2006 IT 06126902.3,  
08/10/2007 IT 07118039.2, 08/10/2007 IT 07118039.2, 21/12/2006 IT  
06126902.3

**(66) Prioridade Interna:** 860446

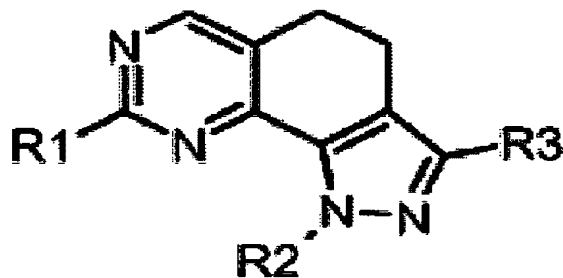
**(73) Titular(es):** Nerviano Medical Sciences S.r.l.

**(72) Inventor(es):** Barbara Valsasina, Helena Posteri, Italo Beria,  
Maria Gabriella Brasca, Michele Caruso, Ronald Ferguson

**(74) Procurador(es):** Veirano e Advogados Associados

**(86) Pedido Internacional:** PCT EP2007064096 de  
14/12/2007

**(87) Publicação Internacional:** WO 2008/074788de  
26/06/2008



**DERIVADOS DE PIRAZOL-QUINAZOLINA SUBSTITUÍDOS,  
PROCESSO PARA SUA PREPARAÇÃO E SEU USO COMO INIBIDORES DA  
QUINASE**

A presente invenção se refere a certos compostos  
5 pirazol-quinazolina substituídos que modulam a atividade  
das proteínas quinases. Os compostos desta invenção são,  
portanto, útil no tratamento de doenças causadas por  
atividade desordenada da proteína quinase. A presente  
invenção também fornece métodos para a preparação destes  
10 compostos, composições farmacêuticas que os compreendem, e  
métodos de tratamento de doenças que utilizam estas  
composições farmacêuticas que compreendem esses compostos.

O uso de inibidores mitóticos em terapia de câncer é  
uma estratégia clínica amplamente aceita para o tratamento  
15 de uma ampla gama de tumores humanos. Taxanos (paclitaxel e  
docetaxel) e os alcalóides da vinca (vincristina e  
vinblastina) trabalham por uma estabilização ou  
desestabilização dos microtúbulos com consequências  
catastróficas em células progridem através de mitoses. Eles  
20 são de primeira linha terapêutica para vários tipos de  
tumores e de segunda linha para câncer dos ovários, mama,  
pulmão, bexiga e esôfago refratários a cisplatina  
(Taxanos). No entanto, devido ao papel dos microtúbulos em  
processos tais como o movimento celular, fagocitose e  
25 transporte axonal, certas toxicidades, tal como neuropatia

periférica é freqüentemente observada com estes agentes. A progressão através de mitoses é uma exigência de todas as células proliferativas e, conseqüentemente, terapias de cânceres que têm metas em mitose são geralmente aplicáveis a uma vasta gama de tipos de tumores. Várias proteínas quinases desempenham papéis fundamentais na orquestração do ciclo celular e alguns deles já estão sujeitos a tratamentos orientados no ajuste da oncologia incluindo CDK-2 e Aurora-A. A fidelidade de mitoses é de importância primordial e existem vários "pontos de checagem" em células normais para manter a integridade do cromossomo durante o ciclo celular. Estes pontos de checagem freqüentemente desaparecem durante a transformação oncogênica e isso permite que as células cancerosas tolerem a aneuploidia e instabilidade cromossômica. A inibição da mitose em células tumorais com "ponto de checagem comprometido" devem ter conseqüências catastróficas como células cancerígenas que tentar levar adiante uma mitose aberrante. A família quinase como pólo, compreendendo 4 serina/treonina quinases (Plk-1-4), estão predominantemente envolvidas na entrada, através de progressão e saída da mitose. Essas quinases são caracterizadas por terem um domínio quinase N-terminal e um único, domínio "Pólo-Box" C-terminal. Este domínio é responsável por orientar a quinase a várias estruturas mitóticas (centrossomas, cinetócoros, pólos do fuso, meio

do corpo) e a regulação temporal e espacial Plks são importantes para a progressão normal através da mitose (revisto em van Vugt and Medema, *Oncogene* 2005, 24(17):2844- 59; Barr et al, *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2004, 5(6):429-40; Dai and Cogswell, *Prog Cell Cycle Res.* 2003, 5:327-34; Glover et al, *Genes Dev.* 1998, 12(24):3777-87). O elemento mais caracterizado da família PLk-1 e a sua atividade tem sido implicados em vários processos durante a mitose, incluindo a transição G2/M pela regulação da atividade Cdk-1 em múltiplas formas (activation of Cdc25c, nuclear translocation of cyclin B, inactivation of Myt-1 and Wee-1) (Inoue et al, *EMBO J.* 2005, 24(5): 1057-67; van Vugt et al, *J Biol Chem.* 2004, 279(35):36841-54; Watanabe et al, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004, 101(13):4419-24 2004; Nakajima et al, *J Biol Chem.* 2003, 278(28):25277-80; Toyoshima-Morimoto et al, *J Biol Chem.* 2002, 277(50):48884-8; Bartholomew et al, *Mol Cell Biol,* 2001 21(15):4949-59; Qian et al, *Mol Biol Cell.* 2001, 12(6):1791-9; Roshak et al, *Cell Signal.* 2000, 12(6):405-11); maturação e separação dos centrossomas; regulação da coesão do braço cromossômico em profase e separação da cromátide irmã na transição metáfase/anáfase; a ativação do Complexo de promoção da anáfase para iniciar a saída mitótica; citocinese. Plk-1 é sobre-expressos em várias células tumorais, incluindo mama, ovário, pulmão, cólon, cabeça,

pescoço, esôfago e carcinomas endometriais e suas sobre-expressão geralmente se correlaciona com mau prognóstico.

A perturbação da função Plk-1 por vários meios em células tumourais (siRNA e ablação antisense, proteínas dominantes negativas e imunodepleção) resulta em uma mitose aberrante seguida por catástrofe mitótica simultaneamente causando um "ponto de checagem mediado" detenção do ciclo celular em células normais. Assim, a atenuação farmacológica da função Plk-1 pode ter um benefício terapêutico no tratamento de vários cânceres.

#### **RESUMO DA INVENÇÃO**

Os derivados de pirimidina bicíclica fundida para o tratamento de doenças são divulgados em hiperproliferativo WO 96/40042 em nome da Pfizer Inc.

Os derivados de pirimidina policíclica fundida como inibidores da proteína quinase também são divulgadas em WO 98/58926 e WO 98/28281, ambas em nome de Celltech Therapeutics Ltd.

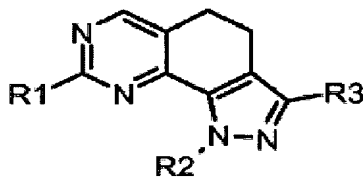
Os derivados compostos de pirazol tricíclicos fundidos conhecidos na arte como inibidores da proteína quinase são divulgados em WO 03/070236 e 03/070706, em nome da Pharmacia Italia SPA e Pharmacia Corp, respectivamente.

Os derivados pirazol-quinazolina possuindo atividade

inibitória quinase foram também divulgados em WO 04/104007, em nome da própria depositante. Alguns compostos específicos do referido WO 04/104007 são excluídos da presente fórmula geral.

5 Apesar destes progressos, ainda há necessidade de agentes para a dita doença. Os presentes inventores já perceberam que os compostos de fórmula (I), abaixo descrita, são inibidores da quinase e são, portanto, úteis na terapia como agentes antitumorais, e não possuem em  
10 termos de toxicidade e efeitos colaterais, os referidos inconvenientes associados com as drogas antitumorais atualmente disponíveis.

Assim, um primeiro objetivo da presente invenção é fornecer um composto pirazol-quinazolina substituído  
15 representados pela fórmula (I):



(I)

onde

R1 é uma arilamino orto-substituído;

R2 é hidrogênio ou um grupo opcionalmente substituído  
20 selecionado de alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> linear ou ramificado, alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> linear ou ramificado, alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> linear ou ramificado, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> e heterocíclico;

R3 é CO-OR'ou CO-NR'R", em que R' e R" são, cada um, independentemente, hidrogênio ou um grupo opcionalmente substituído selecionado a partir de alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> linear ou ramificado, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> e heterocíclico, ou R' e R" tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, podem formar um grupo heterocíclico opcionalmente substituído contendo um heteroátomo adicional selecionado dentre N, O ou S, e isômeros, tautômeros, hidratos, solvatos, complexos, metabólitos, pró-drogas, veículo, N-óxidos e sais farmacologicamente aceitáveis destes, desde que: etil-1-metil-8-(2-metoxifenilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h]quinazolina-3-carboxilato e 1-metil-8-(2-metoxifenilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida são excluídos, e isômeros, tautômeros, hidratos, solvatos, complexos, metabólitos, pró-drogas, veículo, N-óxidos e sais farmacologicamente aceitáveis destes.

A presente invenção também fornece métodos de sintetização dos compostos pirazol-quinazolina substituídos, representados pela fórmula (I), elaborado através de um processo constituído por transformações sintéticas padrões.

A presente invenção também fornece um método para o tratamento de doenças causadas e/ou associadas com atividade da proteína quinase desregulada, nomeadamente

família PLK, proteína quinase C em diferentes isoformas, Met, PAK-4, PAK-5, ZC-1, STLK-2, DDR-2, Aurora 1, Aurora 2, Bub-1, PLK, Chk1, Chk2, HER2, raf1, MEK1, MAPK, EGF-R, PDGF-R, FGF-R, IGF-R, VEGF-R, PI3K, quinase weel, Src, Abl, Akt, ILK, MK-2, IKK-2, Cdc7, Nek, família quinase CDK/ciclina, mais particularmente PLK-1 e PLK-3 que compreende administrar a um mamífero na necessidade deste uma quantidade efetiva do composto pirazol-quinazolina substituído representados pela fórmula (I), conforme definido acima.

Um método preferido da presente invenção é para tratar uma doença causada e/ou associada com atividade da proteína quinase desregulada selecionada a partir do grupo que consiste de câncer, distúrbios proliferativos celulares, infecções virais, autoimunes e doenças neurodegenerativas.

Outro método preferido da presente invenção é para tratar certos tipos de câncer, incluindo mas não limitados a: carcinomas tais como da bexiga, mama, colo, rim, fígado, pulmão, incluindo câncer do pulmão de célula pequena, esôfago, vesícula biliar, ovário, pâncreas, estômago, nuca, tireóide, próstata e pele, incluindo carcinoma de célula escamoso, tumores hematopoéticos de linhagem linfóide, incluindo leucemia, leucemia linfócita aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma da célula-B, linfoma da



célula-T, linfoma de Hodgkin, linfoma não de Hodgkin, linfoma da célula do cabelo e linfoma de Burkett; tumores hematopoéticos de linhagem mieloide, incluindo leucemias mielogênicas agudas e crônicas, síndrome mielodisplástica e leucemia promielocítica; tumores de origem mesenquimal, incluindo fibrosarcoma e rhabdomyosarcoma; tumores do sistema nervoso central e periférico, incluindo astrocitoma e neuroblastoma, glioma e schwannomas; outros tumores, incluindo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentosum, ceratocantomas, câncer folicular da tireóide e sarcoma de Kaposi.

Outro método preferido da presente invenção é específico para o tratamento de distúrbios de proliferação celular, como, por exemplo, hiperplasia benigna da próstata, polipose adenomatose familiar, neurofibromatose, psoríase, proliferação da célula lisa vascular associada com aterosclerose, fibrose pulmonar, artrite glomerulonefrite e estenose e restenose pós-cirúrgica.

Outro método preferido da presente invenção é para tratar infecções virais, em especial à prevenção do desenvolvimento de AIDS em indivíduos infectados pelo HIV.

Além disso, o método da presente invenção também fornece angiogênese tumoral e metástase inibição, bem como o tratamento e rejeição de órgãos transplantados, doença devido a enxerto versus hospedeiro.

A presente invenção também proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um ou mais compostos de fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável, e um excipiente, veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável.

5 A presente invenção prevê ainda uma composição farmacêutica compreendendo um composto da fórmula (I), em combinação com tratamentos anticancerígenos conhecidos como, terapia de radiação ou regime de quimioterapia em combinação com agentes citostáticos ou citotóxicos, agentes  
10 tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolitos, agentes hormonais, agentes imunológicos, agentes tipo interferon, inibidores da ciclooxigenase (e.g., inibidores de COX-2), inibidores de metalomatrixprotease, inibidores de telomerase, inibidores  
15 de tirosina quinase, agentes receptores de fator anti-crescimento, agentes anti-HER, agentes anti-EGFR, agentes anti-angiogêneses, inibidores de farnesil transferase, inibidores do caminho de transdução de sinal ras-raf, inibidores de ciclo celular, outros inibidores cdks,  
20 agentes de ligação tubulina, inibidores de topoisomerase I, inibidores de topoisomerase II, e similares.

#### **DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO**

A memos que especificado em contrário, quando se refere aos compostos de fórmula (I), em si, bem como a  
25 qualquer composição farmacêutica, ou a qualquer tratamento

terapêutico compreendendo-os, a presente invenção inclui todos os hidratos, solvatos, complexos, metabólitos, pró-drogas, veículos, N-óxidos e sais farmacêuticamente aceitável dos compostos da presente invenção.

5 Um metabólito de um composto da fórmula (I) é qualquer composto em que este mesmo composto de fórmula (I) é convertido *in vivo*, por exemplo mediante a administração a um mamífero em necessidade deste. Normalmente, sem contudo, representar um exemplo limitativo, após a  
10 administração de um composto da fórmula (I), este mesmo derivado pode ser convertido em uma variedade de compostos, por exemplo, incluindo derivados mais solúveis como derivados hidroxilados, que são facilmente excretados. Assim, dependendo da via metabólica, assim ocorrendo,  
15 qualquer destes derivados hidroxilados podem ser considerados como um metabólito dos compostos de fórmula (I).

As pró-drogas são quaisquer compostos ligados covalentemente, que ativa a liberação *in vivo* da droga mãe,  
20 de acordo com fórmula (I).

Os N-óxidos são compostos de fórmula (I) onde o nitrogênio e o oxigênio são presos através de uma ligação dativa. Se um centro quiral ou outra forma de um centro isomérico está presente em um composto da presente  
25 invenção, todas as formas de tal isômero ou isômeros,

incluindo enantiômeros e diastereômeros, se destinam a ser cobertos por eles. Os compostos contendo um centro quiral podem ser utilizados como uma mistura racêmica, uma mistura enantiomericamente enriquecida, ou a mistura racêmica pode ser separada utilizando técnicas bem conhecidas e uma enantiômero individual pode ser usado isoladamente. Nos casos em que os compostos têm duplas ligações carbono-carbono insaturados, tanto os isômeros cis (Z) quanto trans (E) estão no âmbito da presente invenção.

10           Nos casos em que os compostos podem existir nas formas tautoméricas, tais como tautômeros keto-enol, cada forma tautomérica é considerada como parte desta invenção se existir predominantemente em uma forma ou em equilíbrio.

Na presente descrição, salvo indicação contrária, com 15 o termo "arilamino orto-substituídos", que representa R<sub>1</sub>, pretendemos qualquer grupo aril ligado ao resto da molécula através da porção -(NH)-, o dito arilamino sendo substituído na posição orto, e também opcionalmente substituído em outras posições livres.

20           Com o termo "aril" pretendemos grupos carbocíclico ou heterocíclicos contendo 1 a 2 porções anéis, sejam fundidas ou ligadas umas às outras por uma única ligação, onde pelo menos um dos anéis é aromático, quando presentes, os anéis aromáticos heterocíclicos também referido como heterogrupos 25 aril, compreendendo um anel de 5 a 6 elementos contendo de

1 a 3 heteroátomos selecionados dentre N, NH, O ou S. Exemplos de grupos aril de acordo com a invenção são, por exemplo, fenil, bifenilo,  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naftil, dihidronaftil, tienil, benzotiofenil, furil, benzofuranil, pirrolil, 5 imidazolil, pirazolil, tiazolil, isothiazolil, oxazolil, isoxazolil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, indolil, isoindolil, purinil, quinolil, isoquinolil, dihidroquinolinil, quinoxalinil, benzodioxolil, indanil, indenil, triazolil, e similares.

10 Com o termo "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> linear ou ramificado", então compreendida de alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, pretendemos qualquer dos grupos, como, por exemplo, metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil, terc-butil, sec-butil, n-pentil, n-hexil, e similares.

15 Com o termo "alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> linear ou ramificado" pretendemos qualquer dos grupos, tal como, por exemplo, vinil, alil, 1-propenil, isopropenil, 1-butenil, 2-butenil, 3-butenil, 2-pentenil, 1-hexenil, e similares.

20 Com o termo "alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> linear ou ramificado" pretendemos qualquer dos grupos, como, por exemplo, ethinil, 2-propinilbutil, 4-pentinil, e similares.

25 Com o termo "cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" é nossa intenção é se referir a, salvo disposição em contrário, anéis monocíclicos de carbono de 3 a 6 elementos todo de elementos de carbono que pode conter uma ou mais ligações

duplas, mas não tem um sistema  $\pi$ -electron.conjugado completamente. Exemplos de grupos cicloalquil, sem limitação, são ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, cicloexano, cicloexeno e ciclohexadieno.

5 Com o termo "heterocíclico" (também conhecido como "heterocicloalquil") pretendemos se referir a um anel carbocíclico de 3 a 7 elementos, saturados ou insaturados parcialmente quando um ou mais átomos de carbono são substituídos por heteroátomos, como nitrogênio, oxigênio e  
10 enxofre. Exemplos não limitativos do grupo heterocíclico são, por exemplo, pirane, pirrolidina, pirrolina, imidazolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, tiazolina, tiazolidina, dihidrofurano, tetrahydrofurano, 1,3-dioxolano, piperidina, piperazina, morfolina e  
15 similares.

De acordo com a presente invenção, e salvo disposição contrária, qualquer um dos grupos R1, R2, R3, R', e R" pode ser opcionalmente substituído, em qualquer de suas posições livres, por um ou mais grupos, por exemplo,  
20 grupos 1 a 6, independentemente selecionados de: halogênio, nitro, grupos oxo (= O), ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil polifluorinatado, alcóxi polifluorinatado, alquenil, alquinil, hidroxialquil, aril, arilalquil, heterocíclico, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxil, alcóxi, ariloxi,  
25 heterociclicoxi, metilendioxi, alquilcarboniloxi,

arilcarboniloxi, cicloalqueniloxi, heterociclicocarboniloxi,  
 alquilidenoaminoxi, carboximetilcelulose, alcoxicarbonil,  
 ariloxicarbonil, cicloalquiloxicarbonil, heterociclicoxi-  
 carbonil, amino, ureído, alquilamino, dialquilamino,  
 5 arilamino, diarilamino, heterociclicoamino, formilamino,  
 alquilcarbo-nilamino, arilcarbonilamino, heterociclico-  
 carbonilamino, aminocarbonil, alquilaminocarbonil,  
 dialquilaminocarbonil, arilaminocarbonil, heterociclico-  
 aminocarbonil, alcoxicarbo-nilamino, hidroxiaminocarbonil,  
 10 alcoximino, alquilsulfonil-amino, arilsulfonilamino,  
 heterociclicosulfonilamino, formil, alquilcarbonil,  
 arilcarbonil, cicloalquilcarbonil, heterociclicocarbonil,  
 alquilsulfonil, arilsulfonil, aminossulfonil, alquilamino-  
 sulfonil, dialquilaminosulfonil, arilaminosulfonil,  
 15 heterociclicoaminosulfonil, ariltio, alquiltio, fosfonato e  
 alquilsulfonato.

Por sua vez, quando for o caso, cada um dos referidos  
 substituintes pode ainda ser substituídos por um ou mais  
 dos grupos acima referidos. A este respeito, com o termo  
 20 halogênio pretendemos um átomo de flúor, cloro, bromo ou  
 iodo átomo.

Com o termo ciano pretendemos um resíduo -CN.

Com o termo nitro pretendemos um grupo -NO<sub>2</sub>.

Com o termo alquenil ou alquinil pretendemos qualquer  
 25 grupos alquil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> linear ou ramificado acima mencionado

mais tendo uma ligação dupla ou tripla. Não se limitando a estes exemplos, os grupos alquênil ou alquínil da invenção são, por exemplo, vinil, alil, 1-propenil, isopropenil, 1-butenil, 2-butenil, 3-butenil, 2-pentenil, 1-hexenil, 5 ethinil, 2-propinilbutil, 4-pentinil, e similares.

Com o termo alquila ou alcóxi polifluorinado pretendemos qualquer dos grupos alcóxi ou alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> linear ou ramificado acima que são substituídos por mais átomo de flúor, como, por exemplo, trifluormetil, 10 trifluoretil, 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropil, trifluorometoxi e similares.

Com o termo alcóxi, ariloxi, heterocíclicooxi e derivados pretendemos qualquer um dos grupos heterocíclico, aril, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> acima, ou grupos ligados ao resto da 15 molécula através de um átomo de oxigênio (-O-).

Face ao acima exposto, fica evidente para uma pessoa qualificada na arte que qualquer grupo cujo nome é um nome composto, como, por exemplo, arilamino tem de ser destinado como convencionalmente interpretado pelas partes de que 20 provém, por exemplo, por um grupo amino que é também substituído por aril, onde aril é como acima definido.

Da mesma forma, qualquer um dos termos, tal como, por exemplo, alquiltio, alquilamino, dialquilamino, alcoxycarbonil, alcoxycarbonilamino, heterocíclicocarbonil, 25 heterocíclicocarbonilamino, cicloalquiloxycarbonil e



similares, incluindo grupos onde alquil, aril, alcóxi, as porções heterocíclicas e cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, são como acima definidos.

Os sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos de fórmula (I) incluem os sais de adição ácidos com ácidos orgânicos ou inorgânicos, por exemplo, nítrico, clorídrico, bromídrico, sulfúrico, perclórico, fosfórico, acético, trifluoroacético, propiônico, glicólico, láctico, oxálico, malônico, málico, malêico, tartárico, cítrico, benzóico, cinâmico, mandélico, metanosulfônico, isetiônico e salicílico. Preferencialmente, o sal de adição ácido dos compostos da invenção é selecionado entre sal cloridrato ou mesilato.

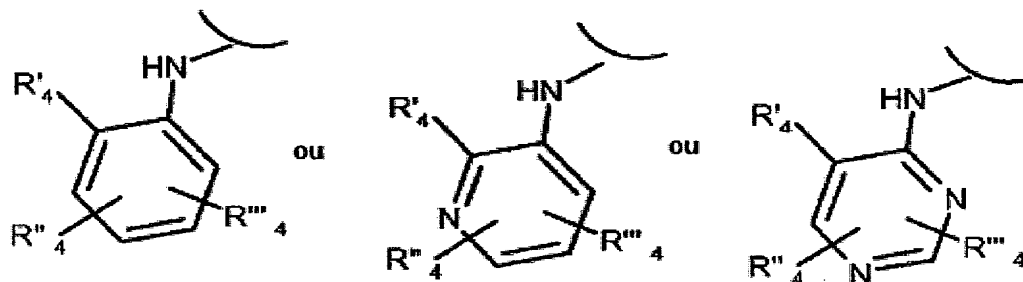
Os sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos de fórmula (I) também incluem os sais com bases orgânicas ou inorgânicas, por exemplo, metais alcalinos ou alcalino-terrosos, especialmente sódio, potássio, cálcio ou magnésio hidróxido de amônio, carbonatos e bicarbonatos, amina cíclicas ou acíclicas, preferencialmente metilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, piperidina e similares.

Uma classe preferida de compostos da fórmula (I) são os compostos em que: R<sub>3</sub> é CO-CO-OH ou NR'R'', em que R' e R'' são como acima definidos.

Outra classe preferida dos compostos de fórmula (I)

são os compostos onde:

R1 é uma arilamino orto-substituído da fórmula:

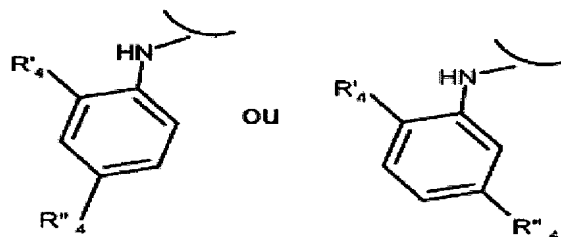


onde  $R'_4$  e  $R''_4$  e  $R'''_4$  são independentemente  
 5 selecionados de um grupo que consiste de halogênio, nitro,  
 ciano, alquil  $C_1-C_6$ , alquil polifluorinado, alcóxi  
 polifluorinado, alquenil, alquinil, hidroxialquil, aril,  
 arilalquil, heterocíclico, cicloalquil  $C_3-C_6$ , hidroxil,  
 alcóxi, ariloxi, heterocíclicoxi, metilendioxi,  
 10 alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, cicloalqueniloxi,  
 heterocíclicocarboniloxi, alquilidenoaminoxi,  
 carboximetilcelulose, alcóxicarbonil, ariloxicarbonil,  
 cicloalquiloxicarbonil, heterocíclicoxicarbonil, amino,  
 ureído, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino,  
 15 heterocíclicoamino, formilamino, alquilcarbo-nilamino,  
 arilcarbonilamino, heterocíclicocarbonilamino, aminocarbo-  
 nil, alquilaminocarbonil, dialquilaminocarbonil, arilamino-  
 carbonil, heterocíclicoaminocarbonil, alcóxicarbo-nilamino,  
 hidroxiaminocarbonil, alcóximino, alquilsulfonil-amino,  
 20 arilsulfonilamino, heterocíclicosulfonilamino, formil,  
 alquilcarbonil, arilcarbonil, cicloalquilcarbonil,

heterociclicocarbonil, alquilsulfonil, arilsulfonil, aminossulfonil, alquilaminossulfonil, dialquilaminossulfonil, arilaminossulfonil, heterociclicoaminossulfonil, ariltio, alquiltio, fosfonato e alquiltiofosfonato.

5 Uma classe preferida adicional de compostos de fórmula (I) são os compostos onde:

R1 é um arilamino orto-substituído da fórmula:



onde R'4 e R''4 são como acima definidos e

10 R2 é um alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> linear ou ramificado opcionalmente substituído.

Uma classe preferida particular dos compostos de fórmula (I) são os compostos em que:

R3 é CO-NR'R'', onde R' e R'' são como acima definidos.

15 Os compostos específicos preferidos de fórmula (I) são os compostos listados abaixo (para o significado dos códigos, consulte a seção exemplos):

1) 1-Metil-8-(2-metilfenilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A4B1C1Z);

20 2) 1-Metil-8-(2-metilamino-fenilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-]quinazolina-3-carboxamida (A27B1C1Z);

3) 8-(2-Acetil-fenilamino)-1-(2-flúor-etil)-4,5-

dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida  
(A2B2C1Z);

4) 8-[2-Acetil-5-(4-metil-piperazina-1-il)-  
fenilamino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]

5 quinazolina-3-carboxamida (A39B1C1Z);

5) 8-[2-Acetil-5-(4-metil-piperazina-1-il)-  
fenilamino]-1-(2-flúor-etil)-4,5- dihidro-1H-pirazol[4,3-  
h]quinazolina-3-carboxamida (A39B2C1Z);

6) 1 -Metil-8-(2-trifluorometoxi-fenilamino)-4,5-  
10 dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida  
(A45B1C1Z);

7) 1-Metil-8-[5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-  
trifluorometoxi-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]  
quinazolina-3-carboxamida (A51B1C1Z) ;

15 8) Etil 1-metil-8-[5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-  
trifluorometoxi-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]  
quinazolina-3-carboxilato (A51B1C2Z);

9) 1-Metil-8-[2-metóxi-5-(4-metil-piperazina-1-il)-  
fenilamino]-1-metil-4,5-dihidro-1-H-pirazol[4,3-h]  
20 quinazolina-3-carboxamida (A85B1C1Z);

10) 8-[5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluorometoxi-  
fenilamino]-1-(2-flúor-etil)-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]  
quinazolina-3-carboxamida (A51B2C1Z);

11) 1-Metil-8-[4-(4-metil-piperazina-1-il)-2-  
25 trifluorometoxi-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]

quinazolina-3-carboxamida (A48B1C1Z);

12) 1-Metil-8-(2-trifluorometoxi-5-piperazina-1-il)-  
fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-  
carboxamida (A97B1C1Z);

5 13) 1-Metil-8-[2-metil-5-(4-metil-piperazina-1-il)-  
fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-  
carboxamida (A98B1C1Z);

14) 1-Metil-8-[5-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-  
2-trifluorometoxifenilamino]-4,5-dihidro-1H-1H-pirazol[4,3-  
10 h]quinazolina-3-carboxamida (A99B1C1Z);

15) 1-metil-8-[5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-  
trifluorometoxi-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]  
quinazolina-3-ácido carboxílico metilamida (A51B1C4Z);

16) 1-metil-8-[5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-metoxi-  
15 fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-  
carboxílico metilamida (A85B1C4Z);

17) 1-metil-8-[2-metil-5-(4-metil-piperazina-1-  
carbonil)-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-  
h]quinazolina-3-carboxamida (A87B1C1Z);

20 18) 1-metil-8-[2-metil-4-(4-metil-piperazina-1-  
carbonil)-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-  
h]quinazolina-3-carboxamida (A86B1C1Z);

19) 1-metil-8-{2-trifluorometoxi-5-[(1-metil-  
piperidina-4-carbonil)-amino]-fenilamino}-4,5-dihidro-1H-  
25 pirazol[4,3-h] quinazolina-3-carboxamida (A82B1C1Z);

20) Etil 1-metil-8-(2-trifluorometoxi-fenilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato (A45B1C2Z);

21) Potássio 8-[5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato (A51B1C3Z);

22) Potássio 8-(2-trifluorometoxi-fenilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato (A45B8C3Z);

10 23) 1-(2-Hidroxi-etil)-8-(2-trifluorometoxi-fenilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A45B5C1Z);

24) 1-etil-8-[5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A51B7C1Z)

25) 1-metil-8-[5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-ácido carboxílico(2,2,2-trifluoroetil)-amida (A51B1C7Z);

20 26) 1-(2-hidroxi-etil)-8-[5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A51B5C1Z);

27) 8-[5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]-1-vinil-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A51B10C1Z);

28) 1-(2-cloro-etil)-8-[5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A51B9C1Z);

29) 8-[5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A51B8C1Z);

30) Potássio 1-(2-hidroxi-etil)-8-[5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato (A51B5C3Z);

31) Etil 1-(2-hidroxi-etil)-8-[5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato (A51B5C2Z);

32) 1 1-metil-8-[5-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina-4-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A113B1C1Z);

33) 1-metil-8-[5-(1-metil-piperidina-4-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A114B1C1Z);

34) 8-(5-Bromo-2-trifluorometoxi-fenilamino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A49B1C1Z), e

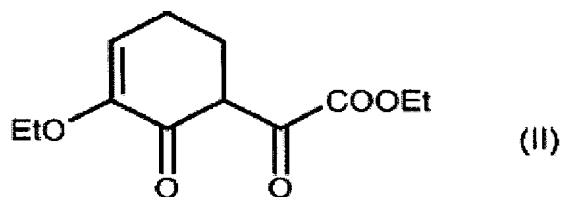
35) 8-(5-Bromo-2-trifluorometoxi-fenilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A49B8C1Z).

25 Por referência a quaisquer dos compostos específicos

de fórmula (I) da invenção, eventualmente sob a forma de um sal farmacologicamente aceitável, consulte a seção experimentos e reivindicações.

A presente invenção também fornece um processo para a  
5 preparação dos compostos de fórmula (I), conforme acima definido, no qual o processo compreender as seguintes etapas:

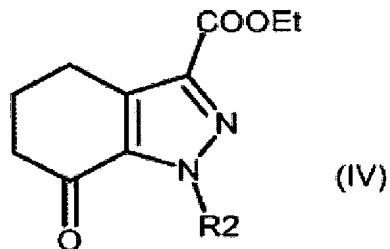
etapa 1) reagir o composto da fórmula (II):



10 com um derivado de hidrazina da fórmula (III):



onde R<sub>2</sub> é, tal como definido na reivindicação 1, na presença de ácido acético para dar um composto da fórmula  
15 (IV):



onde R<sub>2</sub> é como acima definido;

opcionalmente alquilar um composto da fórmula (IV)

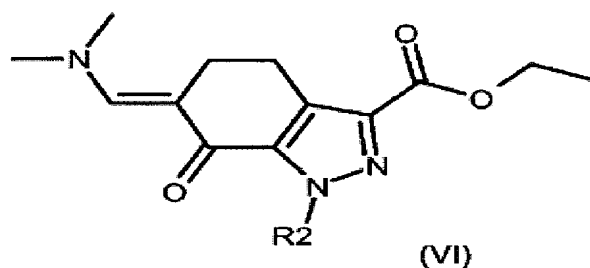
onde R<sub>2</sub> é hidrogênio com o compostos de fórmula (V):



**R2-Y (V)**

onde Y é um grupo de partida adequado, tal como mesil, tosil, halogênio, e R2 é como acima definido, mas não hidrogênio, para dar um composto da fórmula (IV) onde  
 5 R2 é como acima definido, mas não hidrogênio;

etapa 2) reagir o composto da fórmula (IV) com dimetilformamida-diterc-butilacetal ou dimetilformamida-diisopropilacetal para dar um composto da fórmula (VI):

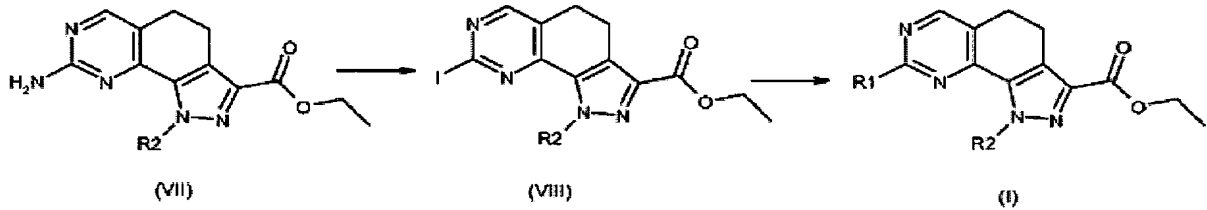


10

onde R2 é como definido acima, e

etapa 3) reagir o composto da fórmula (VI), de acordo com qualquer uma das etapas alternativas (etapa 3a) ou (etapa 3b):

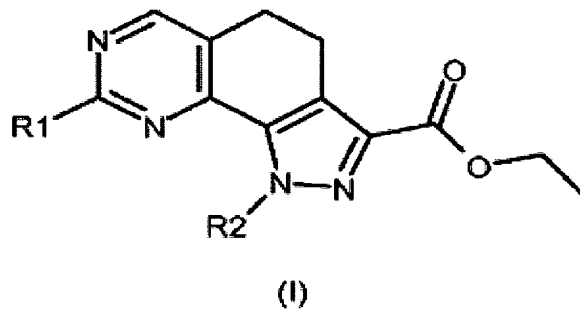
15 etapa 3a) com guanidina para dar um composto da fórmula (VII), onde R2 é, tal como acima definidos; converter o grupo amino do composto resultante da fórmula (VII) para iodo e, em seguida, reagir o resultante derivados-iodos da fórmula (VIII), com uma arilamina orto-substituídas de fórmula R1-H (IX), onde R1 é conforme  
 20 definido na reivindicação 1 para dar o composto da fórmula (I)



5            onde R1 e R2 são como acima definidos;  
 etapa 3b) com um derivado de guanidina de fórmula  
 (X) :



em que R1 é como acima definidos, para dar um  
 10 composto da fórmula (I):

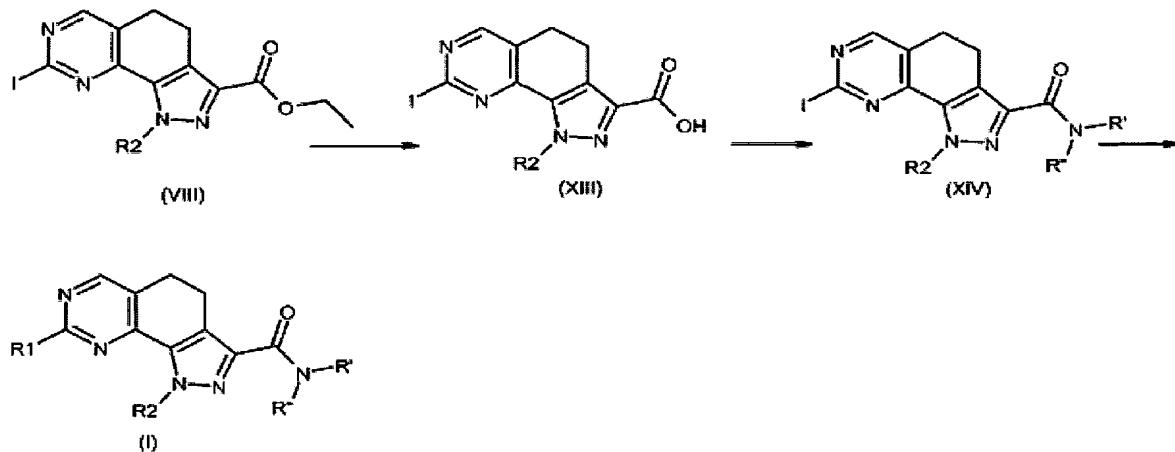


onde R1 e R2 são como definido acima, e  
 opcionalmente convertendo-p em outros derivados de fórmula  
 (I) e/ou em sais farmacologicamente aceitável deste.

15            A presente invenção fornece ainda um processo para  
 preparar um composto da fórmula (I) conforme definido acima  
 no qual o composto de fórmula (I) é preparado de acordo com  
 o processo que compreende:

etapa 4) converter o grupo etoxicarbonil dos

compostos de fórmula (VIII), como definido na reivindicação 6, para um composto da fórmula (XIII) ou sal correspondente através de hidrólise ácida ou básica, converter o composto resultante da fórmula (XIII) ou o sal correspondente nos compostos de fórmula (XIV) através da reação sob as condições básicas e na presença de um agente de condensação adequado, com uma amina de fórmula  $R'R''-NH$  (XI) onde  $R'$  e  $R''$  são como definidos na reivindicação 1; reagir o composto da fórmula (XIV), com uma arilamina orto-substituída da fórmula  $R_1-H$  (IX), onde  $R_1$  é conforme definido na reivindicação 1, para obter um composto da fórmula (I):

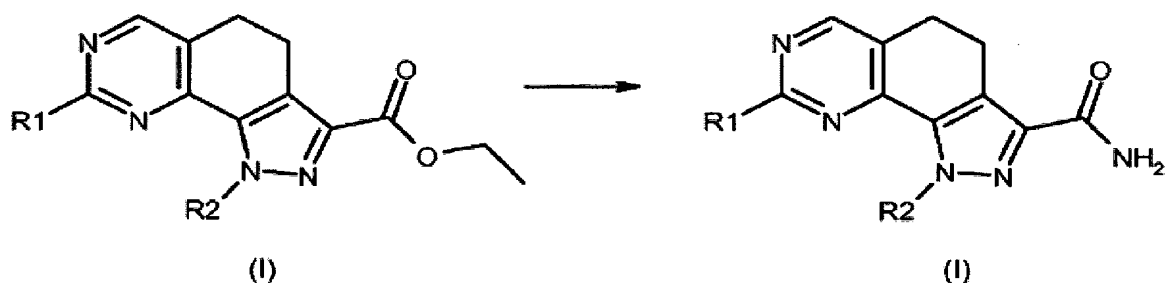


onde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R'$  e  $R''$  são como acima definidos e, opcionalmente convertendo-o em outros derivados de fórmula (I) e/ou em sais farmacologicamente aceitáveis destes.

