



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

(11) PI 1014956-2 B1



(22) Data do Depósito: 21/04/2010

(45) Data de Concessão: 26/01/2021

(54) Título: AGENTES ANTI-INFLAMATÓRIOS

(51) Int.Cl.: A61K 31/47; C07D 239/91.

(30) Prioridade Unionista: 22/04/2009 US 61/171,620.

(73) Titular(es): RESVERLOGIX CORP..

(72) Inventor(es): HENRIK C. HAMSEN; GREFORY S. WAGNER; SARAH C. ATTWELL; KEVIN G. MCLURE; EWELINA B. KULIKOESKI.

(86) Pedido PCT: PCT US2010031870 de 21/04/2010

(87) Publicação PCT: WO 2010/123975 de 28/10/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 20/10/2011

(57) Resumo: AGENTES ANTI-INFLAMATÓRIOS. São descritos métodos de regulação de interleucina-6 (IL-6) e/ou da molécula-1 de adesão da célula vascular (VCAM-1) e métodos de tratamento e/ou prevenção de doenças cardiovasculares e inflamatórias e estados de doenças relacionados, tais como, por exemplo, aterosclerose, asma, artrite, câncer, esclerose múltipla, psoríase e doenças inflamatórias do intestino e doenças autoimunes, pela administração de um derivado de quinazolona que ocorre naturalmente ou sintético. A invenção fornece novos compostos sintéticos de quinazolona, assim como composições farmacêuticas que compreendem esses compostos.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"AGENTES ANTI-INFLAMATÓRIOS"**.

Esse pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório U.S. No. 61/171.620, depositado em 22 de abril de 2009, que está incorporado aqui por referencia em sua totalidade.

5 A presente invenção refere-se a métodos de regulação de interleucina-6 (IL-6) e/ou a molécula-1 de adesão da célula vascular (VCAM-1) e a métodos de tratar ou prevenir doenças cardiovasculares e inflamatórias e estados de doença relacionados, tais como, por exemplo, aterosclerose, asma, artrite, câncer, esclerose múltipla, psoríase e doenças inflamatórias do intestino e doenças autoimunes pela administração de uma quinazolona que ocorre naturalmente ou um derivado sintético. A invenção fornece novos compostos sintéticos de quinazolona, assim como as composições farmacêuticas que compreendem esses compostos.

10 A doença arterial coronariana (CHD) permanece a causa principal de morte em nações industrializadas. Uma causa primária de CHD é aterosclerose, uma doença caracterizada pela deposição de lipídeos na parede do vaso arterial, resultando em um estreitamento das passagens do vaso e, finalmente, enrijecimento do sistema vascular.

15 De modo geral é aceito que a aterosclerose pode começar com uma lesão local no endotélio arterial, seguida pelo recrutamento e maturação de monócitos e proliferação da célula muscular lisa na camada íntima arterial, junto com a deposição de lipídeos e o acúmulo de células espumosas na lesão. Conforme a placa aterosclerótica se desenvolve, ela oclui progressivamente mais o vaso sanguíneo afetado e pode levar eventualmente à isquemia ou infarto. Portanto, continua sendo desejável desenvolver tratamentos para inibir ou evitar a progressão da aterosclerose em pacientes necessitados.

20 A doença cardiovascular tem sido ligada a vários fatores causais, incluindo a hipercolesterolemia, hiperlipidemia e a molécula-1 de adesão da célula vascular (VCAM-1) em células endoteliais vasculares. VCAM-1 promove a adesão de linfócitos, monócitos, eosinófilos e basófilos. Certas

células de melanoma podem usar VCAM-1 para aderir ao endotélio e VCAM-1 pode participar no recrutamento de monócitos para sítios ateroscleróticos. Como resultado, VCAM-1 é de interesse como um alvo de fármaco.

O gene de VCAM-1 é um membro da superfamília de imunoglobulina (Ig) e codifica uma sialoglicoproteína da superfície celular expressa pelas células endoteliais ativadas por citocina. Essa proteína de membrana tipo 1 media a adesão do leucócito a célula endotelial e a transdução do sinal e pode desempenhar um papel no desenvolvimento da aterosclerose e da artrite reumatoide. VCAM-1, também conhecida como CD106, tem vários papéis no sistema imune. A proteína VCAM-1 contém seis ou sete domínios de imunoglobulina e é expressa em ambos os vasos grandes e pequenos apenas depois que as células endoteliais são estimuladas pelas citocinas.

A adesão de leucócitos ao endotélio representa um evento fundamental, precoce em várias condições inflamatórias, incluindo a aterosclerose, distúrbios autoimunes e infecções bacterianas e virais. O recrutamento de leucócitos para o endotélio começa quando os receptores induzíveis da molécula de adesão sobre a superfície das células endoteliais interagem com seus contrarreceptores sobre células imunes. As células endoteliais vasculares determinam quais os tipos de leucócitos (por exemplo, monócitos, linfócitos, neutrófilos) são recrutados, pela expressão seletivamente específica de moléculas de adesão, tais como VCAM-1, molécula-1 de adesão intracelular (ICAM-1) e E-selectina.

No estágio precoce da lesão aterosclerótica, há a expressão endotelial localizada de VCAM-1 e o recrutamento de leucócitos mononucleares que expressam o contrarreceptor VLA-4 de integrina. Devido à expressão seletiva de VLA-4 sobre monócitos e linfócitos, mas não neutrófilos, VCAM-1 é importante na mediação da adesão seletiva de leucócitos mononucleares. A conversão subsequente de leucócitos em macrófagos espumosos resulta na síntese de uma grande variedade de citocinas inflamatórias, fatores do crescimento e quimio-atraentes que ajudam a expandir o recrutamento de leucócitos e plaquetas, proliferação de célula muscular lisa, ativação de célula endotelial e a síntese da matriz extracelular característica de

placas ateroscleróticas maduras.

VCAM-1 é um mediador nos distúrbios inflamatórios crônicos, tais como asma, artrite reumatoide e diabetes. Por exemplo, é conhecido que VCAM-1 e ICAM-1 estão aumentadas em asmáticos (Pilewski et al. (1995) *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 12, 1-3; Ohkawara et al. (1995) *Am J. Respir. Cell Mol. Biol.* 12, 4-12). Exemplos adicionais de doenças inflamatórias não cardiovasculares mediadas por VCAM-1 incluem a artrite reumatoide e osteoartrite, asma, dermatite e esclerose múltipla. O bloqueio dos receptores de integrina para VCAM-1 e ICAM-1 (VLA-4 e LFA-1, respectivamente) suprime ambas as respostas da fase precoce e tardia em um modelo de resposta alérgica das vias aéreas de rato sensibilizado com albumina de ovo (Rabb et al. (1994) *Am.J. Respir. Care Med.* 149, 1186-1191). Também há expressão aumentada de moléculas de adesão endotelial, incluindo VCAM-1, na micro-vascularização da sinóvia reumatoide (Koch et al. (1991) *Lab. Invest.* 64, 313-322; Morales- Ducret et al. (1992) *Immunol.* 149, 1421-31).

Anticorpos neutralizantes direcionados contra VCAM-1 ou seu contrarreceptor, VLA-4, podem retardar o aparecimento de diabetes em um modelo de camundongo (camundongos NOD), que desenvolvem espontaneamente a doença (Yang et al. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 10494-10498; Burkly et al. (1994) *Diabetes* 43, 523-534; Baron et al. (1994) *J. Clin. Invest.* 93, 1700-1708). Anticorpos monoclonais para VCAM-1 também podem ter efeitos benéficos em modelos animais de rejeição de aloenxerto, sugerindo que os inibidores da expressão de VCAM-1 também podem ter utilidade na prevenção da rejeição de transplante (Oroez et al., (1992) *Immunol. Lett.* 32, 7-12).

VCAM-1 é expressa pelas células em ambas as formas, ligada a membrana e em forma solúvel. A forma solúvel mostrou induzir a quimiotaxia de células endoteliais vasculares *in vitro* e estimular a resposta angiogênica na córnea de rato (Koch et al. (1995) *Nature* 376, 517-519). Inibidores de VCAM-1 têm valor terapêutico potencial no tratamento de doenças com um componente angiogênico, incluindo o crescimento tumoral e as metástases

(Folkman & Shing (1992) *Biol. Chem.* 10931-10934.

Como a doença cardiovascular é atualmente uma causa principal de morte e invalidez no mundo desenvolvido, há uma grande necessidade de identificar novos métodos e agentes farmacêuticos para seu tratamento. Portanto, há uma necessidade de identificar e manipular compostos sintéticos que possam afetar mediadores do processo inflamatório, tais como, por exemplo, VCAM-1.

A interleucina-6 (IL-6) é uma glicoproteína secretada com 22 a 27 kDa que exibe atividades estimulatórias do crescimento e pró-inflamatórias. IL-6 também foi denominada como interferon- β 2 (IFN- β 2), proteína IL-1 induzível de 26 kDa, fator de estimulação do hepatócito, fator de diferenciação da célula T citotóxica e fator de estimulação célula B (Tripathi *et al.* (2003) *Clin. Cancer Res.* 9, 4653-4665) IL-6 foi originalmente identificada em monócitos/macrófagos, fibroblastos e células endoteliais.

IL-6 é secretada por vários tipos de células e exerce suas atividades pela ligação a um complexo receptor de alta afinidade, que consiste em duas glicoproteínas de membrana, um componente de receptor de 80 kDa que se liga a IL-6 com baixa afinidade (IL-6R) e um componente de transdução do sinal de 130 kDa (também conhecido como gp130), que não se liga a própria IL-6, mas é necessário para a ligação de alta afinidade de IL-6 pelo complexo. IL-6R pode ser clivado por uma metaloproteinase transmembrana para fornecer um IL-6R solúvel.

Os níveis de IL-6 elevam-se rapidamente na circulação em numerosas infecções, doenças inflamatórias e autoimunes e em alguns cânceres, em associação com a síntese aumentada de outras citocinas, estimulados pelo trauma e na inoculação imunológica (Tripathi *et al.* (2003) *Clin. Cancer Res.* 9, 4653-4665). IL-6 tem sido implicada em várias doenças e distúrbios, incluindo o mieloma múltiplo (Rossi *et al.* (2005) *Bone Marrow Transplantation* 36, 771-779), linfomas (Emilie *et al.* (1994) *Blood* 84, 2472-2479), distúrbios neurológicos, tais como neurodegeneração, astrocitose, e angiogênese cerebral (Campbell *et al.* (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 10061-10065), distúrbios autoimunes (tais como, por exemplo, artrite reuma-

toide), doenças inflamatórias, doença de Alzheimer, infarto do miocárdio, doença de Paget, osteoporose, tumores sólidos, cânceres de próstata e bexiga (Tripathi *et al.* (2003) *Clin. Cancer Res.* 9, 4653-4665), choque séptico, transplantes, infecções agudas do sistema nervoso central, mixoma cardíaco
 5 (Wijdenes *et al.* (1991) *Mol. Immunol.* 28, 1183-1192), caquexia induzida por tumor (Cahlin *et al.* (2000) *Cancer Res.* 60, 5488-5489), depressão associada ao câncer e edema cerebral associado a tumores cerebrais (Musselman *et al.* (2001) *Am. J. Psychiatry* 158, 1252-1257). A inflamação e IL-6 são consideradas agora estarem ligadas a ataques cardíacos (Taubes (2002)
 10 *Science* 296, 242).

De modo geral, é sabido que IL-6 é anormalmente produzida em algumas doenças inflamatórias, autoimunes e neoplásicas; adicionalmente, tem sido proposto que a produção anormal de IL-6 é um aspecto dos mecanismos dessas doenças (Hirano *et al.* (1990) *Immunol. Today*, 11, 443-449;
 15 Sehgal (1990) *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 195, 183-191; Grau (1990) *Eur. Cytokine Net* 1, 203-210; Bauer *et al.* (1991) *Ann. Hematol.* 62, 203-210; Campbell *et al.* (1991) *J. Clin. Invest.* 7, 739-742; Roodman *et al.* (1992) *J. Clin. Invest.* 89, 46-52). Em particular, é sabido que IL-6 está associada com processos neurológicos e seu nível no sangue está aumentado em doenças
 20 invasivas do sistema nervoso central. Foi descoberto que IL-6 aumenta o nível do epítipo tau, pela estimulação da fosforilação da proteína tau associada à demência em células neuronais (Quintanilla *et al.* (2004) *Exp. Cell Res.* 295, 245-257) e camundongos que carecem de IL-6 possuem resistência intensificada a toxicidade pelo glutamato e viabilidade aumentada das
 25 células neuronais (Fisher *et al.*, (2001) *J. Neuroimmunol.* 119, 1-9). Também foi descoberto que IL-6 amplifica um sinal de influxo de cálcio para o neurotransmissor N-metil-D-aspartato (NMDA) através dos canais de cálcio sensíveis a voltagem, o que fornece uma evidência de que o nível aumentado de IL-6 pode ter um papel na indução de alterações patológicas nas doenças do
 30 sistema nervoso central (Qiu *et al.*, (1998) 18, 10445-10456). Também tem sido relatado que os níveis anormais de IL-6 são um mecanismo patogênico em outras doenças, incluindo o mixoma cardíaco, câncer de útero (Kishimoto

et al. (1988) *Ann. Rev. Immunol.* 6, 485; mieloma múltiplo; histiocitomas (Taga et al. (1987) *J. Exp. Med.* 166, 967), plasmacitoma, doenças hematológicas, incluindo discrasias de célula plasmática, leucemia, e linfoma (Kishimoto (1989) *Blood* 74, 1 ; Taga et al. (1987) *J. Exp. Med.* 166, 967; Klein et al.
 5 (1991) *Blood* 78, 1198-1204); glomerulonefrite proliferativa; célula B multi-clonal ativada (tipos I-IV), doenças alérgicas, artrite reumatoide (Hirano et al. (1988) *Eur. J. Immunol.* 18, 1797), diabetes (Campbell et al. (1991) *J. Clin. Invest.* 87, 739-742), esclerose múltipla, SLE, choque séptico, infecções bacterianas, infecções virais, osteoporose (Roodman et al. (1992) *J. Clin. Invest.*
 10 89, 46-52; Jilka et al. (1992) *Science* 257, 88-91); síndrome de imunodeficiência crônica e síndromes de imunodeficiência auto-imune, incluindo AIDS (*Med. Immunol.* 15, 195-201 (1988)), e doenças inflamatórias, incluindo doenças inflamatórias do intestino (tais como a doença de Crohn e a colite ulcerativa) (WO99/47170). É sabido que IL-6 está associada com algumas
 15 doenças do sistema nervoso central (Frei et al. (1991) *J. Neuroimmunol.* 31, 147).

A interleucina-6 é secretada por vários cânceres avançados, tais como o câncer de próstata independente de hormônio e é considerada ser um fator de crescimento de tais cânceres. Adicionalmente, a secreção de IL-
 20 6 pelas células de câncer é considerada causar caquexia, a síndrome consumptiva característica de cânceres avançados. Portanto, a redução do nível de IL-6 pode ser útil no tratamento de tais cânceres. IL-6 também desempenha um papel importante no desenvolvimento da célula B. As doenças auto-imunes com um componente de anticorpo significativo, tais como a artrite
 25 reumatoide, poderiam ser tratadas pela diminuição dos níveis de IL-6. Distúrbios que envolvem a proliferação de célula B, tais como o mieloma múltiplo e o linfoma de célula B, também poderiam ser tratados pela redução da atividade de IL-6. Adicionalmente, IL-6 desempenha um papel importante na remodelagem do osso pela promoção da reabsorção óssea. A redução da
 30 atividade de IL-6 pode ter efeito de redução da absorção óssea e pode ser usada para tratar a osteoporose.

Consequentemente, tem havido várias tentativas de reduzir os

níveis de IL-6, que são considerados como associados com os mecanismos patogênicos dessas várias doenças e condições. Uma formulação com esteróides tem sido usada para suprimir as citocinas na técnica atual, mas tais medicamentos podem causar severos efeitos colaterais, tais como úlceras pépticas, se administrados por um período prolongado.

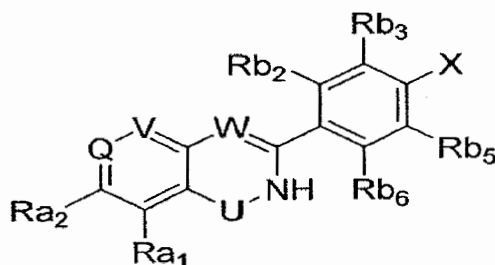
Anticorpos anti-IL-6 foram mostrados ser eficazes no tratamento de várias doenças e distúrbios. Por exemplo, anticorpos monoclonais anti-IL-6 foram mostrados bloquear a proliferação de células de mieloma *in vivo* e *in vitro* (Rossi *et al.*, (2205) *Bone Marrow Transplantation* 36, 771-779). A administração de anticorpos anti-IL-6 a pacientes com artrite reumatoide crônica foi descoberta aliviar os sintomas da doença (Wendling *et al.* (1993) *J. Rheumatol.* 20, 259-262). Anticorpos anti-IL-6 também mostraram ser eficazes no tratamento de linfoma associado a AIDS (Emilie *et al.* (1994) *Blood* 84, 2472-2479), e carcinoma metastático de célula renal (Blay *et al.* (1997) *Int. J. Cancer* 72, 424-430). Resultados clínicos que envolvem a administração de anticorpos anti-IL-6 para tratar várias outras doenças e distúrbios estão resumidos em Trikha *et al.* (2003) *Clin. Cancer Res.* 9, 4653-4665.

Portanto, a presente invenção fornece métodos para a regulação da interleucina-6 (IL-6) e da molécula-1 de adesão da célula vascular (VCAM-1) em um mamífero, pela administração de um ou mais compostos de Fórmula I ou Fórmula II ao mamífero. A invenção também fornece métodos de tratamento e/ou prevenção de doenças cardiovasculares e inflamatórias, tais como, por exemplo, aterosclerose, asma, artrite, câncer, esclerose múltipla, psoríase e doenças inflamatórias do intestino e doenças autoimunes em um mamífero, pela administração de um ou mais compostos de Fórmula I ou Fórmula II ao mamífero. A invenção também fornece novos compostos, composições farmacêuticas que compreendem esses compostos e métodos para preparar esses compostos.

