

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2004.04.27	(73) Titular(es): NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L. VIALE PASTEUR, 10 20014 NERVIANO (MILÃO) IT
(30) Prioridade(s): 2003.05.22 US 472661 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2006.03.22	
(45) Data e BPI da concessão: 2013.10.09 240/2013	(72) Inventor(es): PAOLO PEVARELLO IT ROBERTO D'ALESSIO IT MARIA GABRIELLA BRASCA IT GABRIELLA TRAQUANDI IT ANNA VULPETTI IT
	(74) Mandatário: MANUEL BASTOS MONIZ PEREIRA RUA DOS BACALHOEIROS, 4 1100-070 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE PIRAZOL-QUINAZOLINA, PROCESSO PARA SUA PREPARAÇÃO E SUA UTILIZAÇÃO COMO INIBIDORES DE CINASE**

(57) Resumo:
DERIVADOS PIRAZOLO-QUINAZOLINA DE FÓRMULA (IA) OU (IB) COMO DEFINIDO NA ESPECIFICAÇÃO, E SEUS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS, PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM SÃO REVELADOS OS COMPOSTOS DA INVENÇÃO PODEM SER ÚTEIS, EM TERAPIA, NO TRATAMENTO DE DOENÇAS ASSOCIADAS COM UMA ACTIVIDADE DE PROTEÍNA-QUINASE DESREGULADO, TAL COMO CANCRO.

RESUMO

DERIVADOS DE PIRAZOL-QUINAZOLINA, PROCESSO PARA SUA PREPARAÇÃO E SUA UTILIZAÇÃO COMO INIBIDORES DE CINASE

Derivados pirazolo-quinazolina de fórmula (Ia) ou (Ib) como definido na especificação, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, processo para a sua preparação e composições farmacêuticas que os contêm são revelados os compostos da invenção podem ser úteis, em terapia, no tratamento de doenças associadas com uma actividade de proteína-quinase desregulado, tal como cancro.

DESCRIÇÃO

DERIVADOS DE PIRAZOL-QUINAZOLINA, PROCESSO PARA SUA PREPARAÇÃO E SUA UTILIZAÇÃO COMO INIBIDORES DE CINASE

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a derivados de pirazol-quinazolina, a um processo para sua preparação, a composições farmacêuticas compreendendo os mesmos, e ao seu uso como agentes terapêuticos, particularmente no tratamento de cancro e distúrbios de proliferação celular.

Discussão dos Antecedentes

Vários fármacos citotóxicos como, por exemplo, fluorouracilo (5-FU), doxorubicina e camptotecinas, danificam o DNA ou afectam as vias metabólicas celulares e causam assim, em muitos casos, um bloqueio indirecto do ciclo celular. Deste modo, ao produzir um dano irreversível tanto a células normais como a células tumorais, estes agentes resultam numa toxicidade e efeitos secundários significativos.

Neste aspecto, os compostos capazes de funcionar como agentes anti-tumorais altamente específicos que conduzem selectivamente à paragem de divisão e apoptose das células tumorais, com eficácia comparável mas reduzida toxicidade do que os fármacos actualmente disponíveis, são desejáveis.

Sabe-se bem que a progressão através do ciclo celular é governada por uma série de controlos de pontos de verificação, de outra forma referidos como pontos de restrição, que são regulados por uma família de enzimas conhecida com as cinases dependentes de ciclina (cdk). Por sua vez, as próprias cdks são reguladas em muitos níveis como, por exemplo, ligação a ciclinas.

A activação e a inactivação coordenada de diferentes complexos ciclina/cdk é necessária para uma progressão normal através do ciclo celular. Ambas as transições críticas G1-S e G2-M são controladas pela activação de diferentes actividades de ciclina/cdk. Em G1, pensa-se que tanto a ciclina D/cdk4 como a é ciclina E/cdk2 medeiam o início da fase S. A progressão através de fase S requer a actividade de ciclina A/cdk2 enquanto a activação de ciclina A/cdc2 (cdkI) e a ciclina B/cdc2 são necessárias para o início de mitose. Para uma referência geral a ciclinas e cinases dependentes de ciclina ver, por exemplo, Kevin R. Webster et al, em *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 1998, Vol. 7 (6), 865-887. Os controlos de pontos de verificação são defeituosos em células tumorais devido em parte, à desregulação da actividade de cdk. Por exemplo, a expressão alterada de ciclina E e cdks foi observada em células tumorais, e a verificou-se que a deleção do gene KIP p27 inibidor de cdk em ratinhos resultava numa maior incidência de cancro.

Evidências crescentes sustentam a ideia de que cdks são enzimas que limitadoras a velocidade de progressão do ciclo

celular e, como tal, representam alvos moleculares para intervenção terapêutica. Particularmente, a inibição directa de actividade de cinase cdk/ciclina deve auxiliar na limitação da proliferação não regulada de uma célula tumoral.

Outras proteínas cinases bem conhecidas na técnica como estando implicadas no crescimento de células de cancro são as Aurora cinases, particularmente Aurora-2.

Verificou-se que a Aurora-2 estava sobre-expressa em vários tipos diferentes de tumores. O seu *locus* de gene mapeia em 20q13, uma região cromossómica com frequência amplificada em muitos cancros, incluindo da mama [Cancer Res. 1999, 59 (9) 2041-4] e do cólon.

A amplificação de 20q13 está correlacionada com um fraco prognóstico em pacientes com cancro de mama sem invasão ganglionar e um aumento da expressão de Aurora-2 é indicativo de um fraco prognóstico e diminuído tempo de sobrevivência em pacientes com cancro de bexiga [J. Natl. Cancer Inst, 2002, 94 (17) 1320-9]. Para uma referência geral ao papel de Aurora 2 na função de centrosoma anormal em cancro, ver também Molecular Cancer Therapeutics, 2003, 2, 589-595.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

É um objecto da invenção proporcionar compostos que são úteis no tratamento de distúrbios da proliferação celular

causados por e/ou associados com uma alteração da actividade de proteína cinase, por exemplo, da actividade inibidora de Aurora 2 e actividade de cinase dependente de ciclo celular. É outro objecto proporcionar compostos que têm actividade inibidora de proteína cinase.

Os presentes inventores descobriram agora que algumas pirazol-quinazolininas são dotadas de actividade inibidora de proteína cinase e são, assim, úteis na terapia como agentes anti-tumorais e não apresentam, tanto em termos de toxicidade como de efeitos secundários, os inconvenientes acima mencionados com os fármacos anti-tumorais actualmente disponíveis.

Mais especificamente, as pirazol-quinazolininas da invenção são úteis no tratamento de vários cancros incluindo, mas não limitados a: carcinoma tal como cancro de bexiga, da mama, do cólon, do rim, do fígado, do pulmão, incluindo cancro do pulmão de células pequenas, do esófago, da vesícula biliar, ovários, do pâncreas, do estômago, da cérvix, da tiróide, da próstata e da pele, incluindo carcinoma de células escamosas, tumores hematopoiéticos de linhagem linfóide incluindo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin, linfoma de células cabeludas, e linfoma de Burkett, tumores hematopoiéticos de linhagem mielóide, incluindo leucemias mielóides agudas e crónicas, síndrome mielodisplásica, e leucemia promielocítica, tumores de origem mesenquimal, incluindo fibrossarcoma e

rabdomiossarcoma, tumores do sistema nervoso central e periférico, incluindo neuroblastoma astrocitoma, glioma e schwannomas, outros tumores, incluindo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteossarcoma, xeroderma pigmentosa, queratoxantoma, cancro folicular da tiróide, e sarcoma de Kaposi.

Devido ao papel chave de cinases de ciclo celular como Aurora ou cdk5 na regulação de proliferação celular, estes derivados de pirazol-quinazolina são também úteis no tratamento de vários distúrbios da proliferação celular como, por exemplo, hiperplasia benigna de próstata, adenomatose familiar, polipose, neurofibromatose, psoríase, proliferação de células lisas vasculares associada à aterosclerose, fibrose pulmonar, artrite, glomerulonefrite e restenose e estenose pós-cirúrgica.

Os compostos da invenção podem ser úteis no tratamento de doença de Alzheimer, como sugerido pelo fato de que cdk5 está envolvido na fosforilação de proteína tau (J. Biochem. 117, 741-749, 1995).

Os compostos desta invenção, na qualidade de moduladores de apoptose, também podem ser úteis no tratamento de cancro, infecções virais, para a prevenção do desenvolvimento da SIDA em indivíduos infectados com VIH, doenças auto-imunes e distúrbios neurodegenerativos.

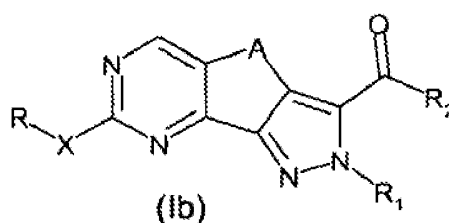
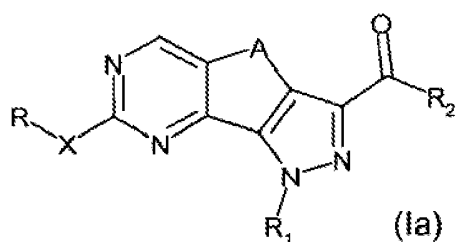
Os compostos desta invenção podem ser úteis na inibição de angiogénese de tumor e de metástase, assim como no

tratamento de rejeição de transplante de órgãos e da doença de hospedeiro versus enxerto.

Os compostos da invenção também podem actuar como inibidor de outras proteínas cinases, por exemplo, proteína cinase C em isoformas diferentes, Met, PAK-4, PAK-5, ZC-1, STLK-2, DDR-2, Bub-1, PLK, Chk1, Chk2, HER2, raf1, MEK1, MAPK, EGF-R, PDGF-R, FGF-R, IGF-R, PI3K, cinase Weel, Src, Abl, Akt, MAPK, ILK, MK-2, IKK-2, Cdc7, Nek, e assim ser eficazes no tratamento de doenças associadas com outras proteína cinases.

Os compostos da invenção também são úteis no tratamento e na prevenção de alopecia induzida por radioterapia ou induzida por quimioterapia.

Consequentemente, numa primeira realização, a presente invenção proporciona uma utilização para o fabrico de um medicamento para tratar distúrbios da proliferação celular causados por e/ou associados com actividade de proteína cinase alterada, como, por exemplo, actividade de Aurora 2 e actividade de cinase dependente de ciclo celular, por administração a um mamífero que dela necessite de uma quantidade eficaz de um derivado de pirazol-quinazolina representado pela fórmula (Ia) ou (Ib)



em que

R é hidrogénio ou um grupo opcionalmente substituído seleccionado de entre amina, alquilo C₁-C₆ linear ou ramificado, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo, arilalquilo, heterociclilo ou heterociclilalquilo;

X é uma ligação simples ou um radical divalente seleccionado de entre -NR'-, -CONR'-, -NH-CO-NH-, -O-, -S- ou -SO₂-, em que R' é hidrogénio ou um grupo opcionalmente substituído seleccionado de entre alquilo C₁-C₆ linear ou ramificado, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo ou, em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, R e R' podem formar um grupo heteroarilo ou heterociclilo de 5 a 6 membros opcionalmente contendo um heteroátomo adicional seleccionado de entre N, O ou S;

R₁, ligado em qualquer um dos átomos de azoto do anel pirazol tal como pela fórmula (Ia) ou (Ib), representa um átomo de hidrogénio ou um grupo opcionalmente substituído seleccionado de entre alquilo C₁-C₆ linear ou ramificado, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, arilalquilo, heterociclilo ou heterociclilalquilo ou, na fórmula (Ib), R₁ é um grupo - (CH₂)_n-NH- divalente sendo ligado a R₂, em que n é 2 ou 3, em que **R₁** é opcionalmente substituído em qualquer uma das suas posições livres por um ou mais grupos, por exemplo, 1 a 6 grupos, independentemente seleccionados de entre: halogénio, nitro, grupos oxo (=O), ciano, azido, alquilo, alquilo polifluorado, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo, alquilarilo, alquil-heterociclilo, hidroxi, alcoxi, alcoxi polifluorado, ariloxi, arilalquiloxi, heterocicliloxi,

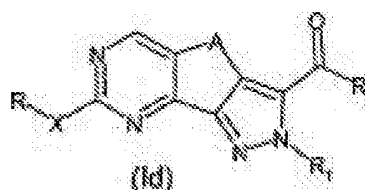
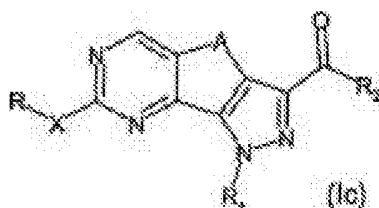
heterocicliloalquiloxi, metilenodioxi, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, arilcarboniloxi, carboxi, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, ariloxycarbonilo, cicloalquiloxycarbonilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, alquilaminoalquiloxi, ureído, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterociclilcarbonilamino, alcoxycarbonilamino, alcoximino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heterociclilsulfonilo, alquilaminossulfonilo, ariltio e alquiltio;

R₂ é um grupo seleccionado de entre -NR"^{''}, -N(OH)R", -OR" ou -R", em que R" e R"^{''} são, cada independentemente, hidrogénio ou um grupo opcionalmente substituído seleccionado de entre alquilo C₁-C₆ linear ou ramificado, cicloalquilo C₃-C₆ ou cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo ou heterociclilalquilo ou, em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, R" e R"^{''} podem formar um grupo heteroarilo ou heterociclilo de 5 a 6 membros, opcionalmente contendo um heteroátomo adicional seleccionado de entre N, O ou S;

A é um grupo divalente seleccionado de entre -CH₂-, -(CH₂)₂-, -CH₂-C(CH₃)₂-, -C(CH₃)₂-CH₂- ou -CH=CH-; com a ressalva que são excluídos 8-amino-1-[4-(aminossulfonil)fenil]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida e 8-

amino-1-[4-(dipropinilaminossulfonil)fenil]-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Noutra realização, a presente invenção também proporciona uma utilização para o fabrico de um medicamento para tratar distúrbios da proliferação celular causados por e/ou associados a uma actividade de proteína cinase alterada, como actividade de cinase dependente do ciclo celular, por administração a um mamífero que dela necessite de uma quantidade eficaz de um derivado de pirazol-quinazolina representado pela fórmula (Ia) ou (Ib) acima.



Numa realização preferida da utilização descrita acima, o distúrbio proliferativo celular é seleccionado de entre o grupo consistindo em cancro, doença de Alzheimer, infecções virais, doenças auto-imunes e distúrbios neurodegenerativos.

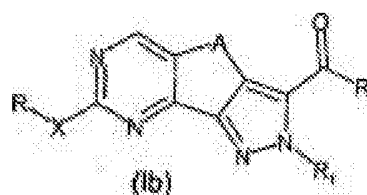
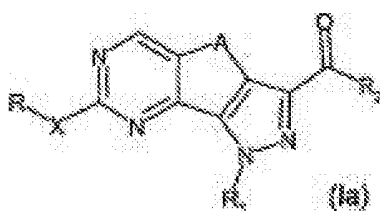
Os tipos específicos de cancro que podem ser tratados incluem carcinoma, carcinoma de células escamosas, tumores hematopoiéticos de linhagem mielóide ou de linhagem linfóide, tumores de origem mesenquimatosa, tumores do sistema nervoso central e periférico, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteossarcoma, xeroderma pigmentosa,

queratoxantoma, cancro folicular da tiróide, e sarcoma de Kaposi.

Numa outra realização preferida da utilização descrita acima, o distúrbio proliferativo celular é seleccionado de entre o grupo que consiste em hiperplasia benigna da próstata, adenomatose familiar, polipose, neurofibromatose, psoríase, proliferação de células lisas vasculares associadas à aterosclerose, fibrose pulmonar, artrite, glomerulonefrite, e estenose e restenose pós-cirúrgica. Além disso, a utilização da invenção proporciona inibição da angiogénese e da metástase tumoral assim como o tratamento da rejeição dos transplantes de órgãos e da doença de hospedeiro versus enxerto. As utilizações da invenção também podem proporcionar inibição de ciclo celular ou inibição dependente da cdk/ciclina.

Além do referido acima, as utilizações objecto da presente invenção proporcionam o tratamento e a prevenção de alopecia induzida por radioterapia ou induzida por quimioterapia.

A presente invenção também proporciona um derivado de pirazol-quinazolina representado pela fórmula (Ia) ou (Ib)



em que

R é hidrogénio ou um grupo opcionalmente substituído seleccionado de entre amina, alquilo C₁-C₆ linear ou ramificado, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo ou heterociclilalquilo;

X é uma ligação simples ou um radical divalente seleccionado de entre -NR'-, -CONR'-, -NH-CO-NH-, -O-, -S- ou -SO₂-, em que R' é hidrogénio ou um grupo opcionalmente substituído seleccionado de entre Alquilo C₁-C₆ linear ou ramificado, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo ou, em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, R e R' podem formar um grupo heteroarilo ou heterociclilo de 5 a 6 membros opcionalmente contendo um heteroátomo adicional seleccionado de entre N, O ou S;

R₁, ligado a qualquer um dos átomos de azoto do anel pirazol como pela fórmula (Ia) ou (Ib), representa um átomo de hidrogénio ou um grupo opcionalmente substituído seleccionado de entre alquilo C₁-C₆ linear ou ramificado, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, arilalquilo, heterociclilo ou heterociclilalquilo ou, na fórmula (Ib), R₁ é um grupo -(CH₂)_n-NH- divalente sendo ligado a R₂, em que n é 2 ou 3, em que **R₁** é opcionalmente substituído em qualquer uma das suas posições livres por um ou mais grupos, por exemplo, 1 a 6 grupos, independentemente seleccionados de entre: halogénio, nitro, grupos oxo (=O), ciano, azido, alquilo, alquilo polifluorado, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo, alquilarilo, alquil-heterociclilo, hidroxi, alcoxi, alcoxi polifluorado, ariloxi, arilalquiloxi, heterocicliloxi, heterocicliloalquiloxi, metilenodioxo, alquilcarboniloxi,

alquilcarboniloxialquilo, arilcarboniloxi, carboxi,
 alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, ariloxicarbonilo,
 cicloalquiloxicarbonilo, amino, aminoalquilo,
 alquilaminoalquilo, alquilaminoalquiloxi, ureído,
 alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino,
 formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino,
 heterociclicarbonilamino, alcoxicarbonilamino, alcox-
 imino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, formilo,
 alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heterociclicarbonilo,
 cicloalquilcarbonilo, heterociclicarbonilo,
 aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo,
 dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo,
 alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heterociclicsulfonilo,
 alquilaminossulfonilo, ariltio e alquiltio;

R₂ é um grupo seleccionado de entre -NR"^{''}, -N(OH)R", -OR"
 ou -R", em que R" e R"^{''} são, cada independentemente,
 hidrogénio ou um grupo opcionalmente substituído
 seleccionado de entre alquilo C₁-C₆ linear ou ramificado,
 cicloalquilo C₃-C₆ ou cicloalquilalquilo, arilo,
 arilalquilo, heterociclico ou heterocicliclilalquilo ou, em
 conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, R" e
 R"^{''} podem formar um grupo heteroarilo ou heterociclico de 5
 a 6 membros, opcionalmente contendo um heteroátomo
 adicional seleccionado de entre N, O ou S;

A é um grupo divalente seleccionado de entre -CH₂-, -(CH₂)₂-
 , -CH₂-C(CH₃)₂-, -C(CH₃)₂-CH₂- ou -CH=CH-; com a ressalva que
 são excluídos 8-amino-1-[4-(aminossulfonil)fenil]-4,5-di-
 hidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida e 8-
 amino-1-[4-(dipropinilaminossulfonil)fenil]-4,5-di-hidro-
 1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

A presente invenção também inclui métodos para sintetizar os derivados de pirazol-quinazolina representados pelas fórmulas (Ia) ou (Ib) que, salvo indicação em contrário, podem ser convenientemente agrupados e definidos como compostos de fórmula (I). As composições farmacêuticas compreendendo os derivados de pirazol-quinazolina de fórmula (I) também estão incluídas na presente invenção.

Uma apreciação mais completa da invenção e muitas de suas vantagens esperadas serão prontamente conseguidas à medida que a mesma se torna melhor compreendida por referência à seguinte descrição detalhada.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Vários compostos heterocíclicos são conhecidos na técnica como inibidores de proteína cinase. Como um exemplo, 2-carboxamido-pirazoles e 2-ureído-pirazoles, e derivados dos mesmos, foram divulgados como inibidores de proteína cinase nos pedidos de patente internacional WO 01/12189, WO 01/12188, WO 02/48114 e WO 02/70515, todos no nome do presente requerente.

Os compostos bicíclicos fundidos compreendendo as porções pirazol e possuindo actividade inibidora cinase também foram descritos em WO 00/69846, WO 02/12242 assim como em WO 03/028720 e ainda no pedido de patente não publicado US

60/381092 (depositado em 17 de Maio de 2002), todos no nome do presente requerente.

Os derivados tricíclicos fundidos possuindo actividade inibidora de cinase também foram descritos em dois pedidos co-pendentes PCT/EP03/01594 e PCT/US03/04844 (ambos reivindicando prioridade em 19 de Fevereiro de 2002 de pedidos US No. 60/357918 e No. 60/357960, respectivamente) e aqui incorporados por referência; nenhum dos referidos pedidos especificamente descreve os derivados em re.

Além disso, os derivados de pirimidina policíclicos fundidos como inibidores proteína cinase também são divulgados nos pedidos de patente internacional WO 98/58926 e WO 98/28221, ambos no nome de Celltech Therapeutics Ltd; apesar de compreendidos na fórmula geral de ambos os pedidos, não são aí exemplificados exemplos específicos de pirazol-quinazolininas da presente invenção.

Finalmente, os derivados de pirimidina fundidos de anel heterocíclico para o tratamento de doenças hiperproliferativas são descritos em WO 96/40142 no nome de Pfizer Inc. Os compostos de fórmula (I) da invenção podem ter átomos de carbono assimétricos e podem assim existir como isómeros ópticos individuais, como misturas racémicas ou como qualquer outra mistura compreendendo uma maioria de um dos dois isómeros ópticos, que se pretendem, todos, estarem no âmbito da presente invenção.

Do mesmo modo, o uso como um agente antitumoral de todos os isómeros possíveis e suas misturas e de ambos os metabolitos e os bio-precusores farmacêuticamente aceitáveis (de outra forma referidos como profármacos) dos compostos de fórmula (I) também estão no âmbito da presente invenção.

Profármacos são quaisquer compostos ligados covalentemente que libertam o fármaco parental activo, de acordo com a fórmula (I), in vivo.

Em casos quando os compostos podem existir nas formas tautoméricas, por exemplo, tautómeros de ceto-enol, cada forma tautomérica é contemplada como estando incluída nesta invenção, seja existindo em equilíbrio ou seja predominantemente numa forma.

Na presente descrição, salvo indicação em contrário, com o termo alquilo C_1-C_6 linear ou ramificado, pretende-se incluir quaisquer dos grupos como, por exemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo, e semelhantes.

Com o termo cicloalquilo C_3-C_{10} entende-se, salvo indicação em contrário, anel cicloalifático como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo e ciclo-hexilo, assim como qualquer grupo cicloalquilo ligado em ponte com até 10 átomos de carbono.

O termo arilo inclui hidrocarbonetos carbocíclicos ou heterocíclicos com de 1 a 2 porções de anel, fundidos ou ligados um ao outro por ligações simples, em que pelo menos um dos anéis é aromático; se presente, qualquer hidrocarboneto heterocíclico aromático também referido como grupo heteroarilo, compreende um anel de 5 a 6 membros com de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O ou S.

Exemplos de grupos arilo de acordo com a invenção são, por exemplo, fenilo, bifenilo, α - ou β -naftilo, dihidronaftilo, tienilo, benzotienilo, furilo, benzofuranilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, di-hidroquinolinilo, quinoxalinilo, benzodioxolilo, indanilo, indenilo, triazolilo, e semelhantes. Salvo indicação em contrário, o termo heterociclilo inclui heterociclos de 5 a 6 membros saturados, parcialmente insaturados ou completamente insaturados com de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O ou S. Além dos heterociclos completamente insaturados, previamente referidos como heterociclos aromáticos e englobados pelo termo arilo, exemplos de heterociclos saturados ou parcialmente insaturados de acordo com a invenção são, por exemplo, pirano, pirrolidina, pirrolina, imidazolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, tiazolina, tiazolidina, di-hidrofurano, tetra-hidrofurano, 1,3-dioxolano, piperidina, piperazina, morfolino e outros.

Dentre todos os acima é evidente para o perito na técnica que qualquer composto da invenção em que X representa uma ligação simples deve ser entendido como tendo o grupo R directamente ligado na porção pirimidina.

De acordo com os significados de substituinte acima indicados e salvo indicação em contrário, qualquer dos grupos R, R', R" e R"' acima pode ser opcionalmente substituído em qualquer uma de suas posições livres por um ou mais grupos, por exemplo, 1 a 6 grupos, independentemente seleccionados de entre: halogénio, nitro, grupos oxo (=O), ciano, azido, alquilo, alquilo polifluorado, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo, alquilarilo, alquilheterociclilo, hidroxí, alcoxi, alcoxi polifluorado, ariloxi, arilalquiloalcoxi, heterocicliloxi, heterocicliloalquiloxi, metilenodioxí, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, arilcarboniloxi, carboxi, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, ariloxycarbonilo, cicloalquiloxycarbonilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, alquilaminoalquiloxi, ureído, alquilamino, dialquilamina, arilamina, diarilamina, formilamina, alquilcarbonilamina, arilcarbonilamina, heterociclilcarbonilamina, alcoxycarbonilamina, alcoxíimino, alquilsulfonilamina, arilsulfonilamina, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heterociclilsulfonilo, aminossulfonilo,

alquilaminossulfonilo, dialquilaminossulfonilo, ariltio e alquiltio; **R₁** é opcionalmente substituí em qualquer uma das suas posições livres por um ou mais grupos, por exemplo, 1 a 6 grupos independentemente seleccionados de: halogénio, nitro, grupos oxo (=O), ciano, azido, alquilo, alquilo polifluorado, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo, alquilarilo, alquil-heterociclilo, hidroxí, alcoxi, alcoxi polifluorado, ariloxi, arilalquiloxi, heterocicliloxi, heterocicliloalquiloxi, metilenodioxi, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, arilcarboniloxi, carboxi, alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilalquilo, arilóxicarbonilo, cicloalquilóxicarbonilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, alquilaminoalquiloxi, ureído, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterociclilcarbonilamino, alcóxicarbonilamino, alcóxi-imino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heterociclilsulfonilo, alquilaminossulfonilo, ariltio e alquiltio.

A este respeito, com o termo átomo de halogénio pretende-se referir a átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo.

Com o termo alquilo perfluorado, pretende-se referir qualquer um dos grupos alquilo C₁-C₆ linear ou ramificado

acima que são substituídos por mais do que um átomo de flúor como, por exemplo, trifluorometilo, trifluoroetilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropilo, e semelhantes. Com o termo alcoxi, ariloxi, heterocicliloxi e derivados dos mesmos, por exemplo, alcoxi perfluorado, pretende-se referir qualquer um dos grupos alquilo, arilo ou heterociclilo acima ligados ao resto da molécula através de um átomo de oxigénio (-O-).

De tudo o referido acima, é evidente para o perito na técnica que qualquer grupo cujo nome é um nome composto como, por exemplo, arilalquilo ou heterociclilalquilo, pretendeu ser convencionalmente interpretado pelas partes do qual ele deriva, por exemplo, por um grupo alquilo que é ainda substituído por arilo ou heterociclilo, em que alquilo, arilo ou heterociclilo são como definidos acima.

Do mesmo modo, qualquer um dos termos como, por exemplo, alquiltio, alquilamina, dialquilamina, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilamina, heterociclilcarbonilo, heterociclilcarbonilamina, cicloalquiloxycarbonilo e outros, inclui grupos em que as porções alquilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo e heterociclilo são como definidas acima. Sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos de fórmula (I) incluem os sais de adição de ácido com ácidos orgânicos ou inorgânicos, por exemplo, ácido nítrico, clorídrico, bromídrico, sulfúrico, perclórico, fosfórico, acético, trifluoroacético propiónico, glicólico, láctico, oxálico, malónico, málico, maléico, tartárico, cítrico, benzóico, cinâmico, mandélico, metanossulfónico, isotiónico

e salicílico, assim como os sais com bases orgânicas ou inorgânicas, por exemplo, metais alcalinos ou alcalino-terrosos, especialmente hidróxidos de sódio, potássio, cálcio ou magnésio, carbonatos ou bicarbonatos, aminas cíclicas ou acíclicas, preferivelmente metilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, piperidina e semelhantes. De acordo com uma primeira realização da invenção relativa aos compostos de fórmula (Ia) ou (Ib), os derivados preferidos são os em que X é um grupo -NH- e R₂ é um grupo seleccionado de entre -NHR", -N(OH)R", -OR" ou -R", em que R" é um grupo opcionalmente substituído seleccionado de entre cicloalquilo C₃-C₆ ou cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo ou heterociclilalquilo; e R, R₁ e A são tais como definidos acima.

Também preferidos são os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) em que X é um grupo -O- e R₂ é um grupo seleccionado de entre -NHR", -N(OH)R", -OR" ou -R", em que R" é um grupo opcionalmente substituído seleccionado de entre cicloalquilo C₃-C₆ ou cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo ou heterociclilalquilo; e R, R₁ e A são como definidos acima. Também preferidos são os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) em que X é um grupo -S- e R₂ é um grupo seleccionado de entre -NHR", -N(OH)R", -OR" ou -R", em que R" é um grupo opcionalmente substituído seleccionado de entre cicloalquilo C₃-C₆ ou cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo ou heterociclilalquilo; e R, R₁ e A são como definidos acima. Ainda mais preferidos, nas classes acima de compostos (Ia)

ou (Ib) são os mesmos derivados em que A é um grupo -
(CH₂)₂-.

De acordo com outra realização da invenção relativa aos compostos de fórmula (Ia) ou (Ib), uma classe de compostos preferidos é representada pelos derivados em que X é um grupo -NH- e R₂ é um grupo -NHR'' ou -N(OH)R'' em que R'' é um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C₁-C₄ linear ou ramificado; e em que A, R e R₁ são como definidos acima.

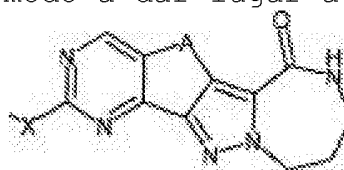
Outra classe de compostos preferidos da invenção de fórmula (Ia) ou (Ib) é representada pelos derivados em que X é um grupo -O- e R₂ é um grupo -NHR'' ou -N(OH)R'' em que R'' é um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C₁-C₄ linear ou ramificado; e em que A, R e R₁ são como definidos acima.

Outra classe de compostos preferidos da invenção de fórmula (Ia) ou (Ib) é representada pelos derivados em que X é um grupo -S- e R₂ é um grupo -NHR'' ou -N(OH)R'' em que R'' é um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C₁-C₄ linear ou ramificado; e em que A, R e R₁ são como definidos acima.

Outra classe de compostos preferidos da invenção de fórmula (Ib) é representada pelos derivados em que R, X e A são como definidos acima e R₁ e R₂ são ligados um ao outro através de um grupo -(CH₂)_n-NH- de modo a dar lugar a:



n=2



n=3

Também preferidos, no âmbito da classe acima de derivados de fórmula (Ia) e (Ib), são os compostos em que A é um grupo seleccionado de entre $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ou $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$.

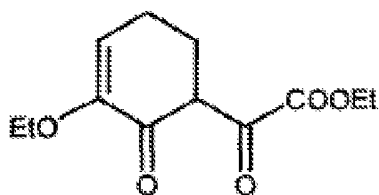
Para uma referência a qualquer composto específico de fórmula (Ia) ou (Ib) da invenção, opcionalmente na forma de um sal farmacologicamente aceitável, ver a secção experimental e as reivindicações.

Como anteriormente indicado, ainda outro objecto da presente invenção é representado pelo processo para a preparação dos compostos de fórmula (I) cuja fórmula, salvo indicado especificamente em contrário, deve-se entender como compreendendo os derivados de fórmula (Ia) e (Ib).

Assim, os compostos de fórmula (I) ou os seus sais farmacologicamente aceitáveis podem ser obtidos por um processo compreendendo:

(1) quando A é um grupo $-(\text{CH}_2)_2-$:

Passo 1) reagir 2-etoxi-2-ciclo-hexen-1-ona com oxalato de dietilo, na presença de (bis-trimetilsilil) amida de lítio $[\text{LiN}(\text{TMS})_2]$, de modo a obter um composto de fórmula (II)



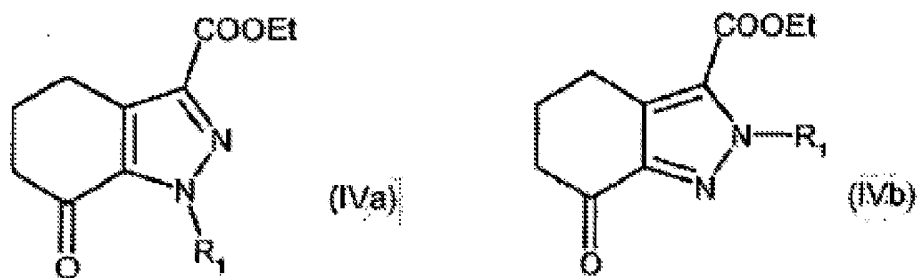
(II)

e tratá-lo mesmo com um derivado de hidrazina de fórmula (III)



em que R_1 tem os significados registados acima, de acordo com as condições operacionais especificadas em qualquer um dos passos (passo 2a), (passo 2b) ou (passo 2c).

Passo 2a) na presença de um álcool inferior de modo a obter uma mistura dos compostos de fórmula (IVa) e (IVb)



em que R_1 é como referido acima, e separar sua mistura nos compostos únicos (IVa) e (IVb);

Passo 2b) na presença de ácido acético de modo a obter um composto de fórmula (IVa);

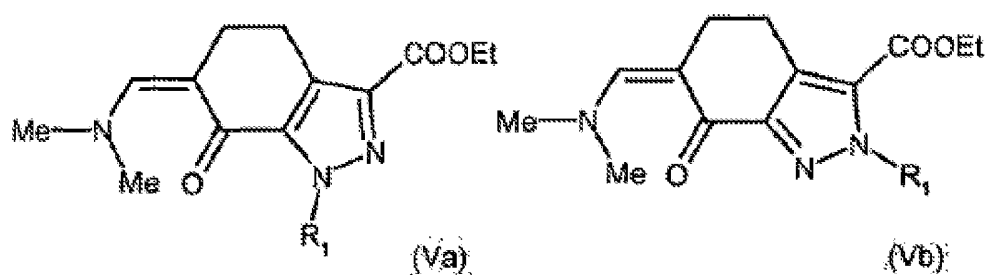
Passo 2c) por alquilação de um composto de fórmula (IVa) obtido no passo (passo 2a) ou (passo 2b) e em que R_1 é hidrogénio com os compostos de fórmula (IVc)



em que Y é um grupo de saída apropriado como mesilo, tosilo, halogénio, de modo a obter uma mistura de compostos

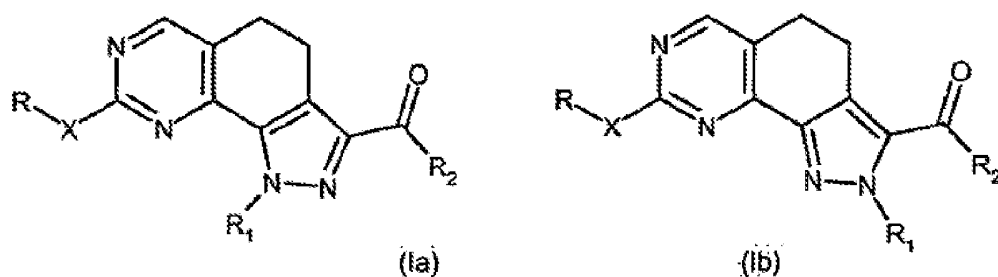
de fórmula (IVa) e (IVb) em que R_1 é como referido acima e separar sua mistura nos compostos (IVa) e (IVb);

Passo 3) reagir o composto de fórmula (IVa) preparado de acordo com qualquer um dos passos (passo 2a), (passo 2b) ou (passo 2c), ou de fórmula (IVb) preparado de acordo com os passos (passo 2a) ou (passo 2c), com dimetilformamida-di-terc-butilacetal de modo a obter um composto de fórmula (Va) ou (Vb)



em que R_1 é como referido acima; e reagir o composto de fórmula (Va) ou (Vb) de acordo com qualquer um dos passos alternativos (passo 4a), (passo 4b) ou (passo 4c)

Passo 4a) com guanidina de modo a obter um composto de fórmula (Ia) ou (Ib)



em que R-X- é amina, R_2 é etoxi, e R_1 é como definido acima; e opcionalmente convertê-los noutros derivados de fórmula (I);

Passo 4b) com um derivado de guanidina de fórmula (VI)



em que R é como referido acima, de modo a obter um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R e R₁ são como referidos acima, X é -NH-, e R₂ é etoxi; e opcionalmente converter os mesmos noutros derivados de fórmula (I);

Passo 4c) com uma fórmula alquilisotioureia de fórmula (VII)

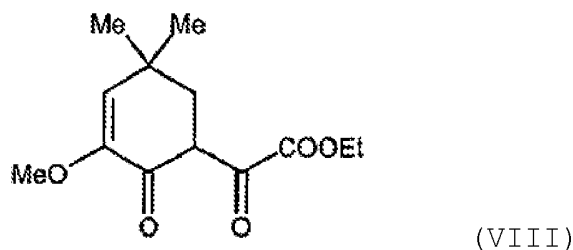


em que R é como referido acima, de modo a obter um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R e R₁ são como referidos acima, X é -S- e R₂ é etoxi; e opcionalmente convertê-los noutros derivados de fórmula (I);

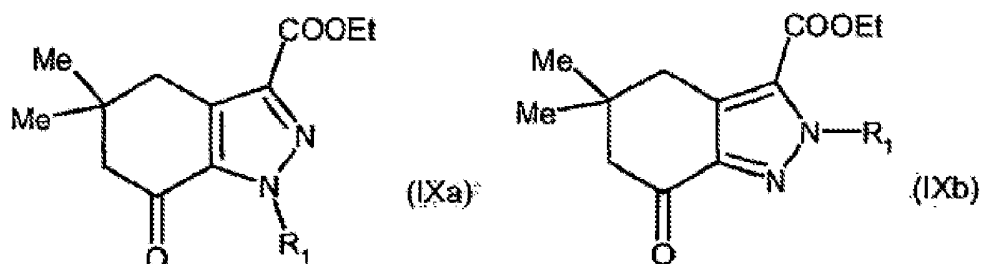
Passo 4d) com metilisourea de modo a obter um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R₁ é como referido acima, R é metilo, X é -O- e R₂ é etoxi; e opcionalmente convertê-los noutros derivados de fórmula (I);

(2) quando A é um grupo -C(CH₃)₂-CH₂-;

Passo 5) reagir 2-metoxi-4,4-dimetil-2-ciclo-hexen-1-ona com oxalato de dietilo, na presença de [LiN(TMS)₂], de modo a obter um composto de fórmula (VIII)

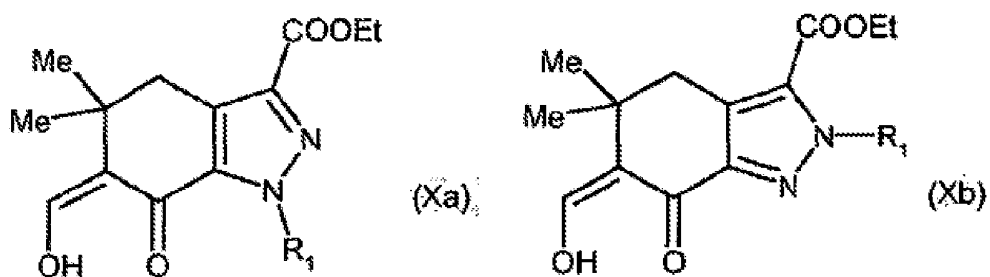


Passo 6) reagir o composto de fórmula (VIII) com um derivado de hidrazina de fórmula (III) de acordo com qualquer um dos passos anteriores (passo 2a) ou (passo 2b) de modo a obter o composto de fórmula (IXa) ou (IXb)

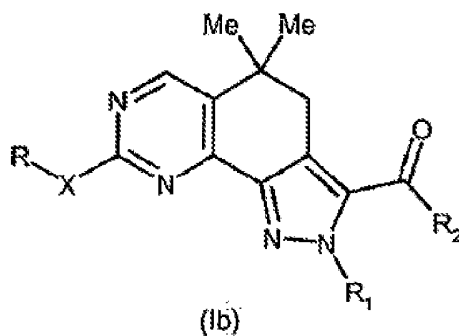
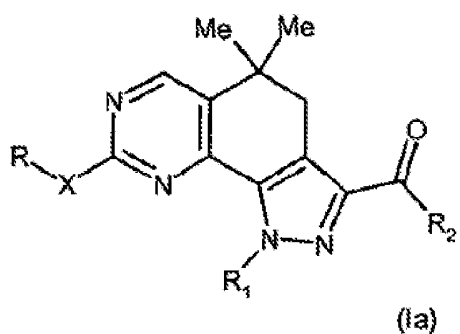


em que R_1 é tal como referido acima.

Passo 7) reagir o composto de fórmula (IXa) ou (IXb) com formato de etilo sob condições básicas, de modo a obter o composto de fórmula (Xa) ou (Xb)



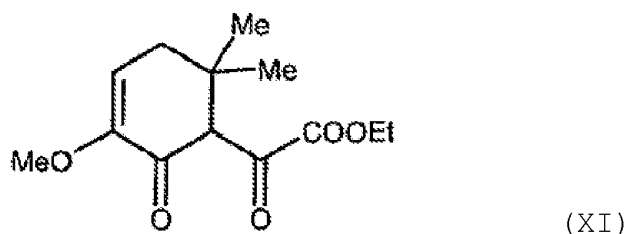
Passo 8) reagir o composto de fórmula (Xa) ou (Xb) com guanidina ou um derivado de guanidina de fórmula (VI), de modo a obter um composto de fórmula (Ia) ou (Ib)



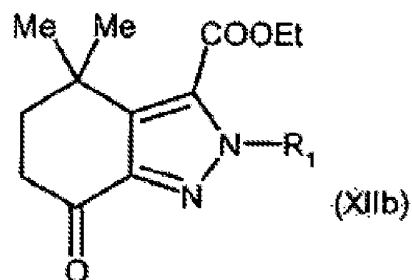
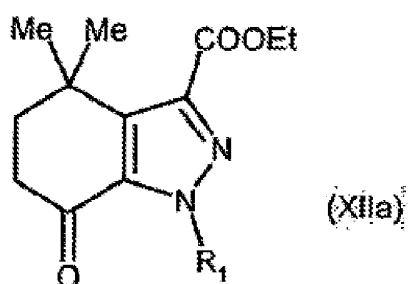
em que R e R₁ são como referidos acima, X é -NH-, e R₂ é etoxi; e opcionalmente convertê-los noutros derivados de fórmula (I);

(3) quando A é um grupo -CH₂-C(CH₃)₂-:

Passo 9) reagir 2-metóxi-5,5-dimetil-2-ciclo-hexen-1-ona com oxalato de dietilo na presença de hidreto de sódio, de modo a obter o composto de fórmula (XI)

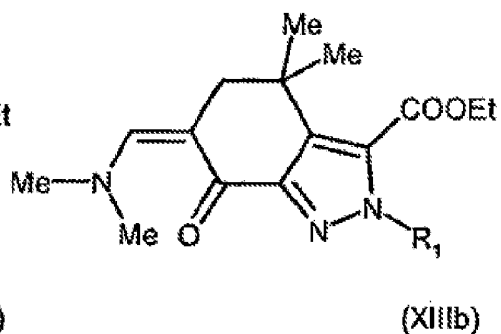
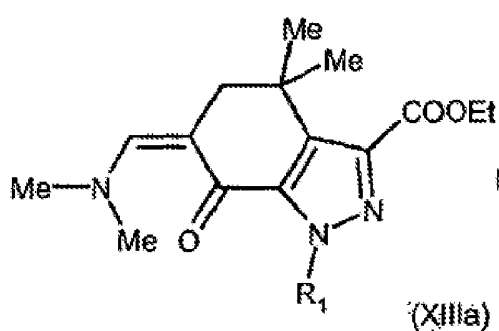


Passo 10) reagir o composto de fórmula (XI) com um derivado de hidrazina de fórmula (III) de acordo com qualquer um dos passos anteriores (passo 2a) ou (passo 2b) de modo a obter o composto de fórmula (XIIa) ou (XIIb)

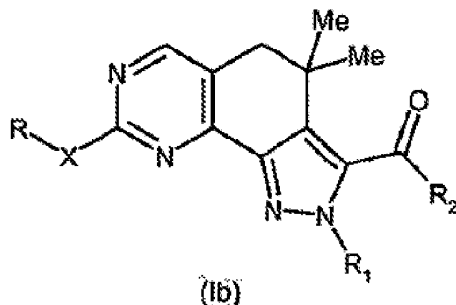
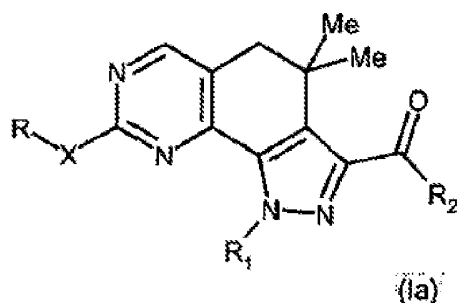


em que R_1 é como referido acima;

Passo 11) reagir o composto de fórmula (XIIa) ou (XIIb) com di-metilformamida-di-ter-butilacetal de modo a obter um composto de fórmula (XIIIa) ou (XIIIb)



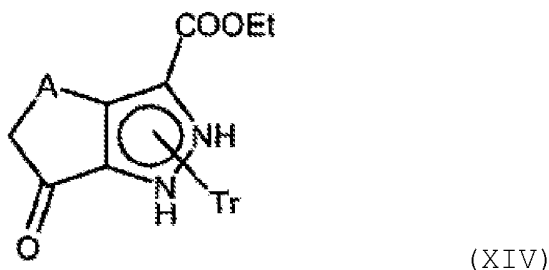
Passo 12) reagir o composto de fórmula (XIIIa) ou (XIIIb) com guanidina ou um derivado de guanidina de fórmula (VI), de modo a obter um composto de fórmula (Ia) ou (Ib)



em que R e R_1 são como referidos acima, X é $-NH-$, e R_2 é etoxi; e opcionalmente convertê-los noutros derivados de fórmula (I);

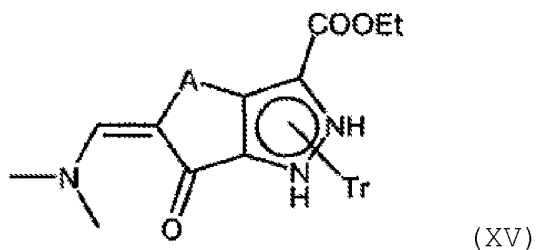
(4) quando, na fórmula (Ib), A é um grupo $-(CH_2)_2-$, um grupo $-CH_2-C(CH_3)_2-$, um grupo $-C(CH_3)_2-CH_2-$, R_1 é directamente ligado a R_2 de modo a dar uma estrutura de anel tetracíclico:

Passo 13) reagir um composto de fórmula (IV), (IX), (XII) em que R_1 é hidrogénio, obtido de acordo com (passo 2), (passo 6), (passo 10) do processo, com cloreto de trifenilmetilo de modo a obter um composto de fórmula (XIV)



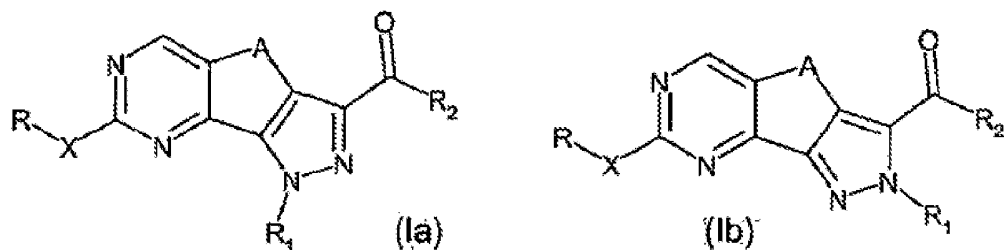
em que Tr refere-se a tritil (trifenilmetilo);

Passo 14) reagir o composto de fórmula (XIV) com dimetilformamida-di-terc-butilacetal, como especificado no passo (passo 3), de modo a obter um composto de fórmula (XV)



Passo 15) reagir o composto de fórmula (XV) com um derivado de guanidina apropriado de fórmula (VI), como especificado

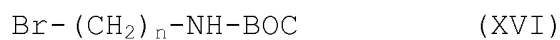
no passo (passo 4b), de modo a obter um composto de fórmula (Ia) ou (Ib)



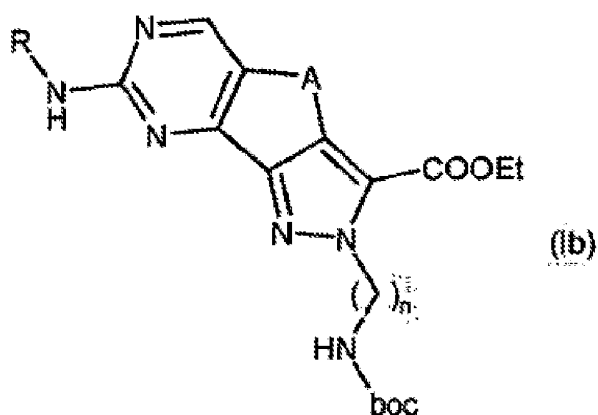
em que R é como definido acima, A é um grupo $-(CH_2)_2-$, um grupo $-CH_2-C(CH_3)_2-$, um grupo $-C(CH_3)_2-CH_2-$, X é NH, R₁ é tritilo e R₂ é etoxi;

Passo 16) reagir o composto acima de fórmula (Ia) ou (Ib) sob condições ácidas, de modo a obter o composto correspondente de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R₁ é hidrogénio;

Passo 17) reagir o composto acima de fórmula (Ia) ou (Ib) com um agente alquilante apropriado de fórmula (XVI) na presença de terc-butilato de lítio

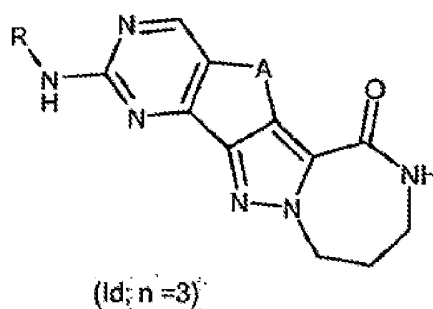
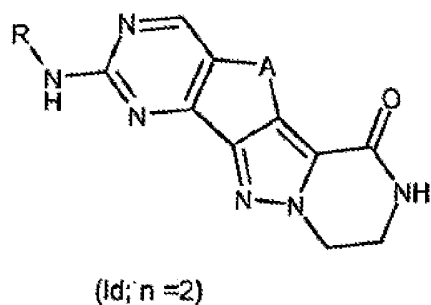


em que n é 2 ou 3, de modo a obter o composto de fórmula (Ib)



em que A, n e R são como definidos acima;

Passo 18) reagir o composto acima de fórmula (Ib) sob condições ácidas, de modo a converter o grupo terc-butoxicarbonilamino em amina (desprotecção) e reagi-lo com carbonato de cézio (CsCO_3) de modo a obter qualquer um dos dois compostos de fórmula (Id)

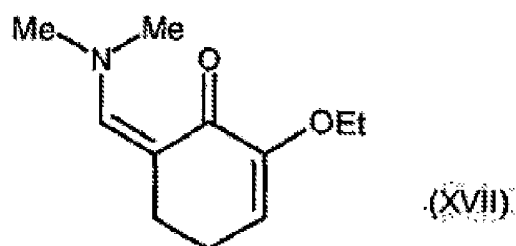


EM QUE A e R são como definido acima, e opcionalmente convertê-los noutros derivados de fórmula (I);

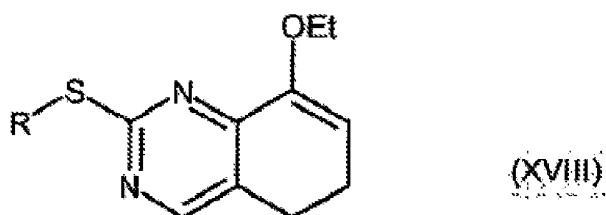
(5) quando R_2 é um grupo volumoso:

Passo 19) reagir 2-etoxi-2-ciclo-hexenona com dimetilformamida-di-terc-butilacetal, como referido no

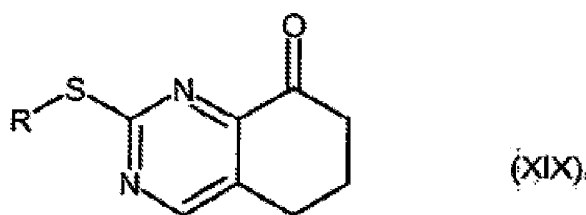
passo (passo 3), de modo a obter um composto de fórmula (XVII)



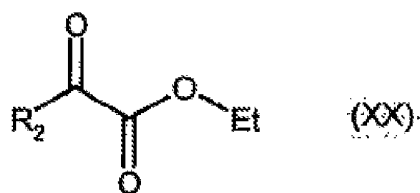
Passo 20) reagir o composto de fórmula (XVII) com um derivado de fórmula (VII), de acordo com o passo (passo 4c), de modo a obter um composto de fórmula (XVIII)



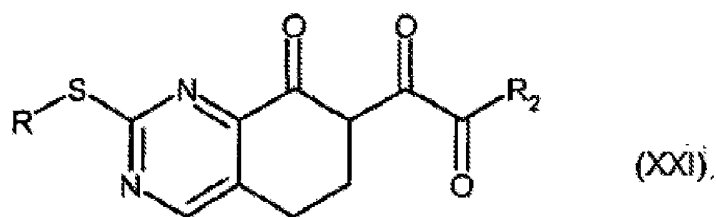
em que R é como definido acima; e subsequentemente tratá-lo sob condições ácidas de modo a obter um composto de fórmula (XIX)



Passo 21) reagir o composto de fórmula (XIX) com um composto de fórmula (XX)



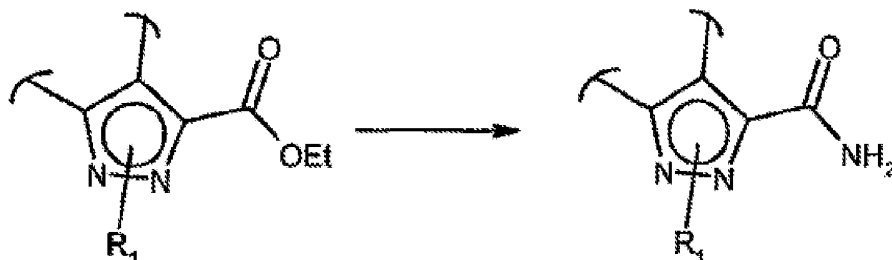
em que R_2 é um grupo volumoso, de modo a obter um composto de fórmula (XXI)



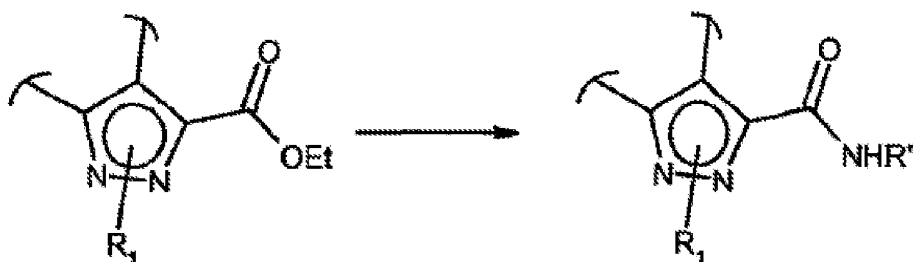
Passo 22) reagir o composto de fórmula (XXI) com um derivado de hidrazina de fórmula (III), como através o passo (passo 1) do processo, de modo a obter um composto de fórmula (I) em que R e R_1 são como definidos acima, X é -S- e R_2 é um grupo volumoso; e opcionalmente convertê-los noutros derivados de fórmula (I).

Como referido acima, os compostos de fórmula (I) que são preparados de acordo com o processo da presente invenção, por exemplo, como especificado nos passos (passo 4a), (passo 4b), (passo 4c), (passo 8), (passo 12), (passo 13), (passo 18) e (passo 22), podem ser convenientemente convertidos noutros compostos de fórmula (I) operando de acordo com as condições operacionais bem conhecidas. Como exemplo, os compostos de fórmula (I):

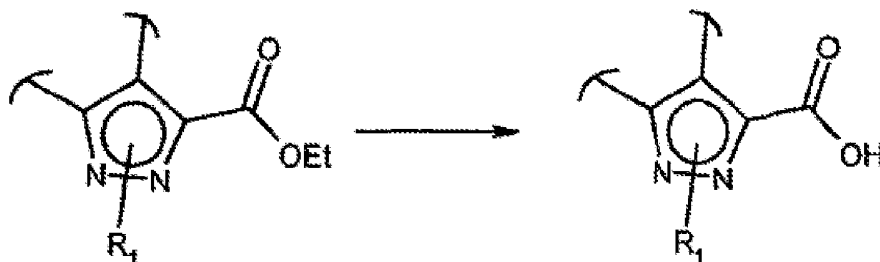
Passo 23) em que R_2 é etoxi pode ser convertido nos compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R_2 é amino por tratamento com hidróxido de amónio



Passo 24) em que R_2 é etoxi pode ser convertido nos compostos de fórmula (I) em que R_2 é um grupo $-NHR''$ por tratamento com uma amina de fórmula $R''-NH_2$ (XXII)



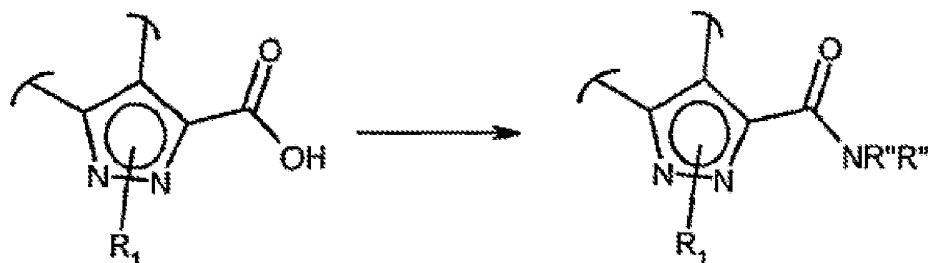
Passo 25) em que R_2 é etoxi pode ser convertido nos compostos de fórmula (I) em que R_2 é um grupo $-OH$ através de hidrólise ácida ou básica



Passo 26) em que R_2 é $-OH$ pode ser convertido nos compostos de fórmula (I) em que R_2 é um grupo $-NR''R'''$ ou $-N(OH)R''$, através da reacção com um derivado de fórmula (XXIII) ou (XXIV)



sob condições básicas e na presença de um agente de condensação apropriado

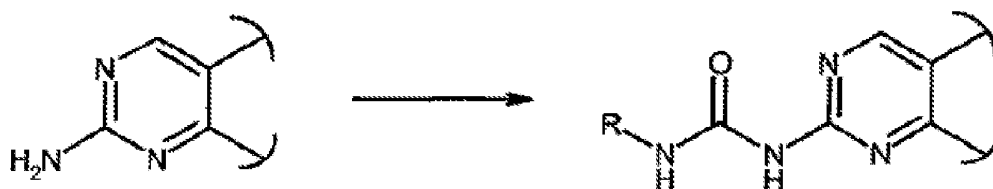


Passo 27) em que R é hidrogénio e X é $-NH-$ pode ser convertido nos compostos de fórmula (I) em que R é diferente de hidrogénio, como definido acima, e X é $-CONH-$, através da reacção com um halogeneto ácido, por exemplo, cloreto, de fórmula $R-COCl$ (XXV)

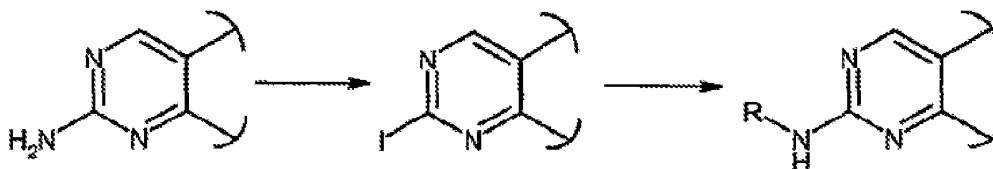


Passo 28) em que R é hidrogénio e X é $-NH-$ pode ser convertido nos compostos de fórmula (I) em que R é diferente de hidrogénio, como definido acima, e X é $-NH-CO-$

NH-, através da reacção com um isocianato de fórmula R-NCO (XXVI)

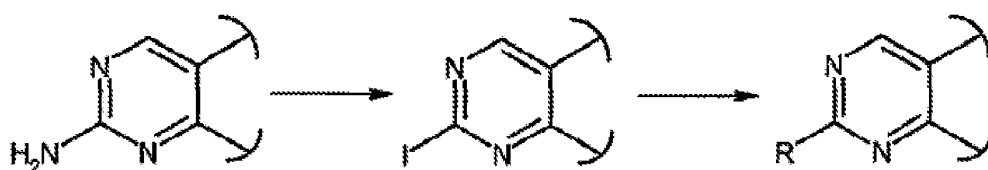


Passo 29) em que R é hidrogénio e X é -NH- pode ser convertido nos compostos de fórmula (I) em que R é arilo e X é -NH-, por primeiro converter o grupo amino para iodo com iso-amilnitrito e di-iodometano ou iodeto de cézio, na presença de iodo e CuI, e por subsequentemente reagir o derivado de iodo com uma arilamina de fórmula R-NH₂ (XXVII), na presença de acetato de paládio e (2,2'-bis(difenilfosfino))-1,1'-binaftaleno (BINAP)

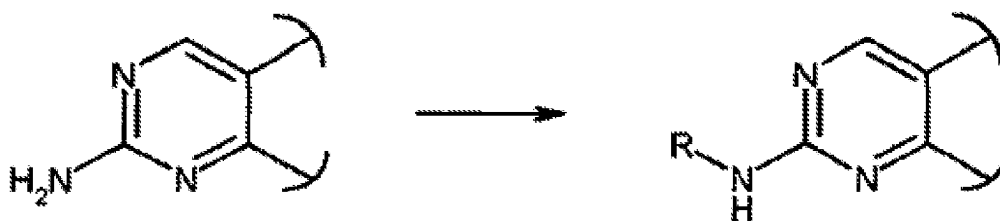


Passo 29a) em que R é hidrogénio e X é -NH- pode ser convertido nos compostos de fórmula (I) em que R é alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, e X é -NH-, por primeiro converter o grupo amino para iodo, como descrito no passo anterior (passo 29), e por subsequentemente reagir o derivado iodo com uma alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, heterociclilo ou heterociclilalquil amina de fórmula RNH₂ (XXVII), em que R é como aqui definido;

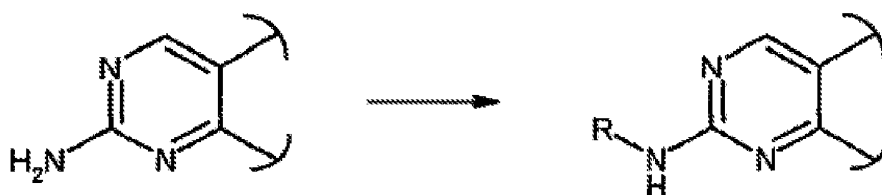
Passo 30) em que R é hidrogénio e X é -NH- pode ser convertido nos compostos de fórmula (I) em que R é arilo e X é uma ligação simples, por primeiro converter o grupo amino para iodo, como pelo passo acima (passo 29), e subsequentemente reagir o derivado iodo com um ácido arilborónico de fórmula $R-B(OH)_2$ (XXVIII), na presença de um derivado de paládio



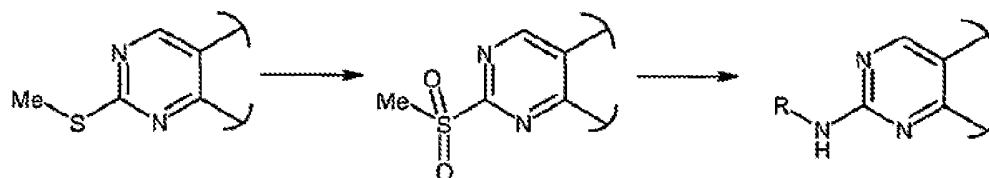
Passo 31) em que R é hidrogénio e X é -NH- pode ser convertido nos compostos de fórmula (I) em que R é alquilo ou arilmetilo, por reacção com um alquil aldeído ou arilaldeído de fórmula $R-CHO$ (XXIX) na presença de cianoborohidreto de sódio ($NaBH_3CN$) e ácido acético



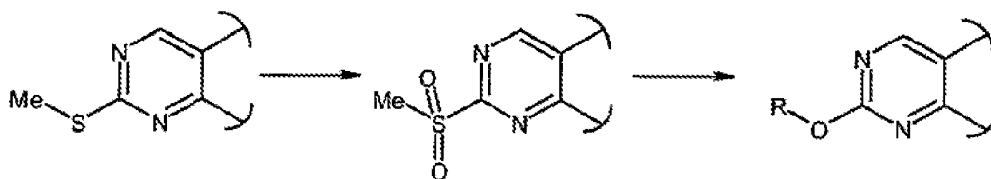
Passo 31a) em que R é hidrogénio e X é -NH- pode ser convertido nos compostos de fórmula (I) em que R é cicloalquilo ou heterocicloalquilo, por reacção com uma cicloalquil cetona ou heterocicloalquilcetona na presença de triacetoxiboro-hidreto de sódio ($NaBH(OAc)_3$) e ácido trifluoroacético.



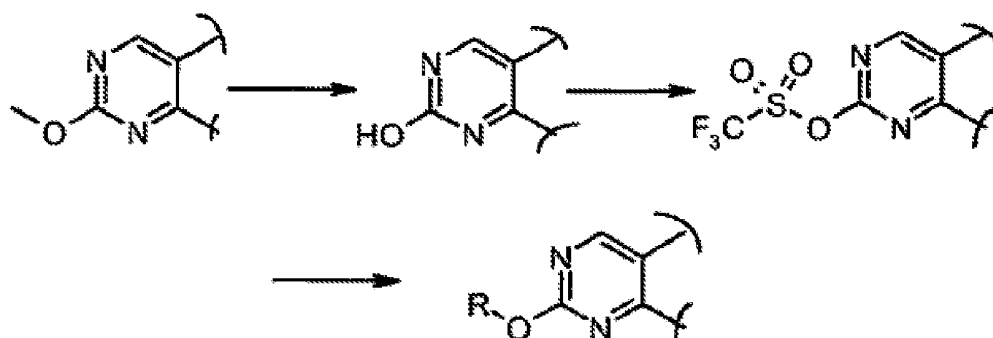
Passo 32) em que R é como definido acima, por exemplo, metilo, e X é -S- pode ser convertido nos compostos de fórmula (I) em que R é um grupo alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo ou heterociclilalquilo opcionalmente substituído, por primeiro converter o grupo RS- em RSO₂- sob condições oxidantes, e então reagir o derivado sulfonilo com uma amina de fórmula R-NH₂ (XXVII) em que R é um grupo alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo ou heterociclilalquilo opcionalmente substituído



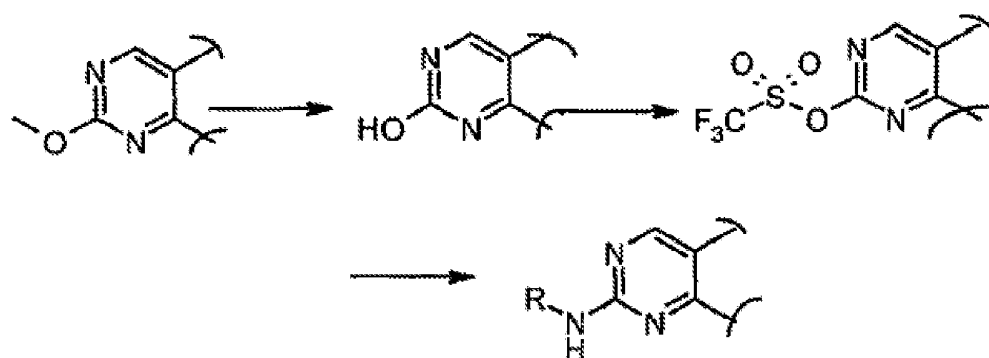
Passo 33) em que R é como definido acima, por exemplo, metilo, e X é -S- pode ser convertido nos compostos de fórmula (I) em que R é como definido na fórmula (I) e X é -O-, por primeiro converter o grupo RS- em RSO₂- como pelo passo (passo 32) e então reagir o derivado sulfonilo com um composto de fórmula R-OH (XXX)



Passo 33a) em que R é metilo, e X é -O- pode ser convertido nos compostos de fórmula (I) em que R é como definido na fórmula (I) e X é -O-, por primeiro converter o grupo MeO- em HO-, então por reagi-lo com um agente de triflatação de modo a obter o trifluorometanossulfonato correspondente e finalmente reagi-lo com um composto de fórmula R-OH (XXX)



Passo 33b) em que R é metilo e X é -O- pode ser convertido nos compostos de fórmula (I) em que R é um grupo alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalquilalquilo, heterociclilalquilo opcionalmente substituído, e X é -NH-, por primeiro converter o grupo MeO- em HO-, então por reagi-lo com um agente de triflatação de modo a obter o trifluorometansulfonato correspondente e finalmente reagi-lo com uma amina de fórmula R-NH₂ (XXVII) em que R é um grupo alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo ou heterociclilalquilo opcionalmente substituído



Passo 33c) em que R é metilo e X é -O- pode ser convertido nos compostos de fórmula (I) em que R é um arilo e X é -NH-, por primeiro converter o grupo MeO- em -OH, então reagilo com um agente de triflatação de modo a obter o trifluorometanossulfonato correspondente e finalmente reagilo com uma amina de fórmula RNH₂ (XXVII) em que R é um arilo opcionalmente substituído na presença de acetato de paládio e BINAP;

Passo 34) em que A é um grupo -(CH₂)₂- pode ser convertido nos compostos de fórmula (I) em que A é um grupo -CH=CH-, sob condições operacionais de desidrogenação na presença de um catalisador de Pd ou Pt.

O processo acima, em qualquer uma das variantes acima mencionada, é um processo de analogia que pode ser realizado de acordo com os métodos bem conhecidos na técnica. De acordo com os passos (passo 1) do processo, faz-se 2-etoxi-2-ciclo-hexen-1-ona reagir com oxalato de dietilo na presença de LiN(TMS)₂ e de um solvente apropriado como, por exemplo, dioxano, tetra-hidrofurano ou éter dietílico.

De acordo com o passo (passo 2a), faz-se reagir o composto de fórmula (II) com um derivado de hidrazina apropriado de fórmula (III), na presença de um álcool inferior como metanol, etanol ou misturas destes. Preferivelmente, a reacção acima é realizada em etanol à temperatura de refluxo, de modo a obter uma mistura de ambos compostos de fórmula (IVa) e (IVb) em que o primeiro está presente em maiores quantidades. A sua separação nos compostos isolados (IVa) e (IVb) é realizada por métodos convencionais, por exemplo, através de HPLC preparativa.

Trabalhando, alternativamente, de acordo com o passo (passo 2b) do processo, isto é por reacção do composto de fórmula (II) com o derivado de hidrazina de fórmula (III) na presença de ácido acético, obtém-se um composto único de fórmula (IVa). A reacção é preferivelmente realizada à temperatura ambiente.

De acordo com o passo (passo 2c) do processo, o composto de fórmula (IVa) em que R_1 é hidrogénio, é reagido com um composto apropriado de fórmula (IVc) na presença de uma base como hidreto de sódio num solvente apropriado, por exemplo, tetra-hidrofurano, dioxano ou dimetilformamida, a uma temperatura ambiente na gama desde a temperatura ambiente a 100°C, de modo a obter uma mistura de compostos (IVa) e (IVb) em que o primeiro está presente em maiores quantidades, e por separação dos mesmos por métodos convencionais, por exemplo, através de HPLC preparativa.

De acordo com o passo (passo 3) do processo, faz-se reagir o composto de fórmula (IVa) ou (IVb) é reagido com dimetilformamida-di-terc-butilacetal, na presença de um solvente apropriado como, por exemplo, dimetilformamida, de modo a obter os compostos de fórmula (Va) ou (Vb), respectivamente. Preferivelmente, a reacção é realizada em temperatura na gama desde a temperatura ambiente a cerca de 70°C.

De acordo com qualquer um dos passos alternativos (passo 4a), (passo 4b), (passo 4c) ou (passo 4d) do processo, faz-se reagir o composto de fórmula (Va) ou (Vb) com guanidina, sais de guanidina ou seus derivados, alquilisotioureia ou metilisoureia de modo a obter o composto correspondente de fórmula (Ia) ou (Ib) através da formação de anel pirimidina. Qualquer uma das reacções acima é realizada de acordo com os métodos convencionais. Como um exemplo, as reacções com guanidina ou seus sais como cloridrato, carbonato ou nitrato, ou com o derivado de guanidina de fórmula (VI), tal como especificado nos passos (passo 4a) ou (passo 4b), são realizadas num solvente alcoólico inferior sob condições básicas ou neutras, preferivelmente com etanol e etilato de sódio ou com diazabicycloundeceno (DBU) à temperatura de refluxo ou, alternativamente, em dimetilformamida numa temperatura na gama desde 80°C até à temperatura de refluxo na presença de carbonato de potássio. A reacção com alquilisotioureia (VII), no (passo 4c), é realizada na presença de acetato de potássio e num solvente apropriado como dimetilformamida à temperatura de refluxo.

A reacção com metilisourea (passo 4d) é realizada num solvente apropriado como acetonitrilo e na presença de uma base como carbonato de potássio à temperatura de refluxo.

As reacções dos passos (passo 5) e (passo 6) são realizadas sob as condições operacionais especificadas nos passos (passo 1), (passo 2a) ou (passo 2b) e conduzem aos compostos desejados de fórmula (IXa) ou (IXb), respectivamente.

O passo (passo 7) do processo é preferivelmente realizado por reacção do derivado de fórmula (IXa) ou (IXb) com formato de etilo sob condições básicas, preferivelmente na presença de etilato de sódio ou hidreto de sódio e de um solvente apropriado como, por exemplo, éter dietílico, tetra-hidrofurano ou dioxano, a uma temperatura na gama desde a temperatura ambiente até à temperatura de refluxo.

As condições de reacção de passo (passo 8) são as previamente registadas para passos (passo 4a e passo 4b).

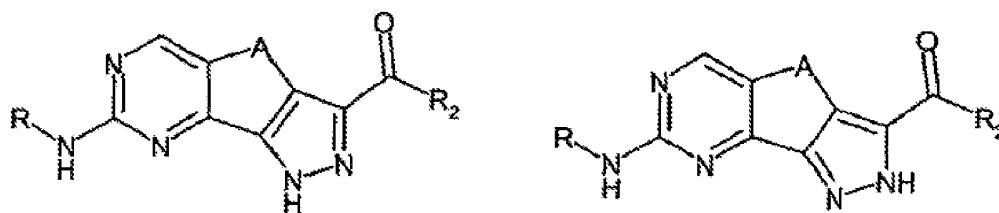
De acordo com o passo (passo 9), faz-se reagir 2-metoxi-5,5-dimetil-2-ciclo-hexen-1-ona com oxalato de dietilo na presença de hidreto de sódio e num solvente apropriado como éter dietílico, tetra-hidrofurano ou dioxano, à temperatura de refluxo.

As condições de reacção subsequentes de passos (passo 10) são essencialmente aquelas previamente referidas para os passos (passo 2a) ou (passo 2b), e as dos passos (passo 11)

e (passo 12) correspondem às de (passo 3) e (passo 4a e passo 4b), respectivamente.

De acordo com o passo (passo 13) do processo, é evidente para o perito na técnica que ambos compostos de fórmula (IVa) ou (IVb) em que R_1 é um átomo de hidrogénio são formas tautoméricas de um composto dado que pode ser convenientemente identificado como tendo a fórmula (IV). Neste aspecto, faz-se reagir este mesmo derivado com cloreto de trifenilmetilo de modo a obter um composto de fórmula (XIV) em que um dos dois átomos de azoto pirazol é alquilado com um grupo tritilo (por exemplo, trifenilmetilo).

As condições operacionais nos passos (passo 14) e (passo 15) do processo essencialmente correspondem às já referidas para os passos (passo 3) e (passo 4a e passo 4b). De acordo com o passo (passo 16), o grupo tritilo dos compostos de fórmula (I) é removido sob condições ácidas, por exemplo, com ácido trifluoroacético e na presença de um solvente apropriado como diclorometano, de modo a originar o composto correspondente de fórmula (I) em que R_1 é hidrogénio, em ambas as formas:



A sua alquilação subsequente com um derivado de fórmula (XVI), de acordo com a (passo 17) do processo, permite selectivamente alquilar o átomo de azoto pirazol que está na proximidade do grupo -COOEt; esta reacção pode ser realizada com terc-butilato de lítio e num solvente apropriado, como dioxano, éter dietílico ou tetra-hidrofurano. De acordo com o passo (passo 18), o composto acima é primeiro convertido no derivado amino livre trabalhando de acordo com métodos convencionais, por exemplo, sob condições ácidas, preferivelmente com ácido clorídrico, num solvente apropriado como dioxano à temperatura de refluxo, e subsequentemente ciclizado no derivado tetracíclico desejado na presença de uma base como carbonato de cézio (CsCO_3) e num solvente apropriado como um álcool inferior, preferivelmente metanol, na gama desde a temperatura ambiente até refluxo.

As condições operacionais de passos (passo 19) e (passo 20) do processo essencialmente correspondem às já referidas para os passos (passo 3) e (passo 4c); o tratamento ácido subsequente do composto de fórmula (XVIII) para o composto de fórmula (XIX) é preferivelmente realizado com uma solução aquosa de ácido acético, a uma temperatura cerca de 100°C.

De acordo com o passo (passo 21), faz-se reagir o composto de fórmula (XIX) com um derivado apropriado de fórmula (XX) na presença de hidreto de sódio e num solvente apropriado, por exemplo, éter dietílico, tetra-hidrofurano ou dioxano,

a uma temperatura na gama de cerca de -50°C até à temperatura ambiente.

As condições operacionais do passo (passo 22) essencialmente correspondem às do passo (passo 1) do processo.

Como anteriormente indicado, os compostos de fórmula (I) assim preparados podem ser facilmente convertidos noutros vários compostos de fórmula (I) da invenção.

Como um exemplo, os compostos de fórmula (I) contendo R2 como um grupo etoxi, ou mesmo como um grupo alcoxi, podem ser convertidos numa variedade de derivados de acordo com os métodos bem conhecidos na técnica para converter grupos carboxiéster ($-\text{COOR}_2$) em carboxamidas ($-\text{CONH}_2$), carboxamidas ($-\text{CONHR}''$) N-substituídas e ácidos carboxílicos ($-\text{COOH}$), por exemplo, como referido nos passos (passo 23), (passo 24) e (passo 25).