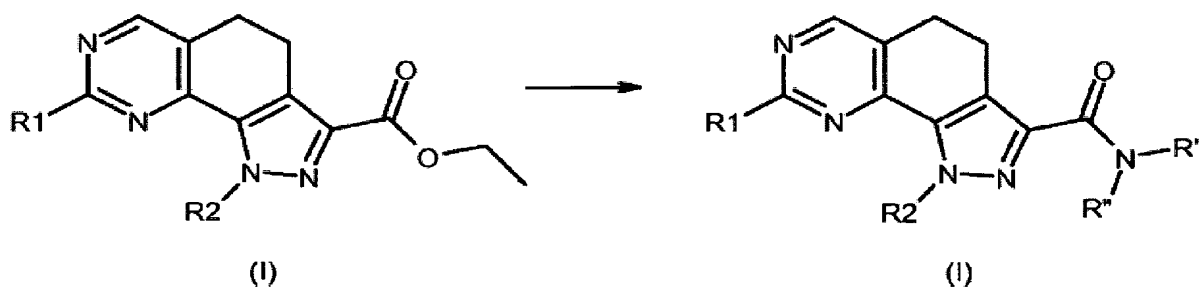
Tal como definido anteriormente, os compostos de fórmula (I), que são preparadas de acordo com o processo

objeto da invenção, pode ser facilmente convertidos em outros compostos de fórmula (I) pelas operações de acordo com as condições sintéticas bem conhecidas, sendo os seguintes exemplos de conversões possíveis:

- 5 a) converter um composto da fórmula (I) onde R3 é etoxicarbonil em um composto da fórmula (I) onde R3 é aminocarbonil pelo tratamento com hidróxido de amônio:



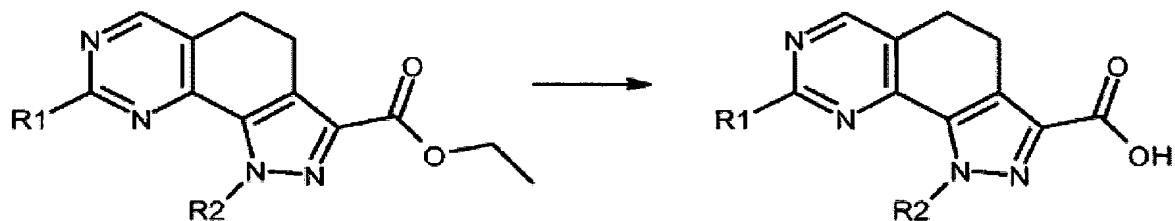
- 10 b) converter um composto da fórmula (I) onde R3 é etoxicarbonil em um composto da fórmula (I) onde R3 é um grupo de CO-NR'R'' pelo tratamento com uma amina da fórmula R'R''-NH (XI), onde R' e R'' são como acima definidos:



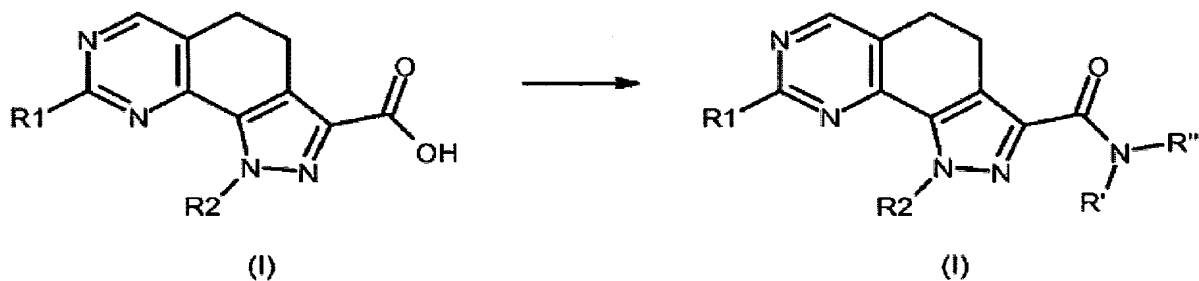
15

- c) converter um composto da fórmula (I) onde R3 é etoxicarbonil em um composto da fórmula (I) onde R3 é um grupo CO-OH ou um sal correspondente através de hidrólise

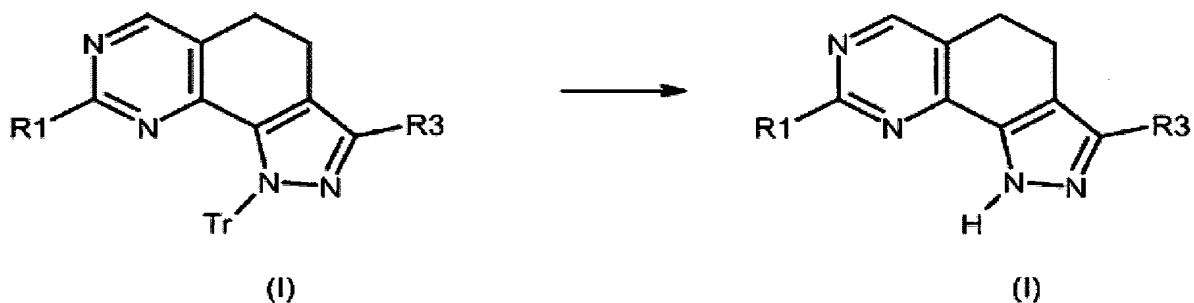
ácida ou básica:



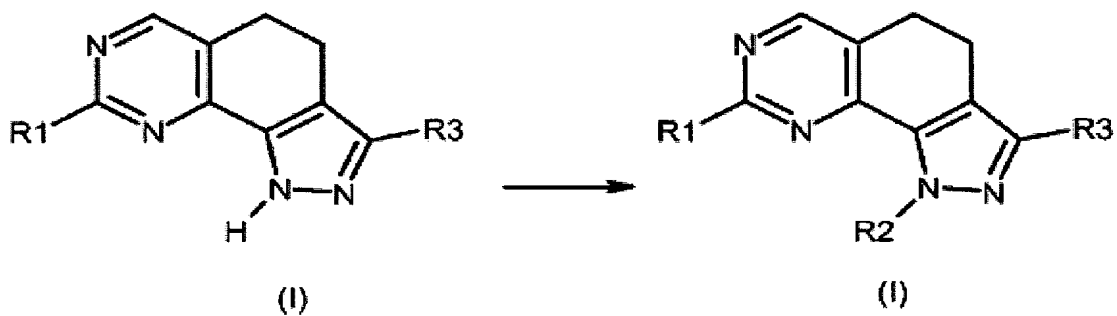
- 5 d) converter um composto da fórmula (I) onde R3 é CO-OH ou um sal correspondente em um composto da fórmula (I), onde R3 é um grupo CO-NR'R'', através da reação com uma amina da fórmula R'R''-NH (XI), sob condições básicas, e na presença de um agente de condensação adequado, onde R' e R''
- 10 são como acima definidos:



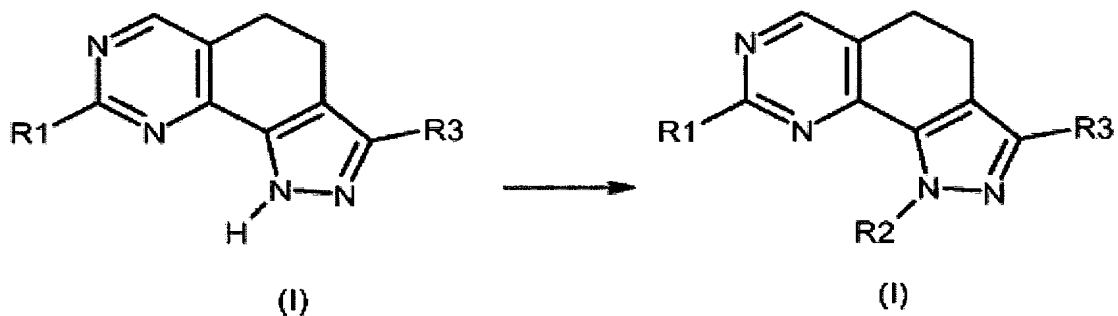
- e) converter um composto da fórmula (I) onde R2 é tritil em um composto da fórmula (I) onde R2 é hidrogênio, sob condições ácidas:
- 15



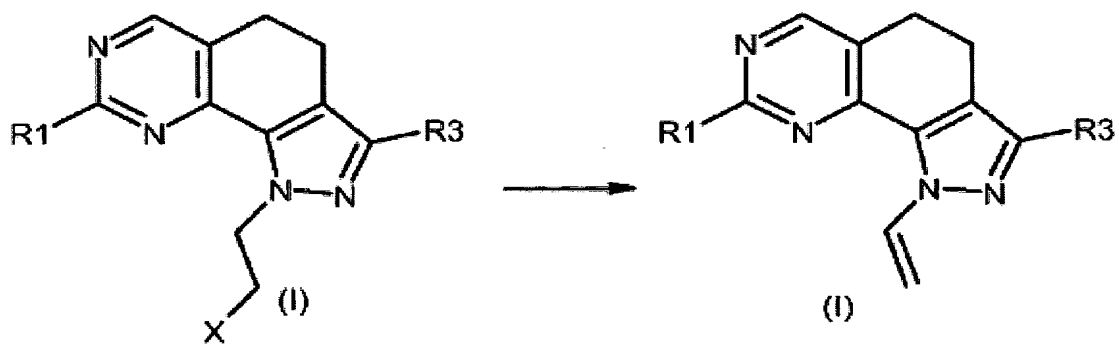
f) converter um composto da fórmula (I) onde R2 é hidrogênio em um composto da fórmula (I) onde R2 é tal como  
 5 acima definido, mas não hidrogênio, através da reação com um álcool de fórmula R2-OH (XII) onde R2 é como acima definido, mas não hidrogênio:



10 g) converter um composto da fórmula (I) onde R2 é hidrogênio em um composto da fórmula (I) onde R2 é tal como definido acima, mas não hidrogênio, através da reação com um composto da fórmula R2-X (XV) onde R2 é como acima definido, mas não hidrogênio e X é halogênio:

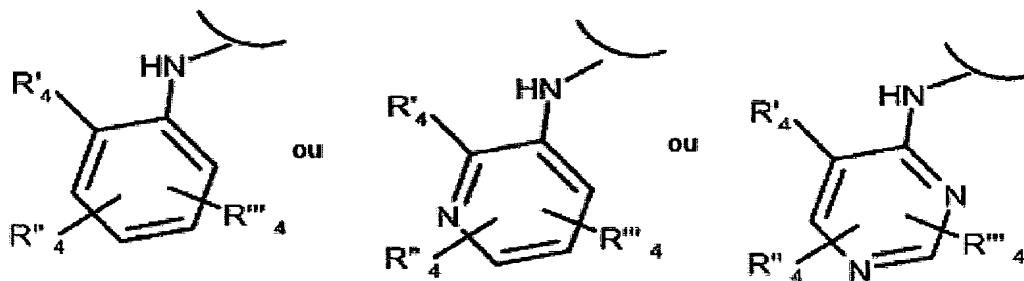


h) converter um composto da fórmula (I) onde R2 é um haloetil em um composto da fórmula (I) onde R2 é vinil:



5

i) converter um composto da fórmula (I) em que R1 é um arilamino orto-substituído da fórmula:



10

onde R'4, ou R''4 ou R'''4 é bromo, em um composto da

fórmula (I) onde  $R'_4$ , ou  $R''_4$  ou  $R'''_4$  é um grupo  $-NR'R''$  pelo tratamento com uma amina da fórmula  $R'R''-NH$  (XI), onde  $R'$  e  $R''$  são conforme definidos acima.

O referido processo, em qualquer uma das referidas  
5 variantes, é uma analogia ao processo que pode ser realizado de acordo com os métodos bem conhecidos na arte.

De acordo com a etapa (1) do processo, o composto de fórmula (II) é reagido com o derivado de hidrazina da fórmula (III) na presença de ácido acético, assim como um  
10 composto da fórmula (IV) é obtido. A reação é realizada preferencialmente à temperatura ambiente.

Opcionalmente, os compostos de fórmula (IV) onde  $R_2$  é hidrogênio, é reagido com um composto adequado da fórmula (V), na presença de uma base como a trietilamina ou hidreto  
15 de sódio ou carbonato de césio, em um solvente adequado, por exemplo, diclorometano, tetrahidrofurano, dioxano ou dimetilformamida, a uma temperatura que varia entre a temperatura ambiente e  $100^\circ C$ , de modo a obter composto (IV) onde  $R_2$  é como acima definido, mas não hidrogênio.

20 De acordo com a etapa (2) do processo, o composto de fórmula (IV) é reagido com dimetilformamida-di-terc-butylacetal ou dimetilformamida-diisopropilacetal, na presença de um solvente adequado, como, por exemplo, dimetilformamida, de modo a obter os compostos de fórmula  
25 (VI). Preferencialmente, a reação é realizada a uma



temperatura que varia da temperatura ambiente a cerca de 80°C.

De acordo com a etapa (3) do processo, o composto de fórmula (VI) é reagido com guanidina ou sais de guanidina para obter um composto da fórmula (VII) através da formação do anel pirimidina. Os compostos de fórmula (I) onde R1 representa um grupo arilamino orto-substituído, podem ser obtidas pelos derivados-iodos correspondentes da fórmula (VIII), que, por sua vez, são preparados pelos compostos de fórmula (VII) correspondentes. A preparação dos derivados-iodos da fórmula (VIII), pode ser realizada em um solvente adequado, como tetrahidrofurano, éter etílico ou dimetoxietano, a uma temperatura que varia da temperatura ambiente a cerca de 80°C, e por um período de 2 até cerca de 48 horas.

A posterior conversão dos derivados-iodos da fórmula (VIII) em compostos de fórmula (I) pode ser efetuada na presença de um arilamina orto-substituída de fórmula R1-H (IX) em um solvente adequado, tais como dimetilformamida, dimetoxietano ou acetonitrilo e na presença de quantidades de catalisadores de acetato de paládio, (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binanaftaleno (BINAP) e uma base, tal como carbonato de potássio, fosfato de potássio ou carbonato de césio, em uma temperatura que varia da temperatura ambiente a 110°C e por um tempo que varia de

duas até cerca de 24 horas.

De acordo com a etapa (3b) do processo, o composto de fórmula (VI) é reagido com derivados de guanidina de fórmula (X), de modo a obter os compostos de fórmula (I) correspondentes através da formação do anel de pirimidina. Qualquer uma das reações acima é realizada de acordo com métodos convencionais. Como um exemplo, as reações com guanidina ou sais, como cloridrato, carbonato ou nitrato, ou com o derivado de guanidina de fórmula (X), conforme estabelecido nas etapas (3a) ou (3b), são realizadas em dimetilformamida a uma temperatura que varia entre 80°C a temperatura de refluxo eventualmente na presença de carbonato de potássio.

De acordo com a etapa (4) do processo, os compostos de fórmula (VIII) podem ser convertidos em derivados de ácidos carboxílicos de fórmula (XIII) ou de sal correspondentes através das condições de hidrólise ácida ou básica, amplamente conhecida na arte.

Os compostos de fórmula (XIII) podem ser convertidos em derivados de carboxamido de fórmula (XIV) em que R' e R'' são como acima definidos. A reação é realizada na presença de cloreto de amônio ou de uma amina primária ou secundária adequada de fórmula (XI), sob condições básicas, de preferência com N,N-diisopropil-N-etilamina ou trietilamina, em um solvente adequado, como diclorometano,

dimetilformamida, tetrahydrofurano, ou dioxano, e na presença de um agente de condensação adequado, tais como N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida cloridrato (EDCI) ou O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluorborato (TBTU); quantidades de catalizadores de (benzotriazol-1-iloxi) tripirrolidino-fosfônio hexafluorofosfato (PyBOP) ou N-hidroxibenzotriazole pode ser igualmente necessário.

10 A posterior conversão dos compostos de fórmula (XIV) para o composto da fórmula (I) pode ser realizada em um solvente adequado, tais como dimetilformamida, acetonitrila e dimetoxietano ou na presença de uma arilamina orto-substituída de fórmula R1-H (IX), da quantidade de catalisador de acetato de paládio (2,2'-bis (difenilfosfino)-1,1'-binanftaleno (BINAP) e uma base, tal como carbonato de potássio, fosfato de potássio ou carbonato de césio, a uma temperatura que varia da temperatura ambiente a 110°C e por um tempo que varia de 20 até cerca de 24 horas.

Como indicado anteriormente, o composto de fórmula (I) previamente preparado pode ser facilmente convertido em vários outros compostos de fórmula (I) da invenção. Como exemplo, os compostos de fórmula (I) tendo R3 como um grupo etoxicarbonil, ou mesmo um grupo alcóxicarbonil, podem ser

convertidos em uma variedade de derivados, de acordo com métodos bem conhecidos na arte para converter grupos carboxiester (-COOR') em carboxamidas (-CONH<sub>2</sub>), carboxamidas N-substituídas (-CONHR'), carboxamidas N,N-dissubstituídas (-CONR'R'') e ácidos carboxílicos (-COOH), por exemplo, como definido na conversão (a), (b) e (c).

As condições operativas são aquelas amplamente conhecidas na arte e podem incluir, por exemplo, a conversão de um grupo carboxiester em um grupo carboxamida, a reação com amônia ou hidróxido de amônio, na presença de um solvente adequado, como um álcool menor, dimetilformamida ou suas misturas; preferência a reação é realizada com hidróxido de amônio em uma mistura metanol/dimetilformamida, a uma temperatura que varia de cerca de 50°C a cerca de 100°C.

Condições operativas análogas para a preparação de carboxamidas N-substituídas ou carboxamidas N, N-dissubstituídas onde uma amina primária ou secundária adequada é usada no lugar de amônia ou hidróxido de amônia. Alternativamente, grupos carboxiester podem ser convertidos em carboxamida ou carboxamidas N-substituídas ou carboxamidas N,N-dissubstituídas sob condições básicas, tais como lítio bis-trimetilsililamida 1 N em THF, usando o cloreto de amônia ou de uma amina primária ou secundária adequada, de preferência a reação é realizadas em

tetrahidrofurano, a uma temperatura que varia entre 20°C ao refluxo.

Do mesmo modo, grupos carboxiester podem ser convertidos em derivados carboxílicos através das condições de hidrólise ácida ou básica, amplamente conhecidas na arte. De acordo com a conversão (d) do processo, compostos de fórmula (I) onde R<sub>3</sub> é carboxílico (-COOH) podem ser convertidos em derivados de carboxamido (-CONR'R'') em que R' e R'' são como anteriormente indicado.

A reação é realizada na presença de cloreto de amônia ou de uma amina primária ou secundária adequada da fórmula (XI), sob condições básicas, de preferência com N,N-diisopropil-N-etilamina ou trietilamina, em um solvente adequado, como diclorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, ou dioxano, e na presença de um agente de condensação adequado, tais como N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida cloridrato (EDCI) ou O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluorborato (TBTU); quantidades de catalizadores de (benzotriazol-1-iloxi) tripirrolidino-fosfonio hexafluorofosfato (PyBOP) ou N-hidroxibenzotriazole pode ser igualmente requerido.

De acordo com a conversão (e), o grupo tritil dos compostos de fórmula (I) é removido sob condições ácidas, por exemplo, com ácido trifluoroacético e na presença de um

solvente adequado, como diclorometano, de modo a dar origem aos compostos de fórmula (I) correspondentes onde R2 é hidrogênio.

De acordo com a conversão (f), do processo, os  
5 compostos de fórmula (I) onde R2 é hidrogênio são reagidos com um álcool de fórmula R2-OH (XII) onde R2 é como acima definido, mas não hidrogênio, na presença de di-*t*-butilazadicarboxilato e trifenilfosfina ou trifenilfosfina suportado em resina, em um solvente adequado, como, por  
10 exemplo, tetrahidrofurano, de modo a obter o composto correspondente de fórmula (I).

De acordo com a conversão (g), do processo, os compostos de fórmula (I) onde R2 é hidrogênio são reagidos com um composto da fórmula R2-X (XV) onde R2 é como acima  
15 definido, mas não hidrogênio e X é halogênio de preferência cloro, bromo ou iodo, na presença de uma base como carbonato de césio em um solvente adequado, tais como, por exemplo, dimetilformamida, de modo a obter o composto correspondente de fórmula (I).

20 De acordo com a conversão (h) do processo, os compostos de fórmula (I) onde R2 é um haloetil, preferencialmente cloroetil, são tratados com uma base, de preferência DBU, a uma temperatura que varia entre 20°C a 80°C, de modo a obter o composto correspondente de fórmula  
25 (I) onde R2 é vinil.

De acordo com a conversão (i) do processo, a conversão de um composto da fórmula (I) em que R1 é um arilamino orto-substituído tendo bromo em qualquer posição, em um composto da fórmula (I) em que R1 é um arilamino orto-substituído tendo em qualquer posição um grupo-NR'R",  
5 pode ser realizado de vários modos, de acordo com os métodos convencionais. Preferivelmente, este é transportado em um solvente adequado, como tetrahidrofurano ou dioxano pelo tratamento com uma amina da fórmula R'R"-NH (XI), e na  
10 presença de quantidades de catalisadores de tris (dibenzilideneacetona) dipaládio, 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)-bifenil e uma base como a LiN (TMS)<sub>2</sub>, a uma temperatura que varia da temperatura ambiente para o refluxo e por um tempo que varia de 1 a cerca de 24 horas.

15 Com o relatado acima, fica claro para um técnico no assunto que os compostos de fórmula (I) possuem um grupo funcional que pode ser mais derivados para outro grupo funcional, de acordo com a realização de métodos bem conhecidos na arte, assim, levando a outros compostos de  
20 fórmula (I), que são considerados como compreendidos dentro do âmbito da presente invenção.

De acordo com qualquer variante do processo de preparação dos compostos de fórmula (I), os materiais de partida e quaisquer outros reagentes são conhecidos ou  
25 facilmente preparados de acordo com métodos conhecidos.

Como exemplo, enquanto o material de partida os compostos de fórmula (II) estão disponíveis comercialmente, os compostos de fórmula (II) podem ser preparados como descrito no referido WO 04/104007. Os compostos de fórmula (III), (V), (XII) e (XV) estão disponíveis comercialmente. Alguns compostos de fórmula (IX), (X) e (XI) estão disponíveis comercialmente, outros foram preparados, ver os exemplos a seguir 28 a 35 e 43 a 44.

Do acima exposto, é evidente para uma pessoa versada na arte que, quando da preparação dos compostos de fórmula (I), de acordo com qualquer uma das variantes do referido processo, grupos funcionais opcionais dentro do material de partida ou intermediários deles poderiam originar reações secundárias indesejáveis, que devem estar devidamente protegidas de acordo com técnicas convencionais. Do mesmo modo, a conversão destas últimas em compostos deprotegidos livres podem ser realizados de acordo com procedimentos conhecidos. Como será facilmente apreciado, se os compostos de fórmula (I), elaborado de acordo com o processo descrito acima são obtidos como mistura de isômeros, sua separação utilizando técnicas convencionais para isômeros individuais de fórmula (I), está dentro do âmbito de aplicação da presente invenção.

As técnicas convencionais para resolução de racemato incluem, por exemplo, cristalização particionada derivados



do sal diastereoisomérico ou preparativo quiral HPLC.

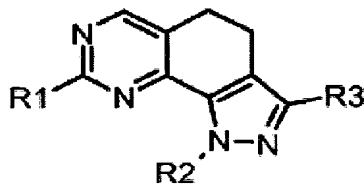
Além disso, os compostos de fórmula (I) da invenção também podem ser preparados de acordo com técnicas de química combinatorial amplamente conhecidas na arte, por exemplo, ao realizar as referidas reações entre os vários intermediários de forma paralela e/ou serial e pelo trabalho sob as condições de síntese de fase sólida (SPS).

Para uma referência geral para a preparação dos compostos de fórmula (I) da invenção de acordo com técnicas de química combinatorial, consulte a seção experimental.

Veja a seção experimental para qualquer exemplo concreto sobre a preparação dos compostos de fórmula (I) da invenção e sua conversão em outros compostos de fórmula (I).

Assim, é mais um objetivo da presente invenção uma biblioteca de dois ou mais compostos de fórmula (I)

Biblioteca de dois ou mais compostos de fórmula (I):



(I)

onde:

R1 é uma arilamino orto-substituídos;

R2 é hidrogênio ou um grupo opcionalmente substituído

selecionado de alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> linear ou ramificado, alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> linear ou ramificado, alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> linear ou ramificado, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> e heterocíclico;

R<sub>3</sub> é CO-OR' ou CO-NR'R'', em que R' e R'' são, cada um, independentemente, hidrogênio ou um grupo opcionalmente substituído selecionado a partir de alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> linear ou ramificado, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> e heterocíclico, ou R' e R'' tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, podem formar um grupo heterocíclico opcionalmente substituído contendo um heteroátomo adicional selecionado dentre N, O ou S, desde que:

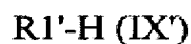
etil-1-metil-8-(2-metoxi-fenilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato e 1-metil-8-(2-metoxifenilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida sejam excluídos; e isômeros, tautômeros, hidratos, solvatos, complexos, metabólitos, pró-drogas, veículo, N-óxidos e sais farmacologicamente aceitáveis.

Outro objetivo da presente invenção é fornecer um intermediário de fórmula (X')

20

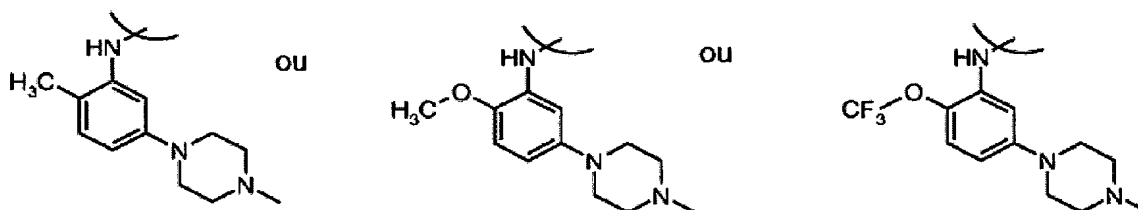


ou de fórmula (IX')



25

onde R1 é



5

### FARMACOLOGIA

Os compostos com a fórmula (I) são ativos como inibidores da proteína quinase e são, portanto, úteis, por exemplo, para restringir a proliferação desregulada de células tumorais.

Em terapia, eles podem ser usados no tratamento de diversos tumores tais como, por exemplo, como os anteriormente definidos, bem como no tratamento de outras doenças proliferativa da célula, tais como, hiperplasia benigna da próstata, polipose adenomatose familiar, neurofibromatose, psoríase, proliferação da célula lisa vascular associada com aterosclerose, fibrose pulmonar, artrite glomerulonefrite e estenose e restenose pós-cirúrgica.

A atividade de inibição dos inibidores putativos da PLK-1 e a potência dos compostos selecionados foi determinada através do ensaio descrito abaixo.

As formas curtas e abreviações utilizadas neste documento têm o seguinte significado:

25            Ci            curie

	DMSO	dimetilsulfóxido
	ID	identidade
	KDa	quilodalton
	microCi	microCurie
5	mg	miligrama
	microg	micrograma
	mL	mililitro
	microL	microliter
	M	molar
10	mM	milimolar
	microM	micromolar
	nM	nanomolar
	Et	etil

15           **Clonagem, expressão e purificação de domínio quinase  
PLK1 recombinante.**

O domínio quinase PLK1 (correspondentes aos resíduos 2-345 da seqüência completa, ver Swiss-Prot número de acesso P53350) foi PCR amplificado do gene PLK1 humanos completo comprados da imaGenes como clone IRATp970A078D.

Amplificação foi realizada utilizando o oligonucleótido direto:

5'GGGGACAAGTTTGTACAAAAAGCAGGCTTATTCGAAACCTGTATTT  
CAGGGCCCTAGTGCTGCAGTGACTGCAGGGAAG3' [SEQ ID NO: 1]

25           E o oligonucleótido reverso:

5'GGGGACCACTTTGTACAAGAAAGCTGGGTTTCACTATTTATTGAGGACT  
GTGAGGGGCTT-3' [SEQ ID NO: 2].

Para fins de clonagem, o oligonucleótido incluído nos  
sítios *attB*, a fim de obter um produto PCR adequado *attB*  
5 flanqueado para clonagem utilizando a tecnologia Gateway®  
(Invitrogen). Além disso, para fins de purificação, a  
sequência iniciadora direta incluindo um site de clivagem  
TEV® (Amersham Biosciences). O produto resultante da PCR  
foi clonado no plasmídeo pDONR221 e depois transferidos  
10 para o vetor de expressão baculovírus pVL1393 (Invitrogen)  
Gateway® modificado. Para fins de purificação e expressão,  
o marcador His foi adicionado no N-terminal para o domínio  
quinase PLK. A clonagem foi realizada de acordo com os  
protocolos descritos no manual Gateway®.

15 O baculovírus foi gerado pelas transfecções das  
células de insetos Sf9 e com o vetor de expressão do DNA  
viral utilizando o kit de transfecção BaculoGold®  
(PharMingen). O sobrenadante viral foi recuperado após 5  
dias e submetido a 3 ciclos de amplificação para aumentar o  
20 título viral. A proteína recombinante foi produzida pelas  
transfecções de células de insetos High5. Após 48 horas de  
infecção as células foram recuperadas, pelotadas e  
congeladas a -80°C.

Para purificação da proteína recombinante, a pelota  
25 foi descongelada, ressuspensas em tampão lise (PBS, NaCl

150 mM, CHAPS 0,1%, DTT 20 mM, glicerol 10%, os inibidores da protease) e lisadas por sonicação. O lisado foi limpo por centrifugação e carregados em uma coluna de afinidade Nichel. Após extensa lavagem, a proteína recombinante foi  
5 clivada e eluída por incubação com protease TEV®.

### **Ensaio bioquímico para inibidores da Atividade quinase PLK-1**

A atividade inibitória dos inibidores da quinase putativa e a potência dos compostos selecionados foram  
10 determinadas através de um ensaio de trans-fosforilação.

O péptido específico ou substratos da proteína são trans-fosforiladas pela sua especificidade serino-treonina ou tirosina quinase, na presença de ATP rastreados com <sup>33</sup>P- $\gamma$ -ATP, e na presença de seu próprio tampão ideal e  
15 cofactores.

No final da reação de fosforilação, mais de 98% ATP frio e ATP radioativos foram capturados por um excesso de resinas Dowex de troca iônica. A resina foi assentada no fundo dos poços de reação por gravidade.

20 O sobrenadante, contendo substrato fosforilatado foi posteriormente retirado e transferido para uma placa de contagem, e então avaliado pela contagem  $\beta$ .

### **Condições de reagentes/ensaio**

25 i. Preparo da resina Dowex

500 g de resina úmida (SIGMA, resina Dowex preparada 1x8 200 a 400 mesh, 2,5 kg) foram pesados, e diluídos para 2L em 150 mM de formiato de sódio, pH 3,00.

A resina repousou por várias horas e, em seguida, o  
5 sobrenadante foi descartado.

Após três lavagens como acima, ao longo de dois dias, a resina assentou, o sobrenadante foi descartado e dois volumes de 150 mM do tampão de formiato de sódio são adicionados por volume de sedimento. O pH é medido e, em  
10 seguida, deve ser em torno de 3,00. A resina é lavada e estabilizada por mais de uma semana, a resina estocada é mantida a 4°C antes do uso.

ii. Quinase buffer (KB)

O tampão quinase foi composto por 50 mM de HEPES pH  
15 7,9 contendo 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT, 3 microM NaVO<sub>3</sub>, e 0,2 mg/ml BSA, 10 mM β-glicerofosfato.

iii Condições de ensaio

O ensaio quinase foi executado com uma concentração enzima final PLK-1 de 3 nM, na presença de 40 microM ATP, 3  
20 nM <sup>33</sup>P-γ-ATP e 85 microM substrato alfa-caseína, SIGMA, # C-3240.

Ensaio Dowex robotizado

- 1) 3x mistura enzimáticas (feito em tampão quinase 3X), 5 microL/poço
- 25 2) 3x substrato e mistura ATP (feito em ddH<sub>2</sub>O),

juntamente com  $^{33}\text{P}$ - $\gamma$ -ATP, 5<sub>micro</sub>L/poço

3) 3x compostos teste (diluído em ddH<sub>2</sub>O - 3% DMSO) -  
5 microL/poço

Diluição do composto e o esquema de ensaio são  
5 relatados a seguir.

i. A diluição dos compostos

10 mM soluções de estoque do composto de teste em  
100% DMSO foram distribuídas em 96 poços de placas  
microtiter formato 12x8.

10 Para a % de estudos de inibição, as placas de  
diluição a 1 mM, 100 microM e 10 microM foram preparadas em  
100% DMSO e, em seguida, diluída a 3X a concentração final  
desejada (30, 3 e 0,3 microM) em ddH<sub>2</sub>O, 3% DMSO. Um  
Multimek 96 (Beckman) foi utilizado para diluições e  
15 compostos pipetados em placas teste.

Para a determinação de IC<sub>50</sub>, os compostos são  
recebidos como 1 mM, 100% de soluções DMSO, plaqueada na  
primeira coluna de uma placa microplacas (A1 ao G1), 100  
microL.

20 Um Biomek 2000 (Beckman) é utilizado para a série de  
1:3 diluições em água, 3% DMSO, da coluna de A1 para G1 e  
para todos os sete compostos na placa. Em um padrão  
experimento, a maior concentração de todos os compostos é  
de 30 microM, então diluído na mistura do ensaio caindo a  
25 10 microM.



## ii. Esquema de ensaio

Placas de ensaio de fundo em V de 384 poços (placas teste) são preparadas com 5 microL do composto de diluição (3x) e, em seguida, colocado sobre uma PlateTrak 12 estação  
5 robotizada (Perkin Elmer, o robô tem 384-pontas pipetando para começar o ensaio mais 96 pontas para dispensar a resina), juntamente com um reservatório para a mistura da enzima (3x) e um para a mistura ATP (3X). No início, o robô aspira 5 microL da mistura ATP, deixa uma lacuna de ar na  
10 ponta (3 microL) e aspira 5 microL da mistura PLK1. As seguintes dispensas nas placas permitem que a reação quinase inicie após 3 ciclos da mistura, feita pelo próprio robô.

Neste ponto, a concentração correta é restaurada por  
15 todos os reagentes.

O robô incuba as placas durante 60 minutos à temperatura ambiente e, em seguida, interrompe a reação pipetando 70 microL da suspensão da resina Dowex na mistura da reação.

20 Três ciclos de mistura são feitos imediatamente após a adição da resina.

Outro ciclo de mistura é realizado após todas as placas serem interrompidas, desta vez utilizando pontas normais: as placas então repousam durante cerca de uma  
25 hora, para maximizar a captura de ATP. Neste ponto, 20

microL do sobrenadante são transferidos para 384-Optiplates (Perkin-Elmer), com 70 microL de Microscint 40 (Perkin-Elmer), após 5 min de agitação orbital as placas foram lidas em um contador de radioatividade Perkin-Elmer Top  
5 Count.

iii. A análise dos dados

Os dados são analisados por uma versão personalizada internamente da SW package "Assay Explorer", que fornece tanto % de inibição para ensaios primários como ajustes  
10 sigmoidal de curvas de dez diluições para a determinação IC<sub>50</sub>, para o segundo ensaio/hit confirmação de rotinas.

**Ensaio bioquímico para inibidores da atividade quinase Aurora-2**

O ensaio *in vitro* da inibição quinase foi realizado  
15 da mesma forma como descrito para enzima PLK-1.

i. Tampão Quinase (KB) para Aurora-2

O tampão quinase foi composto por 50 mM HEPES, pH 7,0, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT, 3 microM NaVO<sub>3</sub>, e 0,2 mg/ml BSA.

20 ii. Condições de ensaio para Aurora-2 (concentração final)

O ensaio da quinase foi executado com uma concentração de enzima de 2,5 nM, 10 microM ATP, 1 nM <sup>33</sup>P-γ-ATP, e repete 8 microM substrato, composto de 4 LRRWSLG.

25 **Ensaio de inibição da atividade cdk2/Ciclina A**

Reação quinase: 1,5  $\mu\text{M}$  de substrato histona H1, 25  $\mu\text{M}$  ATP (0,2 microCi  $\text{P}^{33}\gamma\text{-ATP}$ ), 30 ng de baculovírus co-expresso cdk2/Ciclina A, 10  $\mu\text{M}$  inibidor com um volume final de 100  $\mu\text{l}$  de tampão (TRIS HCl 10 mM pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, 7,5 mM DTT) foram adicionados a cada poço de uma placa de 96 poços de fundo em U. Após 10 min de incubação a 37° C, a reação foi interrompida por 20 microL de EDTA 120 mM.

Captura: 100  $\mu\text{l}$  foram transferidos de cada poço para a placa MultiScreen, para permitir que o substrato se ligue ao filtro de fosfocelulose. As placas foram lavadas 3 vezes com 150  $\mu\text{l}$ /poço de PBS isento de  $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$  e filtradas pelo sistema de filtração MultiScreen.

#### Ensaio de proliferação celular in vitro

As células cancerosas humanas do ovário A2780 e da mama MCF7 (1250 células/poço) foram semeadas em placas de 384 poços branca em meio completo (RPMI 1640 ou EMEM mais 10% de soro bovino fetal) e tratadas com compostos dissolvidos em DMSO 0,1%, após 24h semeadura. As células foram incubadas a 37°C e 5% de CO<sub>2</sub> e após 72 horas as placas foram processadas utilizando teste CellTiter-Glo (Promega), seguindo as instruções do fabricante.

CellTiter Glo é um método homogêneo baseado sobre a quantificação do ATP presentes, um indicador de células ativas metabolicamente. A ATP é quantificada por meio de um sistema baseado em luciferase e D-luciferin resultando

na geração de luz. O sinal luminescente é proporcional ao número de células presentes na cultura.

Resumidamente 25 microL da solução reagente são adicionadas a cada poços e após 5 minutos as microplacas estão vermelhas por um luminômetro. O sinal luminescente é proporcional ao número de células presentes na cultura.

Face ao ensaio de inibição exposto, os compostos de fórmula (I) da invenção resultou possuir uma atividade inibitória PLK notável, tipicamente com  $IC_{50}$  inferior a 0,07 microM.

Ver, como exemplo, a tabela A a seguir que relata os dados experimentais de alguns compostos representante da invenção da fórmula (I) (para o significado dos códigos, consulte a seção Exemplos) sendo testados nos ensaios bioquímicos como inibidores PLK-1 e ensaio de proliferação celular A2780 ( $IC_{50}$  microM) em comparação com os compostos mais próximo da arte anterior, descrito no referido WO 04/104007, página 105, Tabela IX, composto B08-X00-M00 (C01)-D03.

20 Tabela A

Código	PLK-1 $IC_{50}$ (micro M) Ensaio Bioquímico	A270 $IC_{50}$ (Micro M) Ensaio de proliferação celular
Composto referência	0,070	1,1
A85B1C1Z	0,010	0,010
A97B1C1Z	0,002	0,020
A51B5C1Z	0,003	0,042
A4B1C1Z	0,014	0,80

A51B2C1Z	0,005	0,013
A51B10C1Z	0,001	0,010
A45B2C1Z	0,026	0,50
A98B1C3Z	0,005	1,30
A51B1C1Z	0,001	0,008
A51B1C3Z	0,010	0,086
A51B9C1Z	0,013	0,031
A85B1C4Z	0,026	0,10
A113B1C1Z	0,008	0,036
A101B1C1Z	0,046	0,520
A47B1C1Z	0,007	0,147

Surpreendentemente, a atividade inibitória PLK-1 dos compostos da presente invenção se mostrou nitidamente superior à dos compostos de referência. Até agora, os novos compostos da invenção são inesperadamente dotados de uma atividade inibitória PLK-1 significativamente mais elevada do que os compostos, estruturalmente mais próximos, encontrados na arte do acima mencionado WO 04/104007 e são, portanto, particularmente vantajosos, na terapia contra doenças proliferativas associadas com um ciclo celular alterado dependente da atividade quinase.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados tanto como agente único, ou, alternativamente, em combinação com tratamentos anticancerígenos conhecidos como a terapia por radioterapia ou regime de quimioterapia, em combinação com agentes citotóxicos e citostáticos, agentes tipo antibióticos, agentes alquilantes, agentes antimetabolito, agentes hormonais, agentes imunológicos, agentes tipo interferon, inibidores da ciclooxigenase (e.g., inibidores de COX-2),

inibidores de metalomatrixprotease, inibidores de telomerase, inibidores de tirosina quinase, agentes receptores de fator anti-crescimento, agentes anti-HER, agentes anti-EGFR, agentes anti-angiogênese (por exemplo, 5 inibidores da angiogênese), inibidores da farnesil transferase, inibidores do caminho de transdução de sinal ras-raf, inibidores de ciclo celular, outros inibidores cdks, agentes de união tubulina, inibidores de topoisomerase I, inibidores de topoisomerase II, e 10 similares.

Se formulados como uma dose fixa, tais produtos combinados empregam os compostos da presente invenção dentro da faixa de dosagem descrita a seguir e os outros agentes ativos farmacologicamente dentro da faixa de dosagem 15 aprovada.

Os compostos de fórmula (I) podem ser usados de forma seqüencial com agentes anticancerígenos conhecidos quando uma combinação formulação é inadequada.