Sem desejar estar ligado à teoria, acredita-se que os compostos de Fórmula I e II atuam pela inibição da expressão de IL-6 e/ou VCAM-1 em um indivíduo que está recebendo o composto. Entretanto, sem levar em consideração o mecanismo de ação, a administração um ou mais compostos

de Fórmula I e/ou Fórmula II reduzirá os níveis de IL-6 e/ou de VCAM-1 no indivíduo e como resultado tratará ou reduzirá a incidência de doenças cardiovasculares e/ou inflamatórias.

- Um aspecto da invenção fornece um método para a redução de IL-6 e/ou VCAM-1 em um indivíduo que compreende administrar ao indivíduo necessitado, uma quantidade eficaz terapeuticamente de pelo menos um composto de Fórmula I:

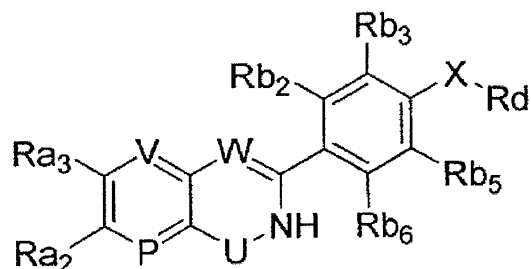


- ou um estereoisômero, tautômero, sal farmaceuticamente aceitável ou hidrato desse, em que:

- Q é selecionado dentre N e CRa3;
- V é selecionado dentre N ou CRa4;
- W é selecionado dentre N e CH;
- U é selecionado dentre C=O, C=S, SO₂, S=O, e SR₁;
- X é selecionado dentre OH, SH, NH₂, S(O)H, S(O)₂H, S(O)₂NH₂, S(O)NH₂, NHAc, e NHSO₂Me;
- Ra₁, Ra₃, e Ra₄ são selecionados, independentemente dentre hidrogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcoxila, C₃-C₆ cicloalquila e halogênio;
- Ra₂ é selecionado dentre hidrogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcoxila, C₃-C₆ cicloalquila, amino, amida e halogênio;
- Rb₂ e Rb₆ são selecionados, independentemente dentre hidrogênio, metila e flúor;
- Rb₃ e Rb₅ são selecionados, independentemente dentre hidrogênio, halogênio, C₁-C₆ alquila, C₃-C₆ cicloalquila e C₁-C₆ alcoxila; e
- Rb₂ e Rb₃ e/ou Rb₅ e Rb₆ podem ser conectados para formar uma cicloalquila ou um heterociclo,
- com a condição de que pelo menos um Ra₁, Ra₂, Ra₃, e Ra₄ não

seja hidrogênio.

Em certas modalidades, o método para a redução de IL-6 e/ou VCAM-1 em um indivíduo compreende administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto de Fórmula II:



(II)

5

ou um tautômero, estereoisômero, sal farmaceuticamente aceitável ou hidrato desse,

em que

P é selecionado dentre N e CRa₁;

10

V é selecionado dentre N ou CRa₄;

W é selecionado dentre C=O, C=S, SO₂, S=O e SR₁;

U é selecionado dentre C=O, C=S, SO₂, S=O, e SR₁;

X é selecionado dentre O, S, CH₂, e NH;

15 Ra₁, Ra₃, e Ra₄ são selecionados, independentemente dentre hidrogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcoxila, C₃-C₆ cicloalquila e halogênio;

Ra₂ é selecionado dentre hidrogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcoxila, heterociclo, amino, amida, flúor e bromo;

Rb₂ e Rb₆ são selecionados, independentemente dentre hidrogênio, metila e flúor;

20

Rb₃ e Rb₅ são selecionados, independentemente dentre hidrogênio, C₁-C₆ alquila, C₃-C₆ cicloalquila, C₁-C₆ alcoxila, halogênio e amino; e

Rb₂ e Rb₃ e/ou Rb₅ e Rb₆ podem ser conectados para formar uma cicloalquila, fenila ou um heterociclo; e

25 Rd é selecionado dentre C₁-C₆ alquila, C₃-C₆ cicloalquila e C₁-C₆ alcoxila em que Rd pode ser conectado a Rb₃ ou Rb₅ para formar um hete-

rociclo,

com a condição de que

pelo menos um Ra_1 , Ra_2 , Ra_3 , e Ra_4 não seja hidrogênio;

se XRd for $-OCH_2CH_2OH$, então Rb_3 não é pirrolidina; e

5 se $-XRd$ for OMe , então Ra_2 não é $-CH_2$ morfolino.

Definições

Como usadas no presente pedido, as seguintes palavras, frases e símbolos são geralmente pretendidas ter os significados como descritos abaixo, exceto à medida que o contexto no qual elas são usadas indique de
10 outra maneira. As abreviações e expressões a seguir possuem os significados indicados:

As expressões "composto de Fórmula I" e "composto de Fórmula II" são pretendidas incluir qualquer estereoisômero, tautômero e/ou sal farmacologicamente aceitável como aqui definido. Os compostos de Fórmula I e
15 Fórmula II também incluem formas cristalinas e amorfas desses compostos, incluindo, por exemplo, polimorfos, pseudopolimorfos, solvatos, hidratos, polimorfos não solvatados (incluindo anidratos), polimorfos conformacionais e formas amorfas dos compostos, assim como misturas desses. "Forma cristalina", "polimorfo" e "nova forma" podem ser usados alternativamente nesse e
20 são pretendidas incluir todas as formas cristalinas e amorfas do composto, incluindo, por exemplo, polimorfos, pseudopolimorfos, solvatos, hidratos, polimorfos não solvatados (incluindo anidratos), polimorfos conformacionais e formas amorfas dos compostos, assim como misturas desses, a menos que haja referência a uma forma cristalina ou amorfa em particular. Os com-
25 postos de Fórmula I e compostos de Fórmula II também incluem formas farmacologicamente aceitáveis dos compostos relacionados incluindo quelatos, complexos não covalentes, profármacos e misturas desses.

Como observado acima, pró-farmaco também cai dentro do escopo de compostos de Fórmula I e compostos de Fórmula II. Em algumas
30 modalidades, os "profármacos" aqui descritos incluem qualquer composto que se torne um composto de Fórmula I e/ou composto de Fórmula II quando administrado a um paciente, por exemplo, depois do processamento me-

tabólico do pró-fármaco. Exemplos de profármacos incluem derivados de grupos funcionais, tais como um grupo de ácido carboxílico, nos compostos de Fórmula I e/ou Fórmula II. Pró-fármacos exemplificadores de um grupo de ácido carboxílico incluem, mas não são limitados a ésteres de ácido carboxílico tais como ésteres de alquila, ésteres de ácido carboxílico tais como ésteres de alquila, ésteres de hidroxialquila, ésteres de arilalquila e ésteres de ariloxialquila.

Um "solvato" é formado pela interação de um solvente e um composto. As expressões "composto de Fórmula I" e "compostos de fórmula II" são pretendidos incluir solvatos de compostos. Similarmente, "sais" incluem solvatos de sais. Solvatos adequados são solvatos farmaceuticamente aceitáveis, tais como hidratos, incluindo moni-hidratos e hemi-hidratos.

Um "quelato" é formado pela coordenação de um composto a um íon de metal em dois (ou mais) pontos. A expressão "composto" é pretendida incluir quelatos de compostos. Similarmente, "sais" incluem quelatos de sais.

Um "complexo não covalente" é formado pela interação de um composto e outra molécula no qual uma ligação covalente não é formada entre o composto e a molécula. Por exemplo, a complexação pode ocorrer através de interações de van der Waals, ligação de hidrogênio e interações eletrostáticas (também chamadas de ligação iônica). Tais complexos não covalentes estão incluídos na expressão "composto".

Como usada aqui, "doença cardiovascular" refere-se a doenças, distúrbios e condições do coração e sistema circulatório que são mediadas por VCAM-1 e/ou IL-6. Doenças cardiovasculares exemplificadoras, incluindo distúrbios relacionados com colesterol ou lipídeo, incluem, mas não são limitadas a síndrome coronariana aguda, angina, aterosclerose, aterosclerose de carótida, doença cerebrovascular, infarto cerebral, insuficiência cardíaca congestiva, doença cardíaca congênita, doença cardíaca coronariana, doença da artéria coronariana, estabilização de placa coronariana, dislipidemias, dislipoproteinemias, disfunções do endotélio, hipercolesterolemia familiar, hiperlipidemia familiar combinada, hipoalfalipoproteinemia, hipertri-

gliceridemia, hiperbetalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertensão, hiperlipidemia, claudicação intermitente, isquemia, lesão de reperfusão, doenças cardíacas isquêmicas, isquemia cardíaca, síndrome metabólica, demência multi-infarto, infarto do miocárdio, obesidade, doença vascular periférica, lesão de reperfusão, re-estenose, aterosclerose de doença renal, doença cardíaca reumática, acidente vascular cerebral, distúrbio trombótico, ataques isquêmicos transitórios, e anormalidades das lipoproteínas associadas com a doença de Alzheimer, obesidade, diabetes mellitus, síndrome X, impotência, esclerose múltipla, doença de Parkinson e doenças inflamatórias.

10 Como usado aqui, "doenças inflamatórias" inclui referir-se a doenças, distúrbios e condições, que são mediadas por VCAM-1 e/ou IL-6. Doenças inflamatórias exemplificadoras incluem, mas não são limitadas a artrite, asma, dermatite, psoríase, fibrose cística, rejeição tardia e crônica de órgão sólido, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico, doença inflamatória do intestino, diabetes autoimune, retinopatia diabética, nefropatia diabética, vasculopatia diabética, inflamação ocular, uveíte, rinite, lesão de reperfusão-isquemia, re-estenose pós angioplastia, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), glomerulonefrite, doença de Graves, alergias gastrintestinais, conjuntivite, aterosclerose, doença arterial coronariana, angina e doença das arteríolas.

"Indivíduo" refere-se a um animal, tal como um mamífero que foi ou será objeto de tratamento, observação ou experimento. Os métodos aqui descritos podem ser úteis para a terapia humana e aplicações veterinárias. Em uma modalidade, o indivíduo é um humano.

25 Como usado aqui, "tratamento" ou "tratar" refere-se a melhora de uma doença ou distúrbio ou pelo menos de um sintoma discernível dessa. Em outra modalidade, "tratamento" ou "tratar" refere-se a uma melhora de pelo menos um parâmetro físico mensurável, não necessariamente discernível pelo paciente. Em outra modalidade, "tratamento" ou "tratar" refere-se a redução da progressão de uma doença ou distúrbio, ou fisicamente, por exemplo, estabilização de um sintoma discernível, fisiologicamente, por exemplo, estabilização de um parâmetro físico ou ambas. Em outra modalida-

de, "tratamento" ou "tratar" refere-se ao retardo do aparecimento de uma doença ou distúrbio. Por exemplo, tratar um distúrbio do colesterol pode compreender diminuir os níveis de colesterol no sangue.

Como usado aqui, "prevenção" ou "prevenir" refere-se a uma redução do risco de aquisição de uma dada doença ou distúrbio.

Um traço ("-") que não esteja entre duas letras ou símbolos é usado para indicar um ponto de acoplamento de um substituinte. Por exemplo, $-\text{CONH}_2$ é acoplado através do átomo de carbono.

Por "opcional" ou "opcionalmente" entende-se que o evento ou circunstancia subsequentemente descritos podem ou não ocorrer e que a descrição inclui exemplos em que o evento ou a circunstancia ocorrem e exemplos em que eles não ocorrem. Por exemplo, "arila opcionalmente substituída" abrange ambas "arila" e "arila substituída" como definido abaixo. Será compreendido por aqueles versados na técnica, com relação a qualquer grupo que contenha um ou mais substituintes, que tais grupos não são pretendidos introduzir qualquer substituição ou padrões de substituição que são estericamente impraticáveis, sinteticamente não viáveis e/ou inerentemente instável.

A expressão "acila" como usada aqui refere-se a um radical carbonila acoplada a uma alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterociclila, arila ou heteroarila. Grupos acila exemplificadores incluem, mas não são limitados a acetila, formila, propionila, benzoila e semelhantes.

A expressão "aldeído" ou "formila" como usada aqui refere-se a $-\text{CHO}$.

A expressão "alquenila" como usada aqui refere-se a um hidrocarboneto insaturado linear ou ramificado que possui pelo menos uma ligação dupla de carbono-carbono, tal como um grupo linear ou ramificado com 2-22, 2-8 ou 2-6 átomos de carbono, referidos aqui como $(\text{C}_2\text{-C}_{22})$ alquenila, $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ alquenila e $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ alquenila, respectivamente. Grupos alquenila exemplificadores incluem, mas não são limitados a vinila, alila, butenila, pentenila, hexenila, butadienila, pentadienila, hexadienila, 2-etila-hexenila, 2-propila-2-butenila, e 4-(2-metil-3-buten-1-ino)-pentenila.

- A expressão "alcoxila", como usada aqui, refere-se a um grupo alquila acoplado a um oxigênio (-O-alquila-). Grupos "alcoxila" também incluem um grupo alquenila acoplado a um oxigênio ("alqueniloxila") ou um grupo alquinila acoplado a um oxigênio ("alquiniloxila"). Grupos alcoxila e
 5 xemplificadores incluem, mas não são limitados a grupos com um grupo alquila, alquenila ou alquinila com 1 a 22, 1 a 8 ou 1 a 6 átomos de carbono, referidos aqui como (C₁-C₂₂)alcoxila, (C₁-C₈)alcoxila e (C₁-C₆)alcoxila, respectivamente. Grupos alcoxila exemplificadores incluem, mas não são limitados a metoxila e etoxila.
- 10 A expressão "alquila", como usada aqui, refere-se a um hidrocarboneto saturado linear ou ramificado, tal como um grupo linear ou ramificado de 1 a 22, 1 a 8 ou 1 a 6 átomos de carbono, referidos aqui como (C₁-C₂₂)alquila, (C₁-C₈)alquila e (C₁-C₆)alquila, respectivamente. Grupos alquila exemplificadores incluem, mas não são limitados a metila, etila, propila, iso-
 15 propila, 2-metil-1-propila, 2-metil-2-propila, 2-metil-1-butila, 3-metil-1-butila, 2-metil-3-butila, 2,2-dimetil-1-propila, 2-metil-1-pentila, 3-metil-1-pentila, 4-metil-1-pentila, 2-metil-2-pentila, 3-metil-2-pentila, 4-metil-2-pentila, 2,2-dimetil-1 -butila, 3,3-dimetil-1 -butila, 2-etil-1 -butila, butila, isobutila, t-butila, pentila, isopentila, neopentila, hexila, heptila, e octila.
- 20 A expressão "alquinila", como usada aqui, refere-se a um hidrocarboneto insaturado linear ou ramificado que possui pelo menos uma tripla ligação de carbono-carbono, tal como um grupo linear ou ramificado de 2 a 22, 2 a 8 ou 2 a 6 átomos de carbono, referidos aqui como (C₂-C₂₂) alquinila, (C₂-C₈) alquinila e (C₂-C₆) alquinila, respectivamente. Grupos alquinila exem-
 25 plificadores incluem, mas não são limitados a etinila, propinila, butinila, pentinila, hexinila, metilpropinila, 4-metil-1-butinila, 4-propil-2-pentinila, e 4-butil-2-hexinila.
- A expressão "amida", como usada aqui, refere-se à fórmula –NR_aC(O)(R_b)- ou –C(O)N R_bR_c, em que R_a, R_b e R_c são, cada um indepen-
 30 dentemente selecionado, dentre alquila, alquenila, alquinila, arila, arilalquila, cicloalquila, haloalquila, heteroarila, heterociclila e hidrogênio. A amida pode ser acoplada a outro grupo através do carbono, do nitrogênio, de R_b ou de

R_c . A amida também pode ser cíclica, por exemplo, R_b e R_c podem ser ligados para formar um anel com 3 a 12 membros, tal como um anel com 3 a 10 membros ou um anel com 5 a 6 membros. A expressão "amida" abrange grupos tais como sulfonamida, uréia, ureido, carbamato, ácido carbâmico e suas versões cíclicas. A expressão "amida" também abrange um grupo amida acoplado a um grupo carboxi, por exemplo, -amida-COOH ou sais tais como -amida-COONa-, um grupo amino acoplado a um grupo carboxi (por exemplo, -amino-COOH ou sais tais como -amino-COONa).

A expressão "amina" ou "amino", como usada aqui, refere-se a fórmula NR_dR_e ou $-N(R_d)R_e$, em que R_d e R_e são, cada um independentemente selecionado, dentre alquila, alquenila, alquinila, arila, arilalquila, carbamato, cicloalquila, haloalquila, heteroarila, heterociclila e hidrogênio. A amina pode ser acoplada ao grupo molecular parental através do nitrogênio. A amina também pode ser cíclica, por exemplo, qualquer um dos dois R_d e R_e pode ser ligado junto ou com o N para formar um anel com 3 a 12 membros (por exemplo, morfolino ou piperidinila). A expressão amina também inclui o sal de amônia quaternária de qualquer grupo amina. Grupos amina exemplificadores incluem grupos alquilamino, em que pelo menos um de R_d ou R_e é um grupo alquila.

A expressão "arila", como usada aqui, refere-se a um sistema de anel mono, bi ou multi-cíclico, aromático. O grupo arila pode ser fundido, opcionalmente, a um ou mais anéis selecionados dentre arilas, cicloalquila e heterociclilas. Os grupos arila dessa invenção podem ser substituídos por grupos selecionados dentre alcóxila, ariloxila, alquila, alquenila, alquinila, amida, amino, arila, arilalquila, carbamato, carboxi, ciano, cicloalquila, éster, éter, formila, halogênio, haloalquila, heteroarila, heterociclila, hidroxila, cetona, nitro, fosfato, sulfeto, sulfinila, sulfonila, ácido sulfônico, sulfonamida, e tiocetona. Grupos arila exemplificadores incluem, mas não são limitados a fenila, tolila, antracênila, fluorenila, indenila, azulenila e naftila, assim como porções carbocíclicas fundidas com benzo tais como 5,6,7,8-tetrahidronaftila. Grupos arila exemplificadores também incluem, mas não são limitados a um sistema de anel aromático monocíclico, em que o anel abran-

ge 6 átomos de carbono, referidos aqui como "(C₆)arila".

A expressão "arilalquila" como usada aqui refere-se a um grupo alquila que possui pelo menos um substituinte arila (opor exemplo, -arilalquila-). Grupos arilalquila exemplificadores incluem, mas não são limitados a arilalquilas que possuem um sistema de anel aromático monocíclico, em que o anel compreende 6 átomos de carbono, referidos aqui como "(C₆)arilalquila".