As condições operacionais são aquelas amplamente conhecidas na técnica e podem compreender, por exemplo, a conversão de um grupo carboxiéster num grupo carboxamida, a reacção com amónia ou hidróxido de amónia na presença de um solvente apropriado como álcool inferior, dimetilformamida ou misturas destes; preferivelmente a reacção é realizada com hidróxido de amónio num mistura de metanol/dimetilformamida, numa temperatura na gama desde cerca de 50°C a cerca de 100°C .

Condições operacionais análogas se aplicam à preparação de carboxamidas N-substituídas em que uma amina primária apropriada é usada em vez da amónia ou do hidróxido de amónia. Do mesmo modo, grupos carboxiéster podem ser convertidos em derivados ácido carboxílicos através das condições de hidrólise básica ou ácida, amplamente conhecidas na técnica.

De acordo com o passo (passo 26) do processo, os compostos de fórmula (I) em que R_2 é hidroxil (-COOH) podem ser convertidos em derivados carboxamido (-CONR''') ou [-CON(OH)R''] em que R'' e R''' são como anteriormente indicados, também incluindo compostos em que R'' e R''' formam, em conjunto com o átomo de azoto ao qual eles são ligados, um grupo heteroarilo ou heterociclilo de 5 ou 6 membros opcionalmente contendo um heteroátomo adicional seleccionado de entre N, O ou S.

A reacção é realizada na presença de uma amina de fórmula (XXIII) ou de um composto de fórmula (XXIV), conforme o, sob condições básicas, preferivelmente com N,N-diisopropil-N-etilamina ou trietilamina, num solvente apropriado como diclorometano, dimetilformamida, tetra-hidrofurano, ou dioxano, e na presença de um agente de condensação apropriado como N,N'-diciclo-hexilcarbodi-imida (DCC), cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodi-imida (EDCI) ou tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilisourónio (TBTU); quantidades catalíticas de hexafluorofosfato de

(benzotriazol-1-iloxi) tripirrolidionofosfônio (Py-BOP) também podem ser necessárias.

Além disso, os compostos de fórmula (I) em que R-NH- é um grupo amino ($-NH_2$) podem ser facilmente convertidos nos derivados de carboxamido ($-NHCOR$) ou ureído ($-NHCONHR$), como especificado nos passos (passo 27) ou (passo 28) do processo, respectivamente. Tipicamente, a reação com isocianato é realizada com hidreto de sódio em dimetilformamida enquanto aquela com o cloreto de ácido pode ser realizada num solvente apropriado como piridina, tetra-hidrofurano, acetato de etilo ou dioxano, ou uma mistura dos mesmos à temperatura ambiente.

Os compostos de fórmula (I) em que R-NH- representa um grupo arilamino ou heteroarilamino, podem ser obtidos pelos derivados de iodo correspondentes que, por sua vez, podem ser preparados pelos compostos correspondentes de fórmula (I) em que R-NH- é amina, tal como pelo passo (etapa 29) do processo.

A preparação dos derivados de iodo pode ser realizada num solvente apropriado como tetra-hidrofurano, éter dietílico ou dimetoxietano, numa temperatura na gama desde a temperatura ambiente a cerca de $70^{\circ}C$, e durante um período cerca de 8 horas a cerca de 48 horas.

A conversão subsequente do derivado de iodo pode ser realizada num solvente apropriado como dimetilformamida, dimetoxietano ou acetonitrilo e na presença de quantidades

catalíticas de acetato de paládio, (2,2-bis (difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (BINAP) e uma base como carbonato de potássio, fosfato de potássio ou carbonato de cézio, a uma temperatura na gama desde a temperatura ambiente a 110°C e durante um período na gama de cerca de 2 a cerca de 24 horas.

Os compostos de fórmula (I) em que R é arilo e X é uma ligação simples podem ser obtidos, como referido no passo (passo 30), a partir de derivado de iodo mencionado acima pela reacção com ácidos arilborónicos de fórmula (XXVIII) num solvente apropriado como dimetilformamida, diclorometano, metanol, dimetoxietano ou acetonitrilo, na presença de tris (dibenzilidenoacetona) dipaládio (0) ou tetraquis trifenilfosfino paládio $[Pd(PPh_3)_4]$, opcionalmente na presença de fluoreto de cézio, a uma temperatura na gama de desde a temperatura ambiente até 100°C.

Os compostos de fórmula (I) em que RNH- representa um alquilamina, cicloalquilamina, cicloalquilalquilamina, heterocicliloamina, heterociclilalquilamina podem ser obtidos a partir do derivado de iodo correspondente como especificado no passo (passo 29a) do processo. A reacção pode ser realizada num solvente apropriado como dimetilformamida, dioxano ou acetonitrilo ou sem solvente a uma temperatura na gama de 40°C até 120°C durante um período na gama de 3 a 18 horas.

Os compostos de fórmula (I) em que R-NH- é amino também podem ser convertidos na alquilamina correspondente ou derivados de arilmetilamina de fórmula (I) como referido no (passo 31), por operação num solvente apropriado ou numa mistura de solventes, por exemplo, compreendendo uma mistura 1:1:1 de ácido acético, metanol e água.

Os compostos de fórmula (I) em que R-NH- é amina também podem ser convertidos na cicloalquilamina correspondente ou derivados de heterocicloalquilamina de fórmula (I) como referido no (passo 31a), por operação num solvente apropriado como cloreto de metileno, acetonitrilo, dimetilformamida.

Os compostos de fórmula (I) em que R-X- representa um grupo alquiltio (R-S-) podem ser convertidos numa variedade de compostos de fórmula (I) em que X é -NH-, por primeiro oxidar o grupo alquiltio em alquilsulfonilo e substituindo-o com um grupo R-NH-, como referido no (passo 32). O passo oxidante pode ser realizado com oxona na presença de um solvente apropriado, preferivelmente dimetilformamida ou dimetilsulfóxido à temperatura ambiente; a substituição subsequente do grupo alquilsulfonilo com um derivado amino apropriado é preferivelmente realizada na presença de dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dimetoxietano, dioxano, acetonitrilo, N-metil-pirrolidona ou diglima, a uma temperatura na gama desde a temperatura ambiente até cerca de 100°C.

De modo interessante, quando o último passo é realizado na presença de dimetilsulfóxido como um solvente apropriado, este mesmo solvente também pode agir como agente oxidante capaz de fornecer os compostos desejados em que A representa um grupo $-\text{CH}=\text{CH}-$. Estes últimos derivados são então separados da mistura reaccional de acordo com os métodos convencionais, por exemplo, por cromatografia ou por HPLC preparativa.

De acordo com o passo (passo 33) do processo, os compostos de fórmula (I) em que X é $-\text{O}-$ podem ser facilmente obtidos por reacção do derivado sulfonilo com um álcool ou derivado de fenol de fórmula (XXX) em que R é como na fórmula (I). A reacção pode ser realizada na presença de uma base como carbonato de potássio ou sódio, butil lítio, lítio amida, hidreto de sódio ou semelhantes, num solvente apropriado como dimetilformamida ou tetra-hidrofurano, e trabalhando-se numa temperatura na gama desde a temperatura ambiente até cerca de 100°C .

Alternativamente, de acordo com os passos (passo 4d) e (passo 33a), os compostos de fórmula (I) em que X é $-\text{O}-$ podem ser obtidos por reacção dos compostos de fórmula (Va) e (Vb) com sulfato de metilisourea por operação num solvente apropriado como dioxano, dimetilformamida ou acetonitrilo na presença de uma base como carbonato de sódio ou potássio a uma temperatura na gama de 50°C a 100°C . Os compostos de fórmula (I) em que X é $-\text{O}-$ e R é hidrogénio podem ser obtidos por reacção dos compostos de fórmula (I) em que X é $-\text{O}-$ e R é metilo com cloreto de

trimetilsililo na presença de iodeto de sódio e num solvente apropriado como dioxano, tetra-hidrofurano ou acetonitrilo à temperatura ambiente. Os compostos de fórmula (I) em que X é -O- e R é um grupo trifluorossulfonilo podem ser obtidos por reacção dos compostos de fórmula (I) em que X é -O- e R é hidrogénio com um agente de triflatação como anidrido de trifluorometanossulfónico, cloreto de trifluorometanossulfonilo ou N-fenil-bis(trifluorometanossulfonimida), opcionalmente na presença de uma base como trietilamina ou N,N-di-isopropil-N-etilamina (DIPEA), num solvente apropriado como diclorometano, tetra-hidrofurano ou dioxano a uma temperatura na gama de -78°C até à temperatura ambiente.

Os compostos de fórmula (I) em que X é -O- e R é como descrito acima podem ser obtidos por reacção dos compostos de fórmula (I) em que X é -O- e R é um grupo trifluorometanossulfonilo com um álcool ou fenol de fórmula (XXX) em que R é como na fórmula (I), por operação num solvente apropriado como dioxano, tetra-hidrofurano, dimetoxietano, acetonitrilo, dimetilformamida ou dimetilsulfóxido, a temperatura na gama desde a temperatura ambiente a cerca de 90°C, opcionalmente na presença de uma base como carbonato de potássio, terc-butóxido de potássio ou hidreto de sódio. Alternativamente a reacção pode ser realizada num solvente apropriado como tolueno, dimetilformamida, dimetoxietano ou acetonitrilo, na presença de acetato de paládio, (±)-BINAP e uma base como fosfato de potássio (K_3PO_4) ou carbonato de potássio ou de

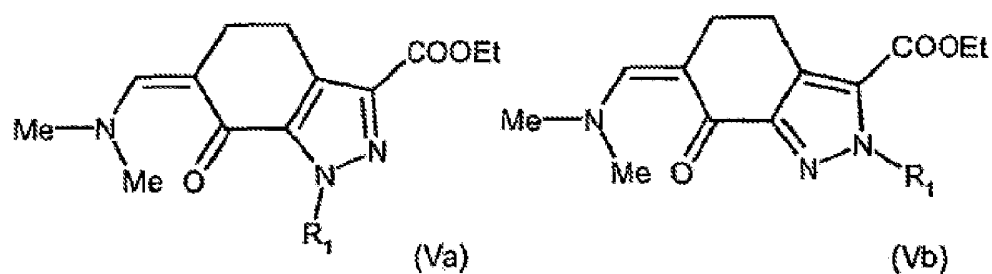
césio (K_2CO_3 ou $CsCO_3$) a uma temperatura na gama de $0^\circ C$ a $100^\circ C$ (passo 33c).

Os compostos de fórmula (I) em que X é $-NH-$ e R é um grupo alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalquilalquilo ou um heterociclilalquilo opcionalmente substituído podem ser obtidos por reacção dos compostos de fórmula (I) em que X é $-O-$ e R é um grupo trifluorometanossulfonilo com uma amina de fórmula $R-NH_2$ (XXVII) em que R é como na fórmula (I), por operação num solvente apropriado como dioxano, tetra-hidrofurano, dimetoxietano, acetonitrilo, dimetilformamida ou dimetilsulfóxido, a uma temperatura na gama desde a temperatura ambiente até $90^\circ C$, opcionalmente na presença de uma base como carbonato de potássio ou trietilamina.

Finalmente, qualquer um dos compostos acima de fórmula (I) em que A representa um grupo $-CH_2-CH_2-$ pode sofrer desidrogenação na presença de um catalisador de paládio ou platina opcionalmente suportado, de modo a dar lugar ao derivado aromático correspondente em que A é $-CH=CH-$, como pelo (passo 34) do processo.

Ver a secção experimental para qualquer exemplo específico em relação à preparação dos compostos de fórmula (I) da invenção e sua conversão noutros compostos de fórmula (I).

Os compostos intermediários de fórmula (Va) ou (Vb) de acordo com o passo (passo 3) do processo



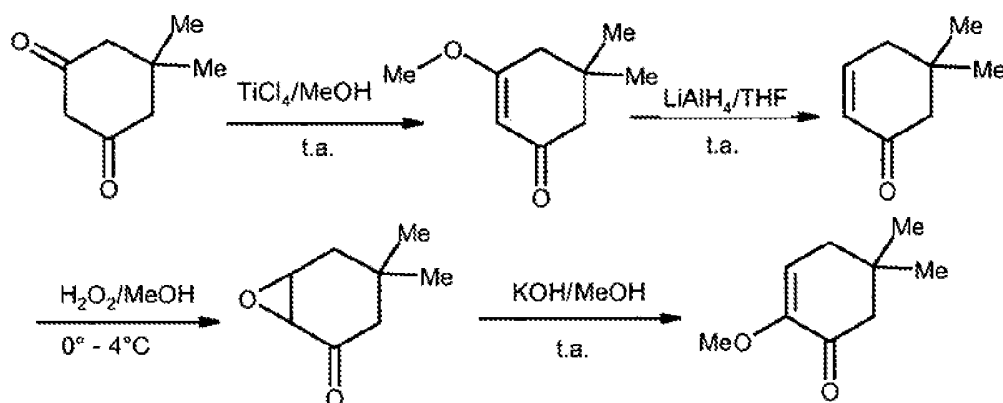
e em que R_1 é um átomo de hidrogénio ou um grupo opcionalmente substituído seleccionado de entre alquilo C_1 - C_6 linear ou ramificado, cicloalquilo C_3 - C_6 , arilo, arilalquilo, heterociclilo ou heterociclilalquilo são novos e, assim, representam um objecto adicional da invenção, com a ressalva de que os compostos da fórmula (Va) em que R_1 é um fenilo opcionalmente substituído são excluídos.

De acordo com qualquer variante do processo para preparar os compostos de fórmula (I), o material de partida e qualquer outro reagente é conhecido ou facilmente preparado de acordo com os métodos conhecidos.

Como um exemplo, 2-etoxi-2-ciclo-hexen-1-ona é um composto conhecido que pode ser facilmente obtido por refluxo de ciclo-hexan-1,2-diona com etanol em tolueno, na presença de quantidades catalíticas de ácido p-toluenossulfónico (TsOH).

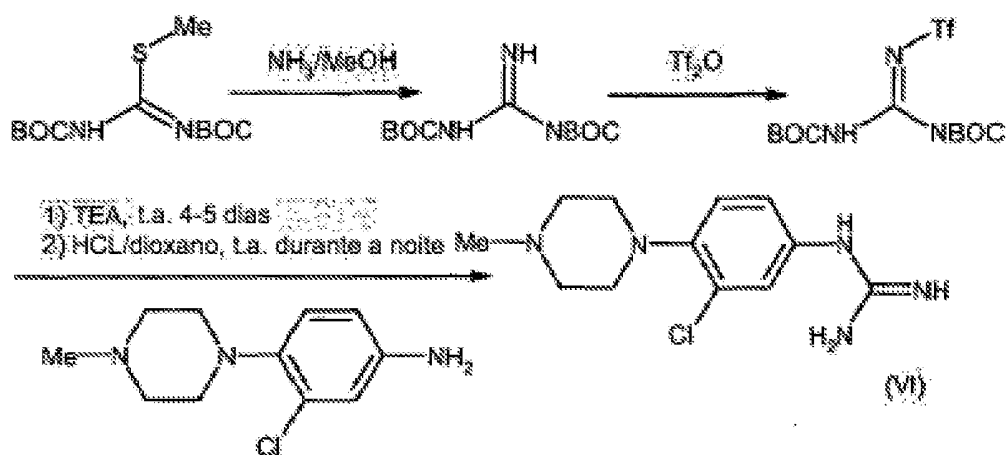
Igualmente, 2-metoxi-4,4-dimetil-2-ciclo-hexen-1-ona é um composto conhecido que pode ser preparado através da epoxidação da 4,4-dimetil-2-ciclo-hexen-1-ona comercialmente disponível e tratamento subsequente do epóxido com hidróxido de potássio em metanol.

Finalmente, 2-metoxi-5,5-dimetil-2-ciclo-hexen-1-ona pode ser preparado de acordo com o seguinte esquema a partir da 5,5-dimetil-ciclo-hexan-1,3-diona comercialmente disponível:



Os compostos de fórmula (III), (VI), (VII), (XVI), (XXII), (XXIII), (XXIV), (XXV), (XXVI), (XXVII), (XXVIII), (XXIX) e (XXX) são conhecidos ou facilmente preparados de acordo com os métodos conhecidos.

Apenas como um exemplo, quando se preparam dados derivados de guanidino de fórmula (VI) em que R é uma porção química bastante complexa, o seguinte esquema pode ser seguido:



Daquilo acima, é evidente para o perito na técnica que quando se prepararam os compostos de fórmula (I), de acordo com qualquer uma das variantes de processo acima mencionadas, grupos funcionais opcionais dentro dos materiais de partida ou os seus intermediários e que devem dar lugar a reacções secundárias indesejadas, precisam ser adequadamente protegidos de acordo com as técnicas convencionais. Do mesmo modo, a conversão destes últimos nos compostos desprotegidos livres pode ser realizada de acordo com os procedimentos conhecidos.

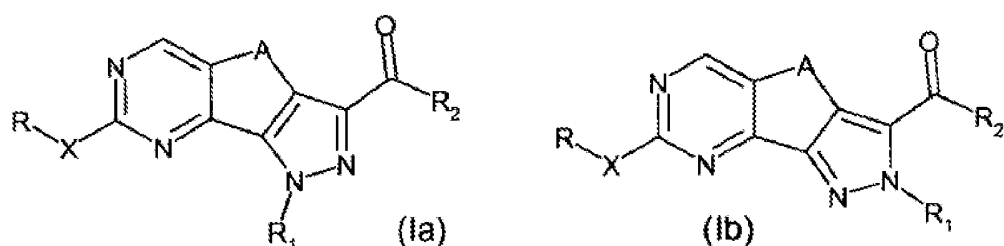
Como será prontamente apreciado, se os compostos de fórmula (I) preparados de acordo com o processo descrito acima forem obtidos como uma mistura de isómeros, a sua separação nos isómeros individuais de fórmula (I), de acordo com as técnicas convencionais, está dentro do âmbito da presente invenção.

Técnicas convencionais para a resolução de racematos incluem, por exemplo, cristalização particionada de derivados de sal diastereoisomérico ou HPLC preparativa quiral.

Além disso, os compostos de fórmula (I) da invenção também podem ser preparados de acordo com as técnicas de química combinatorial amplamente conhecidas na técnica, por exemplo, ao realizar as reacções acima mencionadas entre os vários intermediários num modo em série e trabalhando em condições de síntese em fase sólida (SPS).

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

Assim, é um objecto adicional da presente invenção uma biblioteca de dois ou mais compostos de fórmula (Ia) ou (Ib)



em que

R é hidrogénio ou um grupo opcionalmente substituído seleccionado de entre amina, alquilo C₁-C₆ linear ou ramificado, C₃-C₁₀ cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo ou heterociclilalquilo;

X é uma ligação simples ou um radical divalente seleccionado de entre -NR'-, -CONR'-, -NH-CO-NH-, -O-, -S- ou -SO₂-, em que R' é hidrogénio ou um grupo opcionalmente substituído seleccionado de entre alquilo C₁-C₆ linear ou ramificado, C₃-C₆ cicloalquilo, cicloalquilolquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo ou, em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, R e R' podem formar um grupo heteroarilo ou heterociclilo de 5 a 6 membros opcionalmente contendo um heteroátomo adicional seleccionado de entre N, O ou S;

R₁, ligado em qualquer um dos átomos de azoto do anel pirazol como pela fórmula (Ia) ou (Ib), representa um átomo

de hidrogénio ou um grupo opcionalmente substituído seleccionado de entre alquilo C_1-C_6 linear ou ramificado, C_3-C_6 cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo ou heterociclilalquilo ou, na fórmula (Ib), R_1 é um grupo $-(CH_2)_n-NH-$ divalente sendo ligado a R_2 , em que n é 2 ou 3; R_1 é opcionalmente substituído em qualquer uma das suas posições livres por um ou mais grupos, por exemplo, 1 a 6 grupos, independentemente seleccionados de entre: halogénio, nitro, grupos oxo ($=O$), ciano, azido, alquilo, alquilo polifluorado, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo, alquilarilo, alquil-heterociclilo, hidroxí, alcoxi, alcoxi polifluorado, ariloxi, arilalquiloxi, heterocicliloxi, heterocicliloalquiloxi, metilenodioxí, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, arilcarboniloxi, carboxi, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, ariloxycarbonilo, cicloalquiloxycarbonilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, alquilaminoalquiloxi, ureído, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterociclilcarbonilamino, alcoxycarbonilamino, alcoxímino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heterociclilsulfonilo, alquilaminossulfonilo, ariltio e alquiltio;

R_2 é um grupo seleccionado de entre $-NR''R'''$, $-N(OH)R''$, $-OR''$ ou $-R''$, em que R'' e R''' são, cada independentemente,

hidrogénio ou um grupo opcionalmente substituído seleccionado de entre C₁-C₆ alquilo linear ou ramificado, cicloalquilo C₃-C₆ ou cicloalquilolquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo ou heterociclilalquilo ou, em conjunto com o átomo de azoto ao qual eles são ligados, R" e R"' podem formar um grupo heteroarilo ou heterociclilo de 5 a 6 membros, opcionalmente contendo um heteroátomo adicional seleccionado de entre N, O ou S;

A é um grupo divalente seleccionado de entre -CH₂-, -(CH₂)₂-, -CH₂-C(CH₃)₂-, -C(CH₃)₂-CH₂- ou -CH=CH-; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

FARMACOLOGIA

Os compostos de fórmula (I) são activos como inibidores de proteína cinase e são assim úteis, por exemplo, para limitar a proliferação não regulada de células tumorais.

Em terapia, podem ser usados no tratamento de vários tumores, como os anteriormente referidos, assim como no tratamento de outros distúrbios da proliferação celular como psoríase, proliferação de células lisas vasculares, associada a aterosclerose e estenose e restenose pós-cirúrgica, e no tratamento de doença de Alzheimer.

A actividade de inibição de inibidores de cdk/ciclina putativos e a potência de compostos seleccionados é determinada através de um método de teste baseado na utilização da tecnologia SPA (Amersham Pharmacia Biotech).

O teste consiste na transferência de uma porção fosfato marcada radioactivamente pela cinase num substrato biotinilado. Deixa-se o produto biotinilado marcado com ^{33}P resultante ligar a esferas de SPA revestidas com estreptavidina (capacidade de biotina 130 pmoles/mg) e a luz emitida foi medida num contador de cintilações.

Teste de inibição de actividade de cdk2/ciclina A

Reacção da cinase: 4 μM de substrato de histona biotinilizada no laboratório H1 (Sigma # H-5505), 10 μM de ATP (0,1 microCi $\text{P}^{33}\gamma\text{-ATP}$), 1,1 nM de complexo ciclina A/CDK2, inibidor num volume final de 30 μL de tampão (TRIS HCl a 10 mM pH 7,5, MgCl_2 10 mM, DTT 7,5 mM + 0,2 mg/ml de BSA) foram adicionados em cada poço de uma placa de fundo em U de 96 poços. Após incubação durante 60 minutos à temperatura ambiente, a reacção foi parada por adição de 100 μL de tampão PBS contendo 32 mM de EDTA, 500 μM de ATP frio, 0,1% de Triton X100 e 10 mg/ml de esferas SPA revestidas com estreptavidina. Após 20 minutos de incubação, 110 μL de suspensão foram recolhidos e transferidos em placas OPTIPLATE de 96 poços contendo 100 μL de 5M de CsCl. Após 4 horas, as placas foram lidas durante 2 minutos num leitor de radioactividade Packard TOP-Count.

Determinação de IC_{50} : foram testados inibidores a concentrações diferentes na faixa de 0,0015 a 10 μM . Os dados experimentais foram analisados pelo programa de

computador GraphPad Prizm usando a equação logística de quatro parâmetros:

$$y = \text{base} + (\text{topo} - \text{base}) / (1 + 10^A((\log \text{IC50} - x) * \text{declive}))$$

onde x é o logaritmo da concentração inibidora, y é a resposta; y inicia na base e prossegue para o topo com uma forma sigmóide.

Cálculo K_i :

Método experimental: A reacção foi realizada em tampão (10 mM Tris, pH 7,5, 10 mM de MgCl_2 , 0,2 mg/mL de BSA, 7,5 mM de DTT) contendo 3,7 nM de enzima, histona e ATP (relação constante de ATP frio/marcado 1/3000). A reacção foi parada com EDTA e o substrato capturado em fosfomembrana (placas de 96 poços Multiscreen da Millipore). Após lavagem prolongada, as placas Multiscreen foram lidas num contador de cintilações. Foram medidos controlos (tempo zero) para cada ATP e as concentrações de histona.

Desenho experimental: As velocidades de reacção foram medidas em quatro concentrações de ATP, substrato (histona) e de inibidor. Uma matriz de concentrações de 80 pontos foi desenhada em torno dos respectivos valores de ATP e do K_m de substrato, e os valores IC_{50} de inibidor (0,3, 1, 3, 9 vezes os valores de K_m ou IC_{50}). Uma experiência preliminar no decurso do tempo na ausência de inibidor e em diferentes concentrações de ATP e substrato permite a selecção de um

tempo final único (10 min) na gama linear da reacção para a experiência de determinação de K_i .

Estimativas dos parâmetros cinéticos: Os parâmetros cinéticos foram estimados por regressão não linear simultânea pelo método dos mínimos quadrados, usando [Eq. 1] (inibidor competitivo relativamente a ATP, mecanismo aleatório) usando o conjunto de dados completo (80 pontos):

$$v = \frac{V_m \cdot A \cdot B}{\alpha \cdot K_a \cdot K_b + \alpha \cdot K_a \cdot B + a \cdot K_b \cdot A + A \cdot B + \alpha \cdot \frac{K_a}{K_i} \cdot I \cdot (K_b + \frac{B}{\beta})} \quad [\text{Eq.1}]$$

onde $A = [\text{ATP}]$, $B = [\text{substrato}]$, $I = [\text{inibidor}]$, $V_m =$ velocidade máxima, K_a , K_b , K_i as constantes de dissociação ATP, substrato e inibidor, respectivamente, α e β o factor cooperativo entre a ligação de substrato e ATP e a ligação de substrato a inibidor, respectivamente.

Além disso os compostos seleccionados são caracterizados num painel de cinases ser/thre estritamente relacionadas com o ciclo celular (cdk2/ciclina E, cdk1/ciclina B1, cdk5/p25, cdk4/ciclina D1), e também para especificidade em MAPK, PKA, EGFR, IGF1-R, Aurora-2 e Cdc 7.

Teste de inibição de actividade de cdk2/ciclina E

Reacção de cinase: Adicionou-se 10 μM DE substrato de histona H1 biotinilado no laboratório (Sigma # H-5505), 30 μM de ATP (0,3 microCi $\text{P}^{33}\gamma\text{-ATP}$), 4 ng de complexo GST - ciclina E/CDK2, inibidor num volume final de 30 μL de

tampão (TRIS HCl a 10 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, DTT 7,5 mM + 0,2 mg/ml de BSA) a cada poço de uma placa de fundo em U de 96 poços. Após incubação durante 60 minutos à temperatura ambiente, a reacção foi parada por adição de 100 µL de tampão PBS contendo 32 mM de EDTA, 500 µM de ATP frio, 0,1% de Triton X100 e 10 mg/ml de esferas SPA revestidas com estreptavidina. Após 20 minutos de incubação, 110 µL de suspensão foram recolhidos e transferidos em placas OPTIPLATE de 96 poços contendo 100 µL de 5M de CsCl. Após 4 horas, as placas foram lidas durante 2 minutos num leitor de radioactividade Packard TOP-Count.

Determinação de IC50: ver acima

Teste de inibição de actividade de cdk1/ciclina B1

Reacção de cinase: Adicionou-se 4 µM DE substrato de histona H1 biotinilado no laboratório (Sigma # H-5505), 30 µM de ATP (0,2 microCi P³³γ-ATP), 3 ng de complexo Ciclina B/CDK1, inibidor num volume final de 30 µL de tampão (TRIS HCl a 10 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, DTT 7,5 mM + 0,2 mg/ml de BSA) a cada poço de uma placa de fundo em U de 96 poços. Após incubação durante 20 minutos à temperatura ambiente, a reacção foi parada por adição de 100 µL de tampão PBS + 32 mM de EDTA + 0,1% de Triton X-100 +500 µM de ATP, contendo 1 mg de esferas SPA. De seguida, um volume de 110 µL de suspensão foi transferido para OPTIPLATE. Após 20 min de incubação para captura do substrato, adicionou-se 100 µL de 5M de CsCl para permitir que as esferas fiquem estáticas no

topo da Optiplate e deixa-se repousar 4 horas antes da contagem de radioactividade no instrumento TOP-Count.

Determinação de IC₅₀: ver acima

Teste de inibição de cdk5/actividade p25

O teste de inibição de actividade de cdk5/p25 é realizado de acordo com o seguinte protocolo.

Reacção da cinase: Adicionou-se 10 μ M DE substrato de histona H1 biotinilado no laboratório (Sigma # H-5505), 30 μ M de ATP (0,3 microCi P³³ γ -ATP), 15 ng de complexo CDK5/p25, inibidor num volume final de 30 μ L de tampão (TRIS HCl a 10 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, DTT 7,5 mM + 0,2 mg/ml de BSA) a cada poço de uma placa de fundo em U de 96 poços. Após incubação durante 35 minutos à temperatura ambiente, a reacção foi parada por adição de 100 μ L de tampão PBS contendo 32 mM de EDTA, 500 μ M de ATP frio, 0,1% de Triton X100 e 10 mg/ml de esferas SPA revestidas com estreptavidina. Após 20 minutos de incubação, 110 μ L de suspensão foram recolhidos e transferidos em placas OPTIPLATE de 96 poços contendo 100 μ L de 5M de CsCl. Após 4 horas, as placas foram lidas durante 2 minutos num leitor de radioactividade Packard TOP-Count.

Determinação de IC₅₀: ver acima

Teste de inibição de cdk4/actividade ciclina D1

Reacção de cinase: 0,4 μ M de substrato GST-Rb de ratinho (769-921) (# sc-4112 da Santa Cruz), 10 μ M de ATP (0,5 pCi $P^{33}\gamma$ -ATP), 100 ng de GST-cdk4/GST-ciclina D1 expresso em baculovírus, concentrações apropriadas de inibidor num volume final de 50 μ L de tampão (TRIS HCL 10 mM pH 7,5, $MgCl_2$ 10 mM, 7,5 mM de DTT+ 0,2 mg/mL de BSA) foram adicionados em cada poço de uma placa de fundo em U de 96 poços. Após 40 minutos de incubação a 37 °C de incubação, a reacção foi parada por 20 μ L de EDTA a 120mM.

Captura: 60 μ L foram transferidos de cada poço para uma placa MultiScreen, para permitir a ligação do substrato a um filtro de fosfocelulose. As placas foram então lavadas 3 vezes com 150 μ L/poço com PBS isento de Ca^{++}/Mg^{++} e filtradas com um sistema de filtração MultiScreen.

Deteccção: deixou-se secar os filtros a 37°C, então adicionou-se 100 μ L/poço de cintilante e o fragmento Rb marcado com ^{33}P foi detectado por contagem de radioactividade no instrumento Top-Count.

Determinação de IC_{50} : ver acima

Teste de inibição de actividade MAPK

Reacção de cinase: 10 μ M em substrato de MBP biotinilado no laboratório (Sigma # M-1891), 15 μ M de ATP (0,15 microCi $P^{33}\gamma$ -ATP), 30 ng de GST-MAPK (Upstate Biotechnology # 14-173), inibidor num volume final de 30 μ L de tampão (TRIS HCL 10 mM pH 7,5, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 7,5 mM + 0,2 mg/mL de

BSA) foram adicionados em cada poço de uma placa de fundo em U de 96 poços. Após incubação durante 35 minutos à temperatura ambiente, a reacção foi parada por adição de 100 µL de tampão PBS contendo 32 mM de EDTA, 500 µM de ATP frio, 0,1% de Triton X100 e 10 mg/ml de esferas de SPA revestidas com estreptavidina. Após 20 minutos de incubação, 110 µL de suspensão foram recolhidos e transferidos em placas OPTIPLATE de 96 poços contendo 100 µL de 5M de CsCl. Após 4 horas, as placas foram lidas durante 2 minutos num leitor de radioactividade Packard TOP-Count.

Determinação de IC₅₀: ver acima

Teste de inibição de actividade PKA

Reacção de cinase: 10 µM de substrato de histona H1 biotinilado no laboratório (Sigma # H-5505), 10 µM de ATP (0,2 microM P³³γ-ATP), 0,45 U PKA (Sigma # 2645), inibidor num volume final de 30 µL de tampão (TRIS HCl 10 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, DTT 7,5 mM + 0,2 mg/ml de BSA) foram adicionados em cada poço de uma placa de fundo em U de 96 poços. Após incubação durante 90 minutos à temperatura ambiente, a reacção foi parada por adição de 100 µL de tampão PBS contendo 32 mM de EDTA, 500 µM de ATP frio, 0,1% de Triton X100 e 10 mg/mL de esferas de SPA revestidas com estreptavidina. Após 20 minutos de incubação, 110 µL de suspensão foram recolhidos e transferidos em placas OPTIPLATE de 96 poços contendo 100 µL de 5M de CsCl. Após 4

horas, as placas foram lidas durante 2 minutos num leitor de radioactividade Packard TOP-Count.

Determinação de IC₅₀: ver acima

Teste de inibição de actividade EGFR

Reacção de cinase: 10 µM de substrato MBP biotinilado no laboratório (Sigma # M-1891), 2 µM de ATP (0,04 microCi P³³γ-ATP), 36 ng de GST-EGFR expresso em célula de insecto, inibidor num volume final de 30 µL de tampão (Hepes 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 3 mM, MnCl₂ 3 mM, DTT 1 mM, NaVO₃ 3 µM, + 0,2 mg/mL de BSA) foram adicionados em cada poço de uma placa de fundo em U de 96 poços. Após incubação durante 20 minutos à temperatura ambiente, a reacção foi parada por adição de 100 µL de tampão PBS contendo 32 mM de EDTA, 500 µM de ATP frio, 0,1% de Triton X100 e 10 mg/mL de esferas de SPA revestidas com estreptavidina. Após 20 minutos de incubação, 110 µL de suspensão foram recolhidos e transferidos para placas OPTIPLATE de 96 poços contendo 100 µL de 5M de CsCl. Após 4 horas, as placas foram lidas durante 2 minutos num leitor de radioactividade Packard TOP-Count

Determinação de IC₅₀: ver acima

Teste de inibição de actividade IGF1-R

O teste de inibição de actividade IGF1-R é realizado de acordo com o seguinte protocolo.

Activação de enzima: IGF1-R deve ser activado por autofosforilação antes de iniciar a experiência. Logo antes do teste, uma solução de enzima concentrada (694 nM) é incubada por meia-hora a 28°C na presença de 100 µM de ATP e então levada à diluição de trabalho no tampão indicado.

Reacção de cinase: 10 µM de substrato de péptido IRS1 biotinilado (PRIMM), 0-20 µM de inibidor, 6 µM de ATP, 1 microCi ³³P-ATP, e 6 nM de GST-IGF1-R (pré-incubado durante 30 minutos à temperatura ambiente com 60 µM de ATP frio) num volume final de 30 µL de tampão (50 mM HEPES pH 7,9, 3 mM de MnCl₂, 1 mM de DTT, 3 µM de NaVO₃) foram adicionados em cada poço de uma placa de fundo em U de 96 poços. Após incubação durante 35 minutos à temperatura ambiente, a reacção foi parada por adição de 100 µL de tampão PBS contendo 32 mM de EDTA, 500 µM de ATP frio, 0,1% de Triton X100 e 10 mg/ml de esferas de SPA revestidas com estreptavidina. Após 20 minutos de incubação, 110 µL de suspensão foram recolhidos e transferidos em placas OPTIPLATE de 96 poços contendo 100 µL de 5M de CsCl. Após 4 horas, as placas foram lidas durante 2 minutos num leitor de radioactividade Packard TOP-Count.

Teste de inibição de actividade de Aurora-2

Reacção de cinase: 8 µM de péptido biotinilado (4 repetições de LRRWSLG), 10 µM de ATP (0,5 uCi P³³γ-ATP), 7,5 ng de Aurora 2, inibidor num volume final de 30 µL tampão (HEPES 50 mM pH 7,0, MgCl₂ 10 mM, 1 mM de DTT, 0,2 mg/mL de BSA, 3 µM de ortovanadato) foram adicionados em

cada poço de uma placa de fundo em U de 96 poços. Após 60 minutos de incubação à temperatura ambiente, a reacção foi parada e o péptido biotinilado capturado pela adição de 100 µL de esferas em suspensão.

Estratificação: 100 µL de CsCl₂ a 5 M foram adicionados em cada poço e deixados repousar 4 horas antes da radioactividade ser contada no instrumento Top-Count.

Determinação de IC₅₀: ver acima

Teste de inibição de actividade de Cdc7/dbf4

O teste de inibição de actividade de Cdc7/dbf4 é realizado de acordo com o seguinte protocolo.

O substrato biotina-MCM2 é transformado pelo complexo Cdc/dbf4 na presença de ATP marcado com γ^{33} -ATP. O substrato biotina-MCM2 fosforilado é então capturado por esferas de SPA revestidas com estreptavidina e a extensão da fosforilação, avaliada pela contagem β .

O teste de inibição de actividade Cdc7/dbf4 foi realizado em placa de 96 poços de acordo com o seguinte protocolo.

Para cada poço da placa foram adicionados:

- 10 µL de substrato (MCM2 biotinilado, concentração final de 6 µM)
- 10 µL de enzima (Cdc7/Dbf4, concentração final de 17,9 nM)

- 10 µL do composto de teste (12 concentrações crescentes na gama de nM a um para gerar uma curva de dose-resposta
- 10 µL de uma mistura de ATP frio (concentração final de 2 µM) e ATP radioactivo (1/5000 relação molar relativamente a ATP frio) foi então usada para iniciar a reacção que foi deixada ocorrer a 37 °C.

Substrato, enzima e ATP foram diluídos em 50 mM de HEPES a pH 7,9 contendo 15 mM de $MgCl_2$, 2 mM de DTT, 3 µM de $NaVO_3$, 2 mM de glicerofosfato e 0,2 mg/mL de BSA. O solvente para os compostos de teste também continha 10% de DMSO.

Após incubação durante 60 minutos, a reacção foi parada por adição em cada poço de 100 µL de PBS pH 7,4 contendo 50 mM de EDTA, 1 mM de ATP frio, 0,1% de Triton X100 e 10 mg/mL de esferas de SPA revestidas com estreptavidina.

Após 20 minutos de incubação, 110 µL de suspensão foram recolhidos e transferidos em placas OPTIPLATE de 96 poços contendo 100 µL de 5M de CsCl. Após 4 horas, as placas foram lidas durante 2 minutos numa leitor de radioactividade Packard TOP-Count.

Determinação de IC50: ver acima.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados ou como agentes únicos ou, alternativamente, em combinação com tratamentos anti-cancro conhecidos tal como terapia de radiação ou regime de quimioterapia em combinação com agentes citotóxicos ou citostáticos, agentes do tipo

antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolitos, agentes hormonais, agentes imunológicos, agentes do tipo interferão, inibidores de ciclo-oxigenase (por exemplo, inibidores de COX-2), inibidores de metaloprotease de matriz, inibidores de telomerase, inibidores de tirosina cinase, agentes receptores anti-factor de crescimento, agentes anti-HER, agentes anti-EGFR, agentes antiangiogénese (por exemplo, inibidores de angiogénese), inibidores de farnesil transferase, inibidores de via de transdução de sinal ras-raf, inibidores de ciclo celular, outros inibidores de cdks, agentes de ligação à tubulina, inibidores da topoisomerase I, inibidores da topoisomerase II, e outros.

Se formulado como uma dose fixa, estes produtos de combinação empregam os compostos desta invenção na gama de dosagem descrita abaixo e o outro agente farmacologicamente activo na gama de dosagem aprovada.

Os compostos de fórmula (I) podem ser usados sequencialmente com agentes anti-cancro conhecidos quando uma formulação de combinação é inadequada.

Os compostos de fórmula (I) da presente invenção, apropriados para administração a um mamífero, por exemplo, seres humanos, podem ser administrados pelas vias usuais e o nível de dosagem depende da idade, peso, condições do paciente e via de administração.

Por exemplo, uma dosagem apropriada adoptada para administração oral de um composto de fórmula (I) pode estar na gama de cerca de 10 a cerca de 500 mg por dose, de 1 a 5 vezes diariamente. Os compostos da invenção podem ser administrados numa variedade de formas de dosagem, por exemplo, oralmente, na forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos revestidos com película ou açúcar, soluções líquidas ou suspensões; por via rectal na forma de supositórios; por via parenteral, por exemplo, intramuscularmente, ou através de injeção ou infusão intravenosa e/ou intratecal e/ou intra-espinhal.

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

As composições farmacêuticas contendo os compostos da invenção são geralmente preparadas seguindo métodos convencionais e são administradas numa forma farmacêutica apropriada.

Por exemplo, as formas orais sólidas podem conter, em conjunto com o composto activo, diluentes, por exemplo, lactose, dextrose sacarose, sacarose, celulose, amido de milho ou amido de batata; lubrificantes, por exemplo, sílica, talco, ácido esteárico, estearato de cálcio ou magnésio, e/ou polietileno glicóis; agentes aglutinantes, por exemplo, amidos, goma arábica, gelatina metilcelulose,

carboximetilcelulose ou polivinil pirrolidona; agentes desintegrantes, por exemplo, amido, ácido algínico, alginatos ou glicolato de amido de sódio; misturas efervescentes; corantes; adoçantes; agentes humectantes como lecitina, polissorbatos, laurilsulfatos; e, em geral, substâncias não tóxicas e farmacologicamente inactivas usadas em formulações farmacêuticas. Estas preparações farmacêuticas podem ser fabricadas em modo conhecido, por exemplo, por meio de mistura, granulação, compressão, revestimento com açúcar, ou processos de revestimento com película.

As dispersões líquidas para administração oral podem ser, por exemplo, xaropes, emulsões e suspensões.

Como um exemplo, os xaropes podem conter, como veículo, sacarose ou sacarose com glicerina e/ou manitol e sorbitol.

As suspensões e as emulsões podem conter, como exemplos de veículos, goma natural, agar, alginato de sódio, pectina, metilcelulose, carboximetilcelulose, ou álcool polivinílico.

As suspensões ou soluções para injeções intramusculares podem conter, em conjunto com o composto activo, um veículo farmacêuticamente aceitável, por exemplo, água estéril, azeite, oleato de etilo, glicóis, por exemplo, propileno glicol e, se desejado, uma quantidade apropriada de cloridrato de lidocaína.

As soluções para injeções intravenosas ou infusões podem conter, como um veículo, água estéril ou preferivelmente podem estar na forma de soluções salinas estéreis, aquosas, isotónicas ou elas podem conter propileno glicol como um veículo.

Os supositórios podem conter, em conjunto com o composto activo, um veículo farmacêuticamente aceitável, por exemplo, manteiga de cacau, polietileno glicol, um surfactante de éster de ácido gordo de polioxietileno sorbitano ou lecitina.

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

EXEMPLOS

Foram preparados vários compostos de fórmula (I), assim incluindo os de fórmula (Ia) e (Ib) da invenção. Apesar de alguns não terem sido especificamente nomeados e listados na seguinte secção experimental, a maior parte foi convenientemente identificada pelo sistema de codificação das tabelas referidas na secção experimental, em conjunto com seus os dados analíticos.

Cada código, que identifica apenas sem ambiguidade um composto único específico de fórmula (I), consiste em cinco unidades B-X-M(C)-D.

O código B representa qualquer substituinte R, como pela fórmula (I), sendo fixado no resto da molécula através de uma ligação X; cada grupo B é representado pela fórmula química apropriada na seguinte tabela I, também indicando seu ponto de fixação ao resto da molécula X-M.

O código X apenas representa o grupo X na fórmula (I); os seus significados são representados na seguinte tabela II, também indicando seu ponto de fixação ao resto da molécula M.

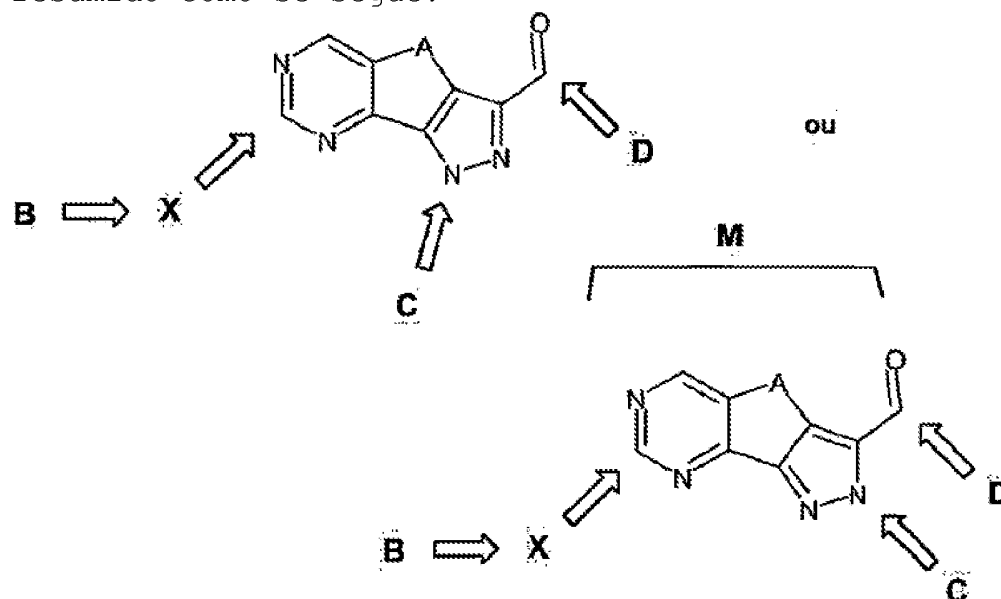
O código C representa o grupo R_1 sendo fixado ao resto da molécula através de qualquer um dos átomos de azoto pirazol, como pela fórmula (I). Cada grupo C é representado através da fórmula química apropriada na seguinte tabela III, também indicando seu ponto de fixação ao resto da molécula M.

O código D representa o grupo R_2 sendo fixado ao resto da molécula através do grupo carbonilo, como pela fórmula (I). Cada grupo D é representado através da fórmula química apropriada na seguinte tabela IV, também indicando seu ponto de fixação ao resto da molécula M.

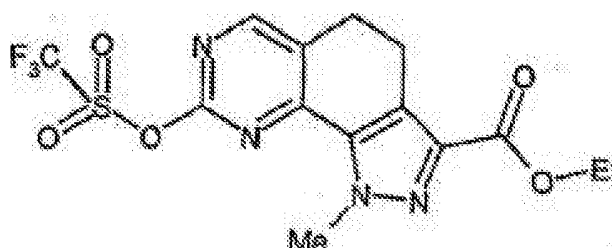
Finalmente, o código M refere-se ao núcleo central da molécula (I) contendo um grupo carbonilo na posição 3. De tudo o referido acima, é evidente para o perito na técnica que M é substituído por grupos -X- (código X), R_1 (código C) e R_2 (código D), como referido na fórmula (I); cada grupo M é representado através da fórmula química

apropriada, na tabela V, também indicando as posições dos outros substituintes.

Assim, o sistema de codificação actualmente usado para alguns compostos de fórmula (I) pode ser brevemente resumido como se segue:

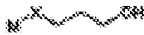
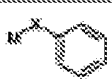


Apenas como um exemplo, que não pretende limitar o âmbito da presente invenção, o composto B66-X03-M00(C01)-D01 (ver exemplo 36) representa o derivado de pirazol-quinazolina de fórmula (Ia) em que o núcleo central é representado pela porção M00 da tabela V, R é o grupo de fórmula B66 da tabela I, X é o grupo divalente X03 da tabela II, R₁ é o grupo C01 da tabela III e R₂ é o grupo D01 da tabela IV, com a fórmula

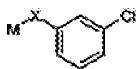
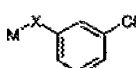
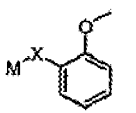
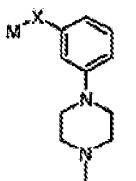
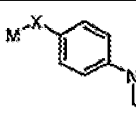
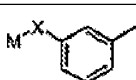
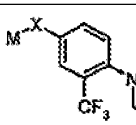
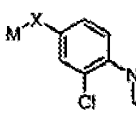
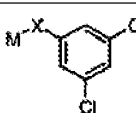
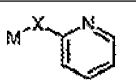
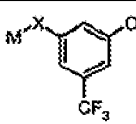
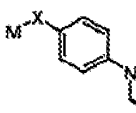
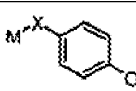
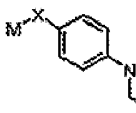


De tudo o referido acima, é evidente para o perito na técnica que quando R_1 e R_2 são ligados um ao outro como pela fórmula (Ib), então este ciclo adicional já está incluído na estrutura da porção M e, assim, os códigos C e D não aparecem.

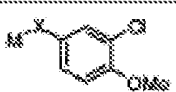
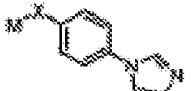
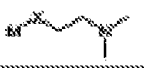
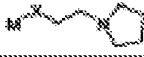
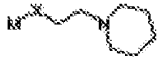
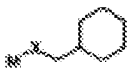
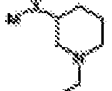
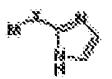
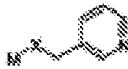
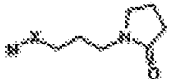
Tabela I

TABELA DE GRUPOS B	
Fragmento	Cód
	B00
	B01
	B02
	B03
	B04
	B05

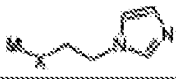
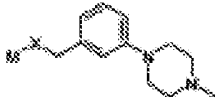
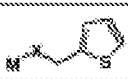
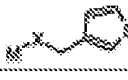
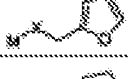
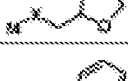
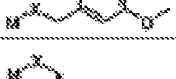
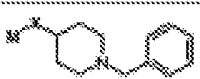
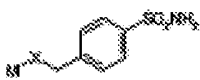
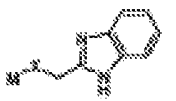
(continua)

TABELA DE GRUPOS B	
Fragment	Code
	B06
	B07
	B08
	B09
	B10
	B11
	B12
	B13
	B14
	B15
	B16
	B17
	B18
	B19

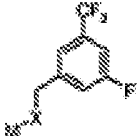
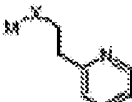
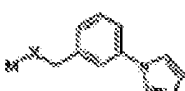
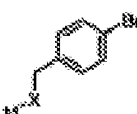
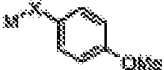
(continua)

TABELA DE GRUPOS B	
Fragment	Code
	B20
	B21
	B22
	B23
	B24
	B25
	B26
	B27
	B28
	B29
	B30
	B31
	B32
	B33
	B34
	B35
	B36
	B37

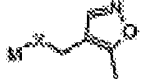
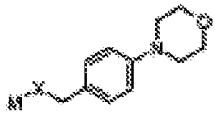
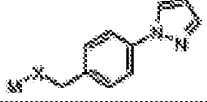
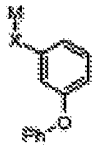
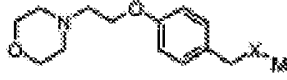
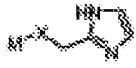
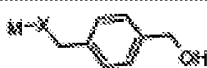
(continua)

TABELA DE GRUPOS B	
Fragment	Code
	B38
	B39
	B40
	B41
	B42
	B43
	B44
	B45
	B46
	B47
	B48
	B49
	B50
	B51
	B52
	B53

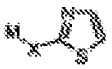
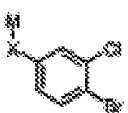
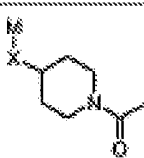
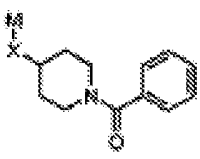
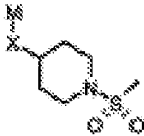
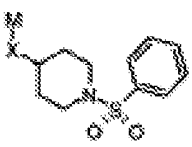
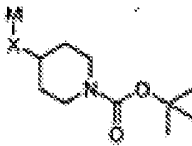
(continua)

TABELA DE GRUPOS B	
Fragment	Code
	B54
	B55
	B56
	B57
	B58
	B59
	B60
	B61
	B62
	B63
	B64
	B65
	B66
	B67
	B68
	B69

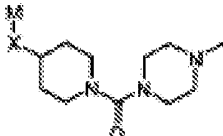
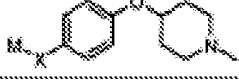
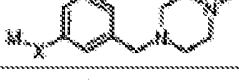
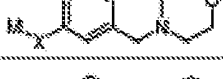
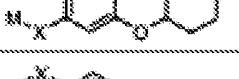
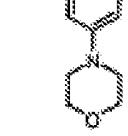
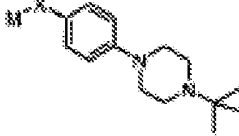
(continua)

TABELA DE GRUPOS B	
Fragment	Cods
	B70
	B71
	B72
	B73
	B74
	B75
	B76
	B77
	B78
	B79
	B80
	B81
	B82
	B83
	B84
	B85

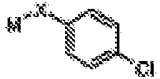
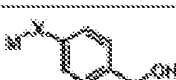
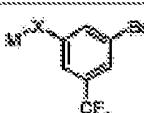
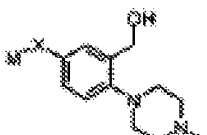
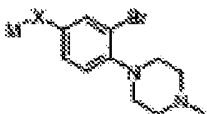
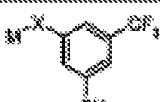
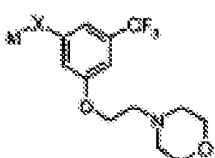
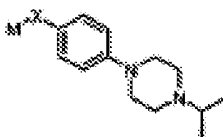
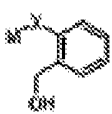
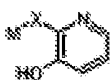
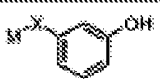
(continua)

TABELA DE GRUPOS B	
Fragment	Code
	B886
	B887
	B888
	B889
	B890
	B891
	B892
	B893
	B894
	B895
	B896
	B897

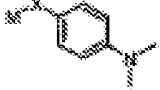
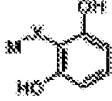
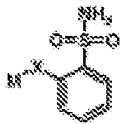
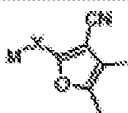
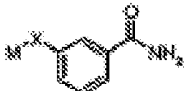
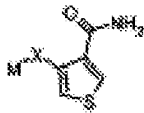
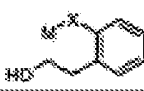
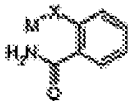
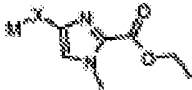
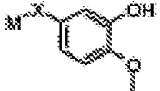
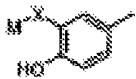
(continua)

TABELA DE GRUPOS B	
Fragment	Code
	B98
	B99
	B100
	B101
	B102
	B103
	B104
	B105
	B106
	B107
	B108
	B109
	B110

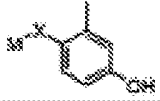
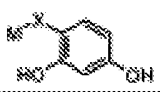
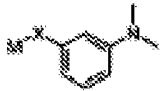
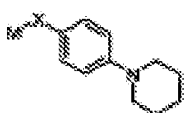
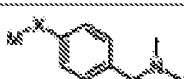
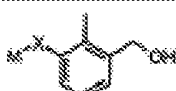
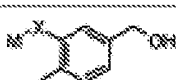
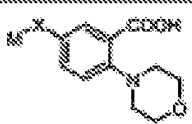
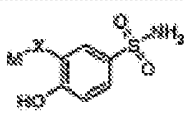
(continua)

TABELA DE GRUPOS B	
Fragment	Code
	B111
	B112
	B113
	B114
	B115
	B116
	B117
	B118
	B119
	B120
	B121
	B122
	B123
	B124

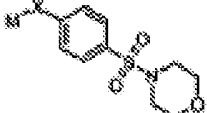
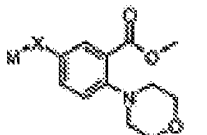
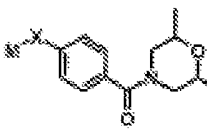
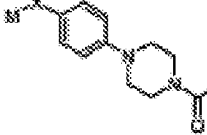
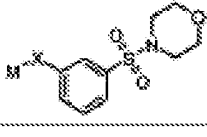
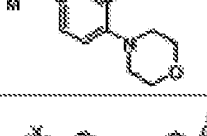
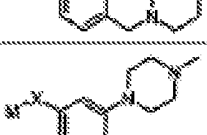
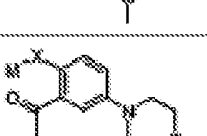
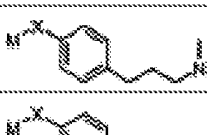
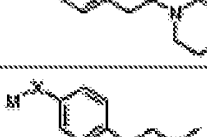
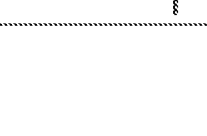
(continua)

TABELA DE GRUPOS B	
Fragment	Code
	B125
	B126
	B127
	B128
	B129
	B130
	B131
	B132
	B133
	B134
	B135
	B136
	B137
	B138

(continua)

TABELA DE GRUPOS B	
Fragment	Code
	B139
	B140
	B141
	B142
	B143
	B144
	B145
	B146
	B147
	B148
	B149
	B150
	B151
	B152

(continua)

TABELA DE GRUPOS B	
Fragment	Code
	B153
	B154
	B155
	B156
	B157
	B158
	B159
	B160
	B161
	B162
	B163
	B164

(continua)

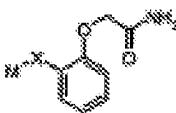
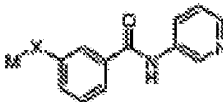
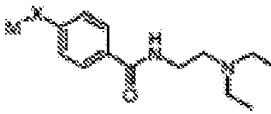
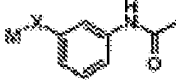
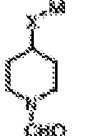
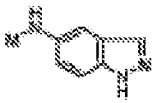
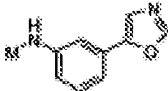
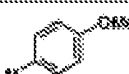
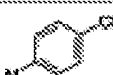
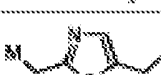
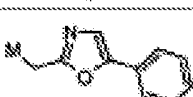
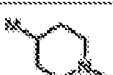
TABELA DE GRUPOS B	
Fragment	Code
	B165
	B166
	B167
	B168
	B169
	B170
	B171
	B172
	B173

Tabela II

TABLEA DE LIGANTES X	
Fragmento	Cód.
-NH-M	X00
-CONH-M	X01
-NHCONH-M	X02
-O-M	X03
-S-M	X04

-SO ₂ -M	X05
-M	X06

TABELA III

TABELA DE GRUPOS C	
Fragmento	Cod
M-H	C00
M-Me	C01
M-tBu	C02
	C03
	C04
	C05
	C06
	C07
	C08
	C09
	C10
	C11
	C12
	C13
	C14
	C15
	C16
	C17
	C18
	C19
	C20

(continua)

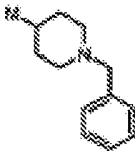
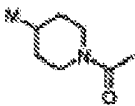
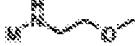
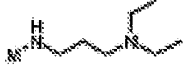
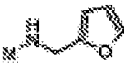
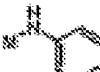
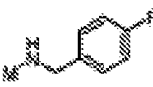
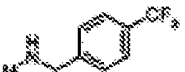
TABELA DE GRUPOS C	
Fragmento	Cód
	C21
	C22
	C23
	C24

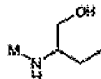
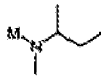
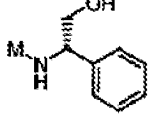
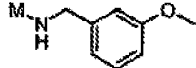
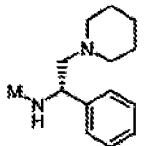
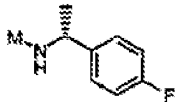
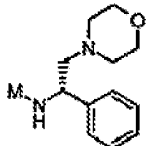
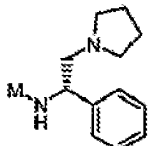
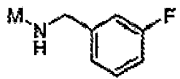
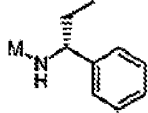
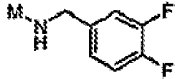
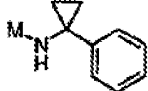
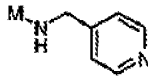
Tabela IV

TABELA DE GRUPOS D	
Fragmento	Cód
M-OMe	D00
M-OEt	D01
M-OH	D02
M-NH ₂	D03
	D04
M-NH-OH	D05
	D06
M-Ph	D07
	D08
	D09
	D10
	D11
	D12
	D13

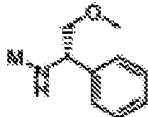
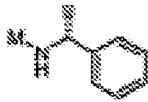
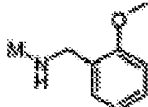
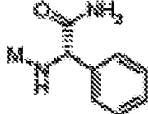
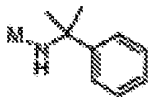
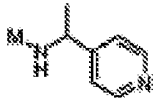
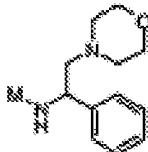
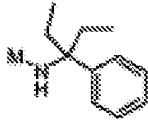
(continua)

TABELA DE GRUPOS D	
Fragmento	Cód
	D14
	D15
	D16
	D17
	D18
	D19
	D20
	D21
	D22
	D23
	D24
	D25
	D26
	D27
	D28
	D29
	D30

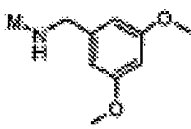
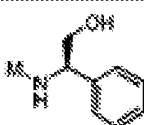
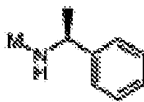
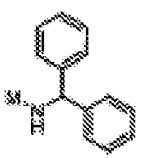
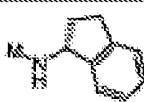
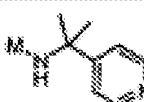
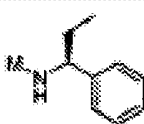
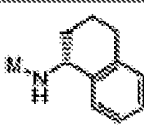
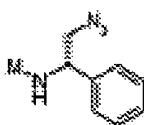
(continua)

TABELA DE GRUPOS D	
Fragmento	Cód
	D31
	D32
	D33
	D34
	D35
	D36
	D37
	D38
	D39
	D40
	D41
	D42
	D43
	D44

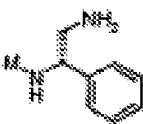
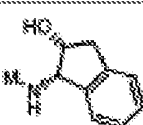
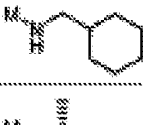
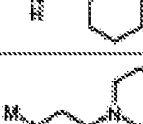
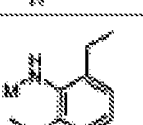
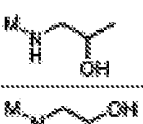
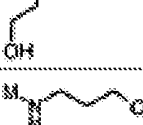
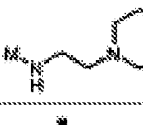
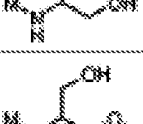
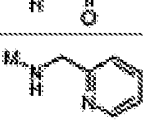
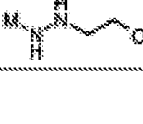
(continua)

TABELA DE GRUPOS D	
Fragmento	Cód
	D45
	D46
	D47
	D48
	D49
	D50
	D51
	D52
	D53
	D54
	D55
	D56
	D57

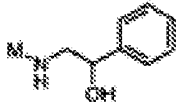
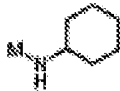
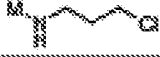
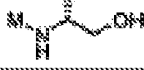
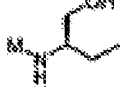
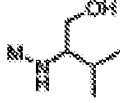
(continua)

TABELA DE GRUPOS D	
Fragmento	Cód
	D58
	D59
	D60
	D61
	D62
	D63
	D64
	D65
	D66
	D67
	D68
	D69
	D70

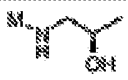
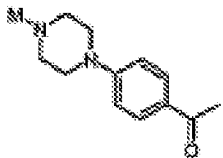
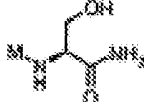
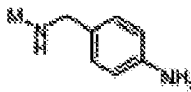
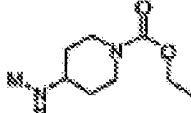
(continua)

TABELA DE GRUPOS D	
Fragmento	Cód
	D71
	D72
	D73
	D74
	D75
	D76
	D77
	D78
	D79
	D80
	D81
	D82
	D83
	D84
	D85

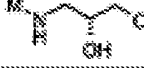
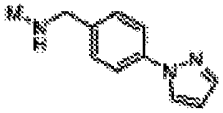
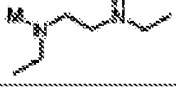
(continua)

TABELA DE GRUPOS D	
Fragmento	Cód
	D86
	D87
	D88
	D89
	D90
	D91
	D92
	D93
	D94
	D95
	D96
	D97
	D98
	D99
	D100
	D101
	D102

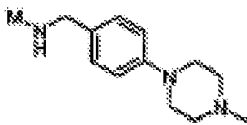
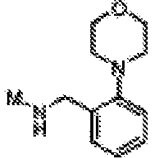
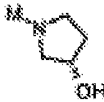
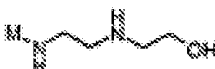
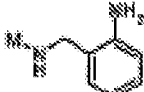
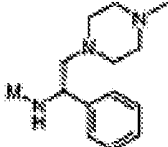
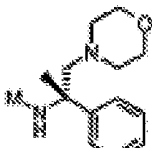
(continua)

TABELA DE GRUPOS D	
Fragmento	Cód
	D103
	D104
	D105
	D106
	D107
	D108
	D109
	D110
	D111
	D112
	D113
	D114
	D115
	D116

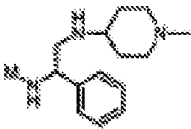
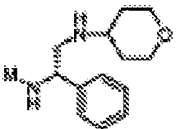
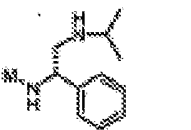
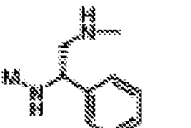
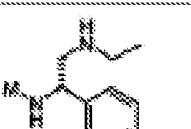
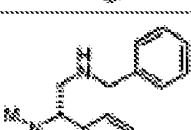
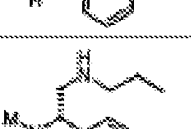
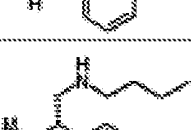
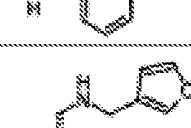
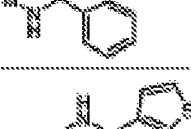
(continua)

TABELA DE GRUPOS D	
Fragmento	Cód
	D117
	D118
	D119
	D120
	D121
	D122
	D123
	D124
	D125
	D126
	D127
	D128
	D129
	D130
	D131

(continua)

TABELA DE GRUPOS D	
Fragmento	Cód
	D132
	D133
	D134
	D135
	D136
	D137
	D138
	D139
	D140
	D141
	D142
	D143
	D144

(continua)

TABELA DE GRUPOS D	
Fragmento	Cód
	D145
	D146
	D147
	D148
	D149
	D150
	D151
	D152
	D153
	D154

(continua)

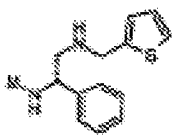
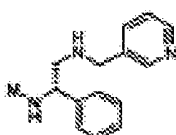
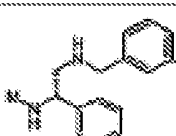
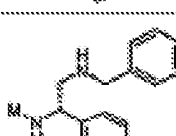
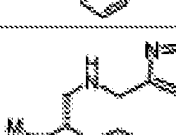
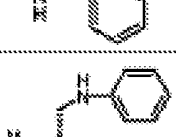
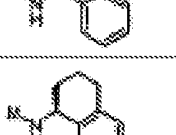
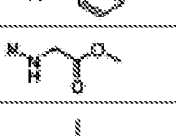
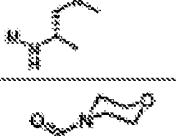
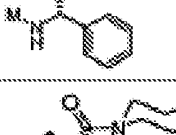
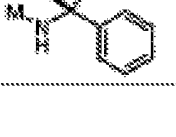
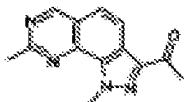
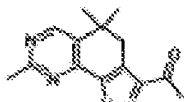
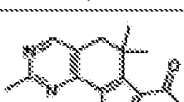
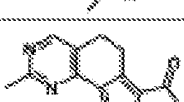
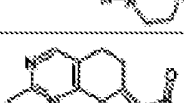
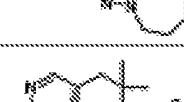
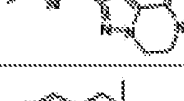
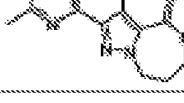
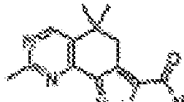
TABELA DE GRUPOS D	
Fragmento	Cód
	D155
	D156
	D157
	D158
	D159
	D160
	D161
	D162
	D163
	D164
	D165

Tabela V

TABELA DO NÚCLEO M	
Estrutura	Cód
	M00
	M01
	M02
	M03
	M04
	M05
	M06
	M07
	M08
	M09
	M10
	M11

Os compostos da presente invenção, como preparados de acordo com os seguintes exemplos, também foram caracterizados por dados analíticos ^1H RMN e/ou por HPLC/MS; os dados de HPLC/MS foram recolhidos seguindo qualquer um dos métodos 1, 2 ou 3.

Método HPLC/MS 1

O equipamento HPLC consistiu num sistema HPLC Waters 2790 equipado com um detector PDA 996 Waters e espectrómetro de massa quádruplo único Micromass modelo ZQ, equipado com fonte de iões de spray de electrões (ESI). O controlo do instrumento, a aquisição de dados e o processamento de dados foram realizados pelo software Empower e MassLynx 4.0.

A análise de HPLC foi realizada a 25°C a um caudal de 1 mL/min usando uma RP18 Waters X Terra (4,6 x 50 mm, 3,5 μm). A fase móvel A foi tampão de acetato de amónio 5 mM (pH 5,5 com ácido acético/acetonitrilo 95:5), e a fase móvel B foi H_2O /acetonitrilo (5:95); o gradiente foi de 10 a 90% de B em 8 minutos depois mantido a 90% de B durante 2 minutos. O volume de injeção foi de 10 μL .

O espectrómetro de massa foi operado em modo de ião positivo e em modo de ião negativo, a voltagem do capilar foi fixada a 2,5 KV; a temperatura da fonte foi 120°C; o cone foi 10 V; o varrimento total, foi configurado na gama de massas de 100 a 800 uma.

Método HPLC/MS 2

O equipamento de HPLC consistiu num sistema HPLC Waters 2790 equipado com um detector PDA 996 Waters e espectrómetro de massa quádruplo único Micromass modelo ZQ, equipado com fonte de iões de spray de electrões (ESI). O controle do instrumento, a aquisição de dados e o processamento de dados foram realizados pelo software Empower e MassLynx 4.0.

A análise de HPLC foi realizada a 25°C a um caudal de 1 mL/min usando uma coluna RP18 Waters X Terra (3,0 x 30 mm, 3,5 µm). A fase móvel A foi tampão de acetato de amónio a 5 mM (pH 5,5 com ácido acético/acetonitrilo 95:5), e a fase móvel B foi H₂O/acetonitrilo (5:95); o gradiente foi de 10 a 90% B em 4 minutos então mantido a 90% B durante 1 minuto. O volume de injeção foi 10 µL.

O espectrómetro de massa foi operado em modo de iões positivos e de iões negativos, a voltagem do capilar foi fixada a 2,5 KV; a temperatura da fonte 120°C; o cone foi 10 V; varrimento total, configurado na faixa de massas de 100 a 800 uma.

Método HPLC/MS 3

Os espectros de massa foram registados num espectrómetro de massa de ratoeira de iões Finnigan LCQ usando a técnica de ionização por spray de electrões (ESI) com detecção de ião positivo e negativo. O espectrómetro de massa está directamente ligado a um sistema HPLC SSP4000 (Thermo Separation), equipado com um amostrador automático LcPal (CTC Analytics) e um detector de PDA 6000LP UV

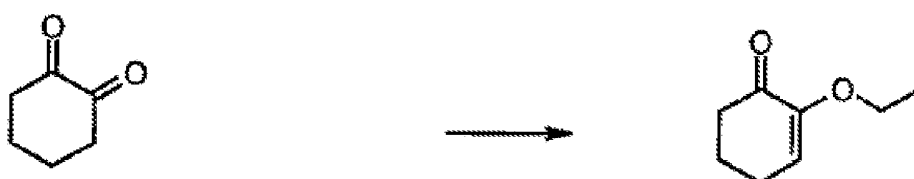
(ThermoSeparation). O controlo dos instrumentos, a aquisição e processamento de dados foram realizados usando o software Xcalibur 1.2. As análises de HPLC foram realizadas à temperatura ambiente a um caudal de 1 mL/min usando uma coluna RP C18 Zorbax SB Waters (4,6 x 50 mm; 1,8 µm).

A Fase móvel A foi tampão de acetato de amónio 5 mM (pH 5,5 com ácido acético):acetonitrilo 90:10, e a fase móvel B foi tampão de acetato de amónio 5 mM (pH 5,5 com ácido acético): acetonitrilo 10:90; o gradiente foi de 0 a 100% B em 7 minutos e depois mantido a 100% B durante 2 minutos antes de reequilíbrio. O tempo total da CL é de 12 minutos. O volume de injeção foi 10 µL. A detecção UV foi realizada entre 215 e 400 nm. Os iões foram gerados sob as seguintes condições: voltagem do pulverizador ESI 4,0 kV, temperatura do capilar aquecido a 255°C, gás azoto de protecção com pressão de 5,0 Bar. Um modo de detecção de varrimento total (de 50 a 100 uma) foi usado com uma análise MS/MS do ião mais intenso (energia de colisão normalizada: 35%).

Detecção UV: 215 - 400 nm.

Exemplo 1

2-etoxiciclo-hex-2-en-1-ona

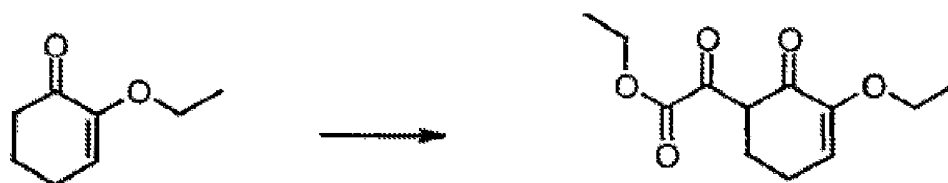


Dissolveu-se 50 g (0,45 mol) de 1,2-diciclo-hexandiona numa mistura de 1 L de tolueno e 0,5 L de etanol. Adicionou-se 10 g de ácido p-toluenossulfônico e a solução foi aquecida sob refluxo durante 2 dias. (clorofórmio TLC/metanol 6/1). O solvente foi então evaporado, o resíduo redissolvido com diclorometano e lavado com uma solução saturada de NaHCO_3 . A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e concentrada. O produto em bruto foi purificado por cromatografia numa coluna de sílica-gel por eluição com uma mistura de ciclohexano/acetato de etilo 98/2 (66% de rendimento como um óleo).

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,20 (t, 3 H) 2,33 - 2,39 (m, 6 H), 3,67 (q, 2 H) 5,97 (t, 1 H).

Exemplo 2

(3-Etóxi-2-oxociclo-hex-3-en-1-il) (oxo)acetato de etilo



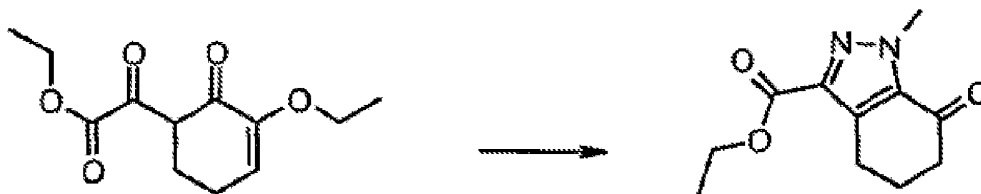
Dissolveu-se 41,40 g (0,29 mol) de 2-etoxiciclo-hex-2-en-1-ona em 310 mL de éter dietílico e adicionou-se 325 mL de 1M de $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ em tetra-hidrofurano gota a gota a -50°C . Após 30 minutos na mesma temperatura, 44,2 mL de dietiloxalato também foram adicionados sob agitação. A solução foi mantida à temperatura ambiente durante a noite (clorofórmio TLC). Adiciona-se então 300 mL de água, o pH foi ajustado a

4 - 5 por adição de 1 N de HCl e a solução resultante extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e evaporada até secura. O produto em bruto foi purificado por cromatografia numa coluna de sílica-gel eluída com clorofórmio (76% de rendimento como um óleo).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,12 (t, 3 H) 1,51 (t, 3 H) 2,06 - 2,58 (m, 4 H) 3,57 (m, 1 H) 3,86 (q, 2 H) 4,38 (q, 2 H) 6,09 (m, 1 H).