Os compostos de fórmula (I) da presente invenção, são 20 adequados para administração a um mamífero, por exemplo, humanos, podem ser administrados pelas rotas habituais e o nível de dosagem depende da idade, peso e condições do paciente e rota de administração. Por exemplo, uma dosagem adequada adotada para administração oral de um composto com 25 a fórmula (I) pode variar de cerca de 10 a cerca de 500 mg

por dose, de 1 a 5 vezes por dia. Os compostos da invenção podem ser administrados em diversas formas de dosagem, e.g., oralmente, na forma de tabletes, cápsulas, tabletes revestidos com filmes ou açúcar, soluções líquidas ou 5 suspensões; por via retal na forma de supositórios; por via parenteral, e.g., intramuscularmente, ou por injeção intravenosa e/ou intratecal e/ou intraespinal ou infusão.

A presente invenção também inclui composições farmacêuticas compreendendo um composto da fórmula (I) ou 10 um sal aceitável farmacêuticamente, em associação com um excipiente farmacêuticamente aceitável, que pode ser um veículo ou um diluente.

As composições farmacêuticas contendo os compostos da invenção são geralmente preparadas seguindo métodos 15 convencionais e são administradas em uma forma farmacêutica adequada. Por exemplo, as formas orais sólidas podem conter, juntamente com o composto ativo, diluente, e.g., lactose, dextrose, sacarose, sucrose, celulose, amido de milho ou amido de batata; lubrificantes, e.g., sílica, talco, esteárico, estearato de cálcio ou magnésio, e/ou 20 polietileno glicóis; agentes aglutinantes, e.g., amidos, goma arábica, gelatina, metilcelulose, carboximetilcelulose ou polivinil pirrolidona; agentes desagregadores, e.g., amido, alginatos, alginatos ou amido glicolato de sódio; 25 misturas efervescentes; corantes; adoçantes, agentes

umectantes tais como lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; e, em geral, substâncias não tóxicas e farmacologicamente inativas usadas em formulações farmacêuticas. Estas preparações farmacêuticas podem ser  
5 manufaturadas de uma maneira conhecida, como por exemplo, por meio de mistura, granulação, formação de tabletes, revestindo com açúcar ou processos de revestimento com filmes.

As dispersões líquidas para administração oral podem  
10 ser, e.g., xaropes, emulsões e suspensões. Por exemplo, os xaropes podem conter como veículo, sacarose ou sacarose com glicerina e/ou manitol e/ou sorbitol.

As suspensões e as emulsões podem conter como veículo, por exemplo, uma goma natural, agar, alginato de  
15 sódio, pectina, metilcelulose, carboximetilcelulose ou polivinil álcool. As suspensões ou soluções para injeções intramusculares podem conter, juntamente com o composto ativo, um veículo que seja farmacêuticamente aceitável, e.g., água esterilizada, óleo de oliva, etil oleato,  
20 glicóis, e.g., propileno glicol, e, caso desejado, uma quantidade adequada de hidrocloreto de lidocaina.

As soluções para injeções intravenosas ou infusões podem conter como veículo, por exemplo, água esterilizada ou de preferência elas podem ser na forma de soluções  
25 salinas isotônicas aquosas esterilizadas, ou elas podem



conter como veículo um propileno glicol.

Os supositórios podem conter juntamente com o composto ativo um veículo farmacologicamente aceitável, e.g., manteiga de cacau, polietileno glicol, um tensoativo  
5 éster graxo de polioxietileno sorbitan ou lecitina.

As soluções para injeções intravenosas ou infusões podem conter como veículo, por exemplo, água esterilizada ou de preferência elas podem ser na forma de soluções salinas isotônicas aquosas esterilizadas, ou elas podem  
10 conter como veículo um propileno glicol.

Os supositórios podem conter juntamente com o composto ativo um veículo farmacologicamente aceitável, e.g., manteiga de cacau, polietileno glicol, um tensoativo éster graxo de polioxietileno sorbitan ou lecitina.

15 Com o objetivo de melhor ilustrar a presente invenção, sem representar qualquer limitação à mesma, os seguintes exemplos são agora dados.

#### **EXEMPLOS**

A preparação sintética de alguns compostos de fórmula  
20 (I) da invenção é descrita nos exemplos a seguir. Todos os compostos foram convenientemente e inequivocamente identificados através de um sistema de codificação (ver a tabela IV a seguir), alguns deles foram listados e seguidamente enumerados e também de acordo com o seu nome  
25 químico, enquanto outros foram convenientemente e

inequivocamente identificados através de um sistema de codificação, juntamente com o seu  $^1\text{H}$ -RMN dados ou HPLC/dados de massa (ver tabelas V ao XX). Cada código, que identifica inequivocamente um único composto específico de fórmula (I), constituído por quatro unidades A-B-C-Z.

Um código representa qualquer R1 substituinte, conforme a fórmula (I), a ser anexada ao resto da molécula para a posição 8; cada grupo A é representado através da fórmula química apropriada na tabela I a seguir, indicando também o seu ponto de fixação ao resto da molécula.

O código B representa o grupo R2 sendo anexado ao restante da molécula através do átomo de nitrogênio pirazol, conforme a fórmula (I). Cada grupo B é representado através da fórmula química apropriada na tabela II a seguir, indicando também o seu ponto de fixação ao resto da molécula.

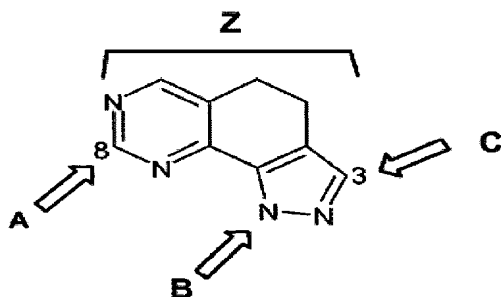
O código C representa o grupo R3 sendo anexado ao resto da molécula para a posição 3, conforme a fórmula (I). Cada grupo C é representado através de uma fórmula química apropriada na tabela III a seguir, indicando também seu ponto de fixação ao resto da molécula.

Cada grupo específico A, B e C é representado e numerado consecutivamente nas tabelas I, II e III, respectivamente.

Finalmente, o código Z se refere ao núcleo central da

molécula (I). De tudo acima relatado, é evidente para uma pessoa versada na arte que Z é substituído por R1 (código A), R2 (Código B), e R3 (código C), conforme definido na fórmula (I), indicando também as posições dos outros substituintes.

Portanto, o sistema de codificação usado atualmente para alguns dos compostos de fórmula (I) podem ser brevemente resumidos da seguinte forma:



Apenas como exemplo, que não se destinam a limitar o âmbito de aplicação da presente invenção, o composto A45B8C2Z (ver exemplo) representa o pirazol-quinazolina derivado da fórmula (I) onde o núcleo central é representada pela porção Z, R1 é o grupo de fórmula A45 da tabela I, R2 é o grupo de fórmula B8 da tabela II, R3 é um grupo de fórmula C2 da tabela III, tendo a fórmula:

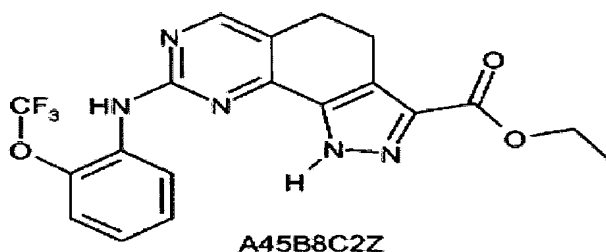


Tabela I

Código	A	Código	A	Código	A
A1		A15		A29	
A2		A16		A30	
A3		A17		A31	
A4		A18		A32	
A5		A19		A33	
A6		A20		A34	
A7		A21		A35	
A8		A22		A36	
A9		A23		A37	
A10		A24		A38	
A11		A25		A39	
A12		A26		A40	
A13		A27		A41	
A14		A28		A42	

Código	A	Código	A	Código	A
A43		A57		A71	
A44		A58		A72	
A45		A59		A73	
A46		A60		A74	
A47		A61		A75	
A48		A62		A76	
A49		A63		A77	
A50		A64		A78	
A51		A65		A79	
A52		A66		A80	
A53		A67		A81	
A54		A68		A82	
A55		A69		A83	
A56		A70		A84	

Código	A	Código	A	Código	A
A85		A99		A113	
A86		A100		A114	
A87		A101		A115	
A88		A102		A116	
A89		A103		A117	
A90		A104		A118	
A91		A105		A119	
A92		A106		A120	
A93		A107			
A94		A108			
A95		A109			
A96		A110			
A97		A111			
A98		A112			

Tabela II


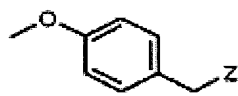




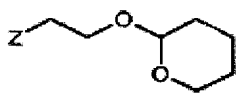



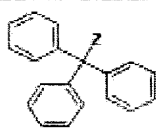



Código	B	Código	B
B1		B11	
B2		B12	
B3		B13	
B4		B14	
B5		B15	
B6			
B7			
B8	$H-Z$		
B9			
B10			

Tabela III

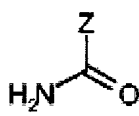
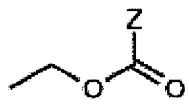
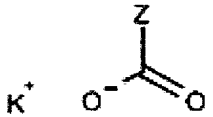
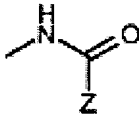
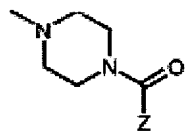
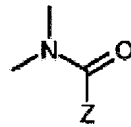
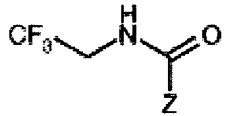
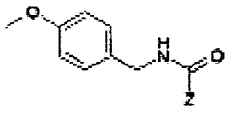
Código	C
C1	
C2	
C3	
C4	
C5	
C6	
C7	
C8	



Tabela IV

A1B1C1Z	A32B1C1Z	A48B1C1Z	A80B1C3Z	A97B1C1Z	A51B13C1Z
A2B1C1Z	A33B1C1Z	A39B1C4Z	A81B1C3Z	A98B1C2Z	A115B1C1Z
A3B1C1Z	A34B1C1Z	A48B1C2Z	A82B1C1Z	A98B1C3Z	A116B1C1Z
A4B1C1Z	A35B1C2Z	A50B1C1Z	A83B1C1Z	A98B1C1Z	A117B1C1Z
A5B1C1Z	A36B1C1Z	A35B1C3Z	A51B6C1Z	A49B8C2Z	A51B14C1Z
A6B1C1Z	A35B1C1Z	A51B1C2Z	A84B1C1Z	A49B7C2Z	A118B1C1Z
A7B1C2Z	A37B1C2Z	A51B1C3Z	A85B1C2Z	A49B7C1Z	A51B15C1Z
A8B1C2Z	A37B1C3Z	A51B1C1Z	A85B1C3Z	A49B7C3Z	A85B1C8Z
A8B1C3Z	A37B1C1Z	A52B1C1Z	A85B1C1Z	A99B1C1Z	A51B8C2Z
A8B1C1Z	A38B1C2Z	A53B1C1Z	A86B1C1Z	A100B1C1Z	A51B8C3Z
A7B1C1Z	A2B2C1Z	A54B1C1Z	A87B1C1Z	A101B1C1Z	A102 B5C1Z
A9B1C1Z	A39B1C1Z	A55B1C1Z	A88B1C1Z	A104B1C2Z	A103 B5C1Z
A10B1C1Z	A39B2C1Z	A56B1C1Z	A51B8C1Z	A105B1C1Z	
A11B1C1Z	A40B1C1Z	A57B1C1Z	A89B1C4Z	A106B1C1Z	
A12B1C2Z	A40B2C1Z	A58B1C1Z	A89B1C6Z	A107B1C1Z	
A13B1C1Z	A39B1C2Z	A59B1C1Z	A51B2C1Z	A108B1C1Z	
A14B1C1Z	A39B1C3Z	A60B1C1Z	A51B7C1Z	A109B1C1Z	
A15B1C1Z	A41B1C1Z	A61B1C1Z	A90B1C2Z	A110B1C1Z	
A16B1C1Z	A42B1C1Z	A62B1C1Z	A90B1C3Z	A111B1C1Z	
A17B1C1Z	A43B1C4Z	A63B1C1Z	A91B1C1Z	A112B1C1Z	
A18B1C1Z	A44B1C1Z	A64B1C1Z	A92B1C1Z	A49B8C3Z	
A19B1C1Z	A45B1C1Z	A65B1C1Z	A93B1C1Z	A49B8C1Z	
A20B1C1Z	A45B1C2Z	A66B1C1Z	A85B1C4Z	A51B5C2Z	
A21B1C2Z	A45B6C2Z	A67B1C1Z	A51B1C4Z	A51B5C3Z	
A22B1C1Z	A45B8C2Z	A68B1C1Z	A89B1C1Z	A51B5C1Z	
A23B1C2Z	A45B3C1Z	A69B1C1Z	A48B1C4Z	A51B8C1Z	
A24B1C1Z	A45B2C1Z	A70B1C1Z	A89B1C3Z	A51B9C1Z	
A25B1C1Z	A45B8C3Z	A71B1C1Z	A102B1C1Z	A51B10C1Z	
A21B1C3Z	A45B8C1Z	A72B1C1Z	A103B1C1Z	A113B1C1Z	
A21B1C1Z	A45B4C1Z	A73B1C1Z	A51B1C7Z	A114B1C1Z	
A26B1C1Z	A45B5C1Z	A74B1C1Z	A49B1C2Z	A49B6C1Z	
A27B1C1Z	A43B1C2Z	A75B1C1Z	A49B1C3Z	A49B4C1Z	

A28B1C1Z	A43B1C5Z	A76B1C1Z	A49B1C1Z	A51B4C1Z
A29B1C1Z	A43B1C1Z	A77B1C1Z	A94B1C1Z	A49B11C1Z
A30B1C1Z	A46B1C1Z	A78B1C1Z	A95B1C1Z	A51B11C1Z
A31B1C1Z	A47B1C1Z	A79B1C1Z	A96B1C1Z	A51B12C1Z

Os compostos da presente invenção, como preparados de acordo com os exemplos a seguir, também foram definidos por <sup>1</sup>H NMR ou por dados analíticos HPLC/MS; os dados HPLC/MS foram coletados seguindo qualquer um dos métodos 1, 2, 3 e 4.

#### Método Analítico 1 HPLC/MS

O equipamento HPLC consistiu de um sistema UPLC Waters Acquity™ equipado com um detector de PDA Waters 2996 e um espectrômetro de massa quadrúpulo simples modelo Micromass ZQ, equipado com uma fonte de íons eletrospray (ESI). Instrumento de controle, aquisição de dados e processamento de dados foram fornecidos pelo software Empower e MassLynx 4,0.

A HPCL foi realizada a 45°C em uma taxa de fluxo de 0,8 mL/min utilizando um BEH C18 1,7 microm Waters Acquity UPLC (2,1 x 50 mm) coluna. A fase móvel A foi de 0,1% de ácido fórmico pH = 3,3 tampão com acetonitrila (98:2), e a fase móvel B foi H<sub>2</sub>O/acetonitrila (5:95), o gradiente foi de 5 a 95% B em 2 minutos, em seguida, retido 95% B por 0,1 minutos. O volume da injeção foi de 2 microL. O

espectrômetro de massa foi operado nos modos de íons positivos e negativos, a voltagem capilar foi ajustada em 3,5 KV (ES<sup>+</sup>) e 28 V (ES<sup>-</sup>), a temperatura da fonte era de 120°C; o cone foi de 14 V (ES<sup>+</sup>) e 2,8 kV (ES<sup>-</sup>); a varredura completa, a massa variando entre 100 a 800 amu foi ajustada.

#### Método Analítico 2 HPLC/MS

O equipamento HPLC consistiu de um sistema HP Alliance Waters 2996 equipado com um detector de PDA Waters 2996 e um espectrômetro de massa quadrúpulo simples modelo Micromass ZQ, equipado com uma fonte de íons eletrospray (ESI). Instrumento de controle, aquisição de dados e processamento de dados foram fornecidos pelo software Empower e MassLynx 4,0.

A HPCL foi realizada a 30°C em uma taxa de fluxo de 0,8 mL/min usando C18, 3 microm Phenomenex (4,6 x 50 mm) coluna. A fase móvel A foi acetato de amônio 5mM de tampão pH 5,2 com acetonitrila 95:5), e a fase Móvel B foi H<sub>2</sub>O/acetonitrila (5:95) o gradiente foi de 10 a 90% B em 8 minutos e então subindo a 100% em 1 minuto. O volume de injeção 10 microL. O espectrômetro de massa foi operado nos modos de íons positivos e negativos, a voltagem capilar foi ajustada em 3,5 KV (ES<sup>+</sup>) e 28 V (ES<sup>-</sup>), a temperatura da fonte era de 120°C; o cone foi de 14 V (ES<sup>+</sup>) e 2,8 kV (ES<sup>-</sup>); a varredura completa, a massa variando entre 100 a 800

amu foi ajustada.

#### Método Analítico 3 HPLC/MS

O equipamento HPLC consistiu de um sistema UPLC Waters Acquity™ equipado com um detector de PDA Waters 2996 e um espectrômetro de massa quadrúpulo simples modelo Micromass ZQ, equipado com uma fonte de íons eletrospray (ESI). Instrumento de controle, aquisição de dados e processamento de dados foram fornecidos pelo software Empower e MassLynx 4,0.

A HPCL foi realizada a 45°C em uma taxa de fluxo de 0,8 mL/min utilizando um BEH C18 1,7 microm Waters Acquity UPLC (2,1 x 50 mm) coluna. A fase móvel A foi 0,05% de hidróxido de amônio pH = 10 tampão com acetonitrila (95:5), e a fase móvel B foi H<sub>2</sub>O/acetonitrila (5:95), o gradiente foi de 5 a 95% B em 2 minutos, em seguida, retido 95% B por 0,1 minutos. O volume da injeção foi de 2 microL. O espectrômetro de massa foi operado nos modos de íons positivos e negativos, a voltagem capilar foi ajustada em 3,5 KV (ES<sup>+</sup>) e 28 V (ES<sup>-</sup>), a temperatura da fonte era de 120°C; o cone foi de 14 V (ES<sup>+</sup>) e 2,8 kV (ES<sup>-</sup>); a varredura completa, a massa variando entre 100 a 800 amu foi ajustada.

#### Método Analítico 4 HPLC/MS

O equipamento HPLC consistiu de um sistema UPLC Waters 2790 equipado com um detector de PDA Waters 996 e um

espectrômetro de massa quádruplo simples modelo Micromass ZQ, equipado com uma fonte de íons eletrospray (ESI). Instrumento de controle, aquisição de dados e processamento de dados foram fornecidos pelo software Empower e MassLynx 4,0.

A HPCL foi realizada a 25°C em uma taxa de fluxo de 1 mL/min usando RP18 Waters x Terra (3,0 x 20 mm) coluna. A fase móvel A foi 0,05% de hidróxido de amônio pH = 10 tampão com acetonitrila (95:5), e a fase móvel B foi H<sub>2</sub>O/acetonitrila (5:95), o gradiente foi de 10 a 90% B em 4 minutos, em seguida, retido 95% B por 1 minutos. O volume da injeção foi de 10 microL. O espectrômetro de massa foi operado nos modos de íons positivos e negativos, a voltagem capilar foi ajustada em 2,5 KV; a temperatura da fonte era de 120°C; o cone foi de 10 V; a varredura completa, a massa variando entre 100 a 800 amu foi ajustada.

Vários compostos da invenção da fórmula (I), foram elaborados de acordo com os exemplos a seguir, e purificados pela HPLC preparativa.

As condições operatórias são definidas a seguir:

#### Método Preparativo 1 HPLC/MS

O equipamento HPLC consistiu de um sistema HPCL equipado com um detector de PDA Waters 996 e um espectrômetro de massa quádruplo simples modelo Micromass ZQ, equipado com uma fonte de íons eletrospray (ESI).

Instrumento de controle, aquisição de dados e processamento de dados foram fornecidos pelo software Empower e MassLynx 4,0.

A HPCL foi realizada a 25°C em uma taxa de fluxo de 20 mL/min usando RP18 Waters x Terra 10 microm (19 x 250 mm) coluna. A fase móvel A foi 0,05% de hidróxido de amônio pH = 10 tampão com acetonitrila (95:5), e a fase móvel B foi acetonitrila, o gradiente foi de 10 a 90% B em 15 minutos, em seguida, retido 90% B por 3 minutos. O volume da injeção foi de 10 microL.

O espectrômetro de massa foi operado nos modos de íons positivos e negativos, a voltagem capilar foi ajustada em 2,5 KV; a temperatura da fonte era de 120°C; o cone foi de 10 V; a varredura completa, a massa variando entre 100 a 800 amu foi ajustada.

#### Método Preparativo 2 HPLC/MS

O equipamento HPLC consistiu de um sistema HPCL equipado com um detector de PDA Waters 996 e um espectrômetro de massa quadrúpulo simples modelo Micromass ZQ, equipado com uma fonte de íons eletrospray (ESI). Instrumento de controle, aquisição de dados e processamento de dados foram fornecidos pelo software Empower e MassLynx 4,0.

A HPCL foi realizada a 25°C em uma taxa de fluxo de 20 mL/min usando RP18 Waters x Terra 10 microm (19 x 250

mm) coluna. A fase móvel A foi 0,1% de ácido trifluor-  
acético em água/acetonitrila (95:5), e a fase móvel B foi  
acetonitrila, o gradiente foi de 10 a 90% B em 15 minutos,  
em seguida, retido 90% B por 3 minutos. O volume da injeção  
5 foi de 10 microL.

O espectrômetro de massa foi operado nos modos de  
íons positivos e negativos, a voltagem capilar foi ajustada  
em 2,5 KV; a temperatura da fonte era de 120°C; o cone foi  
de 10 V; a varredura completa, a massa variando entre 100 a  
10 800 amu foi ajustada.

### Exemplo 1

#### **Etil 1-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato**



15

30 g (0,125 mol) de etil (3-etoxi-2-oxociclohex-3-en-  
1-il)(oxo)acetato foram dissolvidos em 150 ml de ácido  
acético glacial e 6,5 mL de metilhidrazina (0,125 mol)  
foram adicionados. A mistura foi agitada à temperatura  
20 ambiente durante 6 horas. O solvente foi evaporado e, em  
seguida, o produto bruto foi novamente dissolvido na água,  
feito básico com 30% de NH<sub>4</sub>OH e extraído com diclorometano.  
A camada orgânica foi então seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e  
concentrada. O resíduo foi cristalizado a partir do éter

dietílico para dar 19,2 g (68% de rendimento), do composto intitulado.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,12 ppm (t,  $J=6,89$  Hz, 3 H) 1,51 (t,  $J=6,94$  Hz, 3H) 2,06 a 2,58 (m, 4 H) 3,57 (m, 1 H) 3,86 (q,  $J=6,83$  Hz, 2 H) 4,38 (q,  $J=6,94$  Hz, 2 H) 6,09 (m, 1 H).

De acordo com mesmo método, mas empregando o derivado de hidrazina substituído convenientemente, os seguintes compostos foram preparados:

10 **etil-1-(2-hidroxietil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato**

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 1,3 (t,  $J=7,20$  Hz, 3 H) 1,9-2,9 (3m, 6 H) 3,7 (m, 2 H) 4,3 (q,  $J=7,20$  Hz, 2 H) 4,53 (t,  $J=5,85$ , 2 H) 4,77 (t,  $J=5,73$ , OH);

15 **etil 1-(2-fluoroetil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato;**

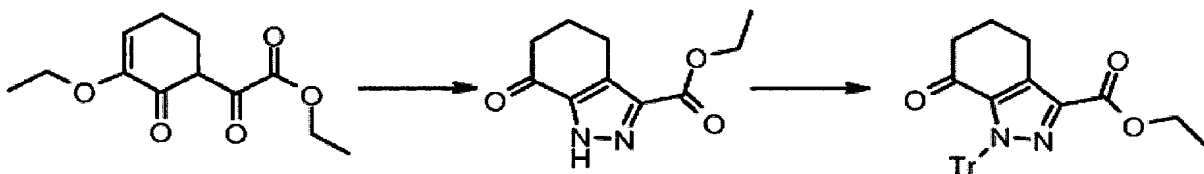
**etil 1-etil 7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato**

20  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 1,32 (t,  $J=7,13$  Hz, 3 H) 1,38-1,42 (m, 3 H)

2,73 - 2,79 (m, 2 H) 2,90 - 2,96 (m, 2 H) 4,30 (q,  $J=7,07$  Hz, 2 H) 4,81 (q,  $J=7,19$  Hz, 2 H) 6,59 (bs, 2 H) 8,19 (s, 1 H);

25 **etil 1-isopropil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato.**



Exemplo 2**Etil 7-oxo-1-tritil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato**5 **Etapa 1. Etil 7-oxo-1-tritil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato**

10 10,0 g (42 mmol) de etil (3-etoxi-2-oxociclohex-3-en-1-il) (oxo) acetato foram dissolvidos em 100 mL de etanol, 2,1 mL de hidrato de hidrazina foram adicionados e a solução agitada em refluxo para um dia. O solvente foi então evaporado e o resíduo foi novamente dissolvido com

15 diclorometano. A camada orgânica foi lavada com água, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada. O produto bruto foi triturado com éter etílico e filtrado para dar 6,0 g do composto (70% de rendimento).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,28 (t, *J*=7,07 Hz, 3 H) 2,04 (m, 2 H) 2,51 (m, 2 H) 2,87 (t, *J*= 6,10 Hz, 2 H) 4,27 (q, *J*=7,11 Hz, 2 H) 14,39 (s, 1 H).

20

**Etapa 2. Etil 7-oxo-1-tritil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato**

2,08 g (10,0 mmol) de etil 7-oxo-1-tritil-4,5,6,7-

tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato foram dissolvidos em 100 mL de diclorometano e 0,76 mL de trietilamina e 3,07 g (11,0 mmol) de trifenilmetil cloreto foram adicionados. A solução foi agitada à temperatura ambiente por 6 horas. Em seguida, a solução foi diluída ainda com diclorometano e lavada com água. A camada orgânica foi tratada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e evaporada até secar. O produto final foi obtido pela cristalização de éter dietílico (3,24 g, 72% de rendimento).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,25 ppm (t, *J*=7,01 Hz, 3 H) 2,16 (m, 2 H) 2,48 (m, 2 H) 2,98 (t, *J*= 6,10 Hz, 2 H) 4,25 (q, *J*=7,01 Hz, 2 H) 6,92-7,33 (2m, 15 H).

### Exemplo 3

**Etil 6-[(dimetilamino)metileno]-1-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato**



16 g (72 mmol) de Etil 1-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato foram dissolvidos em 100 ml de dimetilformamida e 32 ml de dimetilformamida ditertbutil acetal foram adicionados. A mistura foi agitada por 8 horas a 60°C. O solvente foi então evaporado sob

vácuo e o produto cristalizado a partir de etanol para render o composto intitulado (17,96 g, 90% de rendimento).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,31 ppm (t,  $J=7,07$  Hz, 3 H) 2,83 (m, 2 H) 2,92 (m, 2 H) 3,13 (s, 6 H) 4,14 (s, 3 H) 5 4,24 (q,  $J=7,07$  Hz, 2 H) 7,49 e 7,52 (2 s, 1 H).

Ao trabalhar de acordo com o mesmo método, os seguintes compostos foram preparados:

**etil-6-[(dimetilamino)metileno]-7-oxo-1-tritil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato**

10  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,30 ppm (t,  $J=7,07$  Hz, 3 H) 2,75 (m, 2 H) 2,91 (m, 2 H) 2,94 (s, 6 H) 4,21 (q,  $J=7,07$  Hz, 2 H) 6,90-7,30 (m, 15 H) 7,47 e 7,54 (2 s, 1 H);

etil 6-[(dimetilamino)metileno]-1-(2-hidroxi-etil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato

15  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  2,80 ppm (t,  $J=6,34$  Hz, 2 H) 2,88 (t,  $J=6,21$ , 2 H) 3,70 (m, 2 H) 4,24 (q,  $J=7,07$  Hz, 3 H) 4,58 (t,  $J=5,97$  Hz, 2 H) 4,79 (bs, OH) 7,47 (bs, 1 H);

**etil 6-[(dimetilamino)metileno]-1-(2-fluoroetil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato**

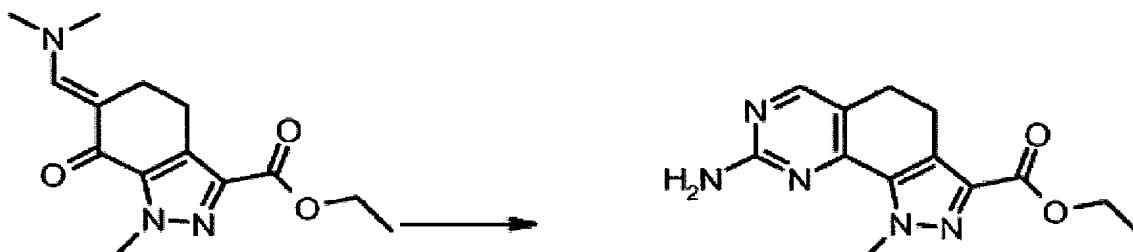
20 **etil 6-[(dimetilamino)metileno]-1-etil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato**

**etil 6-[(dimetilamino)metileno]-1-isopropil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato.**

**Exemplo 4**

25 Etil acrilato 8-amino-1-metil-1H-pirazol[4,3-h]

quinazolina-3-carboxilato



5            Para uma solução de 16,62 g (60 mmol) de etil 6-[dimetilamino)metileno]-7-oxo-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato em 0,5 L de DMF, 27 g (150 mmol) de carbonato de guanidina foi adicionado. A mistura foi agitada durante a noite a 110°C. Após resfriamento a  
 10            mistura foi colocada na água (2,5 L) e agitada durante 30 minutos. O precipitado foi filtrado, lavado com água e secada para render 26,83 g do composto intitulado (91%).

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 1,32 (t, *J*=7,07 Hz, 3 H) 2,76 (m, 2 H) 2,93 (m, 2 H) 4,25 (q, *J*=7,07 Hz, 2 H )  
 15            4,30 (s, 3 H) 6,57 (bs, 2 H) 8,19 (m, 1 H).

Ao trabalhar de acordo com o mesmo método, os seguintes compostos foram preparados:

**etil-8-amino-1-trimil-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato**

20            <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 1,29 (t, *J*=7,07 Hz, 3 H) 2,62 (m, 2 H) 2,98 (m, 2 H) 4,26 (q, *J*=7,07 Hz, 2 H) 6,45 (bs, 2 H ) 7,06-7,45 (m, 15 H) 7,94 (s, 1 H);

**etil 8-amino-1-(2-hidroxietil)-4,5-dihidro-1H-pirazol  
[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato**

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,32 ppm (t, *J*=7,07 Hz, 3 H)  
2,76 (t, *J*=7,68 Hz, 2 H) 2,94 (t, *J*=7,50 Hz, 2 H) 3,79 - 3,88  
5 (m, 2 H) 4,30 (q, *J*=7,07 Hz, 2 H) 4,80 (t, *J*=5,79 Hz, 1 H)  
4,84 (t, *J*=5,97 Hz, 2 H) 6,55 (s, 2 H) 8,19 (s, 1 H);

**etil 8-amino-1-(2-fluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazol  
[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato**

**etil 8-amino-1-etil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h]  
10 quinazolina-3-carboxilato**

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,32 ppm (t, *J*=7,13 Hz, 3 H)  
1,38-1,42 (m, 3 H) 2,73 - 2,79 (m, 2 H) 2,90 - 2,96 (m, 2  
H) 4,30 (q, *J*=7,07 Hz, 2 H) 4,81 (q, *J*=7,19 Hz,  
2 H) 6,59 (bs, 2 H) 8,19 (s, 1H);

**etil 8-amino-1-isopropil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-  
15 h] quinazolina-3-arboxilato**

**etil 8-(5-bromo-2-trifluormetoxi-fenilamino)-4,5-  
dihidro-1H-pirazol [4,3-h]quinazolina-3-carboxilato  
(A49B8C2Z)**

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,34 ppm (t, *J*=7,13 Hz, 3 H)  
2,89 (m, 2 H) 2,99 (m, 2 H) 4,33 (q, *J*=7,13 Hz, 2 H) 7,34  
(m, 2 H) 8,31 (s, 1 H) 8,43 (m, 1 H) 8,70 (s, 1  
H) 9,06 (s, 1 H) 14,28 (br. s., 1 H);

**etil 8-[5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluormetoxi-  
25 fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h]quinazolina-3-**

**carboxilato (A51B8C2Z)**

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,32 ppm (t, *J*= 7,1 Hz, 3H)  
 2,25 (s, 3 H) 2,46 (m, 4 H) 2,84 (m, 2 H) 2,98 (m, 2 H) 3,15  
 (m, 4 H) 4,19 (s, 3 H) 4,31 (q, *J*=7,1 Hz, 2 H)  
 5 6,79 (m, 1 H) 7,20 (m, 1 H) 7,30 (m, 1 H) 8,38 (bs, 1 H)  
 8,94 (s, 1 H);

**etil 8-[2-metoxi-5-bromo-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato (A118B1C2Z)**

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,32 ppm (t, *J*=7,07 Hz, 3H)  
 10 2,88 (d, *J*=7,93 Hz, 2 H) 2,96 - 3,03 (m, 2 H) 3,88 (s, 3 H)  
 4,30 (q, *J*=7,15 Hz, 2 H) 4,34 (s, 3 H) 7,03 (d,  
*J*=8,78 Hz, 1 H) 7,19 (dd, *J*=8,66, 2,44 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1  
 H) 8,37 (d, *J*=2,44 Hz, 1 H) 8,47 (s, 1 H).

**Exemplo 5**

15 **Etil 8-iodo-1--metil-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato**



20

Em um poço sob agitação, a suspensão etil 8-amino-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato (9,0 g, 33 mmol) em dimetoxietano (0,7 L), sob N<sub>2</sub>, iodeto de césio (8,6 g, 33 mmol), iodo bisublimado

(4,19 g, 16,5 mmol), iodeto de cobre (2,0 g, 10 mmol) e isopentil nitrito (6,62 mL, 49,5 mmol) foram adicionados na seqüência. A mistura de reação foi agitada vigorosamente por 3 horas a um temperatura de 65 a 70°C. Após o resfriamento em um banho de água gelada, o sólido foi filtrado. O filtrado foi diluído em diclorometano (2,0 L), lavado com 30% hidróxido de amônio (150 mL), tiosulfato de sódio (300 mL), em salmoura, secado sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrado para dar 5,69 g do composto (46% de rendimento).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ ppm 1,28 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 2,81-3,07 (2t, J=8,90 Hz, 4 H) 4,24 (s, 3 H) 4,27 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 8,5 (bs, 1 H).

Ao trabalhar de acordo com este método, os seguintes compostos foram preparados:

**etil-iodo-8-1-tritil-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato**

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 1,28 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 2,77 (m, 2 H) 3,06 (m, 2 H) 4,28 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 7,06-7,28 (m, 15 H) 8,21 (s, 1 H);

**etil 8-iodo-1-(2-hidroxi-etil)-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato**

**etil-iodo-8-1-(2-fluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato**

**etil 8-iodo-1-etil-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]**

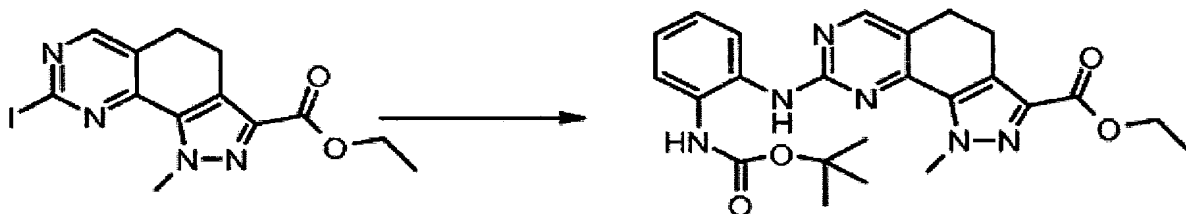
**quinazolina-3-carboxilato**

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) ppm  $\delta$  1,28-1,35 (m, 3 H) 1,42 (t,  $J=7,19$  Hz, 3 H) 2,89 - 2,97 (m, 2 H) 2,99 - 3,05 (m, 2 H) 4,26 - 4,34 (m, 2 H) 4,69 (q,  $J=7,19$  Hz, 2 H) 8,48 (s, 1 H);

etil 8-iodo-1-isopropil-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato.

**Exemplo 6**

**Etil 1-metil-8-(2-(*t*-butoxicarbonilaminofenilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato (A12B1C2Z)**



Acetato de paládio [ $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ] (101 mg, 0,45 mmol), ( $\pm$ )-BINAP (280 mg, 0,45 mmol) e 65 mL de dimetilformamida foram colocados em um frasco de fundo redondo lavada com argônio. O frasco foi evacuado e preenchido com argônio. A mistura foi agitada sob argônio por 30 minutos, e adicionado a uma mistura de 2-(*t*-butoxicarbonilamino)anilina (2,6 g, 12,5 mmol), etil 8-iodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato (1,6 g, 4,16 mmol), e carbonato de potássio (5,74 g, 41,6 mmol) em dimetilformamida (50 mL). A mistura



resultante foi agitada a 70°C por 6 horas sob argônio. Após o resfriamento à temperatura ambiente, a mistura de reação foi filtrada em um bloco de celite. O solvente foi concentrado, o sólido bruto foi purificado por  
 5 cromatografia flash em sílica gel (eluente: hexano/acetato de etil 60/40) para render 1,18 g (61% de rendimento) do composto.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,32 (t,  $J=7,1$  Hz, 3 H) 1,46 (s, 9 H) 2,84 (m, 4 H) 2,96 (m, 2 H) 4,20 (s, 3 H)  
 10 4,30 (q,  $J=7,1$  Hz, 2 H) 7,12 (m, 2 H) 7,51 (m, 1 H) 7,71 (m, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,65 (s, 1 H) 8,60 (s, 1 H).