A expressão "ariloxila", como usada aqui, refere-se a um grupo arila acoplado a um átomo de oxigênio. Grupos ariloxila exemplificadores incluem, mas não são limitados a ariloxilas que possuem um sistema de anel aromático monocíclico, em que o anel compreende 6 átomos de carbono, referidos aqui como "(C₆)ariloxila".

A expressão "ariltio", como usada aqui, refere-se a um grupo arila acoplado a um átomo de enxofre. Grupos ariltio exemplificadores incluem, mas não são limitados a ariltios que possuem um sistema de anel aromático monocíclico, em que o anel compreende 6 átomos de carbono, referidos aqui como "(C₆)ariltio".

A expressão "arilsulfonila", como usada aqui, refere-se a um grupo arila acoplado a um grupo sulfonila, por exemplo, -S(O)₂-arila-. Grupos arilsulfonila exemplificadores incluem, mas não são limitados a arilsulfonilas que possuem um sistema de anel aromático monocíclico, em que o anel compreende 6 átomos de carbono, referidos aqui como "(C₆)arilsulfonila".

A expressão "benzila" como usada aqui, refere-se ao grupo –CH₂-fenila.

A expressão "arila bicíclica", como usada aqui, refere-se a um grupo arila fundido com outro anel aromático ou não aromático carbocíclico ou heterocíclico. Grupos arila bicíclicos exemplificadores incluem, mas não são limitados a naftila ou formas parcialmente reduzidas dessa, tais como di-, tetra- ou hexa-hidronaftila.

A expressão "heteroarila bicíclica" como usada aqui, refere-se a um grupo heteroarila fundido a outro anel aromático ou não aromático carbocíclico ou heterocíclico. Heteroarilas bicíclicas exemplificadoras incluem,

mas não são limitadas a sistemas 5,6- ou 6,6- fundidos, em que um ou ambos os anéis contêm heteroátomos. A expressão "heteroarila bicíclica" também abrange formas reduzidas ou parcialmente reduzidas de um sistema aromático fundido, no qual um ou ambos os anéis contêm heteroátomos. O sistema de anel pode conter até três heteroátomos, selecionados independentemente dentre oxigênio, nitrogênio e enxofre. O sistema bicíclico pode ser opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados dentre alcóxila, arilóxila, alquila, alquenila, alquinila, amida, amino, arila, arilalquila, carbamato, carboxi, ciano, cicloalquila, éster, éter, formila, halogênio, haloalquila, heteroarila, heterociclila, hidroxila, cetona, nitro, fosfato, sulfeto, sulfonila, ácido sulfônico, sulfonamida, e tiocetona. Grupos heteroarila bicíclica exemplificadores incluem, mas não são limitados a quinazolinila, benzotiofenila, benzoxazolila, benzimidazolila, benzotiozolila, benzofuranila, indolila, quinolinila, isoquinolinila, ftalazinila, benzotriazolila, benzopiridinila e benzofuranila.

A expressão "carbamato" como usada aqui refere-se a fórmula $-R_gOC(O)N(R_h)-$, $-R_gOC(O)N(R_h)R_i-$ ou $-OC(O)NR_hR_i$, na qual R_g , R_h e R_i são, cada um, selecionados independentemente dentre alquila, alquenila, alquinila, arila, arilalquila, cicloalquila, haloalquila, heteroarila, heterociclila e hidrogênio. Carbamatos exemplificadores incluem, mas não são limitados a arilcarbamatos ou heteroarilcarbamatos (por exemplo, em que pelo menos um de R_g , R_h e R_i são, cada um, selecionados independentemente dentre arila ou heteroarila, tal como piridina, piridazina, pirimidina e pirazina).

A expressão "carbonila", como usada aqui refere-se a $-C(O)-$.
A expressão "carboxi", como usada aqui refere-se a $-COOH$ ou seu sal de carboxilato correspondente (por exemplo, $-COONa$). A expressão carboxi também inclui "carboxicarbonila", por exemplo, um grupo carboxi acoplado a um grupo carbonila, por exemplo, $-C(O)-COOH$ ou sais tais como $-C(O)-COONa$.

A expressão "ciano", como usada aqui, refere-se a $-CN$.

A expressão "cicloalcoxila", como usada aqui, refere-se a um grupo cicloalquila acoplado a um oxigênio.

A expressão "cicloalquila", como usada aqui, refere-se a um grupo hidrocarboneto saturado ou insaturado, cíclico, bicíclico ou trícíclico ligado com 3 a 12 carbonos ou 3 a 8 carbonos, referidos aqui como "(C₃-C₈)cicloalquila", derivados de um cicloalcano. Grupos cicloalquila exemplificadores incluem, mas não são limitados a ciclo-hexanos, ciclo-hexenos, ciclo-pentanos e ciclo-pentenos. Os grupos cicloalquila podem ser substituídos por alcóxila, arilóxila, alquila, alquenila, alquinila, amida, amino, arila, arilalquila, carbamato, carboxi, ciano, cicloalquila, éster, éter, formila, halogênio, haloalquila, heteroarila, heterociclila, hidroxila, cetona, nitro, fosfato, sulfeto, sulfinila, sulfonila, ácido sulfônico, sulfonamida, e tiocetona. Grupos cicloalquila podem ser fundidos a outros grupos cicloalquila saturados ou insaturados, arila ou heterociclila.

A expressão "ácido dicarboxílico", como usada aqui, refere-se a um grupo que contém pelo menos dois grupos de ácido carboxílico, tais como ácidos dicarboxílicos de hidrocarboneto saturado e insaturado e seus sais. Ácidos dicarboxílicos exemplificadores incluem ácidos alquil dicarboxílicos. Ácidos dicarboxílicos podem ser substituídos por alcóxila, arilóxila, alquila, alquenila, alquinila, amida, amino, arila, arilalquila, carbamato, carboxi, ciano, cicloalquila, éster, éter, formila, halogênio, haloalquila, heteroarila, heterociclila, hidroxila, cetona, nitro, fosfato, sulfeto, sulfinila, sulfonila, ácido sulfônico, sulfonamida, e tiocetona. Ácidos dicarboxílicos incluem, mas não são limitados a ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido subérico, ácido sebáico, ácido azelaico, ácido maleico, ácido ftálico, ácido aspártico, ácido glutâmico, ácido malônico, ácido fumárico, (+)/(-)-ácido málico, (+)/(-)-ácido tartárico, ácido isoftálico e ácido tereftálico. Ácidos dicarboxílicos incluem também seus derivados de ácido carboxílico, tais como anidridos, imidas, hidrazidas (por exemplo, anidrido succínico e succinimida).

A expressão "éster" refere-se a estrutura $-C(O)O-$, $-C(O)O-R_j$, $-R_k C(O)O-R_j$ ou $-R_k C(O)O-$ onde O não está ligado ao hidrogênio e R_j e R_k podem ser selecionados independentemente dentre alcóxila, arilóxila, alquila, alquenila, alquinila, amida, amino, arila, arilalquila, cicloalquila, éter, haloalquila, heteroarila e heterociclila. R_k pode ser hidrogênio, mas R_j não pode

ser hidrogênio. O éster pode ser cíclico, por exemplo, o átomo de carbono e R_j , o átomo de oxigênio e R_k ou R_j e R_k podem ser ligados para formar um anel com 3 a 12 membros. Ésteres exemplificadores incluem, mas não são limitados a ésteres de alquila nos quais pelo menos um de R_k ou R_j é alquila, tal como $-O-C(O)-alquila$, $-C(O)-O-alquila$ e $-alquila-C(O)-O-alquila$. Ésteres exemplificadores também incluem ésteres de arila ou heteroarila nos quais, por exemplo, pelo menos um de R_k ou R_j é um grupo heteroarila tal como piridina, piridazina, pirimidina e pirazina, tal como um éster de nicotinato. Ésteres exemplificadores também incluem ésteres reversos que possuem a estrutura $-R_kC(O)O-$, nos quais o oxigênio está ligado a molécula parental. Ésteres reversos exemplificadores incluem succinato, D-argininato, L-argininato, L-lisinato e D-lisinato. Ésteres também incluem anidridos de ácido carboxílico e haletos ácidos.

A expressão "éter" refere-se a estrutura $-R_lO-R_m$, onde R_l e R_m podem ser, independentemente alquila, alquenila, alquinila, arila, cicloalquila, heterociclila e éter. O éter pode ser acoplado a uma molécula parental através do grupo R_l ou R_m . Éteres exemplificadores incluem, mas não são limitados a grupos alcóxialquila e alcóxiarila. Éteres também incluem poliéteres, por exemplo, quando um ou ambos R_l e R_m são éteres.

As expressões "halo" ou halogênio" ou "Hal" como usadas aqui referem-se a F, Cl, Br ou I.

A expressão "haloalquila", como usada aqui, refere-se a um grupo alquila substituído por um ou mais átomos de halogênio. "Haloalquilas" também abrangem grupos alquenila ou alquinila substituídos por um ou mais átomos de halogênio.

A expressão "heteroarila" como usada aqui refere-se a um sistema de anel aromático mono, bi ou multi-cíclico contendo um ou mais heteroátomos, por exemplo, 1 a 3 heteroátomos, tais como nitrogênio, oxigênio e enxofre. Heteroarilas podem ser substituídas por um ou mais substituintes incluindo alcóxila, ariloxila, alquila, alquenila, alquinila, amida, amino, arila, arilalquila, carbamato, carboxi, ciano, cicloalquila, éster, éter, formila, halogênio, haloalquila, heteroarila, heterociclila, hidroxila, cetona, nitro, fosfato,

sulfeto, sulfinila, sulfonila, ácido sulfônico, sulfonamida, e tiocetona. As heteroarilas também podem ser fundidas a anéis não aromáticos. Exemplos ilustrativos de grupos heteroarila incluem, mas não são limitados a piridinila, piridazinila, pirimidila, pirazila, triazinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, (1,2,3)- e (1,2,4)-triazolila, pirazinila, pirimidilila, tetrazolila, furila, tienila, isoxazolila, tiazolila, furila, fenila, isoxazolila, e oxazolila. Grupos heteroarila exemplificadores incluem, mas não são limitados a um anel aromático monocíclico, em que o anel compreende 2 a 5 átomos de carbono e 1 a 3 heteroátomos, referidos aqui como "(C₂-C₅)heteroarila".

As expressões "heterociclo", "heterociclila" ou "heterocíclico", como usadas aqui, referem-se a um anel saturado ou insaturado com 3, 4, 5, 6 ou 7 membros contendo um, dois ou três heteroátomos selecionados, independentemente, entre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Heterociclos podem ser aromáticos (heteroarilas) ou não aromáticos. Heterociclos podem ser substituídos por um ou mais substituintes incluindo alcoxila, ariloxila, alquila, alquenila, alquinila, amida, amino, arila, arilalquila, carbamato, carboxi, ciano, cicloalquila, éster, éter, formila, halogênio, haloalquila, heteroarila, heterociclila, hidroxila, cetona, nitro, fosfato, sulfeto, sulfinila, sulfonila, ácido sulfônico, sulfonamida, e tiocetona. Heterociclos também incluem grupos bicíclicos, tricíclicos e tetracíclicos nos quais qualquer um dos anéis heterocíclicos é fundido com um ou dois anéis selecionados independentemente dentro de arilas, cicloalquilas e heterociclos. Heterociclos exemplificadores incluem acridinila, benzimidazolila, benzofurila, benzotiazolila, benzotienila, benzoxazolila, biotinila, cinolinila, di-hidrofurila, di-hidroindolila, di-hidropiranila, di-hidrotienila, ditiazolila, furila, homopiperidinila, imidazolidinila, imidazolinila, imidazolila, indolila, isoquinolila, isotiazolidinila, isotiazolila, isoxazolidinila, isoxazolila, morfolinila, oxadiazolila, oxazolidinila, oxazolila, piperazinila, piperidinila, pilaranila, pirazolidinila, pirazinila, pirazolila, pirazolinila, piridazinila, piridila, pirimidinila, pirimidila, pirrolidinila, pirrolidin-2-onila, pirrolinila, pirrolila, quinolinila, quinoxaloila, tetra-hidrofurila, tetra-hidroisoquinolila, tetra-hidropiranila, tetra-hidroquinolila, tetrazolila, tiadiazolila, tiazolidinila, tiazolila, tienila, tiomorfolinila, tiopiranila, e triazolila

As expressões "hidroxi" e "hidroxila" como usadas aqui, referem-se a -OH.

A expressão "hidroxialquila" como usada aqui, refere-se a uma hidroxila acoplada a um grupo alquila.

5 A expressão "hidroxiarila" como usada aqui, refere-se a uma hidroxila acoplada a um grupo arila.

A expressão "cetona" como usada aqui, refere-se a estrutura -C(O)-R_n (tal como acetila), -C(O)CH₃ ou -R_n-C(O)-R_o. A cetona pode ser acoplada a outro grupo através de R_n ou R_o. R_n ou R_o podem ser alquila, al-
10 quenila, alquinila, cicloalquila, heterociclia ou arila ou R_n ou R_o podem ser acoplados para formar um anel com 3 a 12 membros.

A expressão "mono-éster", como usada aqui, refere-se a um análogo de um ácido dicarboxílico no qual um dos ácidos carboxílicos está funcionalizado como um éster e o outro ácido carboxílico é um ácido carbo-
15 xílico livre ou um sal de um ácido carboxílico. Exemplos de mono-ésteres incluem, mas não estão limitados a mono-ésteres de ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido subérico, ácido sebácico, ácido azelaico, ácido oxálico e ácido maleico.

A expressão "nitro" como usada aqui refere-se a -NO₂.

20 A expressão "perfluoralcoxila", como usada aqui, refere-se a um grupo alcoxila no qual todos os átomos de hidrogênio tenham sido substituídos por átomos de flúor.

A expressão "perfluoralquila", como usada aqui, refere-se a um grupo alquila no qual todos os átomos de hidrogênio tenham sido substituí-
25 dos por átomos de flúor. Grupos perfluoralquila exemplificadores incluem, mas não são limitados a C₁-C₅ perfluoralquila, tal como trifluormetila.

A expressão "perfluorcicloalquila", como usada aqui, refere-se a um grupo cicloalquila no qual todos os átomos de hidrogênio tenham sido substituídos por átomos de flúor.

30 A expressão "fenila" como usada aqui, refere-se a um anel aromático carbocíclico com 6 membros. O grupo fenila também pode ser fundido a um anel de ciclohexano ou de ciclopentano. Fenila pode ser substituída

por um ou mais substituintes incluindo alcoxila, ariloxila, alquila, alquenila, alquinila, amida, amino, arila, arilalquila, carbamato, carboxi, ciano, cicloalquila, éster, éter, formila, halogênio, haloalquila, heteroarila, heterociclila, hidroxila, cetona, nitro, fosfato, sulfeto, sulfinila, sulfonila, ácido sulfônico, sulfonamida, e tiocetona.

A expressão "fosfato" como usada aqui, refere a estrutura - $\text{OP}(\text{O})\text{O}_2^-$, $-\text{R}_x\text{OP}(\text{O})\text{O}_2^-$, $-\text{OP}(\text{O})\text{O}_2\text{R}_y^-$, ou $-\text{R}_x\text{OP}(\text{O})\text{O}_2\text{R}_y^-$, em que R_x e R_y podem ser alquila, alquenila, alquinila, arila, cicloalquila, heterociclila, hidrogênio.

A expressão "sulfeto", como usada aqui, refere-se à estrutura - $\text{R}_z\text{S}-$, em que R_z pode ser alquila, alquenila, alquinila, arila, cicloalquila, haloalquila, heteroarila, heterociclila. O sulfeto pode ser cíclico, formando um anel com 3 a 12 membros. A expressão "alquilsulfeto" como usada aqui refere-se a um grupo alquila acoplado a um átomo de enxofre.

A expressão "sulfinila", como usada aqui, refere-se à estrutura - $\text{S}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{R}_p\text{S}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{R}_p\text{S}(\text{O})\text{OR}_q-$, ou $-\text{S}(\text{O})\text{OR}_q-$, em que R_p e R_q podem ser alquila, alquenila, arila, arilalquila, cicloalquila, haloalquila, heteroarila, heterociclila, hidroxila. Grupos sulfinila exemplificadores incluem, mas não são limitados a alquilsulfinilas nas quais pelo menos um de R_p e R_q é alquila, alquenila ou alquinila.

A expressão "sulfonamida", como usada aqui, refere-se à estrutura $-(\text{R}_t)-\text{N}-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}_s-$ ou $-\text{R}_t(\text{R}_r)-\text{N}-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}_s$, onde R_t , R_r , e R_s podem ser, por exemplo, hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, arila, cicloalquila e heterociclila. Sulfonamidas exemplificadoras incluem as alquilsulfonamidas (por exemplo, onde R_s é alquila), arilsulfonamidas (por exemplo, onde R_s é arila), cicloalquil sulfonamidas (por exemplo, onde R_s é cicloalquila), e heterociclil sulfonamidas (por exemplo, onde R_s é heterociclila).

A expressão "sulfonato" como usada aqui, refere-se a $-\text{OSO}_3^-$. Sulfonato inclui sais tais como $-\text{OSO}_3\text{Na}$, $-\text{OSO}_3\text{K}$ e o ácido $-\text{OSO}_3\text{H}$.

A expressão "ácido sulfônico" refere-se a $-\text{SO}_3\text{H}$ e seus sais correspondentes (por exemplo, $-\text{SO}_3\text{K}-$ e $-\text{SO}_3\text{Na}-$).

A expressão "sulfonila", como usada aqui, refere-se à estrutura - R_uSO_2- , onde R_u pode ser alquila, alquenila, alquinila, arila, cicloalquila e heterociclila (por exemplo, alquilsulfonila). A expressão "alquilsulfonila" como usada aqui refere-se a um grupo alquila acoplado a um grupo sulfonila. Grupos "alquilsulfonila" podem conter opcionalmente grupos alquenila ou alquinila.

A expressão "tiocetona" refere-se à estrutura $-R_v-C(S)-R_w-$. A cetona pode ser acoplada a outro grupo através de R_v ou R_w . R_v ou R_w podem ser alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterociclila ou arila ou R_v ou R_w podem ser ligados para formar um anel com 3 a 12 membros.