Exemplo 3

1-Metil-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo



Dissolveu-se 30 g (0,125 mol) de (3-etoxi-2-oxociclo-hex-3-en-1-il) (oxo) acetato de etilo em 150 mL de ácido acético glacial e adicionou-se 6,5 mL de metil-hidrazina. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 6 horas. O solvente foi então evaporado e o produto em bruto foi redissolvido com água, a solução tornada básica com 30% de NH₄OH e extraída com clorofórmio. A fase orgânica foi então seca sobre Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi submetido a cromatografia numa coluna de sílica-gel (eluente:clorofórmio) e cristalizado de uma mistura de n-

hexano/éter dietílico (clorofórmio TLC; 63% de rendimento como um sólido branco).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,12 (t, J 6,89 Hz, 3 H) 1,51 (t, J 6,94 Hz, 3 H) 2,06 - 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 o mesmo método, mas empregando o derivado de hidrazina substituído apropriado, os seguintes compostos foram preparados:

1-terc-butil-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,16 (t, J 6,83 Hz, 3 H) 1,58 (s, 9 H) 2,30 - 2,93 (3 m, 6 H) 4,18 (q, J 6,83 Hz, 2 H);

1-(2-hidroxietil)-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,3 (t, J 7,20 Hz, 3 H) 1,9 - 2,9 (3 m, 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);

1-(2-etoxi-2-oxoetil)-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,18 (t, J 7,20 Hz, 3 H) 1,29 (t, J 7,20 Hz, 3 H) 2,04 (m, 2 H); 2,52 (m, 2 H) 2,93

(t, J 6,10 Hz, 2 H) 4,04 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 4,37 (q, J 7,20 Hz, 2 H) 5,26 (s, 1 H);

7-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,20 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 2,05 (m, 2 H) 2,57 (m, 2 H) 2,95 (m, 2 H) 4,2 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 5,3 (2 d, 2 H);

7-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-indazol-3-carboxilato de etilo

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,29 (t, J 7,08 Hz, 3 H) 2,05 (m, 2 H) 2,57 (t, J 7,44 Hz, 2 H) 2,94 (m, 2 H) 4,30 (q, J 7,19 Hz, 2 H) 5,46 (2 d, 2 H);

7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 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);

1-[4-(aminossulfonil)fenil]-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,34 (t, J = 7,13 Hz, 3 H) 2,10 - 2,19 (m, 2 H) 2,57 - 2,63 (m, 2 H) 3,05 (t, J = 6,10 Hz, 2 H) 4,37 (q, J = 7,07 Hz, 2 H) 7,54 (s, 2 H) 7,77 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,96 (d, J = 8,90 Hz, 2H);

1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,33 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H) 2,05 - 2,17 (m, 2 H) 2,56 (dd, *J* = 7,26, 5,55 Hz, 2 H) 3,03 (t, *J* = 6,10 Hz, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,34 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 7,05 (d, *J* = 9,02 Hz, 2 H) 7,44 (d, *J* = 9,02 Hz, 2 H);

1-(4-cianofenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,34 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H) 2,09 - 2,19 (m, 2 H) 2,60 (dd, *J* = 7,32, 5,49 Hz, 2 H) 3,04 (t, *J* = 6,16 Hz, 2 H) 4,36 (q, *J* = 7,11 Hz, 2 H) 7,80 (d, *J* = 8,90 Hz, 2 H) 8,03 (d, *J* = 8,78 Hz, 2 H);

7-oxo-1-piridin-2-il-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,34 (t, *J* = 7,13 Hz, 3 H) 2,10 - 2,21 (m, 2 H) 2,58 (dd, *J* = 7,32, 5,61 Hz, 2 H) 3,05 (t, *J* = 6,16 Hz, 2 H) 4,36 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 7,61 (ddd, *J* = 7,41, 4,73, 1,04 Hz, 1 H) 7,64 (dt, *J* = 7,93, 0,98 Hz, 1 H) 8,07 (td, *J* = 7,74, 1,83 Hz, 1 H) 8,57 (ddd, *J* = 4,79, 1,86, 0,79 Hz, 1 H);

7-oxo-1-fenil-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,30 (t, 3 H, *J* 7,08) 2,08 (m, 2 H) 2,54 (m, 2 H) 4,30 (q, 2 H, *J* 7,08) 7,49 (m, 5 H);

1-benzil-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

1-(1-metilpiperidin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,32 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H) 1,84 - 2,11 (m, 6 H) 2,28 (s, 3 H) 2,48 - 2,53 (m, 2 H) 2,52 - 2,60 (m, 2 H) 2,91 - 3,00 (m, 2 H) 2,94 (t, *J* = 6,16 Hz, 2 H) 4,32 (q, *J* = 7,15 Hz, 2 H) 4,93 - 5,11 (m, 1 H)

(O derivado hidrazino utilizado não estava comercialmente disponível (CAS número 53242-78-7) e foi assim sintetizado como descrito na literatura: WO 02/085906).

7-oxo-1-piperidin-4-il-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

(O derivado hidrazino utilizando não estava comercialmente disponível e foi assim sintetizado como descrito na literatura: DE 3634942 A1).

1-(1-benzilpiperidin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,32 (t, 3 H, *J* 7,07 Hz) 3,34 (s, 2 H) 4,31 (q, 2 H, *J* 7,07 Hz) 5,06 (m, 1 H) 7,35 (m, 5 H);

1-(1-acetilpiperidin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

(O derivado hidrazino utilizado não estava comercialmente disponível e foi assim sintetizado como descrito no exemplo 69).

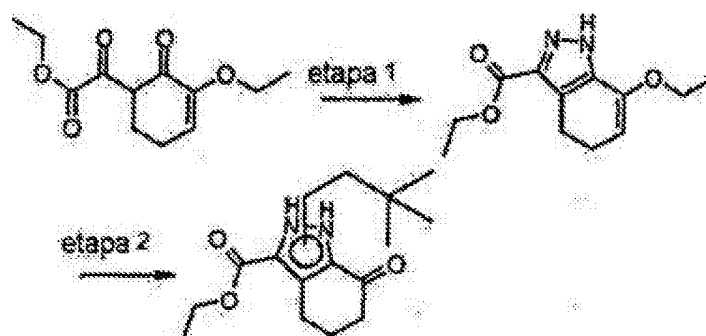
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,32 (bs, 3 H) 2,59 (m, 1 H) 2,71 (m, 1 H) 2,95 (m, 1 H) 3,29 (m, 1 H) 3,94 (m, 1 H) 4,30 (m, 2 H) 4,48 (m, 1 H) 5,29 (m, 1 H)

1-(2-dimetilaminoetil)-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

1-(2-dimetilaminopropil)-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

Exemplo 4

1(2)-(3,3-dimetilbutil)-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo



Passo 1. 7-etóxi-4,5-di-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

1,2 g (5 mmoles) de (3-etóxi-2-oxociclo-hex-3-en-1-il) (oxo) acetato de etilo foram dissolvidos em 20 mL de etanol e 25 mL (5,2 mmoles) de hidrato de hidrazina 98% foram adicionados gota a gota. A solução foi agitada à temperatura ambiente durante 5 horas, depois aquecida a 60°C durante mais 5 horas. O solvente foi removido sob

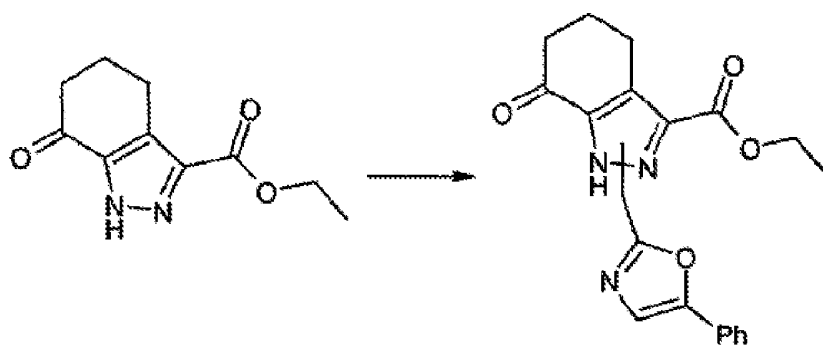
vácuo e o resíduo tomado com éter dietílico e o precipitado resultante recolhido por filtração dando 0,8 g do composto do título, que foi utilizado no passo seguinte sem qualquer purificação adicional.

Passo 2. 1(2)-(3,3-dimetilbutil)-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

Dissolve-se 0,28 g (1,17 mmol) de 7-etoxi-4,5-di-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo em 12 mL de dimetilformamida seco e adiciona-se 0,25 g (1,40 mmol) de metanossulfonato de 3,3-dimetilbutilo. A solução resultante foi tratada com 0,06 g (1,40 mmol) de hidreto de sódio a 60% em óleo mineral e a mistura reaccional agitada a 65°C durante 4 horas. Foi adicionado água na reacção e a solução extraída com acetato de etilo. O solvente foi evaporado sob vácuo e o resíduo redissolvido com 10 mL de metanol. Algumas gotas e 1 N de HCl foram então adicionadas e após 3 horas a mistura reaccional foi particionada entre água e acetato de etilo, dando um produto em bruto que, após secagem sobre Na₂SO₄, foi purificado por cromatografia numa coluna de sílica-gel (eluente hexano/acetato de etilo 95/5) (75% de rendimento).

Exemplo 5

7-Oxo-1(2)-[(5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metil]-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo



Dissolve-se 900 mg (4,3 mmoles) de 7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo em 26 mL de DMF e adicionam-se 712 mg (5,16 mmoles) de K_2CO_3 e 995 mg (5,16 mmoles) de 2-(clorometil)-5-fenil-1,3-oxazol. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 5 horas depois o solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi dissolvido em diclorometano e lavado com água. A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e evaporada até secura. Por cromatografia, recuperou-se 405 mg (30% de rendimento) dos dois regioisômeros.

7-oxo-1-[(5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metil]-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

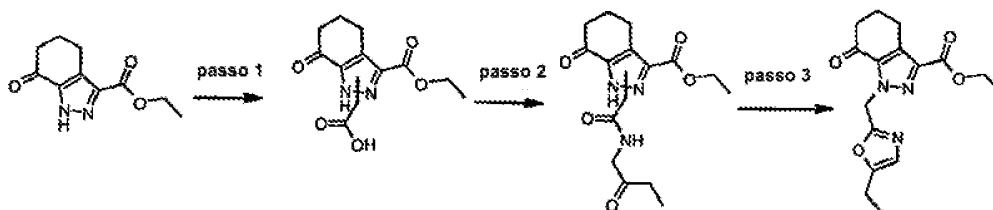
^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,29 (t, 3 H) 2,09 (m, 2 H) 2,59 (m, 2 H) 2,97 (m, 2 H) 4,31 (q, 2 H) 6,04 (s, 2 H) 7,39 (m, 1 H) 7,49 (m, 2 H) 7,63 (s, 1 H) 7,66 (m, 2 H)

7-oxo-2-[(5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metil]-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-indazol-3-carboxilato de etilo

^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,32 (t, 3 H) 2,09 (m, 2 H) 2,60 (m, 2 H) 2,99 (m, 2 H) 4,31 (q, 2 H) 5,98 (s, 2 H) 7,39 (m, 1 H) 7,49 (m, 2 H) 7,62 (s, 1 H) 7,66 (m, 2 H).

Exemplo 6

1-[(5-etil-1,3-oxazol-2-il)metil]-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo



Passo 1. ácido [3-(etoxicarbonil)-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-1(2)-il] acético

Dissolve-se 1 g (4,8 mmoles) de 7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo em 30 mL de DMF seco e trata-se com 1,59 g (11,52 mmoles) de K_2CO_3 e 800 mg (5,76 mmoles) de ácido bromoacético à temperatura ambiente. Após aquecimento a 80°C durante a noite a mistura foi arrefecida e o solvente foi removido sob vácuo. O produto em bruto foi dissolvido em água e neutralizado com 37% de HCl. Três extracções com diclorometano originaram 1,7 g de produto em bruto que foi purificado por cromatografia "flash" (eluente diclorometano) originando 783 mg (61%) do produto como mistura de regioisómeros.

Passo 2. 7-oxo-1(2)-{2-oxo-2-[(2-oxobutil)amino]etil}-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

Dissolveu-se 743 mg (2,79 mmoles) de ácido [3-(etoxicarbonil)-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-1(2)-il]acético como mistura de isómeros em 28 mL de DMF e adicionou-se 2,18 g (4,18 mmoles) de hexafluorofosfato de

benzotriazol-1-iloxitris (pirrolidino) fosfônio (PyBOP), 690 mg (5,58 mmoles) de cloridrato de 1-aminobutan-2-ona e 2,4 mL (13,95 mmoles) de N-etil-N,N-di-isopropilamina. Após duas horas o solvente foi evaporado sob vácuo, o produto em bruto foi dissolvido em diclorometano e lavado com NaHCO₃ saturado, salmoura e água. A purificação por cromatografia "flash" (eluente hexano/acetato de etilo 8/2) originou 511 mg de 7-oxo-1-{2-oxo-2-[(2-oxobutil)amino]etil}-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo e 20 mg de 7-oxo-2-{2-oxo-2-[(2-oxobutil)amino]etil}-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo (57% de rendimento global).

7-oxo-1-{2-oxo-2-[(2-oxobutil)amino]etil}-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,94 (t, 3 H) 1,32 (t, 3 H) 2,09 (m, 2 H) 2,44 (q, 2 H) 2,52 (t, 2 H) 2,96 (t, 2 H) 3,98 (d, 2 H) 4,31 (q, 2 H) 5,26 (s, 2 H) 8,44 (t, 1 H);

7-oxo-2-{2-oxo-2-[(2-oxobutil)amino]etil}-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,94 (t, 3 H) 1,31 (t, 3 H) 2,08 (m, 2 H) 2,44 (q, 2 H) 2,53 (t, 2 H) 2,94 (t, 2 H) 3,99 (d, 2 H) 4,29 (q, 2 H) 5,32 (s, 2 H) 8,48 (t, 1 H).

Passo 3. 1-[(5-etil-1,3-oxazol-2-il)metil]-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

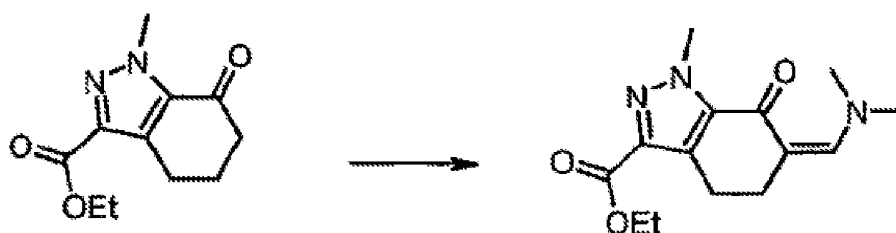
Uma solução de 506 mg (1,51 mmol) de 7-oxo-1-{2-oxo-2-[(2-oxobutil)amino]etil}-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-

carboxilato de etilo em tolueno (45 mL) foi tratada com 0,422 mL (4,53 mmoles) de tricloreto fosfórico e aquecida a 90°C durante 15 horas. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente, vertida sobre gelo e neutralizada com NaOH 5N. A fase aquosa foi extraída com diclorometano e a fase orgânica originou 425 mg de produto em bruto que foi purificado em sílica-gel (eluente hexano/acetato de etilo 7/3). 285 mg do composto do título foram assim isolados (60% de rendimento).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,16 (t, 3 H) 1,32 (t, 3 H) 2,08 (m, 2 H) 2,63 (m, 4 H) 2,97 (t, 2 H) 4,31 (q, 2 H) 5,84 (s, 2 H) 6,79 (s, 1 H).

Exemplo 7

6-[(dimetilamino)metileno]-1-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo



16 g (0,07 mol) de 1-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo foram dissolvidos em 100 mL de dimetilformamida e 32 mL de dimetilformamida de di-terc-butyl acetal foram adicionados. A mistura foi agitada a 60°C durante 8 horas. O solvente foi então evaporado sob vácuo e o produto cristalizado de etanol (90% de rendimento).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,72 - 2,95 (m, 4 H) 3,04 - 3,14 (m, 6 H) 4,10 (s, 3 H) 4,24 (q, J 7,20 Hz, 2 H) 7,46 (m, 1 H).

Trabalhando de acordo com o mesmo método foram preparados os seguintes compostos:

1-terc-butil-6-[(dimetilamino)metileno]-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo;

6-[(dimetilamino)metileno]-1-(2-hidroxietil)-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,80 (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);

6-[(dimetilamino)metileno]-1-(2-etoxi-2-oxoetil)-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,17 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 1,28 (t, J 7,13 Hz, 3 H) 2,86 (m, 4 H) 3,10 (s, 6 H) 4,10 (q, J 7,11 Hz, 2 H) 4,26 (q, J 7,11 Hz, 2 H) 5,33 (s, 2 H) 7,43 (s, 1 H);

1-[4-(aminossulfonil)fenil]-6-[(dimetilamino)metileno]-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo;

6-[(dimetilamino)metileno]-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,32 (t, J = 7,07 Hz, 3 H) 2,87 - 2,93 (m, 2 H) 2,95 - 3,00 (m, 2 H) 3,12 (s, 6 H)

3,83 (s, 3 H) 4,32 (q, $J = 7,07$ Hz, 2 H) 7,00 (d, $J = 9,02$ Hz, 2 H) 7,39 (d, $J = 9,02$ Hz, 2 H) 7,42 (s, 1 H);

1-(4-cianofenil)-6-[(dimetilamino)metileno]-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,33 (t, $J = 7,13$ Hz, 3 H) 2,88 - 2,94 (m, 2 H) 2,97 - 3,03 (m, 2 H) 3,14 (s, 6 H) 4,34 (q, $J = 7,15$ Hz, 2H) 7,48 (s, 1 H) 7,73 (d, $J = 8,90$ Hz, 2 H) 7,96 (d, $J = 8,78$ Hz, 2 H);

6-[(dimetilamino)metileno]-7-oxo-1-piridin-2-il-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,33 (t, $J = 7,07$ Hz, 3 H) 2,87 - 2,93 (m, 2 H) 3,00 (t, $J = 6,71$ Hz, 2 H) 3,13 (s, 6 H) 4,33 (q, $J = 7,07$ Hz, 2 H) 7,40 (s, 1 H) 7,54 (ddd, $J = 7,47, 4,79, 1,04$ Hz, 1 H) 7,56 (dt, $J = 8,02, 0,93$ Hz, 1 H) 7,99 - 8,04 (m, 1 H) 8,52 (ddd, $J = 4,82, 1,89, 0,85$ Hz, 1H);

6-(dimetilamino) metileno-1-(3,3-dimetilaminobutil)-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo;

6-(dimetilamino)metileno-2-(3,3-dimetilaminobutil)-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo;

6-[(dimetilamino)metileno]-7-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,30 (t, *J* 7,07 Hz, 3 H) 2,88 (2 m, 4 H) 3,10 (s, 6 H) 4,33 (q, *J* 7,07 Hz, 2 H) 5,45 (q, *J* 8,90 Hz, 2 H) 7,50 (bs, 1 H);

6-[(dimetilamino)metileno]-7-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-indazol-3-carboxilato de etilo

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,28 (t, *J* 7,07 Hz, 3 H) 2,82 (2 m, 4 H) 3,12 (s, 3 H) 4,29 (q, *J* 7,07 Hz, 2 H) 5,57 (q, *J* 9,02 Hz, 2 H) 7,53 (bs, 1 H);

6-[(dimetilamino)metileno]-7-oxo-1-fenil-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

1-benzil-6-[(dimetilamino)metileno]-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

6-[(dimetilamino)metileno]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

6-[(dimetilamino)metileno]-7-oxo-1-piperidin-4-il-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

1-(1-benzilpiperidin-4-il)-6-[(dimetilamino)metileno]-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,31 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H) 1,76 - 2,15 (m, 4 H) 2,79 - 3,01 (m, 4 H) 3,13 (s, 6 H) 3,24 - 3,64 (m, 6 H) 4,29 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 5,30 (dd, *J* = 17,01, 7,26 Hz, 1 H) 7,14 - 7,40 (m, 6H);

1-(1-acetilpiperidin-4-il)-6-[(dimetilamino) metileno]-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

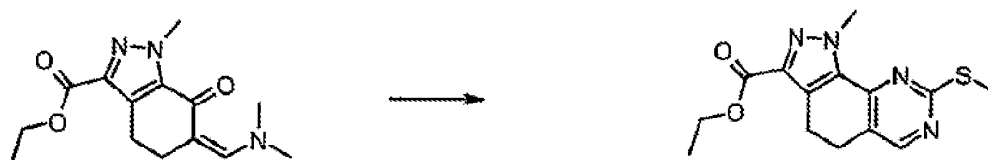
6-[(dimetilamino)metileno]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

1-(2-dimetilaminoetil)-6-dimetilaminometileno-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

1-(2-dimetilaminopropil)-6-dimetilaminometileno-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

Exemplo 8

1-metil-8-(metiltio)-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B67-X04-M00(C01)-D01]



Dissolveram-se 9 g (69 mmoles) de 6-[(dimetilamino)metileno]-1-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo em 350 mL de dimetilformamida anidra e adicionou-se 13,4 g de acetato de potássio anidro (138 mmoles) e 19,18 g (69 mmoles) de sulfato de metilisotioureia. A mistura foi mantida a 90°C sob agitação durante 8 horas. O solvente foi então evaporado, o resíduo redissolvido com diclorometano e lavado com água. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e

evaporada. O produto em bruto foi finalmente triturado com éter dietílico e recolhido por filtração para dar 15,5 g (74% de rendimento) do composto do título.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,29 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 2,54 (s, 3 H) 2,84 - 3,00 (m, 4 H) 4,26 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 4,31 (s, 3 H) 8,53 (m, 1 H).

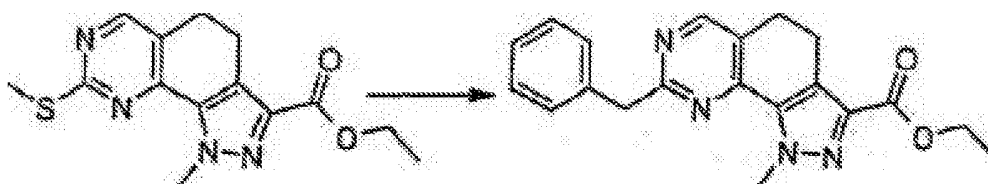
Seguindo o mesmo método, mas empregando o derivado de isotioureia substituído apropriado, os seguintes compostos podem ser preparados:

8-(benziltio)-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B05-X04-M00(C01)-D01];

1-metil-8-(feniltio)-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B04-X04-M00(C01)-D01].

Exemplo 9

8-benzil-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B05-X06-M00(C01)-D01]



Sob uma atmosfera de azoto, adicionou-se uma solução de 0,5 M de brometo de benzilzinco em THF (3,11 mL, 1,556 mmol) a uma mistura de 1-metil-8-(metiltio)-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo (237 mg, 0,778 mmol) e Pd(PPh₃)₄ (9 mg, 0,0078 mmol, 1%). Após 20 horas de aquecimento a 60°C sob azoto, a mistura foi arrefecida à temperatura ambiente, agitada com bicarbonato de sódio aquoso e acetato de etilo e então filtrada. A fase orgânica foi então separada e a fase aquosa foi extraída duas vezes com acetato de etilo. A fase orgânica combinada foi seca sobre Na₂SO₄, evaporada e o produto em bruto foi purificado em sílica-gel (eluente diclorometano/metanol 97/3). Foram isolados 20 mg do composto do título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,32 (t, 3 H) 2,99 (m, 4 H) 4,23 (s, 2 H) 4,27 (m, 5 H) 7,23 (m, 1 H) 7,32 (m, 2 H) 7,36 (m, 2 H) 8,66 (s, 1 H)

Exemplo 10

1-metil-8-(feniltio)-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B04-X04-M00(C01)-D01]

A uma suspensão agitada de 1-metil-8-(metilsulfonil)-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo (46 mg, 0,137 mmol) e feniltiol (16 µL, 17 mg, 0,15 mmol) em etanol (1 mL), adicionou-se 1N de hidróxido de sódio (150 pi, 0,15 mmol) à temperatura ambiente sob uma atmosfera de árgon. Depois a mistura foi agitada durante 3 dias, adicionou-se 1N de ácido clorídrico (150 µL, 0,15 mmol) e o solvente foi removido sob vácuo. Por

cromatografia em sílica-gel (eluente: diclorometano/metanol 97/3), isolou-se 13 mg de 1-metil-8-(feniltio)-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo e 10 mg de 8-etoxi-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo.

B04-X04-M00 (C01) -D01

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,26 (t, 3 H) 2,86 (t, 2 H) 2,93 (t, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 4,25 (q, 2 H) 7,48 (m, 3 H) 7,64 (m, 2 H) 8,53 (s, 1 H);

B03-X03-M00 (C01) -D01

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,33 (t, 3 H) 1,38 (t, 3 H) 2,91 (t, 2 H) 3,01 (t, 2 H) 4,33 (m, 5 H) 4,41 (q, 2 H).

Exemplo 11

1-metil-8-(metiltio)-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B67-X04-M00 (C01) -D03]



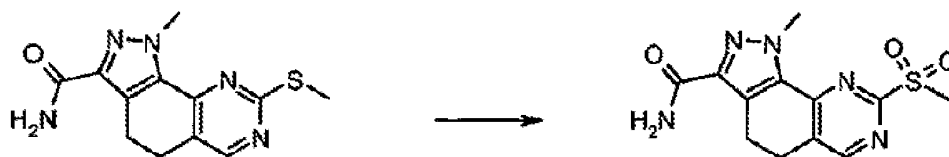
13,00 g (0,043 mol) de 1-metil-8-(metiltio)-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo foram colocados em suspensão numa mistura de 200 mL de metanol, 200 mL de dimetilformamida e 200 mL de hidrato de amónio a 30%. A mistura foi agitada a 65°C num frasco fechado durante cerca de 8 horas. O solvente foi então evaporado

até à secura, o resíduo foi redissolvido com diclorometano e lavado com água. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e evaporada. O produto em bruto foi purificado por cromatografia numa coluna de sílica-gel eluída com uma mistura de ciclo-hexano/acetato de etilo, dando 6,16 g (52% de rendimento) do composto do título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,54 (s, 3 H) 2,75 - 3,05 (m, 4 H) 4,28 (s, 3 H) 7,47 (bs, 2 H) 8,51 (m, 1 H).

Exemplo 12

1-metil-8-(metilsulfonyl)-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B67-X05-M00 (C01) -D03]



Dissolveu-se 6,00 g (0,022 mol) de 1-metil-8-(metiltio)-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida em 1000 mL de dimetilformamida e adicionou-se 40,18 g de oxona. A mistura foi agitada 16 horas à temperatura ambiente. Foram então adicionados água e acetato de etilo e as fases foram separadas. A fase orgânica foi finalmente seca sobre Na₂SO₄ e evaporada. O resíduo foi triturado com éter dietílico e 5,40 g (80% de rendimento) do composto do título foram recolhidos por filtração.

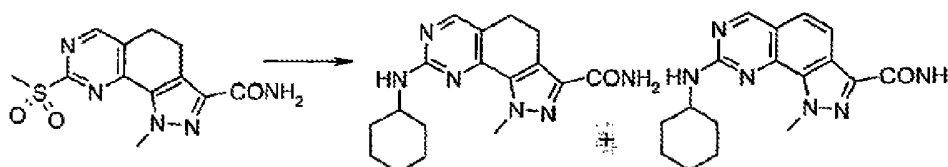
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,06 (m, 4 H) 3,43 (s, 3 H) 4,29 (s, 3 H) 7,45 (bs, 2 H) 8,91 (m, 1 H).

Trabalhando de acordo com esta metodologia, o seguinte composto foi preparado:

1-metil-8-(metilsulfonil)-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B67-X05-M00(C01)-D01]

Exemplo 13

8-(ciclo-hexilamino)-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B27-X00-M00(C01)-D03] e **8-(ciclo-hexilamino)-1-metil-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida** [B27-X00-M01(C01)-D03]



Dissolveu-se 1,5 g de 1-metil-8-(metilsulfonil)-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida foram dissolvidos em 100 mL de dimetilsulfóxido seco e adicionou-se 1,15 mL de ciclo-hexilamina. Após 16 horas a 80°C sob azoto o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi então redissolvido com diclorometano e lavado com água. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e evaporada até secura. Por cromatografia numa coluna de sílica-gel (eluente diclorometano/acetona 9/1) obteve-se 300 mg de 8-(ciclo-hexilamino)-1-metil-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida e 200 mg de 8-(ciclo-hexilamino)-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (30% de rendimento global).

B27-X00-M00 (C01) -D03

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,63 (m, 10 H) 2,73 (m, 2 H) 2,94 (m, 2 H) 3,69 (m, 1 H) 4,31 (m, 3 H) 6,94 (d, J 6,58 Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H);

B27-X00-M01 (C01) -D03

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,63 (m, 10 H) 3,88 (m, 1 H) 4,66 (s, 3 H) 7,40 (s, 1 H) 7,47 (d, J 8,66 Hz, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,87 (d, J 8,66 Hz, 1 H) 9,13 (s, 1 H)

Trabalhando de acordo com esta metodologia, tendo em conta que quando a amina está disponível como um sal, foram usadas quantidades estequiométricas de carbonato de potássio, os seguintes compostos foram preparados como codificado na Tabela VI:

Tabela VI

B76-X06-M00 (C01) -D03	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,60 (m, 6H) 2,75 (m, 2H) 2,96 (m, 2H) 3,76 (m, 4H) 4,29 (s, 3H) 7,24 (s, 1H) 7,44 (s, 1H) 8,29 (s, 1H)
B23-X00-M00 (C01) -D03	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,21 (s, 6 H) 2,46 (m, 2 H) 2,74 (m, 2 H) 2,95 (m, 2 H) 3,41 (m, 2 H) 4,32 (s, 3 H) 6,90 (t, 7 5,73 Hz, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H)
B24-X00-M00 (C01) -D03	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,69 (m, 4 H); 2,49 (m, 4 H); 2,95 e 2,61 (2m, 4 H); 3,40

	(m, 2 H); 4,32 (s, 3 H); 6,95 (bs, NH); 7,2-7,4 (2s, 2 H); 8,21 (s, 1 H).
B25-X00-M00(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,51 (m, 6 H) 2,52 (m, 6 H) 2,70 (m, 2 H,) 2,95 (m, 2 H,) 3,42 (m, 2 H) 4,32 (s, 3 H) 7,2-7,4 (2s, 2 H) 8,21 (s, 1 H).
B26-X00-M00(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,37-2,54 (m, 6 H) 2,74 (m, 2 H,) 2,95 (m, 2 H,) 3,45 (m, 2 H) 3,59 (m, 4 H) 4,32 (s, 3 H) 6,93 (bs, NH) 8,22 (s, 1 H).
B28-X00-M00(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,18 (m, 11 H) 2,72 (m, 2 H) 2,94 (m, 2 H,) 3,16 (m, 2 H) 4,31 (s, 3 H) 7,14-7,49 (3bs, 3 H) 8,19 (s, 1 H).
B29-X00-M00(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,00 (m, 3 H) 2,60-3,20 (m, 10H) 2,73 (m, 2 H) 2,95 (m, 2 H) 3,88 (m, 1 H) 4,31 (s, 3 H) 6,88 (bs, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 8,22 (s, 1H).
B30-X00-M00(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,98 (m, 2 H) 3,07 (m, 2 H) 4,34 (s, 3 H) 6,60 (m, 2 H) 7,44 (m, 2 H) 7,32 (s, 1H) 8,71 (s, 1H),
B31-X00-M00(C01)DO3	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,74 (m, 2 H) 2,94 (m, 2 H) 4,62 (d, 76,10 Hz, 2 H) 7,23 (m, 2 H) 7,34 (m, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,73 (m, 2 H) 8,24 (s, 1 H) 8,50 (m, 1 H).
B32-X00-M00(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,86 (m, 4 H) 4,17 (s, 3 H) 4,56 (d, 76,22 Hz, 2 H) 7,23 (s, 1 H) 7,34 (dd, 77,87,4,69 Hz, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,74 (m, 1 H) 7,74 (dt, 7 7,68, 1,83 Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,44 (dd, 74,76,1,46

	Hz, 1 H) 8,57 (d, 71,83 Hz, 1 H)
B33-X00-M00(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,73 (m, 2 H) 2,93 (m, 2 H) 4,55 (d, J 6,22 Hz, 2 H) 7,22 (s, 1 H) 7,32 (m, 2 H) 7,41 (s, 1 H) 7,78 (bs, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,49 (m, 2 H) .
B34-X00-M00(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,73 (m, 2 H) 2,94 (m, 2 H) 4,62 (d, J 6,22 Hz, 2 H) 7,23 (s, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,54-7,76 (2m, 4 H) 7,82 (bs, 1H) 8,24 (s, 1H) .
B35-X00-M00(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,74 (m, 2 H) 2,94 (m, 2 H) 4,23 (s, 3 H) 4,44 (d, J 6,22 Hz, 2 H) 5,97 (s, 2 H) 6,83 (m, 2 H) 6,91 (s, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,42 (s, 1H) 7,63 (bs, 1H) 8,23 (s, 1H) .
B37-X00-M00(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,73 (m, 2 H) 1,93 (m, 2 H) 2,22 (m, 2 H) 2,73 (m, 2 H) 2,95 (m, 2 H) 3,34 (m, 4 H) 4,32 (s, 3 H) 7,09 (bs, 1 H) 7,22 (s, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 8,22 (s, 1 H) ,
B38-X00-M00(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,74 (m, 2 H) 2,81 (t, 77,38 Hz, 2 H) 2,95 (t, J 7,62Hz, 2 H) 3,54 (m, 2 H) 4,32 (s, 3 H) 6,86 (s, 1 H) 7,16 (t, 7 5,55 Hz, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 12,00 (s, 1 H)
B39-X00-M00(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,00 (m, 2 H) 2,73 (m, 2 H) 2,94 (m, 2 H) 3,33 (m, 4 H) 4,25 (s, 3 H) 6,99 (s, 1 H) 7,27 (m, 3 H) 7,24 (s, 3 H) 7,43 (s, 1 H) 7,80 (s, 1H) 8,22 (s, 1H) ,

B40-X00-M00(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,22 (s, 3 H) 2,44 (m, 74,39 Hz, 4 H) 2,83 (m, 4 H) 3,10 (m, 4 H) 4,20 (s, 3 H) 4,47 (d, 7 6,22 Hz, 2 H) 6,78 (m, 2 H) 6,94 (m, 1 H) 7,13 (m, 1 H) 7,22 (s, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 8,22 (s, 1H)
B41-X00-M00(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,83 (m, 4 H) 3,11 (s, 4 H) 4,22 (s, 3 H) 4,43 (d, J 6,22 Hz, 2 H) 6,88 (d, J 8,78 Hz, 2 H) 7,20 (d, J 8,66 Hz, 2 H) 7,23 (s, 1 H) 7,41 (t, 1 H) 7,57 (t, 7 6,10Hz, 1 H) 8,21 (s, 1H)
B42-X00-M00(C01)-D03	¹ H RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,75 (m, 2H) 2,95 (m, 2 H) 4,27 (s, 3 H) 4,71 (d, J 6,22 Hz, 2 H) 6,96 (m, 1 H) 7,32 (m, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 8,26 (s, 1H),
B44-X00-M00(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,85 (m, 4 H) 4,27 (s, 3 H) 4,52 (d, J 5,97 Hz, 2 H) 6,24 (d, J 2,68 Hz, 1 H) 6,38 (dd, J 3,11, 1,89 Hz, 1 H) 7,23 (m, J 0,49 Hz, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,56 (m, J 0,98 Hz, 2 H) 8,24 (s, 1 H)
B45-X00-M00(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,5-1,9 (3m, 4 H) 2,73 (m, 2 H) 2,94 (m, 2 H) 3,33 (m, 2 H) 3,6-3,8 (2m, 2 H) 4,05 (m, 1 H) 4,31 (s, 3 H) 7,10 (bs, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H),
B46-X00-M00(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,73 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 2,93 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 4,19 (s, 3 H) 4,51 (d, J=6,34 Hz, 2 H) 6,74 - 6,82 (m, 1 H) 6,87 - 6,96 (m, 2 H)

	7,16 - 7,30 (m, 2 H) 7,41 (s, 1 H) 7,68 (t, J = 6,65 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1H)
B47-X00-M00(C01)-D03	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,68 (nenhum, 2 H) 2,81 (m, 4 H) 3,10 (nenhum, 1 H) 4,34 (s, 3 H) 7,00 (s, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 8,18 (s, 1 H)
B48-X00-M01(C01)-D03	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,72 (s, 6 H) 2,14 (s, 3 H) 2,22 (m, J 2,07 Hz, 6 H) 4,70 (s, 3 H) 7,19 (s, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,48 (d, J 8,66 Hz, 1 H)
B49-X00-M00(C01)-D03	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,99 (s, 3 H) 1,04 (d, 77,07 Hz, 3 H) 1,19 (s, 3 H) 1,4-2,4 (5m, 8H) 2,70-3,00 (2t, 4 H) 3,34 (bs, 2 H) 4,35 (s, 3 H) 7,23-7,42 (3bs, 3 H) 8,20 (s, 1H)
B50-X00-M00(C01)-D03	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,54 (m, 2 H) 1,91 (d, J 11,71 Hz, 2 H) 2,06 (m, 2 H) 2,73 (m, J 7,93, 7,44 Hz, 2 H) 2,83 (d, J 11,34 Hz, 2 H) 2,94 (t, J 7,62 Hz, 2 H) 3,48 (s, 2 H) 3,70 (m, 1 H) 4,30 (s, 3 H) 7,01 (d, J 4,51 Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,30 (m, 5 H) 7,43 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H)
B51-X00-M00(C01)-D03	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,73 (t, J =7,62 Hz, 2 H) 2,93 (t, J =7,68 Hz, 2 H) 4,10 (s, 3 H) 4,60 (d, J =6,10 Hz, 2 H) 7,22 (s, 1 H) 7,27 (s, 2 H) 7,41 (s, 1 H) 7,51 (d, J =8,54 Hz, 2 H) 7,77 (d, J =8,41 Hz, 2 H) 7,78 - 7,83 (m, 1 H) 8,23 (s, 1 H)
B52-X00-M00(C01)-D03	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,73 (m, 2 H) 2,93 (m, 2 H) 3,18 (s, 3 H) 4,63 (d, J 6,22

	Hz, 2 H) 7,23 (s, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,59 (m, 2 H) 7,86 (m, 3 H) 8,24 (s, 1 H),
B53-X00-M00(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,11 (m, 4 H) 4,37 (s, 3 H) 4,43 (s, 3 H) 7,37 (m, 4 H) 7,57 (s, 1 H) 7,74 (m, 2 H) 8,20 (m, 2 H) 8,92 (s, 1 H).
B54-X00-M00(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,73 e 2,93 (2t, 4 H, J 8,04 Hz) 4,18 (s, 3 H) 4,49 (d, 2 H, 6,34 Hz) 7,13 (m, 1 H) 7,36 (m, 1 H) 7,42 e 7,23 (2s, 2 H) 7,58 (m, 1 H) 7,73 (bs, 2 H) 8,23 (s, 1 H).
B55-X00-M00(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,24 (m, 2 H) 0,44 (m, 2 H) 1,13 (m, 1 H) 2,74 (m, 2 H) 2,95 (t, J 7,68 Hz, 2 H) 3,20 (m, 2 H) 4,32 (s, 3 H) 7,17 (t, J 5,79 Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H)
B56-X00-M00(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,75 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,95 (t, J=7,80 Hz, 2 H) 3,51 - 3,75 (m, 2 H) 4,04 (dd, J=11,52, 6,77 Hz, 1 H) 4,27 (s, 3 H) 4,34 (dd, J=11,58, 2,19 Hz, 1 H) 4,38- 4,48 (m, 1 H) 6,74 - 6,94 (m, 4 H) 7,24 (s, 1 H) 7,36 (t, J=5,97 Hz, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 8,25 (s, 1 H)
B57-X00-M00(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,74 (m, 2 H) 2,94 (m, 2 H) 4,14 (bs, 3 H) 4,62 (d, J 6,22 Hz 2 H) 7,23 (s, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,51 (m, 2 H) 7,60 (m, 1 H) 7,83 (bs, 1 H) 9,26 (s, 1 H).
B58-X00-M00(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,74 (m, 2 H) 2,95 (m, 2 H) 3,05 (m, 2 H) 3,69 (m, 2 H)

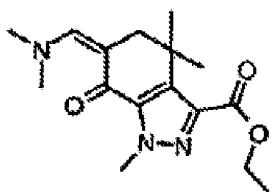
	4,33 (s, 3 H) 7,24 (3m, 3 H) 7,32 (m, 1 H), 7,43 /m, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,51 (m, 1 H) .
B59-X00- M00(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,73 e 2,93 (2t, 4 H, J 7,56) 4,18 (s, 3 H) 6,27 (2s, 2 H) 7,22 (m, 1H) 7,31 (2s, 2 H) 7,37-7,43 (2m, 2H) 7,55 (s, 1H) 7,74 (bs, 1 H) 8,24 (s, 1 H) .
B30-X00- M01(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 4,72 (s, 3 H) 6,67 (m, 1 H) 7,56 (m, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 8,33 (m, 1 H) 8,35 (m, 1 H) 9,73) .
B45-X00- M01(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,50-2,00 (2m, 4 H) 3,34 (m, 2 H) 3,67-3,69 (2m, 2 H) 4,18 (m, 1 H) 4,67 (s, 3 H) 7,42 (m, 1 H) 7,74 (m, 2 H) 7,88 (m, 1 H) 7,88 (m, 1 H) 9,15 (s, 1 H) .
B28-X00- M01(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,90-2,00 (6m, 11 H) 3,34 (m, 2 H) 4,67 (s, 3 H) 7,41 (bs, 1 H) 7,48 (m, 2 H) 7,86 (m, 1 H) 9,12 (s, 1 H) .
B29-X00- M01(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 4,04 (m, 1 H) 4,66 (s, 3 H) 7,42 (bs, 1 H) 7,50 (m, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,88 (m, 1 H) 9,15 (s, 1 H) .
B50-X00- M01(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 4,65 (s, 3 H) 7,00-8,00 (m, 9H) 9,14 (s, 1 H) .
B55-X00- M1(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSOd ₆) δ ppm 0,31 (m, 2 H) 0,49 (m, 2 H) 1,25 (m, 1 H) 3,33 (m, 2 H) 4,68 (s, 3 H) 7,41 (s, 1 H) 7,49 (m, 2 H) 7,73 (s, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 9,14 (s, 1 H) ,
B01-X00- M00(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,84 (m, 4 H) 3,40 (m, 4 H) 4,31 (s, 3 H) 4,66 (s, 1 H)

	6,96 (t, J 5,67 Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H)
B02-X00-M00(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,72 (m, 2 H) 2,73 (m, 2 H) 2,95 (m, 2 H) 3,50 (m, 2 H) 4,32 (s, 3 H) 4,45 (m, 1 H) 7,05 (bs, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H).
B05-X00-M00(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,73 (m, 2 H) 2,93 (m, 2 H) 4,17 (bs, 3 H) 4,55 (d, J 6,22 Hz, 2 H) 7,15-7,40 (m, 7H) 7,70 (bs, 1 H) 8,23 (s, 1 H).
B69-X00-M00(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,15 (s, 3 H) 2,74 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,95 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 3,44 (s, 3 H) 4,32 (s, 3 H) 4,46 (d, J=5,73 Hz, 2 H) 5,66 (dd, J=3,41, 0,73 Hz, 1 H) 5,84 (d, J=3,29 Hz, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,28 (t, J=4,94 Hz, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 8,24 (s, 1 H)
B70-X00-M00(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,75 e 2,95 (2t, 4 H, J 7,32 Hz) 4,24 (s, 3 H) 4,57 (d, 2 H, J 6,22 Hz) 6,13 (s, 1 H) 7,23 e 7,43 (2s, 2 H) 7,64 (bs, 1 H) 8,25 (s, 1 H)
B71-X00-M00(C01)-D03	
B72-X00-M00(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,74 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 2,94 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 4,58 (d, J=6,22 Hz, 2 H) 6,53 (dd, J=2,50, 1,77 Hz, 1 H) 7,22 (s, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,46 (d, J=8,66 Hz, 2 H) 7,72 (dd, J=1,71, 0,49 Hz, 1 H) 7,74 - 7,77 (m, 1 H) 7,77 (d, J=8,66 Hz, 2 H) 8,24 (s, 1 H) 8,43

	(dd, J=2,50, 0,55 Hz, 1 H)
B74-X00-M00(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,73 (m, 2 H) 2,96 (m, 2 H) 3,16 (s, 6 H) 4,43 (s, 3 H) 7,23 (bs, 1 H) 7,43 (bs, 1 H) 8,28 (s, 1 H).

Exemplo 14

6-[(dimetilamino)metileno]-1,4,4-trimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo



Passo 1. 3-metóxi-5,5-dimetil-ciclo-hex-2-enona



Uma solução de 5,5-dimetil-ciclo-hexano-1,3-diona (80,0 g, 0,57 mol) em metanol anidro (600 mL) foi tratada com uma solução de 1 M de cloreto de titânio (TiCl₄) em diclorometano (17,2 mL). Após agitação uma hora à temperatura ambiente, a mistura foi vertida lentamente em 5% de uma solução de NaHCO₃ frio e extraída com éter dietílico (450 mL x 6). As fases orgânicas foram recolhidas, lavadas com salmoura, secas em Na₂SO₄ e evaporadas até secura originando o composto do título (81,5 g, 92% de rendimento) como um óleo amarelo pálido.

^1H RMN (300 MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ ppm 1,05 (s, 6 H) 2,19 (s, 2 H) 2,26 (s, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 5,35 (s, 1 H).

Passo 2. 5.5-dimetil-ciclo-hex-2-enona



Uma solução de 3-metóxi-5,5-dimetil-ciclo-hex-2-enona (80 g, 0,52 mol) em tetra-hidrofurano anidro (270 mL) foi tratada gota a gota com uma solução de 1 M de LiAlH_4 em tetra-hidrofurano (182 mL), sob atmosfera de árgon e mantendo a temperatura da reacção entre 0°C e 5°C . Deixou-se elevar a temperatura foi deixada a 25°C e a mistura foi agitada durante 4 horas. A suspensão resultante foi arrefecida com um banho de gelo, parou-se a reacção com acetato de etilo (30 mL) e verteu-se com cuidado numa solução de 2 M de H_2SO_4 arrefecido. A solução aquosa foi então extraída com éter dietílico (300 mL x 3), seca em Na_2SO_4 e evaporada sob pressão reduzida para remover a maior parte do solvente. O material em bruto continha o composto do título como um óleo com um baixo ponto de ebulição que foi usado no passo seguinte sem purificação suplementar.

^1H RMN (300 MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ ppm 1,04 (s, 6 H) 2,23 (dd, J 4,10, 2,05 Hz, 2 H) 2,27 (s, 2 H) 6,02 (dt, J 9,96, 2,05 Hz, 1 H) 6,85 (dt, J 9,96, 4,10 Hz, 1 H).

Passo 3. 4,4-dimetil-7-oxa-biciclo[4.1.0]heptan-2-ona



A 5,5-dimetil-ciclo-hex-2-enona de passo anterior (0,52 mol teoricamente) foi dissolvida em metanol (500 mL), arrefecida a 0°C e tratada com 30% de peróxido de hidrogénio (265 mL, 2,6 moles). A solução resultante foi tratada gota a gota com uma solução de 2% de NaOH (142 mL, 0,067 mol) mantendo a temperatura de reacção em torno de 0°C. A mistura foi deixada a 4°C durante vinte horas e foi então diluída com água (900 mL) e extraída com éter etílico (450 mL x 4).

Os extractos foram recolhidos, lavados com 5% de uma solução de Na₂S₂O₅, com salmoura, secos em Na₂SO₄ e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por destilação sob vácuo para obter o composto do título (56,8 g, 78,3% de rendimento) como um óleo incolor.

¹H RMN (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 0,91 (s, 3 H) 1,01 (s, 3 H) 1,82 (m, 2 H) 2,03 (d, *J* 15,53 Hz, 1 H) 2,64 (d, *J* 13,77 Hz, 1 H) 3,20 (dt, *J* 3,74, 0,92 Hz, 1 H) 3,49 (t, *J* 4,10 Hz, 1 H).

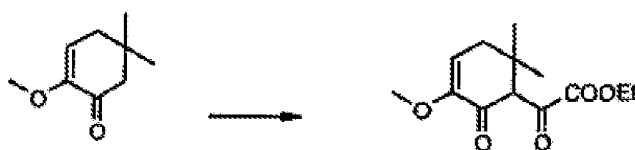
Passo 4. 2-metoxi-5,5-dimetil-ciclo-hex-2-enona



Uma solução de 4,4-dimetil-7-oxa-biciclo[4.1.0]heptan-2-ona (44,0 g, 0,31 mol) em metanol (150 mL) foi adicionado a uma solução de 85% de hidróxido de potássio (20,7 g, 0,31 mol) em metanol (450 mL) à temperatura ambiente. A mistura foi mantida nesta temperatura durante 20 horas e foi então aquecida a refluxo durante 30 minutos. Após arrefecimento, a solução foi diluída com água (1,2 L) e extraída com éter etílico (350 mL x 5). Os extractos orgânicos foram recolhidos, lavados com salmoura, secos em Na₂SO₄ e evaporados sob vácuo para remover a maior parte do solvente. O material em bruto foi purificado por destilação para obter o composto do título puro (32,8 g, 68% de rendimento) como um óleo.

¹H RMN (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1,04 (s, 6 H) 2,30 (d, *J* 4,69 Hz, 2 H) 2,35 (s, 2 H) 3,59 (t, 3 H) 5,67 (t, *J* 4,54 Hz, 1 H).

Passo 5. (3-metoxi-6,6-dimetil-2-oxociclo-hex-3-en-1-il) (oxo)acetato de etilo

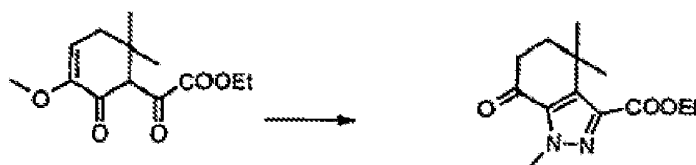


Suspendeu-se 60% de hidreto de sódio em óleo mineral (2,41 g, 60,3 mmoles) em suspensão em tetra-hidrofurano anidro (60 mL) sob atmosfera de árgon e tratado com uma solução de 2-metoxi-5,5-dimetil-ciclo-hex-2-enona (6,20 g, 40,2 mmoles) em tetra-hidrofurano anidro (50 mL). Após 15 minutos, uma solução de oxalato de dietilo (8,17 mL, 60,3

mmoles) em tetra-hidrofurano anidro (50 mL) foi adicionado e a mistura foi submetida a refluxo durante uma hora. A suspensão foi diluída com água (800 mL), acidificada com 1 N de HCL (50 mL) e extraída com acetato de etilo (500 mL x 2). As fases orgânicas foram recolhidas, lavadas com salmoura, secas em Na₂SO₄ e evaporadas até à secura para obter o composto do título em bruto (10,60 g) como um óleo laranja, que foi usado sem outra purificação.

¹H RMN (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1,41 (t, 3 H) 2,77 (s, 2 H) 3,13 (s, 6 H) 4,23 (s, 3 H) 4,40 (q, J 7,13 Hz, 2 H) 7,58 (s, 1 H).

Passo 6. 1,4,4-trimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

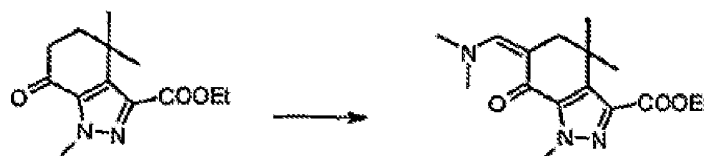


Uma solução de (3-metoxi-6,6-dimetil-2-oxociclo-hex-3-en-1-il)(oxo)acetato de etilo do passo anterior (40,2 mmoles teoricamente) em ácido acético (65 mL) foi tratada gota a gota com uma solução de hidrazina de metilo (2,14 mL, 40,2 mmoles) em ácido acético (20 mL) e deixada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi então diluída com água (800 mL) e extraída com acetato de etilo (500 mL x 2). Os extractos orgânicos foram lavados com salmoura, secos em Na₂SO₄ e evaporados até à secura. O material em bruto foi submetido a cromatografia em sílica-gel eluído com

diclorometano/acetato de etilo 100:5 para obter o composto do título puro (4,8 g, 47,7% de rendimento).

^1H RMN (300 MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ ppm 1,42 (t, J 7,18 Hz, 3 H) 1,49 (s, 3 H) 1,98 (t, J 6,45 Hz, 2 H) 2,61 (t, J 6,45 Hz, 2 H) 4,19 (s, 3 H) 4,43 (q, J 7,03 Hz, 2 H)

Passo 7. 6-[(dimetilamino)metileno]-1,4,4-trimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

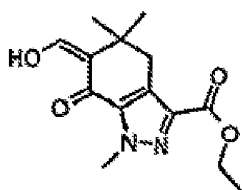


Uma solução de 1,4,4-trimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo (4,8 g, 19,18 mmoles) em dimetilformamida anidra (30 mL) foi tratada com di-terc-butilacetal dimetilformamida (9,19 mL, 38,35 mmoles) a 65°C durante duas horas. A mistura foi evaporada até secura e o material em bruto foi cristalizado de hexano para originar o composto do título (5,1 g, 87% de rendimento).

^1H RMN (300 MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ ppm 1,21 (m, 9 H) 2,76 (s, 2 H) 3,15 (s, 6 H) 4,22 (s, 3 H) 4,41 (q, 2 H).

Exemplo 15

6-(hidroximetileno)-1,5,5-trimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo



Passo 1. 5,5-dimetil-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-ona

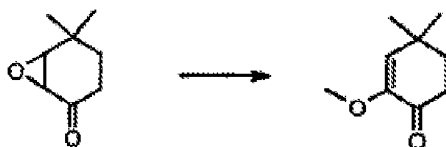


Uma solução de 4,4-dimetil-ciclo-hex-2-enona (32,0 g, 0,26 mol) e 30% de peróxido de hidrogénio (132 mL, 1,29 mol) em metanol (250 mL) foi tratada gota a gota com uma solução de 2% de hidróxido de sódio (70 mL, 0,035 mol) mantendo a temperatura de reacção em torno de 0°C. A mistura foi deixada a 4°C durante 20 horas e foi então diluída com água (400 mL) e extraída com éter dietílico (250 mL x 4).

Os extractos foram recolhidos, lavados com 5% de uma solução de Na₂S₂O₅, com salmoura, secos em Na₂SO₄ e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por destilação sob vácuo para obter o composto do título (27,6 g, 76,4% de rendimento) como um óleo.

¹H RMN (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1,05 (s, 3 H) 1,21 (s, 3 H) 1,20 - 2,50 (m, 5 H) 3,20 (m, 1 H).

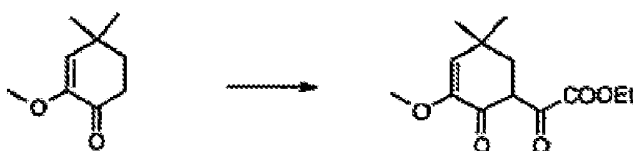
Passo 2. 2-metoxi-4,4-dimetilciclo-hex-2-en-1-ona



Uma solução de 5,5-dimetil-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-ona (19,4 g, 138,4 mmoles) em metanol (95 mL) foi adicionada a uma solução de 85% de hidróxido de potássio (9,1 g, 138,4 mmoles) em metanol (285 mL) à temperatura ambiente. A mistura foi mantida a esta temperatura durante 20 horas e foi então aquecida sob refluxo durante 30 minutos. Após arrefecimento, a solução foi diluída com água (750 mL) e extraída com éter dietílico (350 mL x 4). Os extractos orgânicos foram recolhidos, lavados com salmoura, secos em Na₂SO₄ e evaporados até à secura. O material em bruto foi tomado com hexano (380 mL), mantido sob agitação vigorosa durante 30 minutos e filtrado para remover o material sólido. O filtrado foi evaporado sob vácuo para obter o composto do título puro (9,8 g, 45,9% de rendimento) como um óleo amarelo pálido.

¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz) δ ppm 1,23 (s, 6 H) 1,87 (t, 2 H) 2,61 (t, 2 H) 3,60 (s, 3 H) 5,57 (s, 1 H)

Passo 3. (3-metóxi-5,5-dimetil-2-oxociclo-hex-3-en-1-il) (oxo)acetato de etilo

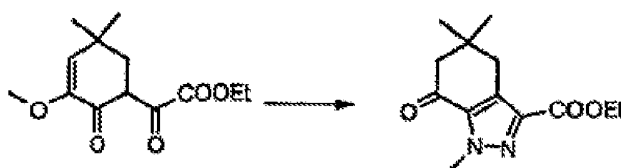


Uma solução de 2-metóxi-4,4-dimetil-ciclo-hex-2-enona (12,5 g, 81,1 mmoles) e oxalato de dietilo (12,1 mL, 89,2 mmoles) em éter etílico foi tratada com uma solução de 1 M de bis(trimetilsilil)amida de lítio em tetra-hidrofurano sob atmosfera de árgon. A mistura reaccional foi agitada à

temperatura ambiente durante duas horas, vertida numa solução de 10% de NaH_2PO_4 (500 mL) e extraída com éter dietílico (300 mL x 2). Os extractos orgânicos foram lavados com salmoura, secos em Na_2SO_4 e evaporados até à secura. O material em bruto foi tomado com hexano, agitado e filtrado para dar o composto do título (16,8 g, 81,5% de rendimento) como um sólido cristalino amarelo.

^1H RMN (300 MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ ppm 1,15 (s, 6 H) 1,38 (t, 3 H) 2,77 (s, 2 H) 3,63 (s, 3 H) 4,35 (q, 2 H) 5,62 (s, 1 H).

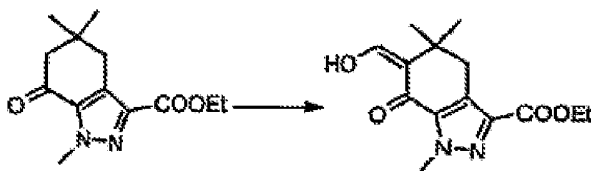
Passo 4. 1,5,5-trimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo



Uma solução de (3-metóxi-5,5-dimetil-2-oxociclo-hex-3-en-1-il)(oxo) acetato de etilo (15,50 g, 0,061 mol) em ácido acético (100 mL) foi tratada gota a gota com uma solução de hidrazina de metilo (3,49 mL, 0,066 mol) dissolvida em ácido acético (50 mL). Após 24 horas em temperatura ambiente, a mistura reaccional foi diluída com água (2 L) sob agitação vigorosa. O precipitado resultante foi filtrado e lavado com água para obter o composto do título (10,30 g, 67,6% de rendimento) como um sólido amarelo.

^1H RMN (300 MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ ppm 1,20 (s, 6 H) 1,42 (t, 3 H) 2,43 (s, 2 H) 2,93 (s, 2 H) 4,21 (s, 3 H) 4,41 (q, 2 H).

Etapa 5. 6-(hidroximetileno)-1,5,5-trimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo



Uma solução de 1,5,5-trimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo (1,00 g, 4 mmoles) em formato de etilo anidro (10 mL) foi tratada com etóxido de sódio (0,54 g, 8 mmoles) e submetida a refluxo durante 3 horas. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente e vertida em água gelada (40 mL). A fase aquosa foi lavada com éter dietílico (40 mL) para remover o material de partida não reagido, acidificada com uma solução de 20% de NaH_2PO_4 e extraída com acetato de etilo (50 ml x 2). Os extractos orgânicos foram recolhidos, secos em Na_2SO_4 e evaporados até à secura para obter o composto do título (0,88 g, 78,8% de rendimento) como um sólido castanho.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,21 (s, 6 H) 1,32 (t, 3 H) 2,87 (s, 2 H) 4,19 (s, 3 H) 4,30 (q, 2 H) 7,74 (s, 1 H) 14,00 (br, 1 H)

Exemplo 16

8-amino-1-metil-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B00-X00-M00(C01)-D01]



16,00 g (0,06 mol) de 6-[(dimetilamino)metileno]-1-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo foram dissolvidos em 600 mL de etanol e adicionaram-se sucessivamente 3,90 g de etilato de sódio, e 5,44 g de cloridrato de guanidina. A solução foi agitada sob refluxo durante 12 horas. O solvente foi então evaporado, o resíduo redissolvido com diclorometano e lavado com água. A fase orgânica foi então seca sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada. O resíduo foi triturado com éter dietílico e o produto recolhido por filtração (85% de rendimento como um sólido branco).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,28 (t, *J* 7,07 Hz, 3 H) 2,68 - 2,93 (m, 4 H) 4,25 (q, *J* 7,07 Hz, 2 H) 4,30 (s, 3 H) 6,54 (bs, 2 H) 8,15 (m, 1 H).

De acordo com esta mesma metodologia, mas empregando um derivado de guanidina substituído apropriado, os seguintes compostos foram preparados, como apresentado na tabela VII:

Tabela VII

B04-X00-M00(C01)-D01	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,29 (t, <i>J</i> 7,07 Hz, 3 H) 2,82 (m, 2 H) 2,95 (m, 2 H) 4,27 (q, <i>J</i> 7,07 Hz, 2 H) 4,32 (s, 3 H) 6,93 (m, 2 H) 7,37 (m, 2 H) 7,77 (m, 2 H) 8,39 (s, 1 H) 9,49 (s, 1 H).
B06-X00-M00(C01)-D01	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,29 (t, <i>J</i> 7,07 Hz, 3 H) 2,84 (m, 2 H) 2,96 (m, 2 H) 4,27 (q, <i>J</i> 7,07 Hz, 2 H) 6,97 (m, 1 H) 7,30 (m, 1 H) 7,54 (m, 1 H) 7,97 (m, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 9,74 (s, 1 H).
B07-X00-	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,29 (t, <i>J</i>

M00(C01)-D01	7,07 Hz, 3 H) 2,85 (m, 2 H) 2,97 (m, 2 H) 4,28 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 4,33 (s, 3 H) 7,28 (m, 1 H) 7,51 (m, 1 H) 7,89 (m, 2 H) 8,18 (bs, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 9,88 (s, 1 H).
B08-X00-M00(C01)-D01	
B09-X00-M00(C01)-D01	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,29 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 2,21 (s, 3 H,) 2,45 (m, 2 H) 2,81 (m, 2 H) 2,95 (m, 2 H) 3,69 (m, 4 H) 4,26 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 4,33 (s, 3 H) 6,65 (m, 1 H) 7,10 (m, 1 H) 7,19 (m, 1 H) 7,21 (m, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 9,31 (bs, 1 H).
B10-X00-M00(C01)-D01	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,34 (t, $J=7,19$ Hz, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,48 (m, 4 H) 2,84 (t, $J=7,74$ Hz, 2 H) 2,99 (t, $J=7,74$ Hz, 2 H) 3,10 (m, 4 H) 4,32 (q, $J=7,19$ Hz, 2 H) 4,36 (s, 3 H) 6,93 (d, $J=9,34$ Hz, 2 H) 7,53 (d, $J=9,34$ Hz, 2 H) 8,37 (s, 1 H) 9,29 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C02)-D01	
B04-X00-M00(C04)-D01	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,30 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 2,82 (m, 2 H) 2,96 (m, 2 H) 3,79 (m, 2 H) 4,28 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 4,78 (t, J 5,25 Hz, OH) 4,88 (t, J 5,73 Hz, 2 H) 6,95 (m, 1 H) 7,29 (m, 2 H) 7,65 (m, 2 H) 8,39 (s, 1 H) 9,44 (bs, 1 H).
B04-X00-M00(C06)-D01	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,12 (t, 3 H, $J=7,07$ Hz) 1,33 (t, 3 H, $J=7,07$ Hz) 2,90 (m, 2 H) 3,03 (m, 2 H) 4,07 (q, 2 H, $J=7,07$ Hz) 4,31 (q, 2 H, $J=7,07$ Hz) 5,73 (s, 2 H) 7,01 (m, 1

	H) 7,31 (m, 2 H) 7,57 (m, 2 H) 8,44 (s, 1 H) 9,49 (bs, 1 H).
B04-X00-M00(C08)-D01	
B04-X00-M00(C09)-D01	
B04-X00-M00(C10)-D01	
B04-X00-M00(C05)-D01	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,33 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 2,87 (m, 2 H) 3,02 (m, 2 H) 4,36 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 5,53 (q, J 8,90 Hz, 2 H) 6,90 (m, 1 H) 7,24 (m, 2 H) 7,79 (m, 2 H) 8,42 (s, 1 H) 9,74 (bs, 1 H).
B04-X00-M04(C05)-D01	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,30 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 2,87 (m, 2 H) 2,98 (m, 2 H) 4,29 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 5,85 (q, J 8,90 Hz, 2 H) 6,80-7,60 (3m, 5 H) 8,43 (s, 1 H) 9,58 (bs, 1 H),
B04-X00-M00(C11)-D01	
B36-X00-M00(C01)-D01	
B12-X00-M00(C01)-D01	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,33 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,93 (m, 8 H) 4,31 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 4,36 (s, 3 H) 7,54 (d, J 8,90 Hz, 1 H) 7,93 (dd, J 8,84, 2,50 Hz, 1 H) 8,07 (d, J 2,56 Hz, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 9,78 (s, 1 H)
B13-X00-M00(C01)-D01	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,33 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 2,28 (s, 3 H) 2,53 (m, 4 H) 2,94

	(m, 8 H) 4,31 (q, J 7,15 Hz, 2 H) 4,38 (s, 3 H) 7,14 (d, J8,90 Hz, 1 H) 7,53 (dd, J 8,72, 2,50 Hz, 1 H) 7,96 (d, J2,44 Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 9,60 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C00)-D01	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,33 (t, J=7,2 Hz, 3 H) 2,78 (m, 2 H) 2,96 (m, 2 H) 4,31 (q, J=7,2 Hz, 2 H) 6,64 (m, 2 H) 8,19 (bs, 1 H)
B00-X00-M00(C03)-D01	
B00-X00-M04(C03)-D01	
B00-X00-M00(C04)-D01	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,32 (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 (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, 2H) 8,19 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C05)-D01	
B00-X00-M00(C08)-D01	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,35 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 2,83 (t, J=7,56 Hz, 2 H) 3,02 (t, J=7,38 Hz, 2 H) 4,36 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 6,14 (s, 2 H) 7,44 (s, 2 H) 7,83 (d, J=8,78 Hz, 2 H) 7,92 - 7,99 (m, 2 H) 8,25 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C09)-D01	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,34 (t, J=7,13 Hz, 3 H) 2,80 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 3,00 (t, J=7,38 Hz, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,34 (q, J=7,11 Hz, 2 H) 6,10 (s, 2 H) 7,03 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 7,50 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 8,20 (s, 1 H)

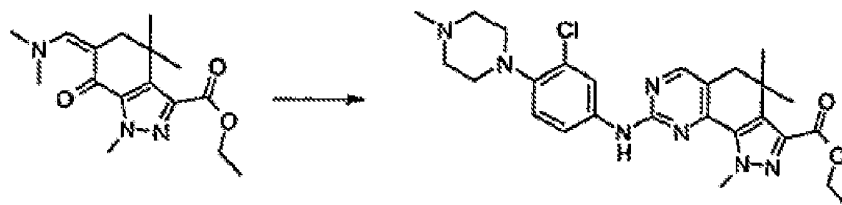
B00-X00-M00(C10)-D01	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,34 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 2,83 (t, J=7,56 Hz, 2 H) 3,01 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 4,36 (q, J=7,15 Hz, 2 H) 6,24 (s, 2 H) 7,83 (d, J=8,78 Hz, 2 H) 7,97 (d, J=8,78 Hz, 2 H) 8,23 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C10)-D01	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,34 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 2,83 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 3,01 (t, J=7,56 Hz, 2 H) 4,35 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 6,02 (s, 2 H) 7,57 (ddd, J=7,53, 4,85, 1,04 Hz, 1 H) 7,68 (dt, J=7,99, 0,95 Hz, 1 H) 8,05 (td, J=7,74, 1,95 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,53 (ddd, J=4,88, 1,83, 0,85 Hz, 1 H)
B00-X00-M00(C16)-D01	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,34 (t, 3 H, J = 7,07 Hz) 2,82 e 3,01 (2t, 4 H, J = 7,68 Hz) 4,34 (q, 2 H, J = 7,68 Hz) 6,06 (s, 2 H) 7,46-7,60 (2m, 5 H) 8,22 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C17)-D01	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,32 (t, 3 H, J = 7,20 Hz) 2,76 e 2,96 (2t, 4 H, J =7,31 Hz) 4,29 (q, 2 H, J =7,20 Hz) 6,09 (s, 2 H) 6,64 (s, 2 H) 7,34 (m, 5 H) 8,19 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C20)-D01	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,32 (t, 3 H, J 7,19 Hz) 2,09 (m, 4 H) 3,85 (m, 4 H) 4,31 (q, 2 H, J 7,19 Hz) 5,88 (m, 1 H) 6,67 (bs, 2 H) 8,08 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H),
B00-X00-M00(C19)-D01	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,32 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 1,93 - 2,16 (m, 4 H) 2,24 - 2,43 (m, 5 H) 2,74 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 2,88 - 3,02 (m, 4 H) 4,31 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 5,48 - 5,69 (m, 1 H) 6,56 (s, 2 H) 8,20 (s, 1 H)
B00-X00-	

M00 (C21) -D01	
B00-X00- M00 (C22) -D01	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,32 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 1,74 - 2,06 (m, 4 H) 2,08 (s, 3 H) 2,73 - 2,78 (m, 2 H) 2,74 - 2,86 (m, 1 H) 2,94 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 3,28 - 3,36 (m, 1 H) 3,91 - 4,04 (m, 1 H) 4,30 (q, J=7,11 Hz, 2 H) 4,48-4,59 (m, 1 H) 5,78 - 5,97 (m, 1 H) 6,61 (s, 2 H) 8,20 (s, 1 H)
B00-X00- M00 (C23) -D01	¹ H RMN (400 Hz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,32 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 2,32 (s, 6 H) 2,76 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,94 (t, J=7,50 H, 2 H) 3,34 (m, 2 H) 4,30 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 4,61 (m, 2 H) 6,55 (s, 2 H) 8,19 (s, 1 H)
B00-X00- M00 (C24) -D01	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,32 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 1,71 (m, 2 H) 2,32 (s, 6 H) 2,76 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,94 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 3,34 (m, 2 H) 4,30 (q, J=7,07 H, 2 H) 4,61 (m, 2 H) 6,55 (s, 2 H) 8,19 (s, 1 H)
B10-X00- M00 (C19) -D01	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,33 (m, 3 H) 2,53-2,51 (m, 6 H) 2,97 e 2,51 (2t, 4 H J 7,44 Hz) 3,13 (m, 4 H) 4,30 (m, 2 H) 6,96 (m, 2 H) 7,37 (m, 2 H) 8,37 (s, 1 H) 9,14 (s, 1 H).
B04-X00- M00 (C21) -D01	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,34 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 1,89 -1,96 (m, 2 H) 2,00 - 2,15 (m, 4 H) 2,79 - 2,89 (m, 4 H) 2,98 (t, J=7,87 Hz, 2 H) 3,52 (s, 2 H) 4,32 (q, J=7,15 Hz, 2 H) 5,48-5,66 (m, 1 H) 6,99 - 7,09 (m, 1 H) 7,21 - 7,43 (m, 7 H) 7,59 (dd, J=8,60, 1,04 Hz, 2 H) 8,43 (s, 1 H) 9,45 (s, 1 H)
B10-X00-	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,32 (t, 3 H)

M04 (C15) -D01	2,26 (m, 7 H) 2,98 (m, 6 H) 3,33 (m, 2 H) 4,30 (q, 2 H) 6,32 (s, 2 H) 6,70 (d, 2 H) 7,33 (d, 2 H) 7,39 (m, 1 H) 7,47 (m, 2 H) 7,67 (m, 3 H) 8,42 (m, 1 H) 9,29 (m, 1 H)
B10-X00-M00 (C15) -D01	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,31 (t, 3 H) 2,30 (m, 4 H) 2,52 (m, 5 H) 2,86 (m, 2 H) 3,07 (m, 4 H) 4,33 (q, 2 H) 6,03 (s, 1 H) 6,88 (d, 2 H) 7,39 (m, 1 H) 7,51 (m, 2 H) 7,65 (m, 5 H) 8,36 (s, 1 H) 9,42 (s, 1 H)

Exemplo 17

Passo 8. 8-{[3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-1,4,4-trimetil-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B13-X00-M03 (C01) -D01]



Uma solução de 6-[(dimetilamino)metileno]-1,4,4-trimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo (0,50 g, 1,6 mmol) e N-[3-cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-guanidina (0,48 g, 1,8 mmol) em dimetilformamida anidra foi aquecida a 100°C e mantida nesta temperatura durante 37 horas. Após arrefecimento, a mistura foi diluída com água (50 mL) e o precipitado resultante foi recolhido por filtração e seco para dar o composto do título (0,72 g, 85% de rendimento) como um sólido amarelo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,33 (m, 9 H) 2,75 (s, 2 H) 2,84 (s, 3 H) 3,33 (m, 8 H) 4,32 (q, *J* 7,07 Hz, 2 H) 4,37 (s, 3 H) 7,20 (d, *J* 8,78 Hz, 1 H) 7,57 (dd, *J* 8,84, 2,50 Hz, 1 H) 8,01 (d, *J* 2,44 Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 9,68 (s, 1 H).

Trabalhando de acordo com esta metodologia, e considerando que quando o derivado de guanidina é disponível como um sal, foram utilizadas quantidades estequiométricas de carbonato de potássio, os seguintes compostos foram preparados:

1,4,4-trimetil-8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]amino]-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B12-X00-M03(C01)-D01]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,33 (t, *J* 7,13 Hz, 3 H) 1,34 (s, 6 H) 2,24 (s, 3 H) 2,46 (s, 4 H) 2,75 (s, 2 H) 2,84 (t, *J* 4,63 Hz, 4 H) 4,32 (q, *J* 7,11 Hz, 2 H) 4,34 (s, 3 H) 7,54 (d, *J* 8,78 Hz, 1 H) 7,93 (dd, *J* 8,84, 2,50 Hz, 1 H) 8,06 (d, *J* 2,44 Hz, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 9,78 (s, 1 H);

8-anilino-1,4,4-trimetil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B04-X00-M03(C01)-D01]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,33 (m, 9 H) 2,74 (s, 2 H) 4,32 (q, *J* 7,15 Hz, 2 H) 4,36 (s, 3 H) 6,98 (tt, *J* 7,36, 1,07, 1,04 Hz, 1 H) 7,31 (dd, *J* 8,47, 7,38 Hz, 2 H) 7,71 (dd, *J* 8,60, 0,91 Hz, 2 H) 8,42 (s, 1 H) 9,54 (s, 1H);

8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-1,4,4-trimetil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B10-X00-M03(C01)-D01]

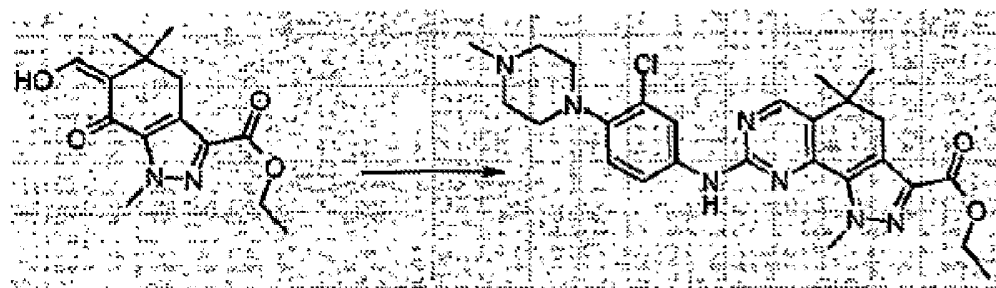
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,33 (t, $J = 7,07$ Hz, 3 H) 1,33 (s, 6 H) 2,27 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,71 (s, 2 H) 3,03 - 3,15 (m, 4 H) 4,32 (q, $J = 7,07$ Hz, 2 H) 4,33 (s, 3 H) 6,91 (d, $J = 9,02$ Hz, 2 H) 7,53 (d, $J = 9,02$ Hz, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 9,28 (s, 1 H);

8-amino-1,4,4-trimetil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B00-X00-M03(C01)-D01]

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,32 (t, $J = 7,07$ Hz, 3 H) 1,31 (s, 6 H) 2,64 (s, 2 H) 4,31 (q, $J = 7,07$ Hz, 2 H) 4,33 (s, 3 H) 6,61 (s, 2 H) 8,18 (s, 1 H).

Exemplo 18

8-{[3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-1,5,5-trimetil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B13-X00-M02(C01)-D01]



Uma solução de 6-(hidroximetileno)-1,5,5-trimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo (400 mg, 1,44 mmol) e N-[3-cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-guanidina (424 mg, 1,58 mmol) em dimetilformamida

anidra (5 mL) foi aquecida a 100°C durante 3 horas. Após arrefecimento, a mistura reaccional foi vertida em salmoura (50 mL) e extraída com acetato de etilo (50 mL x 2). Os extractos foram recolhidos, secos em Na₂SO₄ e evaporados até à secura. O material em bruto foi purificado por cromatografia "flash" em sílica-gel eluído com diclorometano/metanol 9:1 para dar o composto do título puro (240 mg, 33% de rendimento).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,33 (m, 9 H) 2,27 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,92 (s, 2 H) 2,95 (t, *J* 4,63 Hz, 4 H) 4,31 (q, *J* 7,07 Hz, 2 H) 4,39 (s, 3 H) 7,14 (d, *J* 8,78 Hz, 1 H) 7,52 (dd, *J* 8,78, 2,44 Hz, 1 H) 7,98 (d, *J* 2,44 Hz, 1 H) 8,54 (s, 1 H) 9,63 (s, 1 H).

Trabalhando de acordo com esta metodologia, e considerando que quando o derivado de guanidina é disponível como um sal, foram utilizadas quantidades estequiométricas de carbonato de potássio, os seguintes compostos foram preparados:

1,5,5-trimetil-8-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]amino}-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B12-X00-M02(C01)-D01]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,32 (m, 9 H) 2,27 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,86 (t, *J* 4,51 Hz, 4 H) 2,93 (s, 2 H) 4,32 (q, *J* 7,15 Hz, 2 H) 4,37 (s, 3 H) 7,54 (d, *J* 8,66 Hz, 1 H) 7,93 (dd, *J* 8,78, 2,56 Hz, 1 H) 8,09 (d, *J* 2,44 Hz, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 9,81 (s, 1 H);

8-anilino-1,5,5-trimetil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B04-X00-M02(C01)-D01]

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,32 (m, 9 H) 2,93 (s, 2 H) 4,31 (q, J 7,15 Hz, 2 H) 4,38 (s, 3 H) 6,98 (tt, J 7,36, 1,07, 1,04 Hz, 1 H) 7,32 (dd, J 8,47, 7,50 Hz, 2 H) 7,72 (dd, J 8,60, 1,04 Hz, 2 H) 8,53 (s, 1 H) 9,57 (s, 1 H);

1,5,5-trimetil-8-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]amino}-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B10-X00-M02(C01)-D01]

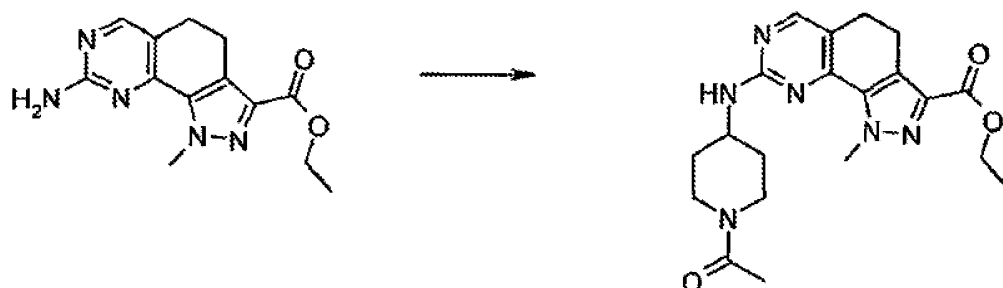
^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,30 (s, 6 H) 1,34 (t, J = 7,07 Hz, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,48 (m, 4 H) 2,91 (s, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 4,31 (q, J = 7,19 Hz, 2 H) 4,35 (s, 3 H) 6,92 (d, J = 9,29 Hz, 2 H) 7,52 (d, J = 9,29 Hz, 2 H) 8,46 (s, 1 H) 9,30 (s, 1 H);

1,5,5-trimetil-8-amino-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B00-X00-M02(C01)-D01]

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,25 (s, 6 H) 1,32 (t, J = 7,13 Hz, 3 H) 2,86 (s, 2 H) 4,30 (q, J = 7,07 Hz, 2 H) 4,35 (s, 3 H) 6,61 (s, 2 H) 8,29 (s, 1 H).