Ao trabalhar de acordo com o método acima referido, os seguintes compostos foram preparados:

**Tabela V**

Código	Dados NMR
A45B1C2Z	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,30 (t, $J=7,1$ Hz, 3 H) 2,84 (m, 2 H) 2,97 (m, 2 H) 4,18 (s, 3 H) 4,29 (q, $J=7,1$ Hz, 2 H) 7,23 (m, 1 H) 7,40 (m, 2 H) 7,85 (m, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 9,08 (s, 1 H)
A43B1C2Z	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,30 (t, $J=7,07$ Hz, 3 H) 2,86 (m, 2 H) 2,99 (m, 2 H) 4,23 (s, 3 H) 4,30 (q, $J=7,07$ Hz, 2 H) 7,61 (m, 1 H) 7,64 (m, 2 H) 7,91 (m, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 9,25 (s, 1 H)
A48B1C2Z	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,30 (t, $J=7,1$ Hz, 3 H) 2,47 (m, 4 H) 2,80 (m, 2 H) 2,95 (s, 2 H) 3,15

	(m, 4 H) 4,16 (s, 3 H) (q, $J=7,1$ Hz, 2 H) 6,87 (d, $J=2,7$ Hz, 1 H) 6,98 (dd, $J=9,1$ e $2,7$ Hz, 1 H) 7,48 (d, $J=9,1$ Hz 1 H) 8,30 (bs, 1 H) 8,79 (s, 1 H)
A51B1C2Z	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ ppm 1,32 (t, $J=7,1$ Hz, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,49 (m, 4 H) 2,98 (m, 2 H) 3,15 (m, 4 H) 4,19 (s, 3 H) (q, $J=7,1$ Hz, 2 H) 6,79 (m, 1H) 7,30 (m, 1H) 8,38 (bs, 1 H) 8,94 (s, 1 H)
A39B1C2Z	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ ppm 1,31 (t, $J=7,1$ Hz, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,47 (m, 4H) 2,54 (s, 3 H) 2,90 (m, 2 H) 2,99 (m, 2 H) 3,37 (m, 4 H) 4,30 (q, $J=7,1$ Hz, 2 H) 4,36 (s, 3 H) 6,61 (dd, $J=9,27$ e $2,56$ Hz, 1 H) 7,86 (d, $J=9,27$ Hz 1 H) 8,28 (d, $J=2,56$ HZ, 1 H) 8,53 (bs, 1 H) 12,12 (s, 1 H)
A85B1C2Z	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ ppm 1,30 (t, $J=7,07$ Hz, 3 H) 2,23 (s, 3 H) 2,44-2,48 (m, 4 H) 2,83 (t, $J=7,62$ Hz, 2 H) 2,97 (t, $J=7,87$ Hz, 2 H) 2,99- 3,02 (m, 4H) 3,78 (s, 3 H) 4,29 (q, $J=7,07$ Hz, 2 H) 4,28 (s, 3 H) 6,59 (dd, $J=8,78,$ 2,93 Hz, 1 H) 6,91 (d, $J=8,90$ Hz 1 H) 7,68 (d, $J=2,80$ HZ, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,39 (s, 1 H)
A90B1C2Z	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ ppm 1,30 (t, $J=7,07$ Hz, 3 H) 2,28 (bs, 3 H) 2,83 (t, $J=7,68$ Hz, 2 H) 2,96 (t, $J=7,38$ Hz, 2 H) 3,20 (bs, 2 H) 4,17 (s, 3 H) 4,28 (q, $J=7,15$ Hz, 2 H) 7,25-7,30 (m, 1H) 7,29 (bs, 1H) 7,41 (d, $J=9,75$ Hz, 1 H) 8,34 (s, 1H) 9,31 (s, 1 H)

A45B6C2Z	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,28 (t, <i>J</i> =7,07 Hz, 3 H) 2,77 (m, 3 H) 3,06 (m, 2 H) 4,28 (q, <i>J</i> =7,07 Hz, 2 H) 7,06-7,28 (m, 16 H) 7,40 (m, 1H) 8,38 (bs, 1 H) 8,94 (s, 1 H)
A49B1C2Z	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,31 (t, <i>J</i> =7,13 Hz, 3 H) 2,83 - 2,89 (m, 2 H) 2,94 - 3,01 (m, 2 H) 4,26 (s, 3H) 4,30 (q, <i>J</i> =7,13 Hz, 2 H) 7,37 (d, <i>J</i> =0,85 Hz, 2 H) 8,26 (t, <i>J</i> =1,28 Hz, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 9,29 (s, 1H)
A98B1C2Z	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,30 (t, <i>J</i> =7,07 Hz, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 2,42-2,47 (m, 4 H) 2,80 (t, <i>J</i> =7,68 Hz, 2 H) 2,92 - 2,97 (m, 2H) 3,03 - 3,08 (m, 4 H) 4,14 (s, 3H) 4,28 (q, <i>J</i> =7,15 Hz, 1 H) 6,67 (dd, <i>J</i> =8,29, 2,56 Hz, 1 H) 7,01 (d, <i>J</i> =2,556 Hz 1 H) 7,05 (d, <i>J</i> =8,78 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,68 (s, 1 H)
A49B7C2Z	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,25 (t, <i>J</i> =7,13 Hz, 3 H) 1,32 (t, <i>J</i> =7,07 Hz, 3 H) 2,84 - 2,89 (m, 2H) 2,95 - 3,01 (m, 2 H) 4,30 (q, <i>J</i> =2,15 Hz, 2 H) 4,64 (q, <i>J</i> =7,19 Hz, 2 H) 7,37 - 7,41 (m, 1 H) 7,41 - 7,45 (m, 1H) 8,07 (d, <i>J</i> =2,20 Hz 1 H) 8,45 (s, 1 H) 9,29 (s, 1 H)
A49B6C2Z	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,29 (t, <i>J</i> =7,07 Hz, 3 H) 2,77 (m, 2 H) 3,06 (m, 2 H) 4,28 (q, <i>J</i> =7,07 Hz, 2 H) 7,06 - 7,28 (m, 15 H) 7,28 - 7,38 (m, 2H) 8,33 (s, 1 H) 8,58 (s, 1 H)

A113B1C2Z	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,31 (t, <i>J</i> =7,07 Hz, 3 H) 2,29 (s, 3 H) 2,43 - 2,49 (m, 2 H) 2,55 - 2,60 (m, 2H) 2,80 - 2,88 (m, 2 H) 2,94 - 3,00 (m, 2H) 3,00 - 3,05 (m, 2 H) 4,15 (s, 3H) 4,29 (q, <i>J</i> =7,07 Hz, 2 H) 6,13 - 6,21 (m, 1 H) 7,25 - 7,31 (m, 1 H) 7,32 - 7,38 (m, 1 H) 7,83 (d, <i>J</i> =2,19 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 9,10 (s, 1 H)
A114B1C2Z	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,31 (t, <i>J</i> =7,13 Hz, 3 H) 1,74 - 1,87 (m, 2 H) 1,99 - 2,08 (m, 2H) 2,80 - 2,88 (m, 6 H) 2,95 - 3,01 (m, 2H) 3,02 - 3,14 (m, 2 H) 3,49 - 3,56 (m, 2H) 4,20 (s, 3H) 4,29 (q, <i>J</i> =7,11 Hz, 2 H) 7,10 (dd, <i>J</i> =8,29, 2,32 Hz, 1 H) 7,36 - 7,41 (m, 1H) 7,71 (d, <i>J</i> =2,19 Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 9,12 (s, 1 H)

**Exemplo 7**

**Sal hidrocloridrato etil 1-metil-8-(2-aminofenilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato (A7B1C2Z)**

5



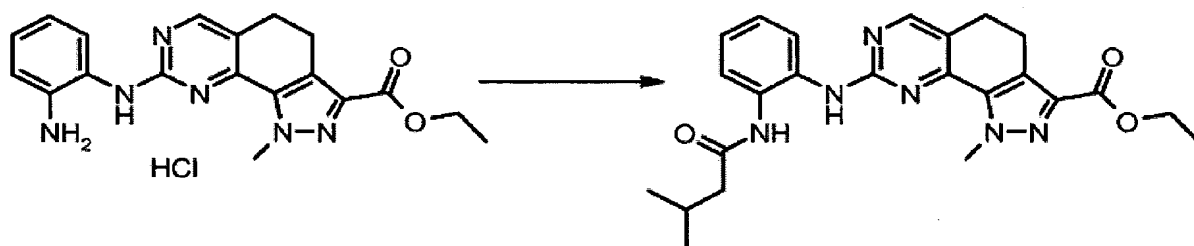
0,85 g (1,83 mmol) de etil 1-metil-8-(2-(*t*-  
 10 butoxicarbonilaminofenilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-

h] quinazolina-3-carboxilato foram dissolvidos em 50 mL de diclorometano para a qual 30 mL de HCl 4N em dioxano foram adicionados. A solução foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas e o solvente removido sob vácuo. O resíduo foi  
 5 cristalizado a partir de éter dietílico para dar 0,70 g do composto (96% de rendimento).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm (como base livre) 1,32 (t,  $J=7,1$  Hz, 3 H) 2,82 (m, 4 H) 2,96 (m, 2 H) 4,19 (s, 3 H) 4,28 (q,  $J=7,1$  Hz, 2 H) 4,85 (bs, 2 H) 6,58 (m, 1 H) 6,76  
 10 (m, 1 H) 6,90 (m, 1 H) 7,32 (m, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,52 (s, 1 H).

### Exemplo 8

**Etil 1-metil-8-[2-(3-metil-butirilamino)-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato**  
 15 **(A35B1C2Z)**



Para uma solução de sal hidrocloreto de etil 1-  
 20 metil-8-(2-aminofenilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]  
 quinazolina-3-carboxilato (0,25 g, 0,62 mmol) e DIPEA (0,44 mL, 2,56 mmol) em cloreto de metileno (25 mL), sob cloreto isovaleril nitrogênio (0,076 mL, 0,62 mmol) dissolvido em

cloreto de metileno (1 mL) foi adicionado. Após 1 h de reação a mistura foi concentrada. A cromatografia flash em sílica gel (eluente: diclorometano/metanol 98:2) rendeu 140 mg do composto (44% de rendimento).

5  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  0,93 ppm (d,  $J=6,6$  Hz, 6 H) 1,32 (t,  $J=7,07$  Hz, 3 H) 2,06 (m, 1 H) 2,24 (d,  $J=7,2$  Hz, 2 H) 2,84 (m, 2 H) 2,97 (m, 2 H) 4,18 (s, 3 H) 4,30 (q,  $J=7,12$  Hz, 1 H) 7,21 (m, 1 H) 7,23 (m, 1 H) 7,43 (d,  $J=7,7$  Hz, 1 H) 7,80 (d,  $J=7,7$  Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H)  
10 8,47 (bs, 1 H) 9,68 (bs, 1 H).

Ao trabalhar de acordo com o método acima referido, após a preparação do cloreto de acilo do ácido carboxílico correspondente, os seguintes compostos foram preparados:

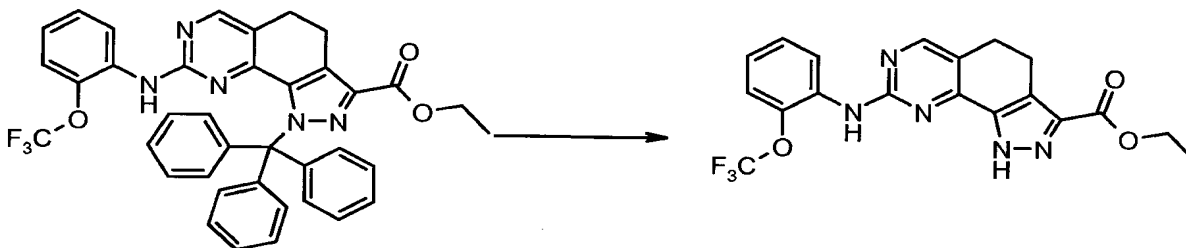
**Tabela VI**

Código	Dados NMR
A21B1C2Z	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ ppm 1,30 (t, $J=7,07$ Hz, 3 H) 2,07 (s, 3 H) 2,83 (m, 2 H) 2,95 (m, 2 H) 4,18 (s, 3 H) 4,28 (q, $J=7,07$ Hz, 1 H) 7,09 (m, 1 H) 7,17 (m, 1 H) 7,48 (d, $J=7,7$ Hz, 1 H) 7,77 (d, $J=7,7$ Hz, 1 H) 8,37 (s, 1H) 8,58 (bs, 1 H) 9,62 (bs, 1 H)
A38B1C2Z	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ ppm 1,32 (t, $J=7,19$ Hz, 3 H) 2,07 (s, 3 H) 2,85 (m, 2 H) 2,97 (m, 2 H) 3,55 (q, $J=1,22$ Hz, 2 H) 4,16 (s, 3H) 4,29 (q, $J=7,19$ Hz, 1 H) 7,15 (m, 1H) 7,22 (m, 1H) 7,60 (dd, $J=7,93$ 1,46 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,59 (bs, 1 H) 9,82 (bs,

	1 H)
A37B1C2Z	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ ppm 1,32 (t, $J=7,07$ Hz, 3 H) 2,84 (m, 2 H) 2,96 (m, 2 H) 3,38 (s, 3 H) 4,30 (q, $J=7,07$ Hz, 1 H) 6,09 (m, 1H) 7,02 (m, 1H) 7,16 (m, 1 H) 7,23 (m, 1 H) 7,80 (m, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,70 (s, 1 H) 9,56 (s, 1 H)
A8B1C2Z	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ ppm 1,32 (t, $J=7,07$ Hz, 3 H) 2,84 (m, 2 H) 2,97 (m, 2 H) 4,21 (s, 3 H) 4,29 (q, $J=7,07$ Hz, 1 H) 6,17 (m, 1 H) 6,98 (m, 1H) 7,17 (m, 1H) 7,25 (m, 1 H) 7,52 (m, 1 H) 7,83 (m, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,72 (s, 1 H) 9,68 (s, 1 H)
A23B1C2Z	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ ppm 1,32 (t, $J=7,07$ Hz, 3 H) 1,82 (m, 2 H) 1,98 (m, 1 H) 2,28 (m, 1 H) 2,66 (m, 2 H) 2,74 (m, 2 H) 2,87 (m, 2 H) 3,99 (s, 3 H) 4,10 (s, 2 H) 4,18 (s, 3 H) 4,29 (q, $J=7,07$ Hz, 1 H) 4,52 (m, 1 H) 7,09 (m, 1H) 7,0 - 7,91 (m, 12 H) 8,08, 8,26 (s, 1 H) 8,58, 8,70 (s, 1 H) 9,50, 9,70 (s, 1 H)
A104B1C2Z	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ ppm 1,32 (t, $J=7,07$ Hz, 3 H) 1,82 (m, 2H) 1,98 (m, 1 H) 2,66 (m, 2H) 2,74 (m, 2 H) 3,99 (s, 3H) 4,10 (s, 2 H) 4,18 (s, 3 H) 4,29 (q, $J=7,07$ Hz, 1 H) 4,52 (m, 1H) 7,0 -7,91 (m, 12 H) 8,08, 8,26 (s, 1H) 8,58, 8,70 (s, 1 H) 9,50, 9,70 (s, 1 H)

**Exemplo 9**

**Etil 8-(2-(trifluormetoxifenilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato (A45B8C2Z)**



5

Etil-1-tritil-8-(2-(trifluormetoxifenilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de (140 mg, 0,21 mmol) em DCM (10 ml) foi tratado com ácido trifluoracético (1 mL). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora e do solvente removido sob vácuo. O resíduo foi novamente dissolvido em diclorometano e lavado com uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>. A camada orgânica foi então seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e os solventes evaporados até secar. O sólido bruto foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (eluente: hexano/acetato de etila 60/40) para dar em rendimento quantitativo 88 mg do composto intitulado.

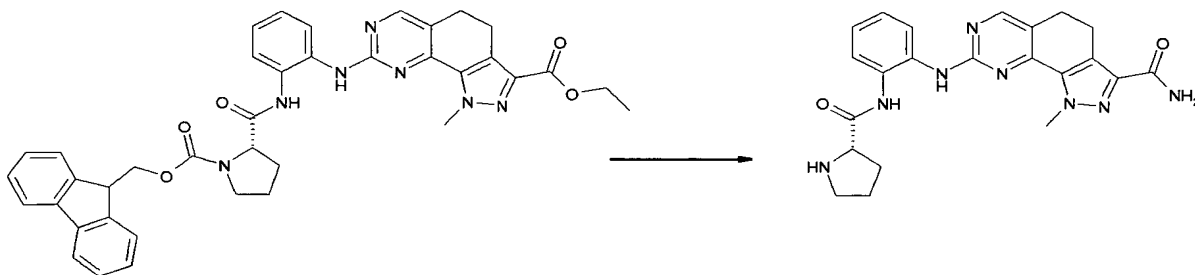
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,33 (t, J=I λ Hz, 3 H) 2,87 (m, 2 H) 2,99 (m, 2 H) 4,32 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,17 (m, 1 H) 7,40 (m, 2 H) 8,20 (m, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,70 (s, 1 H).

20

**Exemplo 10**



**8-{2-[(S)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-  
fenilamino}-1-metil-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-  
carboxamida (A25B1C1Z)**



5

Etil 8-{2-[(S)-N-FMOC-pirrolidina-2-carbonil]-  
amino}- fenilamino}-1-metil-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-  
carboxilato (200 mg, 0,29 mmol) foi suspenso em 20 mL de  
10 etanol e 20 mL de NH<sub>4</sub>OH 30% mistura. A mistura foi mantida  
a sob agitação por 12 h a 65°C em um frasco fechado. O  
solvente foi então evaporado até secar, o resíduo foi  
novamente dissolvido com diclorometano e lavado com água. A  
camada orgânica foi seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporada. O  
15 produto bruto foi purificado por cromatografia flash em  
sílica gel (eluente: diclorometano/metanol 94/6) para  
render 60 mg (47% de rendimento) do composto.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,25 ppm (m, 1 H) 1,45 (m,  
1 H) 1,61 (m, 1 H) 1,92 (m, 1 H) 2,21 (m, 1 H) 2,69 (m, 1  
20 H) 2,80 (m, 2 H) 2,95 (m, 2 H) 3,64 (m, 1 H) 3,98 (s, 3 H)  
7,12 (m, 1 H) 7,23 (m, 2 H) 7,33 (m, 1 H) 7,45 (m, 1 H)  
8,02 (m, 1 H) 8,36 (s, 1H).

Ao trabalhar de acordo com este método, os seguintes compostos foram preparados:

**Tabela VII**

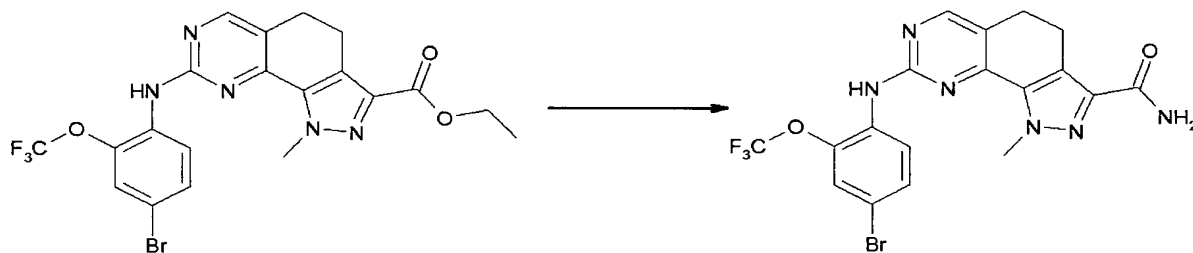
Código	Dados NMR
A36B1C1Z	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ ppm 1,25 (m, 1H) 1,61 (m, 1 H) 1,92 (m, 1 H) 2,21 (m, 1 H) 2,69 (m, 1 H) 2,80 (m, 2 H) 2,95 (m, 2 H) 3,64 (m, 1 H) 3,98 (s, 3 H) 7,12 (m, 1 H) 7,23 (m, 2 H) 7,33 (m, 1 H) 7,45 (m, 1 H) 8,02 (m, 1H) 8,36 (s, 1 H)
A45B1C1Z	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ ppm 2,82 (m, 2 H) 2,99 (m, 2 H) 4,17 (s, 3 H) 7,23 (m, 2 H) 7,39 (m, 2 H) 7,46 (bs, 1 H) 7,89 (m, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 9,05 (s, 1 H)
A7B1C1Z	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ ppm 2,79 (m, 4 H) 2,97 (m, 2 H) 4,16 (s, 3 H) 4,85 (bs, 2 H) 7,39 (m, 2 H) 7,46 (bs, 1 H) 7,89 (m, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 9,05 (s, 1 H)

5

**Exemplo 11**

**1-metil-8-(2-trifluormetoxi-4-bromofenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida**

**(A43B1C1Z)**



10

Etil 1-metil-8-(2-trifluormetoxi-4-bromofenilamino]-

4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato (330 mg, 0,64 mmol) foi suspenso em 10 mL de tetrahidrofurano. Cloreto de amônia (106 mg de 2,0 mmol) e LiN (TMS)<sub>2</sub> 1 N em THF (4,0 mL, 4,0 mmol) foram adicionados. A mistura foi  
 5 agitada à temperatura ambiente por 0,5 h. O solvente foi então evaporado até secar, o resíduo suspenso em água filtrada para render 288 mg (93% de rendimento) do composto intitulado.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,81 (m, 2 H) 2,98 (m,  
 10 2 H) 4,19 (s, 3 H) 7,24 (bs, 1 H) 7,42 (bs, 1 H) 7,60 (m, 1 H) 7,62 (m, 1 H) 7,92 (m, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 9,19 (s, 1 H).

Ao trabalhar de acordo com este método, os seguintes compostos foram preparados:

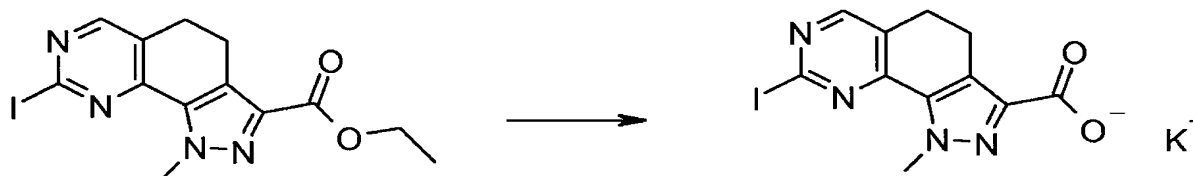
**Tabela VIII**

Código	Dados NMR
A43B1C4Z	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,73 (d, <i>J</i> =4,76 Hz, 3 H) 2,82 (m, 2 H) 2,98 (m, 2 H) 4,19 (s, 3 H) 7,60 (m, 1 H) 7,62 (m, 1H) 7,92 (m, 1H) 8,08 (q, <i>J</i> =4,76 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 9,20 (s, 1 H)
A43B1C5Z	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,24 (s, 3 H) 2,38 (m, 4 H) 3,31 (m, 4 H) 3,62 (m, 2 H) 3,80 (m, 2 H) 4,17 (s, 3 H) 7,59 (dd, <i>J</i> =8,78 e 2,32 Hz, 1 H) 7,62 (m, 1 H) 7,91 (d, <i>J</i> =8,78 Hz, 1 H) 8,08 (q, <i>J</i> =4,76 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 9,20 (s, 1 H)
A48B1C1Z	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,23 (s, 3 H) 2,46 (m,

	4 H) 2,77 (m, 2 H) 2,95 (m, 2 H) 3,15 (m, 4 H) 4,13 (s, 3 H) 6,96 (dd, $J=9,1$ e $2,7$ Hz, 1 H) 7,23 (bs, 1 H) 7,42 (bs, 1 H) 7,51 (d, $J=9,1$ 1 H) 8,28 (bs, 1 H) 8,75 (s, 1 H)
--	--

**Exemplo 12****Potássio 8-iodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato**

5



Etil 8-iodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h] quinazolina-3-carboxilato (384 mg, 1 mmol) foi suspenso em etanol anidro (10 mL) e tratados com um 1,5 M da solução de hidróxido de potássio no etanol (6,6 mL, 10 mmol) à temperatura ambiente, durante a noite. O precipitado resultante foi coletado por filtração para dar o composto intitulado (323 mg, 82% de rendimento) como um sólido branco.

15  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 2,79 (m, 2 H) 2,96 (m, 2 H) 4,10 (s, 3 H) 8,34 (s, 1 H).

Ao trabalhar de acordo com o método acima referido os seguintes compostos foram preparados:

Potássio 8-iodo-1-tritil-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-

h] quinazolina-3-carboxilato

$^1\text{H}$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,66 (m, 2 H) 3,04 (m, 2 H) 7,15-7,25 (m, 15 H) 8,10 (s, 1 H);

Potássio 8-amino-1-tritil-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-

5 h] quinazolina-3-carboxilato

$^1\text{H}$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,54 ppm (m, 2 H) 2,94 (m, 2 H) 4,99 (bs 2 H) 7,12-7,18 (m, 15 H) 8,57 (s, 1 H)

Potássio 8-amino-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-

h] quinazolina-3-carboxilato

10  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,70 (m, 2 H) 2,94 (m, 2 H) 4,10 (s, 3 H) 4,98 (bs 2 H) 8,55 (s, 1 H).

**Tabela IX**

Código	Dados NMR
A21B1C3Z	$^1\text{H}$ NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 2,1 (s, 3 H) 2,72 (m, 2 H) 2,94 (m, 2 H) 4,06 (s, 3 H) 7,07 (m, 1 H) 7,17 (m, 1 H) 7,47 (d, $J=7,7$ Hz, 1 H) 7,81 (d, $J=7,7$ , 1H) 8,26 (s, 1 H) 8,48 (bs, 1 H) 9,73 (bs, 1 H)
A35B15C3Z	$^1\text{H}$ NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 0,94 (d, $J=6,6$ Hz, 6 H) 2,09 (m, 1 H) 2,25 (d, $J=7,3$ Hz, 2 H) 2,93 (m, 2 H) 4,06 (s, 3 H) 7,08 (m, 1 H) 7,23 (m, 1 H) 7,40 (d, $J=7,7$ Hz, 1 H) 7,84 (d, $J=7,7$ , 1H) 8,26 (s, 1 H) 8,32 (bs, 1 H) 9,72 (bs, 1 H)
A37B1C3Z	$^1\text{H}$ NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 2,72 (m, 2 H) 2,94 (m, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 4,10 (s, 3 H) 6,6 (m, 1 H) 6,83 (m, 1 H) 6,97 (m, 1 H) 7,08 (m, 1 H) 7,20 (m, 1 H)

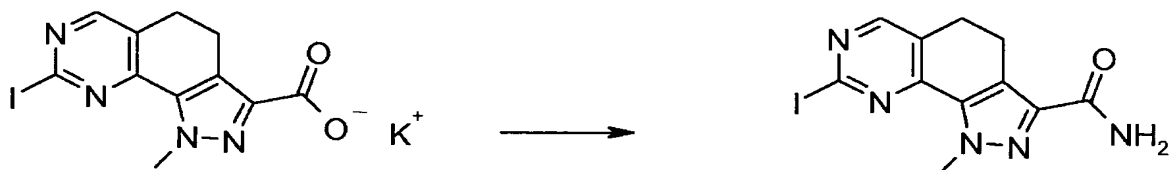
	8,27 (s, 1 H) 8,58 (s, 3 H) 9,61 (s, 1 H) 12,10 (s, 1 H)
A8B15C3Z	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,70 (m, 2 H) 2,92 (m, 2 H) 4,05 (s, 3 H) 6,17 (m, 1 H) 6,91 (bd, 1 H) 6,98 (bd, 1 H) 7,13 (m, 1 H) 7,22 (m, 1 H) 7,52 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 9,98 (s, 1 H) 12,10 (s, 1 H)
A39B1C3Z	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,23 (s, 3 H) 2,32 (s, 3 H) 2,45 (m, 4 H) 2,76 (m, 2 H) 2,95 (m, 2 H) 3,34 (m, 4 H) 4,20 (s, 3 H) 6,57 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1 H) 7,83 (bd, <i>J</i> =8,5 Hz, 1 H) 8,32 (bs, 1 H) 8,41 (s, 1H) 12,04 (s, 1 H)
A45B8C3Z	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,74 (m, 2 H) 2,89 (m, 2 H) 7,12 (m, 1 H) 7,36 (m, 2 H) 8,26 (s, 1 H) 8,28 (bs, 1 H) 8,54 (bs, 1 H) 12,10 (s, 1 H)
A51B1C3Z	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,22 (s, 3 H) 2,44 (m, 4 H) 2,71 (m, 2 H) 2,91 (m, 2 H) 3,13 (m, 4 H) 4,04 (s, 3 H) 6,72 (dd, <i>J</i> =8,5 e 3,0 Hz, 1 H) 7,18 (dd, <i>J</i> =8,5 e 3,0 Hz 1 H) 7,36 (d, <i>J</i> =3,0 Hz, 1 H) 8,26 (bs, 1H) 8,65 (s, 1 H)
A85B1C3Z	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,22 (s, 3 H) 2,46 (m, 4 H) 2,72 (m, 2 H) 2,93 (m, 2 H) 3,01 (m, 4 H) 3,79 (s, 3 H) 4,15 (s, 3 H) 6,56 (dd, <i>J</i> =8,9 e 2,7 Hz, 1 H) 6,90 (d, <i>J</i> =8,9, 1 H) 7,81 (d, <i>J</i> =2,7 Hz, 1 H) 8,30 (bs, 1H) 8,55 (s, 1 H)

A48B1C3Z	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ ppm 2,22 (s, 3 H) 2,42 - 2,49 (m, 4 H) 2,60 (br s, 2 H) 2,87 (t, $J=7,87$ Hz, 2 H) 3,08 (br s, 4 H) 4,04 (s, 3 H) 6,76 (br s, 1 H), 6,87 (br s, 1H) 7,49 - 7,56 (m, 1 H) 8,02 (br s, 1 H) 8,23 (br s, 1H) 8,55 (br s, 1H)
A90B1C3Z	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ ppm 2,24 (s, 3 H) 2,45 (m, 4 H) 2,60 (m, 2 H) 2,87 (m, 2 H) 3,08 (m, 4 H) 4,03 (s, 3 H) 7,01 - 7,34 (m, 2 H), 8,23 (br s, 1 H) 8,55 (br s, 1 H)
A49B1C3Z	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ ppm 2,78 (t, 2 H) 2,96 (t, 2 H) 2,96 (t, 2 H) 4,16 (s, 3 H) 7,35 (m, 2 H) 8,34 (d, $J=1,83$ Hz, 1 H) 8,38 (s, 1H) 9,11 (s, 1H)
A98B1C3Z	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ ppm 2,13 (s, 3 H) 2,21 (s, 3 H) 2,21 (s, 3 H) 2,41 - 2,46) (m, 4 H) 2,69 (t, $J=7,62$ Hz, 2 H) 2,92 (t, $J=7,62$ Hz, 2 H) 3,02 - 3,08 (m, 4 H) 4,02 (s, 3 H) 6,65 (dd $J=8,41, 2,56$ Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,47 (s, 1 H)
A80B1C3Z	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ ppm 1,35 (s, 9 H) 2,78 (t, $J=7,68$ Hz, 2 H) 2,94 (t, $J=7,44$ Hz, 2 H) 3,96 (s, 3 H) 7,17 - 7,26 (m, 3 H) 7,42 - 7,46 (m, 1 H), 8,51 (s, 1 H) 12,77 (bs, 1 H)
A81B1C3Z	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ ppm 2,76 (t, $J=7,68$ Hz, 2 H) 2,92 (t, $J=7,74$ Hz, 2 H) 4,11 (s, 3 H) 7,20 (dd, $J=8,90$ Hz, 2 H) 7,27 (ddd $J=7,44, 1,22$ Hz, 1 H) 7,35 (dd, $J=7,80$ Hz, 160 Hz, 1 H) 7,40 (ddd $J=7,62, 1,71$

	Hz, 1 H) 7,45 (dd $J=8,78$ , 5,61 Hz, 2 H) 7,64 (d $J=7,07$ Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 12,78 (bs, 1 H)
A49B8C3Z	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ ppm 2,73 (m, 2 H) 2,90 (m, 2 H) 7,23 (m, 1 H) 7,28 (m, 1 H) 8,28 (bs, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 8,77 (bs, 1 H)
A51B8C3Z	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ ppm 2,22 (m, 3 H) 2,44 (m, 4 H) 2,71 (m, 2 H) 2,91 (m, 2 H) 3,13 (m, 4 H) 6,72 (dd, $J=8,5$ e 3,0 Hz, 1H) 7,18 (dd, $J=8,5$ e 3,0 Hz, 1 H) 7,36 (d, $J=3,0$ Hz, 1 H) 8,26 (bs, 1 H) 8,65 (s, 1 H)
A118B1C3Z	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ ppm 2,76 (t, $J=7,62$ Hz, 2 H) 2,96 (t, $J=7,62$ Hz, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 7,02 (d, $J=8,78$ Hz, 1 H) 7,15 (dd, $J=8,66$ , 2,56 Hz, 1H) 8,03 (s, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,48 (d, $J=2,44$ Hz, 1H)

**Exemplo 13****8-iodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]****quinazolina-3-carboxamida**

5



A suspensão de potássio 8-iodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato (394 mg, 1,0



mmol) em dimetilformamida anidra (10 mL) foi tratada com cloridrato de N-etil-N',N'-isopropilcarbodiimida (EDCI) (287 mg, 1,5 mmol) e com amônia com 1H-1,2,3-benzotriazol-1-ate (304 mg, 2 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A reação foi diluída com água e o precipitado resultante foi coletado por filtração para render o composto intitulado (320 mg, 90% de rendimento).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 2,99 (m, 4 H) 4,25 (s, 3 H) 7,31 (s, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 8,47 (s, 1 H).

10 Ao trabalhar de acordo com o método acima e usando amina adequada os seguintes compostos foram preparados:

**8-amino-1-metil-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida**

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  2,68 e 2,90 ppm (2 m, 4 H) 4,28 (s, 3 H) 6,50 (bs, 2 H) 7,32 (bs, 2 H) 8,15 (s, 1 H).

**8-iodo-1-tritil-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida**

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm: 2,76 (m, 2 H) 3,08 (m, 2 H) 6,63 (s, 1 H) 7,08-7,30 (m, 15 H) 7,43 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H).

**ácido carboxílico 8-iodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h] quinazolina-3-metilamida**

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  2,75 ppm (d,  $J= 4,63$  Hz, 3 H) 2,90 (m, 2H) 3,03 (m, 2 H) 4,24 (s, 3 H) 6,14 (q,  $J= 4,63$  Hz, 1 H) 8,47 (s, 1 H).

Tabela X

Código	Dados NMR
A8B1C1Z	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,80 (m, 2 H) 2,98 (m, 2 H) 4,19 (s, 3 H) 6,17 (m, 1 H) 6,941 (m, 1 H) 6,96 (m, 1 H) 7,16 (m, 1 H) 7,25 (m, 2 H) 7,45 (m, 1H) 7,52 (m, 1H) 7,25 (m, 1 H) 7,52 (dd, <i>J</i> =7,7, e 1,4 Hz, 1H) 7,48 (dd, <i>J</i> =7,7, e 1,4 1H) 8,36 (s, 1 H) 8,69 (s, 1 H) 9,66 (s, 1 H) 11,75 (s, 1 H)
A45B8C1Z	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,87 (m, 2 H) 2,94 (m, 2 H) 3,02 (m, 2 H) 3,02 (m, 2 H) 7,10 (m, 1 H) 7,26 (bs, 1 H) 7,40 (m, 2 H) 7,52 (bs, 1 H) 8,31 (m, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 14,02 (s, 1 H)
A21B1C1Z	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,09 (s, 3 H) 2,81 (m, 2 H) 2,99 (m, 2 H) 4,18 (s, 3 H) 7,10 (m, 1 H) 7,19 (m, 1 H) 7,25 (bs, 1 H) 7,46 (bs, 1 H) 7,49 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H) 7,80 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,57 (bs, 1 H) 9,64 (bs, 1 H)
A35B1C1Z	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0,94 (d, <i>J</i> =6,6 Hz, 6 H) 2,09 (m, 1 H) 2,25 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 2 H) 2,81 (m, 2 H) 2,98 (m, 2 H) 4,16 (s, 3 H) 7,11 (m, 1 H) 7,23 (m, 1 H) 7,24 (bs, 1 H) 7,42 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H) 7,46 (bs, 1 H) 7,81 (d, <i>J</i> =7,7, 1H) 8,36 (s, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 9,67 (bs, 1 H)
A37B1C1Z	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,80 (m, 2 H) 2,97 (m, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 4,18 (s, 3 H) 6,10 (m, 1 H) 6,89

	(m, 1 H) 7,02 (m, 1 H) 7,15 (m, 1 H) 7,24 (m, 1 H) 7,25 (m, 1 H) 7,46 (m, 1 H) 7,52 (m, 1 H) 7,81 (m, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,68 (s, 3 H) 9,56 (s, 1 H)
A51B1C1Z	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,22 (s, 3 H) 2,44 (m, 4 H) 2,80 (m, 2 H) 2,97 (m, 2 H) 3,12 (m, 4 H) 4,16 (s, 3 H) 6,75 (dd, <i>J</i> =9,2 e 3,0 Hz, 1 H) 7,19 (dd, <i>J</i> =9,2 e 3,0 Hz 1 H) 7,24 (bs, 1 H) 7,30 (d, <i>J</i> =3,0 Hz, 1 H) 7,43 (bs, 1H) 8,35 (s, 1 H) 8,87 (s, 1 H)
A51B1C4Z	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 2,46 - 2,52 (m, 4 H) 2,74 (d, <i>J</i> =4,76 Hz, 3 H) 2,81 (t, <i>J</i> =4,74 Hz, 2 H) 2,98 (t, <i>J</i> =7,74 Hz, 2 H) 3,13 - 3,18 (m, 4 H) 4,17 (s, 3 H) 6,77 (dd, <i>J</i> =9,02 - 3,5 Hz, 1 H) 7,19 - 7,23 (m, 1 H) 7,31 (d, <i>J</i> =2,93 Hz, 1 H) 8,07 (q, <i>J</i> =4,59 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1H) 8,89 (s, 1 H)
A51B1C7Z	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,22 (s, 3 H) 2,42 - 2,46 (m, 4 H) 2,82 (t, <i>J</i> =7,68 Hz, 2 H) 2,98 (t, <i>J</i> =7,62 Hz, 2 H) 3,11 - 3,16 (m, 4 H) 3,93 - 4,05 (m, 2 H) 4,19 (s, 3 H) 6,76 (dd, <i>J</i> =9,02 - 2,80 Hz, 1 H) 7,20 (d, <i>J</i> =8,54 Hz, 1 H) 7,30 (d, <i>J</i> =2,80 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,71 (t, <i>J</i> =6,46 Hz, 1 H) 8,91 (s, 1H)
A85B1C1Z	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,23 (s, 3 H) 2,46 (m, 4 H) 2,81 (m, 2 H) 2,99 (m, 2 H) 3,02 (m, 4 H) 3,79 (s, 3 H) 6,59 (dd, <i>J</i> =8,9 e 2,9 Hz, 1 H) 6,92 (d, <i>J</i> =8,9 Hz, 1 H) 7,26 (bs, 1 H) 7,46 (bs, 1 H) 7,73 (d, <i>J</i> =2,9 Hz, 1 H) 8,07 (s, 1H) 8,39 (s, 1 H)

A85B1C4Z	<sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,35 (m, 3 H) 2,62 (m, 4 H) 2,75 (d, <i>J</i> =4,76 Hz, 3 H) 2,81 (t, <i>J</i> =7,62 Hz, 2 H) 2,99 (t, <i>J</i> =7,44 Hz, 2 H) 3,06 (m, 4 H) 3,79 (s, 3 H) 4,27 (s, 3 H) 6,61 (dd, <i>J</i> =8,84 - 2,87 Hz, 1 H) 6,93 (d, <i>J</i> =8,90 Hz, 1 H) 7,73 (d, <i>J</i> =2,80 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,07 (m, 1H) 8,09 (s, 1 H) 8,39 (s, 1 H)
A39B1C4Z	<sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,29 (s, 3 H) 2,45 (m, 4 H) 2,75 (d, <i>J</i> =4,76 Hz, 3 H) 2,85 (t, <i>J</i> =7,8 Hz, 2 H) 3,00 (t, <i>J</i> =7,8 Hz, 2 H) 3,41 (m, 4 H) 4,33 (s, 3 H) 6,60 (dd <i>J</i> =9,2 e 2,3 Hz, 1 H) 7,85 (d, <i>J</i> =9,2 Hz, 1 H) 8,10 (m, 1H) 8,32 (d, <i>J</i> =2,3 Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H)
A48B1C1Z	<sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,23 (s, 3 H) 2,46 (m, 4 H) 2,77 (t, <i>J</i> =7,68 Hz, 2 H) 2,95 (t, <i>J</i> =7,68 Hz, 2 H) 3,15 (m, 4 H) 4,13 (s, 3 H) 6,86 (bs, 1 H) 6,96 (dd, <i>J</i> =8,62, 2,50 Hz, 1 H) 7,23 (bs, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,51 (d, <i>J</i> =8,62 Hz, 1 H) 8,28 (s, 1 H)
A48B1C4Z	<sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,27(s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,74 (d, <i>J</i> =4,76 Hz, 3 H) 2,78 (t, <i>J</i> =7,62 Hz, 2 H) 2,97 (t, <i>J</i> =7,62 Hz, 2 H) 3,17 (m, 4 H) 4,15 (s, 3 H) 6,88 (m, 1 H) 6,98 (dd, <i>J</i> =8,96, 2,74 Hz, 1 H) 7,53 (d, <i>J</i> =9,02 Hz, 1 H) 8,05 (q <i>J</i> =4,67, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,77 (s, 1 H)
A89B1C6Z	<sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,23(s, 3 H) 2,46 (m,

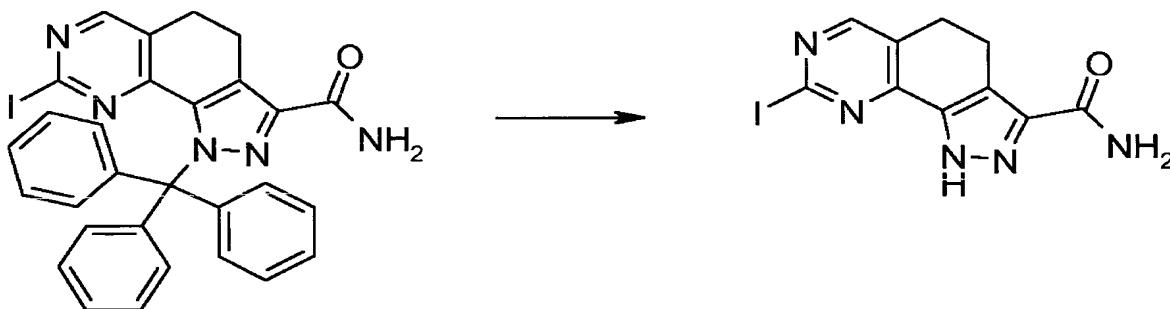
	4 H) 2,77 (m, 3 H) 3,12 (m, 4 H) 3,21 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H) 4,20 (s, 3 H) 6,49 (dd, $J=8,78, 2,56$ Hz, 1 H) 6,63 (d, $J=2,56$ Hz, 1 H) 7,65 (d $J=8,78, 1$ H) 7,99 (s, 1 H) 8,28 (s, 1 H)
A89B1C4Z	$^1\text{H}$ NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 2,27 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,74 (d, $J=4,76$ Hz, 3 H) 2,78 (t, $J=7,62$ Hz, 2 H) 2,97 (t, $J=7,62$ Hz, 2 H) 3,17 (m, 4H) 3,80 (s, 3 H) 4,15 (s, 3 H) 6,49 (dd, $J=8,78, 2,56$ Hz, 1 H) 6,63 (d, $J=2,56$ Hz, 1 H) 7,65 (d $J=8,78$ Hz, 1 H) 7,99 (s, 1H) 8,05 (q, $J=4,67$ Hz, 1 H) 8,77 (s, 1 H)
A89B1C1Z	$^1\text{H}$ NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 2,31 (bs, 3 H) 2,54 - 2,62 (m, 4 H) 2,78 (t, $J=7,68$ Hz, 2 H) 2,94 - 3,00 (m, 2 H) 3,12 - 3,19 (m, 4 H) 3,82 (s, 3 H) 4,23 (s, 3 H) 6,51 (dd 8,72 Hz, 2,50 Hz, 1 H) 6,65 (d, $J=2,44$ Hz, 1 H) 7,24 (bs, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,66 (d, $J=8,78$ Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,30 (s, 1 H)
A49B1C1Z	$^1\text{H}$ NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 2,83 (t, $J=7,74$ Hz, 2 H) 2,96 - 3,02 (m, 2 H) 4,24 (s, 3 H) 7,26 (br s, 1 H) 7,36 (d, $J= 1,10$ Hz, 1 H) 7,46 bs, 1 H) 8,29 (dd, $J= 1,59, 098$ Hz, 1 H) 8,44 (s, 1H) 9,26 (s, 1 H)
A98B1C1Z	$^1\text{H}$ NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 2,13 (s, 3 H) 2,21 (s, 3 H) 2,41 -2,45 (m, 4 H) 2,77 (t, $J=7,82$ Hz, 2 H) 2,96 (t, $J=7,82$ Hz, 2 H) 3,03 - 3,07 (m, 4 H) 4,11 - 4,14 (m, 3 H) 6,67 (dd, $J=8,35, 2,62$ Hz, 1 H) 7,06 (d, $J=8,30$ Hz, 1 H) 7,04 (d $J=2,40, 1$ H) 7,23 (bs, 1

	H) 7,42 (bs, 1 H) 8,30 (s, 1H) 8,64 (s, 1 H)
A49B7C1Z	<sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,27 (t, <i>J</i> =7,13 Hz, 3 H) 2,83 (t, <i>J</i> =7,62 Hz, 2 H) 2,93 - 3,06 (m, 2H) 4,61 (q, <i>J</i> =7,07 Hz, 2 H) 7,26 (bs, 1 H) 7,39 - 7,46 (m, 3 H) 8,09 (d, <i>J</i> =2,20 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 9,25 (s, 1 H)
A49B8C1Z	<sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,83 (t, <i>J</i> =7,74 Hz, 2 H) 2,98 (m, 2H) 7,26 (bs, 1 H) 7,36 (d, <i>J</i> 1,10 Hz, 1 H) 7,46 (bs, 1 H) 8,29 (dd, <i>J</i> 1,59, 0,98 Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 9,26 (s, 1 H)
A118B1C1Z	<sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,84 (t, <i>J</i> =7,68 Hz, 2 H) 3,00 (t, <i>J</i> =7,68 Hz, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 4,32 (s, 3 H) 7,03 (d, <i>J</i> = 8,78 Hz, 1 H) 7,18 (dd, <i>J</i> =8,66, 2,56 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,40 (d, <i>J</i> = 2,56 Hz, 1 H) 8,46 (s, 1 H)
A118B1C8Z	<sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,84 (t, <i>J</i> =7,72 Hz, 2 H) 3,00 (t, <i>J</i> =7,72 Hz, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 3,82 (s, 3 H) 3,88 (s, 3 H) 4,32 - 4,36 (m, 2 H) 4,33 (s, 3 H) 6,48 (dd, <i>J</i> =8,35, 2,38 Hz, 1 H) 6,57 (d, <i>J</i> = 2,44 Hz, 1 H) 7,03 (d, <i>J</i> =8,78 Hz, 1 H) 7,09 (d, <i>J</i> = 8,66 Hz, 2,44 1 H) 8,20 - 8,23 (m, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,39 (d, <i>J</i> = 2,44 Hz, 1 H) 8,46 (s, 1 H)
A85B1C8Z	<sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,23 (s, 3 H) 2,43 - 2,49 (m, 4 H) 2,77 - 2,85 (m, 2 H) 2,96 - 3,00 (m, 2 H) 3,01 - 3,04 (m, 4 H) 2,28 (s, 3 H) 4,34 (d,

	<p><math>J=6,22</math> Hz, 2 H) 6,48 (dd, <math>J=8,35, 2,38</math> Hz, 1 H) 6,57 (d, <math>J= 2,32</math> Hz, 1 H) 6,60 (dd, <math>J=8,90, 2,93</math> Hz, 1 H) 6,92 (d, <math>J= 8,78</math> Hz, 1 H) 7,09 (d, <math>J= 8,41</math> Hz, 1 H) 7,72 (d, <math>J= 2,80</math> Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,20 (d, <math>J= 6,10</math> Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H)</p>
--	--

### Exemplo 14

5            **8-iodo-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida**



8-iodo-1-tritil-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]

10    quinazolina-3-carboxamida (291 mg, 0,5 mmol) em DCM (10  
nulos) foi tratado com o ácido trifluoracético (0,5 mL). A  
mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente  
durante 1 hora. DCM (40 mL) foi adicionado e a fase  
orgânica foi lavada com solução saturada de  
15    hidrogenocarbonato de sódio e, em seguida, com salmoura,  
seco sobre sulfato de sódio e concentrado. O sólido bruto  
foi purificado por cromatografia flash em sílica gel

(eluente: DCM/EtOH 90/10) para render 143 mg do composto intitulado(84% de rendimento).