Grupos "alquila" podem ser substituídos ou interrompidos ou ramificados com pelo menos um grupo selecionado dentre alcóxila, arilóxila, alquila, alquenila, alquinila, amida, amino, arila, arilalquila, carbamato, carboxi, ciano, cicloalquila, éster, éter, formila, halogênio, haloalquila, cetona, heteroarila, heterociclila, hidroxila, nitro, fosfato, sulfeto, sulfinila, sulfonila, ácido sulfônico, sulfonamida, tiocetona, ureido e N. Os substituintes podem ser ramificados para formar um heterociclo ou cicloalquila substituídos ou não substituídos.

Grupos "alquenila", "alquinila", "alcóxila", "amino" e "amida" podem ser substituídos ou interrompidos ou ramificados com pelo menos um grupo selecionado dentre alcóxila, arilóxila, alquila, alquenila, alquinila, amida, amino, arila, arilalquila, carbamato, carboxi, ciano, cicloalquila, éster, éter, formila, halogênio, haloalquila, cetona, heteroarila, heterociclila, hidroxila, nitro, fosfato, sulfeto, sulfinila, sulfonila, ácido sulfônico, sulfonamida, tiocetona, ureido e N. Os substituintes podem ser ramificados para formar um heterociclo ou cicloalquila substituídos ou não substituídos.

Como usado aqui, um "substituinte adequado" refere-se a um grupo que não anule a utilidade sintética ou farmacêutica dos compostos da invenção ou de intermediários úteis para prepará-los. Exemplos de substituintes adequados incluem, mas não são limitados a: C_{1-22} , C_{1-8} e C_{1-6} alquila, alquenila ou alquinila; C_{1-6} arila, C_{2-5} heteroarila; C_{3-7} cicloalquila; C_{1-22} , C_{1-8} e C_{1-6} alcóxila; C_6 arilóxila; -CN; -OH; oxo; halo, carboxi; amino, tal como -

NH(C₁₋₂₂, C₁₋₈ e C₁₋₆ alquila), -N(C₁₋₂₂, C₁₋₈ e C₁₋₆ alquila)₂, -NH((C₆)arila) ou -NH((C₆)arila)₂; formila; cetonas, tais como -CO(C₁₋₂₂, C₁₋₈ e C₁₋₆ alquila); ésteres de -CO((C₆)arila), tais como -CO₂(C₁₋₂₂, C₁₋₈ e C₁₋₆ alquila) e -CO₂((C₆)arila). Aquele versado na técnica pode escolher prontamente um substituinte
 5 adequado com base na estabilidade e na atividade farmacológica e sintética do composto da invenção.

A expressão "veículo farmaceuticamente aceitável" como usada aqui refere-se a qualquer um e a todos os solventes, meios de dispersão, revestimentos, agentes isotônicos e de retardo da absorção e semelhantes
 10 que sejam compatíveis com a administração farmacêutica. O uso de tais meios e agentes para substâncias farmacêuticas ativas é bem conhecido na técnica. As composições também podem conter outros compostos ativos que fornecem funções terapêuticas suplementares, adicionais ou de intensificação.

15 A expressão "composição farmaceuticamente aceitável" como usada aqui, refere-se a uma composição que compreende pelo menos um composto como aqui descrito formulado junto com um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis.

A expressão "profármacos farmaceuticamente aceitável" como
 20 usada aqui, representa aqueles profármacos dos compostos da presente invenção que são, dentro do escopo do julgamento médico, adequados para uso em contato com tecidos de humanos e animais inferiores sem toxicidade indevida, irritação, resposta alérgica, comensuráveis com uma proporção benefício/risco razoável e eficazes para o uso pretendido, assim como as
 25 formas zwitterionicas, onde possível, dos compostos da invenção. É fornecida uma discussão em Higuchi et al., "Prodrugs as Novel Delivery Systems," *ACS Symposium Series*, Vol. 14, e em Roche, E. B., ed. *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, ambos incorporados aqui por referencia.

30 A expressão "sais farmaceuticamente aceitáveis" refere-se a sais de grupos ácidos ou básicos que podem estar presentes em compostos usados nas presentes composições. Os compostos incluídos nas presentes

- composições que são básicos por natureza são capazes de formar uma grande variedade de sais com vários ácidos inorgânicos e orgânicos. Os ácidos que podem ser usados para preparar sais de adição ácida farmacologicamente aceitáveis de tais compostos básicos são aqueles que formam sais de adição ácida não tóxicos, isto é, sais que contêm anions farmacologicamente aceitáveis, incluindo mas não limitados a sais de sulfato, citrato, malato, acetato, oxalato, cloreto, brometo, iodeto, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gliconato, glicuronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, benzenosulfonato, p-toluenosulfonato e pamoato (isto é, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Compostos incluídos na presente invenção que incluem uma porção amino podem formar sais farmacologicamente aceitáveis com vários aminoácidos, em adição aos ácidos mencionados acima. Compostos incluídos nas presentes composições, que são ácidos por natureza, são capazes de formar sais com vários cátions farmacologicamente aceitáveis. Exemplos de tais sais incluem sais de metal alcalino ou metal alcalino terroso e, particularmente, sais de cálcio, magnésio, sódio, lítio, zinco, potássio e ferro.
- Adicionalmente, se os compostos aqui descritos são obtidos como um sal de adição ácida, a base livre pode ser obtida pela alcalinização de uma solução do sal de ácido. Inversamente, se o produto é uma base livre, um sal de adição, particularmente um sal de adição farmacologicamente aceitável, pode ser produzido pela dissolução da base livre em um solvente orgânico adequado e tratando a solução com um ácido, de acordo com procedimentos convencionais para a preparação de sais de adição ácida a partir de compostos básicos. Aqueles versados na técnica reconhecerão que várias metodologias sintéticas podem ser usadas para preparar sais de adição aceitáveis farmacologicamente não tóxicos.
- Os compostos da descrição podem conter um ou mais centros quirais e/ou duplas ligações e, portanto, existem como estereoisômeros, tais como isômeros geométricos, enantiômeros ou diastereoisômeros. A expres-

são "estereoisômeros" quando usada aqui consiste em todos os isômeros geométricos, enantiômeros ou diastereoisômeros. Esses compostos podem ser designados pelos símbolos "R" ou "S", dependendo da configuração dos substituintes em volta do átomo de carbono estereogênico. A presente invenção abrange vários estereoisômeros desses compostos e suas misturas. Estereoisômeros incluem enantiômeros e diastereoisômeros. Misturas de enantiômeros ou diastereoisômeros podem ser designadas "(±)" na nomenclatura, mas o técnico experiente reconhecerá que a estrutura pode denotar implicitamente um centro quiral.

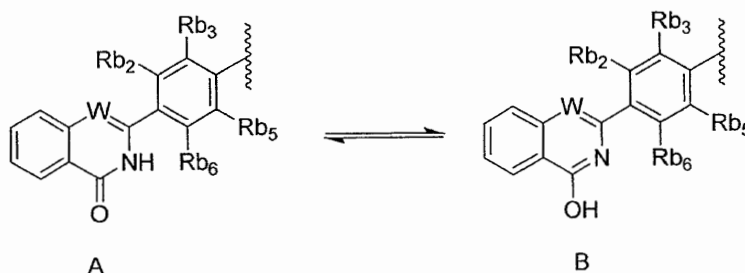
Estereoisômeros individuais de compostos da presente invenção podem ser preparados sinteticamente a partir de materiais de partida comercialmente disponíveis que contêm centros assimétricos ou estereogênicos ou pela preparação de misturas racêmicas seguidas por métodos de resolução bem conhecidos por aqueles versados na técnica. Esses métodos de resolução são exemplificados pelo (1) acoplamento de uma mistura de enantiômeros a um auxiliar quiral, separação da mistura resultante de diastereoisômeros pela recristalização ou cromatografia e liberação do produto opticamente puro a partir do auxiliar, (2) formação de sal empregando um agente de resolução opticamente ativo ou (3) separação direta da mistura de enantiômeros ópticos sobre colunas cromatográficas quirais. Misturas estereoisoméricas também podem ser resolvidas em seus estereoisômeros componentes por métodos bem conhecidos, tais como cromatografia a gás de fase quiral, cromatografia líquida de alto desempenho de fase quiral, cristalização do composto como um complexo de sal quiral ou cristalização do composto em um solvente quiral. Estereoisômeros também podem ser obtidos a partir de intermediários estereoisomericamente puros, reagentes e catalisadores por meios sintéticos assimétricos bem conhecidos.

Isômeros geométricos também podem existir nos compostos da presente invenção. A presente invenção abrange os vários isômeros geométricos e suas misturas que resultam do arranjo dos substituintes em volta de uma dupla ligação de carbono-carbono ou do arranjo dos substituintes em volta de um anel carbocíclico. Os substituintes em volta de uma dupla liga-

ção de carbono-carbono são designados como estando na configuração "Z" ou "E", em que as expressões "Z" e "E" são usadas de acordo com os padrões da IUPAC. A menos que especificado de outra maneira, as estruturas que representam ligações duplas abrange ambos os isômeros E e Z.

5 Substituintes em volta de uma dupla ligação de carbono-carbono podem, alternativamente, ser referidos como "cis" ou "trans", onde "cis" representa substituintes sobre o mesmo lado da ligação dupla e "trans" representa substituintes em lados opostos da ligação dupla. Os arranjos de substituintes em volta de um anel carbocíclico são designados como "cis" ou
10 "trans". A expressão "cis" representa substituintes sobre o mesmo lado do plano do anel e a expressão "trans" representa substituintes em lados opostos do plano do anel. Misturas de compostos em que os substituintes estão dispostos no mesmo lado e em lados opostos do plano do anel são designados "cis/trans".

15 Os compostos aqui descritos podem existir como tautômeros e ambas as formas tautoméricas são pretendidas serem abrangidas pelo escopo da invenção, mesmo quando apenas uma estrutura tautomérica é representada. Por exemplo, qualquer reivindicação para o composto A abaixo é compreendida incluir a estrutura tautomérica B e vice versa, assim como
20 suas misturas.



Modalidades Exemplificadoras

Métodos e Compostos de Fórmula I

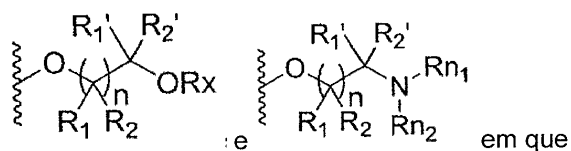
25 Em certas modalidades, o método para reduzir IL-6 e/ou VCAM-1 em um indivíduo e o método para tratar uma doença inflamatória ou cardiovascular compreendem administrar uma quantidade terapeuticamente efi-

caz de pelo menos um composto de Fórmula I ou um estereoisômero, tautômero, sal farmaceuticamente aceitável ou hidrato desse, em que:

- Q é selecionado a partir de CRa_3 ;
V é selecionado dentre N ou CRa_4 ;
5 W é selecionado dentre N e CH;
U é C=O ;
X é selecionado dentre OH, NH_2 , $\text{S(O)}_2\text{H}$, NHAc, e NHSO_2Me ;
 Ra_1 é selecionado dentre hidrogênio e $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcoxila;
 Ra_2 é selecionado dentre hidrogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcoxila, amino, ami-
10 da e $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila
 Ra_3 e Ra_4 são selecionados, independentemente dentre hidrogênio e $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcoxila;
 Rb_2 e Rb_6 são ambos hidrogênios;
 Rb_3 e Rb_5 são selecionados, independentemente dentre $\text{C}_1\text{-C}_6$
15 alquila e halogênio.

Em algumas modalidades, o método para reduzir IL-6 e/ou VCAM-1 e o método para tratar uma doença inflamatória ou cardiovascular em um indivíduo compreendem administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto de Fórmula I, em que:

- 20 U é C=O ;
Q é CRa_3 ;
 Ra_3 é selecionado dentre hidrogênio, metoxila,



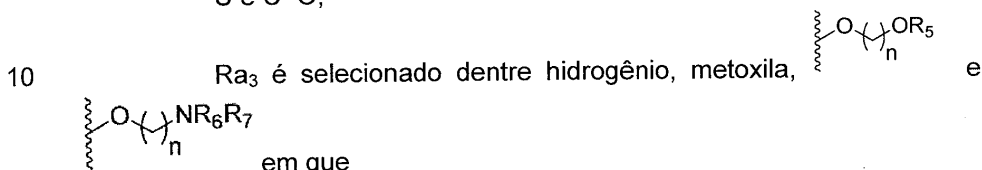
- n é 0, 1 ou 3;
25 R_1 , R_1' , R_2 , e R_2' são selecionados, independentemente, dentre hidrogênio, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquila, ciclopropila e halogênio, em que se n for 1, então R_2 e R_2' , R_1 e R_1' , R_1 e R_2' ou R_2 e R_1' podem formar uma dupla ligação, em que a dita dupla ligação pode estar em cis, em trans ou uma mistura dessas;
Rx é selecionado dentre $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquila e arila;
30 e

R_{n1} e R_{n2} são selecionados independentemente dentre C_1 - C_6 alquila, C_3 - C_6 cicloalquila e arila e

V, W, X, R_{a1} , R_{a4} , R_{b2} , R_{b3} , R_{b5} e R_{b6} são como definidos no parágrafo [021].

- 5 Em algumas modalidades, o método para reduzir IL-6 e/ou VCAM-1 e o método para tratar uma doença inflamatória ou cardiovascular em um indivíduo compreendem administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto de Fórmula I, em que:

U é C=O;



n é 1, 2 ou 3;

R_5 é selecionado dentre C_1 - C_6 alquila substituída por um ou mais grupos selecionados dentre metila, fenila e piridinila; e

- 15 R_6 e R_7 são selecionados, independentemente, a partir de C_1 - C_6 alquila não substituída; e

Q, V, W, X, R_{a1} , R_{a2} , R_{a4} , R_{b2} , R_{b3} , R_{b5} e R_{b6} são como definidos no parágrafo [021].

- 20 Em algumas modalidades, o método para reduzir IL-6 e/ou VCAM-1 e o método para tratar uma doença inflamatória ou cardiovascular em um indivíduo compreendem administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto de Fórmula I, em que:

U é C=O;

- 25 R_{a3} é selecionado dentre hidrogênio, metoxila, 2-metoxi-etoxila, 2-dimetilamino-etoxila, 2-benziloxi-etoxila e 2-(piridin-3-ilmetoxi)etoxila; e

Q, V, W, X, R_{a1} , R_{a2} , R_{a4} , R_{b2} , R_{b3} , R_{b5} e R_{b6} são como definidos no parágrafo [021].

- 30 Em algumas modalidades, o método para reduzir IL-6 e/ou VCAM-1 e o método para tratar uma doença inflamatória ou cardiovascular em um indivíduo compreendem administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto de Fórmula I, em que:

U é C=O;

V é selecionado entre N e CRa₄;

Ra₄ é selecionado dentre hidrogênio e C₁-C₆ alcoxila não substituída; e

5 Q, W, X, Ra₁, Ra₂, Ra₃, Rb₂, Rb₃, Rb₅ e Rb₆ são como definidos no parágrafo [021].

Em algumas modalidades, o método para reduzir IL-6 e/ou VCAM-1 e o método para tratar uma doença inflamatória ou cardiovascular em um indivíduo compreendem administrar uma quantidade terapêtica-

10 te eficaz de pelo menos um composto de Fórmula I, em que:

U é C=O;

Ra₄ é selecionado dentre hidrogênio e metoxila; e

Q, V, W, X, Ra₁, Ra₂, Ra₃, Rb₂, Rb₃, Rb₅ e Rb₆ são como definidos no parágrafo [021].

15 Em algumas modalidades, o método para reduzir IL-6 e/ou VCAM-1 e o método para tratar uma doença inflamatória ou cardiovascular em um indivíduo compreendem administrar uma quantidade terapêtica-

U é C=O;

20 X é OH; e

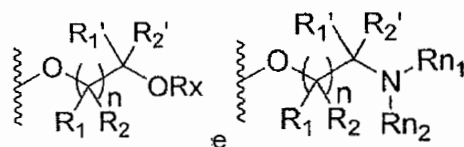
Q, V, W, Ra₁, Ra₂, Ra₃, Ra₄, Rb₂, Rb₃, Rb₅ e Rb₆ são como definidos no parágrafo [021].

Em algumas modalidades, o método para reduzir IL-6 e/ou VCAM-1 e o método para tratar uma doença inflamatória ou cardiovascular em um indivíduo compreendem administrar uma quantidade terapêtica-

25 te eficaz de pelo menos um composto de Fórmula I, em que:

U é C=O;

Ra₁ é selecionado dentre hidrogênio, metoxila,



30 em que

n é 0, 1 ou 3;

R_1 , R_1' , R_2 , e R_2' são selecionados, independentemente, dentre hidrogênio, C_1 - C_3 alquila, ciclopropila e halogênio, em que se n for 1, então R_2 e R_2' , R_1 e R_1' , R_1 e R_2' ou R_2 e R_1' podem formar uma dupla ligação, em

que a dita dupla ligação pode estar em cis, em trans ou uma mistura dessas;
 R_x é selecionado dentre C_1 - C_6 alquila, C_3 - C_6 cicloalquila e arila;
 e

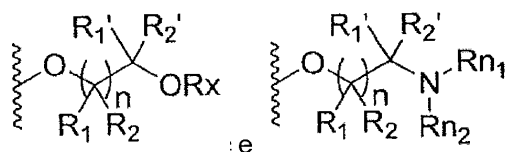
R_{n1} e R_{n2} são selecionados independentemente dentre C_1 - C_6 alquila, C_3 - C_6 cicloalquila e arila; e

Q , V , W , X , R_{a2} , R_{a3} , R_{a4} , R_{b2} , R_{b3} , R_{b5} e R_{b6} são como definidos no parágrafo [021].

Em algumas modalidades, o método para reduzir IL-6 e/ou VCAM-1 e o método para tratar uma doença inflamatória ou cardiovascular em um indivíduo compreendem administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto de Fórmula I, em que:

U é $C=O$;

R_{a1} é selecionado dentre hidrogênio, metoxila,



n é 0, 1 ou 3;

R_5 , R_6 e R_7 são selecionados independentemente a partir de C_1 - C_6 alquila; e

Q , V , W , X , R_{a2} , R_{a3} , R_{a4} , R_{b2} , R_{b3} , R_{b5} e R_{b6} são como definidos no parágrafo [021].