Exemplo 19

8-(1-acetil-piperidin-4-il)amino-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B91-X00-M00(C01)-D01]



A uma suspensão de 5,187 g (19 mmoles) de 8-amino-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo em dimetil-formamida seca (120 mL), foram adicionados 1-acetil-4-piperidona (4,7 mL, 38 mmoles), CF_3COOH (10 mL, 128 mmoles) e $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (8,862g, 42 mmoles). Após 18 horas, adicionou-se gota a gota NaOH a 0,33N (800 mL, 264 mmoles) à mistura. O precipitado foi filtrado, lavado com água e seco em forno até securo para dar 5,3 g (70% de rendimento) do composto do título.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,34 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 1,47 (m, 2 H) 1,95 (m, 2 H) 2,02 (s, 3 H) 2,73 (m, 1 H) 2,77 (m, 2 H) 3,17 (m, 1 H) 3,83 (m, 1 H) 3,95 (m, 1 H) 4,30 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 4,31 (m, 1 H) 4,33 (s, 3 H) 7,14 (m, 1 H) 8,24 (s, 1 H)

Trabalhando de acordo com o método acima, os seguintes compostos foram preparados:

Tabela VIII

B73-X00-M00(C01)-D01	^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,32 (t, J 7,13 Hz, 3 H) 1,54 (m, 4 H) 1,70 (m, 2 H) 1,94 (m, 2 H) 2,77 (m, 2 H) 2,94 (t, J 7,74 Hz, 2 H) 4,17 (m, 1 H) 4,30 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 4,35 (s, 3 H) 7,11 (d, J 6,34 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1

	H)
B89-X00-M00(C01)-D01	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,20 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 1,32 (t, J 7,13 Hz, 3 H) 1,41 (m, 2 H) 1,92 (dd, J 12,62, 2,99 Hz, 2 H) 2,89 (m, 6 H) 3,94 (m, 3 H) 4,05 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 4,30 (q, J 7,19 Hz, 2 H) 4,33 (s, 3 H) 7,13 (d, J5,85 Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H)
B27-X00-M00(C01)-D01	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,08-1,37 (m, 5 H) 1,32 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 1,53 -1,99 (m, 5 H) 2,76 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 2,94 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 3,62 - 3,77 (m, 1 H) 4,30 (q, J=7,15 Hz, 2 H) 4,34 (s, 3 H) 6,98 (d, J=5,37 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H)
B90-X00-M00(C01)-D01	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,32 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 1,54 (m, 2 H) 1,89 (d, J=12,80 Hz, 2 H) 1,96 (m, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 2,77 (m, 4 H) 2,94 (t, J=7,74 Hz, 2 H) 3,66 (m, 1 H) 4,30 (q, J=7,19 Hz, 2 H) 4,33 (s, 3 H) 7,03 (d, J=6,46 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H)
B94-X00-M00(C01)-D01	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,31 (t, J=7,2 Hz, 3 H); 1,58 (m, 2 H); 1,98 (m, 2 H); 2,75 (m, 2 H); 2,92 (m, 2 H); 3,30 (m, 2 H); 3,59 (m, 2 H); 3,72 (m, 1 H); 4,26 (s, 3 H); 4,29 (q, J=7,2 Hz, 2 H); 7,13 (d, J=7,2 Hz, 1 H); 7,68 (m, 2 H); 7,75 (m, 1 H); 7,78 (m, 2 H); 8,20 (s, 1 H)
B100-X00-M00(C01)-D01	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,32 (t, J=7,2 Hz, 3 H); 1,45 (m, 2 H); 1,90 (m, 2 H); 2,19 (m, 3 H); 2,31 (m, 4 H); 2,77 (m, 2 H); 2,87 (m, 2 H); 2,94 (m, 2 H); 3,15 (m, 4 H); 3,60 (m, 2

	H); 3,87 (m, 1 H); 4,30 (q, J=7,2 Hz, 2 H); 4,33 (s, 3 H), 7,13 (bs, 1 H); 8,23 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C09)-D01	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,10-1,24 (m, 4 H) 1,34 (t, J=7,13 Hz, 3 H) 1,40 -1,62 (m, 4 H) 2,83 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 3,03 (t, J=7,44 Hz, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 3,85 - 3,87 (m, 1 H) 4,34 (q, J=7,15 Hz, 2 H) 6,94 (s, 1 H) 7,05 (d, J=8,90 Hz, 2 H) 7,46 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 8,18 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C10)-D01	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,06-1,67 (m, 8 H) 1,34 (t, J=7,13 Hz, 3 H) 2,85 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 3,03 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 3,28 - 3,44 (m, 1 H) 4,35 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 6,93 (s, 1 H) 7,82 (d, J=8,78 Hz, 2 H) 8,04 (d, J=8,66 Hz, 2 H) 8,22 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C08)-D01	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,05-1,54 (m, 8 H) 1,34 (t, J=7,13 Hz, 3 H) 2,85 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 3,03 (t, J=7,44 Hz, 2 H) 3,25 - 3,42 (m, 1 H) 4,30 - 4,41 (m, J=7,07, 7,07, 7,07 Hz, 2 H) 6,87 (s, 1 H) 7,48 (s, 2 H) 7,79 (d, J=8,78 Hz, 2 H) 7,95 (d, J=8,78 Hz, 2 H) 8,22 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C11)-D01	
B73-X00-M00-(C19)-D01	
B91-X00-M00(C19)-	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,32 (t, 3 H, J = 7,08) 2,04 (s, 3 H) 2,75 e 2,94 (2t, 4 H, J

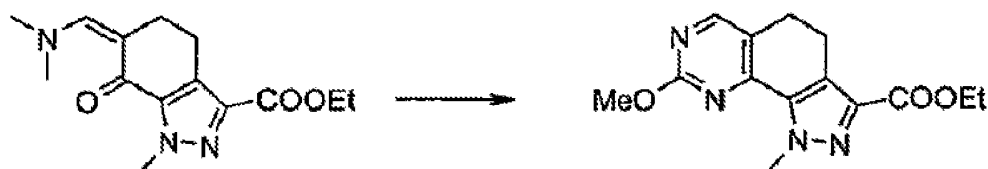
D01	=7,32) 4,31 (q, 2 H, J = 7,08) 8,26 (s, 1 H)
B73-X00-M00 (C20) - D01	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,29 -1,35 (m, 3 H) 1,50 -1,63 (m, 4 H) 1,66 -2,17 (m, 8 H) 2,72-2,86 (m, 1 H) 2,76-2,81 (m, 2 H) 2,94 (t, J=7,74 Hz, 2 H) 3,11 -3,27 (m, 1 H) 3,86 - 3,97 (m, 1 H) 4,12 - 4,23 (m, 1 H) 4,30 (q, J=7,15 Hz, 2 H) 4,34 -4,44 (m, 1 H) 5,82 - 5,98 (m, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,24 (s, 1 H)
B73-X00-M00 (C22) - D01	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,32 (t, 3H, J=7,07) 2,09 (s, 3H) 2,94 e 2,76 (2t, 4H, J=7,68) 3,18 (m, 1H) 4,02 (m, 1H) 4,18 (m, 1H) 4,30 (q, 2H, J=7,07 Hz) 4,56 (m, 1H) 5,88 (m, 1H) 7,13 (bs, 1H) 8,24 (s, 1H)
B91-X00-M00 (C22) - D01	
B73-X00-M00 (C023) - D01	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,32 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 1,65 (m, 6 H) 1,94 (m, 2 H) 2,32 (s, 6 H) 2,73 (m, 2 H) 2,95 (t, J 7,62 Hz, 2 H) 3,34 (m, 2 H) 4,17 (m, 1 H) 4,31 (q, J=7,03 Hz, 2 H) 4,61 (m, 2 H) 8,20 (s, 1 H)
B73-X00-M00 (C024) - D01	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,32 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 1,65 (m, 6 H) 1,94 (m, 2 H) 2,29 (s, 6 H) 2,50 (m, 2 H) 2,73 (m, 2 H) 2,95 (t, J 7,62 Hz, 2 H) 4,17 (m, 1 H) 4,31 (q, J=7,03 Hz, 2 H) 4,54 (m, 2 H) 8,20 (s, 1 H)
B95-X00-M00 (C01) - D01	
B91-X00-	¹ H RMN (400 MHz), DMSO-d ₆) δ ppm 1,31 (s, 6 H)

M03(C01)-D01	1,32 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 1,49 (m, 2 H) 1,96 (m, 2 H) 2,02 (s, 3 H) 2,65 (s, 2 H) 2,76 (m, 1 H) 3,16 (m, 1 H) 3,83 (m, 1 H) 3,95 (m, 1 H) 4,30 (m, 1 H) 4,31 (q, J=7,03 Hz, 2 H) 4,32 (s, 3 H) 7,17 (s, 1 H) 8,24 (s, 1 H)
B89-X00-M03(C01)-D01	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,23 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 1,33 (s, 6 H) 1,35 (t, J=7,14 Hz, 3 H) 1,43 (m, 2 H) 1,95 (dd, J=12,43, 2,54 Hz, 2 H) 2,67 (s, 2 H) 2,98 (m, 2 H) 3,92 (m, 1 H) 3,99 (m, 2 H) 4,08 (q, J=7,00 Hz, 2 H) 4,33 (q, J=7,10 Hz, 2 H) 4,34 (s, 3H) 7,17(s, 1 H) 8,25(s, 1
B73-X00-M03(C01)-D01	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,31 (s, 6 H) 1,32 (t, J=7,13 Hz, 3 H) 1,55 (m, 4 H) 1,70(m,2H) 1,94(m,2H) 2,64(s,2H) 4,17(m, 1 H) 4,31 (q, J=7,11 Hz, 2 H) 4,34 (s, 3 H) 7,12 (d, J=7,19 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H)
B92-X00-M03(C01)-D01	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,32 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 1,31 (s, 6 H) 1,46 (m, 2 H) 1,96(m,2H) 2,65(s,2H) 3,18(m,2H) 3,62(m, 1 H) 4,01 (m, 1 H) 4,31 (q, J=7,03 Hz, 2 H) 4,32 (s, 3 H) 4,40 (m, 1 H) 7,18 (s, 1 H) 7,34 - 7,49 (m, 5 H) 8,23 (s, 1 H)
B93-X00-M03(C01)-D01	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,29 (s, 6 H) 1,31 (t, J=7,19 Hz, 3 H) 1,59 (m, 2 H) 2,01 (m, 2 H) 2,89 (s, 3 H) 2,90 (m, 2 H) 3,56 (m, 2 H) 3,87 (m, 1 H) 4,30 (q, J=7,03 Hz, 2 H) 4,32 (s, 3 H) 8,24 (s, 1 H)
B94-X00-M03(C01)-	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,29 (s, 6 H) 1,31 (t, J=7,19 Hz, 3 H) 1,59 (m, 2 H) 1,99

D01	(m, 2 H) 2,56 (m, 2 H) 2,63 (s, 2 H) 3,59 (m, 2 H) 3,73 (m, 1 H) 4,25 (s, 3 H) 4,30 (q, J=7,03 Hz, 2 H) 7,14 (d, J=6,83 Hz, 1 H) 7,68 (m, 2 H) 7,73 (m, 1 H) 7,77 (m, 2H) 8,19(s, 1 H)
B91-X00-M05	¹ H RMN (400 MHz), DMSO-d ₆) δ ppm 1,37 (m, 2 H) 1,89 (m, 2 H) 2,02 (s, 3 H) 2,75 (m, 1 H) 2,93 (m, 2 H) 3,17 (m, 1 H) 3,64 (m, 2 H) 3,81 (m, 1 H) 4,01 (m, 1 H) 4,26 (m, 1 H) 4,36 (m, 2 H) 6,54 (bs, 1 H) 7,17 (s, 1 H) 8,23 (s, 1 H)

Exemplo 20

8-metóxi-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B67-X03-M00 (C01)-D01]



2,0 g (7,2 mmoles) de 6-[(dimetilamino)metileno]-1-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo foram dissolvidos em 200 mL de acetonitrilo e adicionaram-se 17,4 g (70,6 mmoles) de sulfato de metilisoureia e 10,0 g (72,4 mmoles) de carbonato de potássio. A mistura reaccional foi agitada sob refluxo durante 16 horas. O solvente foi então evaporado, o resíduo redissolvido com diclorometano e lavado com água. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada. Depois uma cromatografia numa coluna de sílica-gel (eluente diclorometano) 1,7 g do produto foram obtidos (86% de rendimento).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,33 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 2,98 (m, 4 H) 3,97 (s, 3 H) 4,31 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 4,34 (s, 3 H) 8,54 (s, 1 H).

Exemplo 21

8-hidroxi-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B00-X03-M00(C01)-D01]

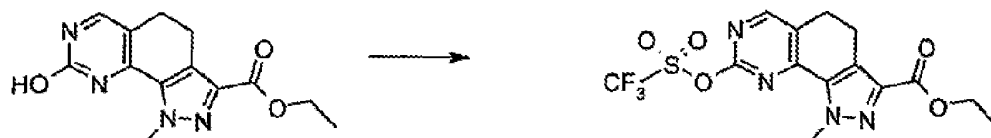


1,5 g (5,2 mmoles) de 8-metóxi-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo foram dissolvidos em 90 mL de acetonitrilo e 1,6 g (10,6 mmoles) de iodeto de sódio e 1,5 mL de cloreto de trimetilsililo foram adicionados. Após um dia sob agitação e atmosfera de azoto à temperatura ambiente, o solvente foi evaporado, o resíduo re-dissolvido com uma mistura de diclorometano/metanol 4/1 e lavado com uma solução aquosa saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e evaporada até secura. O resíduo foi cristalizado de metanol conduzindo a 1,1 g do composto do título (78% de rendimento).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,32 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 2,84 (m, 4 H) 4,31 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 4,29 (s, 3 H) 7,87 (s, 1 H) 11,70 (s, 1 H).

Exemplo 22

1-metil-8-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B66-X03-M00 (C01)-D01]

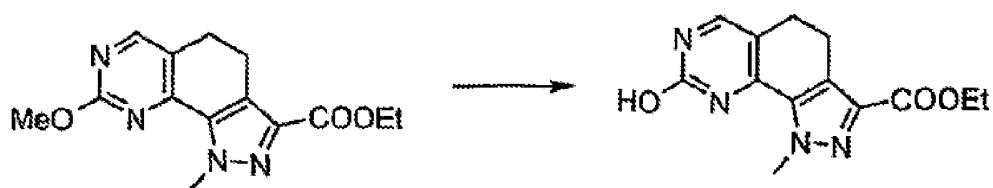


0,60 g (2,19 mmoles) de 8-hidroxi-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo e 0,31 mL (2,19 mmoles) de trietilamina foram dissolvidos em 60 mL de diclorometano e agitado durante 5 horas a -78°C ; então, 0,72 mL (2,19 mmoles) de anidrido trifílico foram adicionados. A mistura reaccional foi agitada durante a noite e deixou-se chegar à temperatura ambiente, lavada com NaHCO_3 aquoso, seca sobre Na_2SO_4 e evaporada até secura. O resíduo foi triturado com éter dietílico/acetona e o produto recolhido por filtração dando 0,60 g (67% de rendimento) do composto do título.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,33 (t, J 7,13 Hz, 3 H) 3,09 (s, 4 H) 4,28 (s, 3 H) 4,32 (q, J 7,11 Hz, 2 H) 8,86 (s, 1 H).

Exemplo 23

8-{[1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il]amino}-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B97-X00-M00 (C01)-D01]

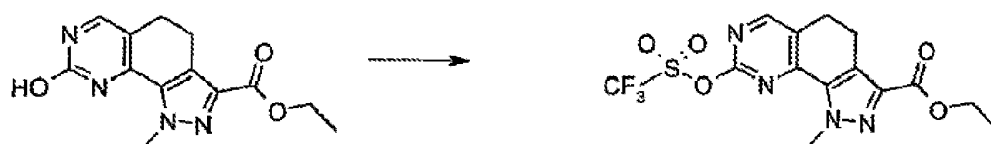


Dissolveu-se 1,5 g (5,2 mol) de etil-8 metoxi-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo em 90 mL de acetonitríolo e 1,6 g (10,6 mmol) de iodeto de sódio e adicionou-se 1,5 mL de cloreto de trimetilsililo. Após um dia sob agitação e atmosfera de azoto à temperatura ambiente, o solvente foi evaporado, o resíduo foi de novo dissolvido com uma mistura de diclorometano/metanol 4/1 e lavado com uma solução aquosa saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e evaporada até à secura. O resíduo cristalizou de metanol conduzindo a 1,1 g do composto do título (rendimento de 78%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,32 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 2,84 (m, 4 H) 4,31 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 4,29 (s, 3 H) 7,87 (s, 1 H) 11,70 (s, 1 H).

Exemplo 22

1-metil-8-[[(trifluorometil) sulfonil]oxi]-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B66-X03-M00 (C01)-D01]

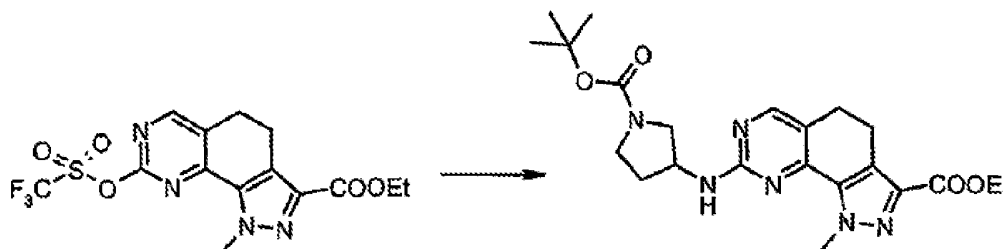


0,60 g (2,19 mmoles) de 8-hidroxi-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo e 0,31 mL (2,19 mmoles) de trietilamina foram dissolvidos em 60 mL de diclorometano e agitado durante 5 horas a -78°C ; então, 0,72 mL (2,19 mmoles) de anidrido trifílico foram adicionados. A mistura reaccional foi agitada durante a noite e deixou-se chegar à temperatura ambiente, lavada com NaHCO_3 aquoso, seca sobre Na_2SO_4 e evaporada até secura. O resíduo foi triturado com éter dietílico/acetona e o produto recolhido por filtração dando 0,60 g (67% de rendimento) do composto do título.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,33 (t, J 7,13 Hz, 3 H) 3,09 (s, 4 H) 4,28 (s, 3 H) 4,32 (q, J 7,11 Hz, 2 H) 8,86 (s, 1 H).

Exemplo 23

8-{[1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il]amino}-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B97-X00-M00 (C01)-D01]



A uma solução de 1,5 g (3,7 mmoles) de 1-metil-8-[[trifluorometil)sulfonil]óxi}-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo em 150 mL de dioxano anidro, adicionou-se 756 mg (4,1 mmoles) de 3-

aminopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi então removido sob pressão reduzida, o resíduo redissolvido com diclorometano e lavado com água. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e evaporada. 1,2 g (88% de rendimento) do composto do título foi recolhido por filtração após trituração com éter dietílico.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,32 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H) 1,38 - 1,44 (m, 9 H) 1,81 - 1,99 (m, 1 H) 2,09 - 2,23 (m, 1 H) 2,79 (t, *J* = 7,68 Hz, 2 H) 2,95 (t, *J* = 7,80 Hz, 2 H) 3,13 - 3,66 (m, 4 H) 4,30 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 4,32 - 4,41 (m, 1 H) 4,34 (s, 3 H) 7,40 (s, 1 H) 8,27 (s, 1 H)

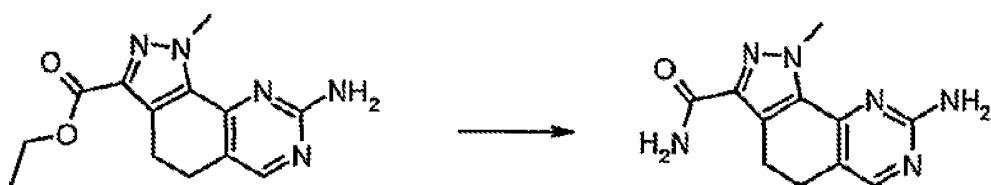
Analogamente, mas empregando o derivado amino apropriado, os seguintes compostos foram preparados:

8-[(1-benzilpirrolidin-3-il)amino]-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B98-X00-M00(C01)-D01]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,32 (t, 3 H, *J* 7,07 Hz) 2,21 e 1,79 (2 m, 2 H) 2,51 e 2,69 (2 m, 4 H) 2,93 e 2,74 (2 t, 4 H, *J* 7,68 Hz) 4,30 (m, 5 H) 7,33 (m, 6 H) 8,23 (s, 1 H).

Exemplo 24

8-amino-1-metil-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida
[B00-X00-M00(C01)-D03]



Dissolveu-se 2,5 g de 8-amino-1-metil-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo (9,16 mmoles) numa mistura de 40 mL de metanol, 40 mL de dimetilformamida e 50 mL de NH₄OH a 30%. A mistura foi mantida a 65°C sob agitação durante um dia. O solvente foi então evaporado até secar, o resíduo redissolvido com diclorometano e lavado com água. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e evaporada. O produto em bruto foi triturado com éter dietílico e o produto recolhido por filtração (50% de rendimento).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,68 e 2,90 (2 m, 4 H) 4,28 (s, 3 H) 6,50 (bs, 2 H) 7,13 - 7,42 (bs, 2 H) 8,15 (s, 1 H).

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

Tabela IX

B04-X00-M00(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,79 (m, 2 H) 2,96 (m, 2 H) 4,31 (s, 3 H) 6,94 (m, 1 H) 7,22 (bs, 1 H) 7,28 (m, 2 H) 7,68 (m, 2 H) 8,88 (s, 1 H) 9,48 (bs, 1 H).
B06-X00-M00(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,81 (m, 2 H) 2,97 (m, 2 H) 4,33 (s, 3 H) 6,97 (m, 1 H) 7,29 (m, 1 H) 7,44 (bs, 1 H) 7,66 (m, 1 H) 7,98 (m, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 9,7a3 (bs, 1 H).

B07-X00-M00(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,81 (t, J 7,68 Hz, 2 H) 2,98 (t, J 7,74 Hz, 2 H) 4,30 (s, 3 H) 7,24 (s, 1 H) 7,26 (dd, J8,66, 0,85 Hz, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,51 (t, J 7,93 Hz, 1 H) 7,90 (d, J 8,05 Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 9,87 (s, 1 H)
B08-X00-M00(C01)-D03	
B09-X00-M00(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,73 (m, 2 H) 2,97 (m, 2 H) 4,31 (s, 3 H) 6,58 (m, 1 H) 7,00-7,40 (3m, 4 H) 8,37 (s, 1 H) 9,32 (bs, 1 H) .
B10-X00-M00(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,64 (s, 3 H) 2,76 (m, 2 H) 2,95 (m, 2 H) 4,29 (s, 3 H) 6,92 (m, 2 H) 7,23 (bs, 1 H) 7,41 (bs, 1 H) 7,54 (m, 2 H) 8,32 (s, 1 H) 9,27 (bs, 1 H) .
B36-X00-M00(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,76 (m, 2 H) 2,95 (m, 2 H) 4,28 (s, 3 H) 5,95 (s, 2 H) 6,84 (m, 1 H) 7,06 (m, 1 H) 7,34 (m, 1 H) 7,22 (bs, 1 H) 7,42 (bs, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 9,34 (bs, 1 H) .
B04-X00-M00(C02)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,77 (s, 9H) 2,72 (m, 2 H) 2,96 (m, 2 H) 7,02 (m, 1 H) 7,20-7,40 (m, 3 H) 7,65 (m, 1 H) 7,67 (m, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 9,21 (bs, 1 H) .
B04-X00-M00(C04)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,78 (t, J 7,68 Hz, 2 H) 2,96 (t, J 7,74 Hz, 2 H) 3,83 (q, J 5,69 Hz, 2 H) 4,78 (t, J 5,49 Hz, 1 H) 4,84 (t, J 5,79 Hz, 2 H) 6,94 (t, J 7,38 Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,28 (m, 2 H) 7,43 (s, 1 H)

	7,67 (d, J 7,68 Hz, 2 H) 8,37 (s, 1 H) 9,42 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C07)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,98 (m, 4 H) 5,47 (s, 2 H) 6,97 (t, J 7,32 Hz, 1 H) 7,31 (t, 4 H) 7,49 (s, 1 H) 7,65 (t, J 7,68 Hz, 3 H) 8,41 (s, 1 H) 9,48 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C08)-D03	
B04-X00-M00(C09)-D03	
B04-X00-M00(C10)-D03	
B04-X00-M00(C05)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,86 (m, 2 H) 2,92 (m, 2 H) 5,44 (q, J 9,02, 2 H) 6,90 (m, 1 H) 7,24 (m, 2 H) 7,80 (m, 3 H) 7,93 (bs, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 9,72 (bs, 1 H).
B04-X00-M04(C05)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,83 (m, 2 H) 3,00 (m, 2 H) 5,75 (q; J 8,90 Hz, 2 H) 6,97 (m, 1 H) 7,28 (m, 2 H) 7,40 (bs, 1 H) 7,56 (m, 2 H) 8,42 (s, 1 H) 9,56 (bs, 1 H)
B04-X00-M00(C11)-D03	
B04-X00-M00(C00)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,86 (m, 2 H) 3,03 (m, 2 H) 6,95 (m, 1 H) 7,30 (m, 3 H) 7,51 (bs, 1 H) 7,89 (m, 2 H) 8,40 (s, 1 H) 9,45 (bs, 1 H) 14,03 (bs, 1 H).
B12-X00-M00(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,90 (m, 8 H) 4,33 (s, 3 H) 7,27 (s, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,53 (d, J 8,78 Hz, 1 H) 7,93 (dd, J 8,90,2,44 Hz, 1 H) 8,08 (d,

	J2,56 Hz, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 9,76 (s, 1 H)
B13-X00-M00(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,92 (m, 8 H) 4,35 (s, 3 H) 7,14 (d, J 8,78 Hz, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,53 (dd, J=8,78, 2,44 Hz, 1 H) 7,97 (d, J=2,56 Hz, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 9,58 (s, 1 H)
B27-X00-M00(C03)-D03	
B27-X00-M04(C03)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,79 (s, 3 H) 1,64 (m, 2 H) 4,85 (m, 2 H) 6,67 (m, 1 H) 7,16-7,24 (m, 3 H) 7,25-7,42 (2 bs, 2 H) 9,25 (bs, 1 H).
B04-X00-M00(C21)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,92 (dd, J=11,58, 4,15 Hz, 2 H) 2,01 - 2,10 (m, 2H) 2,12-2,23 (m, 2H) 2,80 (t, J=7,56Hz, 2H) 2,88 (d, J=11,10Hz, 2H) 2,98 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 3,52 (s, 2 H) 5,48 - 5,61 (m, 1 H) 6,99 - 7,07 (m, 1 H) 7,26 (s, 1 H) 7,27 - 7,39 (m, 7 H) 7,43 (s, 1 H) 7,60 (dd, J=8,54, 1,10 Hz, 2 H) 8,41 (s, 1 H) 9,43 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C21)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,94 (d, J=11,95 Hz, 2 H) 2,10 - 2,33 (m, 4 H) 2,70 (t, J=7,74 Hz, 2 H) 2,93 (t, J=7,56 Hz, 4 H) 3,55 (s, 2 H) 5,41 - 5,69 (m, 1 H) 6,51 (s, 2 H) 7,15 - 7,43 (m, 7 H) 8,17 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C19)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,51 (m, 4 H) 2,79 (m, 4 H) 3,13 (m, 4 H) 5,46 (m, 1 H) 6,95 (m, 2 H) 7,38 (m, 2 H) 7,36 e 7,26 (2s, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 9,12 (s, 1 H).
B04-X00-	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,83 (t,

M04(C01)-D03	J=7,68 Hz, 2 H) 3,00 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 4,34 (s, 3 H) 6,92 - 7,03 (m, 1 H) 7,26 (s, 1 H) 7,31 (dd, J=8,41, 7,44 Hz, 2 H) 7,47 (s, 1 H) 7,72 (dd, J=8,60, 0,91 Hz, 2 H) 8,42 (s, 1 H) 9,51 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C05)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,42 -1,78 (m, 6 H) 1,84 - 2,00 (m, 2 H) 2,78 (t, J=7,74 Hz, 2 H) 2,98 (t, J=7,74 Hz, 2 H) 4,02 - 4,20 (m, 1 H) 5,81 (q, J=8,82 Hz, 2 H) 7,22 (d, J=6,95 Hz, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 8,25 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C04)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,41 -1,77 (m, 6 H) 1,84 - 2,01 (m, 2 H) 2,73 (t, J=7,74 Hz, 2 H) 2,95 (t, J=7,56 Hz, 2 H) 3,85 (t, J=6,10 Hz, 2 H) 4,09 - 4,25 (m, 1 H) 4,73 - 4,90 (m, 1 H) 4,82 (t, J=6,16 Hz, 2 H) 7,04 (d, J=5,98 Hz, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C21)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,71 e 2,94 (2T, 4 H, J 7,80 Hz) 3,55 (s, 2 H) 4,15 (m, 1 H) 5,62 (m, 1 H) 7,25-7,36 (m, 5 H) 7,23 e 7,39 (2s, 2 H) 8,20 (s, 1 H).
B97-X00-M00(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,4 (s, 9H) 1,8-2,2 (2m, 2 H) 2,75 e 2,96 (2t, 4 H) 3,2-3,7 (m, 4 H) 4,2-4,4 (m, 4 H) 7,38 (s, 1 H) 7,24 e 7,44 (2s, 2 H) 8,25 (s, 1 H).
B98-X00-M00(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,6-2,2 (m, 2 H) 2,72 (m, 4 H) 2,94 (m, 4 H) 4,27 (s, 3 H) 4,32 (m, 1 H) 7,33 (m, 6 H) 7,43 (2s, 2 H) 8,21 (s, 1 H).

B95-X00-M00(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,02 (t, J=7,19 Hz, 3 H) 1,44 -1,58 (m, 2 H) 1,87 -1,94 (m, 2 H) 1,95 - 2,03 (m, 2 H) 2,35 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 2,73 (t, J=7,56 Hz, 2 H) 2,89 (d, J=11,71 Hz, 2 H) 2,94 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 3,59 - 3,78 (m, 1 H) 4,30 (s, 3 H) 7,00 (d, J=7,93 Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C19)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,72 e 2,94 (2t, 4 H, J 7,94 Hz) 4,20 (m, 1 H) 5,60 (m, 1 H) 7,25 (s, 1 H) 1,10 e 7,35 (2s, 2 H) 8,21 (s, 1 H).
B91-X00-M00(C19)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,04 (s, 3 H) 2,28 (s, 3 H) 3,18 (m, 4 H) 4,30 (m, 4 H) 5,50 (m, 1 H) 7,26 (s, 1 H) 7,10 e 7,36 (2s, 2 H) 8,24 (s, 1 H).
B91-X00-M00(C22)-D03	
B73-X00-M00(C22)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,07 (s, 3H) 2,94 e 2,72 (2t, 4H, J=7,93) 4,18 (m, 1H) 5,83 (m, 1H) 7,09 (s, 1H) 7,42 e 7,23 (2s, 2H) 8,22 (s, 1H)
B73-X00-M00(C20)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,48 -1,63 (m, 4 H) 1,66-2,15 (m, 8 H) 2,66 -2,84 (m, 1 H) 2,72 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 2,94 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 3,08 - 3,39 (m, 1 H) 3,86 - 3,97 (m, 1 H) 4,10 - 4,25 (m, 1 H) 4,31 - 4,42 (m, 1 H) 5,77 - 5,95 (m, 1 H) 7,08 (s, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,22 (s, 1 H)
B73-X00-	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,03 -1,64

M00(C16)-D03	(m, 8 H) 2,80 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 3,03 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 3,27 - 3,33 (m, 1 H) 6,77 (s, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 7,44 - 7,57 (m, 5 H) 7,61 (s, 1 H) 8,17 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C17)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,31 -1,87 (m, 8 H) 2,76 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,99 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 3,99 (s, 1 H) 6,07 (s, 2 H) 7,06 (d, J=7,44 Hz, 1 H) 7,13 - 7,35 (m, 6 H) 7,44 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C09)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,00 -1,68 (m, 8 H) 2,79 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 3,02 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 3,21 - 3,44 (m, 1 H) 3,82 (s, 3 H) 6,79 (d, J=5,85 Hz, 1 H) 7,04 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 7,31 (s, 1 H) 7,46 (d, J=8,90 Hz, 2 H) 7,58 (s, 1 H) 8,16 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C10)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,05 -1,65 (m, 8 H) 2,82 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 3,03 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 3,25 - 3,44 (m, 1 H) 6,90 (s, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,84 (d, J=8,66 Hz, 2 H) 8,03 (d, J=8,78 Hz, 2 H) 8,21 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C11)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,06 -1,65 (m, 8 H) 2,82 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 3,03 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 3,13 - 3,62 (m, 1 H) 6,78 (s, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 7,58 (ddd, J=7,53, 4,85, 1,04 Hz, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 7,68 (dt, J=7,93, 0,91 Hz, 1 H) 8,04-8,10 (m, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,57 (ddd, J=4,85, 1,86, 0,85 Hz, 1 H)
B73-X00-	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,07 -1,55

M00 (C08) -D03	(m, 8 H) 2,82 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 3,03 (t, J=7,56 Hz, 2 H) 3,26 - 3,42 (m, 1 H) 6,82 (s, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,44 (s, 2 H) 7,64 (s, 1 H) 7,80 (d, J=8,66 Hz, 2 H) 7,93 (d, J=8,78 Hz, 2 H) 8,21 (s, 1 H)

Exemplo 25

1-metil-8-[(fenilacetil)amino]-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B05-X01-M00 (C01) -D03]



Colocou-se 0,40 g (1,47 mmol) de 8-amino-1-metil-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida em suspensão em 20 mL de tetra-hidrofurano e 5 mL de piridina e 0,42 mL (3,22 mmoles) de cloreto de fenilacetila foram adicionados. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. O solvente foi evaporado, o resíduo redissolvido com diclorometano, lavado com NaHCO₃ aquoso e então com água. Após secagem sobre Na₂SO₄ anidro o solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto em bruto purificado por cromatografia numa coluna de sílica-gel (eluente ciclohexano/acetona) dando 0,35 mg do composto do título (60% de rendimento).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,62 - 3,02 (2 m, 4 H) 3,76 (m, 2 H) 4,3 (s, 3 H) 7,00 - 7,50 (m, 7 H) 8,50 (s, 1 H) 10,80 (bs, 1 H).

Trabalhando de acordo com este método, o seguinte composto foi preparado:

8-(benzoilamino)-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B04-X01-M00(C01)-D03]

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,87 - 3,04 (2 m, 4 H) 4,33 (s, 3 H) 7,20 - 7,46 (bs, 2 H) 7,47 - 7,53 (m, 3 H) 7,90 - 8,00 (m, 2 H) 8,60 (s, 1 H) 10,97 (m, 1 H).

Exemplo 26

8-[(aminocarbonil)amino]-1-metil-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B00-X02-M00(C01)-D01]

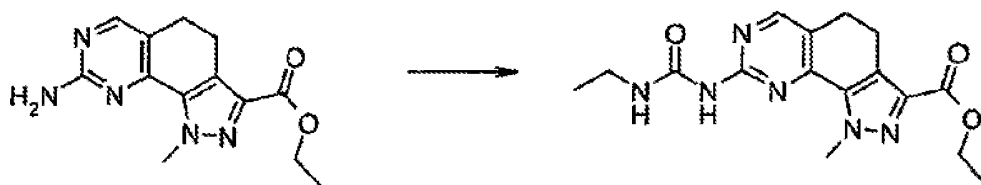


Dissolveu-se 1,00 g (3,7 mmoles) de 8-amino-1-metil-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo em 50 mL de piridina e adicionou-se 1 mL (8,0 mmoles) de isocianato de tricloroacetila. A mistura foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. O solvente foi então evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi tratado com 50 mL de metanol. Após duas horas sob agitação o solvente foi removido, o resíduo redissolvido com diclorometano e lavado com uma solução diluída de hidrato de amônio. Após secagem sobre Na₂SO₄ anidro a fase orgânica foi evaporada até à secura e o resíduo purificado por cromatografia numa coluna de sílica-gel (eluente diclorometano :acetona 4/1) conduzindo a 0,40 g (34% de rendimento) do composto do título.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,28 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 2,8 - 3,0 (2 m, 4 H) 4,19 - 4,34 (1 s e 1 q, J 7,07 Hz, 3 H) 7,04 (bs, 2 H) 8,44 (bs, 1 H) 9,91 (bs, 1 H).

Exemplo 27

8-[(etilamino)carbonil]amino}-1-metil-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B03-X02-M00(C01)-D01]

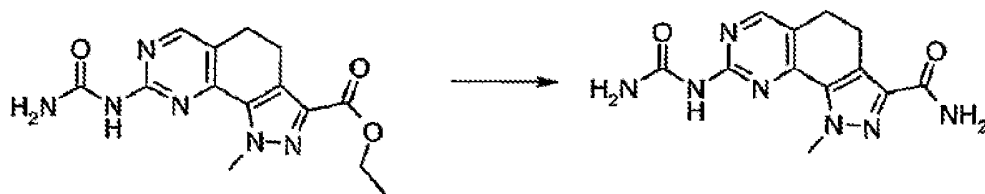


A uma suspensão de 18 mg (0,44 mmol) de hidreto de sódio 60% em óleo mineral (0,37 mmol) em dimetilformamida seca, uma solução de 100 mg de 8-amino-1-metil-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo (0,37 mmol) em 5 mL do mesmo solvente foi adicionada gota a gota a 0°C sob agitação. Após 5 minutos, 0,070 mL (0,88 mmol) de isocianato de etilo foi adicionado à mistura e deixou-se a reacção chegar à temperatura ambiente. Após 8 horas o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, o resíduo redissolvido com diclorometano e lavado com água. Após secagem sobre Na_2SO_4 o solvente foi removido e o produto purificado por cromatografia numa coluna de sílica-gel (eluente diclorometano/acetona) levando a 64 mg (50% de rendimento) do composto do título.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,10 (t, J 7,20 Hz, 3 H) 1,29 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 2,76 - 3,04 (2 m, 4 H) 3,12 (m, 2 H) 4,21 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 4,32 (s, 3 H) 8,45 (m, 1 H) 8,71 (t, 1 H) 9,70 (bs, 1 H).

Exemplo 28

8-[(aminocarbonil)amino]-1-metil-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B00-X02-M00 (C01)-D03]



Uma suspensão de 0,20 g (0,63 mmol) de 8-[(aminocarbonil)amino]-1-metil-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo em 15 mL de uma mistura de metanol/dimetilformamida/hidróxido de amônio a 30% 1/1/1 foi agitada num frasco fechado a 65°C durante 48 horas. O solvente foi então evaporado sob pressão reduzida, o resíduo redissolvido com uma mistura de diclorometano/metanol 9/1 e lavado com água. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro e evaporada até secar. O produto foi purificado por cromatografia numa coluna de sílica-gel (eluente diclorometano/acetona/metanol) originando 0,09 g (50% de rendimento) do composto do título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆), 5 ppm 2,91 - 3,09 (m, 4 H) 3,81 (s, 3 H) 6,47 (m, 3 H) 7,83 (bs, 2 H) 8,58 (m, 1 H).

Trabalhando de acordo com o método acima, o seguinte composto foi preparado:

8-[[(etilamino) carbonil] amino]-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B03-X02-M00 (C01)-D03]

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,10 (t, J 7,19 Hz, 3 H) 2,82 (t, J 7,62 Hz, 2 H) 2,97 (t, J 7,74 Hz, 2 H) 3,23 (m, 2 H) 4,28 (s, 3 H) 7,24 (s, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 8,75 (t, J 5,61 Hz, 1 H) 9,67 (s, 1 H).

Exemplo 29

8-iodo-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo



A suspensão quente, bem agitada, de 8-amino-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida de etilo (8,8 g, 0,032 mol) em dimetoxietano (1,2 L) mantida numa atmosfera inerte de árgon, adicionou-se sequencialmente iodeto de cézio (9,13 g, 0,035 mol), iodo sublimado duas vezes (4,45 g, 0,018 mol), iodeto de cobre (2,01 g, 0,01 mol) e nitrito de isopentilo (7,00 mL, 6,14 g, 0,052 mol). A mistura reaccional foi vigorosamente agitada a 65 - 70°C durante 18 horas. Após arrefecimento num banho de água gelada, o sólido foi filtrado e o filtrado foi diluído com diclorometano (2,0 L), lavado com 30% de hidróxido de amónio (150 mL), tiosulfato de sódio (300 mL), salmoura e seco sobre Na_2SO_4 anidro. Concentrando um volume a cerca de 100 mL de dimetoxietano, precipitou 8-iodo-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo

produto em bruto; ele foi então filtrado e lavado com dimetoxietano.

Cromatografia "flash" em sílica-gel (eluente: diclorometano/metanol 98:2) deu 5,69 g do composto do título. (46% de rendimento).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ ppm 1,28 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 2,81 - 3,07 (2 t, 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).

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

8-iodo-1,4,4-trimetil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,3 (t, J 7,1 Hz, 3 H) 1,3 (s, 6 H) 2,8 (s, 2 H) 4,3 (s, 3 H) 4,3 (q, J 7,1 Hz, 2 H) 8,5 (s, 1 H);

8-iodo-1,5,5-trimetil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo

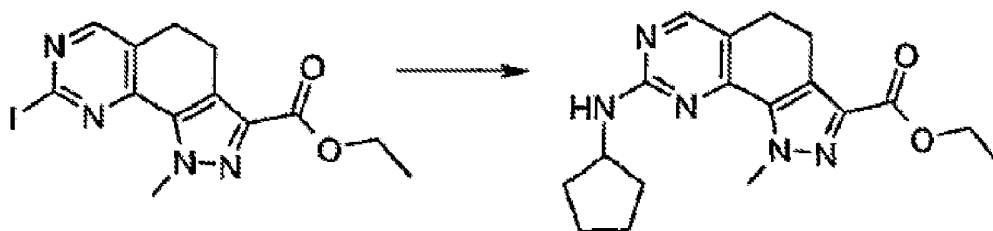
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,32 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,32 (s, 6 H) 2,96 (s, 2 H) 4,31 (q, J = 7,07 Hz, 2 H) 4,28 (s, 3 H) 8,58 (s, 1 H);

1-(3,3-dimetilbutil)-8-iodo-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo;

2-(3,3-dimetilbutil)-8-iodo-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo.

Exemplo 30

8-(ciclopentilamino)-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B73-X00-M00 (C01)-D01]



8-iodo-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo (0,5 g, 1,3 mmol) e ciclopentilamina (0,65 mL, 6,5 mmol) foram aquecidos a 100°C sob azoto durante 3 horas. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia numa coluna de sílica-gel (eluente: acetato de etilo/ciclohexano 70/30) para dar 0,24 g de 8-(ciclopentilamino)-1-metil-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato (54% de rendimento).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,32 (t, J 7,13 Hz, 3 H) 1,54 (m 4 H) 1,70 (m, 2 H) 1,94 (m, 2 H) 2,77 (m, 2 H) 2,94 (t, J 7,74 Hz, 2 H) 4,17 (m, 1 H) 4,30 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 4,35 (s, 3 H) 7,11 (d, J 6,34 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H)

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

8-{[1-(etoxicarbonil)piperidin-4-il]amino}-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato [B89-X00-M00 (C01)-D01]

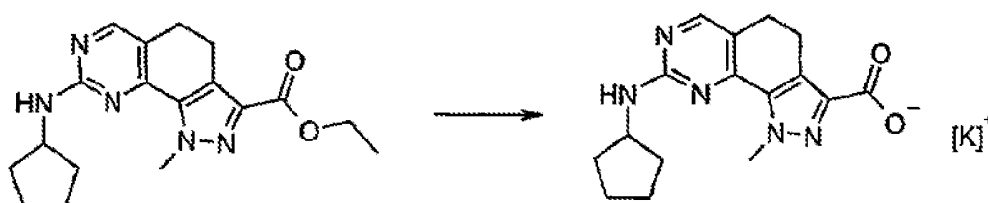
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,20 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 1,32 (t, J 7,13 Hz, 3 H) 1,41 (m, 2 H) 1,92 (dd, J 12,62, 2,99 Hz, 2 H) 2,89 (m, 6 H) 3,94 (m, 3 H) 4,05 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 4,30 (q, J 7,19 Hz, 2 H) 4,33 (s, 3 H) 7,13 (d, J 5,85 Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H);

B27-X00-M00 (C03) -D01

B27-X00-M04 (C03) -D01

Exemplo 31

8-(ciclopentilamino)-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de potássio [B73-X00-M00 (C01) -D02]



Colcou-se 8-(ciclopentilamino)-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quina-zolina-3-carboxilato de etilo (230 mg, 0,67 mmol) em suspensão em etanol anidro (5 mL) e tratou-se com uma solução de 1,5 M de hidróxido de potássio em etanol (1,33 mL, 3 eq.) à temperatura de refluxo durante 1,5 hora. Após arrefecimento em banho de gelo, o precipitado resultante foi recolhido por filtração para dar o composto do título (193 mg, 82% de rendimento) como um sólido cristalino.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,61 (m, 6 H) 1,94 (m, 2 H) 2,67 (m, 2 H) 2,90 (m, 2 H) 4,16 (m, 1 H) 4,21 (s, 3 H) 6,90 (d, J 6,83 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H)

Trabalhando de acordo com o método acima os seguintes compostos foram preparados:

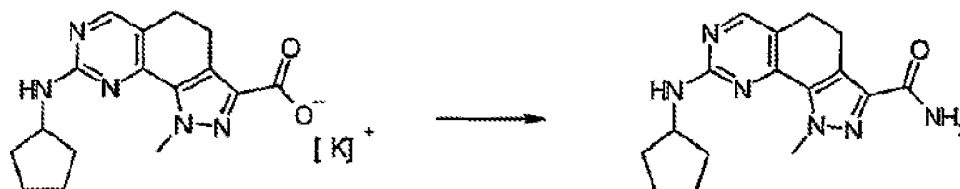
Tabela X

B89-X00-M00(C01)-D02	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,20 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 1,41 (m, 2 H) 1,92 (dd, J 12,62, 2,99 Hz, 2 H) 2,66 (m, 4 H) 2,91 (m, 2 H) 3,94 (m, 3 H) 4,04 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 4,18 (s, 3 H) 7,13 (d, 1 H, J 5,85 Hz, 2 H) 8,24 (s, 1 H),
B04-X00-M00(C01)-D02	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,78 - 2,98 (m, 1 H) 6,91 - 6,97 (m, 1 H) 7,25 -7,30 (m, 1 H) 7,66-7,71 (m, 1 H)
B04-X00-M04(C01)-D02	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,74 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 2,95 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 4,23 (s, 3 H) 6,95 (tt, J=7,35, 1,13 Hz, 1 H) 7,30 (dd, J=8,60, 7,38 Hz, 2 H) 7,73 (dd, J=8,72, 1,04 Hz, 2 H) 8,32 (s, 1 H) 9,39 (s, 1 H)
B91-X00-M00(C01)-D02	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,41 (m, 2 H) 1,92 (m, 2 H) 2,02 (s, 3 H) 2,67 (m, 1 H) 2,75 (m, 1 H) 2,90 (m, 2 H) 3,16 (m, 1 H) 3,82 (m, 1 H) 3,94 (m, 1 H) 4,19 (s, 3 H) 4,28 (m, 1 H) 6,94 (m, 1 H) 8,14 (s, 1 H)
B94-X00-M00(C01)-D02	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,57 (m, 2 H) 1,99 (m, 2 H) 2,55 (m, 2 H) 2,63 (m, 2 H) 2,88 (m, 2 H) 3,58 (m, 2 H) 3,70 (m, 1 H) 4,11 (s, 3 H) 6,92 (d, J=6,95 Hz, 1 H) 7,68 (t, J=7,32 Hz, 2 H) 7,72 - 7,76 (m, 1 H) 7,76 - 7,80 (m, 2 H) 8,09 (s, 1 H)
B94-X00-M03(C01)-	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,29 (s, 6 H) 1,59 (m, 2 H) 1,99 (m, 2 H) 2,56 (m, 2 H) 3,58

D02	(m, 2 H) 3,70 (m, 1 H) 4,08 (s, 3 H) 6,93 (s, 1 H) 7,68 (m, 2 H) 7,77 (m, 3 H) 8,08 (m, 1 H) 8,18 (s, 1 H)
B93-X00-M03(C01) - D02	
B73-X00-M00(C04) - D02	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,46 -1,99 (m, 8 H) 2,75 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,93 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 3,83 (t, 2 H) 4,10 - 4,22 (m, 1 H) 4,77 - 4,87 (m, 3 H) 7,04 (d, J=5,97 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 12,61 (s, 1 H)
B90-X00-M00(C01) - D02	
B00-X00-M00(C21) - D02	
B04-X00-M00(C21) - D02	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,81 -1,90 (m, 2 H) 2,00 - 2,20 (m, 4 H) 2,72 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,88 (d, J=10,00 Hz, 2 H) 2,94 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 3,53 (s, 2 H) 5,40 -5,54 (m, 1 H) 6,96 - 7,04 (m, 1 H) 7,21 - 7,39 (m, 5 H) 7,26 - 7,31 (m, 2 H) 7,62 (dd, J=8,54, 0,98 Hz, 2 H) 8,32 (s, 1 H) 9,31 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C19) - D02	

Exemplo 32

8-(ciclopentilamino)-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida [B73-X00-M00-(Co1)-D03]



Uma suspensão de 8-(ciclopentilamino)-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de potássio (180 mg, 0,51 mmol) em dimetilformamida anidra (3,0 mL) e tetra-hidrofurano anidro (3,0 mL) foi tratada com N-etil-N,N-di-isopropilamina (0,175 mL, 2 eq.) e cloridrato de carbodi-imida de N-etil-N',N'-di-isopropilo (EDCI) (195 mg, 2 eq). A mistura foi então arrefecida a 0°C e tratada com 1H-1,2,3-benzotriazol-1-ato de amónio (137 mg, 2 eq). Após 5 minutos, a reacção foi aquecida à temperatura ambiente e mantida a esta temperatura durante a noite. Mistura reaccional foi diluída com água e o precipitado resultante foi recolhido por filtração para dar o composto do título (143 mg, 90% de rendimento).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,65 (m, 6 H) 1,94 (m, 2 H) 2,73 (m, 2 H) 2,95 (t, *J* 7,62 Hz, 2 H) 4,17 (m, 1 H) 4,32 (s, 3 H) 7,08 (d, *J* 6,83 Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H)

Trabalhando de acordo com o método acima os seguintes compostos foram preparados:

Tabela XI

B89-X00-M00(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,20

	(t, J 7,07 Hz, 3 H) 1,41 (m, 2 H) 1,92 (dd, J 12,62, 2,99, 2 H) 2,74 (m, 2 H) 2,91 (m, 2 H) 2,95 (m, 4 H) 3,94 (m, 3 H) 4,04 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 4,30 (s, 3 H) 7,09 (bs, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 8,22 (s, 1 H),
B91-X00-M00 (C01) -D03	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,37 (m, 2 H) 1,92 (m, 2 H) 2,02 (s, 3 H), 2,74 (m, 2 H) 2,76 (m, 1 H) 2,95 (m, 2 H) 3,16 (m, 1 H) 3,81 (m, 1 H) 3,94 (m, 1 H) 4,27 (m, 1 H) 4,31 (s, 3 H) 7,11 (d, J 6,83 Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 8,23 (s, 1 H)
B100-X00-M00 (C01) -D03 di-cloridrato	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,44 - 1,57 (m, 2 H) 1,95 (d, J =12,19 Hz, 2 H) 2,74 - 2,83 (m, 5 H) 2,89 - 3,53 (m, 10 H) 3,65 (dd, J =2,50, 7,87 Hz, 4 H) 3,96 (t, J =10,61 Hz, 1 H) 4,30 (s, 3 H) 7,29 (s, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 10,39 (s, 1 H)
B93-X00-M00 (C01) -D03	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,60 (m, 2 H) 2,01 (m, 2 H) 2,74 (m, 2 H) 2,89 (m, 7H,) 3,55 (m, 2 H,) 3,86 (m, 1 H) 4,31 (s, 3 H) 7,15 (bd, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 8,24 (s, 1 H)
B92-X00-M00 (C01) -D03 cloridrato	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,52 (s, 2 H) 1,99 (s, 2 H) 2,78 (t, J =7,56 Hz, 2 H) 2,98 (t, J =7,62 Hz, 2

	H) 3,01 - 3,76 (m, 3 H) 4,05 (m, 1 H) 4,30 (s, 3 H) 4,41 (m, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 7,40 (m, 2 H) 7,47 (m, 4 H) 7,60 (s, 1 H) 8,25 (s, 1 H)
B95-X00-M00 (C01) -D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,02 (t, J=7,19 Hz, 3 H) 1,52 (m, 2 H) 1,90 (m, 2 H) 1,98 (m, 2 H) 2,35 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 2,73 (t, J=7,56 Hz, 2 H) 2,89 (d, J=11,71 Hz, 2 H) 2,94 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 3,66 (m, 1 H) 4,30 (s, 3 H) 7,00 (d, J=7,93 Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H)
B73-X00-M00 (C00) -D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,65 (m, 6 H) 1,94 (m, 2 H) 2,73 (m, 2 H) 2,95 (t, J 7,62 Hz, 2 H) 4,17 (m, 1 H) 7,08 (d, J 6,83 Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H)
B91-X00-M00 (C00) -D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,36 (m, 1 H); 1,46 (m, 1 H); 1,90 (m, 1 H); 1,96 (m, 1 H); 2,02 (s, 3 H); 2,74 (d, J=5 Hz, 3 H); 2,74 (m, 2 H); 2,75 (m, 1 H); 2,95 (m, 2 H); 3,16 (m, 1 H); 3,82 (m, 1 H); 3,95 (m, 1 H); 4,29 (m, 1 H); 4,31 (s, 3 H); 7,11 (bs, 1 H); 8,05 (q, J=4,5 Hz, 1 H); 8,23 (s, 1 H)
B94-X00-M00 (C01) -D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,53 - 1,68 (m, 2 H) 1,92 - 2,05 (m, 2 H) 2,52 - 2,62 (m, 2 H) 2,71 (t, J=7,62

	Hz, 2 H) 2,89 - 2,98 (m, 2 H) 3,53 - 3,63 (m, 2 H) 3,65 - 3,79 (m, 1 H) 4,24 (s, 3 H) 7,10 (d, J=7,32 Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,65 - 7,70 (m, 2 H) 7,72 - 7,78 (m, 1 H) 7,76 - 7,80 (m, 2 H) 8,19 (s, 1 H)
B73-X00-M00 (C023) -D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,65 (m, 6 H) 1,94 (m, 2 H) 2,32 (s, 6 H) 2,73 (m, 2 H) 2,95 (t, J 7,62 Hz, 2 H) 3,34 (m, 2 H) 4,17 (m, 1 H) 4,61 (m, 2 H) 7,08 (d, J 6,83 Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H)
B73-X00-M00 (C024) -D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,65 (m, 6 H) 1,94 (m, 2 H) 2,29 (s, 6 H) 2,50 (m, 2 H) 2,73 (m, 2 H) 2,95 (t, J 7,62 Hz, 2 H) 4,17 (m, 1 H) 4,54 (m, 2 H) 7,08 (d, J 6,83 Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H)
B79-X00-M00 (C01) -D04	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,65 - 1,82 (m, 2
	H) 2,05 - 2,16 (m, 2 H) 2,75 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 2,75 - 2,80 (m, 2 H) 2,97 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 3,01 - 3,09 (m, 2 H) 3,27 - 3,49 (m, 2 H) 3,93 - 4,10 (m, 1 H) 4,31 (s, 3 H) 7,59 (s, 1 H) 8,07 (q, J=4,47 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,44 - 8,63 (m, 1 H) 8,69 - 8,90 (m, 1 H)

B90-X00-M00 (C01) -D04	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,48-1,62 (m, 2 H) 1,90 (d, J=13,05 Hz, 2 H) 2,00 - 2,08 (m, 2 H) 2,21 (s, 3 H) 2,70 - 2,76 (m, 2 H) 2,74 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 2,78 - 2,84 (m, 2 H) 2,95 (t, J=7,56 Hz, 2 H) 3,62 - 3,75 (m, 1 H) 4,31 (s, 3 H) 7,01 (d, J=7,68 Hz, 1 H) 8,06 (q, J=4,59 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H)
B90-X00-M00 (C01) -D27	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,68-2,82 (m, 4 H) 2,73 e 2,95 (2t, 4 H J 7,44 Hz) 3,67 (m, 1 H) 4,30 (s, 3 H) 7,01 (bs, 1 H) 8,11 (d, 1 H, J 4,51 Hz) 8,21 (s, 1 H)
B89-X00-M00 (C01) -D04	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,20 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 1,41 (m, 2 H) 1,92 (dd, J=12,68, 2,68 Hz, 2 H) 2,70 -2,79 (m, 5 H) 2,95 (t, J=7,68 Hz, 4 H) 3,84 - 3,99 (m, 3 H) 4,05 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 4,30 (s, 3 H) 7,09 (d, J=5,98 Hz, 1 H) 8,06 (q, J=4,39 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H)
B91-X00-M00 (C01) -D04	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,40 (m, 2 H) 1,94 (m, 2 H) 2,02 (s, 3 H), 2,74 (m, 5 H) 2,96 (m, 2 H) 3,16 (m, 1 H) 3,83 (m, 1 H) 3,94 (m, 1 H) 4,27 (m, 1 H) 4,31 (s, 3 H) 7,11 (d, J 6,83 Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 8,23 (s, 1 H)
B73-X00-M00 (C01) -D04	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,58

cloridrato	(m, 4 H) 1,73 (m, 2 H) 1,97 (m, 2 H) 2,75 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 2,79 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 2,99 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 4,21 (s, 1 H) 4,32 (s, 3 H) 7,68 - 7,92 (m, 1 H) 8,12 (q, J=4,39 Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H)
B100-X00-M00 (C01)-D04	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,43-1,51 (m, 2 H) 1,91 (dd, J=12,68, 3,17 Hz, 2 H) 2,21 (s, 3 H) 2,33 (s, 4 H) 2,71 - 2,76 (m, 2 H) 2,75 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 2,82 - 2,91 (m, 2 H) 2,95 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 3,12 - 3,18 (m, 4 H) 3,60 (dt, J=13,32, 3,34 Hz, 2 H) 3,80 - 3,95 (m, 1 H) 4,30 (s, 3 H) 7,09 (s, 1 H) 8,06 (q, J=4,63 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H)
B92-X00-M00 (C01)-D04 hydrochloride	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,52 (s, 2 H) 1,99 (s, 2 H) 2,75 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 2,78 (m, 2 H) 2,98 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 3,06 - 3,79 (m, 3 H) 4,05 (m, 1 H) 4,30 (s, 3 H) 4,41 (m, 1 H) 7,37 - 7,43 (m, 2 H) 7,45 - 7,49 (m, 3 H) 7,60 (s, 1 H) 8,10 (q, J=4,63 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H)
B93-X00-M00 (C01)-D04	¹ H RMN (400 MHz, DMSOd ₆) δ ppm 1,60 (m, 2 H) 2,01 (m, 2 H) 2,74 (m, 5 H) 2,89 (m, 3 H,) 2,95 (m, 4 H) 3,56 (m, 2 H,) 3,86 (m, 1 H) 4,31 (s, 3 H) 7,15 (bd, 1 H) 8,05 (m, 1 H) 8,24 (s, 1 H)

B96-X00-M00 (C01) -D04	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,34 - 1,46 (m, 2 H) 1,42 (s, 9 H) 1,84 - 1,94 (m, 2 H) 2,71 - 2,77 (m, 2 H) 2,75 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 2,93 (m, 4 H) 3,94 (m, 3 H) 4,30 (s, 3 H) 7,09 (d, J=4,15 Hz, 1 H) 8,07 (m, 1 H) 8,22 (s, 1 H)
B94-X00-M00 (C01) -D04	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,60 (m, 2 H) 1,98 (m, 2 H) 2,53 - 2,61 (m, 2 H) 2,67 - 2,77 (m, 2 H) 2,74 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 2,93 (m, 2 H) 3,58 (d, J=13,90 Hz, 2 H) 3,72 (m, 1 H) 4,24 (s, 3 H) 7,10 (d, J=7,07 Hz, 1 H) 7,64 - 7,71 (m, 2 H) 7,72 - 7,77 (m, 1 H) 7,76 - 7,80 (m, 2 H) 8,04 (q, J=4,59 Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H)
B73-X00-M00 (C01) -D26 di-cloridrato	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,58 (m, 4 H) 1,72 (m, 2 H) 1,97 (m, 2 H) 2,79 (m, 2 H) 2,86 (m, 11 H) 3,01 (m, 2 H) 3,81 (s, 1 H) 4,03 (s, 1 H) 4,21 (m, 1 H) 4,33 (m, 3 H) 7,70 (m, 1 H) 8,25 (s, 1 H)
B73-X00-M00 (C01) -D10 di-cloridrato	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,58 (m, 4 H) 1,72 (m, 2 H) 1,96 (m, 2 H) 2,79 (m, 2 H) 2,82 (d, J=2,2 Hz, 3 H) 2,87 (m, 2 H) 3,0-3,7 (m, 6 H) 4,21 (m, 1 H) 4,32 (s, 3 H) 4,60 (m, 1 H) 4,80 (m, 1 H) 7,70 (m, 1 H) 8,26 (s, 1 H)
B73-X00-M00 (C01) -D25	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,55

	(m, 4 H) 1,71 (m, 2 H) 1,94 (m, 2 H) 2,76 (m, 2 H) 2,94 (m, 2 H) 4,17 (m, 1 H) 4,22 (d, J=5,68 Hz, 2 H) 4,36 (s, 3 H) 7,10 (bd, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,35 (t, J=5,68 Hz, 1 H)
B73-X00-M00(C01)-D30	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,55 (m, 4 H) 1,71 (m, 2 H) 1,93 (m, 2 H) 2,74 (m, 2 H) 2,96 (m, 2 H) 3,81 (d, J=5,68 Hz, 2 H) 4,17 (m, 1 H) 4,35 (s, 3 H) 7,07 (m, 2 H) 7,38 (bs, 1 H) 8,015 (t, J=5,68 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C01)-D05	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,46 - 1,61 (m, 4 H) 1,64 -1,78 (m, 2 H) 1,87 - 2,01 (m, 2 H) 2,67 - 2,89 (m, 4 H) 3,35 (s, 3 H) 4,11 -4,23 (m, 1 H) 4,31 (s, 3 H) 7,06 (d, J=6,58 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 9,88 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C01)-D72	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,55 (m, 4 H) 1,71 (m, 2 H) 1,92 (m, 2 H) 2,23 (s, 6 H) 2,52 (m, 2 H) 2,71 (m, 2 H) 2,91 (m, 4 H) 4,17 (m, 1 H) 4,37 (s, 3 H) 5,09 (m, 1 H) 7,07 (d, J 6,83 Hz, 1 H) 7,24 (m, 1 H) 7,33 (m, 2 H) 7,42 (m, 2 H) 8,20 (s, 1 H) 8,28 (m, 1 H)
B73-X00-M00(C01)-D163	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,08 (m, 3 H) 1,65 (m, 6 H) 1,94 (m, 2 H) 2,17 (s, 6 H) 2,45 (m, 2 H) 2,73 (m, 2 H) 2,95 (m, 2 H) 4,04 (m, 1 H) 4,17

	(m, 1 H) 4,32 (s, 3 H) 7,08 (d, J 6,83 Hz, 1 H) 7,91 (d, 1 H) 8,20 (s, 1 H)
B94-X00-M00 (C01) -D72	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,61 (m, 2 H) 1,97 (m, 2 H) 2,23 (s, 6 H) 2,52 (m, 2 H) 2,55 (m, 2 H) 2,70 (m, 2 H) 2,90 (m, 4 H) 3,56 (m, 2 H) 3,72 (m, 1 H) 4,28 (s, 3 H) 5,10 (m, 1 H) 7,11 (d, J 6,83 Hz, 1 H) 7,24 (m, 1 H) 7,33 (m, 2 H) 7,40 (m, 2 H) 7,68 (m, 2 H) 7,77 (m, 3 H) 8,18 (s, 1 H) 8,27 (m, 1 H)
B94-X00-M00 (C01) -D163	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,14 (m, 3 H) 1,61 (m, 2 H) 2,00 (m, 2 H) 2,19 (s, 6 H) 2,52 (m, 2 H) 2,55 (m, 2 H) 2,72 (m, 2 H) 2,94 (m, 2 H) 3,57 (m, 2 H) 3,73 (m, 1 H) 4,10 (m, 1 H) 4,25 (s, 3 H) 7,09 (m, 1 H) 7,68 (m, 2 H) 7,77 (m, 3 H) 8,19 (s, 1 H)
B91-X00-M03 (C01) -D03	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,32 (s, 6 H) 1,43 (m, 2 H) 1,94 (m, 2 H) 2,02 (s, 3 H) 2,62 (s, 2 H) 2,76 (m, 1 H) 3,16 (m, 1 H) 3,83 (m, 1 H) 3,94 (m, 1 H) 4,28 (m, 1 H) 4,29 (s, 3 H) 7,12 (d, J =4,15 Hz, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H)
B89-X00-M03 (C01) -D03 cloridrato	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,20 (t, J =7,07 Hz, 3 H) 1,34 (s, 6 H) 1,38 -1,49 (m, 2 H) 1,89 -1,99 (m, 2 H) 2,65 (s, 2 H) 2,90 - 3,04 (m, 2 H)

	3,90 - 4,00 (m, 3 H) 4,06 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 4,29 (s, 3 H) 7,31 (s, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,41 (s, 2 H)
B73-X00-M03(C01)-D03 cloridrato	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,35 (s, 6 H) 1,51 -1,77 (m, 6 H) 1,85 - 2,04 (m, 2 H) 2,67 (s, 2 H) 4,14-4,25 (m, 1 H) 4,31 (s, 3 H) 7,34 (s, 1 H) 7,60 (s, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 8,23 (s, 1 H)
B92-X00-M03(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,32 (s, 6 H) 1,50 (m, 2 H) 1,99 (m, 2 H) 2,62 (s, 2 H) 3,10 (m, 2 H) 3,62 (m, 1 H) 4,01 (m, 1 H) 4,29 (s, 3 H) 4,40 (m, 1 H) 7,15 (s, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 7,38 (m, 2 H) 7,47 (m, 3 H) 7,53 (s, 1 H) 8,22 (s, 1 H)
B94-X00-M03(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,29 (s, 6 H) 1,60 (m, 2 H) 1,99 (m, 2 H) 2,52 (s, 2 H) 2,59 (m, 2 H) 2,75 (d, J=4,51 Hz, 3 H) 3,57 (m, 2 H) 3,71 (m, 1 H) 4,22 (s, 3 H) 7,11 (s, 1 H) 7,68 (m, 2 H) 7,77 (m, 3 H) 8,11 (m, 1 H) 8,18 (s, 1 H)
B93-X00-M03(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,32 (s, 6 H) 1,60 (m, 2 H) 2,02 (m, 2 H) 2,62 (s, 2 H) 2,89 (m, 5 H) 3,55 (m, 2 H) 3,85 (m, 1 H) 4,30 (s, 3 H) 7,15 (bd, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 8,22 (s, 1 H)

B91-X00-M03(C01)-D04	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,32 (s, 6 H) 1,34 -1,52 (m, 2 H) 1,87 - 2,00 (m, 2 H) 2,02 (s, 3 H) 2,62 (s, 2 H) 2,71 - 2,84 (m, 1 H) 2,76 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 3,10 - 3,22 (m, 1 H) 3,83 (d, J=12,93 Hz, 1 H) 3,89-4,02 (m, 1 H) 4,23 - 4,35 (m, 1 H) 4,30 (s, 3 H) 7,13 (d, J=4,88 Hz, 1 H) 8,13 (q, J=4,72 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H)
B73-X00-M03(C01)-D04 cloridrato	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,34 (s, 6 H) 1,50-1,65 (m, 4 H) 1,67 - 1,78 (m, 2 H) 1,88 - 2,08 (m, 2 H) 2,67 (s, 2 H) 2,76 (d, J=4,63 Hz, 3 H) 4,09 - 4,24 (m, 1 H) 4,31 (s, 3 H) 7,84 (s, 1 H) 8,20 (q, J=4,51 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H)
B92-X00-M03(C01)-D04	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,31 (s, 6 H)
	1,50 (m, 2 H) 1,99 (m, 2 H) 2,62 (s, 2 H) 2,75 (d, J=4,51 Hz, 3 H) 3,14 (m, 2H) 3,63(m, 1 H) 4,01 (m, 1 H) 4,29 (s, 3 H) 4,43(m, 1 H) 7,15(s, 1 H) 7,39 (m, 2 H) 7,47 (m, 3 H) 8,13 (m, 1 H) 8,22 (s, 1 H)
B94-X00-M03(C01)-D04	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,29 (s, 6 H) 1,60 (m, 2 H) 1,99 (m, 2 H) 2,52 (s, 2 H) 2,59 (m, 2 H) 2,75 (d, J=4,51 Hz, 3 H) 3,57 (m, 2 H) 3,71 (m, 1 H) 4,22 (s, 3 H) 7,11 (s, 1 H)

	7,68 (m, 2 H) 7,77 (m, 3 H) 8,11 (m, 1 H) 8,18 (s, 1 H)
B93-X00-M03(C01)-D04	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,32 (s, 6 H) 1,60 (m, 2 H) 2,02 (m, 2 H) 2,62 (s, 2 H) 2,75 (d, 3 H) 2,89 (m, 5 H) 3,55 (m, 2 H) 3,85 (m, 1 H) 4,30 (s, 3 H) 7,16 (bd, 1 H) 8,13 (d, 1 H) 8,22 (s, 1 H)
B89-X00-M03(C01)-D25	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,20 (t, J=7,13 Hz, 3 H) 1,33 (s, 6 H) 1,35 -1,50 (m, 2 H) 1,93 (m, 2 H) 2,64 (s, 2 H) 2,86 - 3,06 (m, 2 H) 3,84 - 4,00 (m, 3 H) 4,05 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 4,25 (d, J=5,73 Hz, 2 H) 4,33 (s, 3 H) 7,14 (s, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,92 (t, J=5,79 Hz, 1 H)
B89-X00-M03(C01)-D138	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,20 (t, J=7,13 Hz, 3 H) 1,22 (s, 6 H) 1,42 (m, 2 H) 1,94 (m, 2 H) 2,62 (s, 2 H) 3,0 (m, 5 H) 3,54 (m, 2 H) 3,63 (m, 2 H) 3,95 (m, 3 H) 4,05 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 4,33 (s, 3 H) 7,14 (s, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,92 (t, J=5,79 Hz, 1 H)

Na tabela XII abaixo ver os dados de HPLC/massa para alguns compostos representativos da invenção.

Tabela XII

	M+H	Tempo	Método

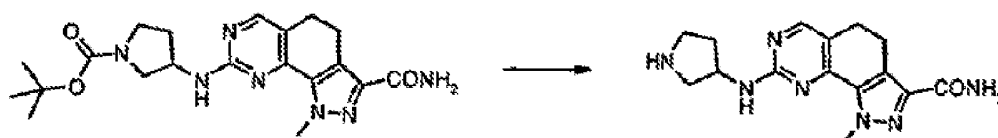
B89-X00-M03 (C01) -D05	444,23	2,07	2
B89-X00-M03 (C01) -D31	500,29	2,6	2
B89-X00-M03 (C01) -D32	500,29	2,44	2
B89-X00-M03 (C01) -D33	498,24	2,85	2
B89-X00-M03 (C01) -D136	541,32	1,73	2
B89-X00-M03 (C01) -D137	515,3	1,79	2
B89-X00-M03 (C01) -D17	555,33	1,88	2
B89-X00-M03 (C01) -D76	541,32	2	2
B89-X00-M03 (C01) -D78	486,28	2,29	2
B89-X00-M03 (C01) -D79	516,29	1,91	2
B89-X00-M03 (C01) -D14	496,3	3,16	2
B89-X00-M03 (C01) -D80	486,28	2,21	2
B89-X00-M03 (C01) -D44	519,28	2,49	2
B89-X00-M03 (C01) -D81	539,34	1,98	2
B89-X00-M03 (C01) -D12	486,28	2,55	2
B89-X00-M03 (C01) -D25	467,24	2,66	2
B89-X00-M03 (C01) -D82	486,28	2,27	2
B89-X00-M03 (C01) -D83	530,26	2,41	2
B89-X00-M03 (C01) -D84	519,28	2,66	2
B89-X00-M03 (C01) -D85	487,27	2,18	2
B89-X00-M03 (C01) -D60	548,29	2,83	2
B89-X00-M03 (C01) -D86	499,31	1,8	2
B89-X00-M03 (C01) -D87	548,29	2,94	2
B89-X00-M03 (C01) -D88	510,31	3,37	2
B89-X00-M03 (C01) -D89	481,26	2,51	2
B89-X00-M03 (C01) -D90	504,24	3,03	2
B89-X00-M03 (C01) -D91	514,27	2,82	2
B89-X00-M03 (C01) -D92	498,28	2,25	2
B89-X00-M03 (C01) -D93	540,32	2,49	2

B89-X00-M03 (C01) -D94	474,26	2,65	2
B89-X00-M03 (C01) -D04	442,25	2,48	2
B89-X00-M03 (C01) -D95	502,27	2	2
B89-X00-M03 (C01) -D34	548,29	2,8	2
B89-X00-M03 (C01) -D96	510,24	3,09	2
B89-X00-M03 (C01) -D97	486,28	2,27	2
B89-X00-M03 (C01) -D45	519,28	2,52	2
B89-X00-M03 (C01) -D98	500,29	2,43	2
B89-X00-M03 (C01) -D99	528,29	2,86	2
B89-X00-M03 (C01) -D 100	526,31	2,22	2
B89-X00-M03 (C01) -D06	472,26	2,15	2
B89-X00-M03 (C01) -D101	514,31	2,62	2
B89-X00-M03 (C01) -D102	456,26	2,67	2
B89-X00-M03 (C01) -D103	512,29	2,03	2
B89-X00-M03 (C01) -D104	486,28	2,27	2
B89-X00-M03 (C01) -D105	512,2	2,15	2
B89-X00-M03 (C01) -D106	498,31	3,22	2
B89-X00-M03 (C01) -D107	512,25	2,52	2
B89-X00-M03 (C01) -D108	615,33	2,98	2
B89-X00-M03 (C01) -D109	561,32	3,4	2
B89-X00-M03 (C01) -D110	515,27	1,99	2
B89-X00-M03 (C01) -D111	528,32	2,76	2
B89-X00-M03 (C01) -D112	533,29	2,76	2
B89-X00-M03 (C01) -D113	512,29	2,27	2
B89-X00-M03 (C01) -D114	583,33	2,9	2
B89-X00-M03 (C01) -D115	525,32	1,91	2
B89-X00-M03 (C01) -D116	539,34	1,95	2
B89-X00-M03 (C01) -D117	514,31	2,64	2
B89-X00-M03 (C01) -D118	500,29	2,52	2

B89-X00-M03 (C01) -D119	502,27	2,02	2
B89-X00-M03 (C01) -D120	482,28	3,06	2
B89-X00-M03 (C01) -D121	553,32	2,32	2
B89-X00-M03 (C01) -D122	526,31	2,38	2
B89-X00-M03 (C01) -D123	498,28	2	2
B89-X00-M03 (C01) -D124	456,26	2,25	2
B89-X00-M03 (C01) -D125	602,26	3,64	2
B89-X00-M03 (C01) -D126	584,3	3,2	2
B89-X00-M03 (C01) -D127	603,33	3,08	2
B89-X00-M03 (C01) -D128	565,35	1,99	2
B89-X00-M03 (C01) -D129	527,34	1,91	2
B89-X00-M03 (C01) -D130	541,35	1,93	2
B89-X00-M03 (C01) -D131	525,32	1,78	2
B89-X00-M03 (C01) -D132	616,36	2,25	2
B89-X00-M03 (C01) -D133	603,33	3,37	2
B89-X00-M03 (C01) -D134	521,29	3,11	2
B89-X00-M03 (C01) -D135	498,28	2,03	2

Exemplo 33

1-metil-8-(pirrolidin-3-ilamino)-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B99-X00-M00 (C01) -D03]



Uma solução de 110 mg (0,27 mmol) de 8-[[1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il]amino}-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo numa

mistura de diclorometano-ácido trifluoroacético 9/1 foi agitada à temperatura ambiente durante 6 horas. O solvente foi então removido a vácuo e o óleo resultante tomado com diclorometano e lavado com NaHCO₃ aquoso. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e evaporada. O resíduo foi triturado com éter dietílico dando 83 mg (60% de rendimento) do composto do título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,98 - 2,11 (m, 1 H) 2,22 (s, 1 H) 2,77 (t, J = 7,62 Hz, 2 H) 2,92 - 3,02 (m, 2 H) 3,14 - 3,55 (m, 4 H) 4,31 (s, 3 H) 4,44 - 4,57 (m, 1 H) 7,27 (s, 2 H) 8,29 (s, 1 H) 8,76 (s, 1 H)

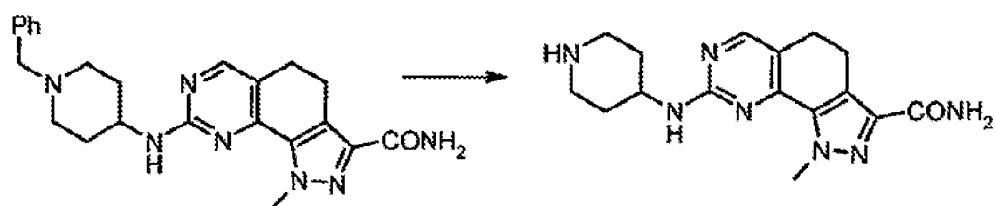
Analogamente o seguinte composto foi preparado:

N,1-dimetil-8-(piperidin-4-ilamino)-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B79-X00-M00(C01)-D03]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,65 - 1,82 (m, 2 H) 2,05 - 2,16 (m, 2 H) 2,75 (d, J = 4,76 Hz, 3 H) 2,75 - 2,80 (m, 2 H) 2,97 (t, J = 7,68 Hz, 2 H) 3,01 - 3,09 (m, 2 H) 3,27 - 3,49 (m, 2 H) 3,93 - 4,10 (m, 1 H) 4,31 (s, 3 H) 7,59 (s, 1 H) 8,07 (q, J = 4,47 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,44 - 8,63 (m, 1 H) 8,69 - 8,90 (m, 1 H).

Exemplo 34

1-metil-8-(piperidin-4-ilamino)-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B79-X00-M00(C01)-D03]

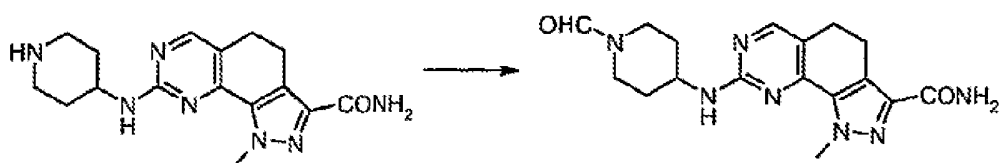


A uma solução de 1 g (2,4 mmoles) de 8-[(1-benzilpiperidin-4-il)amino]-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida em 90 mL de etanol absoluto adicionou-se 1 g de paládio em carvão 10% em peso e 30 mL de 98% de ácido fórmico. A mistura resultante foi agitada a 60°C durante 12 horas. O catalisador foi então filtrado em celite e o filtrado evaporado. O produto em bruto foi purificado por cromatografia numa coluna de sílica-gel com uma mistura de CH₂Cl₂-MeOH-Et₃N, originando 350 mg (45% de rendimento) do composto do título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,65 - 1,77 (m, 2 H) 2,04 - 2,17 (m, 2 H) 2,75 (t, *J* = 7,56 Hz, 2 H) 2,96 (t, *J* = 7,56 Hz, 2 H) 2,99 - 3,09 (m, 2 H) 3,28 - 3,44 (m, 2 H) 3,93 - 4,08 (m, 1 H) 4,31 (s, 3 H) 7,25 (s, 1 H) 7,31 (d, *J* = 7,56 Hz, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 8,25 (s, 1 H).