$^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 2,93 (m, 2 H) 3,04 (m, 2 H) 7,27 (s, 1 H) 7,58 (s, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 14,25 (s, 1 H).

Ao trabalhar de acordo com este método, os seguintes compostos foram preparados:

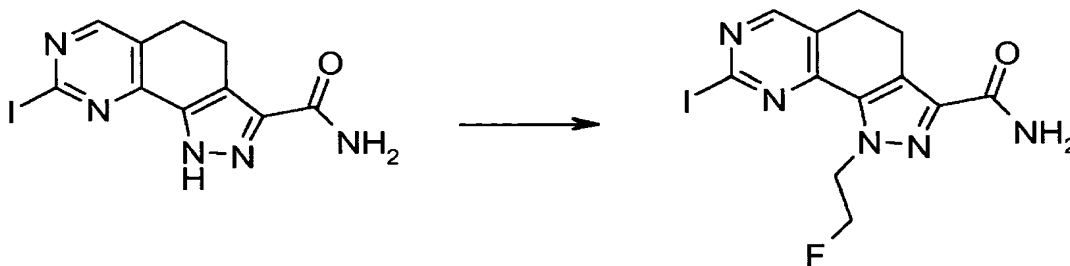
**Tabela XI**

Código	Dados NMR
A43B1C4Z	$^1\text{H}$ NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ ppm 2,22 (s, 3 H) 2,45 (m, 4 H) 2,84 (m, 2 H) 2,99 (m, 2 H) 3,17 (m, 4 H) 6,71 (m, 1 H) 7,17 (m, 1H) 7,22 (bs, 1 H) 7,29 (m, 1 H) 7,49 (bs, 1 H) 7,61 (bs, 1 H) 8,31 (bs, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 13,94 (bs, 1 H)

10

**Exemplo 15**

**8-iodo-1-(2-fluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida**



15

Uma mistura de 8-iodo-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]



quinazolina-3-carboxamida (104 mg, 0,3 mmol) em THF (3 mL) foi tratada com trifenilfosfina suportado em resina (0,4 g, 3 mmol/g, 1,2 mmol), di-*t*-butilazadicarboxilato (276 mg, 1,2 mmol), 2-fluoroetanol (70 microL, 1,2 mmol) por 1 h em  
 5 temperatura ambiente. A resina foi filtrada e a solução foi concentrada. A cristalização de éter dietílico deu 74 mg do composto intitulado (62% de rendimento).

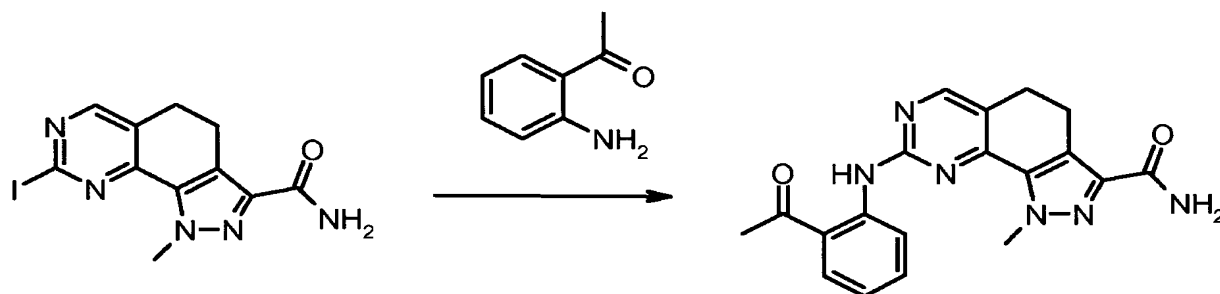
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,92 (m, 2 H) 3,05 (m, 2 H) 4,86 (m, 1 H) 4,96 (m, 2 H) 5,05 (m, 1 H) 7,36 (s, 1 H)  
 10 7,55 (s, 1 H) 8,49 (s, 1 H).

Ao trabalhar de acordo com o método acima e usando o álcool adequado, os seguintes compostos foram preparados:

**Tabela XII**

Código	Dados NMR
A45B2C1Z	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 2,82 (m, 2 H) 2,99 (m, 2 H) 4,57 (m, 1 H) 4,99 (m, 1 H) 4,91 (m, 1 H) 7,26 (m, 1 H) 7,29 (bs, 1 H) 7,40 (m, 2 H) 7,45 (bs, 1 H) 7,76 (m, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 9,10 (s, 1 H)
A45B3C1Z	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,29 (d, J=6,71 Hz, 6H) 2,78 (m, 2 H) 2,95 (m, 2 H) 4,60 (m, 1 H) 7,23 (bs, 1 H) 7,27 (m, 1 H) 7,31 (bs, 1 H) 7,40 (m, 2 H) 7,73 (m, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 9,06 (s, 1 H)
A45B4C1Z	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,33 (m, 6 H) 2,79 (m, 2 H) 2,98 (m, 2 H) 3,26 (m, 1 H) 3,39 (m, 1 H) 3,64 (m, 1

	H) 3,80 (m, 1 H) 4,41 (m, 1 H) 4,74 (m, 1 H) 4,90 (m, 1 H) 7,22 (m, 1 H) 7,25 (bs, 1 H) 7,39 (m, 2 H), 7,42 (bs, 1 H) 7,87 (m, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 9,03 (s, 1 H)
A51B2C1Z	<sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,42 (s, 3 H) 2,68 (m, 4 H) 2,82 (m, 2 H) 2,99 (m, 2 H) 3,22 (m, 4 H) 4,54 (m, 1 H) 4,66 (m, 1 H) 4,66 (m, 1 H) 4,83 (m, 1 H) 4,90 (m, 1 H) 6,83 (m, 1 H) 7,20 (m, 1 H) 7,25 (m, 1 H), 7,29 (bs, 1 H) 7,43 (bs, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,99 (s, 1 H)
A51B7C1Z	<sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,15 (t, 3 H) 2,42 (s, 3 H) 2,64 (m, 4 H) 2,82 (m, 2 H) 2,97 (m, 2 H) 3,22 (m, 4 H) 4,54 (q, 2 H) 6,86 (m, 1 H) 7,22 (m, 1 H) 7,25 (m, 1 H) 7,28 (bs, 1 H) 7,38 (bs, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,98 (s, 1 H)
A49B4C1Z	<sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,33 (m, 6 H) 2,79 (m, 2 H) 2,98 (m, 2 H) 3,26 (m, 1 H) 3,39 (m, 1 H) 3,64 (m, 1 H) 3,80 (m, 1 H) 4,41 (m, 1 H) 4,74 (m, 1 H) 4,90 (m, 1 H) 7,22 (m, 1 H) 7,25 (bs, 1 H) 7,39 (m, 2 H), 7,42 (bs, 1 H) 7,87 (m, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 9,03 (s, 1 H)
A51B4C1Z	<sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,33 (m, 6 H) 2,54 (m, 5 H) 2,77 - 2,81 (m, 2 H) 2,93 - 3,03 (m, 2 H) 3,12 - 3,27 (m, 5 H) 3,37 - 3,46 (m, 1 H) 3,55 - 3,65 (m, 1 H) 3,71 - 3,82 (m, 1 H) 4,37 (t, <i>j</i> =2,87 Hz, 1 H) 4,66 - 4,77 (m, 1 H) 4,84 - 4,94 (m, 1 H) 6,80 (dd, <i>j</i> =9,21, 2,99 Hz, 1 H) 7,22 (d, <i>j</i> =9,02 Hz, 1 H) 7,25- 7,28 (m, 2 H), 7,36 - 7,43 (m, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,88 (s, 1 H)

**Exemplo 16****8-[(2-acetilfenil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A2B1C1Z)**

5

Acetato de paládio Pd(OAc)<sub>2</sub> (20 mg, 0,09 mmol), (±)-BINAP (55 mg, 0,09 mmol) e dimetilformamida (5 mL) foram colocados em um frasco de fundo redondo lavada com argônio. O frasco foi evacuado e preenchido com argônio. A mistura foi agitada sob argônio por 30 minutos, e adicionada a uma

10 mistura de 2-acetilnilina (0,162 ml, 1,35 mmol), 8-iodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (319 mg, 0,9 mmol), carbonato de potássio (1,24 g, 9 mmol) em dimetilformamida (10 mL). A mistura

15 resultante foi agitada a 80°C por 4 horas sob argônio. Após o resfriamento à temperatura ambiente, a mistura de reação foi filtrada em um bloco de celite. O solvente foi concentrado, o sólido bruto foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (eluente: DCM/EtOH 90/10)

20 para render 153 mg (47% de rendimento) do composto.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,69 ppm (s, 3 H) 2,87 (t, *J*=7,68 Hz, 2 H) 3,02 (t, *J*=7,68 Hz, 2 H) 4,36 (s, 3 H)

7,10 (ddd,  $J=8,08$ , 7,10, 1,16 Hz, 1 H) 7,28 (s, 1 H)  
 7,51 (s, 1 H) 7,65 (ddd,  $J=8,54$ , 7,19, 1,46 Hz, 1 H) 8,08  
 (dd,  $J=7,99$ , 1,52 Hz, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 8,75 (dd,  $J=8,54$ ,  
 0,98 Hz, 1 H) 11,61 (s, 1 H)

5 Ao trabalhar de acordo com o mesmo procedimento os seguintes compostos foram preparados:

**Tabela XIII**

Código	Dados NMR
A1B1C1Z	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 2,04 (t, $j=7,70$ Hz, 2 H) 3,01 (t, $j=7,70$ Hz, 2 H) 4,21 (s, 3 H) 7,26 (m, 1 H) 7,27 (bs, 1 H), 7,47 (bs, 1 H) 7,73 (m, 1 H) 7,89 (m, 1 H) 8,12 (m, 2 H) 10,02 (s, 1 H)
A34B1C1Z	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 2,87 (t, $j=7,70$ Hz, 2 H) 3,01 (t, $j=7,70$ Hz, 2 H) 3,27 (s, 3 H) 4,27 (s, 3 H) 7,25 - 7,30 (bs, 1 H), 7,27 (m, 1 H) 7,47 - 7,52 (bs, 1 H) 7,74 (m, 1 H) 7,89 (m, 1 H) 8,49 (m, 1 H) 8,51 (m, 1 H) 9,23 (s, 1 H)
A39B2C1Z	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 2,23 (s, 3 H) 2,45 (m, 4 H) 2,54 (s, 3 H) 2,86 (m, 2 H) 3,02 (m, 2 H) 3,34 (m, 4 H) 4,87 (m, 1 H) 4,99 (m, 1 H) 5,06 (m, 1 H) 5,13 (m, 1 H), 6,61 (dd, $j=9,2$ e 2,5 Hz, 1 H) 7,33 (bs, 1 H) 7,50 (bs, 1 H) 7,88 (bd, $j=9,2$ 1 H), 8,33 (d, 2,5 Hz, 1 H) 8,53 (s, 1 H) 12,13 (s, 1 H)
A40B2C1Z	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 2,23 (s, 3 H) 2,46 (m, 4 H) 2,52 (s, 3 H) 2,82 (m, 2 H) 2,93 (m, 4 H) 3,01 (m,

	2 H) 4,66 (m, 1 H) 4,78 (m, 1 H) 4,91 (m, 1 H) 4,97 (m, 1 H), 7,01 (d, $j=8,0$ Hz, 1 H) 7,31 (bs, 1 H) 7,42 (t, $j=8,0$ Hz, 1 H), 7,47 (bs, 1 H) 7,53 (d, $j=8,0$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1 H) 9,01 (s, 1 H).
A2B2C1Z	$^1\text{H}$ NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 2,68 (s, 3 H) 2,87 (m, 2 H) 3,02 (m, 2 H) 4,88 (m, 1 H) 4,99 (m, 1 H) 5,08 (m, 1 H) 5,13 (m, 1 H) 7,10 (m, 1 H) 7,33 (bs, 1 H) 7,50 (bs, 1 H) 7,65 (m, 1 H) 8,07 (dd, $j=8,05$ e $1,5$ Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 8,62 (dd, $j=8,54$ e $0,9$ Hz, 1 H), 11,54 (s, 1 H).
A84B1C1Z	$^1\text{H}$ NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 2,26 (s, 3 H) 2,47 - 2,55 (m, 4 H) 2,66 (s, 3 H) 2,83 (t, $j=7,68$ Hz, 2 H) 3,00 (t, $j=7,68$ Hz, 2 H) 3,14 - 3,19 (m, 4 H) 4,32 (s, 3 H) 7,27 (bs, 1 H), 7,32 (dd, $j=9,15, 2,68$ Hz, 1 H) 7,45 (d, $j=2,80$ Hz, 1 H), 7,48 (bs, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,49 (d, $j=9,15$ Hz, 1 H) 11,04 (s, 1 H).
A39B1C1Z	$^1\text{H}$ NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 2,23 (s, 3 H) 2,45 (m, 4 H) 2,55 (s, 3H) 2,85 (t, $j=7,8$ Hz, 2 H) 3,00 (t, $j=7,8$ Hz, 2 H) 3,35 (m, 4 H) 4,35 (s, 3 H) 6,63 (dd, $j=9,2, 2,5$ Hz, 1 H) 7,29 (bs, 1H) 7,88 (bd, $j=9,2$ Hz, 1 H), 8,33 (d, $j=2,5$ Hz, 1 H) 8,53 (s, 1H) 12,13 (s, 1 H).
A40B1C1Z	$^1\text{H}$ NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 2,23 (s, 3 H) 2,46 (m, 4 H) 2,57 (s, 3 H) 2,81 (t, $j=7,32$ Hz, 2 H) 2,93 (m, 4 H) 3,99 (t, $j=7,68$ Hz, 2 H) 4,24 (s, 3 H) 6,96 (dd, $j=8,17$ Hz, 1 H) 7,27 (bs, 1 H) 7,41 (t= $8,17$ Hz, 1 H),

	7,46 (bs, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 9,05 (s, 1 H).
A51B6C1Z	<sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,23 (s, 3 H) 2,45 (m, 4 H) 2,72 (t, <i>j</i> =7,50 Hz, 2 H) 3,06 (m, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 6,55 (m, 2 H) 7,08 (m, 6 H) 7,14 (d, <i>j</i> =9,02 Hz, 1 H) 7,23 (m, 9 H) 7,40 (bs, 1 H) 7,96 (d, <i>j</i> =2,93 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H).
A41B1C1Z	<sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,62 (m, 2 H) 1,78 (m, 2 H) 2,02 (m, 2 H) 2,21 (bs, 3 H) 2,81 (m, 2 H) 2,84 (t, <i>j</i> =7,74 Hz, 2 H) 2,99 (t, <i>j</i> =7,68 Hz, 2 H) 3,75 (m, 1 H) 4,24 (s, 3 H) 7,25 (bs, 1 H) 7,46 (bs, 1 H) 7,88 (m, 2 H) 8,13 (d, <i>j</i> =8,54 Hz, 1 H) 8,31 (d, <i>j</i> =7,68 Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 9,25 (s, 1 H).
A42B1C1Z	<sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,70 (m, 2 H) 1,91 (m, 2 H) 2,50 (m, 3 H) 2,84 (t, <i>j</i> =7,80 Hz, 1 H) 3,01 (t, <i>j</i> =7,80 Hz, 2 H) 3,88 (m, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 4,32 (s, 3 H) 7,26 (bs, 1 H) 7,46 (bs, 1 H) 7,52 (m, 2 H) 8,20 (m, 1 H) 8,25 (m, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 9,22 (s, 1 H)
A44B1C1Z	<sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,86 (t, <i>j</i> =7,68 Hz, 2 H) 3,0 (t, <i>j</i> =7,8 Hz, 2 H) 4,24 (s, 3 H) 7,26 (bs, 1 H) 7,47 (bs, 1 H) 7,70 (dq, <i>j</i> =9,08 e 2,87 Hz, 1 H) 8,01 (dd, <i>j</i> =9,07 e 1,61 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 8,99 (d, <i>j</i> =2,80 Hz, 1 H) 9,53 (s, 1 H)
A47B1C1Z	<sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,81 (t, <i>j</i> =7,74 Hz, 2 H) 2,97 (t, <i>j</i> =7,8 Hz, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 4,28 (s, 3 H) 4,44 (d, <i>j</i> =5,37 Hz, 2 H) 5,05 (t, <i>j</i> =5,55 Hz, 1 H) 6,94

	- 6,97 (m, 1 H) 6,99 (m, 1 H) 7,25 (bs, 1 H) 7,45 (bs, 1 H) 8,07 (m, 2 H) 8,39 (s, 1 H)
A113B1C1Z	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,76 (br. s., 2 H) 2,80 - 2,85 (m, 2 H) 2,91 (d, <i>j</i> =4,51 Hz, 3 H) 2,95 - 3,02 (m, 2 H) 3,21 - 3,34 (m, 1 H) 3,63 (d, <i>j</i> =10,36 Hz, 1 H) 3,73 - 3,82 (m, 1 H) 3,96 - 4,05 (m, 1 H) 4,14 (s, 3 H) 6,22 (br. s., 1 H) 7,28 (br. s., 1 H) 7,32 - 7,35 (m, 1 H) 7,37 (br. s., 1 H) 7,40 - 7,45 (m, 1 H) 7,93 (d, <i>j</i> =2,19 Hz, 1 H) 8,38 (s, 0 H), 9,15 (s, 1 H)
A114B1C1Z	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,73 - 1,89 (m, 2 H) 1,99 - 2,08 (m, 2 H) 2,78 - 2,86 (m, 2 H) 2,82 (d, <i>j</i> =7,50 Hz, 2 H) 3,03 - 3,15 (m, 2 H) 3,49 - 3,57 (m, 2 H) 4,17 (s, 3 H) 7,09 (dd, <i>j</i> =2,8,54, 2,11 Hz, 1 H) 7,28 (br. s., 1 H) 7,38 (dd, <i>j</i> =9,45, 1,04 Hz, 1 H) 7,40 (br. s., 1 H) 7,72 (d, <i>j</i> =2,11 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H), 9,07 (s, 1 H)
A49B6C1Z	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,72 - 2,78 (m, 2 H) 3,06 - 3,12 (m, 2 H) 6,26 (s, 1 H) 6,56 (br. s. 1H) 7,08 (m, 6 H) 7,23 (m, 10 H) 7,33 (m, 1 H) 7,41 (br. s., 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,59 (d, <i>J</i> = 2,44 Hz, 1 H)
A116B1C1Z	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,04 (s, 3 H) 2,22 (s, 3 H) 2,45 (br. s., 4 H) 2,78 - 2,85 (m, 2 H) 2,95 - 3,03 (m, 2 H) 3,05 - 3,12 (m, 4 H) 4,19 (s, 3 H) 6,70 (dd, <i>j</i> =8,72, 2,74 Hz, 1 H) 7,22 (d, <i>j</i> =9,02 Hz, 1 H) 7,25 (br. s., 1 H) 7,34 (d, <i>j</i> =2,80 Hz, 1 H) 7,45 (br, s., 1

	H), 8,35 (s, 1 H) 8,46 (s, 1 H), 9,50 (s, 1 H)
A119B1C1Z	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,79 - 2,84 (m, 2 H) 2,87 (s, 3 H) 2,95 - 3,02 (m, 2 H) 4,17 (s, 3 H) 4,47 (s, 2 H) 6,82 (dd, <i>j</i> =9,15, 2,93 Hz, 1 H) 7,25 - 7,29 (m, 1 H) 7,32 (d, <i>j</i> =3,05 Hz, 1 H) 7,23 - 7,40 (m, 5 H), 8,36 (s, 1 H) 9,00 (s, 1 H)
A120B1C1Z	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,79 - 2,84 (m, 2 H) 2,87 (s, 3 H) 2,95 - 3,02 (m, 2 H) 4,17 (s, 3 H) 4,47 (s, 2 H) 6,82 (dd, <i>j</i> =9,15, 2,93 Hz, 1 H) 7,25 - 7,29 (m, 1 H) 7,32 (d, <i>j</i> =3,05 Hz, 1 H) 7,23 - 7,40 (m, 5 H), 8,36 (s, 1 H) 9,00 (s, 1 H)

Três tabelas abaixo mostram os dados HPLC/Massa analíticos para alguns compostos representantes da invenção.

5

**Tabela XIV**

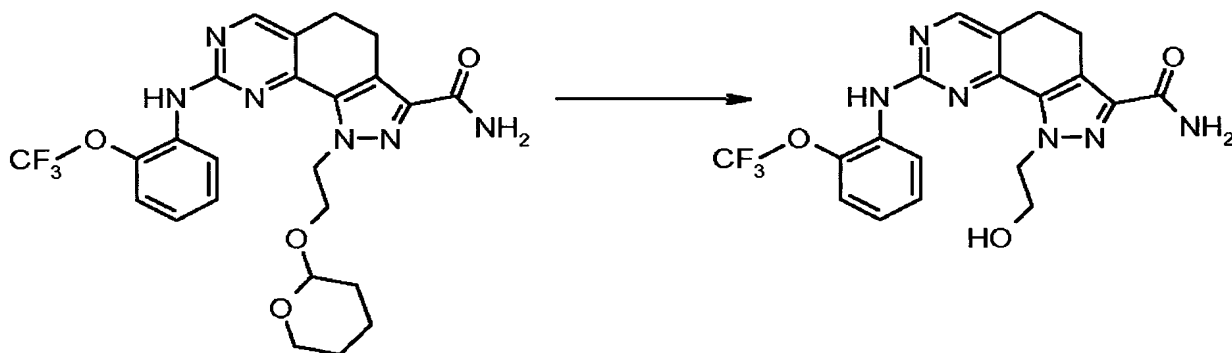
Código	M+H	RT	Método
A3B1C1Z	389,13	2,2	4
A4B1C1Z	355,16	2,0	4
A5B1C1Z	339,14	2,0	4
A6B1C1Z	351,16	1,5	4
A9B1C1Z	425,17	2,7	4
A19B1C1Z	364,15	1,5	4
A18B1C1Z	419,23	2,1	4
A10B1C1Z	397,18	2,5	4
A11B1C1Z	346,14	1,7	4



A13B1C1Z	400,12	1,5	4
A14B1C1Z	446,27	3,8	4
A15B1C1Z	400,18	2,3	4
A16B1C1Z	406,20	2,1	4
A17B1C1Z	386,17	2,3	4
A22B1C1Z	411,19	2,6	4
A260B1C1Z	436,19	1,38	4
A20B1C1Z	429,15	1,65	4
A24B1C1Z	345,14	1,8	4
A27B1C1Z	350,17	1,8	4
A28B1C1Z	363,19	2,4	4
A29B1C1Z	367,13	2,2	4
A45B1C1Z	405,13	2,4	4
A33B1C1Z	379,15	2,4	4
A32B1C1Z	413,17	2,7	4
A30B1C1Z	412,19	2,5	4
A31B1C1Z	357,13	1,8	4
A105B1C1Z	351,37	2,4	4
A106B1C1Z	353,36	2,3	4

**Exemplo 17**

**8-(2-trifluorometoxi-fenilamino)-1-(2-hidroxi-etil)-  
4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida  
(A45B5C1Z)**



0,085 g (0,15 mmol) de 8-(2-trifluormetoxi-  
 5 fenilamino)-1-[2-(tetrahidro-pirano-2-iloxi)-etil]-4,5-  
 dihidro-1H-pirazol [4,3-h]quinazolina-3-carboxamida foram  
 dissolvidas em 10 mL de etanol e 28 mg de ácido p-  
 toluenossulfônico (0,15 mmol) foram adicionados. A solução  
 foi agitada à temperatura ambiente durante a noite e o  
 solvente removido sob vácuo. O resíduo foi purificado por  
 10 cromatografia flash em sílica gel (eluente: acetato de  
 etila/hexano 80/20) para render 59 mg (90% de rendimento)  
 do composto intitulado.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2,80 ppm (m, 2 H) 2,98 (m,  
 2 H) 3,67 (m, 2 H) 4,66 (m, 2 H) 7,22 (m, 1 H) 7,24 (bs, 1  
 15 H) 7,39 (m, 2 H) 7,43 (bs, 1 H) 7,87 (m, 1 H) 8,36  
 (s, 1 H) 9,0 (s, 1 H).

Ao trabalhar de acordo com o método acima referido os  
 seguintes compostos foram preparados:

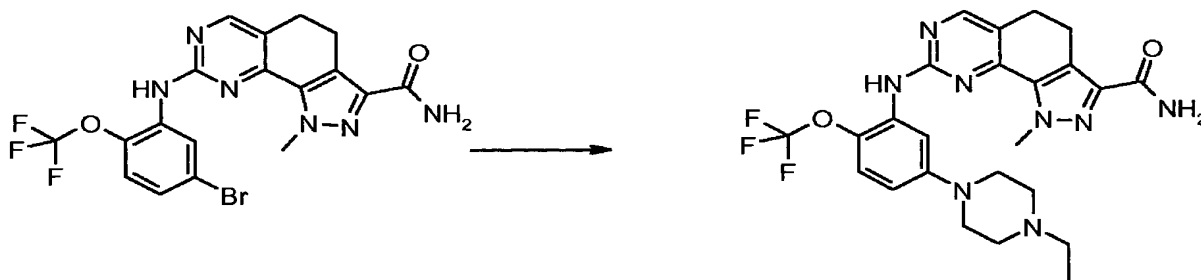
**1-(2-hidroxi-etil)-8-[5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-  
 20 trifluormetoxi-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]**

**quinazolina-3-carboxamida (A51B5C1Z)**

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,24 ppm (s, 3 H) 2,46 (br. s., 4 H) 2,80 (t, *J*=7,62 Hz, 2 H) 2,98 (t, *J*=7,62 Hz, 2 H) 3,15 (br. s., 4 H) 3,64 (q, *J*= 5,49 Hz, 2 H) 4,59 (t, *J*=5,79 Hz, 1 H) 4,63 (t, *J*=5,37 Hz, 2 H) 6,79 (dd, *J*=8,96, 2,99 Hz, 1 H) 7,19 - 7,24 (m, 1 H) 7,24 (br. s., 1 H) 7,25 (d, *J*=2,93 Hz, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,85 (s, H).

**Exemplo 18**

**8-[5-(4-etil-piperazina-1-il)-2-trifluormetoxi-fenilamino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A94B1C1Z).**



Tris (dibenzilideneacetona) dipaladio, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, (9,1 mg, 0,01 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)-bifenil (7,8 mg, 0,02 mmol), 8-[2-trifluormetoxi-5-bromo-fenilamino]-1-metil-4,5-diidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (200 mg, 0,41 mmol) em THF (4,5 mL) foram colocados em um frasco de fundo redondo lavado com argônio. O frasco foi evacuado e preenchido com argônio. LiN (TMS)<sub>2</sub> solução (1M em THF, 2,7 mL) e N-etilpiperazina (0,125 mL, 0,98 mmol) foram

adicionados e a mistura de reação refluída durante 3 h. A  
 mistura de reação foi então resfriada à temperatura  
 ambiente e concentrada. O sólido bruto foi purificado por  
 cromatografia flash em sílica gel (eluente: DCM/EtOH 90/10)  
 5 para render 46 mg (52% de rendimento) do composto.

$^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,02-1,07 (m, 3 H)  
 2,32-2,64 (m, 6 H) 2,77 - 2,83 (m, 2 H) 2,97 (t,  $J=7,80$  Hz,  
 2 H) 3,14 (bs, 4 H) 4,16 (s, 3 H) 6,76 (dd,  $J=9,08, 2,99$   
 Hz, 1 H) 7,17 - 7,22 (m, 1 H) 7,24 (bs, 1 H) 7,31 (d,  
 10  $J=2,93$  Hz, 1 H) 7,43 (br.s, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,88 (s, 1  
 H).

Ao trabalhar de acordo com o mesmo procedimento os  
 seguintes compostos foram preparados:

**Tabela XV**

Código	Dados NMR
A95B1C1Z	$^1\text{H}$ NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ ppm 1,87 (d, $J=12,68$ Hz, 2 H) 2,02 (t, $J=10,79$ Hz, 2 H) 2,17 (s, 3 H) 2,73 (d, $J=10,97$ Hz, 2 H) 2,80 (d, $J=7,68$ Hz, 2 H) 2,97 (d, $J=7,62$ Hz, 2 H) 4,18 (s, 3 H) 5,66 (d, $J=8,05$ Hz, 1 H) 6,36 (dd, $J=8,90, 2,80$ Hz, 1 H) 7,00 (d, $J=2,68$ Hz, 1 H) 7,04 (dd, $J=8,90, 1,22$ Hz, 1 H) 7,23 (bs, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,71 (s, 1 H)
A96B1C1Z	$^1\text{H}$ NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ ppm 1,42 (s, 9 H) 2,80 (t, $J=7,74$ Hz, 2 H) 2,97 (t, $J=7,68$ Hz, 2 H) 3,07 - 3,14 (m, 2 H) 3,41 - 3,47 (m, 2 H) 4,16 (s, 3 H) 6,77 (dd,

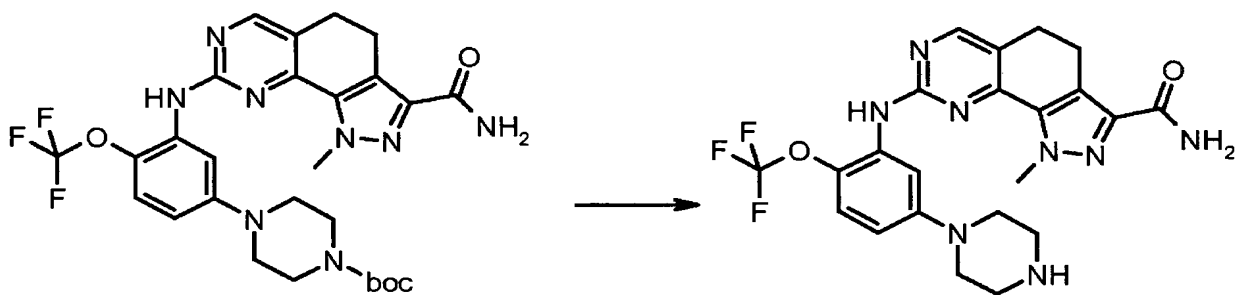
	$J=9,08, 2,99$ Hz, 1 H) 7,22 (dq, $J=9,02, 1,34$ Hz, 1 H) 7,24 (bs, 1 H) 7,33 (nenhum, 1 H) 7,42 (bs, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,35 (nenhum, 1 H) 8,90 (s, 1 H)
A99B1C1Z	$^1\text{H}$ NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,65 (m, 2 H) 1,90 (bs, 4 H) 2,08 (m, 2 H) 2,74 (m, 2 H) 2,80 (m, 2 H) 2,98 (m, 2 H) 3,05 - 3,34 (m, 5 H) 3,78 (d, $J=13,90$ Hz, 2 H) 4,18 (s, 3 H) 6,80 (dd, $J=9,21, 2,99$ Hz, 1 H) 7,22 (dd, $J=9,02, 1,34$ Hz, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 7,36 (d, $J=2,93$ Hz, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,91 (s, 1 H)
A100B1C1Z	$^1\text{H}$ NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,67 (t $J=2,89$ Hz, 2 H) 2,12 (s, 3 H) 2,29 (m, 4 H) 2,33 (m, 2 H) 2,80 (t, $J=7,62$ Hz, 2 H) 2,97 (t, $J=7,80$ Hz, 2 H) 3,02 (d, $J=5,73$ Hz, 2 H) 4,19 (s, 3 H) 5,86 (t, $J=5,61$ Hz, 1 H) 6,34 (dd, $J=8,90$ Hz, 1 H) 6,98 (d, $J=2,80$ Hz, 1 H) 7,06 (dd, $J=8,84, 1,28$ Hz, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,71 (s, 1 H)
A101B1C1Z	$^1\text{H}$ NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,67 (m, 2 H) 2,37 (m, 8 H) 2,59 (bs, 2 H) 2,81 (t, $J=7,74$ Hz, 2 H) 2,98 (t, $J=7,50$ Hz, 2 H) 3,15 (m, 4 H) 4,17 (s, 3 H) 6,76 (dd, $J=9,15, 2,93$ Hz, 1 H) 7,21 (dd, $J=9,08, 1,28$ Hz, 1 H) 7,25 (bs, 1 H) 7,32 (d, $J=2,80$ Hz, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 8,89 (s, 1 H)
A107B1C1Z	$^1\text{H}$ NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,60 (m, 4 H) 1,93 (m, 4 H) 2,37 (m, 6 H) 2,80 (m, 2 H) 2,95 (m, 2 H) 3,04 (m,

	2 H) 3,76 (bs, 1 H) 4,17 (s, 3 H) 6,35 (d, $J=8,41$ Hz, 1 H) 6,98 (d, $J=2,80$ Hz, 1 H) 7,15 (dd, $J=9,15, 1,10$ Hz, 1 H) 7,24 (bs, 1 H) 7,43 (bs, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,81 (s, 1 H)
A108B1C1Z	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 0,90 (t $J=7,07$ Hz, 6 H) 2,45 (m, 4 H) 2,79 (m, 2 H) 2,91 (s, 3 H) 2,96 (m, 2 H) 3,37 (m, 2 H) 4,16 (s, 3 H) 6,48 (dd, $J=9,15, 3,05$ Hz, 1 H) 7,02 (d, $J=3,05$ Hz, 1 H) 7,14 (m, 1 H) 7,23 (br. s., 1 H) 7,43 (s, 1H) 8,32 (s, 1 H) 8,79 (s, 1 H)
A109B1C1Z	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,47 (m, 2 H) 1,65 (m, 2 H) 1,92 (m, 2 H) 2,55 (m, 6 H) 2,81 (m, 2 H) 2,98 (m, 2 H) 3,02 (m, 2 H) 4,19 (s, 3 H) 5,81 (m, 1 H) 6,35 (dd, $J=9,90, 2,80$ Hz, 1 H) 7,00 (d, $J=2,80$ Hz, 1 H) 7,08 (dd, $J=8,84, 1,28$ Hz, 1 H) 7,25 (bs, 1 H) 7,44 (bs, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,71 (s, 1 H)
A110B1C1Z	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,04 (m, 6 H) 1,08 (m, 6 H) 1,22 (m, 3 H) 1,81 (d, $J=11,34$ Hz, 1 H) 2,19 (s, 3 H) 2,81 (t, $J=7,74$ Hz, 2 H) 2,98 (t, $J=7,56$ Hz, 2 H) 3,47 (m, 1 H) 4,19 (s, 3 H) 5,59 (d, $J=7,44$ Hz, 1 H) 6,37 (dd, $J=8,90, 2,44$ Hz, 1 H) 7,04 - 7,09 (m, 2 H) 7,25 (bs, 1H) 7,44 (bs, 1H) 8,34 (s, 1H) 8,72 (s, 1 H)
A111B1C1Z	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 2,03 (m, 2 H) 2,79 (m, 2 H) 2,96 (m, 2 H) 3,41 (m, 2 H) 3,60 (m, 2 H) 4,17 (s, 3 H) 6,55 (dd, $J=9,15, 2,93$ Hz, 1 H) 7,03 (d, $J=2,56$ Hz, 1 H) 7,16 (d, $J=8,05$ Hz, 1 H) 7,24 (bs, 1H) 7,41

	(bs, 1 H) 8,32 (s, 1H) 8,84 (s, 1 H)
A112B1C1Z	<sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,65 (m, 1 H) 2,05 (m, 1 H) 2,79 (m, 2 H) 2,98 (m, 2 H) 3,86 (m, 1 H) 4,19 (s, 3 H) 5,95 (d, <i>J</i> =6,22 Hz, 1 H) 6,37 (dd, <i>J</i> =8,90, 2,80 Hz, 1 H) 7,03 (d, <i>J</i> =2,80 Hz, 1 H) 7,11 (m, 1 H) 7,26 (bs, 1 H) 7,44 (bs, 1 H) 8,35 (bs, 1 H) 8,77 (s, 1 H)
A51B11C1Z	<sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,23 (s, 3 H) 2,42 - 2,47 (m, 4 H) 2,78 (t, <i>j</i> =7,80 Hz, 2 H) 2,97 (t, <i>j</i> =7,68 Hz, 2 H) 3,10 - 3,16 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 5,73 (s, 2 H) 6,69 (d, <i>j</i> =8,54 Hz, 2 H) 6,76 (dd, <i>j</i> =9,15 Hz, 2,93 Hz 1 H) 6,98 (d, <i>j</i> =8,54 Hz, 2 H) 7,20 (dd, <i>j</i> =9,08, 1,28 Hz, 1H), 7,25 (d, <i>j</i> =2,93 Hz, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 9,01 (s, 1 H)

### Exemplo 19

8-(5-piperazina-1-il-2-trifluormetoxi-fenilamino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A97B1C1Z)



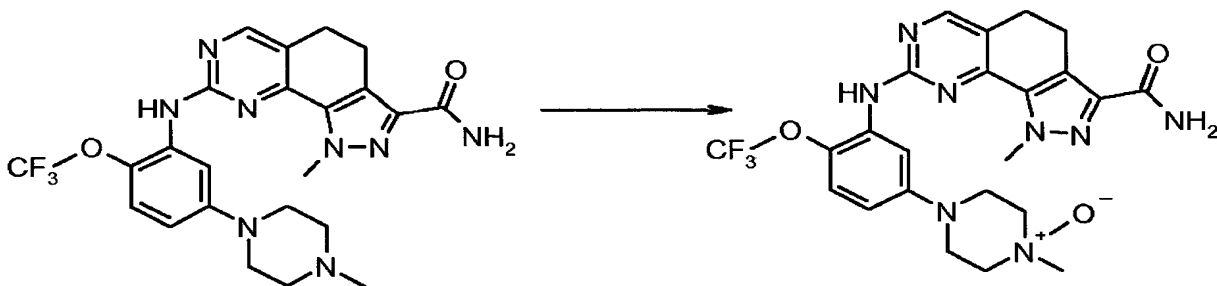
Para uma solução de 8-[5-(4-t-butoxicarbonil-piperazina-1-il)-2-trifluormetoxi-fenilamino]-1-metil-4,5-

dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (94 mg, 0,16 mmol) em dioxano (3 ml), 4M HCl em dioxano (0,89 ml, 3,42 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o material bruto foi diluído com Et<sub>2</sub>O e decantado, para render o composto final de sal cloridrato em rendimento quantitativo.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,80 ppm (t, *J*=7,68 Hz, 2 H) 2,97 (t, *J*=7,44 Hz, 2 H) 3,19 - 3,43 (m, 8 H) 4,17 (s, 3 H) 6,83 (dd, *J*=9,02, 3,05 Hz, 1 H) 7,25 - 7,29 (m, 2 H) 7,38 (d, *J*= 3,05 Hz, 1 H) 7,39 (bs, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,97 (bs, 2 H) 9,02 (s, 1 H).