Em algumas modalidades, o método para reduzir IL-6 e/ou VCAM-1 e o método para tratar uma doença inflamatória ou cardiovascular em um indivíduo compreendem administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto de Fórmula I, em que:

U é $C=O$;

R_{a1} é selecionado dentre hidrogênio, metoxila, 2-metoxi-etoxila e

2-dimetilamino-etoxila; e

Q, V, W, X, Ra₂, Ra₃, Ra₄, Rb₂, Rb₃, Rb₅ e Rb₆ são como definidos no parágrafo [021].

- Em algumas modalidades, o método para reduzir IL-6 e/ou
 5 VCAM-1 e o método para tratar uma doença inflamatória ou cardiovascular em um indivíduo compreendem administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto de Fórmula I, em que:

U é C=O;

- Ra₂ é selecionado dentre hidrogênio, C₁-C₆ alcóxila não substituída, NHR₉ e C₁-C₆ alquila substituída por heterociclo ou amino;
 10

R₉ é selecionado dentre acila e heteroarila; e

Q, V, W, X, Ra₂, Ra₃, Ra₄, Rb₂, Rb₃, Rb₅ e Rb₆ são como definidos no parágrafo [021].

- Em algumas modalidades, o método para reduzir IL-6 e/ou
 15 VCAM-1 e o método para tratar uma doença inflamatória ou cardiovascular em um indivíduo compreendem administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto de Fórmula I, em que:

U é C=O;

- Ra₂ é selecionado dentre hidrogênio, metóxila, acetamido, morfolin-4-ilmetila, piridin-2-ilamino, (4-metilpiperazin-1-il)metila e metanosulfonamida; e
 20

Q, V, W, X, Ra₂, Ra₃, Ra₄, Rb₂, Rb₃, Rb₅ e Rb₆ são como definidos no parágrafo [021].

- Em algumas modalidades, o método para reduzir IL-6 e/ou
 25 VCAM-1 e o método para tratar uma doença inflamatória ou cardiovascular em um indivíduo compreendem administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto de Fórmula I, em que:

U é C=O;

- Rb₃ e Rb₅ são selecionados, independentemente, dentre C₁-C₆
 30 alquila não substituída e halogênio; e

Q, V, W, X, Ra₁, Ra₂, Ra₃, Ra₄, Rb₂ e Rb₆ são como definidos no parágrafo [021].

2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-7-metoxi-5-(2-metoxi-etoxi)-3H-quinazolin-4-ona;

7-(2-amino-etoxi)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-5-metoxi-3H-quinazolin-4-ona;

5 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-5-metoxi-7-(2-metoxi-etoxi)-3H-quinazolin-4-ona;

7-(2-benziloxi-etoxi)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-5-metoxi-3H-quinazolin-4-ona;

10 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-5-metoxi-7-[2-(piridin-3-ilmetoxi)etoxi]-3H-quinazolin-4-ona;

7-(2-dimetilamino-etoxi)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-3H-quinazolin-4-ona;

2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-6-(piridin-4-ilamino)-3H-quinazolin-4-ona;

15 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-6-(piridin-2-ilamino)-3H-quinazolin-4-ona;

2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)quinazolin-4(3H)-ona; e

20 N-((2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-di-hidroquinazolin-6-il)metil)metanosulfonamida, ou um tautômero, estereoisômero, sal farmaceuticamente aceitável ou hidrato desses.

Outro aspecto da invenção fornece compostos de Fórmula I selecionados dentre:

25 5-(2-dimetilamino-etoxi)-2(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-7-metoxi-3H-quinazolin-4-ona;

2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-7-metoxi-5-(2-metoxi-etoxi)-3H-quinazolin-4-ona;

30 7-(2-amino-etoxi)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-5-metoxi-3H-quinazolin-4-ona;

2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-5-metoxi-7-(2-metoxi-etoxi)-3H-quinazolin-4-ona;

7-(2-benziloxi-etoxi)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-5-metoxi-3*H*-quinazolin-4-ona;

2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-5-metoxi-7-[2-(piridin-3-ilmetoxi)etoxi]-3*H*-quinazolin-4-ona;

5 7-(2-dimetilamino-etoxi)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-3*H*-quinazolin-4-ona;

2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-6-(piridin-4-ilamino)-3*H*-quinazolin-4-ona;

2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-6-(piridin-2-ilamino)-3*H*-quinazolin-10 4-ona;

2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona; e

N-((2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)metil)metanosulfonamida, e

15 tautômeros, estereoisômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis e hidratos desses.

Métodos e Compostos de Fórmula II

Em certas modalidades, o método para reduzir IL-6 e/ou VCAM-1 e o método para tratar uma doença inflamatória ou cardiovascular em um indivíduo compreendem administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto de Fórmula II ou um estereoisômero, tautômero, sal farmaceuticamente aceitável ou hidrato desse,

em que

P é CRa₁;

25 V é selecionado dentre N ou CRa₄;

W é selecionado dentre N e CH;

U é C=O;

X é selecionado dentre O, S, CH₂, e NH;

30 Ra₁ é selecionado dentre hidrogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcoxi-la e halogênio;

Ra₂ é selecionado dentre hidrogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcoxi-la, heterociclo, amino, amida;

Ra₃ e Ra₄ são selecionados, independentemente dentre hidrogênio, C₁-C₆ alcoxila, C₁-C₆ alquila e halogênio

Rb₂ e Rb₆ são selecionados, independentemente dentre hidrogênio, metila e flúor;

5 Rb₃ e Rb₅ são selecionados, independentemente dentre hidrogênio, C₁-C₆ alquila, C₃-C₆ cicloalquila, C₁-C₆ alcoxila, halogênio e amino, em que Rb₂ e Rb₃ e/ou Rb₅ e Rb₆ podem ser conectados para formar um anel de fenila; e

10 Rd é selecionado dentre C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcoxila e C₃-C₆ cicloalquila, em que Rd pode ser conectado com Rb₃ ou Rb₅ para formar um heterociclo.

Em algumas modalidades, o método para reduzir IL-6 e/ou VCAM-1 e o método para tratar uma doença inflamatória ou cardiovascular em um indivíduo compreendem administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto de Fórmula II, em que:

U é C=O;

Ra₁ é selecionado dentre hidrogênio, C₁-C₆ alquila não substituída, C₁-C₆ alcoxila não substituída e halogênio; e

20 P, V, W, X, Ra₂, Ra₃, Ra₄, Rb₂, Rb₃, Rb₅, Rb₆ e Rd são como definidos no parágrafo [022].

Em algumas modalidades, o método para reduzir IL-6 e/ou VCAM-1 e o método para tratar uma doença inflamatória ou cardiovascular em um indivíduo compreendem administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto de Fórmula II, em que:

25 U é C=O;

Ra₁ é selecionado dentre hidrogênio, metila, metoxila, cloro e flúor; e

P, V, W, X, Ra₂, Ra₃, Ra₄, Rb₂, Rb₃, Rb₅, Rb₆ e Rd são como definidos no parágrafo [022].

30 Em algumas modalidades, o método para reduzir IL-6 e/ou VCAM-1 e o método para tratar uma doença inflamatória ou cardiovascular em um indivíduo compreendem administrar uma quantidade terapêuticamente

te eficaz de pelo menos um composto de Fórmula II, em que:

U é C=O;

Ra₂ é selecionado dentre hidrogênio, C₁-C₆ alquila substituída por hetrociclila, C₁-C₆ alcoila substituída, amino e heterociclo; e

5 P, V, W, X, Ra₁, Ra₃, Ra₄, Rb₂, Rb₃, Rb₅, Rb₆ e Rd são como definidos no parágrafo [022].

Em algumas modalidades, o método para reduzir IL-6 e/ou VCAM-1 e o método para tratar uma doença inflamatória ou cardiovascular em um indivíduo compreendem administrar uma quantidade terapêtica-
10 te eficaz de pelo menos um composto de Fórmula II, em que:

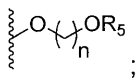
U é C=O; e

Ra₂ é selecionado dentre hidrogênio, metoxila, acetamido, morfolino, morfolin-4-ilmetila e (4-metilpiperazin-1-il)metila; e

15 P, V, W, X, Ra₁, Ra₃, Ra₄, Rb₂, Rb₃, Rb₅, Rb₆ e Rd são como definidos no parágrafo [022].

Em algumas modalidades, o método para reduzir IL-6 e/ou VCAM-1 e o método para tratar uma doença inflamatória ou cardiovascular em um indivíduo compreendem administrar uma quantidade terapêtica-
te eficaz de pelo menos um composto de Fórmula II, em que:

20 U é C=O;

Ra₃ é selecionado dentre hidrogênio, metoxila, C₁-C₆ alcoila não substituída, halogênio e  ;

n é 1, 2 ou 3; e

R₅ é C₁-C₆ alquila substituída por fenila ou hetroarila; e

25 P, V, W, X, Ra₁, Ra₄, Rb₂, Rb₃, Rb₅, Rb₆ e Rd são como definidos no parágrafo [022].

Em algumas modalidades, o método para reduzir IL-6 e/ou VCAM-1 e o método para tratar uma doença inflamatória ou cardiovascular em um indivíduo compreendem administrar uma quantidade terapêtica-
30 te eficaz de pelo menos um composto de Fórmula II, em que:

U é C=O;

Ra₃ é selecionado dentre hidrogênio, metoxila, cloro, flúor, isopropoxila, metila, 2-benziloxi-etoxila e 2-(piridin-3-ilmetoxi)etoxila; e

P, V, W, X, Ra₁, Ra₄, Rb₂, Rb₃, Rb₅, Rb₆ e Rd são como definidos no parágrafo [022].

5 Em algumas modalidades, o método para reduzir IL-6 e/ou VCAM-1 e o método para tratar uma doença inflamatória ou cardiovascular em um indivíduo compreendem administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto de Fórmula II, em que:

U é C=O;

10 Ra₄ é selecionado dentre hidrogênio, C₁-C₆ alcoxila não substituída, halogênio; e

P, V, W, X, Ra₁, Ra₂, Ra₃, Rb₂, Rb₃, Rb₅, Rb₆ e Rd são como definidos no parágrafo [022].

15 Em algumas modalidades, o método para reduzir IL-6 e/ou VCAM-1 e o método para tratar uma doença inflamatória ou cardiovascular em um indivíduo compreendem administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto de Fórmula II, em que:

U é C=O;

Ra₄ é hidrogênio, metoxila e cloro; e

20 P, V, W, X, Ra₁, Ra₂, Ra₃, Rb₂, Rb₃, Rb₅, Rb₆ e Rd são como definidos no parágrafo [022].

25 Em algumas modalidades, o método para reduzir IL-6 e/ou VCAM-1 e o método para tratar uma doença inflamatória ou cardiovascular em um indivíduo compreendem administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto de Fórmula II, em que:

U é C=O;

30 Rb₃ e Rb₅ são selecionados, independentemente, dentre hidrogênio, metila, C₁-C₆ alquila substituída por heterociclila e C₁-C₆ alcoxila não substituída, em que Rb₂ e Rb₃ e/ou Rb₅ e Rb₆ podem ser conectados para formar um anel de fenila; e

P, V, W, X, Ra₁, Ra₂, Ra₃, Rb₂, Rb₆ e Rd são como definidos no parágrafo [022].

Em algumas modalidades, o método para reduzir IL-6 e/ou VCAM-1 e o método para tratar uma doença inflamatória ou cardiovascular em um indivíduo compreendem administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto de Fórmula II, em que:

5 U é C=O;

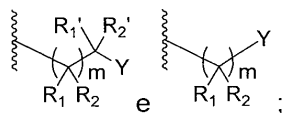
Rb₃ e Rb₅ são selecionados, independentemente, dentre hidrogênio, metila, metoxila e morfolinometila e em que Rb₂ e Rb₃ e/ou Rb₅ e Rb₆ podem ser conectados para formar um anel de fenila; e

10 P, V, W, X, Ra₁, Ra₂, Ra₃, Rb₂, Rb₆ e Rd são como definidos no parágrafo [022].

Em algumas modalidades, o método para reduzir IL-6 e/ou VCAM-1 e o método para tratar uma doença inflamatória ou cardiovascular em um indivíduo compreendem administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto de Fórmula II, em que:

15 U é C=O;

Rd é selecionado dentre C₁-C₆ alcóxila, C₃-C₆ cicloalquila,



m é selecionado dentre 1, 2 ou 3;

20 R₁, R₁', R₂, e R₂' são selecionados, independentemente, dentre hidrogênio, C₁-C₆ alquila, hidroxila, -NH₂ e C₁-C₆ alcóxila, em que R₂, e R₂' podem ser eliminados para formar uma dupla ligação;

25 Y é selecionado entre OH, SH, -NH₂, -Oalquila, -Oarila, -CH₂arila, -C(O)NHalquila, -C(O)N(alquila)₂, -C(O)NHarila, -NHacila, -NHalquila, -NHS(O)₂alquila, -N(alquila)₂, -NHS(O)₂N(alquila)₂, -NHheterociclila e heterociclila; e

P, V, W, X, Ra₁, Ra₂, Ra₃, Ra₄, Rb₂, Rb₃, Rb₅ e Rb₆ são como definidos no parágrafo [022]; e

Rd pode ser conectado com Rb₃ ou Rb₅ para formar um heterociclo,

30 com a condição de que para -N(alquila)₂, as cadeias de alquila não possam ser ligadas para formar uma arila ou anel heterocíclico.

Em algumas modalidades, o método para reduzir IL-6 e/ou VCAM-1 e o método para tratar uma doença inflamatória ou cardiovascular em um indivíduo compreendem administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto de Fórmula II, em que:

5 U é C=O;

Rd é conectado a Rb₃ ou Rb₅ para formar um heterociclo selecionado dentre furanila substituída ou pirrolila substituída; e

P, V, W, X, Ra₁, Ra₂, Ra₃, Ra₄, Rb₂, Rb₃, Rb₅ e Rb₆ são como definidos no parágrafo [022].

10 Em algumas modalidades, o método para reduzir IL-6 e/ou VCAM-1 e o método para tratar uma doença inflamatória ou cardiovascular em um indivíduo compreendem administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto de Fórmula II, em que:

U é C=O;

15 Rd é conectado a Rb₃ ou Rb₅ para formar um heterociclo selecionado dentre 2-hidroximetil-furan-5-ila ou 2-(4,5-di-hidro-1H-pirrol-2-il)etanol; e

P, V, W, X, Ra₁, Ra₂, Ra₃, Ra₄, Rb₂, Rb₃, Rb₅ e Rb₆ são como definidos no parágrafo [022].

20 Em algumas modalidades, o método para reduzir IL-6 e/ou VCAM-1 e o método para tratar uma doença inflamatória ou cardiovascular em um indivíduo compreendem administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto de Fórmula II, em que:

U é C=O;

25 X-Rd é selecionado dentre 2-hidroxi-2-metilpropoxila, 2-hidroxietoxila, metoxila, benziloxietoxila, 2,3-di-hidroxi-2-propoxila, aminocarboniletoxila, metilaminocarboniletoxila, (4-metoxifenil)aminocarboniletoxila, benzilaminocarboniletoxila, 4-hidroxibutoxila, (5-fenil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)etoxila, (3-metil-

30 [1,2,4]oxadiazol-5-ilamino)etoxila, metilcarbonilaminoetoxila, metilcarbonilaminometila, (2,2,2-trifluor-etilamino)etoxila, metanosulfonilaminoetoxila, isobutirilaminoetoxila, metilaminoetoxila, isopropilsulfonilaminoetoxila, metilcar-

bonilaminoetoxila, dimetilaminoetoxila, N-(2-hidroxietil)-N-metilacetamida, formamida-N-2-etoxila, metilformamida-N-2-etoxila, dimetilsulfonilaminoetoxila, cianoaminoetoxila, (5-metilisoxazol-3-ilamino)etoxila, (pirimidin-2-ilamino)etoxila, (isoxazol-3-ilamino)etoxila, (4,6-dimetoxipirimidin-2-ilamino)etoxila, 3-hidroxipropila e 2-hidroxietila; e

P, V, W, X, Ra₁, Ra₂, Ra₃, Ra₄, Rb₂, Rb₃, Rb₅ e Rb₆ são como definidos no parágrafo [022].

Em algumas modalidades, o método para reduzir IL-6 e/ou VCAM-1 e o método para tratar uma doença inflamatória ou cardiovascular em um indivíduo compreendem administrar uma quantidade terapêticamente eficaz de pelo menos um composto de Fórmula II, em que:

U é C=O;

X-Rd é selecionado dentre hidroxietoxila, metilcarbonilaminoetoxila, (4-metoxifenil)aminocarboniletoxila e isobutirilaminoetoxila; e

P, V, W, X, Ra₁, Ra₂, Ra₃, Ra₄, Rb₂, Rb₃, Rb₅ e Rb₆ são como definidos no parágrafo [022].