Exemplo 35

8-[(1-formilpiperidin-4-il)amino]-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quina-zolina-3-carboxamida [B169-X00-M00 (C01)-D03]

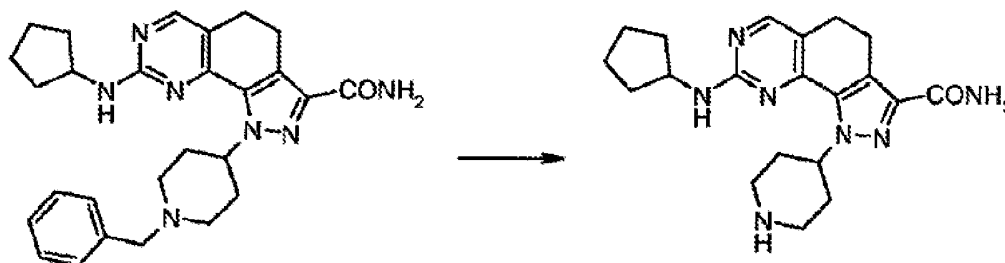


500 mg (1,53 mmol) de 1-metil-8-(piperidin-4-ilamino)-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida foram dissolvidos em 10 mL de dimetilformamida, contendo 253 mg (1,68 mmol) de cloreto de terc-butildimetilsililo, 0,26 mL de trietilamina e 7 mg de 4-dimetilaminopiridina (0,06 mmol), e a mistura foi agitada a 35 - 40°C durante 25 horas sob azoto. A mistura foi então dividida entre diclorometano e água, a fase orgânica foi separada, lavada com salmoura e seca sobre sulfato de sódio. A evaporação dos voláteis a vácuo deu 435 mg (80% de rendimento) do composto do título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,25 - 1,48 (m, 2 H) 1,88 - 2,03 (m, 2 H) 2,74 (t, *J* = 7,68 Hz, 2 H) 2,77 - 2,87 (m, 1 H) 2,95 (t, *J* = 7,62 Hz, 2 H) 3,10 - 3,20 (m, 1 H) 3,66 - 3,79 (m, 1 H) 3,93 - 4,05 (m, 1 H) 4,09 - 4,17 (m, 1 H) 4,31 (s, 3 H) 7,13 (d, *J* = 6,83 Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,23 (s, 1 H).

Exemplo 36

8-(ciclopentilamino)-1-piperidin-4-il-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B73-X00-M00 (C18)-D03]

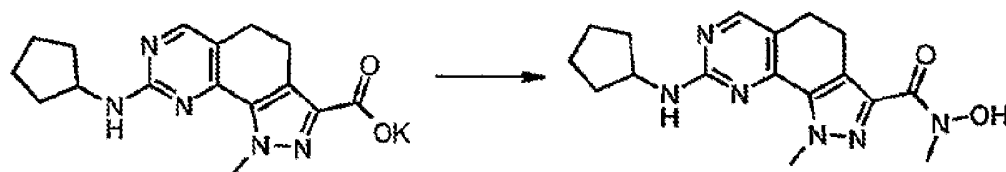


500 mg (1,1 mmol) de 1-(1-benzilpiperidin-4-il)-8-(ciclopentilamino)-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida foram dissolvidos em 50 mL de

ácido acético e 50 mg de PtO_2 foram adicionados. A mistura foi submetida a hidrogenação a $4,21 \text{ kg/cm}^2$ (60 psi) à temperatura ambiente. Após 12 horas o catalisador foi filtrado em celite e o filtrado evaporado. O resíduo foi redissolvido com diclorometano e lavado com NaHCO_3 aquoso. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e o solvente removido sob pressão reduzida. O composto do título (80% de rendimento) foi recolhido por filtração após trituração com éter dietílico.

Exemplo 37

8-(ciclopentilamino)-N-hidroxi-N,1-dimetil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B73-X00-M00 (C01) - D142]



A uma suspensão de 400 mg (1,14 mmol) de 8-(ciclopentilamino)-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de potássio em 80 mL de diclorometano e algumas gotas de di-metilformamida 0,11 mL (0,13 mmol) de cloreto de oxalilo foram adicionados a 0°C . A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 6 horas e então evaporada, redissolvida em diclorometano anidro e gotejada numa solução de 344 mg (2,28 mmoles) de cloridrato de N-metil-hidroxilamina e 0,33 mL de trietilamina em 20 mL do mesmo solvente, arrefecido a 0°C . Após 4 horas a mistura foi lavada com uma solução saturada

de hidrogeno-carbonato de sódio, seca sobre sulfato de sódio e evaporada até secura. O resíduo foi triturado com éter dietílico e filtrado para dar 780 mg (60% de rendimento) do composto do título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,46 - 1,61 (m, 4 H) 1,64 - 1,78 (m, 2 H) 1,87 - 2,01 (m, 2 H) 2,67 - 2,89 (m, 4 H) 3,35 (s, 3 H) 4,11 - 4,23 (m, 1 H) 4,31 (s, 3 H) 7,06 (d, *J* = 6,58 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 9,88 (s, 1 H).

Analogamente, mas utilizando os derivados hidroxilamino apropriados, os seguintes compostos foram preparados:

N-ciclo-hexil-8-(ciclopentilamino)-N-hidroxi-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B73-X00-M00(C01)-D29]

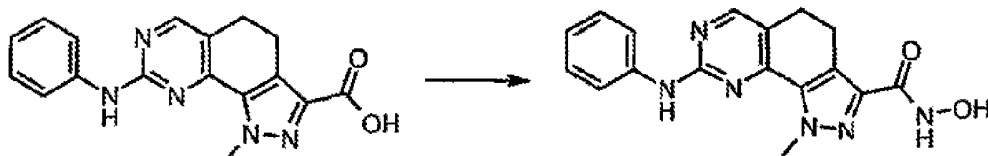
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,96 - 2,04 (m, 18 H) 2,67 - 2,81 (m, 4 H) 4,04 - 4,45 (m, 2 H) 4,30 (s, 3 H) 6,97 - 7,10 (m, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 9,45 (s, 1 H);

N-benzil-8-(ciclopentilamino)-N-hidroxi-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B73-X00-M00(C01)-D28]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,51 - 1,61 (m, 4 H) 1,64 - 1,79 (m, 2 H) 1,87 - 2,00 (m, 2 H) 2,70 - 2,88 (m, 4 H) 4,08 - 4,22 (m, 1 H) 4,31 (s, 3 H) 5,01 (s, 2 H) 7,06 (d, *J* = 6,58 Hz, 1 H) 7,22 - 7,43 (m, 5 H) 8,21 (s, 1 H) 9,89 (s, 1 H).

Exemplo 38

8-anilino-N-hidroxi-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B04-X00-M00 (C01)-D05]

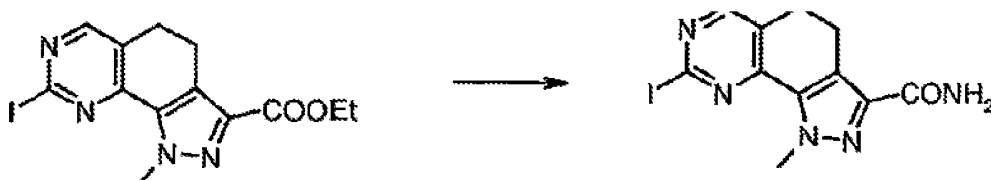


A uma solução de 260 mg (0,81 mmol) de ácido 8-anilino-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico em 50 mL de dimetilformamida anidra adicionou-se consecutivamente 111 mg de N-hidroxibenzotriazol (0,81 mmol), 0,16 mL de N-metilmorfolina, 205 mg (1,07 mmol) de cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodi-imida e 585 mg (2,13 mmoles) de trifenilmetil-hidroxilamina. Após 48 horas à temperatura ambiente o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo tomado em diclorometano e lavado com água. A fase orgânica foi então seca sobre sulfato de sódio e evaporada. O produto em bruto foi tratado com 10 mL de uma mistura de diclorometano-ácido trifluoroacético e após 4 horas os voláteis foram removidos sob vácuo. O resíduo foi redissolvido em diclorometano e lavado com NaHCO₃ aquoso e o produto purificado por cromatografia numa coluna de sílica-gel, eluído com CH₂Cl₂-CH₃COCH₃ 4/1, para dar 180 mg (66% de rendimento) do composto do título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,80 - 2,91 (m, 2 H) 2,93 - 3,06 (m, 2 H) 4,33 (s, 3 H) 6,97 (tt, *J* = 7,35, 1,07 Hz, 1 H) 7,31 (dd, *J* = 8,47, 7,38 Hz, 2 H) 7,72 (dd, *J* = 8,66, 1,10 Hz, 2 H) 8,42 (s, 1 H) 8,91 (s, 1 H) 9,52 (s, 1 H) 10,93 (s, 1 H)

Exemplo 39

8-iodo-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B73-X00-M00 (C01) -D03]

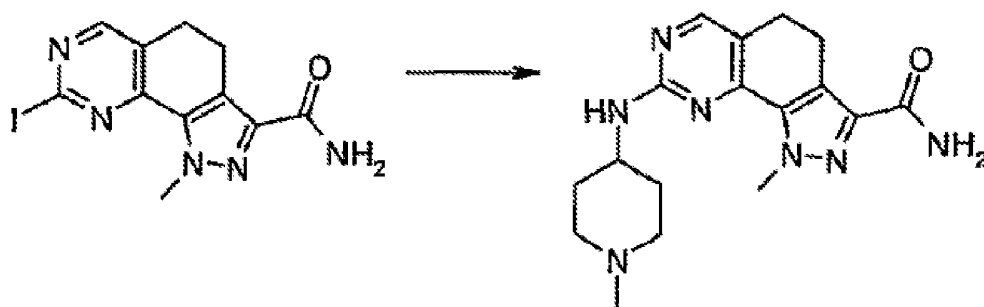


1,0 g (2,6 mmoles) de 8-iodo-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo foram dissolvidos numa mistura de 100 mL de metanol e 100 mL de 33% de hidrato de amônio. A solução foi agitada num frasco fechado a 60°C durante 4 horas. O precipitado resultante foi recolhido originando 0,5 g (54% de rendimento) do composto do título.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 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)

Exemplo 40

1-metil-8-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B90-X00-M00 (C01) -D03]

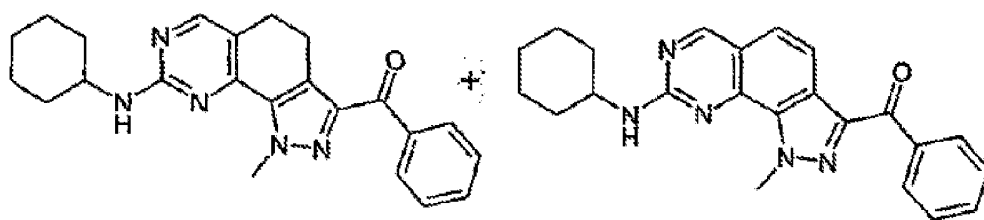


Aqueceu-se 8-iodo-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (0,10 g, 0,28 mmol) e 1-metilpiperidin-4-amina (0,19 g, 1,7 mmol) a 80°C sob azoto durante 3 horas. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia numa coluna de sílica-gel (eluente: diclorometano/etanol/hidróxido de amónio 90/10/1) para dar 0,047 mg de 1-metil-8-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (50% de rendimento).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,54 (m, 2 H) 1,91 (m, 2 H) 2,06 (m, 2 H) 2,4 (s, 3 H) 2,73 (m, 2 H) 2,83 (m, 2 H) 2,94 (m, 2 H) 3,70 (m, 1 H) 4,30 (s, 3 H) 7,01 (m, 1 H) 7,25 (s, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 8,29 (s, 1 H)

Exemplo 41

[8-(ciclo-hexilamino)-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolin-3-il](fenil)metanona [B27-X00-M01(C01)-D07] e **[8-(ciclo-hexilamino)-1-metil-1H-pirazol[4,3-h]quinazolin-3-il](fenil)metanona** [B27-X00-M01(C01)-D07]

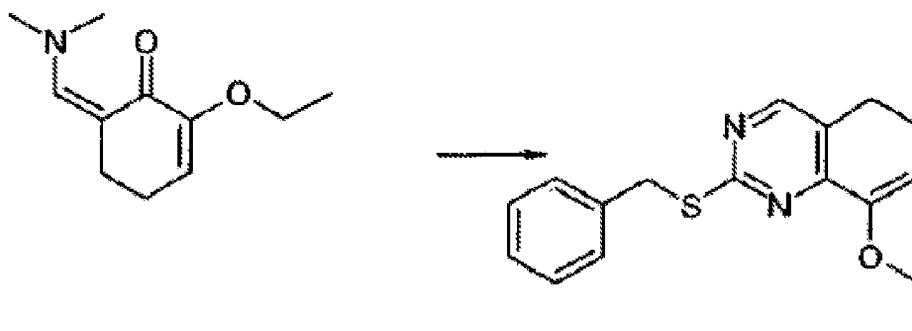


Passo 1. 6-[(dimetilamino)metileno]-2-etoxiciclo-hex-2-en-1-ona



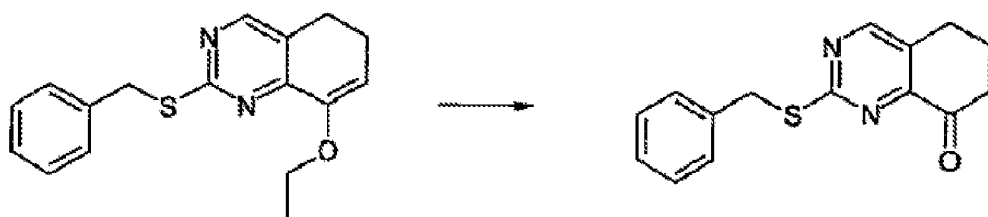
Dissolveu-se 3,4 g (0,02 mmol) de 2-etoxiciclo-hex-2-en-1-ona em 30 mL de dimetilformamida seco e adicionou-se 30 mL (0,05 mmol) de dimetilformamida dimetil acetal. A solução foi agitada a 60°C durante duas horas. O solvente foi então evaporado sob vácuo, o resíduo triturado com éter dietílico e recolhido por filtração para dar 6,6 g do composto do título (80% de rendimento).

Passo 2. 2-(benziltio)-8-etóxi-5,6-di-hidroquinazolina



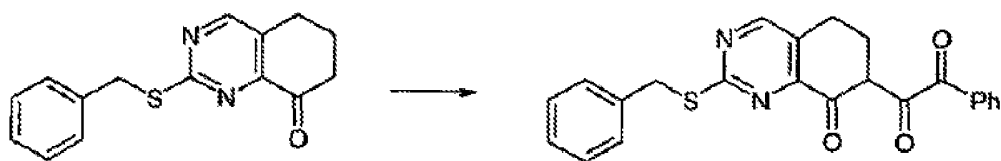
A uma solução de 2,0 g (0,01 mol) de 6-[(dimetilamino)metileno]-2-etoxiciclo-hex-2-en-1-ona em 20 mL de dimetilformamida adicionou-se 2,6 g de S-benzilisotiourea (2 eq. mol.). A mistura reaccional foi agitada a 95°C durante 4 horas. O solvente foi então evaporado sob pressão reduzida e o produto em bruto purificado por cromatografia numa coluna de sílica-gel (eluente diclorometano/metanol 9/1) conduzindo a 1,5 g (50% de rendimento) do composto do título.

Passo 3. 2-(benziltio)-6,7-di-hidroquinazolin-8(5 H)-ona



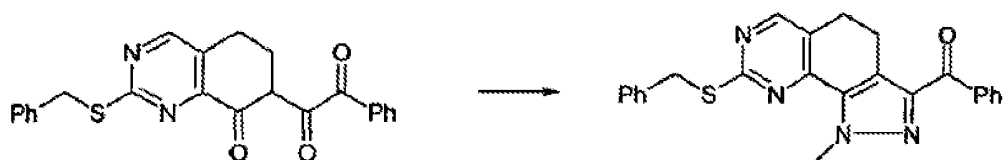
Dissolveu-se 1,5 g (5 mmoles) de 2-(benziltio)-8-etoxi-5,6-di-hidroquinazolina em 50 mL de ácido acético e 3 mL de água. A solução foi agitada à temperatura de refluxo durante 4 horas. O solvente foi então removido sob vácuo, o resíduo dividido entre diclorometano e uma solução de NaHCO₃ saturada. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada, dando 1,0 g (74% de rendimento) do composto do título.

Passo 4. 1-[2-(benziltio)-8-oxo-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolin-7-il]-2-feniletano-1,2-diona



A uma solução de 0,22 g (0,81 mmol) de 2-(benziltio)-6,7-di-hidroquinazolin-8(5 H)-ona em 5 mL de tetra-hidrofurano seco arrefecido a -50°C , adicionou-se 0,10 g de hidreto de sódio 60% em óleo mineral. A suspensão resultante foi mantida à mesma temperatura durante 30 minutos e então adicionou-se 0,59 mL de α -oxobenzenoacetato de etilo (PhCOCOOEt) e deixou-se a mistura reaccional atingir a temperatura ambiente. Após 16 horas a mistura foi dividida entre água e acetato de etilo e a fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e evaporada até secura. O resíduo foi purificado por cromatografia numa coluna de sílica-gel (eluente hexano/acetato de etilo 7/3) originando 0,22 g (68% de rendimento) do composto do título.

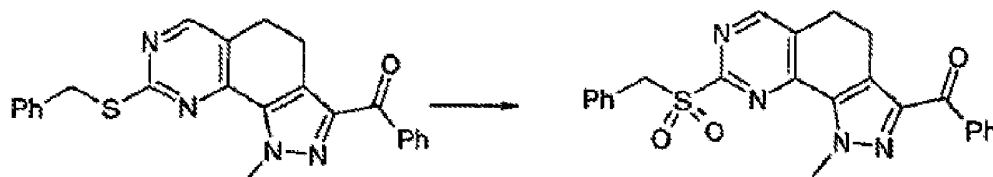
Passo 5. [8-(benziltio)-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]qui-nazolin-3-il] (fenil)metanona [B05-X04-M00 (C01)-D07]



Dissolveu-se 0,22 g (0,55 mmol) de 1-[2-(benziltio)-8-oxo-5,6,7,8-tetra-hidro-quinazolin-7-il]-2-feniletano-1,2-diona em 6 mL de etanol e adicionou-se 0,03 g (0,66 mmol) de hidrazina de metilo. A mistura reaccional foi mantida sob

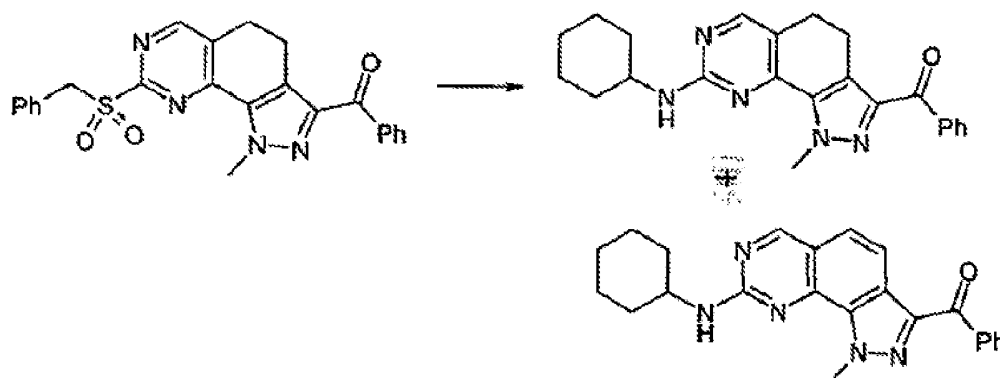
agitação à temperatura de refluxo durante 5 horas. Após este período, o solvente foi removido sob pressão reduzida, o resíduo re-dissolvido em diclorometano e lavado com água. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada, dando 0,16 g do composto do título (70% de rendimento).

Passo 6. [8-(benzilsulfonil)-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolin-3-il] (fenil)metanona [B05-X05-M00 (C01)-D07]



A uma solução de 70 mg (0,17 mmol) de [8-(benziltio)-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolin-3-il] (fenil)metanona em 3 mL de diclorometano, adicionou-se 115 mg (0,34 mmol) de ácido m-cloroperbenzóico. A mistura reaccional foi mantida à temperatura ambiente durante uma hora. A solução foi então lavada com NaHCO₃ aquoso e a fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e evaporada sob vácuo, originando 70 mg (93% de rendimento) do composto do título.

Passo 7. [8-(ciclo-hexilamino)-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolin-3-il] (fenil)metanona [B27-X00-M00 (C01)-D07] e [8-(ciclo-hexilamino)-1-metil-1H-pirazol[4,3-h]quinazolin-3-il] (fenil)metanona [B27-X00-M01 (C01)-D07]



Dissolveu-se 83 mg (0,19 mmol) de [8-(benzilsulfonyl)-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolin-3-il](fenil)metanona foram dissolvidos em 3 mL de dimetilsulfóxido e ciclo-hexilamina (0,033 mL, 0,29 mmol) e a solução foi aquecida a 100°C sob agitação durante 16 horas. O solvente foi então removido sob pressão reduzida e o produto em bruto purificado por cromatografia numa coluna de sílica-gel (eluente diclorometano/acetona) dando 31 mg de [8-(ciclo-hexilamino)-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolin-3-il](fenil)metanona e 15 mg de [8-(ciclo-hexilamino)-1-metil-1H-pirazol[4,3-h]quinazolin-3-il](fenil)metanona (70% de rendimento global).

B27-X00-M00 (C01) -D07

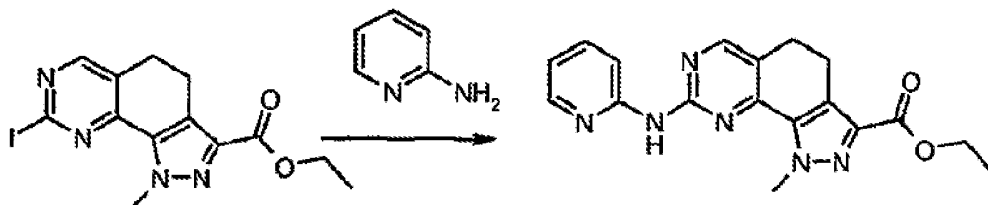
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,00 - 2,00 (5 m, 11 H) 2,61 (m, 2 H) 2,66 (m, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 7,17(bs, 1 H) 7,34 - 7,37 (m, 3 H) 7,41 -7,51 (m, 3 H) 8,27 (s, 1 H);

B27-X00-M01 (C01) -D07

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,20 - 2,20 (5 m, 11 H) 4,02 (bs, 3 H) 6,69 (m, 1 H) 7,37 - 7,58 (2 m, 6 H) 7,93 (bs, 1 H) 8,83 (bs, 1 H).

Exemplo 42

1-metil-8-(piridin-2-ilamino)-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B15-X00-M00(C01)-D01]



Acetato de paládio [$\text{Pd}(\text{OAc})_2$] (15,3 mg, 0,07 mmol, 10%), ($\pm$)-BINAP (42,6 mg, 0,07 mmol, 10%) e dimetilformamida (12 mL) foram carregados num frasco de fundo redondo varrido com árgon. A mistura foi agitada sob árgon durante 30 minutos. Depois adicionou-se 2-aminopiridina (70,4 mg, 0,75 mmol), 8-iodo-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo (250 mg, 0,65 mmol), carbonato de potássio (1,89 g, 13,67 mmoles) e dimetilformamida (5 mL). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora e então aquecida a 120°C num banho de óleo sob árgon com boa agitação durante 18 horas.

Após arrefecimento à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi vertida em água e extraída com diclorometano. Os extractos orgânicos foram lavados com salmoura e secos sobre Na_2SO_4 . O solvente foi removido sob vácuo, o sólido em bruto foi tomado com éter dietílico, filtrado, lavado com éter dietílico e purificado por cromatografia "flash" em sílica-gel (eluente:

diclorometano/metanol 97,5:2,5) para dar 145 mg (63,8% de rendimento) do composto do título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,3 (t, *J* 7,1 Hz, 3 H) 3,0 (m, 4 H) 4,3 (q, *J* 7,2 Hz, 2 H) 4,4 (s, 3 H) 7,0 (ddd, *J* 7,2, 4,9, 1,0 Hz, 1 H) 7,8 (ddd, 1 H) 8,2 (d, *J* 8,4 Hz, 1 H) 8,3 (ddd, *J* 4,8, 2,0, 0,9 Hz, 1 H) 8,5 (s, 1 H) 9,9 (s, 1 H).

Trabalhando de acordo com o método acima, os seguintes compostos foram preparados:

8-[(3,5-diclorofenil)amino]-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B14-X00-M00(C01)-D01]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,3 (t, *J* 7,1 Hz, 3 H) 2,9 (m, 4 H) 4,3 (q, *J* 7,2 Hz, 2 H) 4,4 (s, 3 H) 7,1 (m, 1 H) 7,4 (m, 2 H) 8,5 (s, 1 H) 10 (s, 1H);

8-{[3-metóxi-5-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B16-X00-M00(C01)-D01]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,3 (t, *J* 7,1 Hz, 3 H) 2,9 (m, 4 H) 3,8 (s, 3 H) 4,3 (q, *J* 7,2 Hz, 2 H) 4,4 (s, 3 H) 6,8 (s, 1 H) 7,6 (s, 1 H) 7,8 (s, 1 H) 8,5 (8,1 H) 9,9 (s, 1 H);

8-[(4-hidroxifenil)amino]-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B18-X00-M00(C01)-D01]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,3 (t, J 7,1 Hz, 3 H) 2,9 (m, 4 H) 4,3 (m, 5 H) 6,7 (d, J 8,8 Hz, 2 H) 7,4 (d, J 8,9 Hz, 2 H) 8,3 (s, 1 H) 9,1 (s, 1 H) 9,2 (s, 1 H);

8-(1H-imidazol-1-ilamino)-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B21-X00-M00(C01)-D01]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,3 (m, 3 H) 2,9 (m, 4 H) 4,3 (d, J 7,1 Hz, 2 H) 4,4 (s, 3 H) 7,1 (s, 1 H) 7,6 (d, J 8,9 Hz, 2 H) 7,7 (s, 1 H) 7,9 (d, J 8,9 Hz, 2 H) 8,2 (s, 1 H) 8,5 (s, 1 H) 9,7 (s, 1 H);

1-metil-8-(1,3-tiazol-2-ilamino)-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B86-X00-M00(C01)-D01]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,3 (m, 3 H) 3,0 (m, 4 H) 4,3 (q, J 7,1 Hz, 2 H) 4,4 (s, 3 H) 7,1 (d, J 3,5 Hz, 1 H) 7,5 (d, J 3,7 Hz, 1 H) 8,6 (s, 1H) 11,6 (s, 1 H);

1-metil-8-(1H-pirazol-3-ilamino)-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B77-X00-M00(C01)-D01]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,3 (t, J 7,1 Hz, 3 H) 2,9 (m, 4 H) 4,3 (q, J 7,1 Hz, 2 H) 4,4 (s, 3 H) 6,5 (s, 1 H) 7,6 (s, 1 H) 8,4 (s, 1 H) 9,6 (s, 1H) 12,2 (s, 1H);

1-metil-8-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B19-X00-M00(C01)-D01]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,3 (t, J 7,1 Hz, 3 H) 2,9 (m, 4 H) 3,1 (m, 4 H) 3,8 (m, 4 H) 4,3 (q, J 7,2 Hz, 2 H)

4,3 (s, 3 H) 6,9 (d, J 9,0 Hz, 2 H) 7,6 (d, J 9,0 Hz, 2 H)
8,4 (s, 1 H) 9,3 (s, 1 H);

8-{[4-(etoxicarbonil)fenil]amino}-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B87-X00-M00(C01)-D01]

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,3 (t, J 7,1 Hz, 6 H) 3,0 (m, 4 H) 4,3 (m, 4 H) 4,4 (s, 3 H) 7,9 (m, 4 H) 8,5 (s, 1 H) 10,0 (s, 1 H);

8-{[4-(N,N-dietilamino)fenil]amino}-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B17-X00-M00(C01)-D01]

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,1 (t, J 7,0 Hz, 6 H) 1,3 (t, J 7,1 Hz, 3 H) 2,9 (m, 4 H) 3,3 (m, 4 H) 4,3 (q, J 7,1, 7,1 Hz, 2 H) 4,3 (s, 3 H) 6,7 (d, J 9,1 Hz, 2 H) 7,4 (d, J 9,0 Hz, 2 H) 8,3 (s, 1 H) 9,1 (s, 1 H);

8-{[4-(acetilamino)fenil]amino}-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B22-X00-M00(C01)-D01]

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,3 (t, J 7,1 Hz, 3 H) 2,0 (s, 3 H) 2,9 (m, 4 H) 4,3 (q, J 7,1 Hz, 2 H) 4,4 (s, 3 H) 7,5 (d, J 9,0 Hz, 2 H) 7,6 (d, J 9,0 Hz, 2 H) 8,4 (s, 1 H) 9,4 (s, 1 H) 9,8 (s, 1 H);

8-{[3-(hidroximetil)fenil]amino}-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B11-X00-M00(C01)-D01]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,3 (t, *J* 7,1 Hz, 3 H) 2,9 (m, 4 H) 4,3 (q, *J* 7,1 Hz, 2 H) 4,4 (s, 3 H) 4,5 (s, 2 H) 6,9 (m, 1 H) 7,3 (t, *J* 7,8 Hz, 1 H) 7,5 (m, 1 H) 7,8 (s, 1 H) 8,4 (s, 1 H) 9,5 (s, 1 H);

8-[(4-metoxifenil)amino]-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B68-X00-M00(C01)-D01]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,3 (t, *J* 7,1 Hz, 3 H) 2,9 (m, 4 H) 3,7 (s, 3 H) 4,3 (q, *J* 7,1 Hz, 2 H) 4,3 (s, 3 H) 6,9 (d, *J* 9,0 Hz, 2 H) 7,6 (d, *J* 9,0 Hz, 2 H) 8,4 (s, 1 H) 9,3 (s, 1 H);

8-[(4-bromo-3-cloro)fenil]amino}-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B88-X00-M00(C01)-D01]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,3 (t, *J* 7,1 Hz, 3 H) 2,9 (m, 4 H) 4,3 (q, *J* 7,1 Hz, 2 H) 4,4 (s, 3 H) 7,6 (dd, *J* 8,8, 2,4 Hz, 1 H) 7,7 (d, *J* 8,8 Hz, 1 H) 8,2 (d, *J* 2,4 Hz, 1 H) 8,5 (s, 1 H) 9,9 (s, 1 H);

8-[3-bromo-5-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B115-X00-M00(C01)-D01]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,33 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H) 2,95 (m, 4 H) 4,31 (q, *J* = 7,2 Hz, 2 H) 4,39 (s, 3 H) 7,49 (s, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,54 (s, 1 H) 10,11 (s, 1 H);

8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-3-(hidroximetil) fenilamino]-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B116-X00-M00(C01)-D01]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,33 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H) 2,28 (s, 3 H) 2,42 - 2,61 (m, 4 H) 2,79 - 2,88 (m, 6 H) 2,98 (t, *J* = 7,80 Hz, 2 H) 4,31 (q, *J* = 7,15 Hz, 2 H) 4,36 (s, 3 H) 4,56 (d, *J* = 5,24 Hz, 2 H) 5,06 (t, *J* = 5,30 Hz, 1 H) 7,03 (d, *J* = 8,66 Hz, 1 H) 7,50 (dd, 1 H) 7,81 (d, *J* = 2,68 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 9,42 (s, 1 H);

1-metil-8-{[4-(morfolin-4-ilmetil) fenil]amino}-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B102-X00-M00(C01)-D01]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,33 (t, *J* = 7,13 Hz, 3 H) 2,35 (s, 4 H) 2,86 (t, *J* = 7,62 Hz, 2 H) 2,99 (t, *J* = 7,80 Hz, 2 H) 3,42 (s, 2 H) 3,55 - 3,61 (m, 4 H) 4,31 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 4,37 (s, 3 H) 7,24 (d, *J* = 8,41 Hz, 2 H) 7,66 (d, *J* = 8,41 Hz, 2 H) 8,42 (s, 1 H) 9,52 (s, 1 H);

1-metil-8-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil}amino)-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B103-X00-M00(C01)-D01]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,32 (t, 3 H) 2,09 (m, 4 H) 2,86 (m, 5 H) 2,98 (t, 2 H) 3,37 (m, 5 H) 4,30 (q, 2 H) 4,34 (s, 3 H) 7,03 (m, 2 H) 7,61 (m, 2 H) 8,39 (s, 1 H) 9,40 (s, 1 H);

1-metil-8-({3-[(4-metilpiperazin-1-il) metil]fenil}amino)-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B104-X00-M00(C01)-D01]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,33 (t, 3 H) 2,21 (m, 3 H) 2,40 (m, 8 H) 2,86 (t, 2 H) 2,99 (t, 2 H) 3,44 (s, 2 H) 4,30 (q, 2 H) 4,39 (s, 3 H) 6,91 (m, 1 H) 7,24 (m, 1 H) 7,56 (m, 1 H) 7,75 (dd, 1 H) 8,43 (m, 1 H) 9,54 (s, 1 H);

8-{[3-fluor-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B109-X00-M00(C01)-D01]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,33 (t, 3 H) 2,28 (s, 3 H) 2,85 (t, 2 H) 2,99 (m, 6 H) 4,30 (q, 2 H) 4,37 (s, 3 H) 7,01 (t, 1 H) 7,35 (dd, 1 H) 7,64 (dd, 1 H) 8,42 (m, 1 H) 9,56 (s, 1 H);

8-[(4-clorofenil)amino]-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B112-X00-M00(C01)-D01]

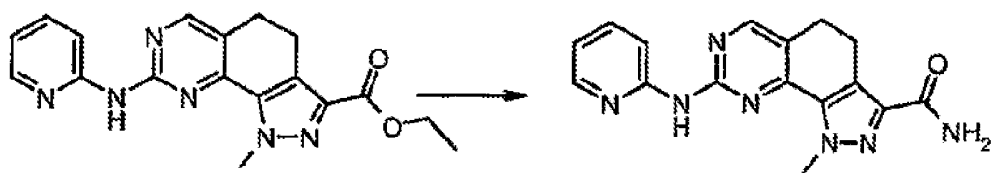
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,33 (t, 3 H) 2,86 (t, 2 H) 2,99 (t, 2 H) 4,30 (q, 2 H) 4,37 (s, 3 H) 7,38 (d, 2 H) 7,74 (d, 2 H) 8,45 (s, 1 H) 9,70 (s, 1 H);

8-{[4-(hidroximetil)fenil]amino}-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B114-X00-M00(C01)-D01]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,33 (t, 3 H) 2,86 (t, 2 H) 2,99 (t, 2 H) 4,30 (q, 2 H) 4,37 (s, 3 H) 4,45 (s, 2 H) 7,27 (d, 2 H) 7,65 (d, 2 H) 8,42 (s, 1 H) 9,50 (s, 1 H).

Exemplo 43

1-metil-8-(piridin-2-ilamino)-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B15-X00-M00(C01)-D03]



A uma solução de 1-metil-8-(piridin-2-ilamino)-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo (220 mg, 0,63 mmol) em metanol (250 mL), adiciona-se 33% de hidróxido de amónio aquoso (100 mL) e a solução foi agitada a 65°C durante 8 horas.

Por concentração da solução, o composto final que precipitou foi recolhido por filtração sob sucção, lavado com água e cristalizado duas vezes a partir de metanol contendo hidróxido de sódio, e seco a 40°C sob vácuo. Foram assim obtidos 60 mg do composto do título.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,0 (m, 4 H) 4,4 (s, 3 H) 7,0 (ddd, J 7,2, 4,9, 1,0 Hz, 1 H) 7,3 (s, 1 H) 7,5 (s, 1 H) 7,8 (ddd, 1 H) 8,2 (d, J 8,4 Hz, 1 H) 8,3 (ddd, J 4,8, 2,0, 0,9 Hz, 1 H) 8,5 (s, 1 H) 9,9 (s, 1 H)

Trabalhando de acordo com o mesmo procedimento, os seguintes compostos foram preparados:

8-[(3,5-diclorofenil)amino]-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B14-X00-M00(C01)-D03]

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,0 (m, 4 H) 4,4 (s, 3 H) 7,1 (t, J 1,8 Hz, 1 H) 7,3 (s, 1 H) 7,5 (s, 1 H) 7,9 (d, J 1,8 Hz, 2 H) 8,5 (s, 1 H) 10,0 (s, 1H);

8-{[3-metóxi-5-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B16-X00-M00(C01)-D03]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,9 (m, 4 H) 3,8 (s, 3 H) 4,3 (s, 3 H) 6,8 (s, 1 H) 7,3 (s, 1 H) 7,5 (s, 1 H) 7,6 (s, 1 H) 7,8 (s, 1 H) 8,5 (s, 1 H) 9,9 (s, 1 H);

8-[(4-hidroxifenil)amino]-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B18-X00-M00(C01)-D03]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,9 (m, 4 H) 4,3 (s, 3 H) 6,7 (d, *J* 8,8 Hz, 2 H) 7,2 (s, 1 H) 7,4 (d, *J* 8,9 Hz, 2 H) 7,5 (s, 1 H) 8,3 (s, 1 H) 9,1 (s, 1 H) 9,2 (s, 1 H);

8-{[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]amino}-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B21-X00-M00(C01)-D03]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,9 (m, 4 H) 4,4 (s, 3 H) 7,1 (s, 1 H) 7,3 (s, 1 H) 7,5 (s, 1 H) 7,6 (d, *J* 8,9 Hz, 2 H) 7,7 (t, *J* 1,2 Hz, 1 H) 7,9 (d, *J* 9,0 Hz, 2 H) 8,2 (s, 1 H) 8,4 (s, 1 H) 9,7 (s, 1 H);

1-metil-8-(tiazol-2-ilamino)-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B86-X00-M00(C01)-D03]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,0 (m, 4 H) 4,4 (s, 3 H) 7,1 (d, *J* 3,7 Hz, 1 H) 7,3 (s, 1 H) 7,5 (d, *J* 3,7 Hz, 1 H) 7,5 (s, 1 H) 8,6 (s, 1 H) 11,8 (s, 1 H);

1-metil-8-(1H-pirazol-3-ilamino)-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B77-X00-M00(C01)-D03]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,9 (m, 4 H) 4,3 (s, 3 H) 6,5 (bs, 1 H) 7,25 (s, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,6 (bs, 1 H) 8,4 (s, 1 H) 9,9 (s, 1 H);

8-{[4-(N-morfolino)fenil]amino}-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B19-X00-M00(C01)-D03]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,9 (m, 4 H) 3,1 (m, 4 H) 3,8 (m, 4 H) 4,3 (s, 3 H) 6,9 (d, *J* 9,1 Hz, 2 H) 7,2 (s, 1 H) 7,5 (s, 1 H) 7,6 (d, *J* 9,0 Hz, 2 H) 8,4 (s, 1 H) 9,3 (s, 1 H);

8-{[4-(dietilamino)fenil]amino}-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B17-X00-M00(C01)-D03]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,1 (t, *J* 7,0 Hz, 6 H) 2,9 (m, 4 H) 3,3 (m, 4 H) 4,3 (s, 3 H) 6,7 (d, *J* 9,0 Hz, 2 H) 7,2 (s, 1 H) 7,4 (m, *J* 9,0 Hz, 1 H) 7,4 (d, *J* 9,0 Hz, 2 H) 8,3 (s, 1 H) 9,1 (s, 1 H);

8-{[4-(acetilamino)fenil]amino}-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilamida [B22-X00-M00(C01)-D03]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,0 (s, 3 H) 2,9 (m, 4 H) 4,3 (s, 3 H) 7,3 (s, 1 H) 7,5 (s, 1 H) 7,5 (d, *J* 8,9 Hz, 2 H) 7,6 (d, *J* 9,0 Hz, 2 H) 8,4 (s, 1 H) 9,4 (s, 1 H) 9,8 (s, 1 H);

8-{[3-(hidroximetil)fenil]amino}-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B11-X00-M00(C01)-D03]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,9 (m, 4 H) 4,3 (s, 3 H) 4,5 (s, 2 H) 5,2 (s, 1 H) 6,9 (d, *J* 8,0 Hz, 1 H) 7,2 (m, 2 H) 7,5 (s, 1 H) 7,5 (dd, *J* 8,1, 1,4 Hz, 1 H) 7,8 (t, *J* 1,8 Hz, 1 H) 8,4 (s, 1 H) 9,5 (s, 1 H);

8-[(4-metoxifenil)amino]-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B68-X00-M00(C01)-D03]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,9 (m, 4 H) 3,7 (s, 3 H) 4,3 (s, 3 H) 6,9 (d, *J* 9,1 Hz, 2 H) 7,3 (s, 1 H) 7,5 (s, 1 H) 7,6 (d, *J* 9,0 Hz, 2 H) 8,4 (s, 1 H) 9,3 (s, 1 H);

8-{[(4-bromo-3-cloro)fenil]amino}-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B88-X00-M00(C01)-D03]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,9 (m, 4 H) 4,4 (s, 3 H) 7,3 (s, 1 H) 7,5 (s, 1 H) 7,6 (dd, *J* 8,8, 2,4 Hz, 1 H) 7,7 (d, *J* 8,8 Hz, 1 H) 8,2 (d, *J* 2,4 Hz, 1 H) 8,5 (s, 1 H) 9,9 (s, 1 H);

8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-3-(hidroximetil)fenilamino]-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B116-X00-M00(C01)-D03]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,29 (s, 3 H) 2,45 - 2,61 (m, 4 H) 2,73 - 2,87 (m, 6 H) 2,99 (t, *J* = 7,56 Hz, 2 H) 4,34 (s, 3 H) 4,56 (d, *J* = 5,24 Hz, 2 H) 5,06 (t, *J* = 5,37 Hz, 1 H) 7,03 (d, *J* = 8,66 Hz, 1 H) 7,26 (s, 1 H) 7,46 (s,

1 H) 7,50 (dd, $J = 8,23, 2,99$ Hz, 1 H) 7,83 (d, $J = 2,68$ Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 9,40 (s, 1 H);

Metilamida do ácido 8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-3-(hidroximetil)fenilamino]-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico [B116-X00-M00(C01)-D04]

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 2,45 - 2,55 (m, 4 H) 2,75 (d, $J = 4,63$ Hz, 3 H) 2,81 (t, $J = 7,19$ Hz, 2 H) 2,83 (t, $J = 4,63$ Hz, 4 H) 2,99 (t, $J = 7,56$ Hz, 2 H) 4,34 (s, 3 H) 4,56 (d, $J = 5,24$ Hz, 2 H) 5,05 (t, $J = 5,37$ Hz, 1 H) 7,03 (d, $J = 8,54$ Hz, 1 H) 7,50 (d, $J = 8,41, 2,56$ Hz, 1 H) 7,83 (d, $J = 2,68$ Hz, 1 H) 8,07 (q, $J = 4,63$ Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 9,40 (s, 1 H);

Tricloridrato de 8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-3-(bromo)fenilamino]-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B117-X00-M00(C01)-D03]

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,83 (m, 2 H) 2,88 (d, $J = 4,68$ Hz, 3 H) 3,01 (m, 4 H) 3,19 (m, 2 H) 3,53 (m, 2 H) 4,37 (s, 3 H) 7,23 (m, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 7,63 (m, 1 H) 8,21 (m, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 9,67 (s, 1 H) 10,13 (s, 1 H);

8-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B104-X00-M00(C01)-D03]

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 2,44 (s, 4 H) 2,78 - 3,03 (m, 4 H) 3,04 - 3,40 (m, 4 H) 3,45 (s, 2 H) 4,37 (s, 3 H) 6,90 (d, $J = 7,32$ Hz, 1 H) 7,25 (t, $J = 7,68$

Hz, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 7,57 (dd, $J = 7,68$, 1,59 Hz, 1 H) 7,76 (t, $J = 1,77$ Hz, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 9,52 (s, 1 H);

8-[(3-hidroxi)-5-trifluorometil]fenilamino]-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B118-X00-M00(C01)-D03]

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,77 - 3,07 (m, 4 H) 3,84 (s, 3 H) 4,35 (s, 3 H) 6,84 (s, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 9,86 (s, 1 H);

Metilamida de ácido 8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico [B10-X00-M00(C01)-D04]

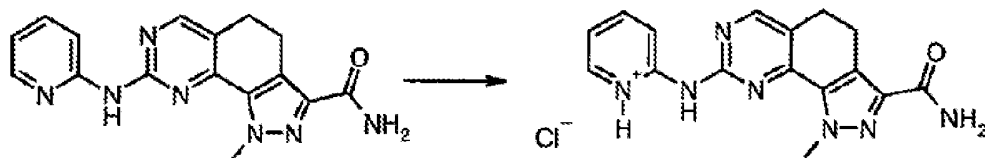
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,75 (d, $J = 4,76$ Hz, 3 H) 2,81 (t, $J = 7,68$ Hz, 2 H) 2,85 (d, $J = 4,39$ Hz, 3 H) 2,94 - 3,07 (m, 4 H) 3,11 - 3,25 (m, 2 H) 3,51 (d, $J = 11,83$ Hz, 2 H) 3,73 (d, $J = 13,66$ Hz, 2 H) 4,33 (s, 3 H) 6,99 (d, $J = 9,15$ Hz, 2 H) 7,60 (d, $J = 9,02$ Hz, 2 H) 8,08 (q, $J = 4,67$ Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 9,40 (s, 1 H) 10,36 (s, 1 H);

Metilamida de ácido 8-anilino-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico [B04-X00-M00(C01)-D04]

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,72 (d, $J = 4,76$ Hz, 3 H) 2,79 (t, $J = 7,68$ Hz, 2 H) 2,97 (t, $J = 7,68$ Hz, 2 H) 4,31 (s, 3 H) 6,94 (t, $J = 7,38$ Hz, 1 H) 7,21 - 7,32 (m, 2 H) 7,68 (d, $J = 7,56$ Hz, 2 H) 8,06 (q, $J = 4,35$ Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 9,48 (s, 1 H).

Exemplo 44

Cloridrato de 1-metil-8-(piridin-2-ilamino)-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida



A uma solução de 1-metil-8-(piridin-2-ilamino)-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida numa mistura 1:1 de metanol e diclorometano, adicionou-se 4 N de HCL em dioxano (1 mL). Após uma hora à temperatura ambiente o solvente foi removido sob vácuo e o sólido foi triturado com éter dietílico originando o composto do título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,0 (m, 4 H) 4,4 (s, 3 H) 7,3 (m, 2 H) 7,5 (s, 1 H) 7,8 (d, *J* 8,8 Hz, 1 H) 8,2 (t, *J* 7,7 Hz, 1 H) 8,4 (dd, *J* 5,9, 1,0 Hz, 2 H) 8,6 (s, 1 H) 11,6(s, 1 H).

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

Cloridrato de 1-metil-8-(tiazol-2-ilamino)-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,0 (m, 4 H) 4,4 (s, 3 H) 7,1 (d, *J* 3,7 Hz, 1 H) 7,3 (s, 1 H) 7,5 (d, *J* 3,7 Hz, 1 H) 7,5 (s, 1 H) 8,6 (s, 1 H) 11,8(s, 1 H);

Tricloridrato de 8-[4(N-metilpiperazino)-3-clorofenilamino]-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,1 (m, 15 H) 4,4 (s, 3 H) 7,2 (d, *J* 8,9 Hz, 1 H) 7,3 (s, 1 H) 7,5 (s, 1 H) 7,6 (dd, *J* 8,8, 2,4 Hz, 1 H) 8,0 (d, *J* 2,6 Hz, 1 H) 8,4 (s, 1 H) 9,7 (s, 1 H) 10,5 (s, 1 H);

Tricloridrato de 8-[4(N-metilpiperazino)-3-bromofenilamino]-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,1 (m, 15 H) 4,4 (s, 3 H) 7,2 (d *J* 8,8 Hz, 1 H) 7,3 (s, 1 H) 7,5 (s, 1 H) 7,6 (dd, *J* 8,6, 2,4 Hz, 1 H) 8,0 (d, *J* 2,6 Hz, 1 H) 8,2 (s, 1 H) 9,7 (s, 1 H) 10,5 (s, 1 H);

(L)-tartarato de N-benzil-1-metil-8-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,40 (s, 3 H) 2,70 (m, 4 H) 2,80 (t, *J* = 7,62 Hz, 2 H) 3,00 (t, *J* = 7,62 Hz, 2 H) 3,14 (m, 4 H) 4,20 (s, 2 H) 4,34 (s, 3 H) 4,43 (d, *J* = 6,34 Hz, 2 H) 6,93 (d, *J* = 9,15 Hz, 2 H) 7,27 (m, 5 H) 7,55 (d, *J* = 9,02 Hz, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,69 (t, *J* = 6,34 Hz, 1 H) 9,28 (s, 1 H);

Cloridrato de 1-metil-8-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-N-[(1R)-1-feniletil]-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,51 (m, 3 H) 2,97 (m, 4 H) 3,21 (m, 4 H) 3,84 (m, 4 H) 4,37 (m, 3 H) 5,15 (m, 1 H) 7,28 (m, 7 H) 7,63 (m, 2 H) 8,40 (m, 1 H) 8,44 (m, 1 H) 9,50 (m, 1 H);

Cloridrato de N-(3-fluorobenzil)-1-metil-8-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida

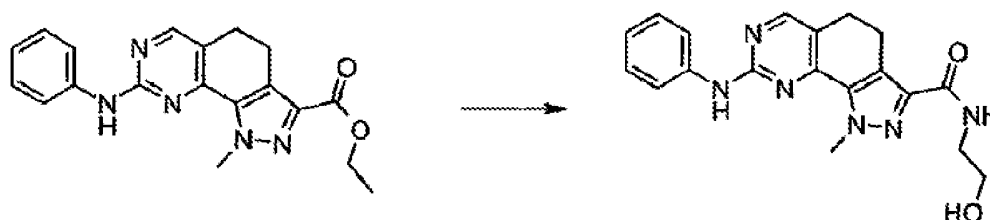
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,91 (m, $J = 73,53$ Hz, 4 H) 3,16 (m, 4 H) 3,81 (m, 4 H) 4,35 (s, 3 H) 4,43 (m, 2 H) 7,07 (m, 6 H) 7,61 (m, 2 H) 8,37 (m, 1 H) 8,80 (m, 1 H) 9,44 (m, 1 H);

Metanossulfonato de N-(3-fluorobenzil)-1-metil-8-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,33 (s, 3 H) 3,00 (s, 4 H) 3,17 (s, 4 H) 3,80 (s, 4 H) 4,35 (s, 3 H) 4,43 (m, 2 H) 7,07 (m, 6 H) 7,61 (m, 2 H) 8,37 (m, 1 H) 8,80 (m, 1 H) 9,46 (m, 1 H).

Exemplo 45

8-anilino-N-(2-hidroxietil)-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B04-X00-M00 (C01) - D06]



A uma suspensão de 0,30 g (0,86 mmol) de 8-anilino-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida de etilo numa mistura de 10 mL de metanol e 10 mL de dimetilformamida, adicionou-se 5 mL de etanolamina. A mistura foi aquecida num frasco fechado sob agitação a 65°C. Após 5 horas o solvente foi removido, o resíduo redissolvido com diclorometano e lavado com água. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e evaporada. O resíduo foi triturado com éter dietílico e o produto recolhido por filtração (60% de rendimento).

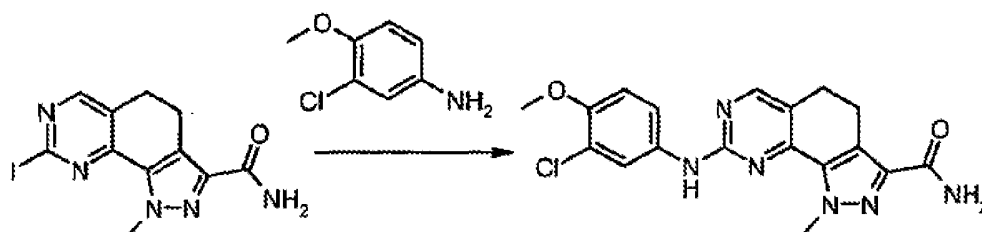
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 2,7 - 3,0 (2 m, 4 H) 3,47 (m, 4 H) 4,32 (s, 3 H) 4,71 (t, 1 H) 6,94 - 7,67 (3 m, 5 H) 7,91 (t, *J* 5,73 Hz, 1 H) 8,38 (bs, 1 H) 9,48 (bs, 1 H). Trabalhando de forma análoga, o seguinte composto foi preparado:

8-anilino-N,1-dimetil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B04-X00-M00(C01)-D04]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,72 (d, *J* 4,76 Hz, 3 H) 2,79 (t, *J* 7,68 Hz, 2 H) 2,97 (t, *J* 7,68 Hz, 2 H) 4,31 (s, 3 H) 6,94 (t, *J* 7,38 Hz, 1 H) 7,28 (m, 2 H) 7,68 (d, *J* 7,56 Hz, 2 H) 8,06 (q, *J* 4,35 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 9,48 (s, 1 H).

Exemplo 46

8-[(4-metoxi-3-clorofenil)amino]-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quina-zolina-3-carboxamida [B20-X00-M00(C01)-D03]



$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (20 mg, 0,09 mmol, 10%), ($\pm$)-BINAP (55 mg, 0,09 mmol, 10%) e dimetilformamida (15 mL) foram carregados num frasco de fundo redondo sob corrente de árgon. A mistura foi agitada sob árgon durante 30 minutos. Então adicionou-se 3-cloro-*p*-anisidina (153 mg, 0,97 mmol), 8-iodo-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (300 mg, 0,84 mmol), K_2CO_3 (2,45 g, 17,8 mmoles) e dimetilformamida (6 mL). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora e então aquecida a 120°C num banho de óleo sob árgon com boa agitação durante 18 horas. Após arrefecimento à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi vertida em água (300 mL) e extraída com diclorometano (5 x 60 mL). Os extractos orgânicos foram lavados com água (2 x 20 mL) e secos sobre Na_2SO_4 anidro. O solvente foi removido sob vácuo, o sólido em bruto foi tomado com éter dietílico, filtrado, lavado com éter dietílico e purificado por cromatografia "flash" em sílica-gel (eluente: diclorometano/metanol 97,5:2,5) para dar 95 mg do composto do título puro.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,9 (m, 4 H) 3,8 (s, 3 H) 4,3 (s, 3 H) 7,1 (d, J 9,0 Hz, 1 H) 7,3 (s, 1 H) 7,5 (s, 1 H) 7,5 (dd, J 9,0, 2,6 Hz, 1 H) 7,9 (d, J 2,6 Hz, 1 H) 8,4 (s, 1 H) 9,5 (s, 1 H)

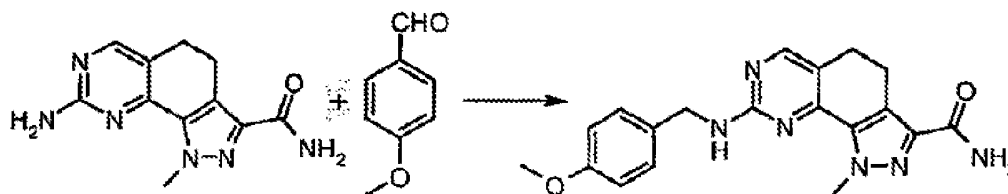
Trabalhando de acordo com o mesmo procedimento o seguinte composto foi preparado:

8-[4(N-metil-N-piperazinil)-3-clorofenilamino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B13-X00-M00(C01)-D03]

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,3 (s, 3 H) 2,5 (m, 4 H) 2,9 (m, 8 H) 4,4 (s, 3 H) 7,1 (d, J 8,8 Hz, 1 H) 7,3 (s, 1 H) 7,5 (s, 1 H) 7,5 (dd, J 8,8, 2,4 Hz, 1 H) 8,0 (d, J 2,6 Hz, 1 H) 8,4 (s, 1 H) 9,6 (s, 1 H).

Exemplo 47

8-[(4-metoxibenzil)amino]-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B60-X00-M00(C01)-D03]



A uma solução de 8-amino-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (244 mg, 1,0 mmol) numa mistura de ácido acético glacial/metanol/água (1:1:1) (30 mL) num frasco de fundo redondo foram adicionados p-metoxibenzaldeído (0,44 mL, 450 mg, 3,0 mmoles) e depois 85% de cianoboro-hidreto de sódio (210 mg, 2,0 mmoles). A solução foi agitada à temperatura ambiente durante 7 horas. Neste momento, uma quantidade adicional de aldeído (0,44 mL) e cianoboro-hidreto de sódio (210 mg) foram adicionados e a agitação foi continuada durante a noite.

A mistura reaccional foi vertida em água gelada (200 mL), o pH foi ajustado a 10 por adição de carbonato de sódio saturado e a solução extraída com acetato de etilo (4 x 20 mL). Os extractos orgânicos recolhidos foram lavados com salmoura até neutro, com e secos sobre Na₂SO₄.

A evaporação do solvente sob vácuo deixou um resíduo sólido amarelo que foi purificado por cromatografia "flash" em sílica-gel (eluente: diclorometano/metanol 95:5) para dar 250 mg do composto amarelo puro. A cristalização a partir de metanol deu 225 mg do composto do título cristalino.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,8 (m, 4 H) 3,7 (s, 3 H) 4,2 (s, 3 H) 4,5 (d, *J* 6,1 Hz, 2 H) 7,2 (s, 1 H) 6,8 (d, *J* 8,8 Hz, 2 H) 7,4 (s, 1 H) 7,3 (d, *J* 8,8 Hz, 2 H) 7,6 (m, 1 H) 8,2 (s, 1 H)

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

1-metil-8-[(tien-3-ilmetil) amino]-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B43-X00-M00(C01)-D03]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,8 (m, 4 H) 4,2 (s, 3 H) 4,5 (d, *J* 6,1 Hz, 2 H) 7,1 (m, 1 H) 7,2 (s, 1 H) 7,3 (m, 1 H) 7,4 (s, 1 H) 7,5 (m, 1 H) 7,6 (m, 1 H) 8,2 (s, 1 H);

8-[(3,5-di-hidroxibenzil) amino]-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B62-X00-M00(C01)-D03]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,8 (m, 4 H) 4,2 (m, 2 H) 4,3 (s, 3 H) 4,4 (d, J 6,2 Hz, 2 H) 6,0 (m, 1 H) 6,2 (m, 2 H) 7,2 (s, 1 H) 7,4 (s, 1 H) 7,6 (m, 1 H) 8,2 (s, 1 H);

8-({4-[3-(dimetilamino)propoxi]benzil}amino)-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B61-X00-M00(C01)-D03]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,8 (m, 2 H) 2,2 (s, 6 H) 2,4 (t, 2 H) 2,8 (m, 4 H) 4,0 (t, 2 H) 4,3 (s, 3 H) 4,5 (d, J 6,5 Hz, 2 H) 6,9 (m, J 9,0 Hz, 2 H) 7,2 (d, J 8,7 Hz, 2 H) 7,2 (s, 1 H) 7,4 (s, 1 H) 7,6 (m, 1 H) 8,2 (s, 1 H);

acetato de [5-({[3-(aminocarbonil)-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolin-8-il]amino}metil)-2-furil]metilo [B65-X00-M00(C01)-D03]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,0 (s, 3 H) 2,8 (m, 4 H) 4,3 (s, 3 H) 4,5 (d, J 6,1 Hz, 2 H) 5,0 (s, 2 H) 6,2 (d, J 3,2 Hz, 1 H) 6,4 (d, J 3,2 Hz, 1 H) 7,2 (s, 1 H) 7,4 (s, 1 H) 7,6 (t, J 6,0 Hz, 1 H) 8,2 (s, 1 H);

8-[(3-cianobenzil)amino]-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B63-X00-M00(C01)-D03]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,8 (m, 4 H) 4,1 (s, 3 H) 4,6 (d, J 6,1 Hz, 2 H) 7,2 (s, 1 H) 7,4 (s, 1 H) 7,5 (t, J 7,7 Hz, 1 H) 7,7 (m, 4 H) 8,2 (s, 1 H);

8-[(4-bromobenzil)amino]-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B64-X00-M00(C01)-D03]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,8 (m, 4 H) 4,2 (s, 3 H) 4,5 (d, J 6,3 Hz, 2 H) 7,2 (s, 1 H) 7,3 (d, J 8,5, Hz, 2 H) 7,4 (s, 1 H) 7,5 (d, J 8,5 Hz, 2 H) 7,7 (m, 1 H) 8,2 (s, 1 H);

8-{[4-(acetilamino)benzil]amino}-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B80-X00-M00(C01)-D03]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,0 (s, 3 H) 2,7 (m, 2 H) 2,9 (t, J 7,7 Hz, 2 H) 4,2 (s, 3 H) 4,5 (d, J 6,2 Hz, 2 H) 7,2 (s, 1 H) 7,3 (d, J 8,5 Hz, 2 H) 7,4 (s, 1 H) 7,5 (d, J 8,5 Hz, 2 H) 7,6 (t, J 7,4 Hz, 1 H) 8,2 (s, 1 H) 9,9 (s, 1 H);

B81-X00-M00(C01)-D03

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,7 (m, 2 H) 2,9 (t, J 7,6 Hz, 2 H) 4,3 (s, 3 H) 4,3 (s, 2 H) 4,5 (d, J 6,0 Hz, 2 H) 5,1 (s, 1 H) 6,2 (m, 2 H) 7,2 (s, 1 H) 7,4 (s, 1 H) 7,6 (t, J 5,9 Hz, 1 H) 8,2 (s, 1 H);

8-[(1-metilimidazol-2-il)metilamino]-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B82-X00-M00(C01)-D03]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,8 (m, 4 H) 3,7 (s, 3 H) 4,3 (s, 3 H) 4,6 (m, 2 H) 6,9 (s, 1 H) 7,17 (s, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,5 (m, 1 H) 8,3 (s, 1 H);

8-[(4-aminobenzil)amino]-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B83-X00-M00(C01)-D03]

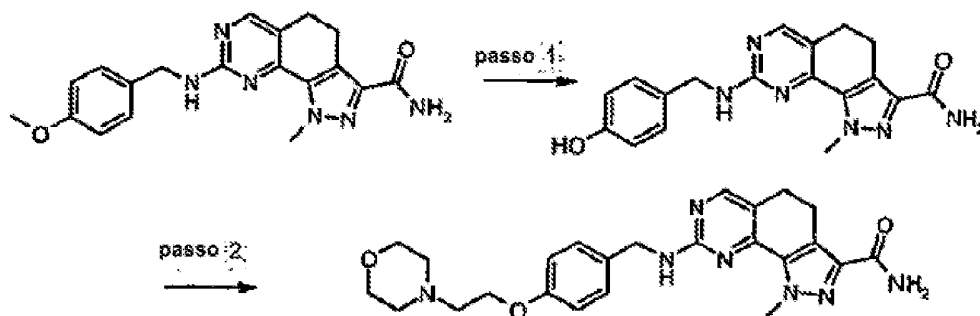
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,7 (m, 2 H) 2,9 (t, J 7,7 Hz, 2 H) 4,3 (s, 3 H) 4,4 (d, J 6,1 Hz, 2 H) 5,1 (s, 2 H) 6,5 (d, J 8,4 Hz, 2 H) 7,0 (d, J 8,3 Hz, 2 H) 7,2 (s, 1 H) 7,4 (m, 2 H) 8,2 (s, 1 H);

8-[(4-fluorobenzil)amino]-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,73 (t, J = 7,74 Hz, 2 H) 2,94 (t, J = 7,56 Hz, 2 H) 4,18 (s, 3 H) 4,52 (d, J = 6,22 Hz, 2 H) 7,13 (t, J = 8,90 Hz, 2 H) 7,23 (s, 1 H) 7,38 (dd, J = 8,66, 5,61 Hz, 2 H) 7,42 (t, 1 H) 7,71 (t, J = 5,97 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H).

Exemplo 48

8-{[4-(2-morfolinoetoxi)benzil]amino}-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B84-X00-M00(C01)-D03]



Passo 1. 8-[(4-hidroxibenzil)amino]-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B85-X00-M00(C01)-D03]

A uma solução bem agitada de 8-[(4-metoxibenzil)amino]-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (242 mg, 0,7 mmol) em clorofórmio (30 mL) adicionou-se gota a gota tribrometo de boro (1 M em diclorometano, 5,12 mL, 5,1 mmoles) ao longo de um período de 5 minutos, à temperatura ambiente. A mistura foi aquecida a refluxo durante 8 horas. Uma solução de 10% de hidróxido de amónio aquoso (30 mL) foi adicionada gota a gota a 0°C ao longo de um período de 10 minutos. Formou-se um precipitado e, após duas horas, foi filtrado e lavado com água e seco a 40°C sob vácuo. Foram obtidos 130 mg do composto do título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,8 (m, 4 H) 4,2 (s, 3 H) 4,5 (m, 2 H) 6,7 (d, J 8,65 Hz, 2 H) 7,2 (d, J 8,5 Hz, 2 H) 7,25 (s, 1 H) 7,4 (s, 1 H) 7,8 (m, 1 H) 8,2 (s, 1 H)

Passo 2. 8-{[4-(2-morfolinoetóxi)benzil]amino}-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B84-X00-M00(C01)-D03]

A uma solução de 8-[(4-hidroxibenzil)amino]-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (70 mg, 0,2 mmol) em dimetil-formamida anidra (3 mL), adicionou-se cloridrato de cloreto de N-morfolinoetilo (47 mg, 0,3 mmol) e carbonato de potássio em pó (45 mg, 3,3 mmoles). A mistura foi aquecida a refluxo durante uma hora. A mistura reaccional foi vertida em água gelada (70 mL) e extraída com diclorometano; os extractos orgânicos foram lavados com salmoura até pH neutro, depois com água e secos sobre Na₂SO₄. O produto em bruto foi purificado por cromatografia "flash" em sílica-gel (eluente:diclorometano/metanol 96:4)

para originar um sólido branco que foi cristalizado de metanol, dando 47,0 mg do composto do título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,5 (m, 4H) 2,7 (t, 2 H) 2,8 (m, 4 H) 3,6 (m, 4 H) 4,0 (t, 2 H) 4,2 (s, 3 H) 4,5 (m, 2 H) 6,9 (d, J 8,42 Hz, 2 H) 7,2 (s, 1 H) 7,25 d, J 8,54 Hz, 2 H) 7,4 (s, 1 H) 7,6 (m, 1 H) 8,2 (s, 1 H).

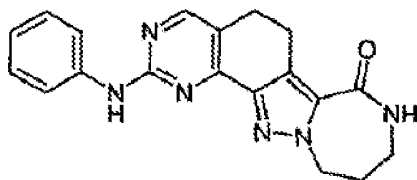
Analogamente o seguinte composto foi preparado:

8-{[3-(2-morfolinoetóxi)-5-trifluorometil]fenilamino}-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B119-X00-M00(C01)-D03]

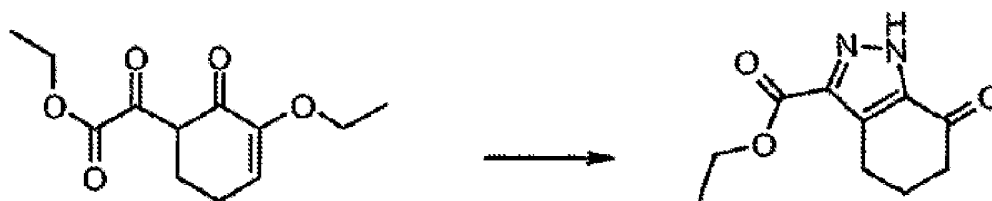
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,47 - 2,56 (m, 4 H) 2,73 (t, J = 7,26 Hz, 2 H) 2,85 (t, J = 7,80 Hz, 2 H) 3,01 (t, J = 7,80 Hz, 2 H) 3,57 -3,64 (m, 4 H) 4,17 (t, J = 5,49 Hz, 2 H) 4,35 (s, 3 H) 6,86 (t, J = 1,83 Hz, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,48 (s, 1 H) 7,61 (t, J = 2,32 Hz, 1 H) 7,80 (t, J = 1,46 Hz, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 9,85 (s, 1 H).

Exemplo 49

2-anilino-5,6,8,9,10,11-hexa-hidro-7H-[1,4]diazepino[1',2':1,5]pirazol[4,3-h]quinazolin-7-ona
[B04-X00-M06]



Passo 1. 7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo



Dissolveu-se 1 g (4,2 mmoles) de (3-etoxi-2-oxociclo-hex-3-en-1-il)(oxo)acetato de etilo em 10 mL de etanol, adicionaram-se 0,21 mL de hidrato de hidrazina e a solução foi agitada sob refluxo durante um dia. O solvente foi então evaporado e o resíduo redissolvido com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com água, seca sobre Na₂SO₄ e concentrada. O produto em bruto foi triturado com éter dietílico e filtrado para dar (70% de rendimento) do composto do título.

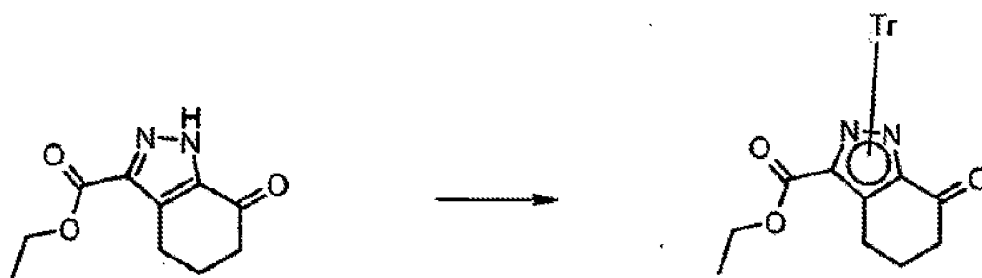
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,16 (t, *J* 6,83 Hz 3 H) 2,25 - 3,27 (3 m, 6 H) 4,18 (q, *J* 6,83 Hz, 2 H) 8,45 (bs, 1 H).

Analogamente o seguinte composto foi preparado:

4,4-dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,33 (t, *J* = 6,95 Hz, 3 H) 1,42 (s, 6 H) 1,90 - 2,02 (m, 2 H) 2,55 - 2,63 (m, 2 H) 4,33 (q, *J* = 6,95 Hz, 2 H) 14,34 (s, 1 H).

Passo 2. 7-oxo-1(e 2)-tritol-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo



Dissolveu-se 1,20 g (4,8 mmoles) de 7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo em 40 mL de diclorometano e 0,76 mL de trietilamina e adicionou-se 1,47 g (5,3 mmoles) de cloreto de trifenilmetilo. A solução foi agitada à temperatura ambiente durante 6 horas. Então a solução foi diluída com mais diclorometano e lavada com água. A fase orgânica foi tratada com Na₂SO₄ anidro e evaporada até secura. O produto, como uma mistura de regioisómeros, foi finalmente obtido por cristalização de éter dietílico (80% de rendimento).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,25 (t, 3 H) 1,94 - 2,98 (3 m, 6 H) 4,25 (q, 2 H) 6,85 - 7,36 (2 m, 15 H).

Analogamente os seguintes compostos foram preparados:

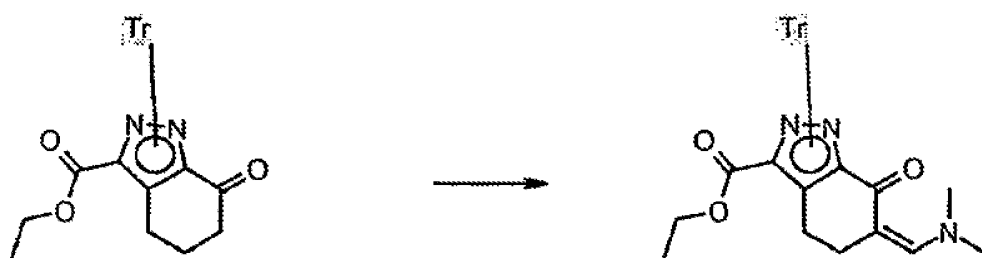
1-tritil-4,4-dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,26 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H) 1,45 (s, 6 H) 1,79 - 1,88 (m, 2 H) 2,18 - 2,26 (m, 2 H) 4,27 (q, *J* = 7,15 Hz, 2 H) 6,84 - 7,01 (m, 6 H) 7,14 - 7,33 (m, 9 H);

2-tritil-4,4-dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,88 (t, $J = 7,13$ Hz, 3 H) 1,27 (s, 6 H) 1,92 - 1,99 (m, 2 H) 2,56 - 2,63 (m, 2 H) 3,44 (q, $J = 7,15$ Hz, 2 H) 6,99 - 7,05 (m, 6 H) 7,31 - 7,37 (m, 9 H).

Passo 3. 6-[(dimetilamino)metileno]-7-oxo-1(2)-tritol-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo



Dissolveu-se 3,0 g (6,6 mmoles) de 7-oxo-1(2)-tritol-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo em 20 mL de dimetilformamida e adicionou-se 3,2 mL (13,2 mmoles) de di-terc-butilacetal de dimetilformamida. A solução foi aquecida a 65°C sob agitação durante um dia e então evaporada até secura. O produto foi obtido por cristalização de uma mistura de éter dietílico/acetato de etilo (90% de rendimento).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,24 e 0,79 (2 t, J 7,07 Hz, 3 H) 2,70 - 2,90 (2 t, J 6,71 Hz, 6 H) 2,94 e 2,99 (2 m, 6 H) 4,21 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 6,90-7,30 (m, 15 H). Analogamente os seguintes compostos foram preparados:

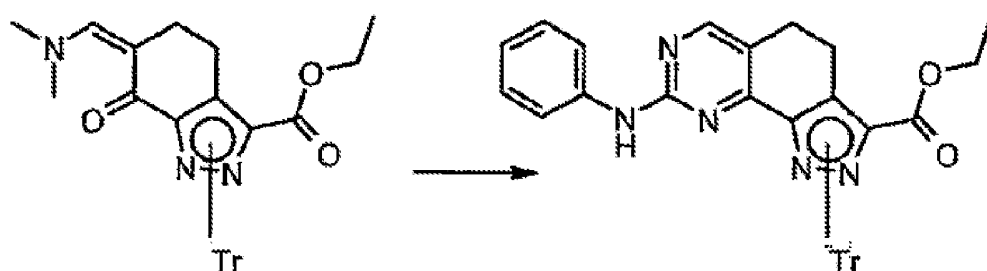
6-[(dimetilamino)metileno]-1-tritol-4,4-dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,26 (t, J = 7,13 Hz, 3 H) 1,36 (s, 6 H) 2,66 (s, 2 H) 2,98 (s, 6 H) 4,25 (q, J = 7,15 Hz, 2 H) 6,96 (t, 7 H) 7,15 - 7,29 (m, 9 H);

6-[(dimetilamino) metileno]-2-tritil-4,4-dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,90 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,19 (s, 6 H) 2,78 (s, 2 H) 3,11 (s, 6 H) 3,42 (q, J = 7,23 Hz, 2 H) 6,97 - 7,09 (m, 6 H) 7,30 - 7,37 (m, 9 H) 7,48 (s, 1 H).

Passo 4. 8-anilino-1(e 2)-tritil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo



A uma solução de 636 mg de 6-[(dimetilamino)metileno]-7-oxo-1(2)-tritil-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo (1,18 mmol) e 440 mg (1,18 mmol) de carbonato de fenilguanidina em 100 mL de etanol absoluto, adicionou-se 0,5 mL de diazabicycloundeceno. A mistura foi agitada sob refluxo durante 48 horas e então o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi redissolvido com diclorometano e lavado com água. A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e purificada por cromatografia numa coluna de sílica-gel (eluente ciclo-hexano/acetato de etilo

8/2) para dar 240 mg do composto do título (35% de rendimento).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,81 (t, *J* 7,20 Hz, 3 H) 2,80 - 2,95 (m, 4 H) 3,58 (q, *J* 7,20 Hz, 2 H) 6,85 - 7,80 (5 m, 20 H) 8,38 (bs, 1 H) 9,49 (bs, 1 H).

De acordo com o mesmo método mas empregando os derivados de guanidina apropriados, os seguintes compostos foram preparados:

8-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]amino}-1(e 2)-tritol-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo

8-{[3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-1(e 2)-tritol-4,5-di-hidro-2H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo

8-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-1(e 2)-tritol-4,5-di-hidro-2H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo

8-amino-1(e 2)-tritol-4,5-di-hidro-2H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo

8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-1-tritol-4,4-dimetil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,24 (t, J 7,20 Hz, 3 H) 1,31 (s, 6 H) 2,20 (s, 3 H) 2,43 (m, 4 H) 2,56 (m, 2 H) 2,99 (m, 4 H) 4,24 (q, J 7,20 Hz, 2 H) 6,61 (d, J = 8,79 Hz, 2 H) 6,92 - 7,37 (m, 17 H) 8,07 (bs, 1 H);

8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-2-tritil-4,4-dimetil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,89 (t, J 7,20 Hz, 3 H) 1,17 (s, 6 H) 2,21 (s, 3 H) 2,46 (m, 4 H) 2,71 (m, 2 H) 3,04 (m, 4 H) 3,40 (q, J 7,20 Hz, 2 H) 6,80 (d, J = 8,79 Hz, 2 H) 6,96 - 7,43 (m, 15 H) 7,60 (d, J = 8,79 Hz, 2 H) 8,31 (bs, 1 H) 9,31 (bs, 1 H);

8-anilino-1(e 2)-tritil-4,4dimetil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo;

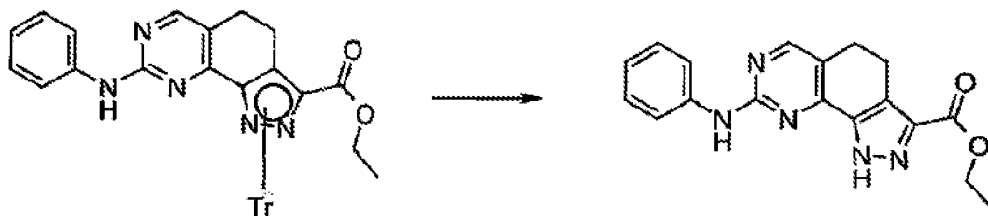
8-amino-1-tritil-4,4-dimetil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazo-lina-3-carboxilato de etilo

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,27 (t, J = 7,13 Hz, 3 H) 1,31 (s, 6 H) 2,52 (s, 2 H) 4,27 (q, J = 7,07 Hz, 2 H) 5,20 (s, 2 H) 7,03 - 7,09 (m, 6 H) 7,16 - 7,34 (m, 9 H) 7,93 (s, 1 H);

8-amino-2-tritil-4,4-dimetil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,95 (t, J = 7,13 Hz, 3 H) 1,16 (s, 6 H) 2,63 (s, 2 H) 3,46 (q, J = 7,07 Hz, 2 H) 6,47 (s, 2 H) 7,09 - 7,16 (m, 6 H) 7,24 - 7,41 (m, 9 H) 8,14 (s, 1 H).

Passo 5. 8-anilino-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B04-X00-M00 (C01)-D01]



Dissolveu-se 1,50 g (2,6 mmoles) de 8-anilino-1 (2)-tritol-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo em 50 mL de diclorometano e adicionou-se 5 mL de ácido trifluoroacético. A solução foi agitada durante a noite e o solvente removido sob vácuo. O resíduo foi redissolvido em diclorometano e lavado com uma solução saturada de NaHCO_3 . A fase orgânica foi então seca sobre Na_2SO_4 e o solvente evaporado até a secura. Por cristalização de éter di-isopropílico obteve-se 0,70 mg do composto do título (80% de rendimento).