### Exemplo 20

8-(2-Trifluorometoxi-5-(4-metil-4-oxi-piperazina-1-il)-fenilamino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A102B1C1Z)



Para uma solução de 8-(2-trifluorometoxi-5-(4-metil-piperazina-1-il)-fenilamino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (50 mg, 0,1 mmol), em uma mistura (1:1) DCM/acetona (10 ml), 0,1 M 3,3-dimetil-

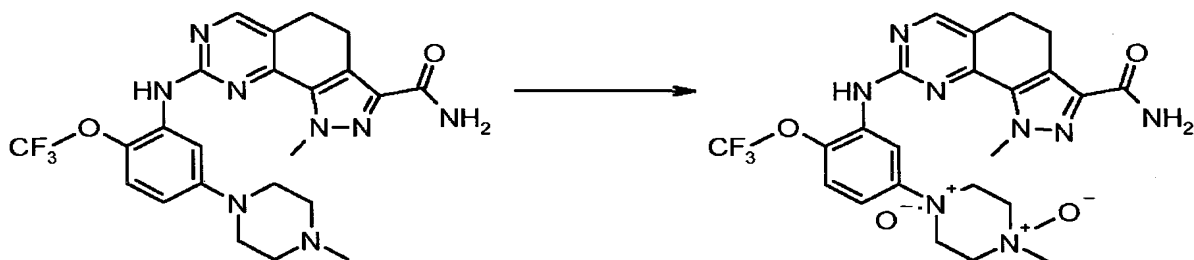


dioxirana (2 ml, 0,2 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o material bruto foi purificado por cromatografia flash (DCM/MeOH/7N NH<sub>3</sub> em metanol 9:1: 0,2), para render o composto final (16 mg, 30%) como um sólido branco.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,81 ppm (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,98 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 3,03 (d, J=7,68 Hz, 2 H) 3,14 (s, 3 H) 3,44 - 3,53 (m, 6 H) 4,18 (s, 3 H) 6,83 (dd, J=9,08, 2,99 Hz, 1 H) 7,23 (d, J= 1,34 Hz, 1 H) 7,25 (bs, 1 H) 7,39 (d, J= 3,05 Hz, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,94 (s, 1 H).

### Exemplo 21

8-(2-Trifluorometoxi-5-(4-metil-1,4-dioxibenzeno-piperazina-1-il)-fenilamino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A103B1C1Z)



Para uma solução de 8-(2-trifluormetoxi-5-(4-metil-piperazina-1-il)-fenilamino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (50 mg, 0,1 mmol), em uma mistura (1:1) DCM/acetona (10 ml), 0,1 M 3,3-dimetil-dioxirana (5 ml, 0,5 mmol) foi adicionada. A mistura foi

agitada à temperatura ambiente por 1 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o material bruto foi purificado por cromatografia flash (DCM/MeOH/7N NH<sub>3</sub> em metanol 9:1: 0,2), para render o composto final (21 mg, 5 40%) como um sólido branco.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 4,24 ppm (s, 3 H) 7,54 (dd, *J*=2,07, 1,46 Hz, 1 H) 7,84 (dd, *J*= 3,78, 3,41 Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 8,94 (d, *J*=2,56 Hz, 1 H) 9,29 (s, 1 H).

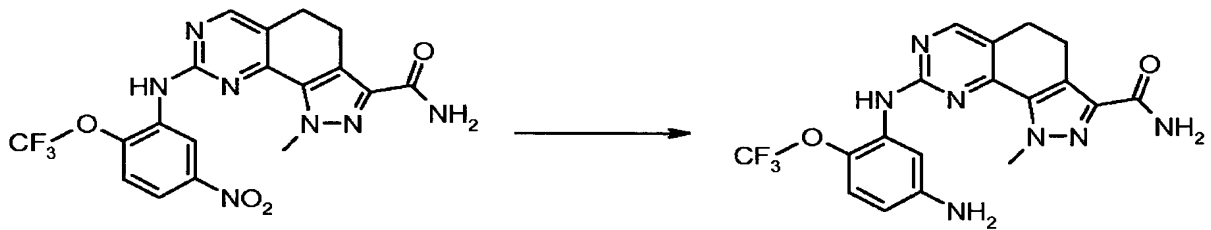
Ao trabalhar de acordo com o mesmo procedimento foi 10 elaborado o seguinte composto:

**1-(2-hidroxi-etil)-8-(2-trifluormetoxi-5-(4-metil-1,4-dioxibenzeno-piperazina-1-il)-fenilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A103B5C1Z).**

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,82 (t, *J*=7,62 Hz, 2 H) 15 2,97 (t, *J*=7,56 Hz, 2 H) 3,08 (t, *J*=9,57 Hz, 4 H) 3,23 (s, 3 H) 3,68 (q, *J*=6,38 Hz, 2 H) 4,25 (td, *J*=11,67, 2,01 Hz, 2 H) 4,52-4,76 (m, 4 H) 6,53 (t, *J*=5,30 Hz, 1 H) 7,25 (br. s., 1 H) 7,42 (br. s., 1 H) 7,56 (dq, *J*=9,08, 1,40 Hz, 1 H) 7,78 (dd, *J*=9,14, 2,80 Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 8,77 (d, 20 *J*=2,80 Hz, 1 H) 9,26 (s, 1 H).

### Exemplo 22

**8-(5-amino-2-trifluormetoxi-fenilamino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A46B1C1Z)**

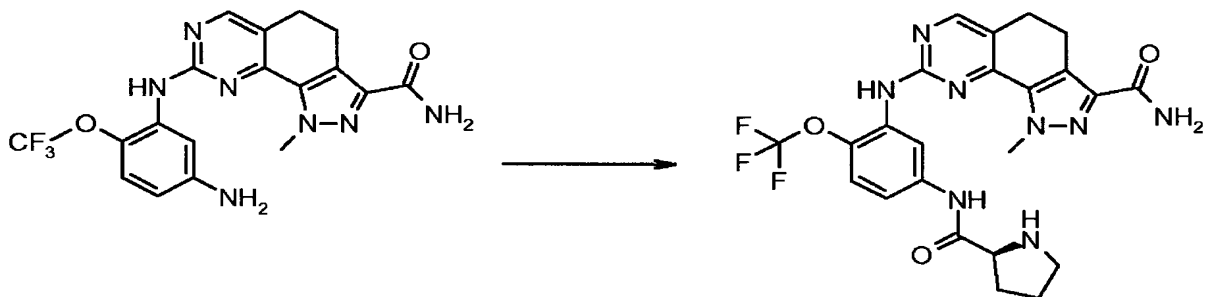


Para uma suspensão de 8-(5-nitro-2-trifluormetoxi-fenilamino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (630 mg, 1,4 mmol) em metanol (6 mL) cloreto de amônio (240 mg, 4,3 mmol) em água (25 mL) e ferro (397 mg, 7,4 mmol) foram adicionados. A mistura foi aquecida sob refluxo durante 3 horas até a HPLC revelada desaparecer do material de partida. O solvente foi removido e o material bruto foi diluído com trifluroetanol. O ferro foi removido e o filtrado foi concentrado para render o composto final como uma luz marrom sólido em termos de rendimento quantitativo.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  2,80 ppm (t,  $J=7,74$  Hz, 2 H) 2,97 (t,  $J=7,56$  Hz, 2 H) 4,20 (s, 3H) 5,31 (bs, 2 H) 6,34 (dd,  $J=8,78$  e 2,68 Hz, 1 H) 7,00 (dq,  $J=8,79$ , 1,37 e 1,33 Hz, 1 H) 7,07 (d,  $J=2,70$  Hz, 1 H) 7,23 (bs, 1H) 7,44 (bs, 1H) 8,35 (s, 1H) 8,65 (s, 1 H).

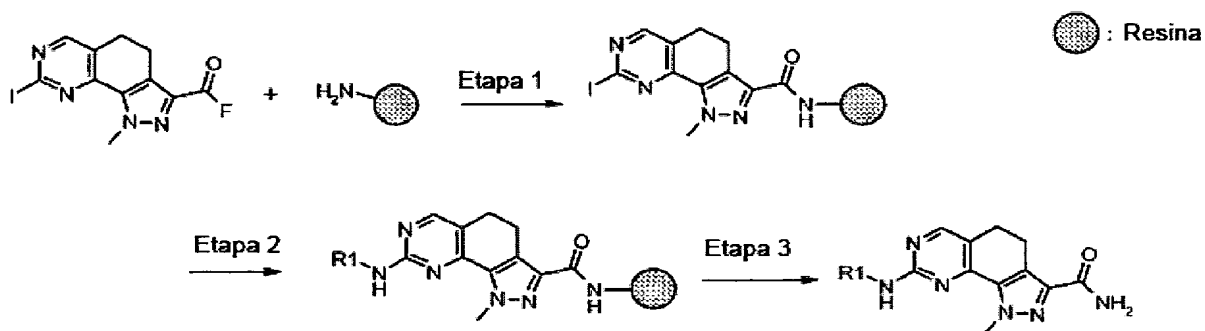
### Exemplo 23

**8-{5-[(pirrolidina-2-carbonil)-amino]-2-trifluormetoxi-fenilamino}-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A50B1C1Z)**



Para uma suspensão de 8-(5-amino-2-trifluorometoxi-fenilamino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina- 3-carboxamida (146 mg, 0,4 mmol) em dimetilformamida anidra (5 mL) TBTU (190 g, 0,6 mmol) HOBT (81 mg, 0,6 mmol), e DIPEA (0,104 ml, 0,6 mmol) foram adicionados. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. Então BOC-L-prolina (129 mg, 0,6 mmol) foi adicionada e a reação foi agitada por mais 3 h. A mistura de reação foi diluída com água e o precipitado foi coletado, diluído com DCM (10 mL) e tratado com TFA (1 mL). A evaporação do solvente rendeu o composto intitulado como sal trifluoracetato (113 mg, 44% de rendimento).

Código	M+H	RT	Método
A50B1C1Z	517,19	3,7	2
A82B1C1Z	545,21	3,4	2



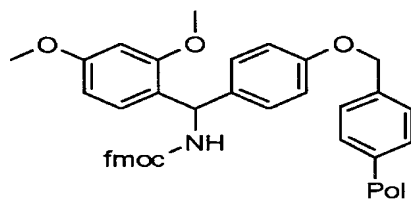
**Etapa 1. Acilação do sólido amina suportada com 8-iodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carbonil flúor.**

Neste caso, a "resina" é amida Rink, 4-(2',4'-dimetoxifenil-fmoc-aminometil) fenoxi (DVB 1% copoliestireno):

8,8 g (4,8 mmol) da referida resina foi vertida em 100 mL. Tubo de reação Argonaut Quest 205. A remoção do grupo de proteção Fmoc foi realizada pelo tratamento de resina com 60 mL de 20% em DMF piperidina por 5 minutos e seguido por um segundo tratamento durante 30 minutos em temperatura ambiente. A resina foi lavada com DMF (3 x 50 mL, 5 min.), metanol (3 x 50 mL, 5 min.) e finalmente com diclorometano (3 x 50 mL, 5 min).

Para 8,8 g (4,8 mmol) de resina desprotegida anteriormente, os seguintes pré-ativado ácido carboxílico flúor reagente foi adicionado. Em 50 mL de 1,4-dioxano, 2,78g (7,81 mmol, 1,6 equivalentes) de iodo-8-l-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato, 2,41 g (9,12 mmol, 1,9 equivalentes) de

tetrametilfluoroformamidinium hexafluorofosfato e 1,59 mL (9,12 mmol, 1,9 equivalentes) de N,N-diisopropiletilamina foram dissolvidas. N,N-dimetilacetamida foi gotas para a solução até que todos os reagentes estavam em solução com sonicação. O sistema de reação foi agitado à temperatura ambiente por 30 minutos. Mais 1,59 mL (9,12 mmol, 1,9 equivalentes) de N,N-diisopropiletilamina foram adicionados à solução e todo o conteúdo foi colocado para a resina no sintetizador Quest 210. A resina foi mixada por 6 horas a 60°C seguido por mais 12 horas em temperatura ambiente. A resina foi drenada do coquetel da acilação e lavada com 1,4-dioxano (3 x 50 mL, 5 min.) assim o procedimento de acilação foi repetido uma segunda vez usando o protocolo descrito anteriormente. Após a conclusão do segundo ciclo de acilação, a resina foi drenada novamente do coquetel de acilação e lavada com 1,4-dioxano (3 x 50 mL, 5 min.), DMF (3 x 50 mL, 5 min.) e, finalmente com DCM (3 x 50 mL, 5 min.). A resina foi seca de DCM sob vácuo. A resina foi testada qualitativamente para a conclusão da reação de acilação utilizando o método de ensaio ninhidrina.



4-(2',4'-dimetoxifenil-fmoc-aminometil)fenoxi(copolositreno-1% DVB)

**Etapa 2. Aaminação catalística do sólido suportado 8-iodo-8-l-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida**

Usando um cassete sintetizador Trident Argonaut, 200 mg (0,11 mmol) da resina da etapa 1 acima, foram colocados em frascos separados. Para cada um dos frascos reatores lavados com argônio, finamente divididos em carbonato de potássio (0,15 g, 1,1 mmol), acetato de paládio [Pd(OAc)<sub>2</sub>] (2,5 mg, 0,011 mmol, 10%), (±)-BINAP (6,8 mg, 0,011 mmol, 10%) e a amina correspondente (0,22 mmol, 2 equivalentes) em (argon) dimetiacetamida desgaseificada (2 mL) foram adicionadas. A mistura resultante foi agitada a 60°C por 10 horas na estação sintetizadora de biblioteca automatizada (ALS) Trident Argonaut. A estação ALS Trident Argonaut foi programada para agitar mecânica e continuamente a resina em 60°C enquanto um gás nitrogênio "aspersão" foi incorporado para resuspender rapidamente o carbonato de potássio solúvel. O gás de nitrogênio de aspersão foi incorporado por hora, por um período de 30, durante todo o ciclo de aquecimento por 16 horas.

A resina foi drenada do coquetel sintetizado e lavada utilizando a estação de sintetização unidade térmica de agitação externa Trident Argonaut (EATU) com DMA (3 x 2 mL, 5 min.). O ciclo de aaminação catalítico acima foi

repetido uma segunda vez usando o procedimento descrito anteriormente.

Após a conclusão do segundo ciclo de aminação, a resina foi drenada do coquetel sintetizado e lavada utilizando a estação de sintetização unidade térmica de agitação externa Trident Argonaut (EATU) com DMF (1 x 2 mL, 5 min.), com água (1 x 2 mL, 5 min.), com DMF/água (1:1) (3 x 2 mL, 5 min.), com DMF (3 x 2 mL, 5 min.), com metanol (3 x 2 mL, 5 min.) e com DCM (3 x 2 mL, 5 min.).

10        **Etapa 3. Clivagem do diferencialmente substituído 8-amino-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida do sólido suporte**

Para cada frasco reator Trident Argonaut, 2 mL do coquetel de clivagem da resina a seguir foram adicionados: diclorometano (100 mL), ácido trifluoracético (98 mL) e água (2 mL). A resina, suspensa no coquetel de clivagem, foi agitada por 2 horas à temperatura ambiente sobre a estação de sintetização unidade térmica de agitação externa Trident Argonaut (EATU). A solução contendo os produtos brutos foi recolhida em frascos separados. A resina foi tratada para um segundo ciclo do coquetel de clivagem citado e três resinas adicionais lavadas com diclorometano (2 ml cada) também foram recolhidas pelos mesmos frascos correspondentes.

25        Ao trabalhar analogamente, os seguintes compostos



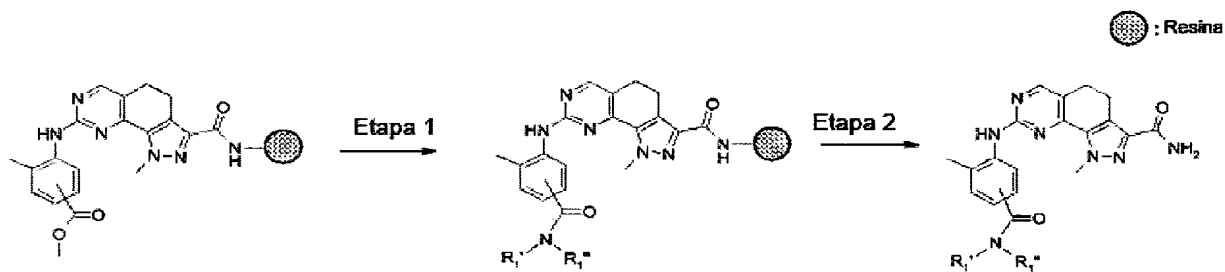
foram preparados:

**Tabela XVI**

Código	M+H	RT	Método
A52B1C1Z	403,3	1,444	1
A53B1C1Z	390,2	0,951	1
A66B1C1Z	464,3	0,943	1
A65B1C1Z	447,3	1,141	1
A54B1C1Z	387,2	0,739	1
A55B1C1Z	377,2	1,477	1
A56B1C1Z	427,3	1,6	1
A57B1C1Z	463,7	1,845	1
A58B1C1Z	446,7	1,592	1
A59B1C1Z	461,3	1,361	1
A60B1C1Z	361,3	1,443	1
A61B1C1Z	437,1	1,47	1
A62B1C1Z	455,3	1,413	1
A63B1C1Z	431,7	1,617	1
A64B1C1Z	400,3	1,525	1
A67B1C1Z	415,3	1,508	1
A79B1C1Z	404,3	1,369	1
A68B1C1Z	387,2	1,273	1
A69B1C1Z	439,3	1,311	1
A70B1C1Z	411,3	1,634	1
A71B1C1Z	431,7	1,615	1
A72B1C1Z	384,1	1,279	1

A73B1C1Z	380,2	1,282	1
A74B1C1Z	393,2	1,255	1
A75B1C1Z	393,2	1,228	1
A76B1C1Z	363,2	0,919	1
A77B1C1Z	378,2	0,832	1
A78B1C1Z	421,2	1,577	1

### Exemplo 25



5

**Etapa 1. Acilação direta do sólido suportado metil ésteres metílicos 4-[(3-carbamoyl-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-8-il)amino]-3-metilbenzoato**

Um protocolo de modificação da Weinreb amide acylation chemistry (Tetrahedron Lett. 1977, 48, 4171) foi aplicado na geração de carboxamidas desejadas diretamente dos compostos metil éster presos a um suporte sólido. Para um frasco reator de microondas Biotage/ Personal Chemistry, Smith Creator 0,5-2 mL foi colocado 200 mg (1,1 mmol) de resina seca preparada na etapa 2 (aminação catalítica) acima. O frasco foi purgado com gás argônio e reservado.

Para um gás argônio purgado, em um frasco contendo 2 mL de DCM seco foi colocado 0,045 g (0,44 mmol, 4 equivalentes) da amina apropriada seguido por 225 microL de uma solução de trimetilaluminio (2M em tolueno). O frasco foi agitado em um misturador vortex por 30 segundos e mantido em temperatura ambiente por 15 minutos, depois isto o conteúdo foi colocado no frasco do reator de microondas contendo a resina seca. O frasco foi colocado no sistema de microondas Smith Creator que estava programado para irradiar durante 10 minutos a 110°C com refrigeração simultânea. Após o término do ciclo de aquecimento e arrefecimento, a reação foi evaporada com metano/água (1:1) e lavada com DMF (3 x 2 mL, 5 min.), Com metanol (3 x 2 mL, 5 min.) e com DCM (3 x 2 mL, 5 min.).

**15            Etapa 2.    Clivagem dos compostos diferencialmente substituídos    8-[(5-carbamoil-2-metilfenil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida do suporte sólido.**

Para cada um dos frascos reatores de 2 mL do coquetel de clivagem da resina foram adicionados: diclorometano (100 mL), de ácido trifluoracético (98 mL) e água (2 mL). A resina suspensa no coquetel de clivagem foi agitada por 2 horas em temperatura ambiente. A solução contendo o produto bruto foi recolhida em frascos separados. A resina foi tratada

25

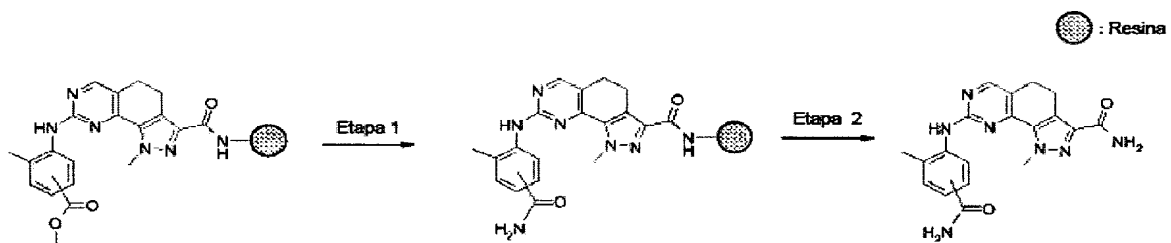
para um segundo ciclo do coquetel de clivagem citado e três resinas adicionais lavadas com diclorometano (2 mL cada) também foram recolhidas os mesmos frascos correspondentes.

**Tabela XVII**

Código	M+H	RT	Método
A86B1C1Z	378,2	0,832	1
A87B1C1Z	378,1	0,705	1
A83B1C1Z	394,1	0,764	1
A93B1C1Z	394,4	0,792	1

5

**Exemplo 26**



10

**Etapa 1. Acilação direta do sólido suportado metil ésteres metílicos de 4-[(3-carbamoyl-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-8-il) amino]-3- metilbenzoate**

Para cassete sintetizador Trident Argonaut de 4 mL, foram colocados 200 mg (0,11 mmol) da resina seca preparada na etapa 2 (aminação catalítica) acima. Os frascos foram purgado com gás argônio e 1 mL de THF seco foi adicionado a resina pré-inchada. Para a resina suspensa foram colocados 1,1 mL (1,1 mmol, 10 equivalente) de lítio bis

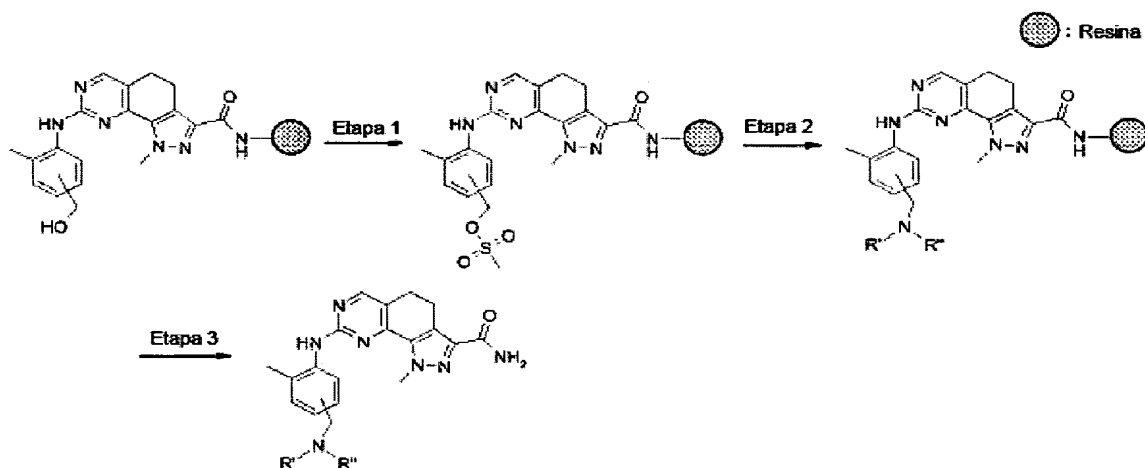
(trimetilsilil) amida (1,0 M em THF), seguido por 0,058 g de cloreto de amônio (1,1 mol, 10 equivalente). O cassete foi agitado durante 60 minutos em temperatura ambiente e depois o conteúdo do cassete foi drenado e lavado com DMF (3 x 2 mL, 5 min.), com metanol (3 x 2 mL, 5 min.) e com DCM (3 x 2 mL, 5 min.).

**Etapa 2. Clivagem dos compostos diferencialmente substituídos 8-[(5-carbamoil-2-metilfenil)amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida do suporte sólido.**

Para cada um dos frascos reatores de 2 mL do coquetel de clivagem da resina foram adicionados: diclorometano (100 mL), de ácido trifluoracético (98 mL) e água (2 mL). A resina suspensa no coquetel de clivagem foi agitada por 2 horas em temperatura ambiente na estação de sintetização EATU Trident Argonaut. A solução contendo o produto bruto foi recolhida em frascos separados. A resina foi tratada para um segundo ciclo coquetel de clivagem citado e três resinas adicionais lavadas com diclorometano (2 mL cada) também foram recolhidas os mesmos frascos correspondentes.

**Tabela XVIII**

Código	M+H	RT	Método
A77B1C1Z	378,2	0,832	1
A88B1C1Z	378,1	0,705	1

**Exemplo 27**

5

**Etapa 1. Mesilação dos sólidos suportados 8-([5-(hidroximetil)-2-metilfenil]amino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida**

No caso de um grupo hidroximetil era para ser  
 10 convertido para um grupo aminometil contendo uma variedade  
 de substituintes, o cassete sintetizador Trident Argonaut  
 de 4 mL, contendo 200 mg (0,11 mmol) da resina da etapa 2  
 (aminação catalítica) acima, foi utilizada. Para cada um  
 dos frascos reatores foi adicionado cloreto metanosulfonil  
 15 (0,085 mL, 1,1 mmol, 10 equivalente) e trietilamina (0,11  
 mL, 1,1 mmol, 10 equivalente) em diclorometano (2 mL). A  
 mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 2  
 horas na estação sintetizadora de biblioteca automatizada  
 (ALS) Trident Argonaut. Após o término do ciclo de reação,

a resina foi drenada do coquetel sintetizado e lavada utilizando a estação de sintetização unidade térmica de agitação externa Trident Argonaut (EATU) DMF (3 x 2 mL, 5 min.), com metanol (3 x 2 mL, 5 min.), com DCM (3 x 2 mL, 5 min.) e com THF (3 x 2 mL, 5 min.).

**Etapa 2. Deslocamento nucleofílico de sólidos mesilatos suportados de 8-{[5-(hidroximetil)-2-metilfenil]amino}-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida**

10 Para compostos mesilatos preparados acima na etapa 1, foi acrescentado para amina apropriada (0,11 mL, 1,1 mmol, 10 equivalente) em 2 mL de THF. A mistura resultante foi agitada a 60°C por 5 horas na estação sintetizadora de biblioteca automatizada (ALS) Trident Argonaut. Após o  
15 término do ciclo de reação, a resina foi drenada do coquetel sintetizado e lavada utilizando a estação de sintetização unidade térmica de agitação externa Trident Argonaut (EATU) DMF (3 x 2 mL, 5 min.), com metanol (3 x 2 mL, 5 min.), e com DCM (3 x 2 mL, 5 min.)

20 **Etapa 3. Clivagem dos compostos diferencialmente substituído 8-{[5-(aminometil)-2-metilfenil]amino}-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida do suporte sólido**

Para cada frasco reator Trident Argonaut, 2 mL da  
25 resina após coquetel de clivagem foram adicionados:

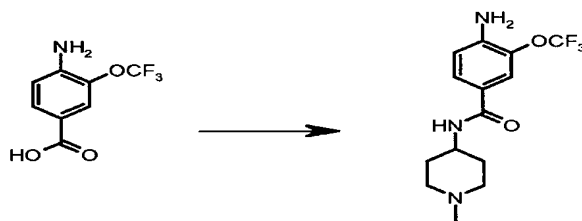
diclorometano (100 mL), de ácido trifluoracético (98 mL) e água (2 mL). A resina suspensa no coquetel de clivagem foi agitada por 2 horas à temperatura ambiente estação de sintetização unidade térmica de agitação externa Trident Argonaut (EATU). A solução contendo os produtos brutos foi recolhida em frascos separados. A resina foi tratada para um segundo ciclo do coquetel de clivagem citado e três resinas adicionais lavadas com diclorometano (2 ml cada) também foram recolhidas pelos mesmos frascos correspondentes. A seguir são definidos os parâmetros analíticos HPLC/Massa para alguns compostos representativos:

Tabela XIX

Código	M+H	RT	Método
A91B1C1Z	447,5	3,26	1
A92B1C1Z	420,5	3,30	1

**Exemplo 28**

15 **4-Amino-N-(1-metil-piperidina-4-il)-3-trifluormetoxi-benzamida**



Para uma suspensão de 4-amino-3-(trifluormetoxi) benzóico (900 mg, 4 mmol) em diclorometano (60 ml) TBTU (1,9 g, 6 mmol) e DIPEA (1,04 ml, 6 mmol) foram

20

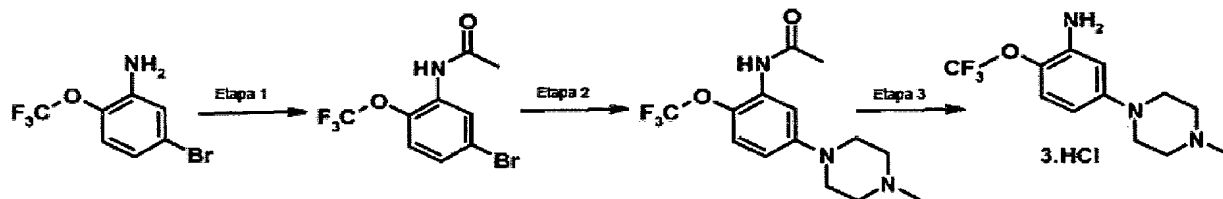


adicionados. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. Então 1-metilpiperidin-4-amina (513 mg, 4,5 mmol) foi adicionada e a reação foi agitada por mais 3 h. A solução foi lavado com água e a fase orgânica foi seca sobre anidro  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . O bruto foi purificado por cromatografia flash (DCM/MeOH/ $\text{NH}_3\text{aq}$ , 9:1:0,5), para render o composto intitulado (900 mg, 71%), como sólido alaranjado.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,55 ppm (dq,  $J=3,90, 3,54$  Hz, 2 H) 1,73 (d,  $J=14,51$  Hz, 2 H) 1,92-2,03 (m, 2 H) 2,19 (bs, 3 H) 2,79 (d,  $J=10,73$  Hz, 2 H) 3,69 (m, 1H) 5,89 (bs, 1 H) 6,78 (d,  $J=8,54$  Hz, 1 H) 7,61 (dd,  $J=1,95$  Hz, 1 H) 7,64 (m, 1 H) 7,93 (d,  $J=7,56$  Hz, 1 H).

### Exemplo 29

15 **Sal hidrocloreto 5-(4-Metil-piperazina-1-il)-2-trifluormetoxi-fenilamina**



20

#### Etapa 1. N-(5-bromo-2-trifluormetoxi-fenil)-acetamida

Para uma solução de 5-bromo-2-trifluormetoxi-fenilamina (5,12 g, 20 mmol) em EtOH (50 mL) foi adicionado

a 0°C foi adicionada uma solução de ácido acético (4,7 mL, 50 mmol) em EtOH (10 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi evaporado a seco e o sólido foi triturado com éter dietil e  
 5 filtrado para render 5,64 g (95% de rendimento) de N-(5-bromo-2-trifluormetoxi-fenil)-acetamida.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2,11 (s, 3 H) 7,39 (m, 2 H) 8,21 (s, 1 H) 9,87 (s, 1 H).

Ao trabalhar de acordo com o mesmo procedimento os  
 10 seguintes compostos foram preparados:

**N-(4-Bromo-2-trifluormetoxi-fenil)-acetamida**

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,09 ppm (s, 3 H) 7,57 (dd,  $J=8,8$  e 2,2 Hz, 1 H) 7,63 (m, 1 H) 7,90 (d,  $J=8,8$  Hz, 1 H) 9,80 (s, 1 H)

15 **N-(4-Bromo-2-metoxi-fenil)-acetamida**

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,07 ppm (s, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 7,07 (dd,  $J=8,5$  e 2,2 Hz, 1 H) 7,20 (d,  $J=2,2$  Hz, 1 H) 7,89 (d,  $J=8,5$  Hz, 1 H) 9,17 (s, 1 H)

**N-(2-acetil-4-bromo-fenil)-acetamida**

20  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,10 ppm (s, 3 H) 2,60 (s, 3 H) 7,75 (dd,  $J=8,9$  e 2,4 Hz, 1 H) 8,04 (d,  $J=2,4$  Hz, 1 H) 8,11 (d,  $J=8,9$  Hz, 1 H) 10,94 (s, 1 H).

**Etapa 2. N-[2-trifluormetoxi-5-(4-metil-piperazina-1-il)-fenil]-acetamida**

25  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (155 mg, 0,17 mmol), 2-diciclohexilfosfino-

2'-(N,N-dimetilamino)-bifenil (133 mg, 0,34 mmol), N-(5-bromo-2-trifluormetoxi-fenil)-acetamida (5,05 g, 17 mmol), foram colocados em um frasco de fundo redondo lavado com argônio. O frasco foi evacuado e preenchido com argônio. A  
5 solução Lin (TMS)<sub>2</sub> (1M em THF, 37,6 mL) e N-metilpiperazina (2,3 mL, 20,5 mmol) foram adicionados e a mistura de reação refluxida por 3 h. A mistura de reação foi então deixada resfriar à temperatura ambiente e concentrada. O sólido bruto foi purificado por cromatografia flash em sílica gel  
10 (eluente: DCM/EtOH 90/10) para render 4,78 g (88% de rendimento) de N-[5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluormetoxi-fenil]-acetamida.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,06 ppm (s, 3 H) 2,22 (s, 3H) 2,45 (m, 4H) 3,11 (m, 4 H) 6,75 (dd, J=9,15 e 3,05 Hz, 1H) 7,17 (dd, J=9,15 e 1,46 Hz, 1 H) 7,41 (bs, 1H) 9,54 (s, 1H).

Ao trabalhar de acordo com o mesmo procedimento os seguintes compostos foram preparados:

**N-[4-(4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluormetoxi-fenil]-acetamida**  
20

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,01 ppm (s, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 2,54 (m, 4 H) 3,18 (m, 4 H) 6,85 (bs, 1 H) 6,93 (dd, J=8,90 e 2,68 Hz, 1 H) 7,51 (d, J=8,90 Hz, 1 H) 9,43 (s, 1H)

**N-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazina-1-il)-fenil]-**  
25

**acetamida**

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  2,01 ppm (s, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 3,12 (m, 4 H) 3,80 (s, 3 H) 6,42 (dd,  $J=8,66$  e  $2,56$  Hz, 1 H) 6,58 (d,  $J=2,56$  Hz, 1 H) 7,59 (d,  $J=8,66$ , 1 H) 8,89 (s, 1 H).

**Etapa 3. Sal trihidrocloreto 5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluormetoxi-fenilamina**

Uma solução de N-[5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluormetoxi-fenil]-acetamida (4,75 g, 15 mmol) em EtOH (100 mL) foi tratada com HCl 37% (35 mL). Após 1 h sob refluxo a mistura foi concentrada e triturada com hexano a dar em rendimento quantitativo, 5,74 g de Sal trihidrocloreto 5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluormetoxi-fenilamina

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 2,82 (d,  $J=4,76$  Hz 3 H) 3,1 (m, 4 H) 3,48 (m, 4 H) 6,24 (dd,  $J=8,90$  and  $2,93$  Hz, 1 H) 6,40 (d,  $J=2,93$  Hz, 1 H) 6,98 (dd,  $J=8,90$  and  $1,34$  Hz, 1 H) 10,31 (bs, 1 H).

Ao trabalhar de acordo com o mesmo procedimento os seguintes compostos foram preparados:

**sal trihidrocloreto 4-(4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluormetoxi-fenilamina**

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  2,83 ppm (d,  $J=4,02$  Hz, 3 H) 3,01 (m, 4 H) 3,47 (m, 4 H) 6,90 (m, 2 H) 7,01 (m, 1 H) 10,44 (bs, 1 H);

**sal dihidrocloreto 2-metoxi-4-(4-metil-piperazina-1-il)-fenilamina**

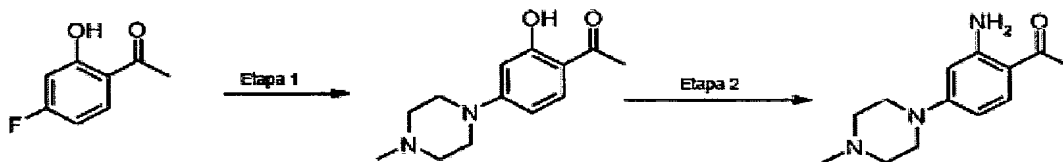
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  2,83 ppm (bs, 3 H) 3,13 (m, 4 H) 3,47 (m, 4 H) 3,91 (s, 3 H) 6,62 (dd,  $J=8,78$  e 2,56 Hz, 1 H) 6,80 (d,  $J=2,56$  Hz, 1 H) 7,27 (d,  $J=8,78$  Hz, 1 H) 9,77 (bs, 3 H) 10,72 (bs, 1 H)

**sal hidrocloreto 1-[2-Amino-5-(4-metil-piperazina-1-il)-fenil]-etanona**

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  2,53 ppm (s, 3 H) 2,82 (bs, 3 H) 2,98 (m, 4 H) 3,61 (m, 4 H) 6,84 (d,  $J=8,54$  Hz, 1 H) 7,15 (dd,  $J=8,54$  e 2,56 Hz, 1H) 7,27 (d,  $J=2,56$  Hz, 1 H) 10,40 (bs, 1 H).