Em certas modalidades, o método para reduzir IL-6 e/ou VCAM-1 e o método para tratar uma doença inflamatória ou cardiovascular em um indivíduo compreendem administrar uma quantidade terapêticamente eficaz de pelo menos um composto de Fórmula II, selecionado dentre:

3-(4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-3,5-dimetilfenil)-6,8-dimetoxi-isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;

5,7-dimetoxi-2-(4-metoxifenil)quinazolin-4(3H)-ona;

2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;

5,7-dimetoxi-2-(4-metoxi-3-(morfolinometil)fenil)quinazolin-4(3H)-ona;

2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-

dimetoxipirido[2,3d]pirimidin-4(3H)-ona;

N-(2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-di-

- hidroquinazolin-6-il)acetamida;
 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-6-morfolinoquinazolin-4(3H)-
 ona;
- 2-(4-(2-(benziloxi)etoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxipirido[2,3-
 5 d]pirimidin-4(3H)-ona;
- 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetilpirido[2,3-
 d]pirimidin-4(3H)-ona;
- 5,7-difluor-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-
 ona;
- 10 5,7-dicloro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-
 ona;
- 2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5,7-diisopropoxi-3H-
 quinazolin-4-ona;
- 2-[4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil]-6-morfolin-4-ilmetil-3H-
 15 quinazolin-4-ona;
- 2-[4-(2,3-Dihidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5,7-dimetoxi-3H-
 quinazolin-4-ona;
- 2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetilfenil]-5,7-dimetoxi-6-morfolin-4-
 ilmetil-3H-quinazolin-4-ona;
- 20 2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona;
- 2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-naftalen-1-il]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-
 ona;
- 2-(2-hidroximetil-benzofuran-5-il)-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-
 ona;
- 25 7-(2-benziloxi-etoxi)-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5-
 metoxi-3H-quinazolin-4-ona;
- 7-(2-benziloxi-etoxi)-2-(2-hidroximetil-benzofuran-5-il)-5-metoxi-
 3H-quinazolin-4-ona;
- 2-[4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-2,6-dimetil-
 30 fenoxi]-acetamida;
- 2-[4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-2,6-dimetil-
 fenoxi]-N-metil-acetamida;

- 2-[4-(5,7-Dimetoxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-N-(4-metoxi-fenil)-acetamida;
- N-benzil-2-[4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-di-hidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi]acetamida;
- 5 2-[4-(4-hidroxi-butoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona;
- 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-6-metoxiquinazolin-4(3H)-ona;
- 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5-metoxiquinazolin-4(3H)-ona;
- 10 7-cloro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;
- 8-cloro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;
- 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-8-metoxiquinazolin-4(3H)-ona;
- 5-cloro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;
- 15 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-7-metoxiquinazolin-4(3H)-ona;
- 5,7-dimetoxi-2-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;
- 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3-metilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
- 20 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
- 5,7-Dimetoxi-2-{3-metil-4-[2-(5-fenil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-etoxi]-fenil}-3H-quinazolin-4-ona;
- 25 2-{3,5-Dimetil-4-[2-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilamino)-etoxi]-fenil}-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona;
- N-{2-[4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-di-hidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-etil}-acetamida;
- N-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-di-hidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilbenzil)acetamida;
- 30 N-[4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-di-hidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-benzil]-acetamida;

- 2-{3,5-Dimetil-4-[2-(2,2,2-trifluor-etilamino)-etoxi]-fenil}
5,7- dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona;
N-{2-[4-(6,8-Dimetoxi-1-oxo-1,2-di-hidro-isoquinolin-3-il)-2,6-
dimetil- fenoxi]-etil}-formamida;
- 5 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-
dimetilfenoxi)etil)metanosulfonamida;
N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-di-hidroquinazolin-2-il)-2,6-
dimetilfenoxi)etil)-4-metoxibenzamida;
- 10 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-di-hidroquinazolin-2-il)-2,6-
dimetilfenoxi)etil)acetamida;
N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-di-hidroquinazolin-2-il)-2,6-
dimetilfenoxi)etil)isobutiramida;
- 15 2-(3,5-dimetil-4-(2-(metilamino)etoxi)fenil)-5,7-
dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-di-hidroquinazolin-2-il)-2,6-
dimetilfenoxi)etil)propano-2-sulfonamida;
- 20 2-(4-(2-(isopropilamino)etoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-
dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-
metilfenoxi)etil)acetamida;
- 25 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-
metilfenoxi)etil)isobutiramida;
N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-
metilfenoxi)etil)metanosulfonamida;
- 30 2-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7- dimetoxiquina-
zolin-4(3H)-ona;
N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-di-hidroquinazolin-2-il)-2,6-
dimetilfenoxi)etil)-N-metilacetamida;
- N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-di-hidroquinazolin-2-il)-2,6-
dimetilfenoxi)etil)formamida;
- N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-di-hidroquinazolin-2-il)-2,6-
dimetilfenoxi)etil)-N-metilformamida;

N-(2-(4-(5,7-Dimetoxi-4-oxo-3,4-di-hidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)dimetilamino-*N*- sulfonamida;

N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-di-hidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)cianamida;

5 2-(3,5-dimetil-4-(2-(5-metilisoxazol-3-ilamino)etoxi)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;

2-(3,5-dimetil-4-(2-(pirimidin-2-ilamino)etoxi)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;

10 2-(4-(2-(isoxazol-3-ilamino)etoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;

2-(4-(2-(4,6-dimetoxipirimidin-2-ilamino)etoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7- dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;

2-[4-(3-hidroxi-propil)-3,5-dimetoxifenil]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin- 4-ona;

15 2-[4-(3-hidroxi-propil)-3-metoxi-fenil]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4- ona; e

2-[2-(2-hidroxietil)-1H-indol-6-il]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona,

20 ou um tautômero, estereoisômero, sal farmaceuticamente aceitável ou hidrato desses.

Outro aspecto da invenção fornece compostos de Fórmula II selecionados dentre:

2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-6-morfolinoquinazolin-4(3H)-ona;

25 2-(4-(2-(benziloxi)etoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxipirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona;

2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona;

30 5,7-difluor-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;

2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5,7-diisopropoxi-3H-quinazolin-4-ona;

- 2-[4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil]-6-morfolin-4-ilmetil-3H-quinazolin-4-ona;
- 2-[4-(2,3-Dihidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona;
- 5 2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetilfenil]-5,7-dimetoxi-6-morfolin-4-ilmetil-3H-quinazolin-4-ona;
- 2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona;
- 2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-naftalen-1-il]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona;
- 10 2-(2-hidroximetil-benzofuran-5-il)-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona;
- 7-(2-benziloxi-etoxi)-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5-metoxi-3H-quinazolin-4-ona;
- 7-(2-benziloxi-etoxi)-2-(2-hidroximetil-benzofuran-5-il)-5-metoxi-3H-quinazolin-4-ona;
- 15 2-[4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-N-metil-acetamida;
- 2-[4-(5,7-Dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-N-(4-metoxi-fenil)-acetamida;
- 20 N-benzil-2-[4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi]acetamida;
- 2-[4-(4-hidroxi-butoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona;
- 7-cloro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;
- 25 8-cloro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;
- 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-8-metoxiquinazolin-4(3H)-ona;
- 5-cloro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;
- 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-7-metoxiquinazolin-4(3H)-ona;
- 30 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)quinazolin-4(3H)-ona;

- 5,7-Dimetoxi-2-{3-metil-4-[2-(5-fenil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-etoxi]-fenil}-3*H*-quinazolin-4-ona;
 2-{3,5-Dimetil-4-[2-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilamino)-etoxi]-fenil}-5,7-dimetoxi-3*H*-quinazolin-4-ona;
- 5 N-{2-[4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-di-hidro-pirido[2,3-*d*]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-etil}-acetamida;
 N-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-di-hidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilbenzil)acetamida;
- 10 N-[4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-di-hidro-pirido[2,3-*d*]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-benzil]-acetamida;
 2-{3, 5-Dimetil-4-[2-(2,2,2-trifluor-etilamino)-etoxi]-fenil}-5,7-dimetoxi-3*H*-quinazolin-4-ona;
- N-{2-[4-(6,8-Dimetoxi-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-etil}-formamida;
- 15 2-(3,5-dimetil-4-(2-(metilamino)etoxi)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3*H*)-ona;
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-di-hidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)propano-2-sulfonamida;
- 2-(4-(2-(isopropilamino)etoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3*H*)-ona;
- 20 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-metilfenoxi)etil)acetamida;
 2-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3*H*)-ona;
- 25 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-di-hidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-N-metilacetamida;
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-di-hidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)formamida;
- N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-di-hidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-N-metilformamida;
- 30 N-(2-(4-(5,7-Dimetoxi-4-oxo-3,4-di-hidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)dimetilamino-*N*-sulfonamida;

N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-di-hidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)cianamida;

2-(3,5-dimetil-4-(2-(5-metilisoxazol-3-ilamino)etoxi)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;

5 2-(3,5-dimetil-4-(2-(pirimidin-2-ilamino)etoxi)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;

2-(4-(2-(isoxazol-3-ilamino)etoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;

10 2-(4-(2-(4,6-dimetoxipirimidin-2-ilamino)etoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;

2-[4-(3-hidroxi-propil)-3,5-dimetoxifenil]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-onas;

2-[4-(3-hidroxi-propil)-3-metoxi-fenil]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-onas; e

15 2-[2-(2-hidroxietil)-1H-indol-6-il]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-onas, e tautômeros, estereoisômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis ou hidratos desses.

Composições Farmacêuticas

São fornecidas composições farmacêuticas que compreendem pelo menos um composto de Fórmula I ou II ou tautômeros, estereoisômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis ou hidratos desses, formulados junto com um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis. Essas formulações incluem aquelas adequadas para administração oral, retal, tópica, bucal e parenteral (por exemplo, subcutânea, intramuscular, intradérmica ou intravenosa). A forma de administração mais adequada em qualquer caso dado dependerá do grau e da severidade da condição a ser tratada e da natureza do composto a ser usado em particular.

Formulações adequadas para administração oral podem ser apresentadas em unidades separadas, tais como cápsulas, comprimidos, pastilhas ou drágeas, cada uma contendo uma quantidade predeterminada de um composto da invenção como pó ou grânulos; como uma solução ou uma suspensão em um líquido aquoso ou não aquoso; ou como uma emulsão de

óleo em água ou água em óleo. Como indicado, tais formulações podem ser preparadas por qualquer método adequado de farmácia que inclua a etapa de associar pelo menos um composto da invenção como o composto ativo e um veículo ou excipiente (que pode constituir um ou mais ingredientes acessórios). O veículo deve ser aceitável no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da formulação e não deve ser prejudicial para o receptor. O veículo pode ser um sólido ou um líquido ou ambos e pode ser formulado com pelo menos um composto aqui descrito como o ingrediente ativo em uma formulação de dose unitária, por exemplo, um comprimido, que pode conter entre cerca de 0,05% a cerca de 95% em peso de pelo menos um composto ativo. Outras substâncias farmacologicamente ativas também podem estar presentes, incluindo outros compostos. As formulações da invenção podem ser preparadas por qualquer uma das técnicas bem conhecidas de farmácia que consistem essencialmente na mistura dos componentes.

Para composições sólidas, veículos sólidos não tóxicos convencionais incluem, por exemplo, graus farmacêuticos de manitol, lactose, amido, estearato de magnésio, sacarina sódica, talco, celulose, glicose, sucrose, carbonato de magnésio e semelhantes. As composições líquidas farmacologicamente administráveis podem ser preparadas, por exemplo, pela dissolução ou dispersão de pelo menos um composto ativo da invenção como aqui descrito e adjuvantes farmacêuticos opcionais em um excipiente, tal como, por exemplo, água, salina, dextrose aquosa, glicerol, etanol e semelhantes, para dessa maneira formar uma solução ou suspensão. Em geral, as formulações adequadas podem ser preparadas pela mistura uniforme e íntima de pelo menos um composto ativo da invenção com um líquido ou um veículo sólido finamente dividido ou em ambos e depois, se necessário, dando forma ao produto. Por exemplo, um comprimido pode ser preparado pela compressão ou moldagem de um pó ou grânulos de pelo menos um composto da invenção, que pode ser opcionalmente combinado com um ou mais ingredientes acessórios. Comprimidos podem ser preparados pela compressão em uma máquina adequada de pelo menos um composto da invenção em uma forma flutuante livre, tal como um pó ou grânulos, que podem ser

opcionalmente misturados com um aglutinante, lubrificante, diluente inerte e/ou agentes tensoativos /dispersantes. Comprimidos moldados podem ser feitos pela moldagem, em uma máquina adequada, onde a forma pulverizada de pelo menos um composto da invenção é umidificada com um diluente líquido inerte.

Formulações adequadas para administração bucal (sub-lingual) incluem drágeas que compreendem pelo menos um composto da invenção em uma base flavorizada, geralmente sucrose e acácia ou tragacanto e pastilhas que compreendem pelo menos um composto em uma base inerte tal como gelatina e glicerina ou sucrose e acácia.

As formulações da invenção adequadas para administração parenteral compreendem preparações aquosas estéreis de pelo menos um composto de fórmula I ou II, ou tautômeros, estereoisômeros, sais farmacêuticamente aceitáveis ou hidratos desses, que são aproximadamente isotônicos com o sangue do receptor pretendido. Essas preparações são administradas por via intravenosa, embora a administração possa ser efetuada por meio de injeção subcutânea, intramuscular ou intradérmica. Tais preparações podem ser preparadas, convenientemente, pela mistura de pelo menos um composto aqui descrito com água e tornando a solução resultante estéril e isotônica com o sangue. As composições injetáveis de acordo com a invenção podem conter entre cerca de 0,1 a cerca de 5% p/p do composto ativo.

Formulações adequadas para administração retal são apresentadas como supositórios de dose unitária. Esses podem ser preparados pela mistura de pelo menos um composto como aqui descrito com um ou mais veículos sólidos convencionais, por exemplo, manteiga de cacau e depois moldando a mistura resultante.

Formulações adequadas para aplicação tópica à pele podem ter a forma de um ungüento, creme, loção, pasta, gel, spray, aerossol ou óleo. Veículos e excipientes que podem ser usados incluem a vaselina, lanolina, polietileno glicóis, alcoóis e combinações de dois ou mais desses. O composto ativo (isto é, pelo menos um composto de fórmula I ou II ou tautôme-

ros, estereoisômeros, sais farmacologicamente aceitáveis ou hidratos desses) está presente, geralmente, em uma concentração entre cerca de 0,1% a cerca de 15% p/p da composição, por exemplo, entre cerca de 0,5 a cerca de 2%.

- 5 A quantidade do composto ativo administrada pode ser dependente do indivíduo a ser tratado, do peso do indivíduo, do modo de administração e do julgamento do médico assistente. Por exemplo, um regime de dosagem pode envolver a administração diária ou semi-diária do composto encapsulado em uma dose observada de cerca de 1 µg a cerca de 1000 mg.
- 10 Em outra modalidade, a administração intermitente, tal como em uma base mensal ou anual, de uma dose do composto encapsulado pode ser empregada. A encapsulação facilita o acesso ao local de ação e permite a administração dos ingredientes ativos simultaneamente, em teoria produzindo um efeito sinérgico. De acordo com os regimes de dosagem padronizados, os
- 15 médicos determinarão prontamente as dosagens ótimas e serão capazes de prontamente modificar a administração para obter tais dosagens.

- Uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto ou composição descrita aqui pode ser medida pela eficácia terapêutica do composto. Entretanto, as dosagens podem ser variadas dependendo do paciente, da severidade da condição a ser tratada e do composto a ser usado. Em
- 20 uma modalidade, a quantidade terapeuticamente eficaz do composto descrito é suficiente para estabelecer uma concentração plasmática máxima. Doses preliminares como, por exemplo, determinadas de acordo com testes em animais e o escalonamento das dosagens para a administração humana são
- 25 realizadas de acordo com as práticas aceitas na técnica.

- A toxicidade e a eficácia terapêutica podem ser determinadas por procedimentos farmacêuticos padronizados em culturas celulares ou animais de experimentação, por exemplo, para determinar a LD₅₀ (a dose letal para 50% da população) e a ED₅₀ (a dose terapeuticamente eficaz para 50%
- 30 da população). A proporção da dose entre os efeitos tóxicos e terapêuticos é o índice terapêutico e ele pode ser expresso como a razão entre LD₅₀/ED₅₀. As composições que exibem grandes índices terapêuticos são preferíveis.

Os dados obtidos dos ensaios com cultura celular ou animais de experimentação podem ser usados na formulação de uma faixa de dosagens para uso em humanos. Dosagens terapeuticamente eficazes obtidas em um modelo animal podem ser convertidas para uso em outro animal, incluindo humanos, usando fatores de conversão conhecidos na técnica (veja, por exemplo, Freireich et al., *Cancer Chemoter. Reports* 50(4):219-244 (1966) e a Tabela 1 de Fatores de Equivalência entre Área da Superfície e Dosagem).

Tabela 1. Fatores de Equivalência entre Área da Superfície e Dosagem

Para: De:	Camundongo (20 g)	Rato (150 g)	Macaco (3,5 kg)	Cão (8 kg)	Humano (60 kg)
Camundongo	1	1/2	1/4	1/6	1/12
Rato	2	1	1/2	1/4	1/7
Macaco	4	2	1	3/5	1/3
Cão	6	4	3/5	1	1/2
Humano	12	7	3	2	1

A dosagem de tais compostos cai, preferivelmente, dentro de uma faixa de concentrações circulantes que incluem a ED₅₀ com pouca ou nenhuma toxicidade. A dosagem pode variar dentro dessa faixa dependendo da forma de dosagem empregada e da via de administração utilizada. Geralmente, uma quantidade terapeuticamente eficaz pode variar com a idade do indivíduo, condição, sexo assim como com a severidade da condição médica do indivíduo. A dosagem pode ser determinada pelo médico e ajustada, quando necessário, para se adequar aos efeitos observados do tratamento.

Em uma modalidade, um composto de Fórmula I ou II ou um tautômero, estereoisômero, sal farmaceuticamente aceitável ou hidrato desse é administrado em combinação com outro agente terapêutico. O outro agente terapêutico pode fornecer um valor aditivo ou sinérgico em relação a administração de um composto da invenção isolado. O agente terapêutico pode ser, por exemplo, uma estatina; um agonista de PPAR, por exemplo, uma tiazolinodiona ou fibrato; uma niacina, um agonista de RVX, FXR ou LXR; um inibidor da reabsorção de ácido biliar; um inibidor da reabsorção do co-

- lesterol; um inibidor da síntese do colesterol; uma proteína de transferência de éster de colesterol (CETP), uma resina de troca de íon; um antioxidante; um inibidor de AcilCoA colesterol aciltransferase (inibidor de ACAT); uma tirofostina; um fármaco baseado em sulfoniluréia; uma biguanida; um inibidor de alfa-glicosidase; um regulador da apoliproteína E; um inibidor de HMG-CoA redutase, uma proteína de transferência de lipídeo microssomal; um fármaco que diminui o LDL; um fármaco que eleve o HDL; um intensificador de HDL; um regulador da apoliproteína A-IV e/ou genes de apolipoproteína; ou qualquer fármaco cardiovascular.
- Em outra modalidade, um composto de fórmula I, II, III, IV, V ou um tautômero, estereoisômero, sal farmaceuticamente aceitável ou hidrato desse é administrado em combinação com um ou mais agentes anti-inflamatórios. Agentes anti-inflamatórios podem incluir imunossuppressores, inibidores de TNF, corticosteróides, fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (NSAIDs), fármacos antirreumáticos que modificam a doença (DMARDS) e semelhantes. Agentes anti-inflamatórios exemplificadores incluem, por exemplo, prednisona; metilprednisolona (Medrol®), triamcinolona, metotrexate (Rheumatrex®, Trexall®), hidroxicloroquina (Plaquenil®), sulfasalazina (Azulfidine®), leflunomide (Arava®), etanercept (Enbrel®), infliximab (Remicade®), adalimumab (Humira®), rituximab (Rituxan®), abatacept (Orencia®), interleucina-1, anakinra (Kineret™), ibuprofeno, cetoprofeno, feno- profeno, naproxeno, aspirina, acetaminofen, indometacina, sulindac, meloxicam, piroxicam, tenoxicam, lornoxicam, cetorolaco, etodolaco, ácido mefenamico, ácido meclofenamico, ácido flufenamico, ácido tolfenamico, diclofenaco, oxaprozin, apazone, nimesulida, nabumetone, tenidap, etanercept, tolmetin, fenilbutazona, oxifenbutazona, diflunisal, salsalato, olsalazina ou sulfasalazina.