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,17 (t, 3 H, J 7,07 Hz) 3,05 - 3,28 (2 m, 4 H) 4,18 (q, 2 H, J 7,07 Hz) 6,83 - 7,63 (3 m, 5 H) 8,31 (bs, 1 H) 9,10 (m, 2 H).

De acordo com o mesmo método os seguintes compostos foram preparados:

8-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]amino}-4,5-di-hidro-2H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B12-X00-M00 (C00)-D01]

8-{[3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-4,5-di-hidro-2H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo
[B13-X00-M00(C00)-D01]

8-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-4,5-di-hidro-2H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B10-X00-M00(C00)-D01]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,35 (t, *J* 7,20 Hz, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 2,50 - 2,60 (m, 4 H) 2,86 (m, 2 H) 2,99 (m, 2 H) 3,10 (m, 4 H) 4,33 (q, *J* 7,20 Hz, 2 H) 6,90 (d, *J* = 8,90 Hz, 2 H) 7,71 (d, *J* = 8,90 Hz, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 9,27 (bs, 1 H) 14,22 (bs, 1 H)

8-amino-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B00-X00-M00(C00)-D01]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,33 (t, 3 H, *J* 7,2 Hz) 2,78 (m, 2 H) 2,96 (m, 2 H) 4,31 (q, 2 H, *J* 7,2 Hz) 6,64 (m, 2 H) 8,19 (bs, 1 H);

8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-4,4-dimetil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B10-X00-M03(C00)-D01]

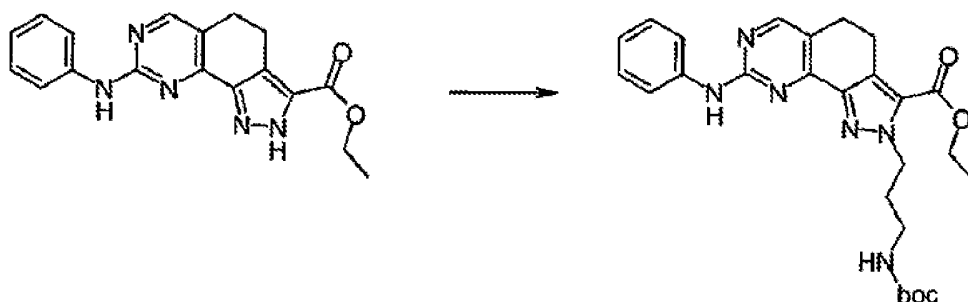
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,31 (t, *J* 7,20 Hz, 3 H) 1,33 (s, 6 H) 2,22 (s, 3 H) 2,40 - 2,50 (m, 4 H) 2,73 (m, 2 H) 3,07 (m, 4 H) 4,35 (q, *J* 7,20 Hz, 2 H) 6,91 (d, *J* = 9,02 Hz, 2 H) 7,70 (d, *J* = 9,02 Hz, 2 H) 8,33 (bs, 1 H) 9,30 (bs, 1 H) 14,13 (bs, 1 H);

8-amino-4,4-dimetil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B00-X00-M03(C00)-D01]

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,32 (m, 9 H) 2,66 (s, 2 H) 4,22-4,42 (m, 2H) 6,36 (d, 2H) 8,19 (d, 1 H) 14,11 (d, 1 H);

8-anilino-4,4-dimetil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B04-X00-M03(C00)-D01].

Passo 6. 8-anilino-2-{3-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil}-4,5-di-hidro-2H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo



Dissolveu-se 500 mg de 8-anilino-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo (1,5 mmol) em 10 mL de dimetilformamida seca e adicionou-se 1,63 mL de 1 M de terc-butóxido de lítio em tetra-hidrofurano na solução arrefecida. Após 30 minutos sob agitação a 0°C uma solução de 432 mg de brometo de terc-butoxicarbonilaminopropilo em 8 mL de tetra-hidrofurano seco foi adicionada gota a gota. Após uma noite à temperatura ambiente a mistura foi vertida numa solução de NaH_2PO_4 e extraída com diclorometano. A fase orgânica foi então seca sobre Na_2SO_4 e o solvente evaporado, dando um óleo que foi tratado de acordo com o passo 7 seguinte, sem qualquer purificação suplementar.

Analogamente os seguintes compostos podem ser preparados:

2-{3-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil}-8-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-4,5-di-hidro-2H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo

2-{3-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil}-8-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]amino}-4,5-di-hidro-2H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo

2-{3-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil}-8-{[3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-4,5-di-hidro-2H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo

8-amino-2-{3-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil}-4,5-di-hidro-2H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo;

8-amino-2-{3-[(terc-butoxicarbonil)amino] propil} -4,4-dimetil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo;

8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-2-{3-[(terc-butoxicarbonil)amino] propil} -4,4-dimetil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo;

8-anilino-2-{3-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil}-4,4-dimetil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo;

Seguindo o método acima, mas utilizando brometo de terc-butoxicarbonilaminoetilo, foram preparados os seguintes compostos:

8-anilino-2-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}-4,5-dihidro-2H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo;

2-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}-8-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-4,5-dihidro-2H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo;

2-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}-8-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]amino}-4,5-dihidro-2H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo

2-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}-8-{[3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-4,5-dihidro-2H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo;

8-amino-2-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}-4,5-dihidro-2H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo

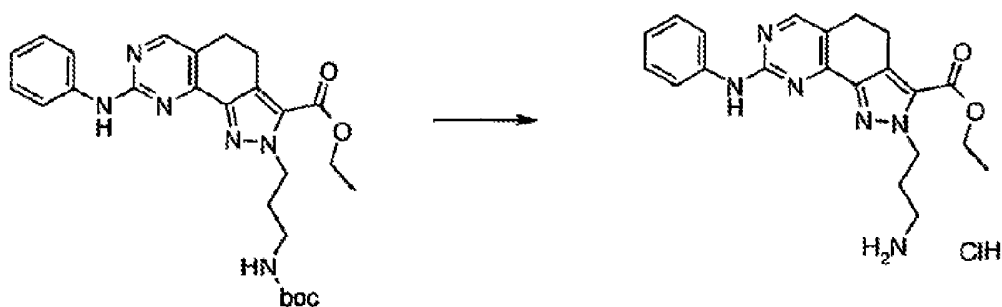
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,31 (s, 9 H) 1,36 (t, 3 H, J 7,2 Hz) 2,74 (m, 2 H) 2,94 (m, 2 H) 3,34 (m, 2 H) 4,33 (q, 2 H, J 7,2 Hz) 4,57 (t, 2 H) 6,50 (m, 2 H) 6,86 (t, 1 H) 8,15 (bs, 1 H);

8-amino-2-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}-4,4-dimetil-4,5-dihidro-2H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo;

8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-2-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}-4,4-dimetil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo;

8-anilino-2-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}-4,4-dimetil-4,5-di-hidro-2H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo.

Passo 7. Cloridrato de 2-(3-aminopropil)-8-anilino-4,5-di-hidro-2H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo
[B04-X00-M04 (C13) -D01]



O produto em bruto de passo 6 anterior foi dissolvido em 20 mL de dioxano e adicionou-se 8 mL de HCL 37%. Após 6 horas sob agitação à temperatura ambiente o solvente foi removido sob vácuo, o resíduo triturado com etanol e o produto recolhido por filtração (80% de rendimento).

Trabalhando de acordo com o método acima, os seguintes compostos foram preparados:

B04-X00-M04 (C12) -D01

B00-X00-M04 (C12) -D01

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,37 (t, 3 H, J 7,2 Hz) 2,85 (m, 2 H) 3,02 (m, 2 H) 3,50 (m, 2 H) 4,37 (q, 2 H, J 7,2 Hz) 4,84 (t, 2 H) 7,47 (m, 1 H) 8,08 (m, 3 H) 8,29 (s, 1 H);

B12-X00-M04 (C12) -D01

B13-X00-M04 (C12) -D01

B10-X00-M04 (C12) -D01

B12-X00-M04 (C13) -D01

B13-X00-M04 (C13) -D01

B10-X00-M04 (C13) -D01

Cloridrato de 8-amino-2-(3-aminopropil)-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo B00-X00-M04 (C13) -D01;

Cloridrato de 8-amino-2-(3-aminopropil)-4,4-dimetil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo B00-X00-M09 (C13) -D01;

Cloridrato de 2-(3-aminopropil)-8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-4,4-dimetil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo B10-X00-M09 (C13) -D01;

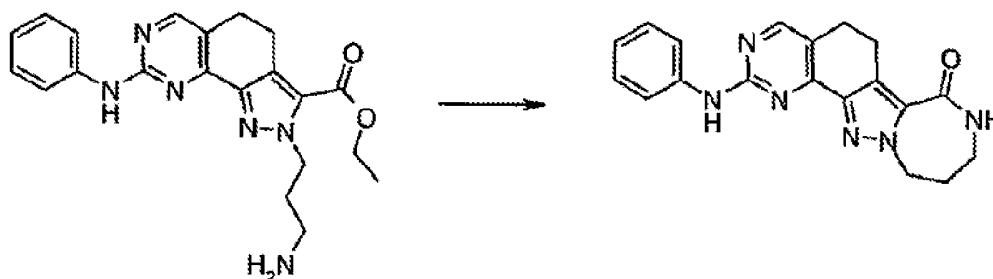
Cloridrato de 8-anilino-2-(3-aminopropil)-4,4-dimetil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo B04-X00-M09 (C13) -D01;

Cloridrato de 8-amino-2-(3-aminoetil)-4,4-dimetil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo B00-X00-M09 (C12) -D01;

Cloridrato de 2-(3-aminoetil)-8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)fenilamino]-4,4-dimetil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo B10-X00-M09 (C12) -D01;

Cloridrato de 8-anilino-2-(3-aminoetil)-4,4-dimetil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo B04-X00-M09 (C12) -D01.

Passo 8. 2-anilino-5,6,8,9,10,11-hexa-hidro-7H-[1,4] diazepino[1',2':1,5]pirazol[4,3-h]quinazolin-7-ona [B04-X00-M06]



Dissolveu-se 185 mg (0,43 mmol) de cloridrato de 2-(3-aminopropil)-8-anilino-4,5-di-hidro-2H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato em 10 mL de metanol e adicionou-se 400 mg de carbonato de césio. Após 3 horas sob agitação à temperatura ambiente o solvente foi removido sob pressão reduzida. Água foi então adicionado ao resíduo e o sólido foi recolhido por filtração e lavado com água e

acetona para dar 100 mg (70% de rendimento) do composto do título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,18 (ddd, *J* 13,02, 6,65, 6,55 Hz, 2 H) 2,88 (m, 4 H) 3,21 (q, *J* 5,89 Hz, 2 H) 4,50 (t, *J* 6,77 Hz, 2 H) 6,93 (t, *J* 7,32 Hz, 1 H) 7,28 (dd, *J* 8,29, 7,56 Hz, 2 H) 7,85 (d, *J* 7,68 Hz, 2 H) 8,27 (t, *J* 5,18 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 9,62 (s, 1 H)

Trabalhando de acordo com este método os seguintes compostos foram preparados:

2-anilino-5,6,9,10-tetra-hidropirazino[1',2':1,5]

pirazol[4,3-h]quinazolin-7(8H)-ona [B04-X00-M05]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,92 (m, 4 H) 3,65 (m, 2 H) 4,41 (m, 2 H) 6,93 (m, 1 H) 7,28 (m, 2 H) 7,85 (m, 2 H) 8,26 (m, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 9,61 (s, 1 H);

2-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-

(trifluorometil)fenil]amino}-5,6,9,10-tetra-

hidropirazino[1',2':1,5]pirazol[4,3-h]quinazolin-7(8H)-ona

[B12-X00-M05]

2-{[3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-5,6,9,10-

tetra-hidropirazino[1',2':1,5]pirazol[4,3-h]quinazolin-

7(8H)-ona [B13-X00-M05]

2-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-5,6,9,10-tetra-

hidropirazino[1',2':1,5]pirazol[4,3-h]quinazolin-7(8H)-ona

[B10-X00-M05]

2-amino-5,6,9,10-tetra-hidropirazino[1',2':1,5]pirazol[4,3-h]quinazolin-7(8H)-ona [B00-X00-M05]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,74 (t, *J* = 7,56 Hz, 2 H) 2,88 - 2,98 (m, 2 H) 3,60 - 3,68 (m, 2 H) 4,29 - 4,42 (m, 2 H) 6,48 (s, 2 H) 8,15 (s, 1 H) 8,21 - 8,32 (m, 1 H);

2-amino-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-[1,4]diazepino[1',2':1,5]pirazol[4,3-h]quinazolin-7-ona
[B00-X00-M06]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,18 (ddd, *J* 13,02, 6,65, 6,55 Hz, 2 H) 2,74 (m, 2 H) 2,92 (m, 2 H) 3,21 (q, *J* 5,89 Hz, 2 H) 4,50 (t, *J* 6,77 Hz, 2 H) 6,48 (m, 2 H) 8,17 (s, 1 H) 8,23 (m, 1 H);

2-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]amino}5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-[1,4]diazepino[1',2':1,5]pirazol[4,3-h]quinazolin-7-ona
[B12-X00-M06]

2-{[3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-[1,4]diazepino[1',2':1,5]pirazol[4,3-h]quinazolin-7-ona
[B13-X00-M06]

2-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-[1,4]diazepino[1',2':1,5]pirazol[4,3-h]quinazolin-7-ona [B10-X00-M06]

2-amino-6,6-dimetil-5,9,10-trihidropirazino[1',2':1,5]pirazol[4,3-h]quinazolin-7(8H)-ona [B00-X00-M07];

2-anilino-6,6-dimetil-5,9,10-trihidropirazino[1',2':1,5]pirazol[4,3-h]quinazolin-7(8H)-ona [B04-X00-M07];

2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-6,6-dimetil-5,9,10-tri-hidropirazino[1',2':1,5]pirazol[4,3-h]quinazolin-7(8H)-ona [B10-X00-M07]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,33 (s, 6 H) 2,23 (s, 3 H) 2,47 (m, 4 H) 2,92 (m, 2 H) 3,07 (m, 4 H) 3,65 (m, 2 H) 4,41 (m, 2 H) 6,91 (d, *J* = 9,02 Hz, 2 H) 7,53 (d, *J* = 9,02 Hz, 2 H) 8,23 (m, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 9,12 (s, 1 H);

2-amino-6,6-dimetil-5,8,9,10,11-penta-hidro-7H-[1,4]diazepino[1',2':1,5]pirazol[4,3-h]quinazolin-7-ona [B00-X00-M08];

2-anilino-6,6-dimetil-5,8,9,10,11-penta-hidro-7H-[1,4]diazepino[1',2':1,5]pirazol[4,3-h]quinazolin-7-ona [B04-X00-M08];

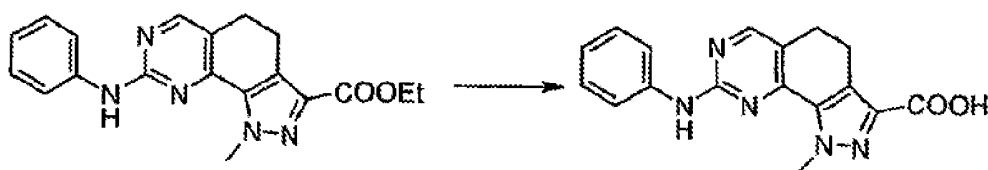
2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-6,6-dimetil-5,8,9,10,11-penta-hidro-7H-[1,4]diazepino[1',2':1,5]pirazol[4,3-h]quinazolin-7-ona [B10-X00-M08]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,33 (s, 6 H) 2,18 (ddd, *J* 13,02, 6,65, 6,55 Hz, 2 H) 2,23 (s, 3 H) 2,47 (m, 4 H) 2,92

(m, 2 H) 3,07 (m, 4 H) 3,21 (q, J 5,89 Hz, 2 H) 4,50 (t, J 6,77 Hz, 2 H) 6,91 (d, J = 9,02 Hz, 2 H) 7,53 (d, J = 9,02 Hz, 2 H) 8,27 (m, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 9,12 (s, 1 H).

Exemplo 50

Ácido **8-anilino-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico** [B04-X00-M00 (C01) -D02]



Dissolveu-se 0,63 g (1,80 mmol) de 8-anilino-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo em 100 mL de uma mistura de tetra-hidrofurano/metanol/água 8/1/1 e adicionou-se 0,19 g (4,53 mmoles) de hidrato de hidróxido de lítio. A solução foi agitada a 60°C durante 1,5 horas. A mistura foi então arrefecida à temperatura ambiente e 1 N de HCl adicionado até pH neutro. Adicionou-se água e o precipitado resultante foi recolhido por filtração (87% de rendimento).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,85 (t, J 7,74 Hz, 2 H) 2,99 (m, 2 H) 4,36 (s, 3 H) 6,98 (tt, J 7,35, 1,07 Hz, 1 H) 7,31 (dd, J 8,47, 7,50 Hz, 2 H) 7,72 (dd, J 8,60, 0,91 Hz, 2 H) 8,42 (s, 1 H) 9,52 (s, 1 H) 12,68 (s, 1 H)

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

B00-X00-M00 (C01) -D02

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,48 e 3,64 (2t, J 7,25 Hz, 4 H) 3,84 (s, 3 H) 8,04 (bs, 2 H) 8,46 (bs, 1 H);

B09-X00-M00 (C03) -D02

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 Hz) 6,49 (m, 1 H) 7,07 (m, 2 H) 7,94 (bs, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 9,35 (bs, 1 H);

B09-X00-M04 (C03) -D02

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,80 (s, 9 H) 1,62 (m, 2 H) 2,26 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 3,13 (m, 4 H) 4,86 (m, 2 H) 6,58 (m, 1 H) 7,13 (m, 1 H) 7,20 (m, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 9,20 (bs, 1 H);

B10-X00-M00 (C01) -D02

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,89 (s, 3 H) 2,74 (m, 2 H) 2,95 (m, 2 H) 4,30 (s, 3 H) 6,93 (m, 2 H) 7,52 (m, 2 H) 8,33 (s, 1 H) 9,28 (bs, 1 H);

B103-X00-M00 (C01) -D02

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,09 (m, 4 H) 2,83 (m, 5 H) 2,97 (t, 2 H) 4,33 (s, 3 H) 7,02 (m, 2 H) 7,61 (m, 2 H) 8,38 (s, 1 H) 9,39 (s, 1 H);

B09-X00-M00 (C01) -D02

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,81 (m, 5 H) 2,93 (t, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 3,71 (m, 4 H) 4,32 (s, 3 H) 6,64 (m, 1 H) 7,17 (m, 1 H) 7,29 (m, 2 H) 8,38 (s, 1 H) 9,42 (s, 1 H) 10,33 (s, 1 H);

B04-X04-M00 (C01) -D02

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,89 (t, 2 H) 2,97 (t, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 7,51 (m, 3 H) 7,67 (m, 2 H) 8,56 (s, 1 H) 12,81 (bs, 1 H);

B05-X06-M00 (C01) -D02

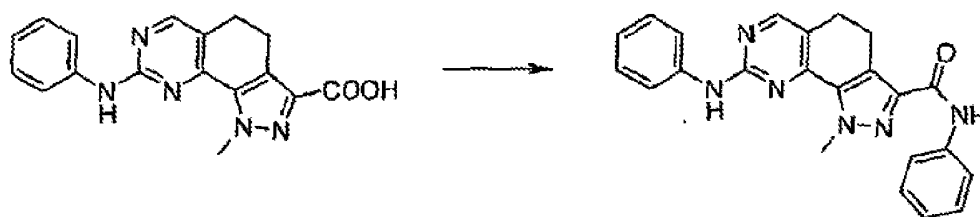
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,92 (t, 2 H) 2,97 (t, 2 H) 4,23 (s, 2 H) 4,26 (s, 3 H) 7,23 (m, 1 H) 7,32 (m, 2 H) 7,36 (m, 2 H) 8,65 (s, 1 H) 12,82 (bs, 1 H);

B10-X00-M04 (C15) -D02

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,60 (m, 5 H) 2,89 (m, 2 H) 3,04 (m, 4 H) 3,33 (m, 4 H) 6,31 (s, 2 H) 6,78 (d, 2 H) 7,39 (m, 3 H) 7,47 (m, 2 H) 7,63 (m, 2 H) 7,67 (s, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 9,33 (s, 1 H) 13,55 (s, 1 H).

Exemplo 51

8-anilino-1-metil-N-fenil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B04-X00-M00 (C01) -D20]



Dissolveu-se 45 mg (0,14 mmol) de ácido 8-anilino-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico em 7 mL de dimetilformamida e adicionou-se 145,6 mg (0,28 mmol) de hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidíniofosfônio (PyBOP); 0,12 mL (0,70 mmol) de N,N-di-isopropil-N-etil amina e 0,08 mL (0,70 mmol) de

anilina foram então adicionados. Após 6 horas o solvente foi removido, o resíduo foi redissolvido com diclorometano e lavado com água. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e evaporada até à secura. O produto foi cristalizado de metanol (60% de rendimento).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 2,88 (m, 2 H) 3,07 (m, 2 H) 4,43 (s, 3 H,) 6,97 - 7,85 (6 m, 10 H) 8,45 (s, 1 H) 9,55 (s, 1 H) 10,09 (s, 1 H).

Trabalhando de forma análoga, os seguintes compostos foram preparados:

Tabela XIII

B04-X00-M00(C01)-D04	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,72 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 2,79 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,97 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 4,31 (s, 3 H) 6,94 (t, J=7,38 Hz, 1 H) 7,21 - 7,32 (m, 2 H) 7,68 (d, J=7,56 Hz, 2 H) 8,06 (q, J=4,35 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 9,48 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C01)-D08	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,89 (m, 4 H) 2,83 (m, 2 H) 2,94 (m, 2 H) 3,49 (t, J 6,77 Hz, 2 H) 3,83 (t, J 6,58 Hz, 2 H) 4,34 (s, 3 H) 6,97 (t, J 7,32 Hz, 1 H) 7,31 (dd, J 8,29, 7,56 Hz, 2 H) 7,73 (d, J 7,44 Hz, 2 H) 8,42 (s, 1 H) 9,51 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C01)-D09	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,65 (m, 2 H) 3,01 (m, 2 H) 4,36 (s, 3 H) 4,43 (d, J 6,34 Hz, 2 H) 6,97 (t, J 7,32 Hz, 1 H) 7,31 (m, 7 H) 7,72 (d, J 7,5 Hz, 2 H) 8,42 (s, 1 H) 8,71 (t, J 6,4 Hz, 1 H) 9,52 (s, 1 H)

B04-X00-M00(C01)-D10	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,65-3,5 (m, 15 H) 4,35 (s, 3 H) 6,98 (t, J 7,4 Hz, 1 H) 7,32 (dd, J8,29, 7,56 Hz, 2 H) 7,73 (d, J 7,5 Hz, 2 H) 8,44 (s, 1 H) 9,55 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C01)-D11	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,88 (d, J 6,71 Hz, 6 H) 1,86 (m, 1 H) 2,83 (dd, J 8,05, 7,19 Hz, 2 H) 3,00 (t, J 7,74 Hz, 2 H) 3,07 (t, J 6,58 Hz, 2 H) 4,36 (s, 3 H) 6,97 (tt, J 7,32, 1,10 Hz, 1 H) 7,31 (dd, J8,47, 7,50 Hz, 2 H) 7,72 (dd, J8,54, 0,98 Hz, 2 H) 8,09 (t, J 6,16 Hz, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 9,52 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C01)-D12	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,83 (m, 2 H) 3,01 (m, 2 H) 3,28 (s, 3 H) 3,43 (m, 4 H) 4,36 (s, 3 H) 6,98 (m, 1 H) 7,31 (dd, J 8,41, 7,44 Hz, 2 H) 7,72 (dd, J 8,66, 0,98 Hz, 2 H) 7,99 (t, J 5,49 Hz, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 9,52 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C01)-D13	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,16 (m, 6 H) 1,83 (m, 2 H) 2,83 (m, 2 H) 3,01 (m, 2 H) 2,9-3,5 (m, 8 H) 4,36 (s, 3 H) 6,97 (m, 1 H) 7,31 (m, 2 H) 7,72 (dd, J 8,54, 0,98 Hz, 2 H) 8,09 (t, J 6,16 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 9,53 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C01)-D14	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,54 (m, 4 H) 1,70 (m, 2 H) 1,85 (m, 2 H) 2,83 (m, 2 H) 3,0 (m, 2 H) 4,21 (m, 1 H) 4,35 (s, 3 H) 6,97 (t, J 7,32 Hz, 1 H) 7,31 (dd, J 8,29, 7,56 Hz, 2 H) 7,73 (d, J 7,44 Hz, 2 H) 8,42 (s, 1 H) 9,51 (s, 1 H)
B04-X00-	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,65 (s, 3 H)

M00(C01) - D15	2,83 (m, 2 H) 3,01 (m, 2 H) 3,06 (m, 8 H) 4,42 (s, 3 H) 6,75 (m, 1 H) 6,99 (t, J 7,32 Hz, 1 H) 7,20 (t, J8,05 Hz, 1 H) 7,32 (m, 3 H) 7,55 (bs, 1 H) 7,72 (dd, J8,66,0,98 Hz, 2 H) 8,45(s, 1 H) 9,55 (s, 1 H) 9,91 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C01) - D16	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,84 (m, 2 H) 3,01 (m, 2 H) 4,35 (s, 3 H) 4,43 (d, J 6,10 Hz, 2 H) 6,25 (dd, J3,17, 0,85 Hz, 1 H) 6,40 (dd, J3,17, 1,83 Hz, 1 H) 6,97 (m, 1 H) 7,31 (dd, J8,54, 7,44 Hz, 2 H) 7,57 (dd, J1,83, 0,85 Hz, 1 H) 7,72 (dd, J8,60, 1,04 Hz, 2 H) 8,42 (s, 1 H) 8,54 (t, J 6,04 Hz, 1 H) 9,52 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C01) - D17	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,7 (m, 2 H) 2,83 (m, 2 H) 3,01 (m, 2 H) 3,2-3,7 (m, 12 H) 4,35 (s, 3 H) 6,98 (m, 1 H) 7,32 (dd, J 8,54, 7,44 Hz, 2 H) 7,72 (dd, J 8,54, 0,98 Hz, 2 H) 8,38 (m, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 9,52 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C21) - D04]	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,94 (d, J=10,73 Hz, 2 H) 2,11 -2,31 (m, 4 H) 2,70 (t, J=7,93 Hz, 2 H) 2,76 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 2,86 - 3,02 (m, J=7,56, 7,56 Hz, 4 H) 3,55 (s, 2 H) 5,50 - 5,62 (m, 1 H) 6,51 (s, 2 H) 7,19 - 7,39 (m, 5 H) 7,93 - 8,04 (m, 1 H) 8,17 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C01) - D18	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,79 (m, 2 H) 3,03 (m, 2 H) 4,40 (s, 3 H) 6,61 (bs, 2 H) 7,18 (m, 1 H) 7,87 (m, 1 H) 8,18 (m, 1 H) 8,22 (m, 1 H) 8,37 (m, 1 H) 9,46 (s, 1 H),
B04-X00-M00(C01) - D27	

B04-X00-M04 (C01) - D27	
B04-X00-M00 (C21) - D09	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,93 (d, J=9,76 Hz, 2 H) 2,00 - 2,10 (m, 2 H) 2,13 - 2,28 (m, 2 H) 2,81 (t, J=7,44 Hz, 2 H) 2,88 (d, J=11,22 Hz, 2 H) 3,00 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 3,51 (s, 2 H) 4,42 - 4,50 (m, J=6,46 Hz, 2 H) 5,49 - 5,62 (m, 1 H) 6,99 - 7,40 (m, 13 H) 7,61 (d, J=8,66 Hz), 2 H) 8,42 (s, 1 H) 8,68 (t, J=6,16 Hz, 1 H) 9,44 (s, 1 H)
B04-X00-M00 (C01) - D19	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,85 (m, 4 H) 3,01 (m, 2 H) 3,49 (m, 2 H) 4,35 (s, 3 H) 6,97 (m, 1 H) 7,31 (m, 7 H) 7,72 (dd, J 8,60, 1,04 Hz, 2 H) 8,18 (m, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 9,52 (s, 1 H)
B10-X00-M00 (C01) - D04	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,75 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 2,81 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,85 (d, J=4,39 Hz, 3 H) 2,94 - 3,07 (m, 4 H) 3,11 - 3,25 (m, 2 H) 3,51 (d, J=11,83 Hz, 2 H) 3,73 (d, J=13,66 Hz, 2 H) 4,33 (s, 3 H) 6,99 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,60 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 8,08 (q, J=4,67 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 9,40 (s, 1 H) 10,36 (s, 1 H)
B10-X00-M00 (C01) - D09	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,29 (s, 3 H) 2,55 (m, 4 H) 2,80 (m, 2 H) 2,99 (m, 2 H) 3,10 (m, 2 H) 4,34 (s, 3 H) 4,44 (d, J 6,34 Hz, 2 H) 6,92 (d, J 9,02 Hz, 2 H) 7,25 (m, 1 H) 7,32 (m, 4 H) 7,72 (d, J 7,5 Hz, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,69 (t, J 6,4 Hz, 1 H) 9,26 (s, 1 H)
B10-X00-	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,27 (s, 3 H),

M00(C01) - D21	2,80 (t, 2 H), 2,99 (t, 2 H), 3,09 (bs, 4 H), 3,34 (m, 4 H), 4,34 (s, 3 H), 4,40 (d, 2 H), 6,93 (d, 2 H), 7,15 (t, 2 H), 7,37, (t, 2 H), 7,53 (d, 2 H), 8,35 (s, 1 H), 8,74 (t, 1 H), 9,26 (s, 1 H),
B10-X00- M00(C01) - D22	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,27 (s, 3 H), 2,80 (t, 2 H), 2,99 (t, 2 H), 3,09 (bs, 4 H), 3,34 (m, 4 H), 3,74, (s, 3 H), 4,33 (d+s, 5 H), 6,90 (t, 4 H), 7,25 (d, 2 H), 7,53 (d, 2 H), 8,35 (s, 1 H), 8,60 (t, 1 H), 9,26 (s, 1 H),
B10-X00- M00(C01) - D23	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,27 (s, 3 H), 2,52 (m, 4 H), 2,80 (t, 2 H), 2,99 (t, 2 H), 3,09 (bs, 4 H), 4,35 (s, 3 H), 4,50 (d, 2 H), 6,93 (d, 2 H), 7,55 (m, 4 H), 7,69 (d, 2 H), 8,35 (s, 1 H), 8,87 (t, 1 H), 9,26 (s, 1 H).
B10-X00- M00(C01) - D24	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,50 (d, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 2,47 (m, 4 H), 2,78 (t, 2 H), 2,96 (t, 2 H), 3,08 (m, 4 H), 4,35 (s, 3 H), 5,15 (m, 1 H), 6,91 (d, 2 H), 7,24 (m, 1 H), 7,33 (t, 2 H), 7,42 (m, 2 H), 7,53 (d, 2 H), 8,34 (s, 1 H), 8,43 (d, 1 H), 9,25 (s, 1 H).
B10-X00- M00(C19) - D04	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,23 (s, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 2,48 (m, 4 H) 3,12 (m, 4 H) 5,44 (m, 1 H) 6,95 (m, 2 H) 7,38 (m, 2 H) 7,94 (s, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 9,12 (s, 1 H).
B10-X00- M00(C01) - D40	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 2,80 (t, 2 H) 2,99 (t, 3 H) 3,09 (m, 4 H) 4,35 (s, 3 H) 4,43 (d, 2 H) 6,93 (d, 2 H) 7,07 (m, 1 H) 7,14 (m, 1 H) 7,18 (m, 1 H) 7,37 (m, 1 H) 7,53 (d, 2 H) 8,35 (m, 1 H) 8,79 (t, 1 H) 9,26

	(s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D16	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,95 (m, 15 H) 4,33 (s, 3 H) 4,43 (d, J=5,97 Hz, 2 H) 6,25 (dd, J=3,17, 0,85 Hz, 1 H) 6,40 (dd, J=3,23, 1,89 Hz, 1 H) 6,94 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 7,56 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 7,57 (dd, J=1,83, 0,85 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,52 (t, J=6,16Hz, 1 H) 9,29 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D76	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 2,52 (m, 12 H) 2,80 (t, 2 H) 2,99 (t, 2 H) 3,08 (m, 4 H) 3,59 (m, 4 H) 4,33 (s, 3 H) 6,92 (d, 2 H) 7,52 (d, 2 H) 7,99 (t, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 9,25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D47	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,36 (s, 3 H) 2,64 (m, 4 H) 2,78 (t, 2 H) 2,96 (t, 2 H) 3,13 (m, 4 H) 4,35 (s, 3 H) 5,15 (m, 1 H) 6,94 (d, 2 H) 7,24 (m, 1 H) 7,33 (m, 2 H) 7,41 (m, 2 H) 7,54 (d, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 8,42 (d, 1 H) 9,27 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D61	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,49 (d, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,78 (t, 2 H) 2,96 (t, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 4,35 (s, 3 H) 5,15 (m, 1 H) 6,93 (d, 2 H) 7,24 (m, 1 H) 7,33 (m, 2 H) 7,41 (m, 2 H) 7,52 (d, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 8,42 (d, 1 H) 9,25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D50	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,25 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,80 (t, 2 H) 2,99 (t, 2 H) 3,08 (m, 4 H) 3,60 (s, 3 H) 4,32 (s, 3 H) 4,39 (d, 2 H) 5,89 (m, 1 H) 5,97 (m, 1 H) 6,64 (m, 1 H) 6,92 (d, 2 H) 7,52 (d, 2 H) 8,26 (t, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 9,25 (s, 1 H)

B10-X00-M00(C01)-D44	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 2,49 (m, 4 H) 2,82 (t, 2 H) 3,01 (t, 2 H) 3,10 (m, 4 H) 4,38 (s, 3 H) 4,46 (d, 2 H) 6,94 (d, 2 H) 7,33 (d, 2 H) 7,55 (d, 2 H) 8,37 (s, 1 H) 8,52 (d, 2 H) 8,88 (t, 1 H) 9,29 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D45	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 2,80 (t, 2 H) 2,99 (t, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 4,34 (s, 3 H) 4,44 (d, 2 H) 6,93 (d, 2 H) 7,38 (m, 1 H) 7,53 (d, 2 H) 7,72 (m, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,46 (m, 1 H) 8,55 (m, 1 H) 8,83 (t, 1 H) 9,26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D34	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,28 (m, 3 H) 2,53 (m, 4 H) 2,78 (m, 2 H) 2,94 (m, 2 H) 3,10 (m, 4 H) 3,74 (m, 2 H) 4,37 (m, 3 H) 5,00 (t, 1 H) 5,03 (m, 1 H) 6,92 (m, 2 H) 7,25 (m, 1 H) 7,33 (m, 2 H) 7,39 (m, 2 H) 7,54 (m, 2 H) 8,27 (d, 1 H) 8,34 (m, 1 H) 9,26 (m, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D60	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,78 (t, J=7,74 Hz, 2 H) 2,95 (t, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 3,74 (m, 2 H) 4,37 (s, 3 H) 5,01 (m, 2 H) 6,92 (d, 2 H) 7,30 (m, 5 H) 7,53 (d, 2 H) 8,27 (d, J=8,29 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 9,26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D42	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,80 (t, 2 H) 2,99 (s, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 4,34 (s, 3 H) 4,39 (d, 2 H) 6,93 (d, 2 H) 7,18 (m, 1 H) 7,37 (m, 2 H) 7,53 (d, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,81 (t, 1 H) 9,26 (m, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,89 (t, J=7,32 Hz, 3 H) 1,87 (m, 2 H) 2,27 (s, 3 H) 2,52 (m, 4

D41	¹ H) 2,77 (m, 2 H) 2,95 (m, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 4,35 (s, 3 H) 4,88 (td, J=8,75, 6,40 Hz, 1 H) 6,91 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,23 (m, 1 H) 7,33 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 7,42 (m, 2 H) 7,54 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 8,41 (d, J=8,78 Hz, 2 H) 9,25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D54	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,24 (s, 3 H) 2,52 (m, 10 H) 2,78 (t, 2 H) 2,95 (m, 4 H) 3,08 (m, 4 H) 3,59 (m, 4 H) 4,37 (s, 3 H) 5,16 (m, 1 H) 6,92 (d, 2 H) 7,24 (m, 1 H) 7,33 (m, 2 H) 7,42 (m, 2 H) 7,53 (d, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 8,40 (d, 1 H) 9,25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D67	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,20 (s, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 2,51 (m, 4 H) 2,80 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,99 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 3,08 (m, 4 H) 3,66 (s, 3 H) 4,30 (d, J=5,97 Hz, 2 H) 4,32 (s, 3 H) 5,94 (s, 1 H) 6,91 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,54 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 8,23 (t, J=5,97 Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 9,25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D49	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,25 (s, 3 H) 2,51 (m, 4 H) 2,80 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 3,00 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 3,08 (m, 4 H) 4,33 (s, 3 H) 4,58 (d, J=6,22 Hz, 2 H) 6,91 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 6,96 (dd, J=5,06, 3,48 Hz, 1 H) 7,01 (dd, J=3,41, 1,10 Hz, 1 H) 7,37 (dd, J=5,06, 1,28 Hz, 1 H) 7,53 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,74 (t, J=6,22 Hz, 1 H) 9,25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D68	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,89 (t, J=7,26 Hz, 3 H) 1,86 (m, 2 H) 2,25 (s, 3 H) 2,49 (m, 4 H) 2,78 (m, 2 H) 2,95 (m, 2 H) 3,08 (m, 4 H)

	4,35 (s, 3 H) 4,88 (m, 1 H) 6,91 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,23 (m, 1 H) 7,33 (m, 2 H) 7,42 (m, 2 H) 7,53 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 8,41 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 9,25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D64	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,83 (m, 4 H) 2,90 (m, 3 H) 3,09 (m, 4 H) 3,18 (s, 3 H) 4,30 (d, J=17,68 Hz, 6 H) 4,69 (s, 2 H) 4,97 (s, 2 H) 6,91 (m, J=9,02 Hz, 2 H) 7,29 (m, 5 H) 7,52 (m, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 9,27 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D53	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,50 (d, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,78 (t, 2 H) 2,95 (t, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 4,37 (s, 3 H) 5,13 (m, 1 H) 6,93 (d, 2 H) 7,41 (d, 2 H) 7,53 (d, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,51 (m, 2 H) 8,66 (d, 1 H) 9,26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D52	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,72 (s, 6 H) 2,26 (s, 3 H) 2,50 (m, 4 H) 2,79 (t, 2 H) 2,92 (t, 2 H) 3,10 (m, 4 H) 4,38 (s, 3 H) 6,94 (d, 2 H) 7,22 (m, 1 H) 7,34 (m, 2 H) 7,43 (m, 2 H) 7,54 (d, 2 H) 7,81 (s, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 9,28 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D57	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,81 (t, 2 H) 3,01 (t, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 4,33 (s, 3 H) 4,92 (d, 2 H) 6,92 (d, 2 H) 7,57 (m, 6 H) 7,85 (m, 1 H) 7,96 (m, 1 H) 8,24 (m, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,69 (t, 1 H) 9,26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,80 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,99 (t, J=7,62

D59	Hz, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 4,32 (d, J=5,85 Hz, 2 H) 4,33 (s, 3 H) 5,98 (s, 2 H) 6,80 (dd, J=7,93, 1,59 Hz, 1 H) 6,86 (d, J=7,80 Hz, 1 H) 6,91 (d, J=2,56 Hz, 1 H) 6,91 (d, J=8,05 Hz, 2 H) 7,54 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,63 (t, J=6,40 Hz, 1 H) 9,26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D37	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,49 (d, J=7,07 Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,51 (m, 4 H) 2,78 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,95 (t, J=7,74 Hz, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 4,35 (s, 3 H) 5,15 (m, 1 H) 6,91 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,15 (t, J=8,96 Hz, 2 H) 7,46 (dd, J=8,54, 5,61 Hz, 2 H) 7,53 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 8,49 (d, J=8,41 Hz, 1 H) 9,25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D74	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,92 (m, 2 H) 1,18 (m, 4 H) 1,67 (m, 5 H) 2,27 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,79 (t, 2 H) 2,98 (t, 2 H) 3,08 (m, 6 H) 4,33 (s, 3 H) 6,92 (d, 2 H) 7,53 (d, 2 H) 8,05 (t, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 9,25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D39	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,68 (m, 4 H) 2,24 (s, 3 H) 2,52 (m, 8 H) 2,78 (t, 2 H) 2,95 (t, 2 H) 3,08 (m, 4 H) 4,36 (s, 3 H) 5,11 (m, 1 H) 6,92 (d, 2 H) 7,33 (m, 3 H) 7,41 (m, 2 H) 7,52 (d, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 9,25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D51	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,79 (t, J=7,80 Hz, 2 H) 2,95 (m, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 4,37 (s, 3 H) 5,53 (d, J=7,80 Hz, 1 H) 6,92 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,31 (m, 1 H) 7,38 (m, 2 H) 7,38 (m, 1 H) 7,47 (m, 2 H) 7,54 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,86 (s, 1 H) 8,12 (d, J=7,80

	Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 9,27 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D38	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 2,53 (m, 10 H) 2,80 (t, 2 H) 2,95 (m, 4 H) 3,10 (m, 4 H) 3,58 (m, 4 H) 4,39 (s, 3 H) 5,18 (m, 1 H) 6,94 (d, 2 H) 7,26 (m, 1 H) 7,35 (m, 2 H) 7,44 (m, 2 H) 7,55 (d, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 8,42 (d, 1 H) 9,28 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D62	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,80 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,98 (t, J=7,56 Hz, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 4,35 (s, 3 H) 6,36 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 6,91 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,28 (m, 2 H) 7,36 (t, J=7,50 Hz, 4 H) 7,41 (m, 4 H) 7,54 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,70 (d, J=8,90 Hz, 1 H) 9,26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D75	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,33 (m, 11 H) 1,12 (d, J=6,83 Hz, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 2,51 (m, 4 H) 2,80 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 2,95 (m, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 3,82 (m, 1 H) 4,33 (s, 3 H) 6,91 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 7,54 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 7,65 (d, J=9,27 Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 9,25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D46	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 2,50 (m, 4 H) 2,78 (t, J=7,80 Hz, 2 H) 2,96 (m, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 3,30 (s, 3 H) 3,60 (dd, J=9,94, 5,18 Hz, 1 H) 3,78 (dd, J=10,00, 7,93 Hz, 1 H) 4,37 (s, 3 H) 5,23 (m, 1 H) 6,92 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,30 (m, 3 H) 7,43 (m, 2 H) 7,54 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 8,41 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 9,26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,68 (m, 6 H) 2,04 (m, 4 H) 2,25 (s, 3 H) 2,49 (m, 4 H) 2,78

D56	(t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,91 (t, J=7,80 Hz, 2 H) 3,08 (m, 4 H) 4,37 (s, 3 H) 6,91 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,28 (m, 5 H) 7,42 (s, 1 H) 7,54 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 9,26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D69	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,86 (m, 4 H) 2,25 (s, 3 H) 2,49 (m, 4 H) 2,77 (m, 2 H) 2,83 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 3,03 (m, 2 H) 3,08 (m, 4 H) 4,31 (s, 3 H) 5,20 (m, 1 H) 6,91 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,16 (m, 4 H) 7,53 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 8,14 (d, J=9,02 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 9,25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D63	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,25 (s, 3 H) 2,49 (m, 4 H) 2,80 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,99 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 3,08 (m, 4 H) 3,15 (t, J=8,66 Hz, 2 H) 4,33 (m, 2 H) 4,33 (s, 3 H) 4,50 (t, J=8,72 Hz, 2 H) 6,69 (d, J=8,17 Hz, 1 H) 6,91 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,05 (dd, J=8,11, 1,89 Hz, 1 H) 7,20 (d, J=1,22 Hz, 1 H) 7,53 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,56 (t, J=6,34 Hz, 1 H) 9,25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D65	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,60 (m, 4 H) 2,25 (s, 3 H) 2,48 (m, 4 H) 2,93 (m, 4 H) 3,08 (m, 4 H) 4,32 (s, 3 H) 5,52 (q, J=8,17 Hz, 1 H) 6,91 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 7,24 (m, 4 H) 7,54 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 8,27 (d, J=8,66 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 9,25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D43	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,28 (m, 4 H) 2,26 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,79 (t, 2 H) 2,96 (t, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 4,35 (s, 3 H) 6,93 (d, 2 H) 7,16 (m, 1 H) 7,25 (m, J=10,00 Hz, 4 H) 7,53 (d, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,86 (s, 1 H) 9,26 (s, 1 H)
B10-X00-	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,67 (s, 6 H)

M00(C01) - D66	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,24 (s, 3 H) 2,50 (m, 4 H) 2,76 (t, 2 H) 2,88 (t, 2 H) 3,08 (m, 4 H) 4,37 (s, 3 H) 6,93 (d, 2 H) 7,37 (m, 2 H) 7,52 (d, 2 H) 8,04 (s, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,48 (m, 2 H) 9,26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01) - D55	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,25 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,80 (t, 2 H) 2,99 (t, 2 H) 3,08 (m, 4 H) 4,35 (s, 3 H) 4,48 (d, 2 H) 6,93 (d, 2 H) 7,18 (m, 2 H) 7,31 (m, 2 H) 7,53 (d, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,68 (t, 1 H) 9,26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01) - D35	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,24 (s, 3 H) 2,51 (m, 4 H) 2,80 (t, 2 H) 2,99 (t, 2 H) 3,08 (m, 4 H) 3,75 (s, 3 H) 4,34 (s, 3 H) 4,39 (d, 2 H) 6,83 (m, 1 H) 6,90 (m, 4 H) 7,24 (t, 1 H) 7,53 (d, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,67 (t, 1 H) 9,25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01) - D48	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,24 (s, 3 H) 2,47 (m, 4 H) 2,80 (t, 2 H) 2,99 (t, 2 H) 3,08 (m, 4 H) 3,85 (s, 3 H) 4,35 (s, 3 H) 4,41 (d, 2 H) 6,92 (m, 3 H) 7,01 (m, 1 H) 7,17 (m, 1 H) 7,24 (m, 1 H) 7,53 (d, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,38 (t, 1 H) 9,26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01) - D77	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,12 (t, J=7,56 Hz, 6 H) 2,29 (s, 3 H) 2,55 (m, 4 H) 2,56 (q, J=7,68 Hz, 4 H) 2,83 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 3,00 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 3,11 (m, 4 H) 4,40 (s, 3 H) 6,93 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,14 (d, J=7,68 Hz, 2 H) 7,22 (dd, J=8,29, 6,83 Hz, 1 H) 7,56 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 8,37 (s, 1 H) 9,28 (s, 1 H) 9,57 (s, 1 H)
B10-X00-	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 2,51

M00(C01) - D58	(m, 4 H) 2,80 (t, J=7,74 Hz, 2 H) 2,99 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 3,08 (m, 4 H) 3,73 (s, 6 H) 4,34 (s, 3 H) 4,36 (d, J=6,71 Hz, 2 H) 6,38 (t, J=2,32 Hz, 1 H) 6,50 (d, J=2,19 Hz, 2 H) 6,91 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,54 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,64 (t, J=6,28 Hz, 1 H) 9,26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01) - D20	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,84 (t, J=7,74 Hz, 2 H) 3,05 (t, J=7,74 Hz, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 4,41 (s, 3 H) 6,92 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,10 (tt, J=7,39,1,14 Hz, 1 H) 7,34 (dd, J=8,29, 7,56 Hz, 2 H) 7,55 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 7,83 (dd, J=8,66, 1,10 Hz, 2 H) 8,38 (s, 1 H) 9,28 (s, 1 H) 10,07 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01) - D36	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,49 (m, 6 H) 2,27 (s, 3 H) 2,52 (m, 10 H) 2,78 (t, 2 H) 2,95 (t, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 4,37 (s, 3 H) 5,12 (m, 1 H) 6,93 (d, 2 H) 7,24 (m, 1 H) 7,33 (m, 2 H) 7,39 (m, 2 H) 7,53 (d, 2 H) 8,34 (m, 2 H) 9,26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01) - D70	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 2,79 (t, 2 H) 2,97 (t, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 3,35 (m, 4 H) 3,65 (dd, 1 H) 3,90 (dd, 1 H) 4,37 (s, 3 H) 5,25 (m, 1 H) 6,92 (d, J=8,78 Hz, 2 H) 7,29 (m, 1 H) 7,37 (m, 2 H) 7,47 (m, 2 H) 7,53 (d, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,82 (d, 1 H) 9,26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01) - D73	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 2,81 (m, 4 H) 3,11 (m, 6 H) 3,34 (m, 4 H) 4,33 (s, 3 H) 4,52 (m, 1 H) 5,38 (m, 1 H) 5,44 (d, 1 H) 6,92 (d, 2 H) 7,22 (m, 3 H) 7,53 (d, 2 H) 7,70 (m, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 9,27 (s, 1 H)

B10-X00-M00(C01)-D165	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,04 (s, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,74 (t, 2 H) 2,87 (t, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 3,35 (m, 8 H) 4,34 (s, 3 H) 6,92 (d, 2 H) 7,31 (m, 1 H) 7,43 (m, 4 H) 7,52 (d, 2 H) 8,32 (s, 1 H) 9,10 (s, 1 H) 9,25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D144	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,81 (s, 3 H) 2,24 (m, 7 H) 2,47 (m, 4 H) 2,78 (m, 6 H) 3,08 (m, 4 H) 3,46 (m, 2 H) 3,55 (m, 2 H) 4,37 (s, 3 H) 6,93 (d, 2 H) 7,21 (m, 1 H) 7,35 (m, 4 H) 7,54 (d, 2 H) 8,35 (m, 2 H) 9,27 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D164	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,78 (t, 2 H) 2,96 (t, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 3,55 (m, 8 H) 4,34 (s, 3 H) 6,00 (d, 1 H) 6,92 (d, 2 H) 7,34 (m, 1 H) 7,43 (m, 4 H) 7,52 (d, 2 H) 8,24 (d, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 9,26 (s, 1 H)
B109-X00-M00(C01)-D09	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 2,53 (m, 4 H) 2,83 (m, 2 H) 3,00 (m, 6 H) 4,36 (s, 3 H) 4,44 (d, J=6,34 Hz, 2 H) 7,01 (dd, J=9,94, 8,96 Hz, 1 H) 7,27 (m, 5H) 7,37 (dd, J=8,29, 2,19 Hz, 1 H) 7,67 (dd, J=15,36, 2,44 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 8,71 (t, J=6,34 Hz, 1 H) 9,55 (s, 1 H)
B109-X00-M00(C01)-D21	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 2,54 (m, 4 H) 2,82 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,99 (m, 6 H) 4,36 (s, 3 H) 4,41 (d, J=6,34 Hz, 2 H) 7,01 (dd, J=9,94, 8,96 Hz, 1 H) 7,15 (t, J=8,96 Hz, 2 H) 7,37 (m, 3 H) 7,67 (dd, J=15,43, 2,38 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 8,75 (t, J=6,28 Hz, 1 H) 9,55 (s,

	1 H)
B108-X00-M00(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,08 (s, 9 H) 2,71 (m, 4 H) 2,80 (t, 2 H) 2,99 (t, 2 H) 3,06 (m, 4 H) 4,34 (s, 3 H) 6,91 (d, 2 H) 7,25 (s, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 7,51 d, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 9,24 (s, 1 H)
B108-X00-M00(C01)-D09	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,07 (s, 9 H) 2,71 (m, 4 H) 2,80 (t, 2 H) 2,99 (t, 2 H) 3,06 (m, 4 H) 4,34 (s, 3 H) 4,42 (d, 2 H) 6,91 (d, 2 H) 7,34 (m, 5 H) 8,35 (s, 1 H) 8,69 (t, 1 H) 9,24 (s, 1 H)
B108-X00-M00(C01)-D44	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,08 (s, 9 H) 2,69 (m, 4 H) 2,80 (t, 2 H) 2,99 (t, 2 H) 3,06 (m, 4 H) 4,36 (s, 3 H) 4,44 (d, 2 H) 6,92 (d, 2 H) 7,31 (m, 2 H) 7,54 (d, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,50 (m, 2 H) 8,86 (t, 1 H) 9,26 (s, 1 H)
B108-X00-M00(C01)-D52	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,08 (s, 9 H) 1,70 (s, 6 H) 2,69 (m, 4 H) 2,77 (t, 2 H) 2,90 (t, 2 H) 3,06 (m, 4 H) 4,36 (s, 3 H) 6,92 (d, 2 H) 7,20 (m, 1 H) 7,32 (m, 2 H) 7,41 (m, 2 H) 7,51 (d, 2 H) 7,79 (s, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 9,25 (s, 1 H)
B108-X00-M00(C01)-D51	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,09 (s, 9 H) 2,69 (s, 4 H) 2,79 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,95 (t, J=7,86 Hz, 2 H) 3,08 (s, 4 H) 4,37 (s, 3 H) 5,53 (d, J=7,80 Hz, 1 H) 6,91 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,31 (m, 1 H) 7,38 (m, 3 H) 7,47 (d, J=7,19 Hz, 2 H) 7,53 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,87 (s, 1 H) 8,12 (d, J=7,68 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 9,26 (s, 1 H)
B108-X00-	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,09 (s, 9 H) 2,52

M00(C01) - D38	(m, 4 H) 2,68 (m, 4 H) 2,78 (t, 2 H) 2,92 (m, 4 H) 3,07 (m, 4 H) 3,56 (m, 4 H) 4,37 (s, 3 H) 5,16 (m, 1 H) 6,92 (d, 2 H) 7,24 (m, 1 H) 7,33 (m, 2 H) 7,42 (m, 2 H) 7,51 (d, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 8,40 (d, 1 H) 9,25 (s, 1 H)
B108-X00-M00(C01) - D35	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,07 (s, 9 H) 2,66 (s, 4 H) 2,80 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,99 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 3,06 (s, 4 H) 3,75 (s, 3 H) 4,34 (s, 3 H) 4,40 (d, J=6,22 Hz, 2 H) 6,82 (ddd, J=8,20, 2,59, 0,91 Hz, 1 H) 6,90 (m, 4 H) 7,24 (t, J=8,05 Hz, 1 H) 7,53 (d, J=8,90 Hz, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,67 (t, J=6,34 Hz, 1 H) 9,25 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01) - D09	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,80 (t, 2 H) 3,00 (t, 2 H) 3,05 (m, 4 H) 3,75 (m, 4 H) 4,34 (s, 3 H) 4,44 (d, 2 H) 6,94 (d, 2 H) 7,34 (m, 5 H) 7,55 (d, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,69 (t, 1 H) 9,28 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01) - D21	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,80 (t, 2 H) 2,99 (t, 2 H) 3,05 (m, 4 H) 3,75 (m, 4 H) 4,34 (s, 3 H) 4,41 (d, 2 H) 6,94 (d, 2 H) 7,15 (m, 2 H) 7,36 (m, 2 H) 7,55 (d, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,74 (t, 1 H) 9,28 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01) - D24	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,51 (d, 3 H) 2,79 (t, 2 H) 2,96 (t, 2 H) 3,05 (m, 4 H) 3,75 (m, 4 H) 4,35 (s, 3 H) 5,15 (m, 1 H) 6,94 (d, 2 H) 7,23 (m, 1 H) 7,33 (m, 2 H) 7,41 (m, 2 H) 7,55 (d, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,42 (d, 1 H) 9,27 (s, 1 H)
B19-X00-	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,51 (m, 3 H)

M00(C01) - D47	2,78 (m, 2 H) 2,96 (m, 2 H) 3,05 (m, 4 H) 3,75 (m, 4 H) 4,35 (s, 3 H) 5,15 (m, 1 H) 6,94 (m, 2 H) 7,24 (t, 1 H) 7,33 (t, 2 H) 7,41 (m, 2 H) 7,55 (m, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 9,27 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01) - D42	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,90 (m, 4 H) 3,05 (m, 4 H) 3,76 (m, 4 H) 4,35 (s, 3 H) 4,40 (m, 2 H) 6,94 (m, 2 H) 7,37 (m, 3 H) 7,55 (m, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 8,81 (m, 1 H) 9,28 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01) - D41	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,89 (m, 3 H) 1,81 (m, 2 H) 2,78 (m, 4 H) 3,05 (m, 4 H) 3,76 (m, 4 H) 4,36 (s, 3 H) 4,88 (m, 1 H) 6,93 (m, 2 H) 7,23 (m, 1 H) 7,33 (m, 2 H) 7,41 (m, 2 H) 7,55 (m, 2 H) 8,34 (m, 1 H) 8,37 (d, 1 H) 9,27 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01) - D68	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,81 (m, 2 H) 2,78 (m, 4 H) 3,05 (m, 4 H) 3,75 (m, 4 H) 4,36 (s, 3 H) 4,88 (m, 1 H) 6,93 (m, 2 H) 7,33 (m, 5 H) 7,55 (m, 2 H) 8,34 (m, 1 H) 8,40 (m, 1 H) 9,27 (m, 1 H)
B19-X00-M00(C01) - D61	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,51 (m, 3 H) 2,96 (m, 4 H) 3,05 (m, 4 H) 3,75 (m, 4 H) 4,35 (s, 3 H) 5,15 (m, 1 H) 6,94 (m, 2 H) 7,33 (m, 5 H) 7,55 (m, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,42 (m, 1 H) 9,27 (m, 1 H)
B19-X00-M00(C01) - D40	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,91 (m, 4 H) 3,05 (m, 4 H) 3,75 (m, 4 H) 4,35 (s, 3 H) 4,43 (m, 2 H) 6,94 (d, 2 H) 7,18 (m, 4 H) 7,55 (d, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 8,79 (s, 1 H) 9,28 (s, 1 H)
B19-X00-	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,79 (t, J=7,68

M00(C01) - D34	Hz, 2 H) 2,96 (t, J=7,74 Hz, 2 H) 3,05 (m, 4 H) 3,74 (m, 6 H) 4,37 (s, 3 H) 5,02 (m, 2 H) 6,93 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,24 (m, 1 H) 7,33 (m, 2 H) 7,39 (m, 2 H) 7,56 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 8,27 (d, J=8,29 Hz, 1 H) , 35 (s, 1 H) 9,28 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01) - D44	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,01 (m, 4 H) 3,07 (s, 4 H) 3,77 (m, 4 H) 4,38 (m, 3 H) 4,46 (m, 2 H) 6,95 (m, 1 H) 7,33 (m, 2 H) 7,57 (m, 2 H) 8,38 (s, 1 H) 8,58 (m, 2 H) 8,88 (m, 1 H) 9,31 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01) - D52	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,70 (s, 6 H) 2,77 (t, J=7,80 Hz, 2 H) 2,90 (m, 2 H) 3,06 (m, 4 H) 3,76 (m, 4 H) 4,36 (s, 3 H) 6,93 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,20 (m, 1 H) 7,32 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 7,42 (m, 2 H) 7,56 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,79 (s, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 9,27 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01) - D38	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,52 (m, 5 H) 2,78 (m, 5 H) 3,05 (m, 4 H) 3,56 (m, 4 H) 3,76 (m, 4 H) 4,37 (s, 3 H) 5,17 (m, 1 H) 7,30 (m, 9 H) 8,34 (m, 1 H) 8,40 (m, 1 H) 9,28 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01) - D51	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,87 (m, 4 H) 3,06 (m, 4 H) 3,76 (m, 4 H) 4,37 (s, 3 H) 5,54 (m, 1 H) 6,94 (m, 2 H) 7,42 (m, 8 H) 7,86 (m, 1 H) 8,11 (d, 1 H) 8,35 (m, 1 H) 9,28 (m, 1 H)
B19-X00-M00(C01) - D39	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,69 (m, 4 H) 2,52 (s, 6 H) 2,87 (d, 4 H) 3,05 (s, 4 H) 3,76 (s, 4 H) 4,37 (s, 3 H) 5,10 (m, 1 H) 7,30 (m, 9 H) 8,35 (m, 2 H) 9,28 (m, 1 H)
B09-X00-M00(C01) -	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,82 (t, 2 H) 3,00 (t, 2 H) 3,13

D35	(m, 4 H) 3,75 (s, 3 H) 4,36 (s, 3 H) 4,40 (d, 2 H) 6,59 (m, 1 H) 6,83 (m, 1 H) 6,90 (m, 2 H) 7,14 (m, 1 H) 7,24 (m, 3 H) 8,40 (s, 1 H) 8,67 (t, 1 H) 9,33 (s, 1 H)
B09-X00-M00(C01)-D34	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,80 (t, 2 H) 2,97 (t, 2 H) 3,13 (m, 4 H) 3,73 (m, 2 H) 4,39 (s, 3 H) 5,00 (m, 2 H) 6,59 (m, 1 H) 7,14 (m, 1 H) 7,25 (m, 7 H) 8,26 (d, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 9,33 (s, 1 H)
B09-X00-M00(C01)-D43	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,29 (m, 4 H) 2,28 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,81 (t, 2 H) 2,97 (t, 2 H) 3,14 (m, 4 H) 4,37 (s, 3 H) 6,59 (m, 1 H) 6,71 (m, 1 H) 7,24 (m, 7 H) 8,40 (s, 1 H) 8,86 (s, 1 H) 9,33 (s, 1 H)
B09-X00-M00(C01)-D39	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,70 (m, 4 H) 2,25 (s, 3 H) 2,48 (m, 4 H) 2,83 (m, 10 H) 3,12 (m, 4 H) 4,38 (s, 3 H) 5,10 (m, 1 H) 6,58 (ddd, J=8,14,2,29,0,67 Hz, 1 H) 7,14 (t, J=7,99 Hz, 1 H) 7,24 (m, 3 H) 7,33 (m, 2 H) 7,42 (m, 2 H) 8,35 (d, J=8,66 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 9,33 (s, 1 H)
B09-X00-M00(C01)-D51	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,81 (t, J=7,80 Hz, 2 H) 2,97 (m, 2 H) 3,14 (m, 4 H) 4,39 (s, 3 H) 5,53 (d, J=7,68 Hz, 1 H) 6,58 (dd, J=8,11, 2,26 Hz, 1 H) 7,14 (t, J=8,05 Hz, 1 H) 7,26 (m, 2 H) 7,31 (m, 1 H) 7,38 (m, 3 H) 7,48 (m, 2 H) 7,87 (s, 1 H) 8,12 (d, J=7,68 Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 9,34 (s, 1 H)
B09-X00-M00(C01)-	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,49 (m, 6 H) 2,29 (s, 3 H) 2,49 (m, 8 H) 2,80 (t, J=7,68 Hz, 3 H)

D36	2,97 (m, 3 H) 3,14 (m, 4 H) 4,39 (s, 3 H) 5,14 (m, 1 H) 6,58 (dd, J=8,17, 1,83 Hz, 1 H) 7,15 (t, J=8,11 Hz, 1 H) 7,26 (m, 3 H) 7,33 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 7,41 (m, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 8,40 (s, 1H) 9,34 (s, 1 H)
B101-X00-M00(C01)-D09	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,16 (s, 3 H) 2,34 (m, 8 H) 2,83 (t, 2 H) 3,01 (t, 2 H) 3,40 (s, 2 H) 4,36 (s, 3 H) 4,43 (d, 2 H) 7,23 (m, 3 H) 7,34 (m, 3 H) 7,65 (d, 2 H) 8,41 (s, 1 H) 8,71 (t, 1 H) 9,50 (s, 1 H)
B101-X00-M00(C01)-D44	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,16 (s, 3 H) 2,34 (m, 8 H) 2,83 (t, 2 H) 3,00 (t, 2 H) 3,40 (s, 2 H) 4,38 (s, 3 H) 4,44 (d, 2 H) 7,23 (d, 2 H) 7,30 (m, 2 H) 7,65 (d, 2 H) 8,41 (s, 1 H) 8,50 (m, 2 H) 8,87 (t, 1 H) 9,51 (s, 1 H)
B101-X00-M00(C01)-D52	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,70 (s, 6 H) 2,16 (s, 3 H) 2,34 (m, 8 H) 2,79 (t, 2 H) 2,91 (t, 2 H) 3,40 (s, 2 H) 4,38 (s, 3 H) 7,21 (m, 3 H) 7,32 (m, 2 H) 7,42 (m, 2 H) 7,64 (d, 2 H) 7,80 (s, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 9,50 (s, 1 H)
B101-X00-M00(C01)-D37	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,50 (d, 3 H) 2,16 (s, 3 H) 2,34 (m, 8 H) 2,81 (t, 2 H) 2,97 (t, 2 H) 3,41 (m, 2 H) 4,37 (s, 3 H) 5,15 (m, 1 H) 7,15 (dd, 2 H) 7,23 (d, 2 H) 7,46 (dd, 2 H) 7,64 (d, 2 H) 8,40 (s, 1 H) 8,50 (d, 1 H) 9,49 (s, 1 H)
B101-X00-M00(C01)-D51	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,16 (s, 3 H) 2,34 (m, 8 H) 2,81 (t, 2 H) 2,97 (t, 2 H) 3,40 (s, 2 H) 4,39 (s, 3 H) 5,52 (d, 1 H) 7,23 (d, 2 H) 7,31 (m, 1 H) 7,38 (m, 4 H) 7,46 (m, 2 H)

	7,64 (d, 2 H) 7,87 (s, 2 H) 8,12 (d, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 9,50 (s, 1H)
B102-X00-M00(C01)-D09	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,36 (m, 4 H) 2,83 (t, J=7,74 Hz, 2 H) 3,01 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 3,43 (m, 2 H) 3,59 (m, 4 H) 4,36 (s, 3 H) 4,44 (d, J=6,46 Hz, 2 H) 7,25 (m, 3 H) 7,32 (m, 4 H) 7,68 (d, J=8,17 Hz, 2 H) 8,41 (s, 1 H) 8,71 (t, J=6,28 Hz, 1 H) 9,52 (s, 1 H)
B102-X00-M00(C01)-D38	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,52 (m, 10 H) 2,81 (t, 2 H) 2,95 (t, 2 H) 3,43 (s, 2 H) 3,59 (m, 8 H) 4,39 (s, 3 H) 5,18 (m, 1 H) 7,25 (m, 3 H) 7,33 (m, 2 H) 7,42 (m, 2 H) 7,66 (d, 2 H) 8,40 (m, 2 H) 9,51 (s, 1 H)
B102-X00-M00(C01)-D52	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,70 (s, 6 H) 2,36 (m, 4 H) 2,79 (t, 2 H) 2,91 (t, 2 H) 3,42 (s, 2 H) 3,59 (m, 4 H) 4,38 (s, 3 H) 7,25 (m, 3 H) 7,32 (m, 2 H) 7,42 (m, 2 H) 7,66 (d, 2 H) 7,80 (s, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 9,51 (s, 1 H)
B102-X00-M00(C01)-D51	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,37 (m, 4 H) 2,81 (t, 2 H) 2,97 (t, 2 H) 3,42 (s, 2 H) 3,59 (m, 4 H) 4,39 (s, 3 H) 5,54 (d, 1 H) 7,25 (d, 2 H) 7,31 (m, 1 H) 7,38 (m, 2 H) 7,46 (m, 2 H) 7,66 (d, 2 H) 7,87 (s, 2 H) 8,12 (d, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 9,52 (s, 1 H)
B102-X00-M00(C01)-D43	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,26 (m, 4 H) 2,37 (m, 4 H) 2,82 (t, 2 H) 2,97 (t, 2 H) 3,44 (m, 2 H) 3,59 (m, 4 H) 4,37 (s, 3 H) 7,16 (m, 1 H) 7,24 (m, 6 H) 7,66 (d, 2 H) 8,40 (s, 1 H) 8,87 (s, 1 H) 9,51 (s, 1 H)
B102-X00-	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,71 (m, 4 H)

M00(C01)-D39	2,36 (m, 4 H) 2,81 (t, 2 H) 2,97 (t, 2 H) 3,35 (m, 6 H) 3,42 (s, 2 H) 3,59 (m, 4 H) 4,39 (s, 3 H) 5,11 (m, 1 H) 7,25 (m, 3 H) 7,35 (m, 2 H) 7,43 (m, 2 H) 7,66 (d, 2 H) 8,40 (m, 2 H) 9,51 (s, 1 H)
B102-X00-M00(C01)-D36	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,49 (m, 6 H) 2,38 (m, 10 H) 2,81 (t, 2 H) 2,97 (t, 2 H) 3,42 (s, 2 H) 3,59 (m, 4 H) 4,39 (s, 3 H) 5,11 (m, 1 H) 7,25 (m, 3 H) 7,33 (m, 2 H) 7,40 (m, 2 H) 7,66 (d, 2 H) 8,35 (d, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 9,51 (s, 1 H)
B105-X00-M00(C01)-D35	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,38 (m, 4 H) 2,92 (m, 4 H) 3,44 (m, 2 H) 3,59 (m, 4 H) 3,75 (s, 3 H) 4,39 (m, 5 H) 6,90 (m, 4 H) 7,25 (m, 2 H) 7,57 (m, 1 H) 7,77 (m, 1 H) 8,42 (m, 1 H) 8,68 (s, 1 H) 9,54 (m, 1 H)
B105-X00-M00(C01)-D51	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,38 (m, 4 H) 2,90 (m, 4 H) 3,44 (m, 2 H) 3,59 (m, 4 H) 4,42 (s, 3 H) 5,53 (m, 1 H) 6,93 (m, 1 H) 7,47 (m, 8 H) 7,82 (m, J=39,51 Hz, 2 H) 8,12 (m, 1 H) 8,42 (m, 1 H) 9,55 (m, 1 H)
B105-X00-M00(C01)-D39	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,09 (m, 4 H) 2,38 (m, 4 H) 2,90 (m, 4 H) 3,45 (m, 4 H) 3,59 (m, 4 H) 4,42 (s, 3 H) 6,93 (m, 1 H) 7,25 (m, 7 H) 7,57 (m, 1 H) 7,76 (m, 1 H) 8,42 (m, 1 H) 9,54 (m, 1 H)
B105-X00-M00(C01)-D34	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,38 (m, 4 H) 2,90 (m, 4 H) 3,45 (m, 2 H) 3,60 (m, 4 H) 3,73 (m, 2 H) 4,42 (m, 3 H) 5,00 (m, 2 H) 6,92 (m, 1 H) 7,32 (m, 6 H) 7,57 (m, 1 H) 7,77 (m, 1 H)

	8,27 (m, 1 H) 8,42 (m, 1 H) 9,54 (m, 1 H)
B105-X00-M00(C01)-D43	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,29 (m, 4 H) 2,38 (m, 4 H) 2,98 (m, 4 H) 3,44 (m, 2 H) 3,60 (m, 4 H) 4,40 (s, 3 H) 6,92 (m, 1 H) 7,20 (m, 6 H) 7,58 (m, 1 H) 7,77 (s, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 9,20 (m, 2 H)
B105-X00-M00(C01)-D36	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,49 (m, 6 H) 2,52 (m, 8 H) 2,81 (m, 4 H) 3,45 (m, 2 H) 3,60 (s, 4 H) 4,42 (s, 3 H) 5,11 (m, 1 H) 6,92 (m, 1 H) 7,25 (m, 6 H) 7,57 (m, 1 H) 7,76 (m, 1 H) 8,34 (m, 1 H) 8,42 (m, 1 H) 9,54 (m, 1 H)
B104-X00-M00(C01)-D52	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,71 (s, 6 H) 2,21 (s, 3 H) 2,40 (m, 8 H) 2,80 (t, 2 H) 2,92 (t, 2 H) 3,44 (s, 2 H) 4,40 (s, 3 H) 6,91 (m, 1 H) 7,32 (m, 4 H) 7,42 (m, 2 H) 7,55 (m, 1 H) 7,75 (m, 1 H) 7,81 (m, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 9,53 (s, 1 H)
B104-X00-M00(C01)-D43	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,29 (m, 4 H) 2,20 (m, 3 H) 2,40 (m, 8 H) 2,82 (t, 2 H) 2,98 (t, 2 H) 3,44 (s, 2 H) 4,39 (s, 3 H) 6,90 (m, 1 H) 7,25 (m, 6 H) 7,56 (m, 1 H) 7,76 (m, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 8,87 (s, 1 H) 9,53 (s, 1 H)
B104-X00-M00(C01)-D51	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,22 (s, 3 H) 2,42 (m, 8 H) 2,82 (t, 2 H) 2,97 (t, 2 H) 3,44 (s, 2 H) 4,41 (s, 3 H) 5,53 (d, 1 H) 6,91 (d, 1 H) 7,24 (m, 1 H) 7,38 (m, 3 H) 7,46 (m, 2 H) 7,56 (m, 1 H) 7,75 (m, 1 H) 7,87 (s, 2 H) 8,12 (m, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 9,54 (s, 1 H)
B104-X00-M00(C01)-	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,19 (s, 3 H) 2,39 (m, 8 H) 2,83 (t, 2 H) 3,01 (t, 2 H) 3,43

D35	(s, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 4,38 (s, 3 H) 4,41 (d, 2 H) 6,83 (m, 1 H) 6,90 (m, 3 H) 7,24 (m, 2 H) 7,56 (m, 1 H) 7,76 (m, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 8,68 (t, 1 H) 9,53 (s, 1 H)
B103-X00-M00(C01)-D09	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,74 (m, 1 H) 1,95 (m, 1 H) 2,09 (m, 1 H) 2,26 (m, 1 H) 2,82 (m, 5 H) 3,00 (t, 2 H) 3,34 (m, 4 H) 4,34 (s, 3 H) 4,43 (d, 2 H) 4,65 (m, 1 H) 7,02 (m, 2 H) 7,25 (m, 1 H) 7,33 (m, 4 H) 7,62 (m, 2 H) 8,38 (s, 1 H) 8,67 (t, 1 H) 9,39 (s, 1 H)
B103-X00-M00(C01)-D52	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,70 (s, 6 H) 1,79 (m, 2 H) 2,00 (m, 2 H) 2,56 (s, 3 H) 2,68 (m, 2 H) 2,78 (t, 2 H) 2,90 (t, 2 H) 2,99 (m, 2 H) 4,35 (s, 3 H) 4,42 (m, 1 H) 6,97 (d, 2 H) 7,21 (m, 1 H) 7,32 (m, 2 H) 7,41 (m, 2 H) 7,58 (d, 2 H) 7,78 (s, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 9,34 (s, 1 H)
B103-X00-M00(C01)-D37	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,48 (d, 3 H) 1,84 (m, 2 H) 2,01 (m, 2 H) 2,79 (m, 4 H) 2,96 (m, 4 H) 4,34 (s, 3 H) 4,43 (m, 1 H) 5,15 (m, 1 H) 6,97 (d, 2 H) 7,15 (m, 2 H) 7,46 (m, 2 H) 7,58 (d, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 8,47 (d, 1 H) 9,34 (s, 1 H)
B103-X00-M00(C01)-D51	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,71 (m, 2 H) 1,96 (m, 2 H) 2,34 (s, 3 H) 2,42 (m, 2 H) 2,79 (m, 6 H) 4,36 (m, 4 H) 5,52 (d, 1 H) 6,94 (d, 2 H) 7,31 (m, 1 H) 7,38 (m, 2 H) 7,46 (m, 2 H) 7,56 (d, 2 H) 7,87 (s, 2 H) 8,11 (d, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 9,34 (s, 1 H)
B103-X00-M00(C01)-	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,69 (m, 2 H) 1,94 (m, 2 H) 2,32 (s, 3 H) 2,39 (m, 2 H) 2,80

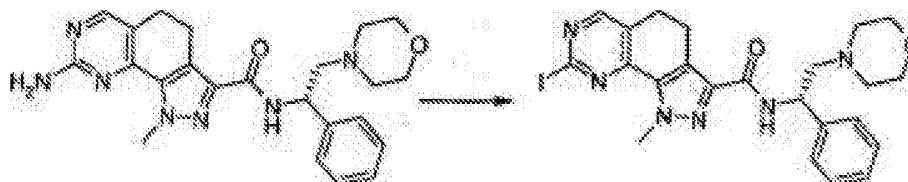
D44	(m, 4 H) 2,99 (t, 2 H) 4,35 (m, 4 H) 4,44 (d, 2 H) 6,94 (d, 2 H) 7,31 (m, 2 H) 7,57 (d, 2 H) 8,37 (s, 1 H) 8,50 (m, 2 H) 8,85 (t, 1 H) 9,34 (s, 1 H)
B103-X00-M00(C01)-D36	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,91 (m, 4 H) 2,20 (m, 3 H) 2,37 (m, 4 H) 2,55 (m, 4 H) 2,88 (m, J=59,63 Hz, 6 H) 4,28 (m, 1 H) 4,35 (s, 3 H) 5,10 (m, 1 H) 5,35 (nenhum, 1 H) 6,93 (m, 2 H) 7,31 (m, 5 H) 7,56 (m, 2 H) 8,35 (m, 2 H) 9,32 (m, 6 H)
B103-X00-M00(C01)-D39	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,68 (s, 4 H) 1,91 (m, 4 H) 2,20 (m, 3 H) 2,52 (m, 8 H) 2,87 (m, J=66,33 Hz, 4 H) 3,04 (m, 2 H) 4,28 (m, 1 H) 4,35 (s, 3 H) 5,08 (m, 1 H) 6,93 (m, 2 H) 7,38 (m, 7 H) 8,35 (m, 2 H) 9,32 (m, 1 H)
B103-X00-M00(C01)-D34	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,78 (m, J=106,57 Hz, 4 H) 2,41 (m, 7 H) 2,87 (m, J=8,16 Hz, 4 H) 3,73 (m, 2 H) 4,28 (m, 1 H) 4,36 (s, 3 H) 5,00 (m, 2 H) 6,93 (m, 2 H) 7,32 (m, 5 H) 7,56 (m, 2 H) 8,26 (m, 1 H) 8,36 (m, 1 H) 9,32 (m, 1 H)
B103-X00-M00(C01)-D43	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,28 (m, 4 H) 1,79 (m, J=107,43 Hz, 4 H) 2,43 (m, 7 H) 2,88 (m, J=66,33 Hz, 4 H) 4,29 (m, 1 H) 4,34 (m, 3 H) 6,93 (m, 2 H) 7,22 (m, 5 H) 7,56 (m, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 8,86 (m, 1 H) 9,32 (m, 1 H)
B00-X00-M00(C01)-D38	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,52 (m, 6 H) 2,71 (t, 2 H) 2,90 (t, 2 H) 3,57 (m, 4 H) 4,36 (m, 3 H) 5,15 (m, 1 H) 6,55 (s, 2 H) 7,24 (m, 1 H) 7,33 (m, 2 H) 7,41 (m, 2 H) 8,17 (s, 1 H) 8,36 (d, 1 H),

B00-X00-M00(C01)-D44	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,71 (t, 2 H) 2,94 (t, 2 H) 4,35 (s, 3 H) 4,43 (d, 2 H) 6,56 (s, 2 H) 7,31 (m, 2 H) 8,18 (s, 1 H) 8,50 (m, 2 H) 8,82 (t, 1 H),
B113-X00-M00(C01)-D44	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,83 (t, 2 H) 3,00 (t, 2 H) 4,35 (s, 3 H) 4,44 (d, 2 H) 7,16 (m, 2 H) 7,30 (m, 2 H) 7,71 (m, 2 H) 8,41 (s, 1 H) 8,50 (m, 2 H) 8,87 (t, 1 H) 9,55 (s, 1 H)
B112-X00-M00(C01)-D09	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,84 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 3,01 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 4,35 (s, 3 H) 4,44 (d, J=6,34 Hz, 2 H) 7,26 (m, 5 H) 7,36 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 7,76 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 8,44 (s, 1 H) 8,72 (t, J=6,40 Hz, 1 H) 9,68 (s, 1 H)
B04-X04-M00(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,87 (t, 2 H) 2,99 (t, 2 H) 3,71 (s, 3 H) 7,25 (m, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,51 (m, 3 H) 7,66 (m, 2 H) 8,55 (s, 1 H)
B10-X00-M04(C15)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,85 (m, 6 H) 3,05 (m, 4 H) 3,33 (m, 5 H) 6,28 (s, 2 H) 6,80 (d, 2 H) 7,33 (s, 2 H) 7,47 (m, 7 H) 7,63 (d, 2 H) 7,66 (s, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 9,34 (s, 1 H)
B09-X00-M04(C03)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,79 (m, 9 H) 1,64 (t, 2 H) 2,86 (m, 15 H) 4,84 (t, 2 H) 6,67 (m, 1 H) 7,21 (m, 3 H) 7,39 (s, 2 H) 8,41 (s, 1 H) 9,25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C14)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,13 (t, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,61 (q, 2 H) 2,84 (t, 2 H) 3,03 (m, 6 H) 6,16 (s, 2 H) 6,75 (d, 2 H) 6,83 (s, 1 H) 7,29 (br, s, 2 H) 7,36 (d, 2 H) 7,45 (br, s, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 9,25 (s, 1

	H)
B10-X00-M00(C14)-D09	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,12 (t, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 2,46 (m, 4 H) 2,60 (q, 2 H) 2,85 (t, 2 H) 3,02 (m, 6 H) 4,41 (d, 2 H) 6,18 (s, 2 H) 6,74 (d, 2 H) 6,83 (s, 1 H) 7,23 (m, 1 H) 7,31 (m, 4 H) 7,37 (d, 2 H) 8,38 (s, 1 H) 8,69 (t, 1 H) 9,26 (s, 1 H)
B08-X00-M00(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,79 (m, 2 H) 2,96 (m, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 4,23 (s, 3 H) 6,96 (m, 3 H) 7,22 (s, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 8,00 (m, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,35 (s, 1 H)
B36-X00-M00(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,78 (t, 2 H) 2,95 (t, 2 H) 4,28 (s, 3 H) 5,95 (s, 2 H) 6,84 (d, 1 H) 7,06 (dd, 1 H) 7,22 (s, 1 H) 7,34 (d, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 9,34 (s, 1 H)

Exemplo 52

8-iodo-1-metil-N-[(1S)-2-morfolin-4-il-1-feniletil]-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida



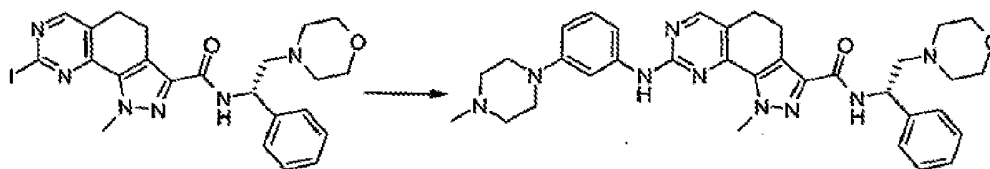
A uma suspensão quente e bem agitada de 8-amino-1-metil-N-[(1S)-2-morfolin-4-il-1-feniletil]-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (3 g, 6,92 mmoles) em dimetoxietano (240 mL), mantida numa atmosfera inerte de árgon, adicionou-se sequencialmente iodeto de cézio (2,16

g, 8,3 mmoles), iodo de bissublimado (870 mg, 3,46 mmoles), iodeto de cobre (460 mg, 2,42 mmoles) e nitrito de isopentilo (1,71 mL, 1,5 g, 12,46 mmoles). A mistura reaccional foi agitada vigorosamente a 65 - 70°C durante 18 horas. Após arrefecimento num banho de gelo-água, o sólido foi removido por filtração e o filtrado foi diluído com diclorometano (100 mL), lavado com 30% de hidróxido de amónio (50 mL), tiossulfato de sódio (100 mL), salmoura e seco sobre Na₂SO₄ anidro. O produto em bruto foi purificado por cromatografia "flash" em sílica-gel (eluente: diclorometano/metanol 95:59) e 1,48 g do composto do título foi isolado (40% de rendimento).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,52 (m, 6 H) 2,89 (t, 2 H) 2,99 (t, 2 H) 4,30 (s, 3 H) 5,17 (m, 1 H) 7,22 (m, 1 H) 7,34 (m, 2 H) 7,41 (m, 2 H) 8,47 (s, 1 H)

Exemplo 53

1-metil-8-{[3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-N-[(1S)-2-morfolin-4-il-1-feniletil]-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B09-X00-M00 (C01)-D38]



Acetato de paládio [Pd(OAc)₂] (10 mg, 0,022 mmol, 10%), (±)-BINAP (14 mg, 0,022 mmol, 10%) e dimetilformamida (4 mL) foram carregados num frasco de fundo redondo com passagem de árgon. A mistura foi agitada sob árgon durante 30 minutos. Então, 3-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamina (84

mg, 0,44 mmol), 8-iodo-1-metil-N-[(1S)-2-morfolin-4-il-1-feniletil]-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida (120 mg, 0,22 mmol), carbonato de potássio (670 g, 4,85 mmoles) e dimetilformamida (1,5 mL) foram adicionados. A mistura resultante foi aquecida a 80°C num banho de óleo sob árgon com boa agitação durante 1,5 horas.