**Exemplo 30**

**1-[2-Amino-4-(4-metil-piperazina-1-il)-fenil]-etanona**



15

**Etapa 1. 1-[2-Hidroxi-4-(4-metil-piperazina-1-il)-fenil]-etanona**

1-(4-flúor-2-hidroxi-fenil)-etanona (4,5 g, 29,22 mmol) foi tratado com N-metilpiperazina (5 ml) a 130°C por 3 h para dar 1-[2-hidroxi-4-(4-metil-piperazina-1-il)-fenil]-etanona em rendimento quantitativo.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  2,20 ppm (s, 3 H) 2,39 (m, 4 H) 2,47 (s, 3 H) 3,35 (m, 4 H) 6,27 (d,  $J=2,6$  Hz, 1 H)

20

6,52 (dd,  $J=9,15$  e  $2,6$  Hz, 1 H) 7,66 (d,  $J=9,15$  Hz, 1 H)  
12,73 (s, 1 H).

Ao trabalhar de acordo com o mesmo procedimento foi elaborado o seguinte composto:

5           **5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-nitrobenzonitrila**

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  2,23 ppm (s, 3 H) 2,43 (m, 4 H) 3,55 (m, 4 H) 7,28 (d,  $J=9,63$  e  $2,93$  Hz, 1 H) 7,56 (d,  $J=2,93$  Hz, 1 H) 8,18 (d,  $J=9,63$  Hz, 1 H).

10           **Etapa 2.**       **1-[2-Amino-4-(4-metil-piperazina-1-il)-fenil]-etanona**

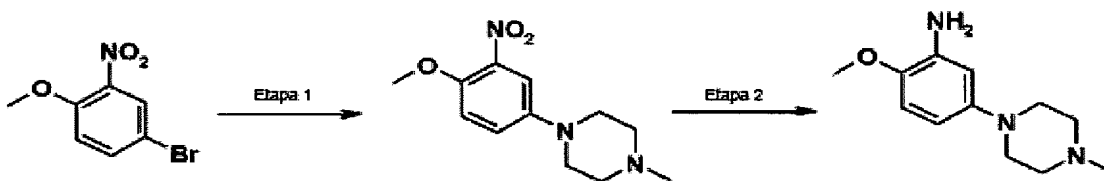
Para uma solução de 1-[2-hidroxi-4-(4-metil-piperazina-1-il)-fenil]-etanona (5,22 g, 22,2 mmol) de DMA (50 mL) de NaOH (2,67 g, 66,6 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 h, após este tempo 11,1 g (66,7 mmol) de 2-bromo-2-metilpropanamida foi adicionado e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. 8,01 g (200 mmol) de NaOH foi adicionada e a mistura resultante foi agitada por 2 h a 100°C, então 50 mL de água foram adicionados e a mistura foi agitada por 1 h a 100°C. Após o resfriamento à temperatura ambiente, a mistura foi concentrada e diluída com DCM e, em seguida, lavadas com água, seca sobre sulfato de sódio e concentrada. O sólido bruto foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (eluente: DCM/EtOH 95/5) para render 1,51 g do composto (30% de rendimento).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2,22 ppm (s, 3 H) 2,37 (m, 4 H) 2,42 (s, 3 H) 3,23 (m, 4 H) 6,09 (d,  $J=2,56$  Hz, 1 H) 6,23 (dd,  $J=9,15$  e  $2,56$  Hz, 1 H) 7,08 (bs, 2 H) 7,53 (d,  $J=9,15$  Hz, 1H).

5

**Exemplo 31**

2-metoxi-5-(4-metil-piperazina-1-il)-fenilamina



10

**Etapa 1. 1-(4-metoxi-3-nitro-fenil)-4-metil-piperazina**

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (85 mg, 0,38 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)-bifenil (225 mg, 0,57 mmol),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (2,26 g, 10,68 mmol), 4-bromo-1-metoxi-2-nitro-benzeno (1,77 g, 7,63 mmol) em THF (50 mL) foram colocados em um frasco de fundo redondo lavada com argônio. O frasco foi evacuado e preenchido com argônio. N-metilpiperazina (1,01 mL, 9,15 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi refluída por 72 h. A mistura de reação foi então resfriada à temperatura ambiente e concentrada. O sólido bruto foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (eluente: DCM/EtOH 90/10) para render 1,05 g (55% de rendimento) do composto.

20

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2,22 ppm (s, 3 H) 2,45 (m, 4 H) 3,09 (m, 4 H) 3,83 (s, 3 H) 7,22 (d,  $J=9,27$  Hz, 1 H)

7,26 (dd,  $J=9,27$  e  $2,93$  Hz, 1 H) 7,35 (d,  $J=2,93$  Hz, 1 H).

**Etapa 2. 2-metoxi-5-(4-metil-piperazina-1-il)-fenilamina**

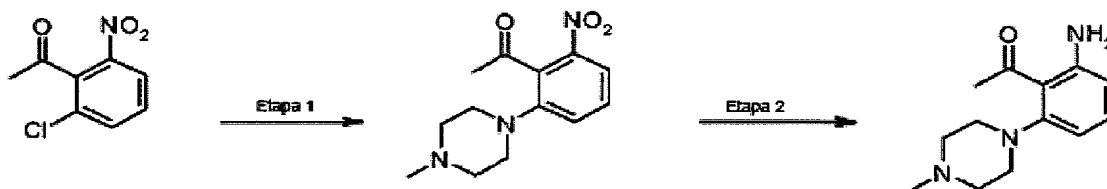
Uma solução de 1-(4-metoxi-3-nitro-fenil)-4-metil-piperazina (1,0 g, 4,0 mmol) em MeOH (100 ml), na presença de Pd/C 10% (150 mg) foi hidrogenada por 2 h a 35 psi. A mistura foi filtrada por celite e a solução foi concentrada para render 0,8 g (90% de rendimento) do composto.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  2,21 ppm (s, 3 H) 2,43 (m, 4 H) 2,94 (m, 4 H) 3,68 (s, 3 H) 4,55 (s, 2 H) 6,09 (dd,  $J=8,66$  e  $2,80$  Hz, 1 H) 6,30 (d,  $J=2,80$  Hz, 1 H) 6,64 (d,  $J=8,66$  Hz, 1 H).

**Exemplo 32**

**1-[2-Amino-6-(4-metil-piperazina-1-il)-fenil]-etanona**

15



**Etapa 1. 1-[2-(4-metil-piperazina-1-il)-6-nitro-fenil]-etanona.**

20

Em um tubo quartzo cilíndrico foram colocados 1-(2-cloro-6-nitro-fenil)-etanona (300 mg, 1,5 mmol) e N-metil-piperazina (12 ml, 180 mmol). A reação foi aquecida por 40 horas a  $120^\circ\text{C}$ . O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em DCM. A solução foi lavada duas vezes com água e a fase orgânica foi seca sobre anidro

25



Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. O bruto foi purificado por cromatografia flash (acetona/MeOH 75:25) rendendo o composto desejado (272 mg, 46% de rendimento), como um sólido amarelo.

**Etapa 2. 1-[2-Amino-6-(4-metil-piperazina-1-il)-**  
5 **fenil]-etanona.**

Para uma solução de 1-[2-(4-metil-piperazina-1-il)-6-nitro-fenil]-etanona (270 mg, 1,02 mmol), em uma mistura (1:1: 1,5:2,5) do cicloexeno: THF: H<sub>2</sub>O: EtOH (12 ml), Pd/C 10% (328mg) e duas gotas de HCl 37% foram adicionados. A  
10 mistura foi aquecida durante 3 horas a 70°C. O Pd foi filtrado da reação e os solventes foram removidos do filtrado sob pressão reduzida. O bruto foi purificado por cromatografia flash (DCM/MeOH/7N NH<sub>3</sub> em metanol 9:1:1), para render o composto final (225 mg, 95% de rendimento),  
15 como óleo alaranjado. Este foi tratado com HCl em dioxano, a fim de obter uma sólido mais gerível.

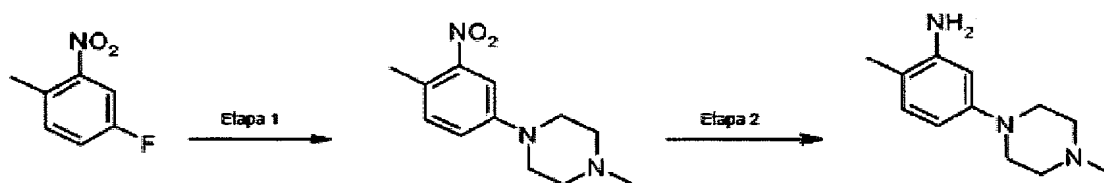
Ao trabalhar de acordo com o mesmo procedimento foi elaborado o seguinte composto:

**5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-amino-benzonitrilo**

20 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,25 ppm (bs, 3 H) 2,95 (bs, 4 H) 5,49 (s, 2 H) 6,74 (d, *J*=9,02 Hz, 1 H) 6,85 (d, *J*=2,80 Hz, 1 H) 7,10 (dd, *J*=9,08, 2,87 Hz, 1 H).

**Exemplo 33**

**Sal hidrocloreto 2-metil-5-(4-metil-piperazina-1-**  
25 **il)-fenilamina**



5                    **Etapa 1.**                    **Metil-4-(4-metil-3-nitro-fenil)-**  
**piperazina.**

Em um tubo de quartzo cilíndrico foram colocados 4-flúor-1-metil-2-nitro-benzeno (20,0 g, 129 mmol) e N-metil-piperazina (26 g, 258 mmol). A reação foi aquecida por 48  
 10 horas a 200°C. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em DCM. A solução foi duas vezes lavada com água e a fase orgânica foi seca sobre anidro Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O  
 composto final (14,65 g, 48% de rendimento) foi obtido como  
 15 um óleo castanho.

**Etapa 2.**                    **2-metil-5-(4-metil-piperazina-1-il)-**  
**fenilamina.**

Para uma solução de 1-metil-4-(4-metil-3-nitro-fenil)-piperazina (9,0 g, 38,29 mmol) em etanol (100 mL) e  
 20 cicloexeno (7 ml), Pd/C 10% (1,5 g) foi adicionado. A mistura foi aquecida a 80°C por 6 horas. O Pd foi filtrado da reação e os solventes foram removidos do filtrado sob pressão reduzida. O bruto foi diluído com DCM e tratado com HCl em dioxano; o precipitado foi coletado e lavado com  
 25 éter dietílico para render o composto final como um sólido

castanho em rendimentos quantitativos.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  2,10 ppm (s, 3 H) 2,82 (s, 3 H) 2,91 - 3,01 (m, 2 H) 3,06 - 3,21 (m, 2 H) 3,49 (d,  $J=14/02$  Hz, 2 H) 3,66 (d,  $J=12,44$  Hz, 2 H) 6,57 (bs, 1 H) 6,63 (bs, 1 H) 7,01 (d,  $J=7,68$  Hz, 1 H) 10/21 (bs, 1 H).

### Exemplo 34

#### **N-(5-Bromo-2-trifluormetoxi-fenil)-guanidina**

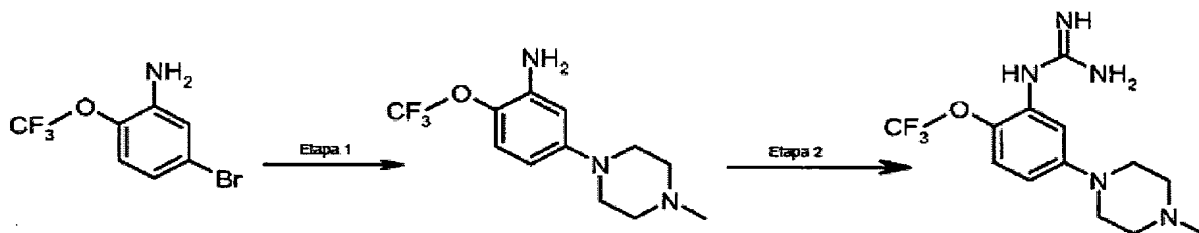


10 Para uma suspensão de 5-bromo-2-trifluormetoxi-fenilamina (5,0 g, 19,5 mmol) em EtOH (15 mL), cianamida (1,64 g, 39 mmol) dissolvido em 5 mL de EtOH e 1 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ , e HCl 37% (3,25 mL) diluído em 10 mL foram adicionados EtOH queda sábio para a mistura sob agitação. A mistura foi  
15 refluída por 72 h. A mistura é resfriada à temperatura ambiente, é então concentrada e diluída com água; NaOH 1N foi adicionado a valores de pH e extraídas várias vezes com acetato de etil, secas sobre sulfato de sódio e concentrada para permitir 5,2 g do composto (89% de rendimento).

20  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  5,40 ppm (s, 4 H) 6,98 (dd,  $J=8,72, 2,38$  Hz, 1 H) 7,05 (d,  $J=1.83$  Hz, 1 H) 7,11 (m, 1 H).

### Exemplo 35

**N-[5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluormetoxi-fenil]-guanidina**



**Etapa 1. 5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluormetoxi-fenilamina**

Tris (dibenzilideneacetona) dipaladio,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (1,1  
 10 g, 1,2 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)-  
 bifenil (0,94 g, 2,4 mmol), 5-bromo-2-trifluormetoxi-  
 fenilamina (30,7 g, 120 mmol) em THF (50 mL) foram  
 colocados em um frasco de fundo redondo lavado com argônio.  
 O frasco foi evacuado e preenchido com argônio. A solução  
 15  $\text{Li}(\text{TMS})_2$  (1M em THF, 288 mL) e N-metilpiperazina (26,7  
 mL, 194 mmol) foram adicionadas e a reação refluxida por 1  
 h. A mistura da reação foi, então resfriada à temperatura  
 ambiente e filtrada através de um bloco de celite. A fase  
 orgânica foi concentrada, o resíduo dissolvido em DCM (200  
 20 ml) e lavado com água (1 x 100 ml). As fases orgânicas  
 foram secas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, o solvente evaporado sob  
 vácuo e o sólido bruto foi purificado por cromatografia  
 flash em sílica gel (eluente: DCM/EtOH 90/10) para render

21,1 g de 5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluormetoxi-fenilamina (64% de rendimento), como um pó marrom claro.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,23 ppm (s, 3 H) 2,42-2,47 (m, 4 H) 3,02-3,08 (m, 4 H) 5,10 (s, 2 H) 6,16 (dd,  $J=8,90$ , 2,93 Hz, 1 H) 6,33 (d,  $J=2,93$  Hz, 1 H) 6,90 (dd,  $J=8,90$ , 1,46 Hz, 1H).

Ao trabalhar de acordo com o mesmo procedimento os seguintes compostos foram preparados:

N-[2-Amino-4-(4-metil-piperazina-1-il)-fenil]-  
10 acetamida

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,03 ppm (s, 3 H) 2,23 (s, 3 H) 2,42-2,47 (m, 4 H) 3,02-3,08 (m, 4 H) 5,10 (s, 2 H) 6,70 (dd,  $J=8,72$ , 2,74 Hz, 1 H) 7,22 (d,  $J=9,02$  Hz, 1 H) 7,34 (d,  $J=2,80$  Hz, 1 H);

15 5-((S)-2-Benziloximetil-4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluormetoxi-fenilamina

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,87 ppm (s, 3 H) 4,46 - 4,50 (m, 1 H) 4,52-4,56 (m, 1 H) 6,21 (dd,  $J=9,02$ , 2,93 Hz, 1 H) 6,37 (d,  $J=3,05$  Hz, 1 H) 6,93 - 6,97 (m, 1 H) 7,22-  
20 7,38 (m, 5 H) 10/19 (br. s., 1 H);

5-((R)-2-Benziloximetil-4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluormetoxi-fenilamina.

**Etapa 2. N-[5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluormetoxi-fenil]-guanidina**

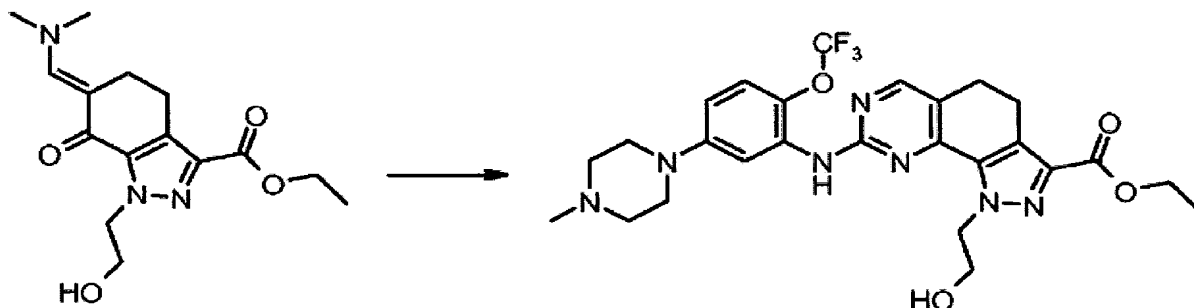
25 Para uma solução de 5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-

trifluormetoxi-fenilamina (275 mg, 1 mmol) em HCl 6N (1 mL), cianamida (336 mg, 8,0 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada por 1 h a 60°C. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, diluir com água (3 mL), extraída com DCM (10 mL). NaOH 2N foi adicionado ao pH > 11. A fase aquosa foi extraída com Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL), seca sobre sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi cristalizado a partir de éter dietílico para render o composto intitulado (240 mg, 76% de rendimento) como um sólido branco.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,21 (s, 3 H) 2,39 - 2,45 (m, 4 H) 3,05 - 3,11 (m, 4 H) 6,40 (br. s., 1 H) 6,45 (dd, *J*=8,90, 3,05 Hz, 1 H) 6,99 (dd, *J*=8,96, 1,16 Hz, 1H).

### Exemplo 36

15 **Etil 1-(2-hidroxi-etil)-8-[5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluormetoxi-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato (A51B5C2Z)**



20

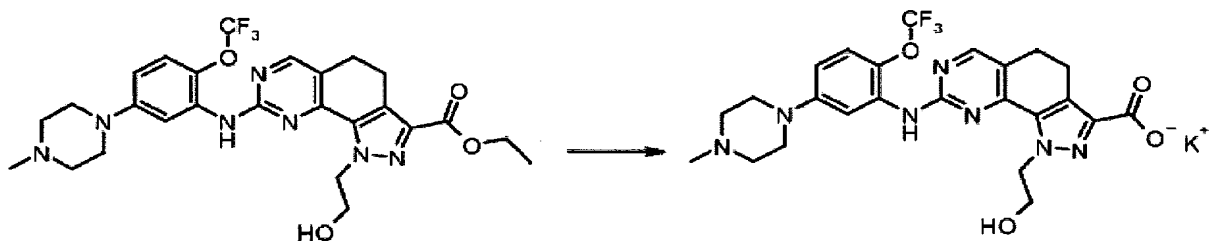
Para uma solução de 2,66 g (8,34 mmol) de etil 6-[(dimetilamino)metileno]-7-oxo-1-(2-hidroxi-etil)-4,5,6,7-

tetrahidro-1H-indazole-3-carboxilato em 15 mL de DMF, 2,64 g (8,34 mmol) de N-[5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluormetoxi-fenil]-guanidina foi adicionado. A mistura foi agitada por 4 h a 110°C. Após resfriamento a mistura foi posta em água (100 ml) e agitada durante 30 minutos. O precipitado foi filtrado, lavado com água e seco para render 2,86 g do composto intitulado (61%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,31 ppm (t, *J*=7,07 Hz, 3 H) 2,23 (s, 3 H) 2,43 - 2,48 (m, 4 H) 2,83 (t, *J*=7,68 Hz, 2 H) 2,94 - 3,00 (m, 2 H) 3,12-3,18 (m, 4 H) 3,55 - 3,64 (m, 2 H) 4,29 (q, *J*=7,15 Hz, 2 H) 4,59 (t, *J*=5,67 Hz, 1 H) 4,65 (t, *J*=5,37 Hz, 2 H) 6,80 (dd, *J*=9,15, 3,05 Hz, 1 H) 7,21 (s, 1 H) 7,21 - 7,24 (m, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,90 (s, 1 H).

### Exemplo 37

**Potássio 1-(2-hidroxi-etil)-8-[5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluormetoxi-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato (A51B5C3Z)**



20

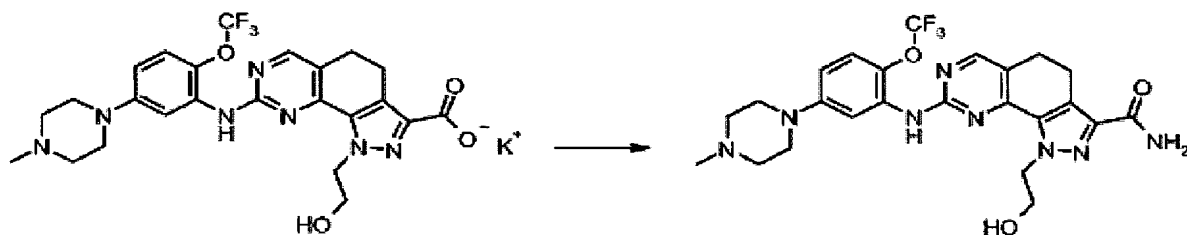
Etil 1-(2-hidroxi-etil)-8-[5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluormetoxi-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato (1,7 g, 3,03 mmol)

foi suspenso em etanol 96% (50 mL) e tratados com uma solução 1,5 M de hidróxido de potássio em etanol (8 mL, 12 mmol) à temperatura ambiente, durante a noite. O precipitado foi coletado por filtração para render o  
 5 composto intitulado (1,54 g, 89% de rendimento) como um sólido branco.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\beta$  ppm 2,22 (s, 3 H) 2,42-2,48 (m, 4 H) 2,72 (t,  $J=7,74$  Hz, 2 H) 2,93 (t,  $J=7,62$  Hz, 2 H) 3,12 - 3,17 (m, 4 H) 3,57 - 3,63 (m, 2 H) 4,53 - 4,59 (m, 3  
 10 H) 6,76 (dd,  $J=9,15, 3,05$  Hz, 1 H) 7,20 (dd,  $J=9,02, 1,34$  Hz, 1H) 7,32 (d,  $J=2,93$  Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,65 (s, 1 H).

### Exemplo 38

15 **1-(2-hidroxi-etil)-8-[5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluormetoxi-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A51B5C1Z)**



A suspensão de potássio 1-(2-hidroxi-etil)-8-[5-(4-  
 20 metil-piperazina-1-il)-2-trifluormetoxi-fenilamino]-4,5-dihidro-1 H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato (1,54 g, 2,69 mmol) em anidro DMA (40 mL) foi tratada com cloridrato de N-etil-N',N'-isopropilcarbodiimida (EDCI)



(1,03 g, 5,38 mmol) e com amônia 1H-1,2,3-benzotriazol-1-ate (0,819 g, 5,38 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A reação foi diluída com água e o precipitado resultante foi coletado por  
 5 filtração para render o composto intitulado (1,32 g, 88% de rendimento).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,24 ppm (s, 3 H) 2,46 (br. s., 4 H) 2,80 (t, *J*=7,62 Hz, 2 H) 2,98 (t, *J*=7,62 Hz, 2 H) 3,15 (br. s., 4H) 3,64 (q, *J*= 5,49 Hz, 2H) 4,59 (t, *J*=5,79  
 10 Hz, 1H) 4,63 (t, *J*=5,37 Hz, 2H) 6,79 (dd, *J*=8,96, 2,99 Hz, 1H) 7,19 - 7,24 (m, 1H) 7,24 (br. s., 1H) 7,25 (d, *J*=2,93 Hz, 1H) 7,43 (s, 1H) 8,34 (s, 1H) 8,85 (s, 1H).

### Exemplo 39

**8-[5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluormetoxi-  
 15 fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A51B8C1Z)**



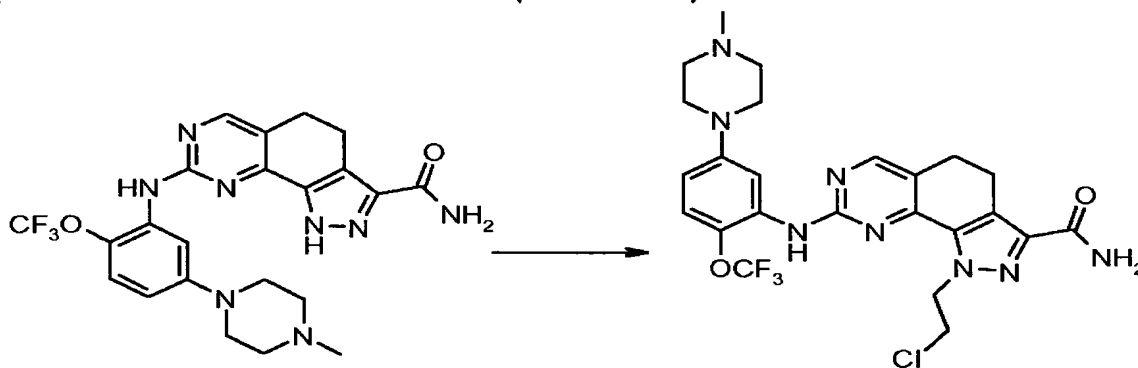
Tris (dibenzilideneacetona) dipaladio, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>,  
 20 (2,3 g, 2,5 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)-bifenil (950 mg, 2,4 mmol), 8-[5-bromo-2-trifluormetoxi-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (14,8 g, 31,54 mmol) em THF

(160 mL) foram colocadas em um frasco de fundo redondo lavada com argônio. O frasco foi evacuado e preenchido com argônio. A solução Lin (TMS)<sub>2</sub> (1M em THF, 630 mL) e N-metilpiperazina (69 mL, 50,64 mmol) foram adicionadas e a  
 5 mistura de reação refluxida por 1 h. A mistura da reação foi, então, resfriada à temperatura ambiente e filtrada através de um bloco de celite. A fase orgânica foi concentrada. O sólido bruto foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (eluente: DCM/MeOH 95/5)  
 10 para render 9,2 g (60% de rendimento) do composto.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,22 ppm (s, 3 H) 2,45 - 2,48 (m, 4 H) 2,84 (t, *J*=7,62 Hz, 2 H) 3,00 (t, *J*=7,50 Hz, 2 H) 3,16 - 3,20 (m, 4 H) 6,71 (br. s., 1 H) 7,19 (dd, *J*=9,02, 1,34 Hz, 1 H) 7,32 (br. s., 1 H) 7,49 (s br., 1H)  
 15 8,34 (br. s., 1 H) 8,36 (s, 1H).

#### Exemplo 40

**1-(2-cloro-etil)-8-[5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluormetoxi-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A51B9C1Z)**



A suspensão de 8-[5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluormetoxi-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (488 mg, 1,0 mmol) e  $\text{CS}_2\text{CO}_3$  (490 mg, 1,5 mmol) foi suspensa em DMF (1 mL) e tratada com 1-bromo-2-cloro-etano (0,1 mL, 1,2 mmol), à temperatura ambiente. Após 2 h a mistura de reação foi derramada na água e filtrada, lavada com água e seca para render o composto intitulado (529 mg, 96% de rendimento) como um sólido branco.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 2,22 (s, 3 H) 2,42-2,48 (m, 4 H) 2,81 (t,  $J=7,68$  Hz, 2 H) 2,99 (t,  $J=7,80$  Hz, 2 H) 3,12-3,18 (m, 4 H) 3,84 (t,  $J=5,91$  Hz, 2 H) 4,87 (t,  $J=5,91$  Hz, 2 H) 6,81 (dd,  $J=9,08, 2,99$  Hz, 1 H) 7,19 (d,  $J=2,93$  Hz, 1 H) 7,21 - 7,26 (m, 1 H) 7,29 - 7,33 (m, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,92 (s, 1 H).

Ao trabalhar de acordo com o mesmo procedimento os seguintes compostos foram preparados:

**Tabela XX**

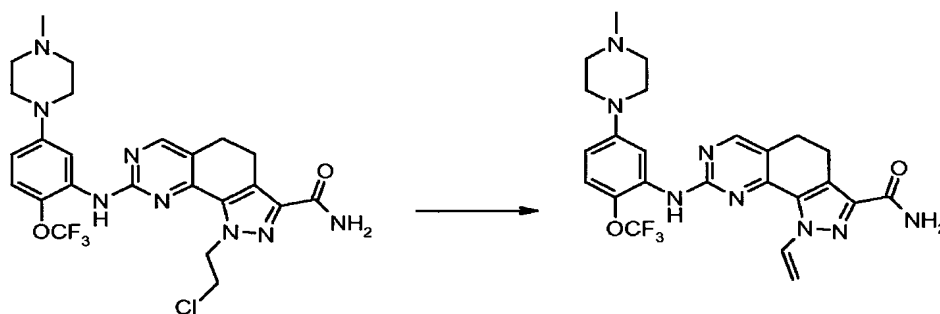
Código	Dados NMR
A51B14C1Z	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ ppm 1,65 - 1,74 (m, 2 H) 1,92 (t, $J=6,95$ Hz, 2 H) 1,99 (s, 6 H) 2,22 (s, 3 H) 2,42 - 2,46 (m, 4 H) 2,77 - 2,84 (m, 2 H) 2,94 - 3,01 (m, 2 H) 3,12 - 3,18 (m, 4 H) 4,54 (t, $J=7,26$ Hz, 2 H) 6,80 (dd, $J=9,08, 2,99$ Hz, 1H) 7,20 - 7,23 (m, 2 H) 7,24 (br. S., 1 H) 7,40 (s, 1H) 8,36 (s, 1

	H) 8,85 (s, 1 H)
A51B15C1Z	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,23 (s, 3 H) 2,43 - 2,47 (m, 4 H) 2,77 - 2,83 (m, 2 H) 2,95 - 3,01 (m, 2 H) 3,06 (s, 3 H) 3,13 - 3,17 (m, 4 H) 3,54 (t, <i>J</i> =5,43 Hz, 2 H) 6,81 (dd, <i>J</i> =9,02, 2,93 Hz, 1H) 7,20 (d, <i>J</i> =3,29 Hz, 1 H) 7,23 (d, <i>J</i> =1,10 Hz, 1 H) 7,26 (br. s., 1 H) 7,40 (s, 1H) 8,35 (s, 1 H) 8,91 (s, 1 H)
A49B11C1Z	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,78 - 2,85 (m, 2 H) 2,96 - 3,03 (m, 2 H) 3,67 (s, 3 H) 5,80 (s, 2 H) 6,70 - 6,75 (m, 2 H) 6,99 - 7,06 (m, 2 H) 7,30 (s, 1 H) 7,360 (s, 2H ) 7,48 (s, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 9,33 (s, 1 H)
A45B5C1Z	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,79 (m, 2 H) 2,98 (m, 2 H) 3,64 (m, 1 H) 3,80 (m, 1 H) 4,74 (m, 1 H) 4,90 (m, 1 H) 7,22 (m, 1 H) 7,25 (bs, 1 H) 7,39 (m, 2 H) 7,42 (bS, 1 H) 7,87 (m, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 9,03 (s, 1 H)
A51B5C1Z	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,24 (s, 3 H) 2,46 (br. s., 4 H) 2,80 (t, <i>J</i> =7,62 Hz, 2 H) 2,98 (t, <i>J</i> =7,62 Hz, 2 H) 3,15 (br. s., 4 H) 3,64 (q, <i>J</i> =5,49 Hz, 2 H) 4,59 (t, <i>J</i> =5,79 Hz, 1 H) 4,63 (t, <i>J</i> =5,37 Hz, 2 H) 6,79 (dd, <i>J</i> =8,96, 2,99 Hz, 1H) 7,19 - 7,24 (m, 1 H) 7,24 (br. s., 1 H) 7,25 (d, <i>J</i> =2,93 Hz, 1 H) 7,43 (s, 1H) 8,34 (s, 1 H) 8,85 (s, 1 H)

**Exemplo 41**

**8-[5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluormetoxi-fenilamino]-1-vinil-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A51B10C1Z)**

5

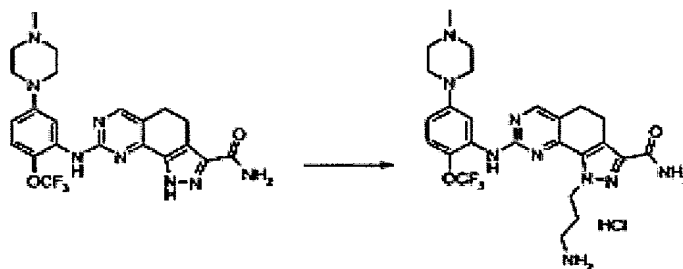


Uma mistura de 1-(2-cloro-etil)-8-[5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluormetoxi-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h] quinazolina-3-carboxamida (350 mg, 0,63 mmol) e dBu (3,5 mL) foi aquecida a 80°C por 1 h. Após o resfriamento a mistura de reação foi colocada na água e filtrada. O sólido bruto foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (eluente: DCM / MeOH 95/5) para render 234 mg (71% de rendimento) do composto.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,22 ppm (s, 3 H) 2,39 - 2,47 (m, 4 H) 2,83 (t, *J*=7,80 Hz, 2 H) 3,01 (t, *J*=7,74 Hz, 2 H) 3,12-3,20 (m, 4 H) 4,90 (d, *J*=8,7 Hz, 1 H) 5,89 (d, *J*=15,4 Hz, 1 H) 6,81 (dd, *J*=9,15, 2,93 Hz, 1 H) 7,18-7,32 (m, 2 H) 7,43 (s, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 8,33 (dd, *J*= 15,4, 8,7 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 9,05 (s, 1 H).

**Exemplo 42**

**Sal hidrocloridrato 1-(3-Amino-propil)-8-[5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluormetoxi-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h] quinazolina-3-carboxamida, (A51B13C1Z)**



5

A suspensão de 8-[5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluormetoxi-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h] quinazolina-3-carboxamida (100 mg, 0,2 mmol) e  $\text{CS}_2\text{CO}_3$  (97,5 mg, 0,3 mmol) foi suspensa em DMF (0,5 mL) e tratada com (3-bromo-propil)-estér terc-butyl do ácido carbâmico (71 mg, 0,3 mmol), à temperatura ambiente. Após 2 h, a mistura de reação foi colocada em água e filtrada, lavada com água e seca. O resíduo foi suspenso em dioxano (1 mL) e tratadas com HCl 4N em dioxano (0,1 mL) por 1 h. O precipitado foi filtrado e seco para render o composto intitulado (52 mg, 45% de rendimento) como um sólido branco.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,89 - 2,01 (m, 2 H) 2,63 - 2,72 (m, 2 H) 2,79 - 2,86 (m, 2 H) 2,84 (d,  $J=4,63$  Hz, 3H) 2,96 - 3,04 (m, 2H) 3,07 - 3,24 (m, 4H) 3,38 - 3,42 (m, 2H) 3,84 (d,  $J=1,83$  Hz I, 2 H) 4,71 (t,  $J= 6,46$  Hz, 2 H) 6,89 (dd,  $J=9,21, 2,99$  Hz, 1 H) 7,30 (dd,  $J=8,96, 1,16$  Hz, 1H) 7,33 - 7,37 (m, 2H) 7,46 (br. s., 1H) 7,92 (br. s.,

20

3H) 8,38 (s, 1H) 9,09 (s, 1H).

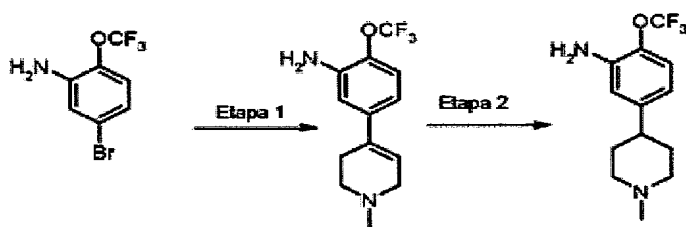
Ao trabalhar de acordo com o mesmo procedimento foi elaborado o seguinte composto:

**Sal hidrocloreto 1-(3-amino-etil)-8-[5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluormetoxi-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida, (A51B12C1Z)**

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,80 - 2,84 (m, 2 H) 2,86 (d,  $J=4,76$  Hz, 3 H) 2,97 - 3,03 (m, 2 H) 3,06 - 3,28 (m, 4 H) 3,81 (d,  $J=0,61$  Hz, 2 H) 4,90 - 4,96 (m, 2 H) 6,87 (dd,  $J=9,08, 2,99$  Hz, 2 H) 7,28-7,33 (m, 2 H) 7,38 (br. s., 2 H) 7,41 (d,  $J=2,68$  Hz, 1 H) 7,75 (br. s., 1 H) 8,19 (br. s., 3 H) 8,38 (s, 1 H) 9,17 (s, 1 H).

### Exemplo 43

**5-(1-metil-piperidina-4-il)-2-trifluormetoxi-fenilamina**



**Etapa 1. 5-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-trifluormetoxi-fenilamina**

5-Bromo-2-trifluormetoxi-fenilamina (0,43 g, 1,68 mmol), carbonato de césio (1,65 g, 5,06 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino) ferrocenepaladio (ii) dicloreto, complexo

com diclorometano (1:1) (0,08g, 0,1 mmol) em DMF seco (20 mL) foram colocados em um frasco de fundo redondo lavado com argônio. O frasco foi evacuado e preenchido com argônio. Uma solução de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidro-piridina (0,45 g, 2,01 mmol) em DMF seco (10 mL) foram adicionados à suspensão e à mistura de reação aquecida a 80°C por 3 horas. A mistura de reação foi então resfriada à temperatura ambiente, diluída em água (100 mL) e extraída com DCM (2 x 50 mL) e as fases orgânicas foram extraídas com a solução 1N HCl (50 mL). A fase aquosa foi basificada pela adição de bicarbonato de sódio e extraída com EtOAc (2 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, o solvente removido sob pressão reduzida, e o sólido bruto purificado por cromatografia flash em sílica gel (eluente: DCM / MeOH 90/10) para render o intermediário como um sólido marrom claro (0,3 g, 65% de rendimento).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,29 ppm (s, 3 H) 2,38-2,44 (m, 2 H) 2,58 (t, *J*=5,55 Hz, 2 H) 3,02 (d, *J*=2,32 Hz, 2 H) 5,29 (s, 2 H) 6,03 (t, *J*= 3,48 Hz, 1 H) 6,64 (dd, *J*=8,54, 2,19 Hz, 1 H) 6,86 (d, *J*=2,32 Hz, 1 H) 7,03 (dd, *J*=8,54, 1,34 Hz, 1 H).

**Etapa 2. 5-(1-metil-piperidina-4-il)-2-trifluormetoxi-fenilamina**

Uma suspensão de 5-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-



piridin-4-il)-2-trifluormetoxi-fenilamina (0,3 g, 1,10 mmol), 10% Pd/C catalisador (100 mg) em EtOH (20 mL) foi hidrogenada por 6 horas a 40 psi em um aparelho Parr. A mistura foi filtrada em um bloco de celite, o solvente  
 5 removido sob vácuo e o resíduo bruto foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (eluente: DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 95/05/005) para render o composto intitulado como um sólido castanho claro (0,17 g, 56% de rendimento).

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,56 ppm (qd, *J*= 12,32, 10 3,54 Hz, 2 H) 1,68 (d, *J*= 1,80 Hz I, 2 H) 1,93 (t, *J*=1,20 Hz I, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 2,30 (tt, *J*=12,00, 3,66 Hz, 1 H) 2,84 (d, *J*= 1,34 Hz I, 2 H) 5,22 (s, 2 H) 6,43 (dd, *J*=8,41 , 2,07 Hz, 1 H) 6,67 (d, *J*=2,19 Hz, 1 H) 6,98 (dq, *J*=8,37, 1,50 Hz, 1 H).