Métodos Terapêuticos

- A invenção fornece métodos para tratar ou prevenir doenças cardiovasculares e inflamatórias e estados de doença relacionados, caracterizados pelos níveis alterados de marcadores de inflamação tais como IL-6 e/ou VCAM-1. Esses métodos compreendem administrar a um indivíduo (por

exemplo, um mamífero, tal como, por exemplo, um humano) uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto da invenção, isto é, um composto de Fórmula I ou II ou um tautômero, estereoisômero, sal farmacologicamente aceitável ou hidrato desse. Em outra modalidade, pelo menos um composto da invenção pode ser administrado como uma composição farmacologicamente aceitável, compreendendo um ou mais compostos de Fórmula I ou II e um veículo farmacologicamente aceitável.

Em uma modalidade, as doenças inflamatórias e os estados de doença relacionados são aqueles onde a inibição de IL-6 e /ou VCAM-1 é desejável.

Em algumas modalidades, os métodos da invenção compreendem administrar pelo menos um composto de Fórmula I ou de Fórmula II a um indivíduo, tal como um humano, como uma medida preventiva contra doenças cardiovasculares e inflamatórias e estados de doença relacionados, tais como, aterosclerose, asma, artrite, câncer, esclerose múltipla, psoríase e doenças inflamatórias do intestino e doenças autoimunes.

Em uma modalidade, pelo menos um composto de Fórmula I ou de Fórmula II é administrado como uma medida preventiva a um indivíduo, tal como um humano, que tenha uma predisposição genética a doenças cardiovasculares e inflamatórias e estados de doença relacionados tais como, por exemplo, hipercolesterolemia familiar, hiperlipidemia familiar combinada, aterosclerose, dislipidemia, dislipoproteinemia, artrite, câncer, esclerose múltipla ou doença de Alzheimer.

Em outra modalidade, pelo menos um composto de Fórmula I ou de Fórmula II é administrado como uma medida preventiva a um indivíduo, tal como um humano, que não tenha predisposição genética a uma doença incluindo uma doença cardiovascular ou um distúrbio inflamatório. Exemplos de tais predisposições não genéticas incluem a cirurgia de bypass cardíaco e PTCA (que pode levar a re-estenose), uma forma acelerada de aterosclerose, diabetes em mulheres (que pode levar a doença policística do ovário) e doença cardiovascular (que pode levar a impotência). Consequentemente, as composições da invenção podem ser usadas para a prevenção de uma

doença ou distúrbio e concomitantemente tratar outra (por exemplo, prevenção da doença policística do ovário enquanto trata o diabetes; prevenção da impotência enquanto trata uma doença cardiovascular).

A angioplastia e a cirurgia cardiovascular, tal como a cirurgia de bypass coronariano, podem ser necessárias para tratar doenças cardiovasculares, tais como a aterosclerose. Esses procedimentos cirúrgicos exigem o uso de equipamentos cirúrgicos invasivos e/ou implantes e estão associados com um alto risco de re-estenose e trombose. Consequentemente, os compostos de Fórmula I ou de Fórmula II podem ser usados como revestimentos sobre instrumentos cirúrgicos (por exemplo, cateteres) e implantes (por exemplo, stents) para reduzir o risco de re-estenose e trombose associados com procedimentos invasivos usados no tratamento das doenças cardiovasculares.

Em outra modalidade, os compostos de Fórmula I ou de Fórmula II podem ser usados para a prevenção de uma doença ou distúrbio enquanto concomitantemente trata outra (por exemplo, prevenção da doença policística do ovário enquanto trata o diabetes; prevenção da impotência enquanto trata uma doença cardiovascular).

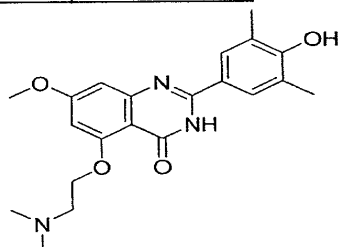
EXEMPLOS

A invenção será adicionalmente ilustrada pelos exemplos não limitantes a seguir, onde as seguintes abreviações possuem os seguintes significados. Se uma abreviação não estiver definida, será aceito seu significado comum.

	AcOH ácido acético
25	BINAP 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila
	Boc N -terc-butoxicarbonila
	TBDMS terc-butildimetilsilila
	dba dibenzilideno acetona
	DCM diclorometano
30	DMAP dimetilaminopiridina
	DMF dimetilformamida
	DMSO dimetilsulfoxido

	EDCI 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida
	EtOH etanol
	EtOAc acetato de etila
	IBX ácido 2-Iodoxibenzoico
5	MeOH metanol
	HOBt N-hidroxibenzotriazol
	THF tetraidrofurano
	TEA trietilamina
	p-TSA ácido p-toluenosulfônico
10	TBAF fluoreto de tetrabutilamônia
	DMA N,N-dimetilacetamida
	DIBAL-H hidreto de diisobutilaluminio
	TPAP per-rutenato de tetrapropilamônia
	NMO N-óxido de N-metilmorfolino
15	DDQ 2,3-diciano-5,6-dicloro-parabenzoquinona
	DME 1,2-dimetoxietano
	TFA ácido trifluoracético
	DPPF 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
	Pd(OAc) ₂ acetato de paládio (II)
20	Pd(PPh ₃), tetracis(trifenilfosfina)paládio(0)

Exemplo 1. Preparação de 5-(2-dimetilamino-etoxi)-2(4-hidroxi-3,5- dimetil-fenil)-7-metoxi-3H-quinazolin-4-ona



- 25 A uma solução de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldeído (10,0 g, 66,6 mmol) em DMF anidro (20 mL) foi adicionado NaH (4,00 g, 99,9 mmol) em porções e a mistura foi agitada por 1 hora em temperatura ambiente. Brometo de benzila (9,5 mL, 80 mmol) foi adicionado por gotejamento e agitado por 16 horas em temperatura ambiente. Foi adicionado água e a mistura foi aci-

dificada com ácido acético para pH de aproximadamente 4-5 e o produto foi isolado pela extração com acetato de etila. O solvente foi evaporado a vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel 230-400 mesh; 2-5% acetato de etila/hexano como eluente) para fornecer 4-benziloxi-3,5-dimetil-benzaldeído como um sólido branco. Rendimento: 15,2 g (95%).

Uma mistura de 2-amino-4,6-difluorbenzamida (2,13 g, 12,4 mmol), 4-benziloxi-3,5-dimetilbenzaldeído (2,98 g, 12,4 mmol), NaHSO₃ (2,50 g, 13,6 mmol) e ácido *p*-tolueno sulfônico (0,236 g, 1,24 mmol) em *N,N*-dimetilacetamida (20 mL) foi agitada a 110-120°C por 16 horas. O solvente foi evaporado a vácuo, água foi adicionada e o precipitado sólido foi filtrado, lavado com água e éter para fornecer 2-(4-benziloxi-3,5-dimetilfenil)-5,7-difluor-3*H*-quinazolin-4-ona como um sólido amarelo claro. Rendimento: 1,99 g (41%).

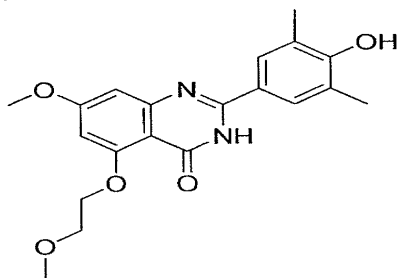
A uma solução de 2-dimetilaminoetanol (180 mg, 2,03 mmol) em DMF (2 mL) foi adicionado NaH (61 mg, 1,5 mmol) a 0°C. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. Depois, 2-(4-benziloxi-3,5-dimetilfenil)-5,7-difluor-3*H*-quinazolin-4-ona (200 mg, 0,510 mmol) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. A mistura de reação foi diluída com água e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secas sobre Na₂SO₄, e concentrada a vácuo para fornecer o produto 2-(4-benziloxi-3,5-dimetilfenil)-5-(2-dimetilamino-etoxi)-7-fluor-3*H*-quinazolin-4-ona. Rendimento: 220 mg (93%).

A uma solução de 2-(4-benziloxi-3,5-dimetilfenil)-5-(2-dimetilaminoetoxi)-7-fluor-3*H*-quinazolin-4-ona (220 mg, 0,470 mmol) em DMF (3 mL) foi adicionado metóxido de sódio 25% (p/p) em metanol (205 mg, 3,81 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 95°C por 4 horas. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com água e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secas sobre Na₂SO₄ anidro, e concentrada a vácuo para fornecer o produto bruto, que foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel 230-400 mesh; NH₃ 5% em metanol/ CH₂Cl₂ como eluente)

para fornecer o produto puro 2-(4-benziloxi-3,5-dimetilfenil)-5-(2-dimetilaminoetoxi)-7-metoxi-3H-quinazolin-4-ona. Rendimento: 110 mg (49%).

A uma solução de 2-(4-benziloxi-3,5-dimetilfenil)-5-(2-dimetilaminoetoxi)-7-metoxi-3H-quinazolin-4-ona (110 mg, 0,23 mmol) em metanol (5 mL) e THF (5 mL) foi adicionado Pd/C (50 mg, 10% em carvão). A mistura de reação foi hidrogenada por 2 horas a 50 psi em temperatura ambiente. A mistura foi filtrada através de celite e o solvente foi evaporado para fornecer o produto bruto, que foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel 230-400 mesh; NH₃ 5% em metanol/ CH₂Cl₂ como eluente) para fornecer o composto do título como um sólido marrom claro. Rendimento: 70 mg (78%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,58 (s, 2H), 6,80 (s, 1 H), 6,40 (s, 1 H), 4,20 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,90 (t, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). MS (ES⁺) *m/z*: 384,09 (M+1).

Exemplo 2. Preparação de 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-7-metoxi-5-(2-metoxi-etoxi)-3H-quinazolin-4-ona



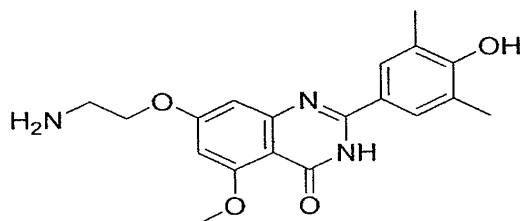
A uma solução de 2-metoxi-etanol (2 mL) em DMF anidro (2 mL) foi adicionado NaH (0,276 g, 6,90 mmol) em porções a 0°C. A mistura de reação foi deixada amornar até a temperatura ambiente e agitada por 30 minutos. O composto 2-(4-benziloxi-3,5-dimetil-fenil)-5,7-difluor-3H-quinazolin-4-ona (0,25 g, 0,64 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. Foi adicionada água e a mistura foi acidificada com ácido acético para pH de aproximadamente 4 a 5. O precipitado sólido foi filtrado e lavado com água e seco sobre Na₂SO₄ anidro para fornecer 2-(4-benziloxi-3,5-dimetil-fenil)-7-fluor-5-(2-metoxi-etoxi)-3H-quinazolin-4-ona como um sólido branco. Rendimento: 0,28 g (98%).

A uma solução de 2-(4-benziloxi-3,5-dimetil-fenil)-7-fluor-5-(2-

metoxi-etoxi)-3H-quinazolin-4-ona (0,28 g, 0,62 mmol) em DMF anidro (3 mL) foi adicionada uma solução a de metóxido de sódio em metanol (1,5 mL, 7,0 mmol) e a mistura de reação foi aquecida a 80-90°C por 6 horas. Foi adicionada água e a mistura foi acidificada com ácido acético para pH de aproximadamente 4 a 5. O precipitado sólido foi filtrado e purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel 230-400 mesh; 20-50% acetato de etila/CH₂Cl₂ como eluente) para fornecer 2-(4-benziloxi-3,5-dimetil-fenil)-7-metoxi-5-(2-metoxi-etoxi)-3H-quinazolin-4-ona como um sólido branco. Rendimento: 0,1 g (35%).

O composto 2-(4-benziloxi-3,5-dimetil-fenil)-7-metoxi-5-(2-metoxi-etoxi)-3H-quinazolin-4-ona (0,1 g, 0,22 mmol) foi hidrogenado em THF/metanol (20/20 mL) em temperatura ambiente usando Pd/C (10% do peso, 0,05 g) por 4 horas. Depois da filtração através de celite, o solvente foi evaporado sob vácuo e o material bruto foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel 230-400 mesh; acetato de etila 20 a 50% / CH₂Cl₂ como eluente) para dar o composto do título como um sólido branco. Rendimento: 0,05 g (61.7%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,81 (s, 2H), 6,70 (s, 1 H), 6,51 (s, 1 H), 4,19 (t, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,70 (t, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), MS (ES⁺) *m/z*: 371,11 (M+1).

Exemplo 3. Preparação de 7-(2-amino-etoxi)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)- 5-metoxi-3H-quinazolin-4-ona



A uma solução de 2-amino-4,6-difluor-benzamida (0,400 g, 2,32 mmol) e 4-benziloxi-3,5-dimetilbenzaldeído (0,560 g, 2,32 mmol) em *N,N*-dimetilacetamida (5 mL) foram adicionados NaHSO₃ (0,450 g, 2,55 mmol) e *p*-TSA (44 mg, 0,23 mmol) e a mistura de reação foi aquecida a 115-120°C por 16 horas. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente. *N,N*-Dimetilacetamida foi removida sob pressão reduzida. O resíduo foi diluí-

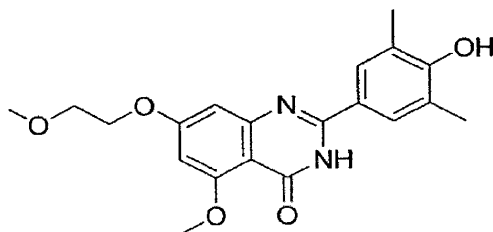
do em água e o sólido foi coletado e misturado e agitado por 0.5 horas com metanol (20 mL). O sólido foi filtrado para fornecer 2-(4-benziloxi-3,5-dimetil-fenil)-5,7-difluor-3*H*-quinazolin-4-ona. Rendimento: 0,41 g (45%).

A uma solução de 2-(4-benziloxi-3,5-dimetil-fenil)-5,7-difluor-3*H*-quinazolin-4-ona (0,39 g, 1,0 mmol) e metóxido de sódio 25% em metanol (0,70 g, 3,2 mmol) em DMF (1,5 mL) foi agitado em temperatura ambiente por 16 horas. Ácido acético (1,0 mL) foi adicionado e a mistura foi vertida em água (20 mL) e agitada por 0,5 horas. O sólido foi filtrado e lavado com água (30 mL), e seco para fornecer 2-(4-benziloxi-3,5-dimetil-fenil)-7-fluor-5-metoxi-3*H*-quinazolin-4-ona. Rendimento: 0,39 g (92%).

A uma solução de 2-(4-benziloxi-3,5-dimetil-fenil)-7-fluor-5-metoxi-3*H*-quinazolin-4-ona (0,390 g, 0,960 mmol) e 2-dimetilamin-etanol (0,258 g, 2,89 mmol) em DMF (1,5 mL) foi adicionado hidreto de sódio (0,135 g, 2,97 mmol). A mistura de reação foi mantida a 80°C por 16 horas e depois vertida em água (20 mL). A camada aquosa foi ajustada para pH 9,0, e extraída com diclorometano. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel(230-400 mesh) usando metanol 10% em diclorometano com trietilamina 1% como eluente para fornecer 7-(2-amino-etoxi)-2-(4-benziloxi-3,5-dimetil-fenil)-5-metoxi-3*H*-quinazolin-4-ona. Rendimento: 0,25 g (58%).

A uma solução de 7-(2-amino-etoxi)-2-(4-benziloxi-3,5-dimetil-fenil)-5-metoxi-3*H*-quinazolin-4-ona (0,25 g, 0,56 mmol) em metanol (15 mL) foi adicionado paládio 10% em carvão úmido (0,17 g) e a mistura de reação foi submetida a hidrogenação sob um balão de hidrogênio em temperatura ambiente por 16 horas. O catalisador foi filtrado através de celite e o metanol foi removido. O material resultante foi lavado com uma mistura de acetato de etila e éter (20 mL / 20 mL) para fornecer o composto do título. Rendimento: 0,13 g (75%). ¹H RMN (400 Hz1 DMSO-d₆): δ 11,70 (s, 1 H), 8,98 (s, 1 H), 7,83 (s, 2H), 6,78 (s, 1 H), 6,48 (s, 1 H), 4,25 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,81 (t, 2H), 2,35 (s, 6H), 2,24 (s, 6H), MS (ES⁺) *m/z*: 384,14 (M+1).

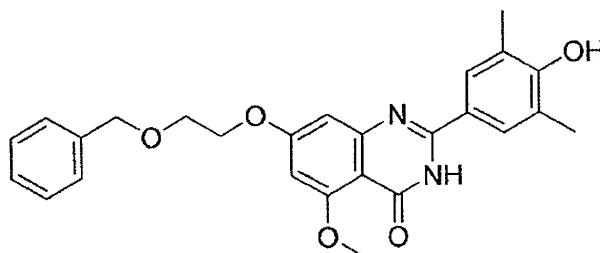
Exemplo 4. Preparação de 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-5-metoxi-7-(2-metoxi-etoxi)-3*H*-quinazolin-4-ona



Hidreto de sódio (0,340 g, 8,62 mmol) foi removido em DMF anidro (5 mL). 2-metoxi-etanol anidro (1,64 g, 21,6 mmol) foi adicionado por gotejamento a 0°C sob nitrogênio durante um período de 15 minutos. A agitação foi continuada a 0°C por 5 minutos. O banho de gelo foi removido e a agitação continuou em temperatura ambiente por 10 minutos. Depois, 2-(4-benziloxi-3,5-dimetil-fenil)-7-fluor-5-metoxi-3H-quinazolin-4-ona (0,436 g, 1,08 mmol) foi adicionada. A cor mudou para verde e a agitação continuou a 100°C por 4 horas (o progresso da reação foi monitorizado por TLC). A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, paralisada com ácido acético glacial (2 mL). Água (75 mL) foi adicionada. Formou-se um precipitado branco, que foi filtrado, lavado com água e seco sob vácuo. O composto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel 230-400 mesh; metanol 0-3% em CH₂Cl₂ como eluente) para fornecer 2-(4-benziloxi-3,5-dimetil-fenil)-5-metoxi-7-(2-metoxi-etoxi)-3H-quinazolin-4-ona como um sólido branco. Rendimento: 0,09 g (18%).