Após arrefecimento à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi vertida em água e extraída com diclorometano. Os extractos orgânicos foram lavados com salmoura e secos sobre Na₂SO₄. O solvente foi removido sob vácuo, o produto em bruto foi purificado por cromatografia "flash" em sílica-gel (eluente: diclorometano/metanol 95:5) para dar 40 mg (30% de rendimento) do composto do título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 2,52 (m, 8 H) 2,80 (t, 2 H) 2,94 (m, 4 H) 3,13 (m, 4 H) 3,56 (m, 4 H) 4,39 (s, 3 H) 5,16 (m, 1 H) 6,59 (m, 1 H) 7,14 (m, 1 H) 7,24 (m, 2 H) 7,33 (m, 2 H) 7,42 (m, 2 H) 8,39 (m, 2H) 9,33 (s, 1 H).

Trabalhando analogamente, os seguintes compostos foram preparados:

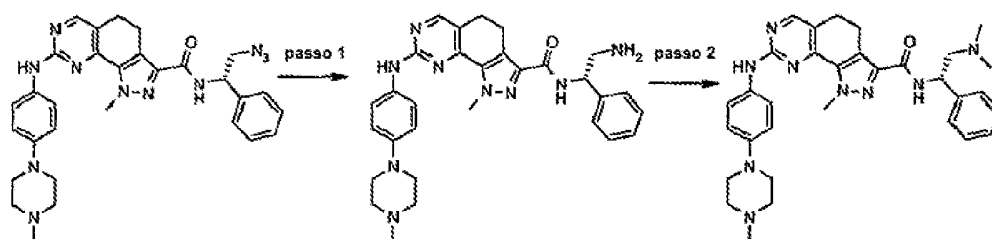
Tabela XIV

B107-X00-M00(C01)-D38	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,52 (m, 6 H) 2,80 (t, 2 H) 2,97 (m, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 3,57 (m, 4 H) 3,76 (m, 4 H) 4,39 (s, 3 H) 5,18 (m, 1 H) 6,60 (m, 1 H) 7,16 (m, 1 H) 7,42 (m, 6 H) 8,40 (m, 2 H) 9,35 (s, 1 H)
B105-X00-	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,52 (m, 10 H)

M00(C01)- D38	2,81 (t, 2 H) 2,97 (t, 2 H) 3,34 (m, 10 H) 4,41 (s, 3 H) 5,17 (m, 1 H) 6,93 (m, 1 H) 7,34 (m, 4 H) 7,42 (m, 2 H) 7,58 (m, 1 H) 7,77 (m, 1 H) 8,41 (m, 2 H) 9,54 (s, 1 H)
B103-X00- M00(C01)- D38	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,66 (m, 2 H) 1,92 (m, 2 H) 2,21 (m, 5 H) 2,52 (m, 4 H) 2,65 (m, 2 H) 2,79 (t, 2 H) 2,95 (m, 4 H) 3,56 (m, 4 H) 4,29 (m, 1 H) 4,36 (s, 3 H) 5,17 (m, 1 H) 6,93 (d, 2 H) 7,24 (m, 1 H) 7,33 (m, 2 H) 7,42 (m, 2 H) 7,56 (d, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,40 (d, 1 H) 9,32 (s, 1 H)
B101-X00- M00(C01)- D38	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,19 (s, 3 H) 2,52 (m, 8 H) 2,80 (t, 2 H) 2,95 (m, 4 H) 3,33 (m, 6 H) 3,56 (m, 4 H) 4,39 (s, 3 H) 5,17 (m, 1 H) 7,23 (m, 3 H) 7,33 (m, 2 H) 7,42 (m, 2 H) 7,65 (d, 2 H) 8,40 (m, 2 H) 9,50 (s, 1 H)
B104-X00- M00(C01)- D38	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,21 (s, 3 H) 2,42 (m, 13 H) 2,81 (t, J=7,80 Hz, 2 H) 2,95 (m, 3 H) 3,44 (s, 2 H) 3,57 (m, 4 H) 4,41 (s, 3 H) 5,17 (m, 1 H) 6,90 (d, J=7,56 Hz, 1 H) 7,24 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 7,33 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 7,43 (m, 2 H) 7,57 (dd, J=8,29, 0,98 Hz, 1 H) 7,76 (t, J=1,95 Hz, 1 H) 8,41 (d, J=7,68 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 9,53 (s, 1 H)
B110-X00- M00(C01)- D38	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,45 (m, 6 H) 2,73 (m, 16 H) 3,57 (m, 4 H) 4,39 (s, 3 H) 5,17 (m, 1 H) 7,26 (m, 2 H) 7,25 (m, 1 H) 7,33 (t, J=7,56 Hz, 2 H) 7,43 (m, 2 H) 7,70 (s, 2 H) 8,42 (m, 2 H) 9,55 (s, 1 H)
B106-X00-	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,74 (m, 2 H)

M00 (C01) - D38	1,98 (m, 2 H) 2,52 (m, 7 H) 2,81 (m, 8 H) 3,56 (m, 4 H) 4,41 (m, 4 H) 5,17 (m, 1 H) 6,60 (m, 1 H) 7,26 (m, 5 H) 7,44 (m, 3 H) 8,42 (m, 2 H) 9,50 (s, 1 H)
B111-X00-M00 (C01) - D38	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,30 (t, J=7,19 Hz, 3 H) 2,46 (m, 5 H) 2,80 (t, J=7,74 Hz, 2 H) 2,93 (m, 3 H) 3,56 (q, 4 H) 4,03 (q, J=7,19 Hz, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 5,16 (m, 1 H) 6,20 (d, J=1,71 Hz, 1 H) 7,24 (t, J=7,32 Hz, 1 H) 7,33 (t, J=7,44 Hz, 2 H) 7,42 (m, 3 H) 8,36 (s, 1 H) 8,41 (d, J=6,95 Hz, 1 H) 9,23 (s, 1 H)

Exemplo 54



Passo 1. N-[(1S)-2-amino-1-feniletil]-1-metil-8-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B10-X00-M00 (C01) - D71]

A uma solução de 129 mg (0,228 mmol) de N-[(1S)-2-azido-1-feniletil]-1-metil-8-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida em 16 mL de metanol, 65 mg (1,2 mmol) de NH₄Cl dissolvido em 3,2 mL de água e 39 mg de ferro (0,7 mmol) foram adicionados e a mistura submetida a refluxo

durante a noite. A suspensão foi arrefecida à temperatura ambiente e filtrada. Após remoção de metanol, Na₂CO₃ sólido foi adicionado em porções na fase aquosa até pH 10 e o produto foi então extraído com diclorometano. Cromatografia "flash" do produto em bruto (eluente diclorometano/metanol 95/5) deu 94 mg do composto do título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,24 (s, 3 H) 2,47 (m, 4 H) 2,78 (t, *J* = 7,68 Hz, 2 H) 2,96 (m, 3 H) 3,08 (m, 5 H) 4,37 (s, 3 H) 5,01 (m, 1 H) 6,91 (d, *J* = 9,15 Hz, 2 H) 7,31 (m, 5 H) 7,54 (d, *J* = 9,02 Hz, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 8,54 (d, *J* = 8,17 Hz, 1 H) 9,26 (s, 1 H).

Trabalhando de acordo com o método acima, o seguinte composto foi preparado:

B10-X00-M03 (C01) -D71

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,21 (s, 3 H) 1,34 (s, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 2,45 - 2,49 (m, 4 H) 2,62 - 2,72 (m, 2 H) 2,90 - 3,05 (m, 2 H) 3,06 - 3,10 (m, 4 H) 4,35 (s, 3 H) 5,01 (td, *J* = 8,20, 5,67 Hz, 1 H) 6,91 (d, *J* = 9,15 Hz, 2 H) 7,24 - 7,29 (m, 1 H) 7,33 - 7,38 (m, 2 H) 7,38 - 7,41 (m, 2 H) 7,53 (d, *J* = 9,15 Hz, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 8,65 (d, *J* = 8,29 Hz, 1 H) 9,26 (s, 1 H).

**Passo 2. N-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletíl]-1-metil-8-
{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-4,5-di-hidro-1H-
pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B10-X00-M00 (C01) -
D72]**

A uma solução de 50 mg (0,091 mmol) de N-[(1S)-2-amino-1-feniletil]-1-metil-8-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida em metanol (5 mL), 0,027 mL de formaldeído (40% de solução aquosa 0,364 mmol) e ácido acético (0,02 mL) foram adicionados. Após 30 minutos, 77 mg (0,364 mmol) de boro-hidreto triacetóxi de sódio foram adicionados e a mistura foi agitada durante 5 horas. O solvente foi removido sob vácuo, o produto em bruto foi dissolvido em água e adicionou-se Na₂CO₃ foi adicionado em porções até pH básico. O produto foi extraído com diclorometano como o único composto (34 mg, 66% de rendimento).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,26 (s, 9 H) 2,52 (m, 4 H) 2,78 (t, 2 H) 2,95 (t, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 4,37 (s, 3 H) 5,11 (m, 1 H) 6,93 (d, 2 H) 7,24 (m, 1 H) 7,33 (m, 2 H) 7,41 (m, 2 H) 7,53 (d, 2 H) 8,34 (m, 2 H) 9,26 (s, 1 H).

Trabalhando de forma análoga, os seguintes compostos foram preparados:

1-metil-8-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-N-{(1S)-2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-1-feniletil}-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B10-X00-M00(C01)-D145]

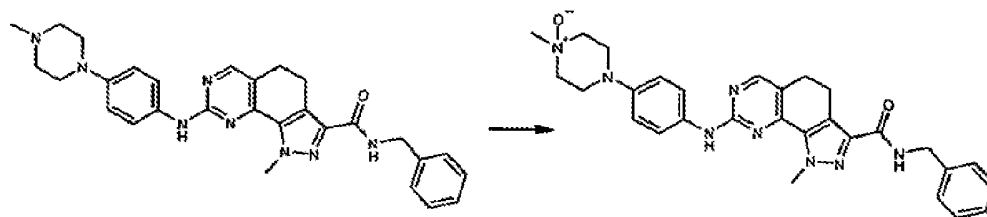
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,76 (m, 4 H) 2,73 (m, 24 H) 4,39 (s, 3 H) 5,34 (m, 1 H) 6,98 (d, 2 H) 7,30 (m, 1 H) 7,38 (m, 2 H) 7,43 (m, 2 H) 7,57 (d, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 8,75 (s, 1 H) 9,33 (bs, 1 H)

B10-X00-M03(C01)-D72

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,21 (s, 3 H) 1,32 (s, 3 H) 2,24 (s, 6 H) 2,25 (s, 3 H) 2,49 (m, 4 H) 2,67 (m, 2 H) 2,80 (m, 2 H) 3,08 (m, 4H) 4,34 (s, 3H) 5,12 (td, $J = 8,20, 5,67$ Hz, 1 H) 6,91 (d, $J = 9,15$ Hz, 2 H) (m, 1 H) 7,34 (m, 2 H) 7,42 (m, 2 H) 7,53 (d, $J = 9,15$ Hz, 2 H) 8,33 (s, 1 H) 8,45 (d, $J = 8,29$ Hz, 1 H) 9,26 (s, 1 H)

Exemplo 55

N-benzil-1-metil-8-{[4-(4-metil-4-oxidopiperazin-1-il)fenil]amino}-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida

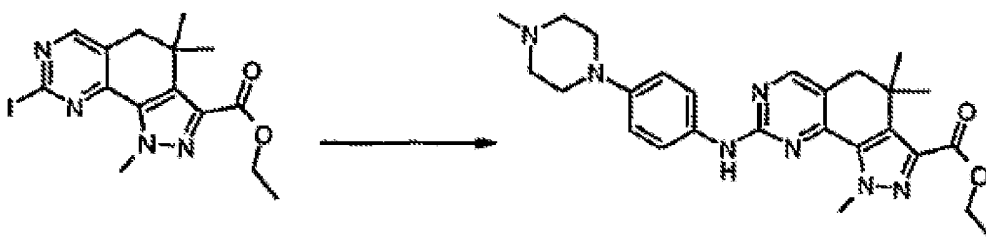


A uma solução de 39,4 mg (0,0774 mmol) de N-benzil-1-metil-8-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida, 17,4 mg (0,0774 mg) de ácido 3-clorobenzenocarbo-peroxóico foram adicionados e a mistura foi agitada à temperatura ambiente. Após 45 minutos uma solução aquosa de NaHCO_3 foi adicionada e o solvente removido. Tratamento com metanol e filtração originou 26,6 mg do composto do título (66% de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,81 (t, $J = 7,74$ Hz, 2 H) 3,00 (t, $J = 7,62$ Hz, 2 H) 3,37 (m, 8 H) 3,15 (s, 3 H) 4,34 (s, 3 H) 4,43 (d, $J = 6,34$ Hz, 2 H) 6,98 (d, $J = 9,15$ Hz, 2

H) 7,24 (m, 1 H) 7,33 (m, 4 H) 7,57 (d, $J = 9,15$ Hz, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 8,70 (t, $J = 6,34$ Hz, 1 H) 9,30 (s, 1 H).

Exemplo 56

8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-1,4,4-trimetil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo [B10-X00-M03(C01)-D01]



$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (762,34 mg, 3,395 mmoles), ($\pm$)-BINAP (2,145 mg, 3,395 mmoles) e dimetilformamida (250 mL) foram carregados num frasco de fundo redondo sob corrente de árgon. A mistura foi agitada sob árgon durante 30 minutos. Depois adicionaram-se 4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina (19,493 g, 101,908 mmoles), 8-iodo-1,4,4-trimetil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo (14,00 g, 33,961 mmoles), K_2CO_3 (60,00 g, 434,112 mmoles) e dimetilformamida (250 mL). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora e então aquecida a 80°C num banho de óleo sob árgon com boa agitação durante 3 horas.

Após arrefecimento à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi filtrada por filtração por sucção, lavando com diclorometano e o filtrado foi evaporado até securo. O produto em bruto foi purificado por cromatografia "flash"

em sílica-gel (eluente: diclorometano/metanol 94:6) para dar 11,60 g (72% de rendimento) do composto do título puro.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,33 (t, $J = 7,07$ Hz, 3 H) 1,33 (s, 6 H) 2,27 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,71 (s, 2 H) 3,03 - 3,15 (m, 4 H) 4,32 (q, $J = 7,07$ Hz, 2 H) 4,33 (s, 3 H) 6,91 (d, $J = 9,02$ Hz, 2 H) 7,53 (d, $J = 9,02$ Hz, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 9,28 (s, 1 H).

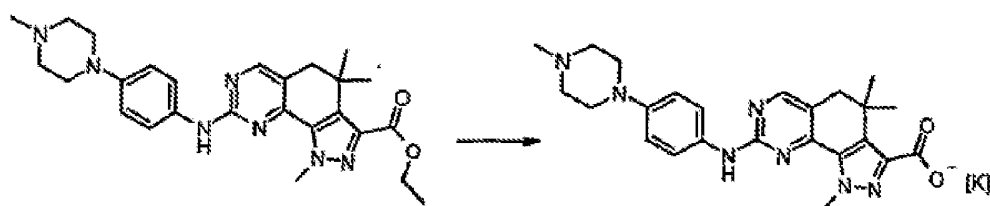
Trabalhando de acordo com o método acima o seguinte composto foi preparado:

Tabela XV

B19-X00-M03(C01)-D01	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,33 (t, $J=7,07$ Hz, 3 H) 1,33 (s, 6 H) 2,71 (s, 2 H) 3,01 - 3,08 (m, 4 H) 3,70 - 3,80 (m, 4 H) 4,32 (q, $J=7,07$ Hz, 2 H) 4,33 (s, 3 H) 6,93 (d, $J=9,15$ Hz, 2 H) 7,55 (d, $J=9,02$ Hz, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 9,30 (s, 1 H)

Exemplo 57

Sal de potássio de ácido 8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-1,4,4-trimetil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico [B10-X00-M03(C01)-D02]



A uma suspensão de 8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-1,4,4-trimetil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo (11,60 g, 24,390 mmoles) em etanol anidro (450 mL), adicionou-se 1,5 M de hidróxido de potássio em 95% de etanol (63 mL) sob boa agitação e a mistura foi aquecida sob refluxo durante 3 horas. Após arrefecimento num banho de gelo, um sólido foi formado, que foi filtrado lavando com etanol, seco a 40°C sob vácuo para dar 11,8 g (rendimento quantitativo) do composto do título como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,31 (s, 6 H) 2,23 (s, 3 H) 2,47 (m, 4 H) 2,58 (s, 2 H) 3,03 - 3,15 (m, 4 H) 4,17 (s, 3 H) 6,91 (d, *J* = 9,02 Hz, 2 H) 7,54 (d, *J* = 9,02 Hz, 2 H) 8,24 (s, 1 H) 9,12 (s, 1 H)

Trabalhando de acordo com o método acima os seguintes compostos foram preparados:

Tabela XVI

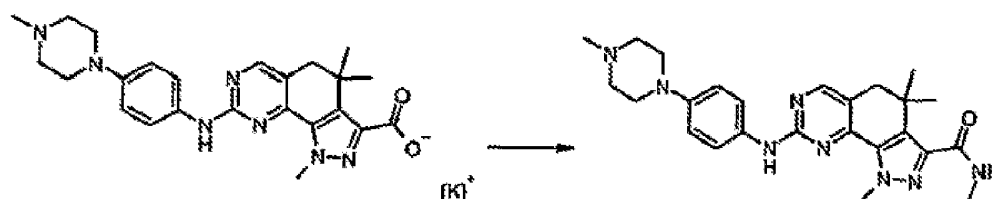
B04-X00-M03(C01)-D02	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,35 (s, 6 H) 2,73 (s, 2 H) 4,34 (s, 3 H) 6,98 (tt, <i>J</i> 7,36, 1,13, 1,10 Hz, 1 H) 7,31 (dd, <i>J</i> 8,47, 7,38 Hz, 2 H) 7,71 (dd, <i>J</i> 8,66, 0,98 Hz, 2 H) 8,42 (s, 1 H) 9,53 (s, 1 H) 12,84 (s, 1 H)
B12-X00-M03(C01)-D02	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,31 (s, 6 H) 2,24 (s, 3 H) 2,45 (s, 4 H) 2,61 (s, 2 H) 2,84 (t, <i>J</i> 4,51 Hz, 4 H) 4,18 (s, 3 H) 7,52 (d, <i>J</i> 9,02 Hz, 1 H) 7,94 (dd, <i>J</i> 8,90, 2,44 Hz, 1 H) 8,09 (d, <i>J</i> 2,56 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 9,63 (s, 1 H)
B13-X00-	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,32 (s, 6 H) 2,25

M03(C01) - D02	(s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,61 (s, 2 H) 2,94 (t, J4,51 Hz, 4 H) 4,20 (s, 3 H) 7,12 (d, J8,90 Hz, 1 H) 7,53 (dd, J8,78, 2,56 Hz, 1 H) 7,99 (d, J 2,56 Hz, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 9,45 (s, 1 H)
B00-X00- M03(C01) - D02	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,28 (s, 6 H) 2,51 (s, 2 H) 4,16 (s, 3 H) 6,37 (s, 2 H) 8,07 (s, 1 H)
B19-X00- M03(C01) - D02	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,31 (s, 6 H) 2,58 (s, 2 H) 3,01 - 3,09 (m, 4 H) 3,71 - 3,79 (m, 4 H) 4,18 (s, 3 H) 6,91 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,57 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 8,25 (s, 1 H) 9,14 (s, 1 H)
B109-X00- M00(C01) - D02	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,24 (s, 3 H) 2,48 (m, 4 H) 2,76 (t, J=7,68 Hz, 2 H) 2,96 (m, 6 H) 4,27 (s, 3 H) 6,99 (dd, J=10,00, 8,90 Hz, 1 H) 7,38 (ddd, J=8,87,2,47, 0,85 Hz, 1 H) 7,68 (dd, J=15,49, 2,44 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 9,45 (s, 1 H)
B13-X00- M02(C01) - D02	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,27 (s, 6 H) 2,25 (s, 3 H) 2,51 (m, 4H) 2,91 (s, 2 H) 2,94 (t, J4,39 Hz, 4 H) 4,25 (s, 3 H) 7,13 (d, J8,78 Hz, 1 H) 7,53 (dd, J8,78, 2,56 Hz, 1 H) 8,00 (d, J 2,44 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 9,49 (s, 1 H)
B12-X00- M02(C01) - D02	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,27 (s, 6 H) 2,24 (s, 3 H) 2,45 (s, 4 H) 2,84 (t, J4,63 Hz, 4 H) 2,91 (s, 2 H) 4,23 (s, 3 H) 7,52 (d, J8,78 Hz, 1 H) 7,93 (dd, J8,78, 2,32 Hz, 1 H) 8,11 (d, J 2,56 Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 9,67 (s, 1 H)
B04-X00- M02(C01) -	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,31 (s, 6 H) 2,92 (s, 2 H) 4,37 (s, 3 H) 6,98 (tt, J 7,33,

D02	1,10, 1,07 Hz, 1 H) 7,32 (dd, J8,41, 7,44 Hz, 2 H) 7,72 (dd, J8,66, 0,98 Hz, 2 H) 8,52 (s, 1 H) 9,56 (s, 1 H) 12,80 (s, 1 H)
B10-X00-M02(C01)-D02	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,25 (s, 6 H) 2,23 (s, 3 H) 2,47 (m, 4 H) 2,89 (s, 2 H) 3,07 (m, 4 H) 4,21 (s, 3 H) 6,89 (d, J=9,17 Hz, 2 H) 7,54 (d, J=9,17 Hz, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 9,14 (s, 1 H)

Exemplo 58

Metilamida de ácido 8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-1,4,4-trimetil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico [B10-X00-M03(C01)-D04]



A uma suspensão de sal de potássio de ácido 8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-1,4,4-trimetil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico (9,5 g, 19,561 mmoles) numa mistura 1:1 de tetra-hidrofurano anidro e dimetilformamida (50 mL), 2 M de metilamina em tetra-hidrofurano (21,12 mL, 42,24 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (5,332 g, 39,458 mmoles) e 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida (EDC) (7,567 g, 39,473 mmoles) foram adicionados nesta ordem, e a mistura reaccional agitada à temperatura ambiente durante 18 horas.

A mistura reaccional foi vertida em água (2,5 L) e extraída com diclorometano (4 x 250 mL). Os extractos orgânicos combinados foram lavados com água, dessecados sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto em bruto foi purificado por cromatografia "flash" em sílica-gel (eluente: cloreto de metileno/metanol 94:6) para originar 8,20 g (92% de rendimento) do composto do título puro.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,33 (s, 6 H) 2,26 (s, 3 H) 2,44 - 2,54 (m, 4 H) 2,68 (s, 2 H) 2,76 (d, $J = 4,76$ Hz, 3 H) 3,04 - 3,13 (m, 4 H) 4,31 (s, 3 H) 6,91 (d, $J = 9,02$ Hz, 2 H) 7,53 (d, $J = 9,02$ Hz, 2 H) 8,15 (q, $J = 4,84$ Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 9,25 (s, 1 H). Trabalhando de acordo com o método acima, os seguintes compostos foram preparados:

Tabela XVII

B19-X00-M03(C01)-D04	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,33 (s, 6 H) 2,68 (s, 2 H) 2,76 (d, $J=4,76$ Hz, 3 H) 3,02 - 3,09 (m, 4 H) 3,72 - 3,79 (m, 4 H) 4,31 (s, 3 H) 6,93 (d, $J=9,02$ Hz, 2 H) 7,55 (d, $J=9,02$ Hz, 2 H) 8,15 (q, $J=4,63$ Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 9,28 (s, 1 H)
B10-X00-M03(C01)-D25	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,35 (s, 6 H) 2,28 (s, 3 H) 2,50 -2,57 (m, 4 H) 2,70 (s, 2 H) 3,04-3,13 (m, 4 H) 4,26 (d, $J=5,85$ Hz, 2 H) 4,34 (s, 3 H) 6,92 (d, $J=9,02$ Hz, 2 H) 7,53 (d, $J=9,02$ Hz, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 8,94 (t, $J=5,85$ Hz, 1 H) 9,28 (s, 1 H)
B10-X00-M03(C01)-D30	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,35 (s, 6 H) 2,28 (s, 3 H) 2,47 -2,59 (m, 4 H) 2,69

	(s, 2 H) 3,02- 3,16 (m, 4 H) 3,83 (d, J=5,73 Hz, 2 H) 4,34 (s, 3 H) 6,92 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,08 (s, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 7,53 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 8,12 (t, J=5,67 Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 9,27 (s, 1 H)
B10-X00-M03(C01)-D162 sal tricloridrato	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,33 (s, 6 H) 2,70 (s, 2 H) 2,85 (d, J=4,63 Hz, 3 H) 2,95 - 3,05 (m, 2 H) 3,11 - 3,25 (m, 2 H) 3,52 (d, J=11,46 Hz, 2 H) 3,67 (s, 3 H) 3,74 (d, J=13,66 Hz, 2 H) 4,00 (d, J=5,97 Hz, 2 H) 4,34 (s, 3 H) 6,99 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,60 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 8,37 (s, 1 H) 8,54 (t, J=6,04 Hz, 1 H) 9,39 (s, 1 H) 10,23 (s, 1 H)
B10-X00-M03(C01)-D20	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,36 (s, 6 H) 2,27 (s, 3 H) 2,50 - 2,57 (m, 4 H) 2,71 (s, 2 H) 3,07 - 3,13 (m, 4 H) 4,38 (s, 3 H) 6,92 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,06 - 7,15 (m, 1 H) 7,31- 7,40 (m, 2 H) 7,55 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,80 (dd, J=8,54, 0,98 Hz, 2 H) 8,37 (s, 1 H) 9,29 (s, 1 H) 10,29 (s, 1 H)
B10-X00-M03(C01)-D09	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,33 (s, 6 H) 2,70 (s, 2 H) 2,84 (d, J=4,15 Hz, 3 H) 3,03 (t, J=12,56 Hz, 2 H) 3,10 - 3,25 (m, 2 H) 3,36-3,55 (m, 2 H) 3,74 (d, J=13,05 Hz, 2 H) 4,32 (s, 3 H) 4,45 (d, J=6,34 Hz, 2 H) 7,00 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 7,21 - 7,29 (m, 1 H) 7,31- 7,36 (m, 4 H) 7,59 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 8,77 (t, J=6,34 Hz, 1 H) 9,46 (s, 1 H) 10,46 (s, 1 H)

	H)
B10-X00-M03(C01)-D34	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,23 (s, 3 H) 1,33 (s, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,48 - 2,56 (m, 4 H) 2,67 (s, 2 H) 3,04 - 3,14 (m, 4 H) 3,71 (t, J=6,04 Hz, 2 H) 4,35 (s, 3 H) 4,96 (t, J=5,61 Hz, 1 H) 5,02 (dt, J=7,83, 6,20 Hz, 1 H) 6,92 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,22 - 7,28 (m, 1 H) 7,34 (t, J=7,44 Hz, 2 H) 7,38 - 7,42 (m, 2 H) 7,53 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 8,42 (d, J=8,17 Hz, 1 H) 9,26 (s, 1 H)
B10-X00-M03(C01)-D70	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,23 (s, 3 H) 1,36 (s, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,45 - 2,54 (m, 4 H) 2,61 - 2,72 (m, 2 H) 3,07 - 3,12 (m, 4 H) 3,61 - 3,68 (m, J=12,44, 5,12 Hz, 1 H) 3,80 (dd, J=12,44, 9,51 Hz, 1 H) 4,35 (s, 3 H) 5,27 (td, J=9,21, 5,00 Hz, 1 H) 6,92 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,27 - 7,33 (m, 1 H) 7,38 (t, J=7,44 Hz, 2 H) 7,48 (d, J=7,07 Hz, 2 H) 7,53 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 8,93 (d, J=9,02 Hz, 1 H) 9,27 (s, 1 H)
B10-X00-M03(C01)-D163	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,08 (d, J=6,54 Hz, 3 H) 1,31 (s, 6 H) 2,17 (s, 6 H) 2,22 (s, 3 H) 2,45 (m, 6 H) 2,65 (s, 2 H) 3,04 (m, 4 H) 4,04 (m, 1 H) 4,29 (s, 3 H) 6,90 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 7,49 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 7,91 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 9,27 (s, 1 H)
B10-X00-	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,28 (s, 6

M02 (C01) -D04	H) 2,26 (s, 3 H) 2,47 (m, 4 H) 2,93 (s, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 4,33 (s, 3 H) 6,93 (d, J=9,32 Hz, 2 H) 7,25 (s, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 7,53 (d, J=9,32 Hz, 2 H) 8,44 (s, 1 H) 9,28 (s, 1 H)

São registados abaixo os dados analíticos de HPLC/Massa para alguns compostos representativos da invenção.

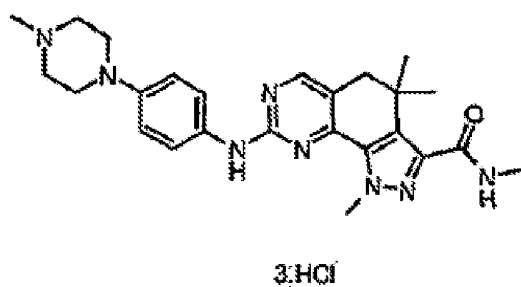
Tabela XVIII

	M+H	Tempo 1	Método
B10-X00-M03 (C01) -D136	560,34	2,2	1
B10-X00-M03 (C01) -D26	532,34	2,25	1
B10-X00-M03 (C01) -D86	518,33	2,43	1
B10-X00-M03 (C01) -D137	534,32	2,34	1
B10-X00-M03 (C01) -D116	558,36	2,45	1
B10-X00-M03 (C01) -D79	535,31	2,5	1
B10-X00-M03 (C01) -D123	517,3	2,67	1
B10-X00-M03 (C01) -D135	517,3	2,64	1
B10-X00-M03 (C01) -D138	505,3	2,63	1
B10-X00-M03 (C01) -D139	506,29	2,45	1
B10-X00-M03 (C01) -D95	521,29	2,77	1
B10-X00-M03 (C01) -D119	521,29	2,77	1
B10-X00-M03 (C01) -D81	558,36	2,6	1
B10-X00-M03 (C01) -D115	544,34	2,45	1
B10-X00-M03 (C01) -D105	531,31	2,9	1
B10-X00-M03 (C01) -D140	545,33	2,87	1
B10-X00-M03 (C01) -D100	545,33	3,05	1
B10-X00-M03 (C01) -D82	505,3	3,1	1

B10-X00-M03 (C01) -D97	505,3	3,19	1
B10-X00-M03 (C01) -D121	572,34	3,23	1
B10-X00-M03 (C01) -D06	491,28	2,93	1
B10-X00-M03 (C01) -D104	505,3	3,21	1
B10-X00-M03 (C01) -D113	531,31	3,07	1
B10-X00-M03 (C01) -D83	549,29	3,45	1
B10-X00-M03 (C01) -D131	519,31	3,47	1
B10-X00-M03 (C01) -D102	475,29	3,54	1
B10-X00-M03 (C01) -D122	545,33	3,32	1
B10-X00-M03 (C01) -D85	506,29	3,24	3
B-10-X00-M03 (C01) -D93	559,34	3,61	1
B10-X00-M03 (C01) -D94	493,28	3,58	1
B10-X00-M03 (C01) -D60	567,31	3,92	1
B10-X00-M03 (C01) -D117	533,33	3,77	1
B10-X00-M03 (C01) -D34	567,31	3,99	1
B10-X00-M03 (C01) -D87	567,31	4,21	1
B10-X00-M03 (C01) -D108	634,35	4,07	1
B10-X00-M03 (C01) -D91	533,29	4,01	1
B10-X00-M03 (C01) -D114	602,35	4,1	1
B10-X00-M03 (C01) -D14	515,32	4,64	1
B10-X00-M03 (C01) -D141	552,31	4,34	1
B10-X00-M03 (C01) -D109	580,34	4,89	1
B10-X00-M03 (C01) -D107	531,28	3,56	1

Exemplo 59

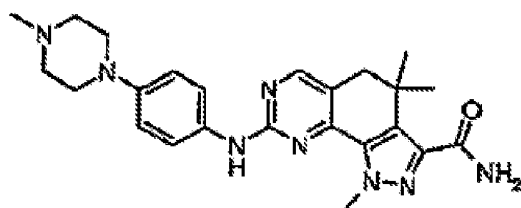
Sal de tri-cloridrato de metilamida de ácido 8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-1,4,4-trimetil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico [B10-X00-M03 (C01) -D04]



A metilamida de ácido 8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-1,4,4-trimetil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico (7,00 g, 15,192 mmoles) dissolvida numa mistura 1:1 de metanol/diclorometano (149 mL), adiciona-se ácido clorídrico 4M em dioxano (12,12 mL, 48,48 mL) e a solução é agitada à temperatura ambiente durante duas horas. Após remover o solvente sob pressão reduzida, o sólido avermelhado foi seco a 43 °C sob vácuo durante 10 horas. Foram obtidos 8,11 g do composto do título como um sólido vermelho.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,34 (s, 6 H) 2,69 (s, 2 H) 2,76 (d, *J* = 4,76 Hz, 3 H) 2,85 (d, *J* = 3,54 Hz, 3 H) 2,95 - 3,08 (m, 2 H) 3,10 - 3,26 (m, 2 H) 3,39 - 3,55 (m, 2 H) 3,74 (d, *J* = 13,41 Hz, 2 H) 4,30 (s, 3 H) 7,00 (d, *J* = 9,02 Hz, 2 H) 7,59 (d, *J* = 8,90 Hz, 2 H) 8,16 (q, *J* = 4,51 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 9,44 (s, 1 H) 10,37 (s, 1 H)

Exemplo 60



8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-1,4,4-trimetil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida
[B10-X00-M03(C01)-D03]

A uma suspensão de sal de potássio de ácido 8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-1,4,4-trimetil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico (185,5 mg, 0,382 mmol) numa mistura 1:1 de tetra-hidrofurano anidro e dimetilformamida (4,8 mL), N-etildi-isopropilamina (0,13 mL, 0,760 mmol), sal de amónio 1-hidroxibenzotriazol (102 mg, 0,760 mmol) foram adicionados nesta ordem. A mistura reaccional foi arrefecida a 0°C, tratada com 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) (146 mg, 0,760 mmol) e então agitada à temperatura ambiente durante 18 horas.

A mistura reaccional foi vertida em água (10 mL) e o precipitado foi filtrado, lavado com água, seca sob vácuo a 40°C durante 4 horas. Foram obtidos 130 mg (76% de rendimento) do composto do título puro.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,34 (s, 6 H) 2,26 (s, 3 H) 2,46 - 2,56 (m, 4 H) 2,68 (s, 2 H) 3,04 - 3,14 (m, 4 H) 4,31 (s, 3 H) 6,91 (d, J = 9,15 Hz, 2 H) 7,29 (s, 1 H) 7,53 (d, J = 9,15 Hz, 2 H) 7,55 (s, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 9,25 (s, 1 H)

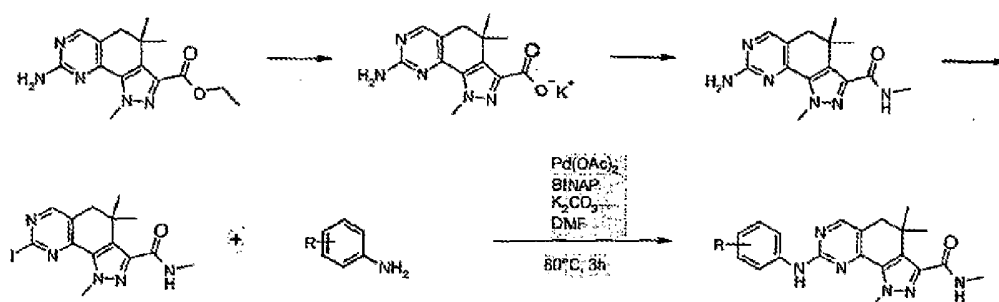
Trabalhando de acordo com o método acima, os seguintes compostos foram preparados:

Tabela XIX

B04-X00-M03(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,35 (s, 6 H) 2,71 (s, 2 H) 4,33 (s, 3 H) 6,97 (tt, J 7,38, 1,10 Hz, 1 H) 7,31 (m, 3 H) 7,56 (s, 1 H) 7,71 (dd, J 8,60, 1,04 Hz, 2 H) 8,41 (s, 1 H) 9,52 (s, 1 H)
B12-X00-M03(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,35 (s, 6 H) 2,72 (s, 2 H) 2,87 (d, J 4,63 Hz, 3 H) 3,35 (m, 8 H) 4,34 (s, 3 H) 7,21 (d, J 8,78 Hz, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 7,59 (dd, J 8,78, 2,56 Hz, 1 H) 8,01 (d, J 2,44 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 9,68 (s, 1 H) 10,39 (s, 1 H)
B13-X00-M03(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,35 (s, 6 H) 2,73 (s, 2 H) 2,88 (d, J 4,63 Hz, 3 H) 3,32 (m, 8 H) 4,32 (s, 3 H) 7,33 (s, 1 H) 7,54 (d, J 8,90 Hz, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 8,01 (dd, J 8,72, 2,38 Hz, 1 H) 8,12 (d, J 2,56 Hz, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 9,86 (s, 1 H) 10,35 (s, 1 H)
B19-X00-M03(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,34 (s, 6 H) 2,68 (s, 2 H) 3,00 - 3,13 (m, 4 H) 3,70 - 3,80 (m, 4 H) 4,31 (s, 3 H) 6,92 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 7,29 (s, 1 H) 7,51 - 7,59 (m, 3 H) 8,34 (s, 1 H) 9,27 (s, 1 H)
B13-X00-M02(C01)-D03	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,29 (m, 6 H) 2,86 (d, J 4,39 Hz, 3 H) 2,95 (s, 2 H) 3,34 (m, 8 H) 4,37 (s, 3 H) 7,21 (d, J 8,78 Hz, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,58 (dd, J 8,84, 2,50 Hz, 1 H) 8,04 (d, J 2,44 Hz, 1 H) 8,53 (s, 1 H) 9,71 (s, 1 H) 10,49 (s, 1 H)
B12-X00-M02(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,32 (m, 6 H) 2,88 (d, J 4,39 Hz, 3 H) 2,96 (s, 2 H) 3,38 (m,

	8 H) 4,35 (s, 3 H) 7,29 (s, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 7,54 (d, <i>J</i> 8,90 Hz, 1 H) 8,00 (dd, <i>J</i> 8,66, 2,32Hz, 1 H) 8,15 (d, <i>J</i> 2,44, Hz, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 9,89 (s, 1 H) 10,32 (s, 1 H)
B04-X00-M02 (C) - D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,30 (s, 6 H) 2,95 (s, 2 H) 4,35 (s, 3 H) 6,98 (tt, <i>J</i> 7,35, 1,04, 0,98 Hz, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 7,31 (dd, <i>J</i> 8,35, 7,50 Hz, 2 H) 7,47 (s, 1 H) 7,72 (dd, <i>J</i> 8,54, 0,98 Hz, 2 H) 8,51 (s, 1 H) 9,55 (s, 1 H)
B10-X00-M02 (C01) -D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,28 (s, 6 H) 2,26 (s, 3 H) 2,47 (m, 4 H) 2,93 (s, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 4,33 (s, 3 H) 6,93 (d, <i>J</i> =9,32 Hz, 2 H) 7,25 (s, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 7,53 (d, <i>J</i> =9,32 Hz, 2 H) 8,44 (s, 1 H) 9,28 (s, 1 H)

Exemplo 61



Passo 1. Sal de potássio de ácido 8-amino-1,4,4-trimetil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico

[B00-X00-M03 (C01) -D02]

A uma suspensão de 8-amino-1,4,4-trimetil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato de etilo (20,00 g,

66,368 mmoles) em etanol anidro (250 mL), adicionou-se 1,5M de hidróxido de potássio em etanol (150 mL) sob boa agitação e a mistura foi aquecida a refluxo durante 1,5 horas. Após arrefecimento num banho de gelo, um sólido foi formado; este foi filtrado lavando com etanol, seco a 40°C sob vácuo para dar 17,34 g (84% de rendimento) do composto sólido branco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,28 (s, 6 H) 2,51 (s, 2 H) 4,16 (s, 3 H) 6,37 (s, 2 H) 8,07 (s, 1 H)

Passo 2. Metilamida de ácido 8-amino-1,4,4-trimetil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico [B00-X00-M03(C01)-D04]

A uma suspensão de sal de potássio de ácido 8-amino-1,4,4-trimetil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico (17,00 g, 54,594 mmoles) numa mistura 1:1 de tetra-hidrofurano anidro e dimetilformamida (340 mL), adicionou-se 2 M de metilamina em tetra-hidrofurano (40,80 mL, 81,60 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (8,840 g, 65,418 mmoles) e 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida (EDC) (12,540 g, 65,418 mmoles) por esta ordem, e a suspensão espessa foi agitada à temperatura ambiente durante 20 horas.

A mistura reaccional foi vertida em água (2,5 L) e extraída com diclorometano (4 x 250 mL). Os extractos orgânicos combinados foram lavados com água (50 mL), secos sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. Foram obtidos 17,0 g de um sólido

amarelado que foram triturados com éter dietílico para dar 13,05 g (87% de rendimento) do composto desejado.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,31 (s, 6 H) 2,60 (s, 2 H) 2,75 (d, $J = 4,76$ Hz, 3 H) 4,30 (s, 3 H) 6,55 (s, 2 H) 8,12 (q, $J = 4,39$ Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H).

Trabalhando num modo análogo, os seguintes compostos foram preparados:

Metilamida de ácido 8-amino-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico [B00-X00-M00(C01)-D04]

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,69 - 2,74 (m, 2 H) 2,74 (d, $J = 4,76$ Hz, 3 H) 2,94 (t, $J = 7,56$ Hz, 2 H) 4,31 (s, 3 H) 6,54 (s, 2 H) 7,99 - 8,08 (m, 1 H) 8,18 (s, 1 H);

8-amino-1,4,4-trimetil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida [B00-X00-M03(C01)-D03]

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,32 (s, 6 H) 2,61 (s, 2 H) 4,30 (s, 3 H) 6,57 (s, 2 H) 7,27 (s, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 8,17 (s, 1 H)

Passo 3. Metilamida de ácido 8-iodo-1,4,4-trimetil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico

Num frasco de fundo redondo mantido sob atmosfera de argon, dissolveu-se metilamida de ácido 8-amino-1,4,4-trimetil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico de etilo (13,00 g, 45,400 mmoles) em dimetoxietano anidro (800 mL); iodeto de cério (11,795 g, 45,400 mmoles), iodo bissublimado (5,761 g, 22,698 mmoles), iodeto de cobre (I)

(2,594 g, 13,621 mmoles), e nitrito de iso-amilo (9,107 mL, 68,100 mmoles) foram adicionados por esta ordem e a mistura foi aquecida a 70°C durante 22 horas.

Após arrefecimento à temperatura ambiente, os materiais sólidos foram removidos por filtração sob sucção, lavando com diclorometano. O filtrado foi concentrado a 400 mL, diluído com diclorometano (1000 mL), lavado com 30% de hidróxido de amónio (100 mL), 5% de tiosulfato de sódio (50 mL), água (4 x 100 mL), e seco sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido sob vácuo para dar 11,00 g de óleo escuro que foi triturado com éter dietílico para dar 4,300 g do composto do título como um sólido amarelo. A purificação dos licores-mãe por cromatografia "flash" em sílica-gel (eluente diclorometano/metanol 97:3) deu ainda 2,04 g de composto sólido amarelado (35% de rendimento global).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,34 (s, 6 H) 2,76 (d, *J* = 4,76 Hz, 3 H) 2,80 (s, 2 H) 4,24 (s, 3 H) 8,16 - 8,25 (m, 1 H) 8,48 (s, 1 H)

Passo 4. metilamida de ácido 8-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-1,4,4-trimetil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico [B104-X00-M03(C01)-D04]

Carregaram-se Pd(OAc)₂ (16,34 mg, 0,0728 mmol), (±)-BINAP (45,33 mg, 0,0728 mmol) e dimetilformamida (12 mL) num frasco de fundo redondo com corrente de árgon. A mistura foi agitada sob árgon durante 30 minutos. Então adicionou-

se 3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamina (448,4 mg, 2,184 mmoles), metilamida de ácido 8-iodo-1,4,4-trimetil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico (300 mg, 0,728 mmol), K₂CO₃ (1,508 g, 10,910 mmol) e dimetilformamida (10 mL). A mistura resultante foi aquecida a 80°C num banho de óleo sob árgon com boa agitação durante 3 horas.

Após arrefecimento à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi filtrada por filtração sob sucção lavando com diclorometano e o filtrado foi evaporado até securo. O produto em bruto foi purificado por cromatografia "flash" em sílica-gel (eluente: diclorometano/metanol 95:5) para dar 215 mg (62% de rendimento) do composto do título puro.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,35 (s, 6 H) 2,25 (s, 3 H) 2,42 (m, 4 H) 2,71 (s, 2 H) 2,77 (d, J = 4,76 Hz, 3 H) 3,44 (m, 4 H) 3,48 (s, 2 H) 4,35 (s, 3 H) 6,91 (d, J = 7,31 Hz, 1 H) 7,26 (t, J = 7,68 Hz, 1 H) 7,56 (d, J = 8,78 Hz, 1 H) 7,76 (s, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 9,5 (s, 1 H)

Trabalhando de acordo com o método acima os seguintes compostos foram preparados:

Tabela XX

B10-X00-M03(C01)-D04	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,33 (s, 6 H) 2,26 (s, 3 H) 2,44 - 2,54 (m, 4 H) 2,68 (s, 2 H) 2,76 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 3,04 - 3,13 (m, 4 H) 4,31 (s, 3 H) 6,91 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 7,53 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 8,15 (q, J=4,84 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 9,25 (s, 1 H)

B09-X00-M03(C01)-D04	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,34 (s, 6 H) 2,27 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,70 (s, 2 H) 2,76 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 3,13 (m, 4 H) 4,33 (s, 3 H) 6,59 (d, J=7,31 Hz, 1 H) 7,14 (t, J=7,68 Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,26 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 9,33 (s, 1 H)
B101-X00-M03(C01)-D04	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,34 (s, 6 H) 2,55 - 3,62 (m, 13 H) 2,71 (s, 2 H) 2,75 - 2,79 (m, J=4,76 Hz, 3 H) 4,33 (s, 3 H) 7,25 (d, J=10,24 Hz, 2 H) 7,69 (d, J=7,80 Hz, 2 H) 8,10 - 8,18 (m, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 9,55 (s, 1 H)
B19-X00-M03(C01)-D04	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,33 (s, 6 H) 2,68 (s, 2 H) 2,76 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 3,02 - 3,09 (m, 4 H) 3,72 - 3,79 (m, 4 H) 4,31 (s, 3 H) 6,93 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 7,55 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 8,15 (q, J=4,63 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 9,28 (s, 1 H)
B107-X00-M03(C01)-D04	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,34 (s, 6 H) 2,70 (s, 2 H) 2,76 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 3,06 - 3,13 (m, 4 H) 3,73 - 3,78 (m, 4 H) 4,33 (s, 3 H) 6,59 (dd, J=7,93, 2,07 Hz, 1 H) 7,16 (t, J=8,11 Hz, 1 H) 7,23 (t, J=2,01 Hz, 1 H) 7,30 (dd, J=7,74, 1,40 Hz, 1 H) 8,16 (q, J=4,59 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 9,35 (s, 1 H)
B102-X00-M03(C01)-D04	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,34 (s, 6 H) 2,35 (s, 4 H) 2,70 (s, 2 H) 2,76 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 3,43 (s, 2 H) 3,58 (s, 4 H) 4,33 (s, 3 H) 7,25 (s, 2 H) 7,66 (s, 2 H) 8,40 (s, 1 H) 9,51 (s, 1 H)
B105-X00-	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,35 (s, 7 H)

M03(C01)-D04	2,38 (s, 4 H) 2,71 (s, 2 H) 2,77 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 3,44 (s, 2 H) 3,58 (s, 5 H) 4,36 (s, 3 H) 6,87 - 6,99 (m, 1 H) 7,25 (t, J=7,56 Hz, 1 H) 7,58 (d, J=6,71 Hz, 1 H) 7,76 (s, 1 H) 8,41 (s, 1 H)
B103-X00-M03(C01)-D04	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,33 (s, 6 H) 1,64 - 2,07 (m, 4 H) 2,37 - 2,62 (m, 5 H) 2,68 (s, 2 H) 2,76 (d, J=4,63 Hz, 3 H) 2,81 - 3,00 (m, 2 H) 4,30 (s, 3 H) 4,34 - 4,46 (m, 1 H) 6,94 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 7,58 (d, J=9,02 Hz, 2 H) 8,15 (q, J=4,55 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 9,34 (s, 1 H)
B106-X00-M03(C01)-D04	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,34 (s, 6 H) 1,70 - 2,18 (m, 4 H) 2,59 (s, 3 H) 2,71 (s, 2 H) 2,77 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 2,93 - 3,50 (m, 4 H) 4,35 (s, 3 H) 4,40 - 4,57 (m, 1 H) 6,61 (dd, J=7,93, 2,07 Hz, 1 H) 7,21 (t, J=8,11 Hz, 1 H) 7,26 - 7,32 (m, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 8,12 - 8,19 (m, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 9,51 (s, 1 H)
B120-X00-M03(C01)-D04	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,04 -1,24 (m, 6 H) 1,33 (s, 6 H) 2,68 (s, 2 H) 2,76 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 2,79 - 3,52 (m, 9 H) 4,31 (s, 3 H) 6,94 (d, J=8,78 Hz, 2 H) 7,55 (d, J=8,78 Hz, 2 H) 8,15 (q, J=4,63 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 9,28 (s, 1 H)
B173-X00-M03(C01)-D04	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,31 (s, 6 H) 2,40 - 2,50 (m, 4 H) 2,68 (s, 2 H) 2,74 (d, J=4,76 Hz, 3 H) 3,53 (s, 2 H) 3,60 (m, 4 H) 4,30 (s, 3 H) 6,98 (d, 1 H) 7,06 (dd, 1 H) 7,23 (d, 1 H) 8,14 (q, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 9,39 (s,

	1 H) 10 (bs, 1 H)

Reportam-se abaixo os dados analíticos de HPLC/Massa para alguns compostos representativos da invenção.

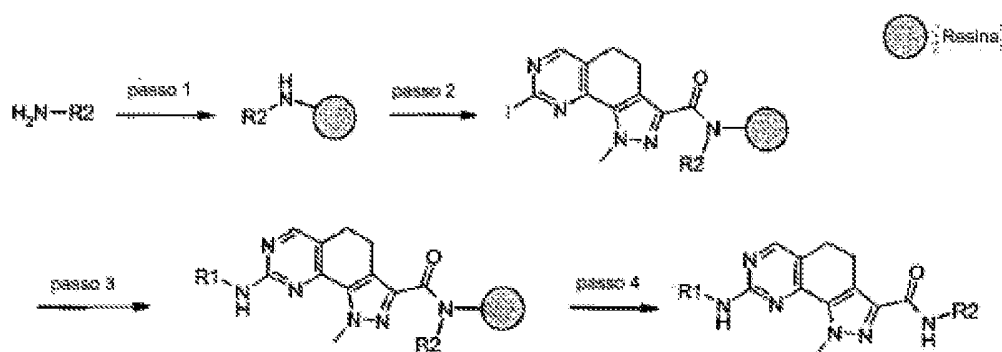
Tabela XXI

	M+H	RT	Método
B121-X00-M03 (C01) -D04	442,514	4,40	1
B122-X00-M03 (C01) -D04	393,461	4,70	1
B123-X00-M03 (C01) -D04	380,422	3,42	1
B124-X00-M03 (C01) -D04	379,434	4,86	1
B125-X00-M03 (C01) -D04	406,503	5,60	1
B126-X00-M03 (C01) -D04	395,433	4,37	1
B127-X00-M03 (C01) -D04	442,514	4,90	1
B128-X00-M03 (C01) -D04	406,46	5,40	1
B114-X00-M03 (C01) -D04	393,461	4,35	1
B129-X00-M03 (C01) -D04	406,46	4,10	1
B11-X00-M03 (C01) -D04	393,461	4,50	1
B130-X00-M03 (C01) -D04	406,46	4,10	1
B131-X00-M03 (C01) -D04	449,524	6,10	1
B168-X00-M03 (C01) -D04	420,487	4,50	1
B132-X00-M03 (C01) -D04	448,54	6,14	1
B133-X00-M03 (C01) -D04	412,488	4,90	1
B134-X00-M03 (C01) -D04	407,487	4,90	1
B135X00-M03 (C01) -D04	406,46	4,80	1
B21-X00-M03 (C01) -D04	429,498	4,66	1
B136-X00-M03 (C01) -D04	439,489	4,76	1
B137-X00-M03 (C01) -D04	409,46	4,7	1
B138-X00-M03 (C01) -D04	393,461	5,02	1

	M+H	RT	Método
B139-X00-M03 (C01) -D04	407,487	4,77	1
B140-X00-M03 (C01) -D04	393,46	4,62	1
B141-X00-M03 (C01) -D04	407,487	4,60	1
B142-X00-M03 (C01) -D04	395,433	4,05	1
B143-X00-M03 (C01) -D04	406,503	6,10	1
B144-X00-M03 (C01) -D04	446,568	6,27	1
B145-X00-M03 (C01) -D04	420,53	3,41	1
B17-X00-M03 (C01) -D04	434,557	5,27	1
B146-X00-M03 (C01) -D04	488,648	4,6	1
B147-X00-M03 (C01) -D04	420,53	3,58	1
B148-X00-M03 (C01) -D04	407,487	4,33	1
B149-X00-M03 (C01) -D04	407,487	4,50	1
B150-X00-M03 (C01) -D04	492,549	3,85	1
B151-X00-M03 (C01) -D04	486,566	5,38	1
B152-X00-M03 (C01) -D04	510,632	6,60	1
B153-X00-M03 (C01) -D04	512,604	5,55	1
B154-X00-M03 (C01) -D04	506,576	5,34	1
B155-X00-M03 (C01) -D04	504,604	5,03	1
B156-X00-M03 (C01) -D04	489,593	4,45	1
B13-X00-M03 (C01) -D04	496,028	4,28	1
B117-X00-M03 (C01) -D04	540,479	4,38	1
B157-X00-M03 (C01) -D04	512,604	5,60	1
B158-X00-M03 (C01) -D04	466,53	5,73	1
B159-X00-M03 (C01) -D04	510,632	4,94	1
B160-X00-M03 (C01) -D04	491,609	3,71	1
B161 -X00-M03 (C01) -D04	490,577	5,41	1
B162-X00-M03 (C01) -D04	448,584	3,95	1
B163-X00-M03 (C01) -D04	476,594	3,82	1

	M+H	RT	Método
B164-X00-M03 (C01) -D04	434,557	3,69	1
B165-X00-M03 (C01) -D04	436,486	4,44	1
B109-X00-M03 (C01) -D04	479,573	3,93	1
B166-X00-M03 (C01) -D04	483,545	5,07	1
B12-X00-M03 (C01) -D04	529,58	4,66	1
B167-X00-M03 (C01) -D04	505,635	3,75	1

Exemplo 62



Passo 1. Carga de aminas primárias num suporte sólido (resina)

A: Caso onde a "resina" é aminometilpoliestireno-1% de DVB enxertado com 4-(4-formil-3-metoxifenóxi) butiril polietileno glicol:

Para cada variante de amina primária R2, 1 grama (0,39 mmol) da resina acima mencionada foi carregada num tubo de reacção de 10 mL Argonaut Quest 210. Adicionou-se ortoformato de trimetilo (7 mL) ao tubo em conjunto com 5 equivalentes (1,95 mmol) de cada amina primária (indicada como R2 no esquema). A reacção foi misturada no Quest a

25°C durante 16 horas seguindo-se um período de duas horas de aquecimento a 70°C. Após arrefecimento e remoção da solução de reaccional, a resina foi lavada uma vez com ortoformato de trimetilo (7 mL cada) e três vezes com metanol anidro (7 mL). Metanol anidro (5 mL) foi então adicionado à resina, seguindo-se a adição de 148 mg (3,9 mmoles, 10 equivalentes) de boro-hidreto de sódio. Após se ter cessado a libertação vigorosa de gás, o tubo foi tapado e misturou-se durante 8 horas à temperatura ambiente. A resina foi lavada 3 vezes com metanol (5 mL), três vezes com metanol/água (1:1, 5 mL), e três vezes com DMF (5 mL). A resina foi então tratada com 20% de piperidina em DMF durante uma hora à temperatura ambiente. Novamente, a resina foi lavada três vezes com DMF (5 mL), três vezes com metanol (5 mL), e três vezes com diclorometano (5 mL). Uma amostra da resina foi testada para carga de amina quantitativa utilizando o método espectrofotométrico UV Fmoc descrito abaixo. Qualitativamente, a resina foi analisada usando o método de teste de cloranil descrito abaixo.

B: Caso onde a "resina" é amida de Rink, 4-(2',4'-dimetoxifenil-fmoc-aminometil) fenoxi (copoliestireno-1% de DVB) :

Carregou-se 1 g (0,39 mmol) da resina acima mencionada num tubo de reacção de 10 mL Argonaut Quest 210. A resina foi tratada com 20% de piperidina em DMF durante 5 minutos e então um segundo tratamento ocorreu durante 30 minutos à

temperatura ambiente. A resina foi lavada com DMF (3x5 mL), com metanol (3x5 mL) e com diclorometano (3x5 mL).

Carga de amina quantitativa utilizando o método espectrofotométrico UV Fmoc:

Uma quantidade precisamente pesada ($25\text{ mg} \pm 5\text{ mg}$) de resina carregada seca, foi carregada em 3 mL de uma seringa de polipropileno, equipada com um disco filtrante. Carregou-se na seringa 3 equivalentes de cloroformato de 9-fluorenilmetila dissolvido em 1 mL de diclorometano e foram então adicionados 1,5 equivalentes de N,N-diisopropiletilamina. A resina foi agitada por meio de um agitador orbital, durante uma hora. A resina foi lavada com DMF (3x2 mL, 5 min.), com metanol (3 x 2 mL, 5 min.), e com DCM (3x2 mL, 5 min.).

Recolheu-se 1 mL de 20% de uma solução piperidina em DMF da seringa e agitou-se durante 5 minutos à temperatura ambiente. A solução foi adicionada a um balão volumétrico de 10 mL. Uma segunda alíquota de 20% de solução de piperidina em DMF foi recolhida e agitada durante 30 minutos à temperatura ambiente. Novamente, a solução foi adicionada ao mesmo balão volumétrico de 10 mL (solução de reserva). Adicionou-se DMF ao balão volumétrico para obter um volume total de 10 mL. Este balão volumétrico contendo a solução de carga foi agitado exaustivamente e transferiram-se exactamente 0,5 mL para um segundo balão volumétrico de 10 mL (solução de teste). Novamente, adicionou-se DMF ao balão volumétrico até um volume total de 10 mL. A

absorvância desta solução de teste foi medida através do espectrofotômetro UV-Vis *Amerasham Pharmacia Biotech Ultrospec 3000 Pro*, a $\lambda = 302$ nm contra um branco de DMF . A substituição de resina após a reacção foi calculada usando a seguinte fórmula:

$$\text{carga (mmol/g)} = (A_{302} \times 20 \text{ vezes} \times 10 \text{ mL}) / 8100 \times \text{peso}$$

onde A_{302} é a absorvância UV a $\lambda = 302$ nm, $\epsilon = 8100$ é o coeficiente de extinção de aducto piperidina-fluorenona e peso é a tara da resina em miligramas.

Teste qualitativo de cloranil (3,4,5,6-tetracloro-1,2-benzoquinona) para aminas secundárias ligadas à resina: Uma pequena alíquota de resina pré-lavada contendo a amina fixada foi colocada num tubo de microcentrifuga. As esferas foram lavadas uma vez com acetona e o solvente foi removido por decantação. Uma gota da solução de teste de cloranil foi adicionada ao tubo de teste e deixada permanecer à temperatura ambiente durante 5 minutos. Uma cor verde escura a castanha era uma indicação positiva de uma amina secundária. A intensidade da cor era uma indicação não quantitativa de concentração de amina secundária.

Solução de teste: uma solução saturada de 3,4,5,6-tetracloro-1,2-benzoquinona em tolueno à temperatura ambiente.

Passo 2. Acilação da amina em suporte sólido com fluoreto de 8-iodo-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carbonilo

Para cada variante de amina primária R2 carregada sobre 1 g (0,39 mmol) da resina no passo 1 acima, o seguinte reagente de fluoreto de ácido pré-activado carboxílico foi adicionado. Em 5 mL de diclorometano, dissolveu-se 166 mg (0,47 mmol, 1,2 equivalentes) de 8-iodo-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxilato, 155 mg (0,585 mmol, 1,5 equivalentes) de hexafluorofosfato de tetrametilfluoroformamidínio e 0,102 mL (0,585 mmol, 1,5 equivalentes) de N,N-di-isopropiletilamina, adicionou-se N,N-dimetilacetamida gota a gota à solução até todos reagentes estarem em solução com sonicação. O sistema reaccional foi agitado à temperatura ambiente durante 30 minutos. Adicionou-se mais 0,102 mL (0,585 mmol, 1,5 equivalentes) de N,N-di-isopropiletilamina à solução, em 30 minutos, e o conteúdo completo foi carregado da resina no sintetizador Quest 210. A resina foi misturada durante 18 horas à temperatura ambiente. A drenou-se a mistura de acilação da resina e esta foi lavada com DMF (3 x 5 mL, 5 min.), com metanol (3x5 mL, 5 min.) e com DCM (3x5 mL, 5 min.). A resina foi seca de DCM sob vácuo. A resina foi testada qualitativamente para completar a reacção de acilação usando o método de teste cloranil. Uma amostra de cada resina seca foi submetida à análise espectrofotométrica de UV Fmoc quantitativa para determinar a extensão de acilação ligada à resina.

Passo 3 Aaminação catalítica de 8-iodo-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida em suporte sólido

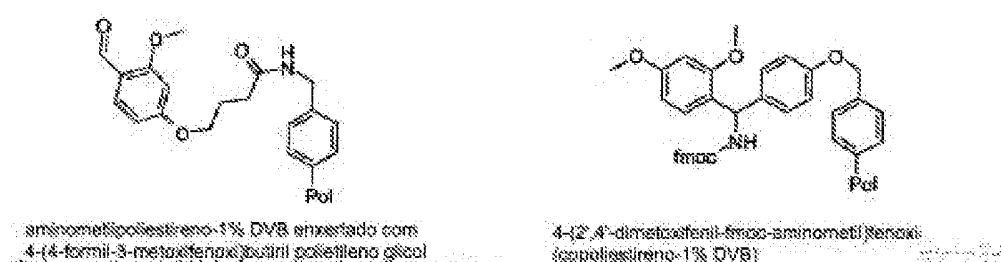
Usando um cassete de sintetizador Argonaut Trident de 4 mL, carregou-se 200 mg (0,078 mmol) de cada tipo de resina do passo 2 acima em frascos separados. Para cada um dos frascos do reactor com corrente de árgon, adicionou-se carbonato de potássio (0,158 g, 1,56 mmol), acetato de paládio [Pd(OAc)₂] (1,8 mg, 0,008 mmol, 10%), (±)-BINAP (5,0 mg, 0,008 mmol, 10%) e a amina R1 correspondente (0,156 mmol, 2 equivalentes) em dimetilacetamida (2 mL). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora e então aquecida a 60°C durante 16 horas no posto de síntese da Argonaut Trident External Agitation Thermal Unit (EATU).

Drenou-se a mistura de síntese da resina e esta foi lavada usando o posto de síntese Argonaut Trident EATU com DMF (1x2 mL, 5 min.), com água (1x2 mL, 5 min.), com DMF/água (1:1) (3 x 2 mL, 5 min.), com DMF (3 x 2 mL, 5 min.), com metanol (3x2 mL, 5 min.) e com DCM (3x2 mL, 5 min.).

Passo 4 Clivagem de 8-amino-1-metil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida diferencialmente substituída do suporte sólido

A cada frasco do reactor Argonaut Trident, adicionou-se 2 mL da seguinte mistura de clivagem de resina: diclorometano (50 mL), ácido trifluoroacético (49 mL) e água (1 mL). A

resina colocada em suspensão na mistura de clivagem foi agitada durante uma hora à temperatura ambiente no posto de síntese Argonaut Trident EATU. A solução contendo os produtos em bruto foi capturada em frascos separados onde três lavagens adicionais de resina com diclorometano (2 mL cada) foram também capturadas nos mesmos frascos correspondentes.



Exemplo 63

N-[3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il) fenil]guanidina

Passo 1. 1,3-bis(terc-butoxicarbonil) guanidina



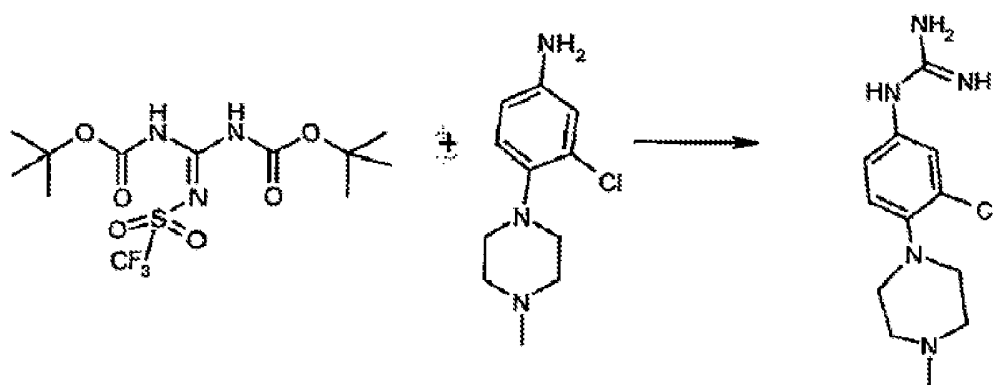
15 g de 1,3-bis(terc-butoxicarbonil)-2-metil-2-tiopseudoureia (0,052 mol) foram colocados em suspensão em 150 mL de amônia gasosa em metanol e a mistura foi agitada à temperatura ambiente num frasco fechado à temperatura ambiente. A solução resultante foi concentrada sob vácuo até 10 g (74% de rendimento) do composto do título precipitarem e que foram recolhidos por filtração.

Passo 2. 1,3-bis(terc-butoxicarbonil)-2-trifluorornetanossulfonil guanidina



Uma solução de 5,2 g (20 mmoles) de 1,3-bis(terc-butoxicarbonil) guanidina em 100 mL de diclorometano seco foi arrefecida a -78°C sob agitação e 5,6 g (20 mmoles) de anidrido de trifluorometanossulfônico foram adicionados gota a gota. A mistura reaccional foi deixada chegar à temperatura ambiente e agitada durante 5 horas. Uma solução aquosa de NaHSO_4 foi adicionada e a fase orgânica seca sobre Na_2SO_4 e evaporada até secura. O resíduo foi purificado por cromatografia numa coluna de sílica-gel (eluente éter de petróleo/acetato de etilo 7/3) para dar 4,0 g (51% de rendimento) do composto do título.

Passo 3. N-[3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil] guanidina



A uma solução de 3,0 g (13,3 mmoles) de 4-(3-cloro-4-metilpiperazin-1-il) anilina e 2,22 mL (16,0 mmoles) de trietilamina em 36 mL de diclorometano, adicionou-se 6,0 g (15,3 mmoles) de 1,3-bis(terc-butoxicarbonil)-2-trifluorometanossulfonilguanidina. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 72 horas. A solução foi diluída com mais diclorometano, lavada com água e o solvente seco sobre Na₂SO₄ e evaporado sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia numa coluna de sílica-gel (eluente diclorometano/metanol 92/8) dando 5,4 g (86,2% de rendimento) de um intermediário protegido, que foi tratado com 60 mL de 4 N de HCl em dioxano. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida, o resíduo redissolvido em água, a solução resultante neutralizada e o produto extraído com acetato de etilo. O solvente foi removido sob pressão reduzida para dar 2,4 g (78,7% de rendimento) do composto do título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,23 (s, 3 H) 2,48 (m, 4 H) 2,90 (m, 4 H) 5,38 (bs, 4 H) 6,72 (dd, *J* 2,44, 8,42 Hz, 1 H) 6,82 (d, *J* 2,44, 1 H) 7,01 (d, *J* 8,42 Hz, 1 H). Trabalhando de modo análogo, mas utilizando o derivado anilina apropriado substituído, os seguintes compostos foram preparados:

N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil] guanidina;

N-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil] guanidina;

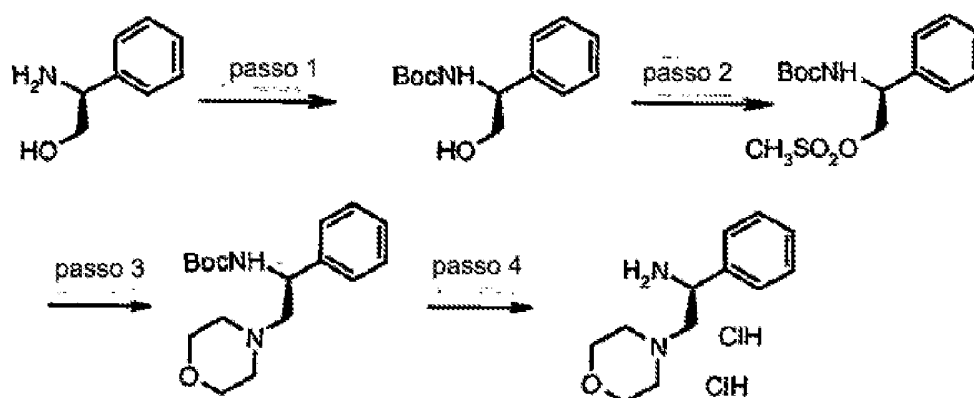
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,80 (s, 3 H) 7,09 (m, 4 H) 7,41 (s, 2 H) 9,85 (s, 1 H) 11,39 (s, 1 H) (como dicloridrato);

N-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]guanidina;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,22 (s, 3 H) 2,43 (m, 4 H) 2,80 (m, 4 H) 5,46 (bs, 4 H) 7,02 (m, 2 H) 7,37 (d, 1 H, J 8,42 Hz);

N-(3-clorofenil) guanidina.

Exemplo 64



Passo 1 (1S)-2-hidroxi-1-feniletilcarbamato de terc-butilo

Uma solução de 40 g (0,291 mol) de (2S)-2-amino-2-feniletanol em 1250 mL de acetato de etilo e 99,83 mL (0,583 mol) de N-etil-N,N-di-isopropilamina foi arrefecida a 0°C e adicionou-se em porções 76,21 g (0,349 mol) de dicarbonato de di-terc-butilo. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas e foi depois lavada

com 400 mL de 1M de KHSO_4 . A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 assim resultando em 69,88 g do composto do título.

Passo 2. Metanossulfonato de (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-feniletilo

A solução de 68,9 g (0,29 mol) de (1S)-2-hidroxi-1-feniletilcarbamato de terc-butilo e trietilamina (40,36 mL, 0,29 mol) em 700 mL de diclorometano seco sob atmosfera inerte foi arrefecida a -10°C e adicionou-se gota a gota 24,79 mL (0,319 mol) de cloreto de mesilo. Após 2 horas a 0°C a mistura foi vertida sobre gelo e água e extraída com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com HCl diluído, NaHCO_3 aquoso, salmoura e seca sobre Na_2SO_4 resultando em 89,8 g do produto (98% de rendimento).

Passo 3. (1S)-2-morfolin-4-il-1-feniletilcarbamato de terc-butilo

A mistura de 25 g (0,0792 mol) de metanossulfonato de (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-feniletilo e morfolina (69,37 mL, 0,792 mol) em 250 mL de THF seco sob atmosfera inerte foi submetida a refluxo durante 8 horas. A mistura reaccional foi então arrefecida à temperatura ambiente, tratada com éter dietílico e o sólido foi filtrado. A solução foi evaporada resultando no produto em bruto como um óleo amarelo que foi purificado através de cromatografia de sílica-gel (eluente hexano/acetato de etilo 6/4). 11,59 g do produto do título foram isolados (48% de rendimento).

Passo 4. Di-cloridrato de (1S)-2-morfolin-4-il-1-feniletanamina

Uma solução de 11,58 g (0,0378 mol) de (1S)-2-morfolin-4-il-1-feniletancarbamato de terc-butilo em 100 mL de diclorometano foi tratada com 120 mL de 4M de HCl em dioxano e agitada durante 18 horas. A mistura foi diluída com éter dietílico e o produto foi filtrado (9,48 g, 90% de rendimento).

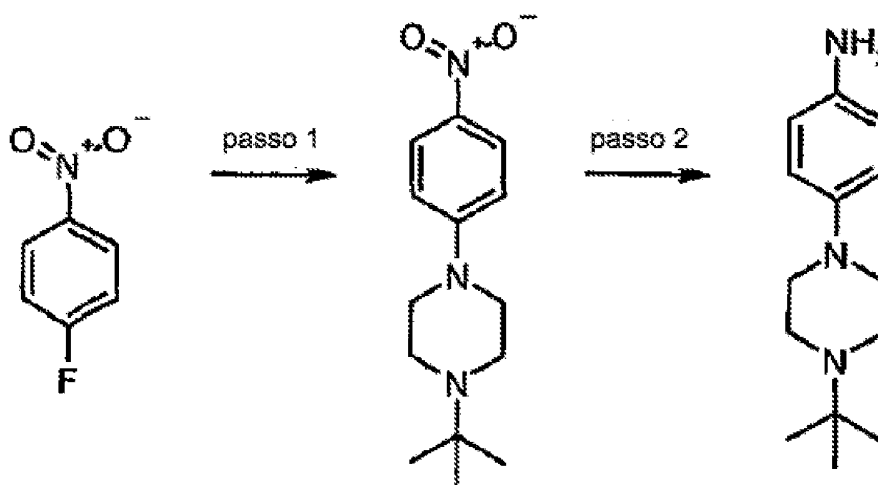
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,37 (m, 6 H) 3,83 (m, 4 H) 4,90 (m, 1 H) 7,51 (m, 5 H) 8,84 (bs, 3 H).