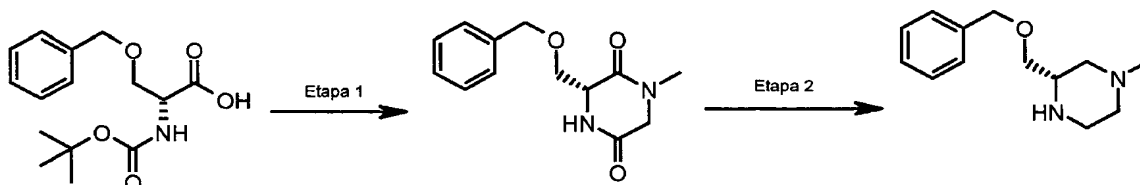
15

**Exemplo 44**

**5-((R)-2-Benziloximetil-4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluormetoxi-fenilamina**

**Etapa 1. (R)-3-Benziloximetil-1-metil-piperazina-2,5-diona**

20



Para uma solução de cloridrato de sarcosina metiléster (2,8 g, 18,6 mmol) em DMF seco (43 mL), DIPEA (3

ml, 16,9 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 20 min. Então THF (160 mL), EDDQ cloridrato (3,2 g, 16,9 mmol) e a BOC-D-serina (5,0 g, 16,9 mmol) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada à mesma temperatura durante 2 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em AcOEt. A solução foi lavada com água, em 1N HCl e solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> a fase orgânica foi seco sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. A concentração da solução deu 5 g (75% de rendimento), de um óleo incolor que foi diluído em DCM (325 mL). TFA (325 mL) foi adicionado e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em MeOH (400 mL). TEA (21,5 mL, 149 mmol) foi adicionado e a solução foi refluxada sob atmosfera N<sub>2</sub> por 2 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em DCM. A solução foi lavada duas vezes com água e a fase orgânica foi seca sobre anidro Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o material bruto foi diluído com Et<sub>2</sub>O e decantado para render o composto final (1,93 g, 63% de rendimento) como um sólido branco.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,83 ppm (s, 3 H) 3,56 (dd, *J*=9,63, 2,80 Hz, 1H) 3,77 - 3,83 (m, 2 H) 3,87 - 3,92 (m, 1H) 3,95 (q, *J*=2,68 Hz, 1H) 4,45 - 4,53 (m, 2 H) 7,25 - 7,31 (m, 3 H) 7,33 - 7,38 (m, 2 H) 8,23 (br. s., 1H).

Ao trabalhar de acordo com o mesmo procedimento, mas utilizando BOC-L-serina os seguintes compostos foram preparados:

(S)-3-Benziloximetil-1-metil-piperazina-2,5-diona.

5 **Etapa 2. (S)-3-Benziloximetil-1-metil-piperazina**

Para uma solução de (R)-3-Benziloximetil-1-metil-piperazina-2,5-diona (1,93 g, 7,78 mmol) em THF (30 mL), LiAlH<sub>4</sub> 1M em THF (15 mL, 15,5 mmol) foi adicionado em gotas durante 30 minutos e a solução foi refluxada sob atmosfera N<sub>2</sub> durante 3 h. A reação foi resfriada a 0°C e diluída com água (100 mL). Em seguida, 4 ml de uma solução aquosa de NaOH 15% solução foi adicionada. Após 1 h 100 mL de água foram adicionados e a reação agitada durante a noite. O precipitado branco foi filtrado e lavado com DCM. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com Et<sub>2</sub>O e decantado. O bruto foi purificado por cromatografia flash (DCM/MeOH/7N NH<sub>3</sub> em metanol, 90:9:1) para render o composto desejado (1,43 g, 83,5% de rendimento), como óleo amarelo.

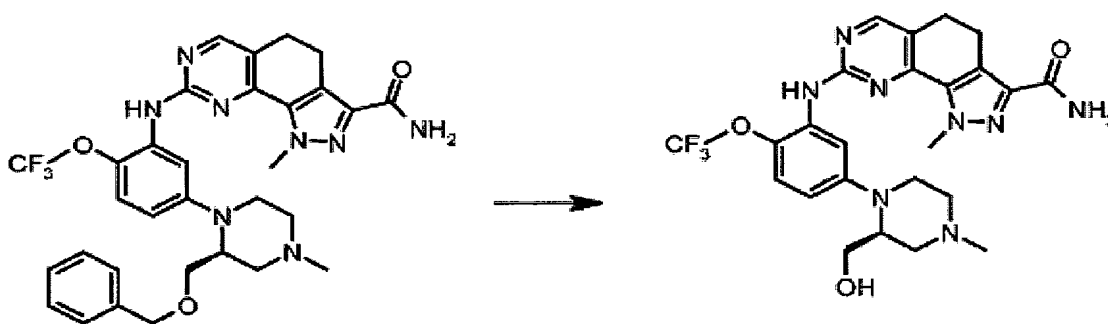
20 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,61 ppm (t, J= 10,12 Hz, 1 H) 1,85 (td, J= 10,82, 3,23 Hz, 1 H) 2,13 (s, 3 H) 2,57-2,67 (m, 4 H) 2,83 - 2,89 (m, 1 H) 3,29 - 3,34 (m, 2 H) 4,47 (s, 2 H) 7,23 - 7,40 (m, 5 H).

Ao trabalhar de acordo com o mesmo procedimento, o seguinte composto foi preparado:

(R)-3-Benziloximetil-1-metil-piperazina.

**Exemplo 45**

8-[5-((S)-2-hidroximetil-4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluormetoxi-fenilamino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol  
5 [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida (A117B1C1Z)



Para uma solução de 8-[5-((S)-2-benziloximetil-4-  
metil-piperazina-1-il)-2-trifluormetoxi-fenilamino]-1-  
10 metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-  
carboxamida (53 mg, 0,08 mmol) em DCM (1,7 mL), sob uma  
atmosfera de N<sub>2</sub>, a -78°C 1M BCl<sub>3</sub> em DCM (0,17 mL) foi  
adicionado em gotas. Sob a adição completa, a solução foi  
agitada por 30 min a 0°C e em temperatura ambiente durante  
15 a noite. Em seguida, 2 mL de MeOH foram adicionados. O  
solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi  
diluído com Et<sub>2</sub>O e decantado para dar o composto no  
rendimento desejado em termos quantitativos (46 mg), como  
um sólido castanho.

20 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,79 - 2,84 (m, 2 H)  
2,87 (s, 3 H) 2,95 - 3,02 (m, 2 H) 4,17 (s, 3 H) 6,82 (dd,

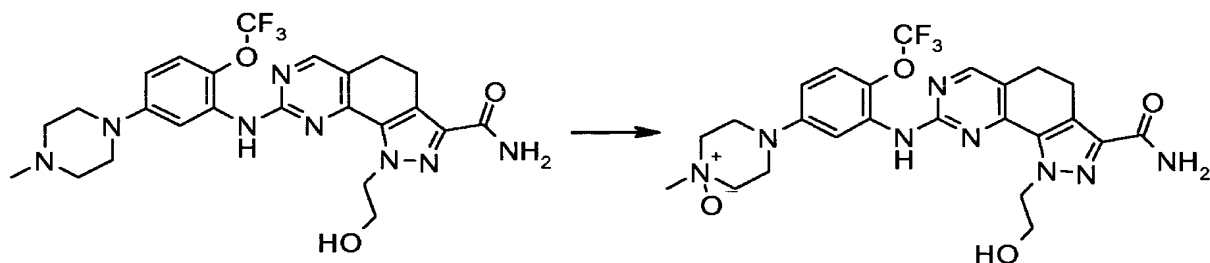
$J=9,15, 2,93$  Hz, 1 H) 7,25 - 7,29 (m, 1 H) 7,32 (d,  $J= 3,05$  Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 9,00 (s, 1 H).

Ao trabalhar de acordo com o mesmo procedimento foi elaborado o seguinte composto:

5            **8-[5-((R)-2-hidroximetil-4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluormetoxi-fenilamino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A115B1C1Z).**

**Exemplo 46**

10            **1-(2-hidroxi-etil)-8-[2-trifluormetoxi-5-(4-metil-4-oxi-piperazina-1-il)-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A102B5C1Z)**



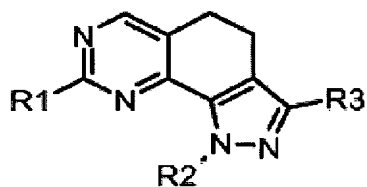
Para uma solução de 400 mg (0,751 mmol) de 1-(2-hidroxi-etil)-8-[5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluormetoxi-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h]quinazolina-3-carboxamida, 17,4 mg (1,1 mmol) de 3-ácido clorobenzenocarboperoxoico foram adicionados e a mistura foi agitada à temperatura ambiente. Após 45 minutos de uma solução aquosa  $\text{NaHCO}_3$  foi adicionada e a fase orgânica  
 20 removida. A solução aquosa foi filtrada através de um filtro de vidro sinterizado, os sólidos lavados com água (20 mL) e finalmente purificada por cromatografia flash

(eluente DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 80/20/02) para produzir 170 mg (41% de rendimento) do composto intitulado como um sólido castanho claro.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,79 ppm (t, *J*=7,68 Hz, 2 H)  
5 2,97 (t, *J*=7,68 Hz, 2 H) 3,34 (t, *J*=11,50 Hz, 2 H) 3,50 (s, 3  
H) 3,65 (t, *J*=5,42 Hz, 2 H) 3,69 (t, *J*=11,70 Hz, 2 H) 3,71 -  
3,75 (m, 2 H) 3,77 (t, *J*=10/30 Hz, 2 H) 4,63 (t, *J*=5,42 Hz, 2  
H) 6,88 (dd, *J*=9,08, 2,99 Hz, 1 H) 7,24 (br. s., 1 H) 7,28  
(dq, *J*=9,02, 1,10 Hz, 1 H) 7,36 (d, *J*=2,93 Hz, 1 H) 7,39  
10 (m, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,95 (s, 1 H).

## REIVINDICAÇÕES

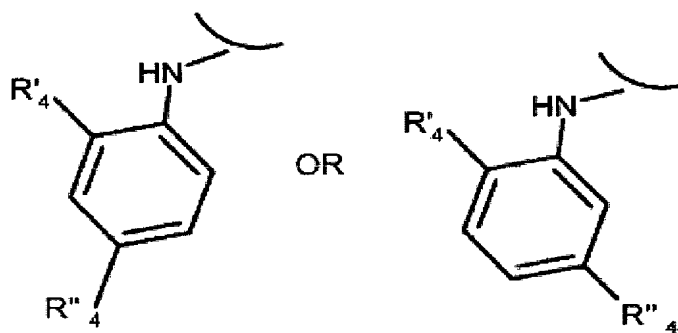
1. Composto da fórmula (I):



(I)

5 onde

R1 é um arilamino orto-substituídos de fórmula (I):



10 onde R'4 e R''4 são independentemente selecionados de um grupo que consiste de halogênio, nitro, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil polifluorinatado, alcóxi polifluorinatado, alquenil, alquinil, hidroxialquil, aril, arilalquil, heterocíclico, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxil, alcóxi, ariloxi, 15 heterocíclicoxi, metilenodioxil, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, cicloalqueniloxi, heterocíclicocarboniloxi, alquilidenoaminoxi, carboximetilcelulose, alcóxicarbonil, ariloxicarbonil, cicloalquiloxicarbonil, heterocíclicocarbonil, amino, ureído, alquilamino, dialquilamino, arilamino,

diarilamino, heterocíclicoamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterocíclicocarbonilamino, aminocarbonil, alquilaminocarbonil, dialquilaminocarbonil, arilaminocarbonil, heterocíclicoaminocarbonil, alcóxicarbonilamino, hidroxiaminocarbonil, alcoximino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterocíclicosulfonilamino, formil, alquilcarbonil, arilcarbonil, cicloalquilcarbonil, heterocíclicocarbonil, alquilsulfonil, arilsulfonil, aminossulfonil, alquilaminosulfonil, dialquilaminosulfonil, arilaminosulfonil, heterocíclicoaminosulfonil, ariltio, alquiltio, fosfonato e alquilsfosfonato;

R2 é hidrogênio ou um grupo opcionalmente substituído selecionado de alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> linear ou ramificado, alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> linear ou ramificado, alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> linear ou ramificado, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> e heterocíclico;

R3 é CO-OR' ou CO-NR'R'', em que R' e R'' são, cada um, independentemente, hidrogênio ou um grupo opcionalmente substituído selecionado a partir de alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> linear ou ramificado, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> e heterocíclico, ou R' e R'' tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, podem formar um grupo heterocíclico opcionalmente substituído contendo um heteroátomo adicional selecionado dentre N, O ou S, e isômeros, tautômeros, hidratos, solvatos, complexos, metabólitos, pró-drogas, veículo, N-óxidos e sais farmacologicamente aceitáveis destes.

2. Composto da fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, CARACTERIZADO pelo fato de que:



R3 é CO-OH ou CO-NR'-R" onde R' e R" são conforme definidos na reivindicação 1.

3. Composto da fórmula (I), de acordo com as reivindicações 1 ou 2, CARACTERIZADO pelo fato de que:

5 R2 é um alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> linear ou ramificado opcionalmente substituídos ou alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>.

4. Composto da fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, CARACTERIZADO pelo fato de que:

10 R3 é CO-NR'R", em que R' e R" são conforme definidos na reivindicação 1.

5. Composto ou um sal farmacologicamente aceitável deste, CARACTERIZADO por ser selecionado do grupo que consiste de:

15 8-[2-acetil-5-(4-metil-piperazina-1-il)-fenilamino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A39B1C1Z);

8-[2-acetil-5-(4-metil-piperazina-1-il)-fenilamino]-1-(2-flúor-etil)-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A39B2C1Z);

20 1-metil-8-[5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A51B1C1Z);

25 Etil 1-metil-8-[5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato (A51B1C2Z);

1-metil-8-[2-metoxi-5-(4-metil-piperazina-1-il)-fenilamino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h] quinazolina-3-

carboxamida (A85B1C1Z);

8-[5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]-1-(2-flúor-etil)-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A51B2C1Z);

5 1-metil-8-[4-(4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A48B1C1Z);

10 1-metil-8-(2-trifluorometoxi-5-piperazina-1-il-fenilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A97B1C1Z);

1-metil-8-[2-metil-5-(4-metil-piperazina-1-il)-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolme-3-carboxamida (A98B1C1Z);

15 1-metil-8-[5-(4-pirrolidin-1-il-piperidina-1-il)-2-trifluorometoxi fenilamino]-4,5-dihidro-1H-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A99B1C1Z);

1-metil-8-[5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico metilamida (A51B1C4Z);

20 1-metil-8-[5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-metoxi-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico metilamida (A85B1C4Z);

25 1-metil-8-[2-metil-5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A87B1C1Z);

1-metil-8-[2-metil-4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-

carboxamida (A86B1C1Z);

1-metil-8-{2-trifluorometoxi-5-[(1-metil-piperidina-4-carbonil)-amino]-fenilamino}-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A82B1C1Z);

5 Potássio 8-[5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato (A51B1C3Z);

1-etil-8-[5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-  
10 -carboxamida (A51B7C1Z);

1-metil-8-[5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-ácido carboxílico(2,2,2-trifluoroetil)-amida (A51B1C7Z);

1-(2-hidroxi-etil)-8-[5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-  
15 trifluorometoxi-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A51B5C1Z);

8-[5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]-1-vinil-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A51B10C1Z);

20 1-(2-cloro-etil)-8-[5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A51B9C1Z);

8-[5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-  
25 carboxamida (A51B8C1Z);

Potássio 1-(2-hidroxi-etil)-8-[5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-

pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato (A51B5C3Z);

L etil-(2-hidroxi-etil)-8-[5-(4-metil-piperazina-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato (A51B5C2Z);

5 1-metil-8-[5-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina-4-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A113B1C1Z);

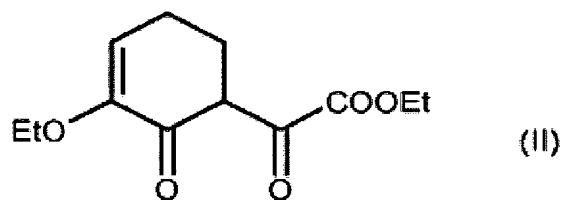
10 1-metil-8-[5-(1-metil-piperidina-4-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A114B1C1Z);

8-(5-Bromo-2-trifluorometoxi-fenilamino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A49B1C1Z), e

15 8-(5-Bromo-2-trifluorometoxi-fenilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (A49B8C1Z).

6. Processo para preparar um composto da fórmula (I), conforme definido na reivindicação 1, CARACTERIZADO por compreender as seguintes etapas:

etapa 1) reagir o composto da fórmula (II):



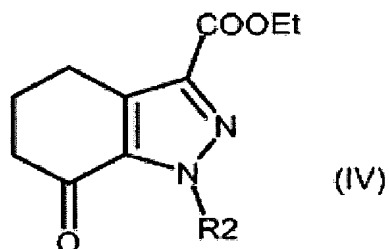
20

com um derivado de hidrazina da fórmula (III):



onde R2 é, tal como definido na reivindicação 1, na

presença de ácido acético para dar um composto da fórmula (IV):



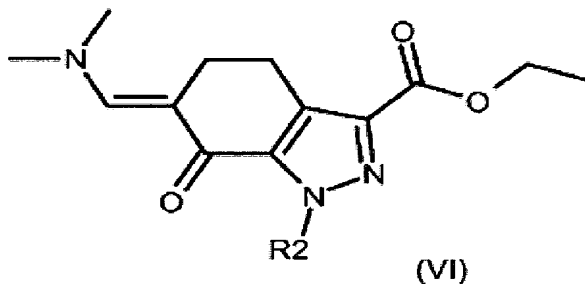
onde R2 é como acima definido;

5           opcionalmente alquilar um composto da fórmula (IV)  
onde R2 é hidrogênio com o compostos de fórmula (V):

#### R2-Y (V)

onde Y é um grupo de partida adequado, tal como mesil,  
10   tosil, halogênio, e R2 é como acima definido, mas não  
hidrogênio, para dar um composto da fórmula (IV) onde R2 é  
como acima definido, mas não hidrogênio;

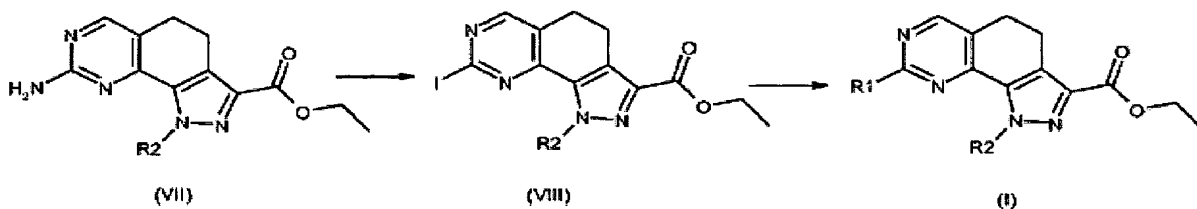
etapa 2) reagir o composto da fórmula (IV) com  
dimetilformamida-diterc-butilacetal ou dimetilformamida-  
15   diisopropilacetal para dar um composto da fórmula  
(VI):



onde R2 é como definido acima, e

etapa 3) reagir o composto da fórmula (VI), de acordo com qualquer uma das etapas alternativas (etapa 3a) ou (etapa 3b):

etapa 3a) com guanidina para dar um composto da fórmula (VII), onde R2 é, tal como acima definidos; converter o grupo amino do composto resultante da fórmula (VII) para iodo e, em seguida, reagir o resultante iodo-derivados da fórmula (VIII), com uma arilamina orto-substituídas de fórmula R1-H (IX), onde R1 é conforme definido na reivindicação 1 para dar o composto da fórmula (I)



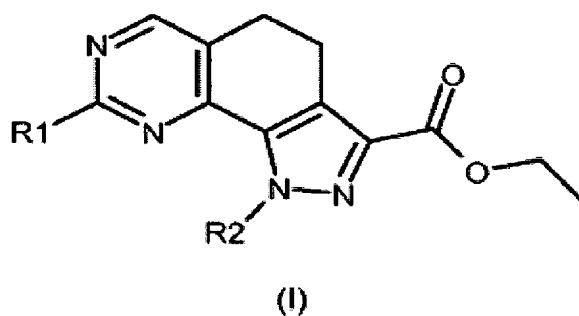
onde R1 e R2 são como acima definidos;

etapa 3b) com um derivado de guanidina de fórmula (X):

15



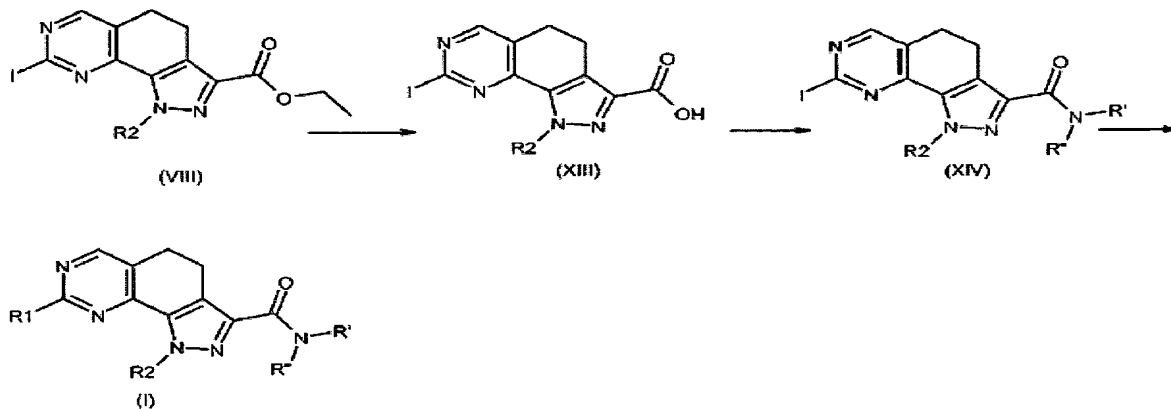
em que R1 é como acima definidos, para dar um composto da fórmula (I):



onde R1 e R2 são como definido acima, e  
 opcionalmente convertendo-p em outros derivados de fórmula  
 (I) e/ou em sais farmacologicamente aceitável deste.

7. Processo para preparar um composto da fórmula (I)  
 de acordo com a reivindicação 6, CARACTERIZADO pelo fato de  
 que o composto de fórmula (I) é preparado de acordo com o  
 processo que compreende:

etapa 4.) converter o grupo etoxicarbonil dos  
 compostos de fórmula (VIII), como definido na reivindicação  
 6, para um composto da fórmula (XIII) ou sal correspondente  
 através de hidrólise ácida ou básica, converter o composto  
 resultante da fórmula (XIII) ou o sal correspondente nos  
 compostos de fórmula (XIV) através da reação sob as  
 condições básicas e na presença de um agente de condensação  
 adequado, com uma amina de fórmula R'R''-NH (XI) onde R' e R''  
 são como definidos na reivindicação 1; reagir o composto da  
 fórmula (XIV), com uma arilamina orto-substituída da fórmula  
 R1-H (IX), onde R1 é conforme definido na reivindicação 1,  
 para obter um composto da fórmula (I):



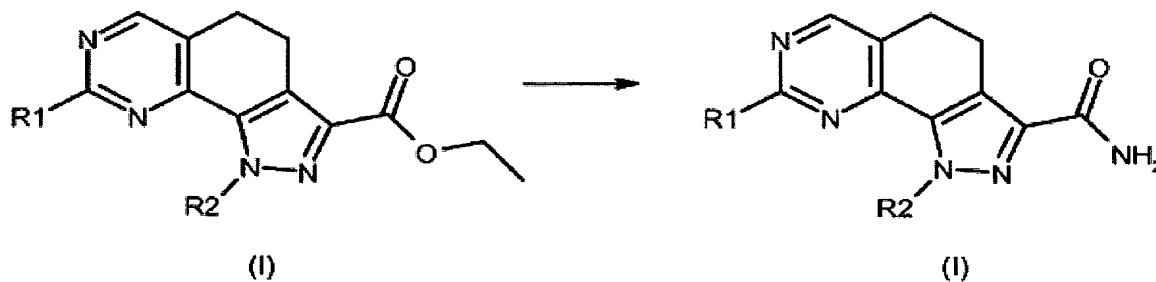
20

onde R1, R2, R' e R'' são como acima definidos e,

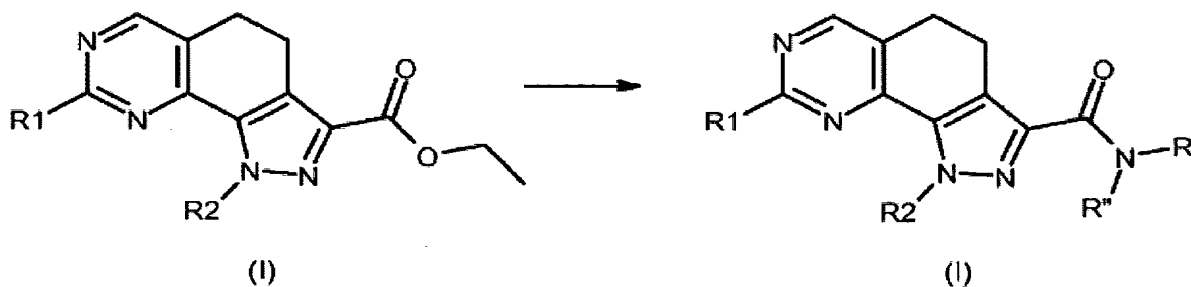
opcionalmente convertendo-o em outros derivados de fórmula (I) e/ou em sais farmacologicamente aceitáveis destes.

8. Processo para preparar um composto da fórmula (I) de acordo com as reivindicações 6 ou 7, CARACTERIZADO pelo fato de que a conversão opcional de um composto da fórmula (I) em outro composto da fórmula (I), é realizada por uma ou mais das seguintes reações:

a) converter um composto da fórmula (I) onde R<sub>3</sub> é etoxicarbonil em um composto da fórmula (I) onde R<sub>3</sub> é aminocarbonil pelo tratamento com hidróxido de amônio:

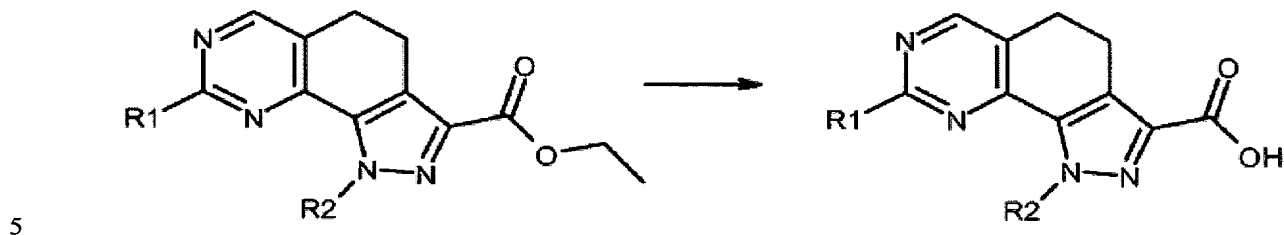


b) converter um composto da fórmula (I) onde R<sub>3</sub> é etoxicarbonil em um composto da fórmula (I) onde R<sub>3</sub> é um grupo de CO-NR'R'' pelo tratamento com uma amina da fórmula R'R''-NH (XI), onde R' e R'' são como definidos na reivindicação 1:



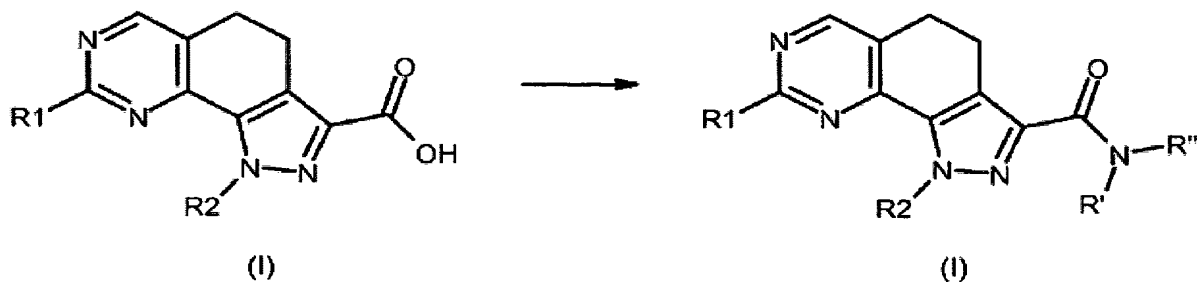


c) converter um composto da fórmula (I) onde R3 é etoxicarbonil em um composto da fórmula (I) onde R3 é um grupo CO-OH ou um sal correspondente através de hidrólise ácida ou básica:

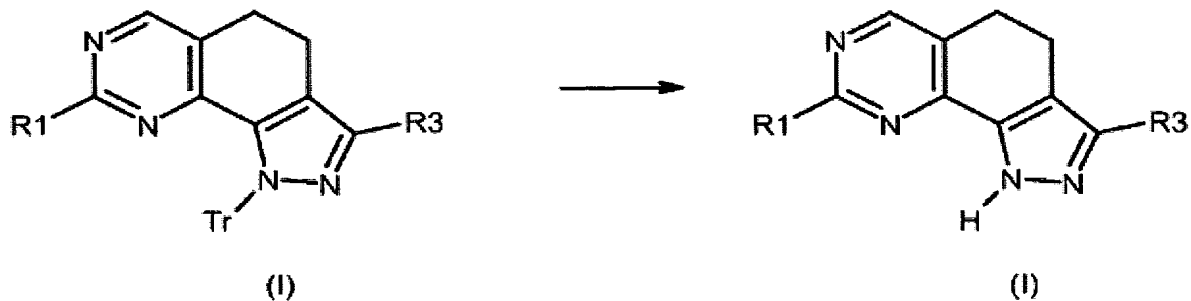


d) converter um composto da fórmula (I) onde R3 é CO-OH ou um sal correspondente em um composto da fórmula (I) onde R3 é um grupo CO-NR'R'', através da reação com uma amina da fórmula R'R''-NH (XI), sob condições básicas, e na presença de um agente de condensação adequado, onde R' e R'' são como acima definidos:

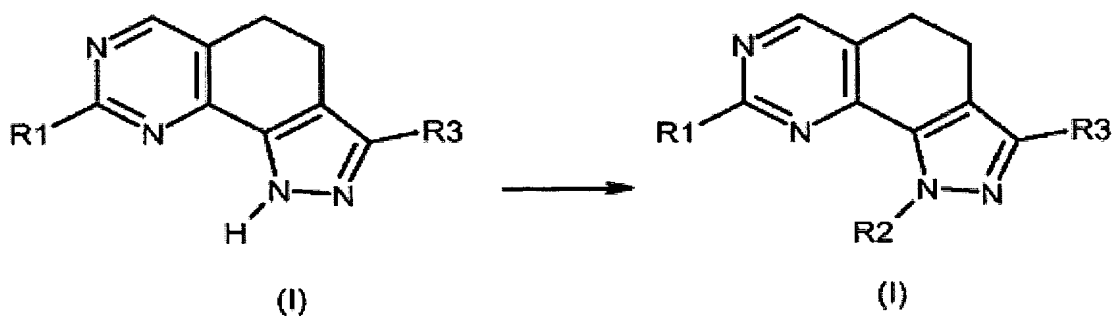
10



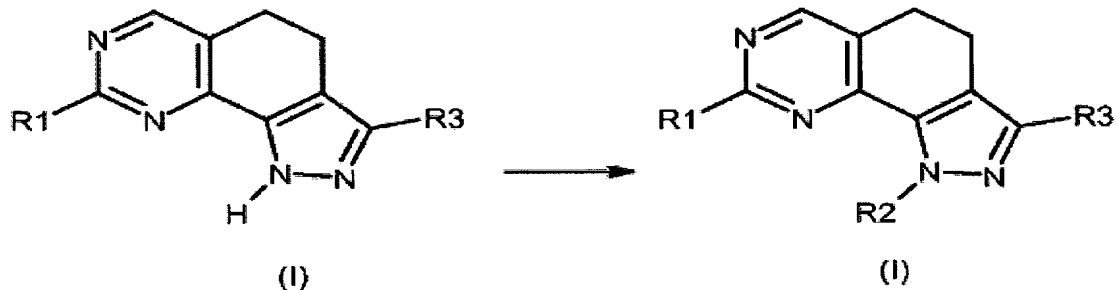
15 e) converter um composto da fórmula (I) onde R2 é tritil em um composto da fórmula (I) onde R2 é hidrogênio, sob condições ácidas:



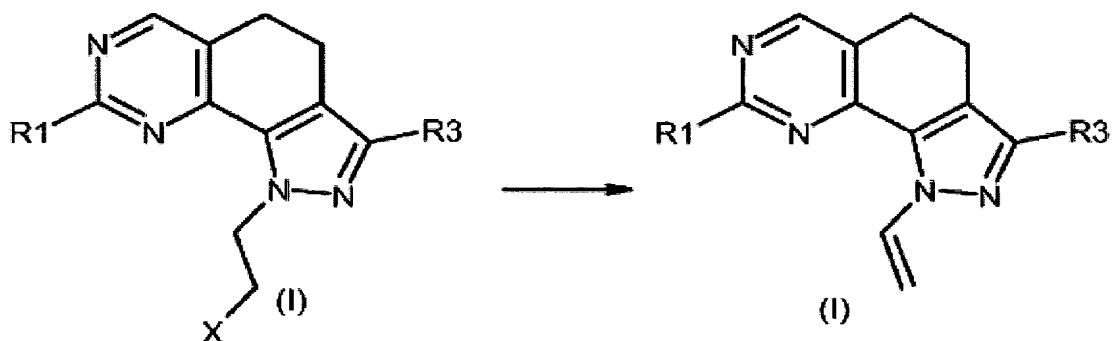
f) converter um composto da fórmula (I) onde R2 é hidrogênio em um composto da fórmula (I) onde R2 é tal como definido na reivindicação 1, mas não hidrogênio, através da  
 5 reação com um álcool de fórmula R2-OH (XII) onde R2 é como acima definido, mas não hidrogênio:



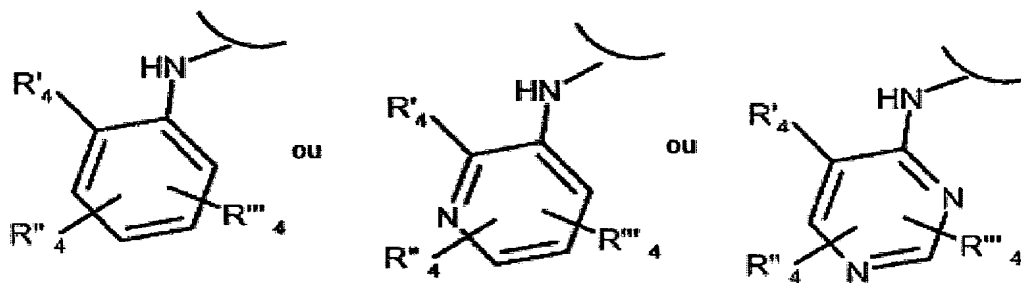
g) converter um composto da fórmula (I) onde R2 é  
 10 hidrogênio em um composto da fórmula (I) onde R2 é tal como definido na reivindicação 1, mas não hidrogênio, através da reação com um composto da fórmula R2-X (XV) onde R2 é como acima definido, mas não hidrogênio e X é halogênio:



h) converter um composto da fórmula (I) onde R2 é um haloetil em um composto da fórmula (I) onde R2 é vinil:

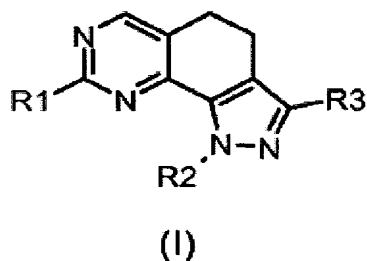


5 i) converter um composto da fórmula (I) em que R1 é um arilamino orto-substituído da fórmula:



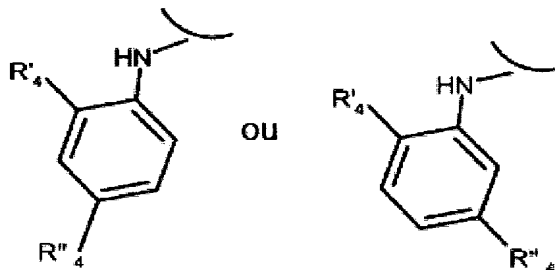
onde R'4, ou R''4 ou R'''4 é bromo, em um composto da fórmula (I) onde R'4, ou R''4 ou R'''4 é um grupo -NR'R'' pelo tratamento com uma amina da fórmula R'R''-NH (XI), onde R' e R'' são conforme definidos na reivindicação 1.

9. Biblioteca de dois ou mais compostos de fórmula (I):



CARACTERIZADA pelo fato de que:

R1 é uma arilamino orto-substituídos de fórmula:



onde R'4 e R''4 são independentemente selecionados de

5 um grupo que consiste de halogênio, nitro, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil polifluorinado, alcóxi polifluorinado, alquenil, alquinil, hidroxialquil, aril, arilalquil, heterocíclico, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxil, alcóxi, ariloxi, heterocíclicoxi, metilenodioxo, alquilcarboniloxi,

10 arilcarboniloxi, cicloalqueniloxi, heterocíclicocarboniloxi, alquilidenoaminoxi, carboximetilcelulose, alcóxicarbonil, ariloxicarbonil, cicloalquiloxicarbonil, heterocíclicoxicarbonil, amino, ureído, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterocíclicoamino, formilamino, alquilcarbo-

15 nilamino, arilcarbonilamino, heterocíclicocarbonilamino, aminocarbonil, alquilaminocarbonil, dialquilaminocarbonil, arilaminocarbonil, heterocíclicoaminocarbonil, alcóxicarbonilamino, hidroxiaminocarbonil, alcóximino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterocíclicosulfonilamino,

20 formil, alquilcarbonil, arilcarbonil, cicloalquilcarbonil, heterocíclicocarbonil, alquilsulfonil, arilsulfonil, aminossulfonil, alquilaminossulfonil, dialquilaminossulfonil, arilaminossulfonil, heterocíclicoaminossulfonil, ariltio,

alquiltio, fosfonato e alquilfosfonato;

R2 é hidrogênio ou um grupo opcionalmente substituído selecionado de alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> linear ou ramificado, alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> linear ou ramificado, alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> linear ou ramificado, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> e heterocíclico;

R3 é CO-OR' ou CO-NR'R'', em que R' e R'' são, cada um, independentemente, hidrogênio ou um grupo opcionalmente substituído selecionado a partir de alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> linear ou ramificado, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> e heterocíclico, ou R' e R'' tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, podem formar um grupo heterocíclico opcionalmente substituído contendo um heteroátomo adicional selecionado dentre N, O ou S, e isômeros, tautômeros, hidratos, solvatos, complexos, metabólitos, pró-drogas, veículo, N-óxidos e sais farmacologicamente aceitável destes.

10. Método para tratar uma doença causada e/ou associado por uma atividade desordenada da proteína quinase, CARACTERIZADO por compreender administrar a um mamífero na necessidade deste uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I), conforme definido na reivindicação 1.

11. Composição farmacêutica, CARACTERIZADA pelo fato de compreender uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável deste, conforme definido na reivindicação 1, e pelo menos um excipiente farmacologicamente aceitável, veículo e/ou diluente.

12. Produto ou um kit, CARACTERIZADO por compreender o

composto da fórmula (1) ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, tal como definido na reivindicação 1, ou composições farmacêuticas deste, tais como definidas na reivindicação 22 e um ou mais agentes quimioterápicos, como uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou seqüencial na terapia antineoplásica.

13. Composto da fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, conforme definido na reivindicação 1, CARATERIZADO pelo fato de ser útil como medicamento.

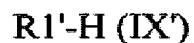
14. Composto da fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, conforme definido na reivindicação 1, CARATERIZADO pelo fato de ser útil em um método para o tratamento do câncer.

15. Uso de um composto da fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, conforme definido na reivindicação 1, CARATERIZADO pelo fato de ser útil na fabricação de um medicamento com atividade antineoplásica.

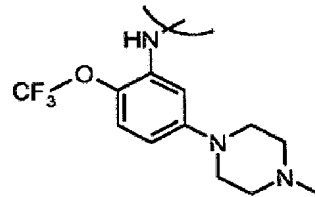
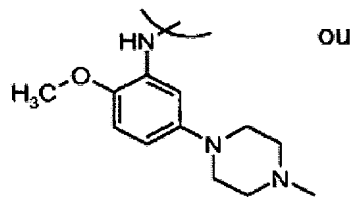
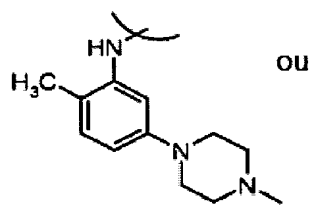
16. Intermediário de fórmula (X'):



ou de fórmula (IX')



onde R1 é



RESUMO

**DERIVADOS DE PIRAZOL-QUINAZOLINA SUBSTITUÍDOS,  
PROCESSO PARA SUA PREPARAÇÃO E SEU USO COMO INIBIDORES DA  
5 QUINASE**

A presente invenção se refere aos derivados de pirazol-quinazolina de fórmula (I), como definido no relatório descritivo e sais farmacêuticamente aceitáveis destes, processos para a sua preparação e composições farmacêuticas compreendendo-os conforme, além do processo para a sua preparação e as composições farmacêuticas que os compreendem. Os compostos da invenção podem ser úteis nas terapias para o tratamento de doenças associadas à atividade desordenada da proteína quinase, tal como o câncer.

15