Trabalhando de forma análoga, os seguintes compostos foram preparados:

Tri-cloridrato de (1S)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-1-feniletanamina

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,78 (m, 13 H) 4,47 (m, 1 H) 7,46 (m, 5 H) 8,45 (bs, 3 H) 10,40 (bs, 1 H).

Exemplo 65



Passo 1 1-terc-butil-4-(4-nitrofenil) piperazina

Uma solução de 800 mg (5,67 mmoles) de 1-fluoro-4-nitrobenzeno, 2,07 g (1,2 mmol) de di-hidrobrometo de 1-terc-butilpiperazina e 3,2 mL (20,41 mmoles) de trietilamina, em 22 mL de acetonitrilo, foi submetida a refluxo durante 10 horas. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente, diluída com água e extraída com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com água e salmoura, seca sobre Na₂SO₄ e evaporada. A purificação por cromatografia "flash" (eluente diclorometano/metanol 7/3) originou 860 mg do composto do título como um sólido amarelo.

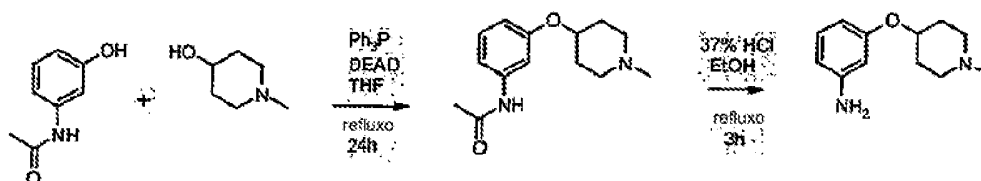
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,05 (s, 9 H) 2,63 (m, 4 H) 3,43 (m, 4 H) 7,03 (d, 2 H) 8,05 (d, 2 H).

Passo 2. 4-(4-terc-butilpiperazin-1-il) fenilamina

A uma solução de 840 mg (3,189 mmoles) de 1-terc-butil-4-(4-nitrofenil) piperazina em 24 mL de metanol, adicionou-se 904 mg (16,9 mmoles) de cloreto de amónio dissolvido em 6 mL de água e 552 mg (9,886 mmoles) de ferro. Após 7 horas, a suspensão foi arrefecida e filtrada. O pH foi ajustado a 10 através de adição em porções de Na₂CO₃ à fase aquosa. A extracção com diclorometano resultou em 667 mg da amina do título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,05 (s, 9 H) 2,62 (m, 4 H) 2,89 (m, 4 H) 4,52 (s, 2 H) 6,50 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 6,67 (d, J = 8,78 Hz, 2 H).

Exemplo 66



N-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-acetamida

Uma suspensão de N-(3-hidroxi-fenil)-acetamida (30,2 g) em tetra-hidrofurano anidro (600 mL) foi tratada com 4-hidroxi-N-metilpiperidina (30,54 mL) e trifenilfosfina (68,18 g); adicionou-se gota a gota uma solução de azadicarboxilato de dietilo em tetra-hidrofurano anidro (THF) (40,94 mL em 60 mL de THF) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas e então aquecida a 50°C durante a noite. Adicionaram-se mais porções de trifenilfosfina (28,00 g) e azadicarboxilato de dietilo (14 mL) e o aquecimento foi continuado durante mais 24 horas.

O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi tomado com acetato de etilo (600 mL), e extraído com 2N de ácido clorídrico (3 x 200 mL). A camada aquosa foi lavada com acetato de etilo e o pH foi levado a 10 por adição de 20% de hidróxido de sódio. Realizou-se extracção com acetato de etilo (4 x 100 mL) e os extractos orgânicos combinados foram lavados com salmoura e secos sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido sob vácuo e o produto em bruto foi purificado por cromatografia "flash" em sílica-gel (eluente diclorometano/metanol 85:15 então + 0,1% de trietilamina) para originar 21 g do composto desejado.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,52 - 1,68 (m, 2 H) 1,83 - 1,96 (m, 2 H) 2,01 (s, 3 H) 2,14 (s, 3 H) 2,46 - 2,52 (m, 2 H) 2,52 - 2,63 (m, 2 H) 4,18 - 4,20 (m, 1 H) 6,59 (d, 1 H) 7,05 (d, 1 H) 7,14 (t, 1 H) 7,26 (s, 1 H) 9,83 (s, 1 H).

3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamina

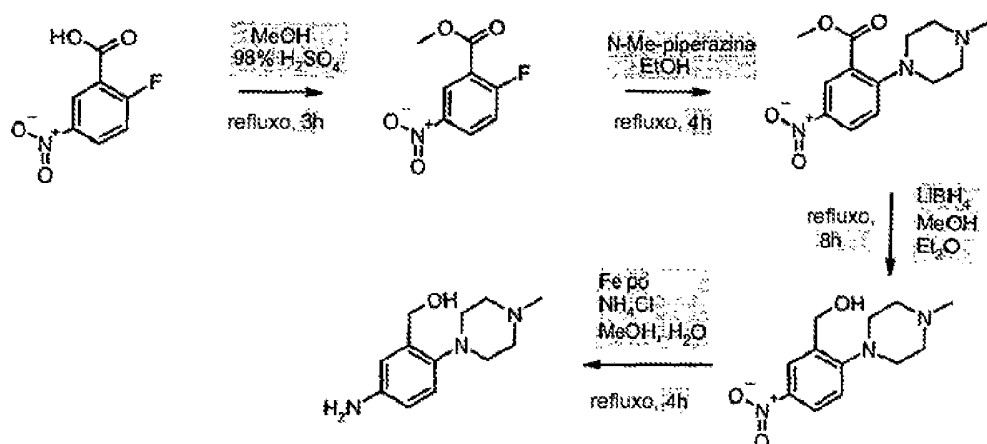
Uma solução de N-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-acetamida (2,604 g) em etanol absoluto (40 mL) foi tratada com 37% de ácido clorídrico e a solução foi aquecida a refluxo durante 3 horas.

Após remover o solvente sob vácuo, o resíduo foi dissolvido em água e lavado com acetato de etilo (30 mL). A solução aquosa foi tornada básica por 20% de hidróxido de sódio e extraída com acetato de etilo (4 x 50 mL); as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (4 x 20 mL), com água (2x10 mL) e secas sobre sulfato de sódio anidro. Após remover o solvente, o produto em bruto (2,00 g) foi cristalizado de n-hexano e acetato de etilo para dar 1,00 g do composto puro.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,54 - 1,68 (m, 2 H) 1,82 - 1,94 (m, 2 H) 2,12 - 2,27 (m, 2 H) 2,21 (s, 3 H) 2,58 - 2,71 (m, 2 H) 4,14 - 4,29 (m, 1 H) 4,98 (s, 2 H) 6,09 (ddd, *J* = 8,11, 2,32, 0,79 Hz, 1 H) 6,14 (ddd, *J* = 7,83, 2,04, 0,98 Hz, 1 H) 6,16 (t, *J* = 2,19 Hz, 1 H) 6,88 (t, *J* = 7,99 Hz, 1 H)

Exemplo 67

5-Amino-2-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-metanol



2-Fluoro-5-nitro-benzoato de metilo

Uma solução de ácido 2-fluoro-5-nitro-benzóico (3,702 g, 20 mmoles) em metanol anidro (10,00 mL) foi tratada com 98% de ácido sulfúrico e a solução foi aquecida sob refluxo durante 4 horas. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi dissolvido em acetato de etilo (50 mL). A solução foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado (3x10 mL), salmoura até neutralidade e então água, e seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido sob vácuo para dar um óleo espesso que começou a cristalizar. Após adicionar n-hexano (3 mL) o produto em bruto foi armazenado durante 2 dias no frigorífico. O composto cristalino foi filtrado e lavado com n-hexano para originar 3,147 g do composto puro.

Através da concentração dos licores-mãe, obteve-se uma segunda colheita (390 mg) (y = 89%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-

d₆) δ ppm 3,94 (s, 3 H) 7,69 (m, 1 H) 8,55 (m, 1 H) 8,65 (m, 1 H).

2-(4-Metil-piperazin-1-il)-5-nitro-benzoato de metilo

Uma solução de 2-fluoro-5-nitro-benzoato de metilo (3,487 g, 17,511 mmoles) e N-metilpiperazina (3,855 mL, 3,508 g, 35,022 mmoles) em 30 mL de metanol anidro foi aquecida sob refluxo durante 5 horas.

Após remover os voláteis em pressão reduzida, o óleo laranja bruto foi tratado lentamente com água (cerca de 20 mL) e agitado num banho de gelo durante uma hora. O composto cristalino formado foi filtrado por filtração por sucção, lavado com água e seco a 40°C sob vácuo durante 24 horas. Foram obtidos 4,627 g de composto amarelo (y = 96%).
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,25 (s, 3 H) 2,46 (m, 4 H) 3,27 (m, 4 H) 3,87 (s, 3 H) 7,22 (d J = 9,27 Hz, 1 H) 8,08 (ddd J = 9,27 Hz J = 2,80 Hz, 1 H) 8,33 (d J = 2,80 Hz, 1 H).

2-(4-Metil-piperazin-1-il)-5-nitro-fenil]-metanol

Uma suspensão de 2-(4-metil-piperazin-1-il)-5-nitro-benzoato de metilo (1,40 g, 5,00 mmoles) em éter dietílico anidro (60 mL) foi tratada com hidreto de boro lítio (190,5 mg, 8,75 mmoles) e a formação de um precipitado foi observada. Adicionou-se então metanol anidro (0,350 mL, 280,3 mg, 8,75 mmoles) e a solução foi aquecida sob refluxo durante duas horas. Como a reacção não foi completa, mais

hidreto de boro lítio (190,5 mg) e metanol (0,350 mL) foram adicionados duas vezes a cada 4 horas.

Após arrefecimento em banho de gelo, a mistura reaccional foi tratada com água, com 1N de HCL (6 mL) e agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos. A solução foi então basificada para pH 11 por 1N de hidróxido de sódio e extraída com diclorometano; os extractos orgânicos foram lavados com salmoura e com água e secos sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado até securo para dar 1,35 g de um sólido acastanhado que foi purificado por cromatografia "flash" em sílica-gel (eluente diclorometano/metanol 95:5) para dar 1,10 g do composto desejado ($y = 87\%$).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 3,03 (m, 4 H) 4,54 (m, 2 H) 5,53 (t, 1 H) 7,17 (d $J = 8,90$ Hz, 1 H) 8,08 (dd $J = 8,90$ Hz $J = 2,92$ Hz, 1 H) 8,33 (d $J = 2,92$ Hz, 1 H).

5-amino-2-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-metanol

A uma solução de [2-(4-metil-piperazin-1-il)-5-nitro-fenil]-metanol em bruto (437 mg, 1,74 mmol) em metanol (1,5 mL), adicionou-se cloreto de amónio (NH_4Cl) (465 mg), água (4,9 mL) e pó de Fe (290 mg) e a mistura foi aquecida a 100°C durante 3 horas.

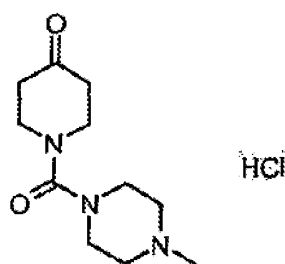
A mistura reaccional foi filtrada e o precipitado preto lavado com MeOH/água 1:1 (10 mL). Removeu-se o metanol foi removido sob vácuo e a água restante foi basificada com carbonato de sódio (Na_2CO_3) e extraída com acetato de etilo

(5 x 20 mL). Os extractos orgânicos foram lavados com salmoura (2x10 mL) e com água (2x5 mL) e secos sobre sulfato de sódio anidro. Após evaporação, o sólido laranja em bruto resultante foi purificado por cromatografia "flash" em sílica-gel (eluente diclorometano/metanol/trietilamina 90:10:0,1) para dar 357 mg do composto do título puro ($y = 92\%$).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,73 (m, 4 H) 4,48 (m, 2 H) 4,75 (bs, 2 H) 4,95 (t, 1 H) 6,43 (dd $J = 8,42$ Hz $J = 2,68$ Hz, 1 H) 6,67 (d $J = 2,68$ Hz, 1 H) 6,80 (d $J = 8,42$ Hz, 1 H).

Exemplo 68

Cloridrato de 1-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-piperidin-4-ona



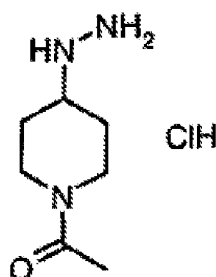
A uma suspensão de cloridrato de cloreto de 4-metilpiperazina-1-carbonilo (19,9 g 0,1 mol) e cloridrato de piperidona mono-hidratado (15,3 g 0,1 mol), em 200 mL de diclorometano, adicionou-se gota a gota trietilamina seca (45 mL, 0,33 mol). A mistura foi agitada durante duas horas. A fase orgânica foi lavada com salmoura (2 x 20 mL) e seca sobre sulfato de sódio. Após filtração, o solvente foi evaporado sob vácuo e o produto em bruto foi dissolvido

em EtOH (50 mL) e éter dietílico (100 mL) e tratado com 4N de HCl em dioxano (25 mL). Após 1 hora, o precipitado foi filtrado e seco num forno para dar 13 g (50% de rendimento) do composto do título.

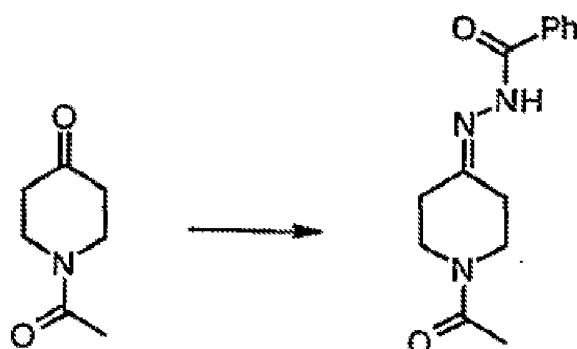
^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2,40 (t, $J = 6,16$ Hz, 4 H) 2,81 (s, 3 H) 3,00 - 3,11 (m, 2 H) 3,12 - 3,23 (m, 2 H) 3,28 - 3,42 (m, 2 H) 3,51 (t, $J = 6,16$ Hz, 4 H) 3,73 (d, $J = 14,27$ Hz, 2 H) 10,12 (s, 1 H)

Exemplo 69

Cloridrato de 1-acetil-4-hidrazinopiperidina



Passo 1: N'-(1-acetilpiperidin-4-ilideno) benzo-hidrazida

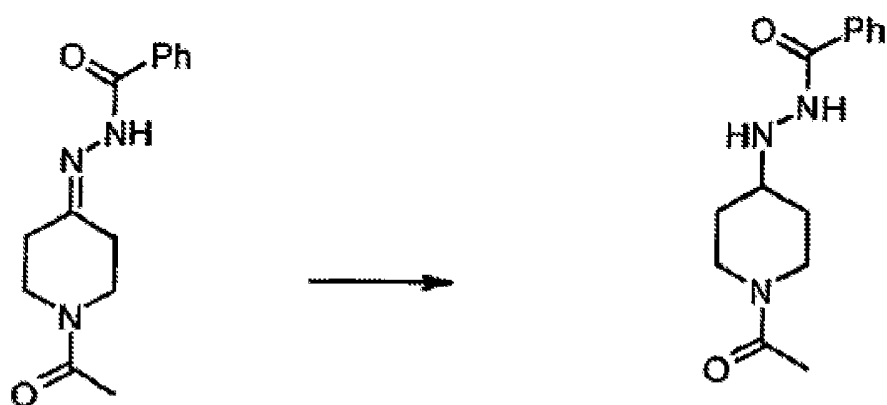


20 g (0,142 mol) de 1-acetil-4-piperidona foram dissolvidos em 400 mL de etanol absoluto e adicionou-se 21,2 g (0,156 mol) de benzoil-hidrazina. A solução resultante foi

submetida a refluxo durante 6 horas sob agitação. O solvente foi então removido sob vácuo e o resíduo particionado entre diclorometano e água. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e evaporada até secura. O resíduo foi triturado com éter dietílico e 30 g (83% de rendimento) do composto do título foram recolhidos por filtração.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,07 (s, 3 H) 2,43 - 2,62 (m, 4 H) 3,45 - 3,74 (m, 4 H) 7,51 (m, 3 H) 7,84 (m, 2 H) 10,7 (bs, 1 H).

Passo 2: N'-(1-acetilpiperidin-4-il)benzo-hidrazida

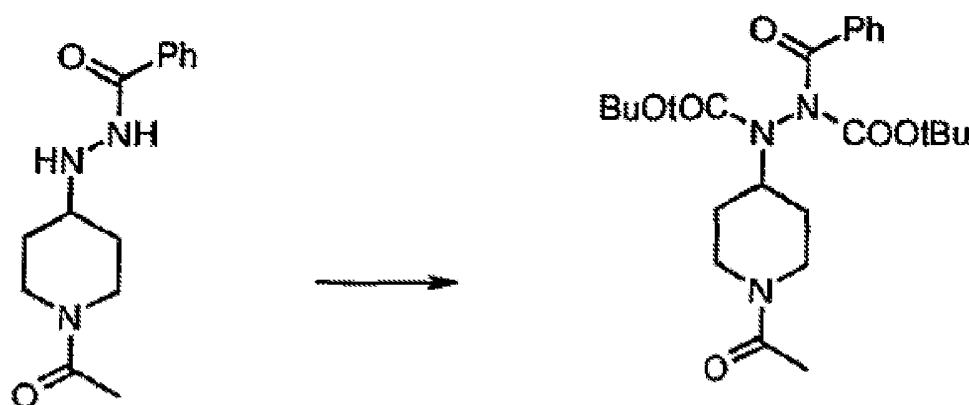


30 g (0,12 mol) de N'-(1-acetilpiperidin-4-ilideno) benzo-hidrazida foram dissolvidos em 500 mL de ácido acético glacial e 1 g de PtO_2 foram adicionados. A mistura foi hidrogenada a 275,8 kPa (40 psi) durante 12 horas à temperatura ambiente. O catalisador foi então filtrado em celite e o filtrado evaporado sob vácuo. O resíduo foi redissolvido com diclorometano e lavado com NaHCO_3 aquoso. O solvente foi seco sobre sulfato de sódio e removido sob pressão reduzida para originar, após trituração com éter

dietílico, 28,6 g (92% de rendimento) do composto do título.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,25 (m, 2 H) 1,81 (m, 2 H) 2,00 (s, 3 H) 3,75 (m, 2 H) 4,10 (m, 2 H) 4,19 (s, 1 H) 7,49 - 7,51 (m, 3 H) 7,84 (m, 2 H) 10,01 (s, 1 H).

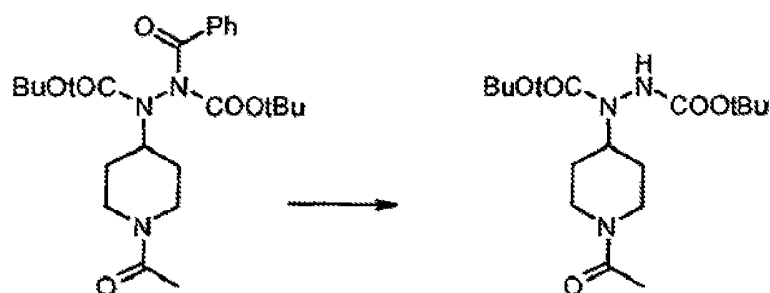
Passo 3: 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-benzoilhidrazina-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo



A uma solução de 28,6 g (0,11 mol) de N'-(1-acetilpiperidin-4-il)benzo-hidrazida em 700 mL de acetonitrilo, adicionaram-se 53,19 g (0,44 mol) de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) e 77,2 g (0,35 mol) de dicarbonato de di-terc-butilo. A mistura foi agitada durante a noite, o solvente removido e o resíduo tomado com diclorometano e lavado com KHSO_4 aquoso para remover DMAP. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e evaporado para dar 45 g do composto do título como um óleo.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,18 e 1,40 (2s, 18 H) 1,97 (s, 3 H) 4,28 (m, 1 H) 7,51 - 7,53 (m, 4 H).

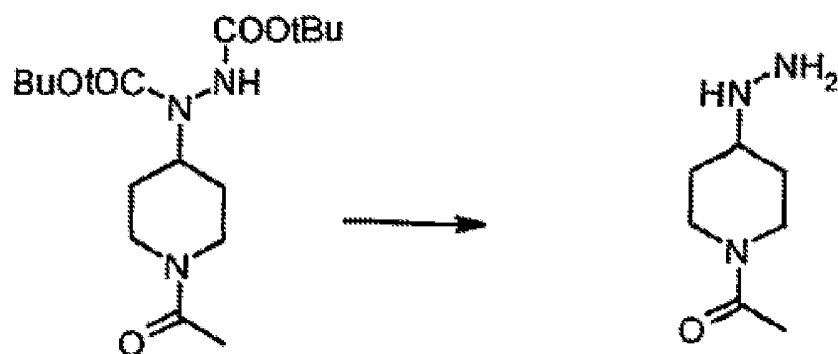
Passo 4: 1-(1-acetilpiperidin-4-il)hidrazina-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo



45 g (0,1 mol) de 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-benzoil-hidrazina-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo foram dissolvidos em 1 L de tetra-hidrofurano e adicionou-se uma solução de 5,8 g (0,14 mol) de hidróxido de lítio monohidratado em 1 L de água. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas, o tetra-hidrofurano removido sob vácuo e a fase aquosa extraída várias vezes com diclorometano. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e evaporada até secura, originando 32 g (84% de rendimento) do composto do título.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,41 e 1,42 (2s, 18 H) 1,99 (s, 3 H) 4,09 (m, 1 H) 2,52 e 3,05/2m, 4 H) 3,95 e 4,41 (2m, 4 H) 8,81 (bs, 1 H).

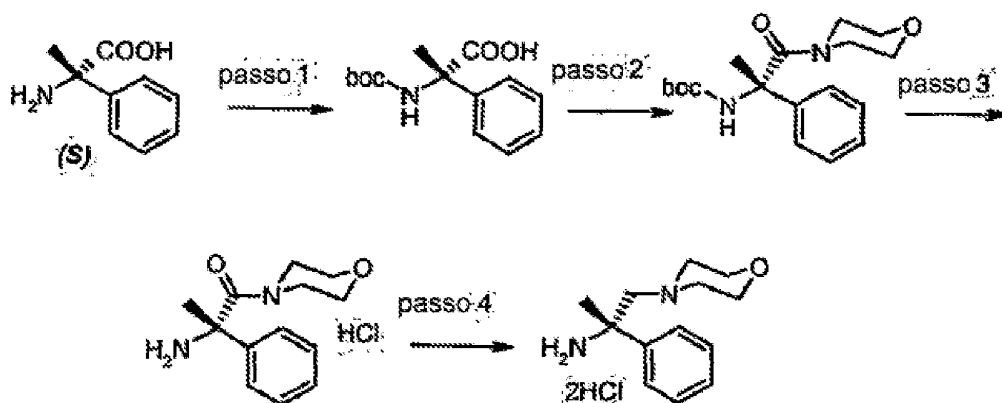
Passo 5: Cloridrato de 1-acetil-4-hidrazinopiperidina



32 g (0,09 mol) de 1-(1-acetilpiperidin-4-il) hidrazina-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo foram dissolvidos em 300 mL de metanol e adicionou-se 30 mL de 4 M de HCL em dioxano. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi então evaporado e o resíduo cristalizado de metanol, originando 14 g (77% de rendimento) do composto do título.

Exemplo 70

Dicloridrato de (1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-1-feniletilamina



Passo 1. N-(terc-butoxicarbonil)-2-fenil-D-alanina

A uma suspensão de 500 mg de 2-fenil-D-alanina (3,02 mmoles) e hidróxido de trimetilamônio (10% de solução aquosa, 2,8 mL, 3,02 mmoles) em 15 mL de acetonitrilo, adicionou-se carbonato de di-terc-butilo (1,047 g, 4,8 mmoles) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 dias. O solvente foi então removido sob vácuo, o resíduo foi dissolvido em água e lavado com éter dietílico. A fase aquosa foi acidificada a pH = 3,4 com ácido cítrico e o produto foi extraído com acetato de etilo (3 x 20 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com água, seca sobre Na₂SO₄ e evaporada. O produto titular foi recuperado como sólido branco (630 mg, 78% de rendimento).

Passo 2. N-(terc-butoxicarbonil)-(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxo-1-feniletilamina

630 mg (2,374 mmoles) de N-(terc-butoxicarbonil)-2-fenil-D-alanina foram dissolvidos em 20 mL de DMF seco e tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (TBTU, 1,37 g, 4,27 mmoles), adicionou-se morfolina (0,412 mL, 4,73 mmoles) e di-isopropiletilamina (1,63 mL, 9,5 moles). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora, depois o solvente foi removido e o resíduo dissolvido com diclorometano. A solução foi lavada com NaHCO₃ saturado, salmoura, água e seca sobre Na₂SO₄. 700 mg do composto do título foram recuperados (88% de rendimento).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,40 (s, 9 H) 1,65 (s, 3 H) 3,33 (m, 8H) 7,35 (m, 6 H).

Passo 3. Cloridrato de (1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxo-1-feniletilamina.

Uma solução de 630 mg (1,884 mmol) de N-(terc-butoxicarbonil)-(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxo-1-feniletilamina em 20 mL de dioxano foi tratada com 2,5 mL de 4N de HCl em dioxano durante a noite. O solvente foi removido sob vácuo e o sólido foi triturado com éter dietílico originando 560 mg do composto do título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,94 (s, 3 H) 3,35 (m, 8 H) 7,51 (m, 5 H) 8,52 (bs, 3 H).

Passo 4. Dicloridrato de (1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-1-feniletilamina.

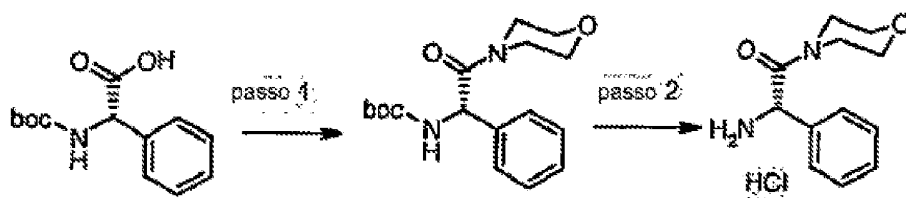
Sob uma atmosfera de árgon dissolveu-se 412 mg de cloridrato de (1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxo-1-feniletilamina (1,522 mol) em 30 mL de THF seco. Uma solução de 2 M de dimetilsulfeto borano (4,4 mL, 5,78 mmoles) foi adicionada gota a gota a 0°C e a mistura agitada durante 10 minutos a 0°C e depois deixada a alcançar temperatura ambiente (libertação de gás). Após 4 horas a reacção foi parada com metanol (adicionado com muito cuidado) e diluída com metanol quando cessou a efervescência. O THF foi removido sob vácuo e a solução metanólica foi aquecida a 60°C durante 30 minutos. O solvente foi finalmente completamente removido recuperando 330 mg da amina que foi subsequentemente dissolvida em 15 mL de dioxano e tratada com 1,35 mL de 4 N de HCl em dioxano. Após 1 hora o solvente foi evaporado e o produto

foi triturado com éter dietílico para dar 350 mg do sal esperado.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,66 (s, 3 H) 2,52 (m, 6 H) 3,57 (m, 4 H) 7,51 (m, 5 H) 8,53 (s, 3 H).

Exemplo 71

Cloridrato de (1S)-2-morfolin-4-il-2-oxo-1-feniletilamina



Passo 1. N-(terc-butoxicarbonil)-(1S)-2-morfolin-4-il-2-oxo-1-feniletilamina

Dissolveu-se 1 g (3,98 mmoles) de Boc-L-fenilglicina em 18 mL de DMF seco e adicionou-se tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (TBTU, 1,92 g, 5,97 mmoles), morfolina (0,555 mL, 6,37 mmoles) e diisopropiletilamina (2,72 mL, 15,92 moles). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora, depois o solvente foi removido e o resíduo dissolvido em diclorometano. A solução foi lavada com NaHCO_3 saturado, salmoura, água e seca sobre Na_2SO_4 . 1,327 g do composto do título foram recuperados.

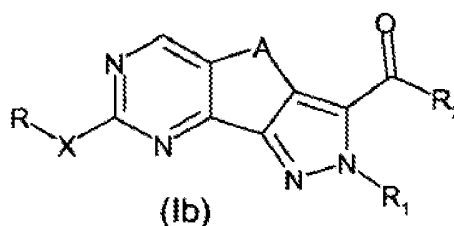
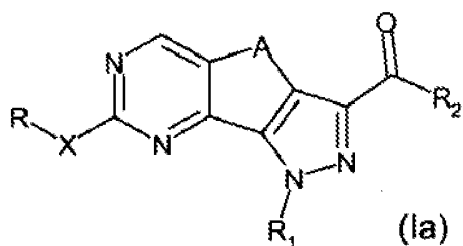
Passo 2. Cloridrato de (1S)-2-morfolin-4-il-2-oxo-1 - feniletilamina

Dissolveu-se 1,327 de N-(terc-butoxicarbonil)-(1S)-2-morfolin-4-il-2-oxo-1-feniletilamina em 15 mL de dioxano e tratou-se com 3,5 mL de HCl a 4 M em dioxano durante a noite. O solvente foi removido e o sólido foi triturado com éter dietílico originando 920 mg do produto (90% de rendimento).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,13 (m, 4 H) 3,54 (m, 4 H) 5,58 (m, 1 H) 7,50 (s, 5 H) 8,58 (s, 3 H).

REIVINDICAÇÕES

1. Derivado de pirazol-quinazolina representado pela fórmula (Ia) ou (Ib)



em que

R é hidrogénio ou um grupo opcionalmente substituído seleccionado de entre amina, alquilo C₁-C₆ linear ou ramificado, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo, arilalquilo, heterociclilo, ou heterociclilalquilo;

X é uma ligação simples ou um radical divalente seleccionado de entre -NR'-, -CONR'-, -NH-CO-NH-, -O-, -S- ou -SO₂-, em que R' é hidrogénio ou um grupo opcionalmente substituído seleccionado de entre alquilo C₁-C₆ linear ou ramificado, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo ou, em conjunto com o átomo de azoto ao qual eles são ligados, R e R' podem formar um grupo heteroarilo ou heterociclilo de 5 a 6 membros opcionalmente contendo um heteroátomo adicional seleccionado de entre N, O ou S;

R₁, ligado em qualquer um dos átomos de azoto do anel pirazol tal como pela fórmula (Ia) ou (Ib), representa um átomo de hidrogénio ou um grupo opcionalmente substituído seleccionado de entre alquilo C₁-C₆ linear ou ramificado, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, arilalquilo, heterociclilo ou heterociclilalquilo

ou, na fórmula (Ib), R_1 é um grupo $-(CH_2)_n-NH-$ divalente sendo ligado a R_2 , em que n é 2 ou 3, em que R_1 é opcionalmente substituído em qualquer uma das suas posições livres por um ou mais grupos, por exemplo, 1 a 6 grupos, independentemente seleccionados de entre: halogénio, nitro, grupos oxo ($=O$), ciano, azido, alquilo, alquilo polifluorado, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo, alquilarilo, alquil-heterociclilo, hidroxil, alcoxi, alcoxi polifluorado, ariloxil, arilalquiloxil, heterocicliloxil, heterocicliloalquiloxil, metilenodioxi, alquilcarboniloxil, alquilcarboniloxialquilo, arilcarboniloxil, carboxil, alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilalquilo, ariloxicarbonilo, cicloalquiloxicarbonilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, alquilaminoalquiloxil, ureído, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterociclilcarbonilamino, alcóxicarbonilamino, alcoxi-imino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heterociclilsulfonilo, alquilaminossulfonilo, ariltio e alquiltio;

R_2 é um grupo seleccionado de entre $-NR''R'''$, $-N(OH)R''$, $-OR''$ ou $-R''$, em que R'' e R''' são, cada independentemente, hidrogénio ou um grupo opcionalmente substituído seleccionado de entre alquilo C_1-C_6 linear ou ramificado, cicloalquilo C_3-C_6 ou cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo ou heterociclilalquilo ou, em conjunto com o átomo de azoto

ao qual estão ligados, R" e R'" podem formar um grupo heteroarilo ou heterociclilo de 5 a 6 membros, opcionalmente contendo um heteroátomo adicional seleccionado de entre N, O ou S;

A é um grupo divalente seleccionado de entre -CH₂-, -(CH₂)₂-, -CH₂-C(CH₃)₂-, -C(CH₃)₂-CH₂- ou -CH=CH-;

com a ressalva que são excluídos 8-amino-1-[4-(aminossulfonil)fenil]-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida e 8-amino-1-[4-(dipropinilaminossulfonil)fenil]-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxamida; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

2. Um composto de fórmula (Ia) ou (Ib), de acordo com a reivindicação 1, em que X é um grupo seleccionado de -NH-, -O-, ou -S- e R₂ é um grupo seleccionado de entre -NHR", -N(OH)R", -OR" ou -R", em que R" é um grupo opcionalmente substituído seleccionado de entre cicloalquilo C₃-C₆ ou cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo ou heterociclilalquilo, e R, R₁ e A são como definidos acima.

3. Um composto de fórmula (Ia) ou (Ib), de acordo com a reivindicação 1, em que X é um grupo seleccionado de -NH-, -O-, ou -S- e R₂ é um grupo -NHR", ou -N(OH)R", em que R" é um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C₁-C₄ linear ou ramificado; e em que A, R e R₁ são como definidos acima.

4. Um composto de fórmula (Ib), de acordo com a reivindicação 1, em que R, X e A são como definidos acima, e

R₁ e R₂ são ligados um ao outro através de um $-(CH_2)_n-NH-$ divalente em que n é como acima definido.

5. Um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) de acordo com a reivindicação 1, em que A é um grupo seleccionado de entre $-(CH_2)_2-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$ ou $-C(CH_3)_2-CH_2-$.

6. Composto de fórmula (Ia) ou (Ib), de acordo com a reivindicação 1, em que qualquer um de R, R', R₁, R'' e R''' pode ser opcionalmente substituído em qualquer uma de suas posições livres por um ou mais grupos independentemente seleccionados de entre: halogénio, nitro, grupos oxo (=O), ciano, azido, alquilo, alquilo polifluorado, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo, alquilarilo, alquil-heterociclilo, hidroxi, alcoxi, alcoxi polifluorado, ariloxi, arilalquiloxi, heterocicliloxi, heterocicliloalquiloxi, metilenodioxi, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, arilcarboniloxi, carboxi, alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilalquilo, ariloxicarbonilo, cicloalquiloxicarbonilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, alquilaminoalquiloxi, ureído, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterociclilcarbonilamino, alcóxicarbonilamino, alcoxi-imino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo,

heterociclilsulfonilo, alquilaminossulfonilo, ariltio e alquiltio.

7. Metilamida do ácido 8-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-1,4,4-trimetil-4,5-di-hidro-1H-pirazol[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico de acordo com a reivindicação 1, opcionalmente na forma de um sal farmaceuticamente aceitável.

8. Utilização de derivados pirazolo-quinazolina representados pela fórmula (Ia) ou (Ib) apresentados na reivindicação 1 para o fabrico de um medicamento para o tratamento de distúrbios da proliferação celular causados por e/ou associados com uma actividade de proteína cinase alterada, pela administração a um mamífero que dela necessite de uma quantidade eficaz de um derivado de pirazol-quinazolina.

9. A utilização de acordo com a reivindicação 8 em que a actividade de proteína cinase é actividade Aurora 2.

10. A utilização de acordo com a reivindicação 8 em que a actividade de proteína cinase é actividade de cinase dependente de ciclo celular.

11. A utilização de acordo com a reivindicação 8 em que o distúrbio da proliferação celular é seleccionado do grupo que consiste em cancro, doença de Alzheimer, infecções virais, doenças auto-imunes, e distúrbios neurodegenerativos.

12. A utilização de acordo com a reivindicação 11 em que o cancro é seleccionado do grupo consistindo em carcinoma, carcinoma de células escamosas, tumores hematopoiéticos de linhagem mielóide ou linfóide, tumores de origem mesenquimal, tumores do sistema nervoso central e periférico, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteossarcoma, xeroderma pigmentoso, queratoxantoma, cancro folicular da tiróide, e sarcoma de Kaposi.

13. A utilização de acordo com a reivindicação 8 em que o distúrbio da proliferação celular é seleccionado do grupo que consiste em hiperplasia benigna da próstata, polipose adenomatose familiar, neurofibromatose, psoríase, proliferação de células lisas vasculares associadas com aterosclerose, fibrose pulmonar, artrite, glomerulonefrite, e estenose e restenose pós-cirúrgica.

14. A utilização de acordo com a reivindicação 8 que proporciona inibição de metástases e da angiogénese tumoral assim como tratamento da rejeição ao transplante de órgãos e da doença de hospedeiro versus enxerto.

15. A utilização de acordo com a reivindicação 8 que proporciona tratamento ou prevenção de alopecia induzida por radioterapia ou induzida por quimioterapia.

16. A utilização de acordo com a reivindicação 8 que compreende ainda submeter o mamífero que dela necessite a um regime de quimioterapia ou terapia de radiação em combinação com pelo menos um agente citostático ou citotóxico.

17. A utilização de acordo com a reivindicação 8 em que o mamífero que dela necessita é um humano.

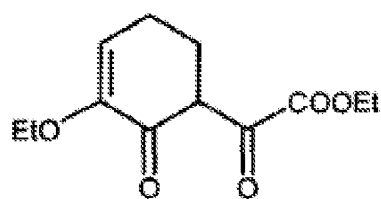
18. Utilização de um composto de acordo tal como definido na reivindicação 1 para o fabrico de um medicamento para a inibição da actividade de Aurora 2 cinase que compreende contactar a referida cinase com uma quantidade eficaz do composto.

19. Utilização de um composto de acordo tal como definido na reivindicação 1 para o fabrico de um medicamento para a inibição da actividade de cinase dependente de ciclina que compreende contactar as referidas cinases com uma quantidade eficaz do composto.

20. Um processo para preparar os compostos de fórmula (I), deste modo englobando os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) tais como definidos na reivindicação 1, ou os sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, cujo processo compreende:

(1) quando A é um grupo $-(CH_2)_2-$:

Passo 1) reagir 2-etoxi-2-ciclo-hexen-1-ona com oxalato de dietilo, na presença de (bis-trimetilsilil) amida de lítio $[LiN(TMS)_2]$, de modo a obter um composto de fórmula (II)



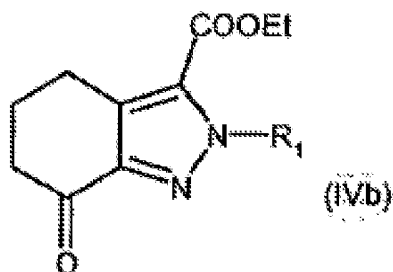
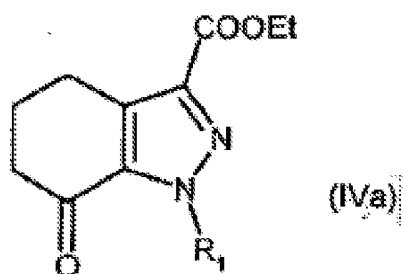
(II)

e tratá-lo mesmo com um derivado de hidrazina de fórmula (III)



em que R_1 tem os significados registados acima, de acordo com as condições operacionais especificadas em qualquer um dos passos (passo 2a), (passo 2b) ou (passo 2c).

Passo 2a) na presença de um álcool inferior de modo a obter uma mistura dos compostos de fórmula (IVa) e (IVb)



em que R_1 é como definido acima, e separar sua mistura nos compostos únicos (IVa) e (IVb);

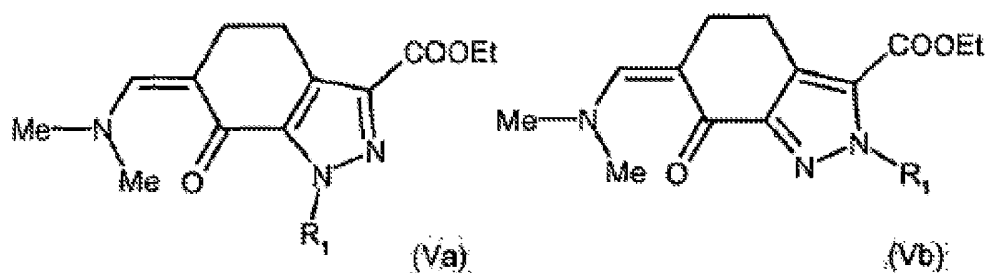
Passo 2b) na presença de ácido acético de modo a obter um composto de fórmula (IVa);

Passo 2c) por alquilação de um composto de fórmula (IVa) obtido no passo (passo 2a) ou (passo 2b) e em que R_1 é hidrogénio com os compostos de fórmula (IVc)



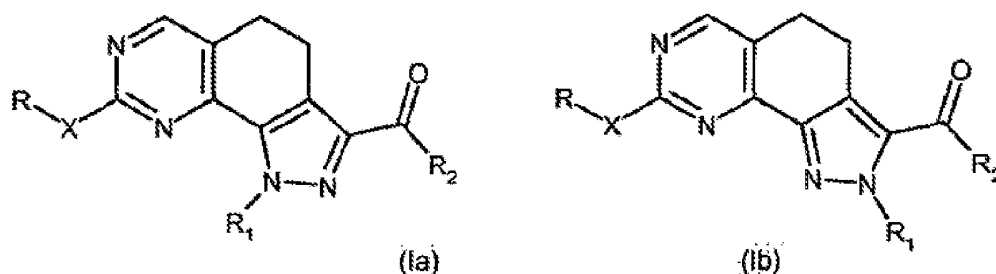
em que Y é um grupo de saída apropriado como mesilo, tosilo, halogênio, de modo a obter uma mistura de compostos de fórmula (IVa) e (IVb) em que R₁ é como referido acima e separar sua mistura nos compostos (IVa) e (IVb);

Passo 3) reagir o composto de fórmula (IVa) preparado de acordo com qualquer um dos passos (passo 2a), (passo 2b) ou (passo 2c), ou de fórmula (IVb) preparado de acordo com os passos (passo 2a) ou (passo 2c), com dimetilformamida-di-terc-butilacetal de modo a obter um composto de fórmula (Va) ou (Vb)



em que R₁ é como definido acima; e reagir o composto de fórmula (Va) ou (Vb) de acordo com qualquer um dos passos alternativos (passo 4a), (passo 4b) ou (passo 4c)

Passo 4a) com guanidina de modo a obter um composto de fórmula (Ia) ou (Ib)



em que R-X- é amina, R₂ é etoxi, e R₁ é como definido acima; e opcionalmente convertê-los noutros derivados de fórmula (I);

Passo 4b) com um derivado de guanidina de fórmula (VI)



em que R é como definido acima, de modo a obter um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R e R₁ são como referidos acima, X é -NH-, e R₂ é etoxi; e opcionalmente convertê-los noutros derivados de fórmula (I);

Passo 4c) com uma fórmula alquilisotioureia de fórmula (VII)

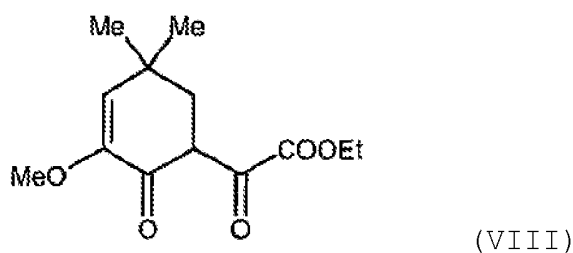


em que R é como definido acima, de modo a obter um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R e R₁ são como referidos acima, X é -S- e R₂ é etoxi; e opcionalmente convertê-los noutros derivados de fórmula (I);

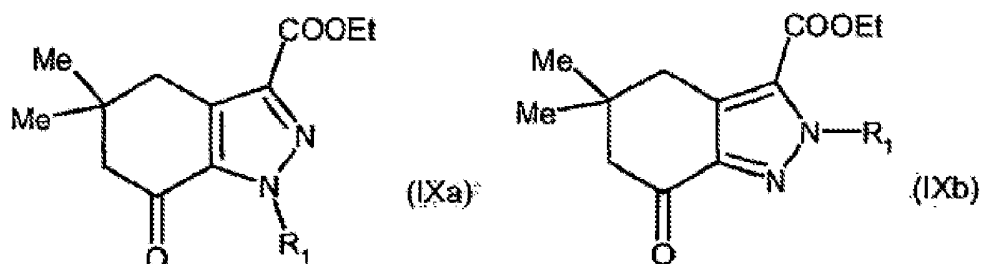
Passo 4d) com metilisourea de modo a obter um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R₁ é como referido acima, R é metilo, X é -O- e R₂ é etoxi; e opcionalmente convertê-los noutros derivados de fórmula (I);

(2) quando A é um grupo -C(CH₃)₂-CH₂-;

Passo 5) reagir 2-metoxi-4,4-dimetil-2-ciclo-hexen-1-ona com oxalato de dietilo, na presença de [LiN(TMS)₂], de modo a obter um composto de fórmula (VIII)

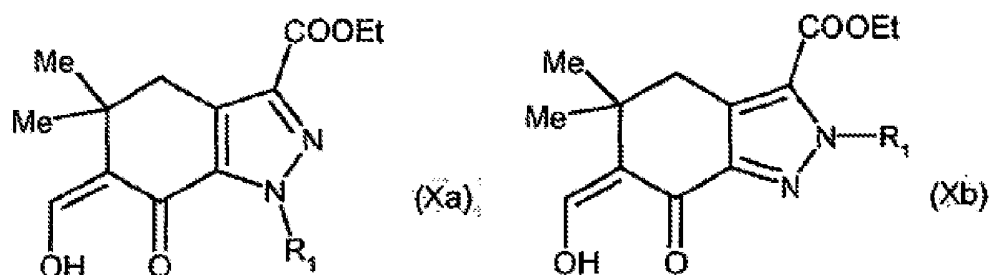


Passo 6) reagir o composto de fórmula (VIII) com um derivado de hidrazina de fórmula (III) de acordo com qualquer um dos passos anteriores (passo 2a) ou (passo 2b) de modo a obter o composto de fórmula (IXa) ou (IXb)

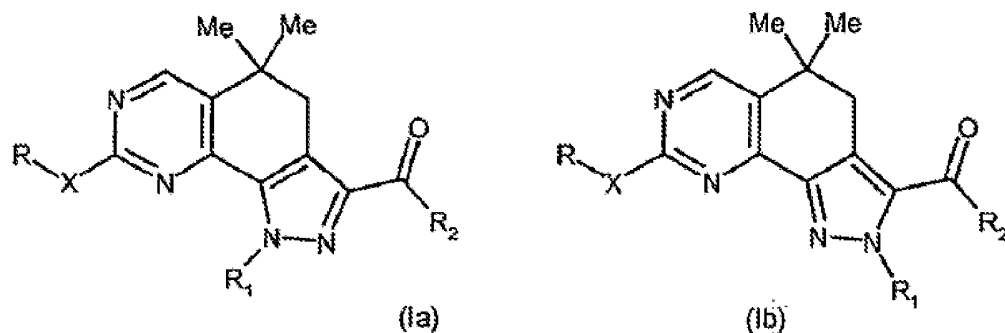


em que R_1 é tal como definido acima.

Passo 7) reagir o composto de fórmula (IXa) ou (IXb) com formato de etilo sob condições básicas, de modo a obter o composto de fórmula (Xa) ou (Xb)



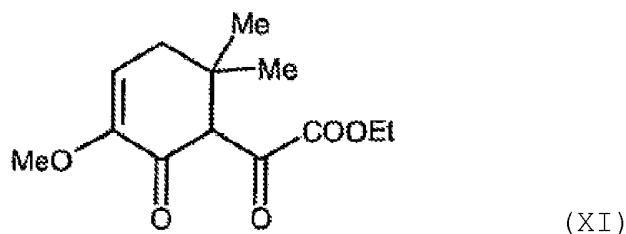
Passo 8) reagir o composto de fórmula (Xa) ou (Xb) com guanidina ou um derivado de guanidina de fórmula (VI), de modo a obter um composto de fórmula (Ia) ou (Ib)



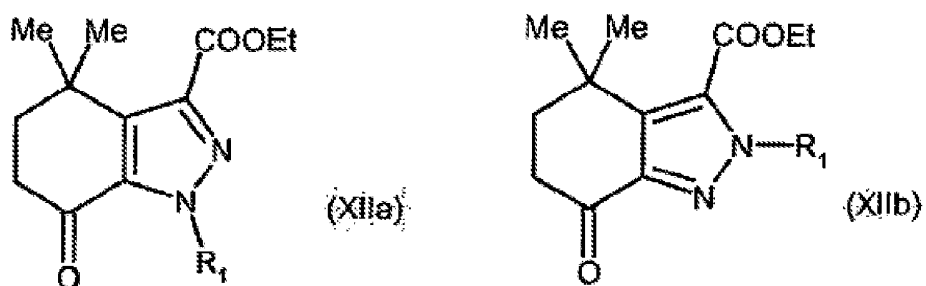
em que R e R₁ são como referidos acima, X é -NH-, e R₂ é etoxi; e opcionalmente convertê-los noutros derivados de fórmula (I);

(3) quando A é um grupo -CH₂-C(CH₃)₂-:

Passo 9) reagir 2-metoxi-5,5-dimetil-2-ciclo-hexen-1-ona com oxalato de dietilo na presença de hidreto de sódio, de modo a obter o composto de fórmula (XI)

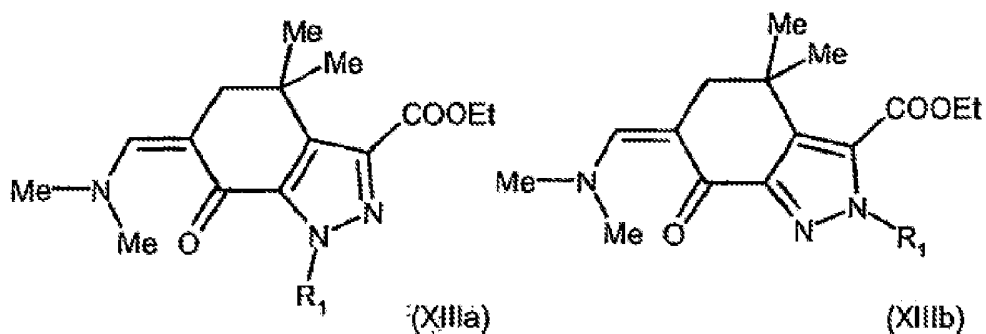


Passo 10) reagir o composto de fórmula (XI) com um derivado de hidrazina de fórmula (III) de acordo com qualquer um dos passos anteriores (passo 2a) ou (passo 2b) de modo a obter o composto de fórmula (XIIa) ou (XIIb)

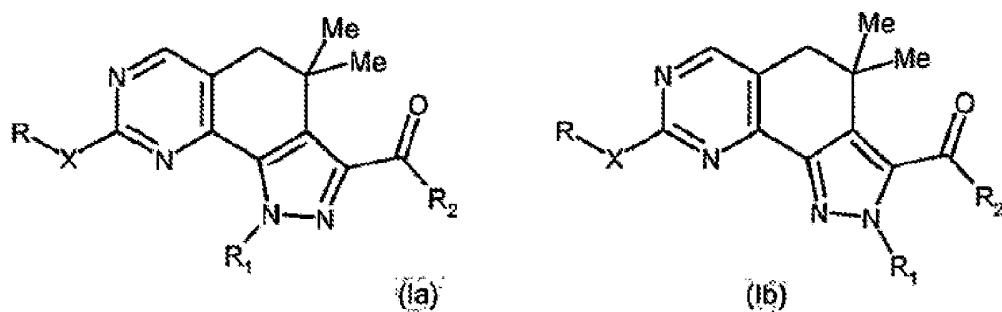


em que R₁ é como referido acima;

Passo 11) reagir o composto de fórmula (XIIa) ou (XIIb) com di-metilformamida-di-ter-butilacetal de modo a obter um composto de fórmula (XIIIa) ou (XIIIb)



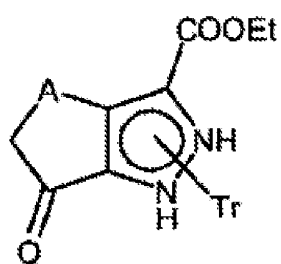
Passo 12) reagir o composto de fórmula (XIIIa) ou (XIIIb) com guanidina ou um derivado de guanidina de fórmula (VI), de modo a obter um composto de fórmula (Ia) ou (Ib)



em que R e R₁ são como referidos acima, X é -NH-, e R₂ é etoxi; e opcionalmente convertê-los noutros derivados de fórmula (I);

(4) quando, na fórmula (Ib), R₁ é directamente ligado a R₂ de modo a dar uma estrutura de anel tetracíclico:

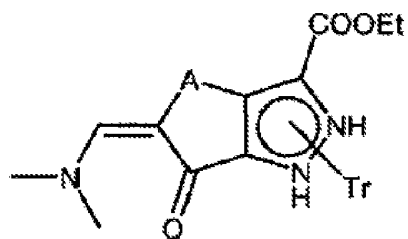
Passo 13) reagir um composto de fórmula (IV), em que R₁ é hidrogénio, obtido de acordo com (passo 2) do processo, com cloreto de trifenilmetilo de modo a obter um composto de fórmula (XIV)



(XIV)

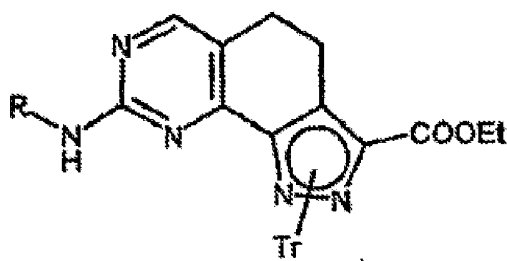
em que Tr refere-se a tritil (trifenilmetilo);

Passo 14) reagir o composto de fórmula (XIV) com dimetilformamida-di-terc-butylacetal, como especificado no passo (passo 3), de modo a obter um composto de fórmula (XV)



(XV)

Passo 15) reagir o composto de fórmula (XV) com um derivado de guanidina apropriado de fórmula (VI), como especificado no passo (passo 4b), de modo a obter um composto de fórmula (Ia) ou (Ib)



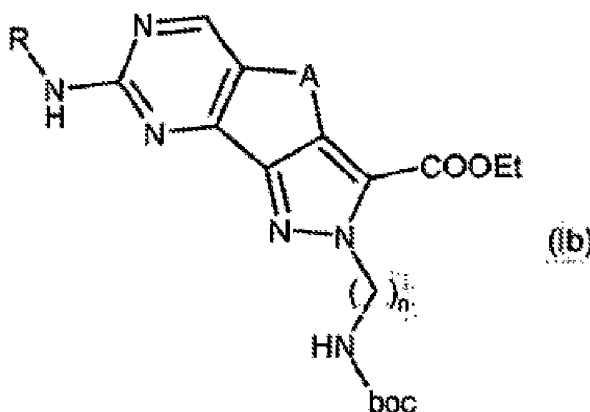
(Ia) ou (Ib)

em que R é como definido acima, X é NH, R₁ é tritilo e R₂ é metoxi;

Passo 16) reagir o composto acima de fórmula (Ia) ou (Ib) sob condições ácidas, de modo a obter o composto correspondente de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R₁ é hidrogénio; Passo 17) reagir o composto acima de fórmula (Ia) ou (Ib) com um agente alquilante apropriado de fórmula (XVI) na presença de terc-butilato de lítio

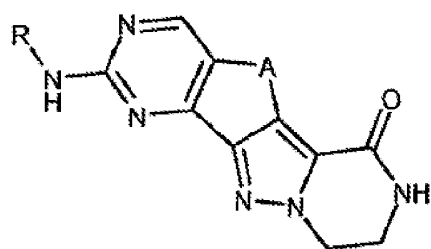


em que n é 2 ou 3, de modo a obter o composto de fórmula (Ib)

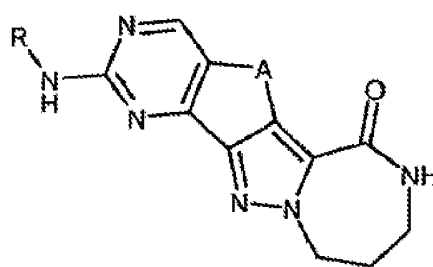


em que n e R são como definidos acima;

Passo 18) reagir o composto acima de fórmula (Ib) sob condições ácidas, de modo a converter o grupo terc-butoxicarbonilamino em amina (desprotecção) e reagi-lo com carbonato de cézio (CsCO₃) de modo a obter qualquer um dos dois compostos de fórmula (Ib)



(Id; n=2)

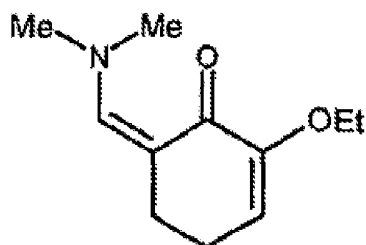


(Id; n=3)

em que R é como definido acima, e opcionalmente convertê-los noutros derivados de fórmula (I);

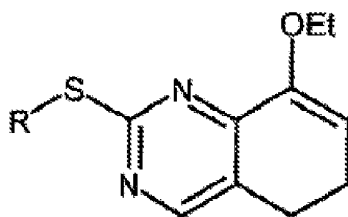
(5) quando R₂ é um grupo volumoso:

Passo 19) reagir 2-etoxi-2-ciclo-hexenona com dimetilformamida-di-terc-butilacetal, como referido no passo (passo 3), de modo a obter um composto de fórmula (XVII)



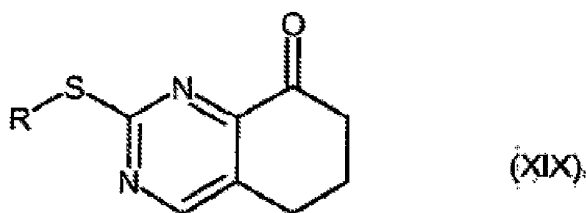
(XVII)

Passo 20) reagir o composto de fórmula (XVII) com um derivado de fórmula (VII), de acordo com o passo (passo 4c), de modo a obter um composto de fórmula (XVIII)

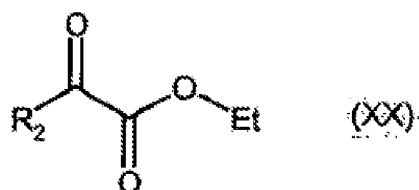


(XVIII)

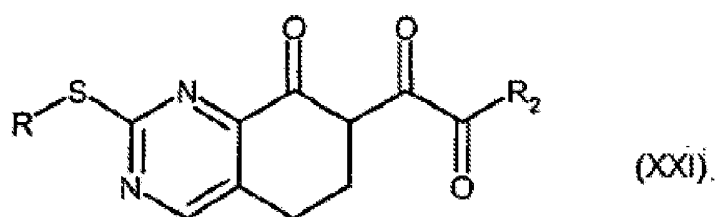
em que R é como definido acima; e subsequentemente tratá-lo sob condições ácidas de modo a obter um composto de fórmula (XIX)



Passo 21) reagir o composto de fórmula (XIX) com um composto de fórmula (XX)



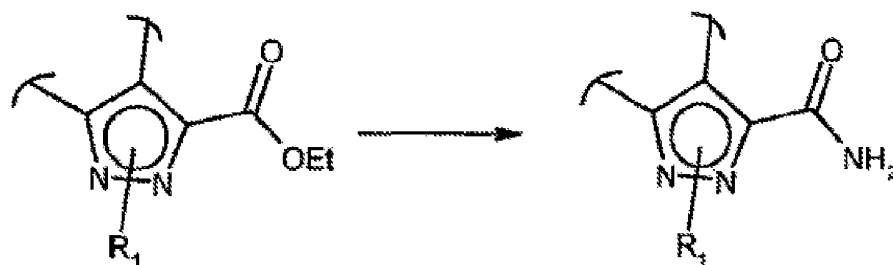
em que R₂ é um grupo volumoso, de modo a obter um composto de fórmula (XXI)



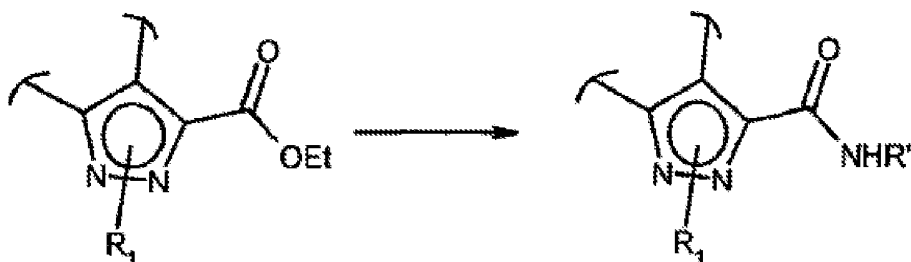
Passo 22) reagir o composto de fórmula (XXI) com um derivado de hidrazina de fórmula (III), como através o passo (passo 1) do processo, de modo a obter um composto de fórmula (I) em que R e R₁ são como definidos acima, X é -S- e R₂ é um grupo volumoso; e opcionalmente convertê-los noutros derivados de fórmula (I).

21. O processo de acordo com a reivindicação 20 em que os compostos de fórmula (I) que são obtidos em qualquer um dos passos (passo 4a), (passo 4b), (passo 4c), (passo 8), (passo 12), (passo 13), (passo 18) e (passo 22), são convertidos noutros compostos de fórmula (I), processo este que compreende a conversão daqueles compostos de fórmula (I):

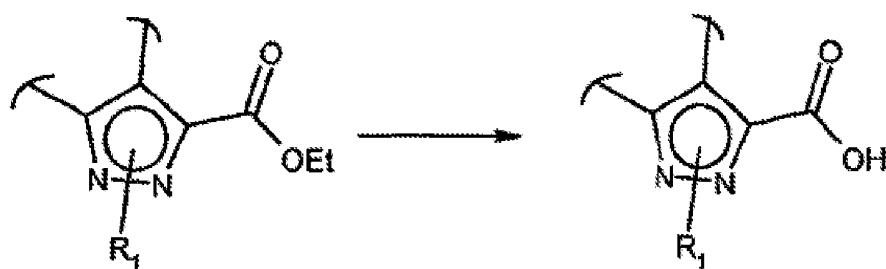
Passo 23) em que R_2 é etoxi pode ser convertido nos compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R_2 é amino por tratamento com hidróxido de amónio



Passo 24) em que R_2 é etoxi nos compostos de fórmula (I) em que R_2 é um grupo $-NHR''$, em que R'' é tal como acima definido, por tratamento com uma amina de fórmula $R''-NH_2$ (XXII)



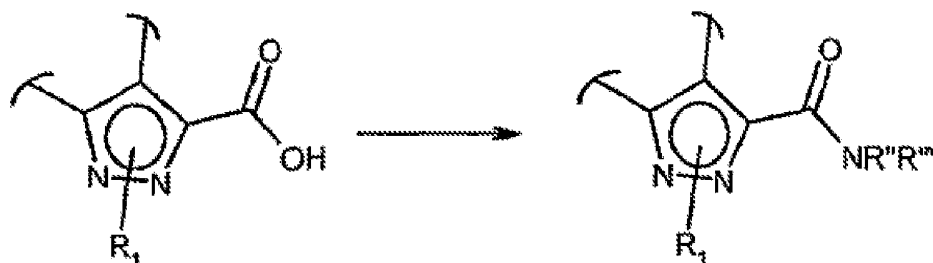
Passo 25) em que R_2 é etoxi nos compostos de fórmula (I) em que R_2 é um grupo $-OH$ através de hidrólise ácida ou básica



Passo 26) em que R_2 é $-OH$ nos compostos de fórmula (I) em que R_2 é um grupo $-NR''R'''$ ou $-N(OH)R''$ e R'' e R''' são tais como definidos acima, através da reacção com um derivado de fórmula (XXIII) ou (XXIV)



sob condições básicas e na presença de um agente de condensação apropriado



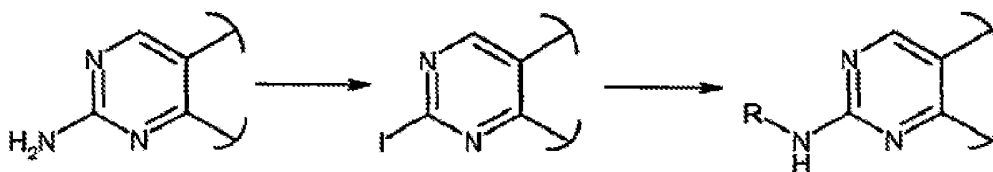
Passo 27) em que R é hidrogénio e X é $-NH-$ pode ser convertido nos compostos de fórmula (I) em que R é diferente de hidrogénio, como definido acima, e X é $-CONH-$, através da reacção com um composto de fórmula $R-COCl$ (XXV)



Passo 28) em que R é hidrogénio e X é -NH- pode ser convertido nos compostos de fórmula (I) em que R é diferente de hidrogénio, como definido acima, e X é -NH-CO-NR-, através da reacção com um isocianato de fórmula R-NCO (XXVI)



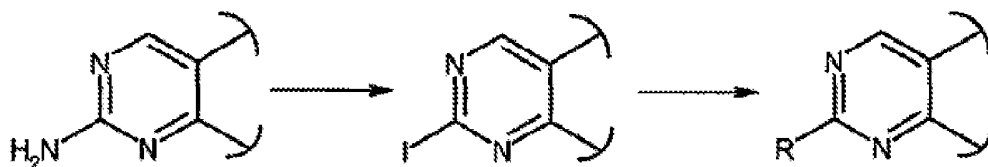
Passo 29) em que R é hidrogénio e X é -NH- nos compostos de fórmula (I) em que R é arilo e X é -NH-, por primeiro converter o grupo amino para iodo com iso-amilnitrito e diiodometano ou iodeto de cézio, na presença de iodo e CuI, e por subsequentemente reagir o derivado de iodo com uma arilamina de fórmula R-NH₂ (XXVII), na presença de acetato de paládio e (2,2'-bis(difenilfosfino))-1,1'-binaftaleno (BINAP)



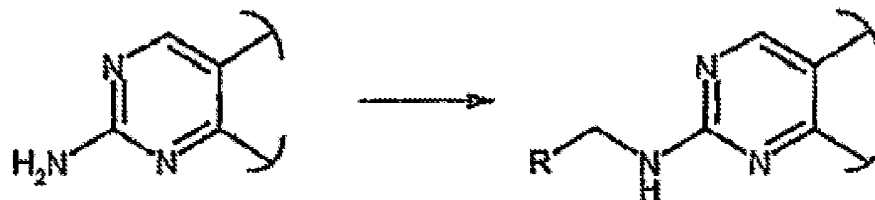
Passo 29a) em que R é hidrogénio e X é -NH- pode ser convertido nos compostos de fórmula (I) em que R é alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, e X é -NH-, por primeiro converter o grupo amino para iodo, como descrito no passo anterior (passo 29), e por subsequentemente reagir o derivado iodo com uma alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo,

heterociclilo ou heterociclilalquil amina de fórmula RNH_2 (XXVII), em que R é como aqui definido;

Passo 30) em que R é hidrogénio e X é -NH- pode ser convertido nos compostos de fórmula (I) em que R é arilo e X é uma ligação simples, por primeiro converter o grupo amino para iodo, como pelo passo acima (passo 29), e subsequentemente reagir o derivado iodo com um ácido arilborónico de fórmula R-B(OH)_2 (XXVIII), na presença de um derivado de paládio

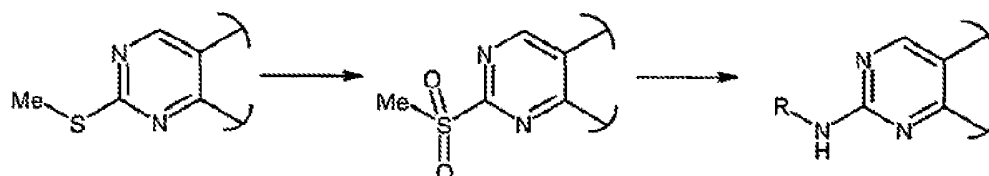


Passo 31) em que R é hidrogénio e X é -NH- nos compostos de fórmula (I) em que R é arilmetilo e X é uma ligação simples, por reacção com um aril-aldeído de fórmula R-CHO (XXIX) na presença de cianoboro-hidreto de sódio (NaBH_3CN)

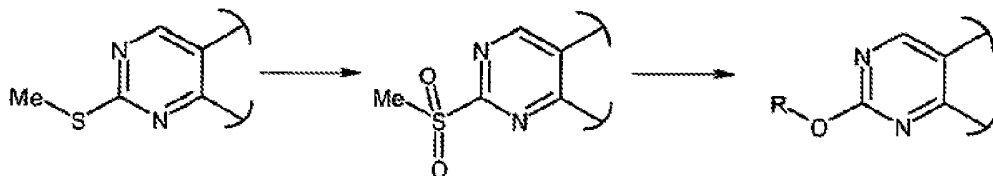


Passo 32) em que R é metilo, e X é -S- nos compostos de fórmula (I) em que R é um grupo alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo ou heterociclilalquilo opcionalmente substituído, por primeiro converter o grupo RS- em $\text{RSO}_2\text{-}$ sob condições oxidantes, e

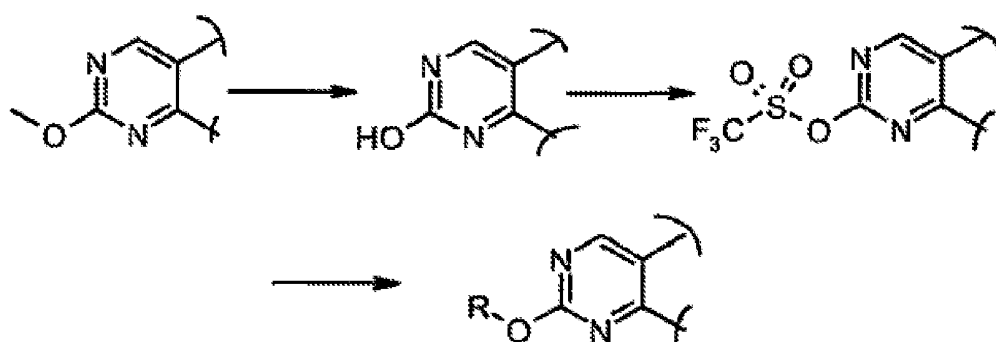
então reagir o derivado sulfonilo com uma amina de fórmula R-NH₂ (XXVII) em que R é um grupo alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo ou heterociclilalquilo opcionalmente substituído



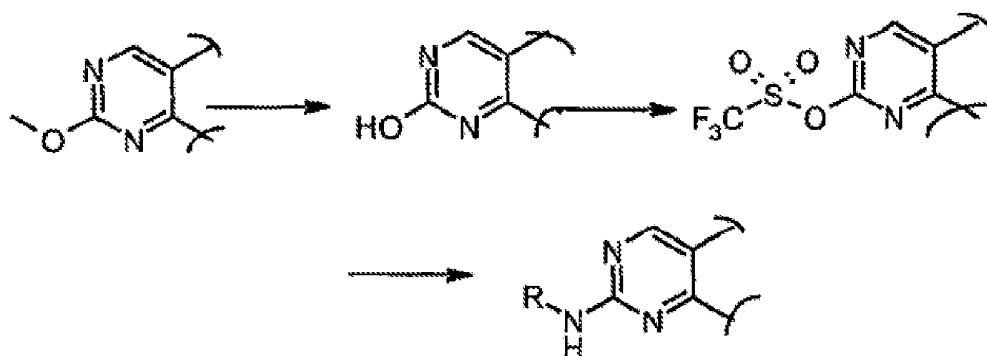
Passo 33) em que R é metilo, e X é -S- nos compostos de fórmula (I) em que R é diferente de metilo e X é -O-, por primeiro converter o grupo RS- em RSO₂- como pelo passo (passo 32) e então reagir o derivado sulfonilo com um composto de fórmula R-OH (XXX)



Passo 33a) em que R é metilo, e X é -O- pode ser convertido nos compostos de fórmula (I) em que R é diferente de metilo e X é -O-, por primeiro converter o grupo MeO- em HO-, então por reagi-lo com um agente de triflatação de modo a obter o trifluorometanossulfonato correspondente e finalmente reagi-lo com um composto de fórmula R-OH (XXX)



Passo 33b) em que R é metilo e X é -O- pode ser convertido nos compostos de fórmula (I) em que R é um grupo alquilo, cicloalquilo heterociclico, cicloalquilalquilo, heterociclilalquilo opcionalmente substituído, e X é -NH-, por primeiro converter o grupo MeO- em HO-, então por reagilo com um agente de triflatação de modo a obter o trifluorometansulfonato correspondente e finalmente reagilo com uma amina de fórmula R-NH₂ (XXVII) em que R é um grupo alquilo, cicloalquilo, heterociclico, cicloalquilalquilo, arilalquilo ou heterociclilalquilo opcionalmente substituído

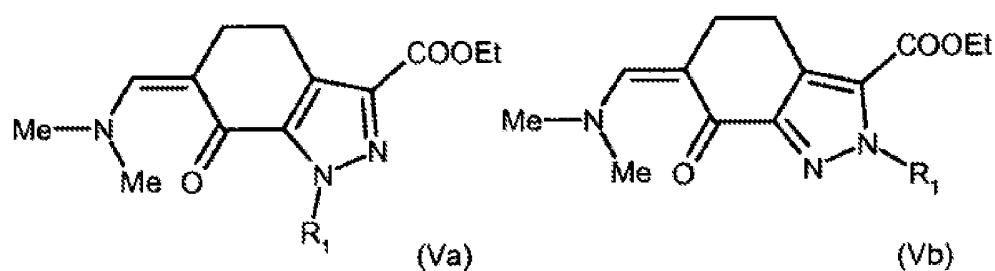


Passo 33c) em que R é metilo e X é -O- pode ser convertido nos compostos de fórmula (I) em que R é um arilo e X é -NH-, por primeiro converter o grupo MeO- em -OH, então reagilo com um agente de triflatação de modo a obter o trifluorometanossulfonato correspondente e finalmente reagilo-

lo com uma amina de fórmula RNH_2 (XXVII) em que R é um arilo opcionalmente substituído na presença de acetato de paládio e BINAP;

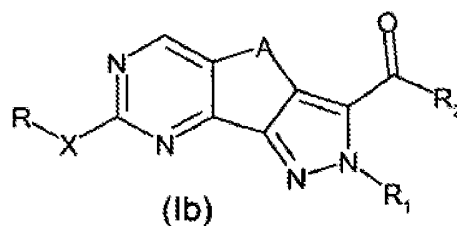
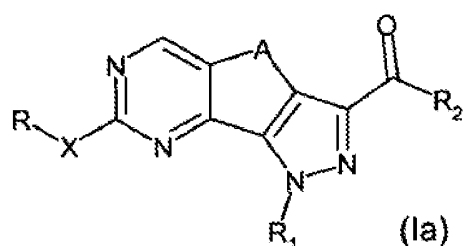
Passo 34) em que A é um grupo $-(CH_2)_2-$ pode ser convertido nos compostos de fórmula (I) em que A é um grupo $-CH=CH-$, sob condições operacionais de desidrogenação na presença de um catalisador de Pd ou Pt.

22. Um composto de fórmula (Va) ou (Vb), tal como definido no passo (passo 3) da reivindicação 20



em que R_1 é um átomo de hidrogénio ou um grupo opcionalmente substituído seleccionado de alquilo C_1-C_6 linear ou ramificado, cicloalquilo C_3-C_6 , arilo, arilalquilo, heterociclilo ou heterociclilalquilo, com a ressalva que o composto de fórmula (Va) em que R_1 é um fenilo opcionalmente substituído é excluído.

23. Biblioteca de dois ou mais compostos de fórmula (Ia) ou (Ib)



em que

R é hidrogénio ou um grupo opcionalmente substituído seleccionado de entre alquilo C_1-C_6 linear ou ramificado, cicloalquilo C_3-C_{10} , arilo, arilalquilo, heterociclilo, ou heterociclilalquilo;

X é uma ligação simples ou um radical divalente seleccionado de entre $-NR'-$, $-CONR'-$, $-NH-CO-NH-$, $-O-$, $-S-$ ou $-SO_2-$, em que **R'** é hidrogénio ou um grupo opcionalmente substituído seleccionado de entre alquilo C_1-C_6 linear ou ramificado, cicloalquilo C_3-C_6 , arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo ou, em conjunto com o átomo de azoto ao qual eles são ligados, **R** e **R'** podem formar um grupo heteroarilo ou heterociclilo de 5 a 6 membros opcionalmente contendo um heteroátomo adicional seleccionado de entre N, O ou S;

R₁, ligado a qualquer um dos átomos de azoto do anel pirazol, como pelas fórmulas (Ia) ou (Ib), representa um átomo de hidrogénio ou um grupo opcionalmente substituído seleccionado de entre alquilo C_1-C_6 linear ou ramificado, cicloalquilo C_3-C_6 , arilo, arilalquilo, heterociclilo ou heterociclilalquilo, ou na fórmula (Ib), **R₁** é um grupo $-(CH_2)_n-NH-$ divalente sendo ligado a **R₂**, em que **n** é 2 ou 3; em que **R₁** é opcionalmente substituído em qualquer uma das suas posições livres por um ou mais grupos, por exemplo, 1 a 6 grupos independentemente seleccionados de entre: halogénio, nitro, grupos oxo ($=O$),

ciano, azido, alquilo, alquilo polifluorado, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo, alquilarilo, alquil-heterociclilo, hidroxí, alcoxi, alcoxi polifluorado, ariloxi, arilalquiloxi, heterocicliloxi, heterocicliloalquiloxi, metilenodioxi, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, arilcarboniloxi, carboxi, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, ariloxycarbonilo, cicloalquiloxycarbonilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, alquilaminoalquiloxi, ureído, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterociclilcarbonilamino, alcoxycarbonilamino, alcoxi-imino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heterociclilsulfonilo, alquilaminossulfonilo, ariltio e alquiltio;

R₂ é um grupo seleccionado de entre -NR"R"', -N(OH)R", -OR" ou -R", em que R" e R"' são, cada um independentemente, hidrogénio ou um grupo opcionalmente substituído seleccionado de entre alquilo C₁-C₆ linear ou ramificado, cicloalquilo C₃-C₆ ou cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, ou heterociclilalquilo ou, em conjunto com o átomo de azoto ao qual eles são ligados, R" e R"' podem formar um grupo heteroarilo ou heterociclilo de 5 a 6 membros, opcionalmente contendo um heteroátomo adicional seleccionado de entre N, O ou S;

A é um grupo divalente seleccionado de entre $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}=\text{CH}-$; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

24. Uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um derivado de pirazol-quinazolina de fórmula (Ia) ou (Ib) tal como definido na reivindicação 1, e pelo menos um excipiente, veículo e/ou diluente farmaceuticamente aceitável.

25. Uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 24 compreendendo ainda um ou mais agentes quimioterapêuticos.

26. Produto ou kit compreendendo um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) tal como definido na reivindicação 1, ou suas composições farmacêuticas tal como definidas na reivindicação 24, e um ou mais agentes quimioterapêuticos, como uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou sequencial na terapia anti-cancro.

27. Um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) tal como definido na reivindicação 1 para utilização como um medicamento.