A uma solução de 2-(4-benziloxi-3,5-dimetil-fenil)-5-metoxi-7-(2-metoxi-etoxi)-3H-quinazolin-4-ona (0,083 g, 0,18 mmol) em metanol (15 mL) e THF (5 mL) foi adicionado paládio sobre carvão (75 mg). A mistura de reação foi hidrogenada a 50 psi por 16 horas em temperatura ambiente, depois filtrada através de celite. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o composto bruto foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto do título como um sólido branco. Rendimento: 0,043 g (45%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,80 (s, 2H), 7,00 (s, 1 H), 6,52 (s, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,80 (m, 5H), 3,48 (s, 3H), 2,22 (s, 6H).

Exemplo 5. Preparação de 7-(2-benziloxi-etoxi)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-5-metoxi-3H-quinazolin-4-ona



A uma suspensão de hidreto de sódio (2,00 g, 50,0 mmol) em DMF anidro (30 mL) a 0°C foi adicionada uma solução de 4-hidroxi-3,5-dimetil-benzaldeído (5,00 g, 33,3 mmol) em DMF anidro (20 mL), por gotejamento durante um período de 30 minutos, sob nitrogênio. A agitação continuou em temperatura ambiente por 30 minutos e a mistura foi resfriada para 0°C. Clorometoximetano (5,06 mL, 66,6 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas sob nitrogênio. A mistura de reação foi vertida em água (200 mL), extraída com acetato de etila (2 x 50 mL), seca sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada. O composto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (SiO₂, acetato de etila / hexanos = 1:3) para fornecer 4-metoximetoxi-3,5-dimetil-benzaldeído como um óleo incolor. Rendimento: 5,97 g (92%).

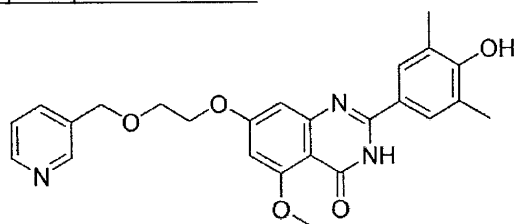
A uma solução de 4-metoximetoxi-3,5-dimetil-benzaldeído (4,00 g, 20,6 mmol) e 2-amino-4,6-difluor-benzamida (3,55 g, 20,6 mmol) em *N,N*-dimetilacetamida (20 mL) foram adicionados sulfeto de hidrogênio de sódio (58,5% em peso) (5,45 g, 30,9 mmol) e ácido p-toluenosulfônico (0,20 g, 1,0 mmol). A mistura de reação foi agitada a 120°C por 16 horas sob nitrogênio e resfriada até a temperatura ambiente. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Metanol (50 mL) e água (200 mL) foram adicionados, o sólido separado foi filtrado, lavado com água (30 mL), metanol (30 mL), hexanos (100 mL), e seco sob vácuo, para fornecer 5,7-difluor-2-(4-metoximetoxi-3,5-dimetil-fenil)-3H-quinazolin-4-ona como um sólido branco. Rendimento: 1,40 g (20%).

A uma solução de 5,7-difluor-2-(4-metoximetoxi-3,5-dimetil-fenil)-3H-quinazolin-4-ona (1,40 g, 4,04 mmol) em DMF anidro (20 mL) foi adicionada uma solução de metóxido de sódio em metanol (25% em peso, 5,0 mL, 24 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 16

horas sob nitrogênio, diluída com água (100 mL), extraída com acetato de etila, seca sobre sulfato de sódio e concentrada em um evaporador giratório para fornecer 7-fluor-5-metoxi-2-(4-metoximetoxi-3,5-dimetil-fenil)-3H-quinazolin-4-ona como um sólido branco. Rendimento: 1,1 g (76%).

- 5 A uma suspensão de hidreto de sódio (0,176 g, 4,40 mmol) em DMF anidro (20 mL) foi adicionado benziloxietanol (1,02 g, 6,70 mmol) em temperatura ambiente sob nitrogênio. A mistura de reação foi agitada a 60°C por 30 minutos para dar uma solução clara. Depois, 7-fluor-5-metoxi-2-(4-metoximetoxi-3,5-dimetil-fenil)-3H-quinazolin-4-ona (0,200 g, 0,559 mmol) foi
- 10 adicionada e a mistura de reação foi agitada a 105°C por 16 horas sob nitrogênio. A reação foi diluída com água (100 mL), extraída com acetato de etila (100 mL) e concentrada em um evaporador giratório. O resíduo oleoso foi submetido a cromatografia de coluna (SiO₂, hexanos / acetato de etila / metanol = 6:2:1) para fornecer uma mistura de dois componentes de polaridade
- 15 muito semelhante. A mistura foi dissolvida e ácido acético aquoso 50% (60 mL) e misturada com HCL (3 mL). A mistura resultante foi agitada a 70°C por 1 hora e concentrada até secar em um evaporador giratório. o resíduo foi diluído com uma solução de bicarbonato de sódio aquoso (50 mL), extraída com acetato de etila (150 mL), e concentrada. O resíduo foi purificado por
- 20 cromatografia de coluna (SiO₂, hexanos / acetato de etila / metanol = 7:2:1) para fornecer o composto do título como um sólido amarelo claro. Rendimento: 45 mg (18%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,68 (br s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,40-7,30 (m, 5H), 6,79 (d, 1 H), 6,50 (d, 1 H) 4,66 (s, 2H), 4,27 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,88 (t, 2H), 2,33 (s, 6H), MS (ES⁺) *m/z*: 447,59 (M+1).

- 25 Exemplo 6. Preparação de 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-5-metoxi-7-[2-(piridin-3-ilmetoxi)etoxi]-3H-quinazolin-4-ona



A uma solução sob agitação de 5,7-difluor-2-(4-metoximetoxi-

3,5- dimetilfenil)-3H-quinazolin-4-ona (1,04 g, 3,00 mmol) em DMF anidro (10 mL) foi adicionada uma solução de metóxido de sódio (25% em peso) em metanol (3,9 mL, 18,0 mmol) em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas sob nitrogênio. Foi adicionada água (100 mL), o precipitado sólido foi filtrado, lavado com água e seco sob vácuo. O sólido foi adicionalmente lavado com metanol 10% em éter (20 mL), depois éter (20 mL), e seco sob vácuo. Rendimento: 0,95 g (88%).

Hidreto de sódio (60% em óleo mineral; 1,00 g, 25,0 mmol) foi adicionado lentamente a etileno glicol (1,48 g, 239 mmol), resfriado para 0°C sob nitrogênio. O banho de resfriamento foi removido e a mistura de reação foi agitada por mais 15 minutos em temperatura ambiente, antes de hidrobrometo de 3-(bromometil)piridina (2,53 g, 10,0 mmol) ser adicionado. Depois, a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2,5 dias. Foi adicionado água, a mistura foi extraída com EtOAc (5 x 100 mL), os extratos foram lavados com salmoura, secos sobre Na₂SO₄ anidro e concentrados sob vácuo. A purificação por cromatografia de coluna em sílica-gel, com CH₂Cl₂ / MeOH (95:5) como eluente, forneceu 2-(piridin-3-ilmetoxi)-etanol como um líquido incolor. Rendimento 0,90 g, 59%.

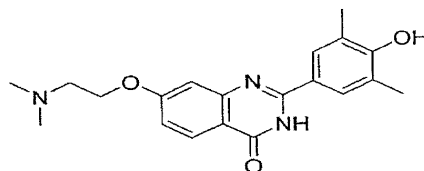
A uma solução de 7-fluor-5-metoxi-2-(4-metoximetoxi-3,5-dimetilfenil)-3H-quinazolin-4-ona (0,30 g, 0,86 mmol) e 2-(piridin-3-ilmetoxi)etanol (0,20 g, 1,3 mmol) em DMF (2,0 mL), foi adicionado hidreto de sódio (60% em óleo mineral) (0,30 g, 6,9 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente sob nitrogênio por 3 h, depois em um banho de óleo a 95°C por 2,5 dias. A mistura foi concentrada sob vácuo, foi adicionado água (aproximadamente 50 mL) e a mistura foi extraída com diclorometano (3 x 50 mL). A solução de diclorometano foi seca sobre Na₂SO₄ anidro, concentrada sob vácuo e purificada por cromatografia de coluna em sílica-gel, com CH₂Cl₂ / MeOH (95:5) como eluente, para fornecer 5-metoxi-2-(4-metoximetoxi-3,5-dimetilfenil)-7-[2-(piridin-3-ilmetoxi)-etoxi]-3H-quinazolin-4-ona. Rendimento: 150 mg (35%).

A uma solução de 5-metoxi-2-(4-metoximetoxi-3,5-dimetilfenil)-7-[2-(piridin-3-ilmetoxi)etoxi]-3H-quinazolin-4-ona (0,10 g, 0,20 mmol) em ácido

acético (10 mL) e água (10 mL), foi adicionado ácido sulfúrico (0,5 mL). A solução foi agitada em um banho de óleo a 75°C por 5 horas. A mistura foi então concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em metanol, e Na₂CO₃ 2 M foi adicionado até que o pH atingisse 8. A mistura foi então concentrada sob pressão reduzida. O precipitado resultante foi filtrado, lavado com água e seco com ar. O precipitado foi adicionalmente lavado com metanol para fornecer o composto do título. Rendimento: 67 mg (74%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,69 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,51 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 7,84 (s, 2H), 7,79 (dt, J = 6 e 2,0 Hz, 1 H), 7,41-7,38 (m, 1 H), 6,72 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,49 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 4,63 (s, 2H), 4,30 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,23 (s, 6H). MS (ES⁺) *m/z*: 446,52 (M-1).

Exemplo 7. Preparação de 7-(2-dimetilamino-etoxi)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-3H-quinazolin-4-ona



15

A uma solução de 2-amino-4-fluoro-benzamida (0,77 g, 5,00 mmol) e 4-benziloxi-3,5-dimetil-benzaldeído (1,20 g, 5,00 mmol) em *N,N*-dimetilacetamida (20 mL) foram adicionados sulfeto de hidrogênio de sódio (58,5 % em peso, 1,10 g, 6,00 mmol) e mono-hidrato de ácido p-toluenosulfônico (0,19 g, 1,00 mmol). A mistura de reação foi agitada a 120°C por 16 horas sob nitrogênio e depois resfriada até a temperatura ambiente. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e foi adicionada água (100 mL). O sólido separado foi filtrado, lavado com água (50 mL), e seco sob vácuo para fornecer um sólido branco. Rendimento: 0,74 g (39%).

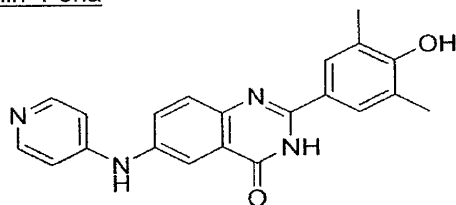
25

Hidreto de sódio (60% em óleo mineral; 0,36 g, 9,00 mmol) foi removido em DMF anidro (20 mL). Depois, 2-dimetilamino-etanol (1,07 g, 12,0 mmol) foi adicionado por gotejamento em temperatura ambiente sob nitrogênio. Depois da adição, a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 20 minutos. Depois, 2-(4-benziloxi-3,5-dimetilfenil)-7-fluór-

3H-quinazolin-4-ona (0,56 g, 1,50 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a 80°C por 16 horas. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente. Água (100 mL) foi adicionada e a mistura foi neutralizada para um pH de aproximadamente 8 com HCl 2N aquoso. O sólido separado foi filtrado, lavado com água e seco sob vácuo. O composto bruto foi purificado pelo sistema Simpliflash (metanol 0-5% em CH₂Cl₂ e amônia 7N em metanol 5% em CH₂Cl₂ como eluente) para fornecer 2-(4-benziloxi-3,5-dimetilfenil)-7-(2-dimetilamino-etoxi)-3H-quinazolin-4-ona como um sólido branco. Rendimento: 0,32 g (48%).

2-(4-Benziloxi-3,5-dimetilfenil)-7-(2-dimetilamino-etoxi)-3H-quinazolin-4-ona (0,30 g, 11,2 mmol) foi dissolvida em uma mistura de metanol e THF (1 :1, 60 mL). Paládio sobre carbono (10% em peso, 0,20 g) foi adicionado a mistura de reação foi hidrogenada a 45 psi por 6 horas. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi lavado com metanol 10% em éter, depois éter e seco sob vácuo para fornecer o composto do título como um sólido branco. Rendimento: 0,18 g (75%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,98 (br s, 1 H), 8,94 (br s, 1 H), 7,99 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,86 (s, 2H), 7,13 (s, 1 H), 7,01 (d, J = 8,98 Hz, 1 H), 4,21 (t, J = 5,46 Hz, 2H), 2,68 (t, J = 5,27 Hz, 2H), 2,24 (s, 12H). MS (ES⁺) m/z 354,16 (100%).

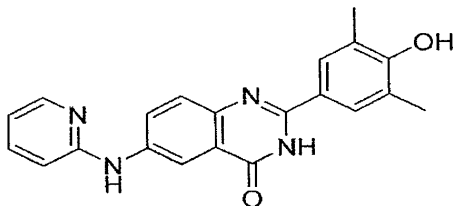
Exemplo 8. Preparação de 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-6-(piridin-4-ilamino)-3H-quinazolin-4-ona



A uma solução de 6-amino-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-3H-quinazolin-4-ona (300 mg, 1,07 mmol) em piridina (3 mL), foram adicionados hidrocloreto de 4-bromopiridina (207 mg, 1,07 mmol), Pd₂(dba)₃ (19 mg, 0,02 mmol), dppf (18 mg, 0,03 mmol) e NaO-t-Bu (328 mg, 3,41 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 140°C por 1 hora em um forno de micro-ondas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado

pelo sistema Simpliflash (5% de amônia 7N em metanol e diclorometano como eluente) para fornecer o composto do título como um sólido amarelo. Rendimento: 58 mg (15%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,13 (s, 1 H), 9,16 (s, 1 H), 8,92 (s, 1 H), 8,25 (br s, 2H), 7,84 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 7,81 (s, 2H), 7,65 (m, 2H), 6,99 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,22 (s, 6H). MS (ES) m/z : 359,26 ($M+1$) (100%).

Exemplo 9. Preparação de 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-6-(piridin-2-ilamino)-3H-quinazolin-4-ona

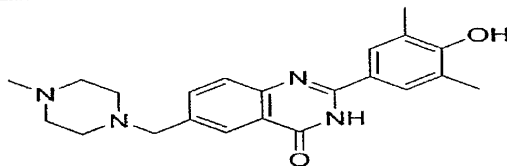


10 A uma solução de 6-amino-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-3H-quinazolin-4-ona (300 mg, 1,07 mmol) em piridina (3,5 mL), foram adicionados 2-bromopiridina (202 mg, 1,28 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20 mg, 0,02 mmol), dppf (18 mg, 0,03 mmol) e NaO-t-Bu (329 mg, 3,42 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 125°C por 1 hora em um forno de micro-ondas (100 W). O

15 solvente foi removido sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel 230-400 mesh; metanol 3%, 37% acetato de etila 37% e CH_2Cl_2 60% como eluente). O composto foi adicionalmente purificado por HPLC preparatória para fornecer o composto do título como um sólido de cor bege. Rendimento: 35 mg (9%). ^1H RMN (400

20 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,01 (br s, 1 H), 9,40 (s, 1 H), 8,87 (br s, 1H), 8,60 (d, $J = 2,34$ Hz, 1 H), 8,23 (d, $J = 3,91$ Hz, 1 H), 7,97 (dd, $J = 8,99$ and 2,74 Hz, 1 H), 7,82 (s, 2H), 7,72-7,44 (m, 2H), 6,87 (d, $J = 8,60$ Hz, 1 H), 6,83 - 6,78 (m, 1 H), 2,23 (s, 6H). MS (ES) m/z : 359,01 ($M+1$) (100%).

25 Exemplo 10. Preparação de 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)quinazolin-4(3H)-ona



Uma solução de 2-amino-5-bromobenzamida (12,0 g, 55,8 mmol) e 4- hidroxi-3,5-dimetilbenzaldeído (8,4 g, 55,8 mmol) em DMA (200 mL) foi tratada com NaHSO₃ (7,7 g, 72,5 mmol) e *p*-TsOH (1,1 g, 5,6 mmol). A reação foi aquecida a 135°C por 2,5 horas, em cujo momento, H₂O (10 mL) e CH₂Cl₂ (100 mL) foram adicionados e os sólidos foram coletados por filtração. Os sólidos foram lavados com CH₂Cl₂ e secos a vácuo para fornecer 6-bromo-2-(4- hidroxi-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona (13,1 g, 68%).

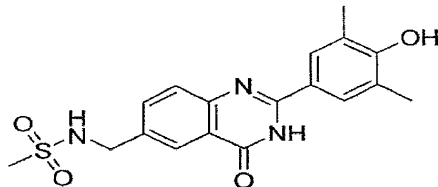
Uma solução de 6-bromo-2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona (2,0 g, 5,8 mmol) em DMF (20 mL) foi tratada com viniltributilestano (2,6 mL, 8,70 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,670 g, 0,58 mmol), e LiCl (0,730 g, 17,4 mmol). A reação foi agitada até refluir por 30 minutos, depois concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel, eluindo com 30% a 100% de 92:7:1 de CHCl₃/MeOH/ NH₄OH concentrado em CH₂Cl₂, para fornecer 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-6-vinilquinazolin-4(3H)-ona (0,780 g, 46%).

A uma suspensão de 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-6-vinilquinazolin-4(3H)-ona (0,500 g, 1,70 mmol) em THF (30 mL) e H₂O (10 mL) foi adicionado NaIO₄ (1,09 g, 5,10 mmol), seguido por OsO₄ (0,2 mL, 0,017 mmol). A reação foi agitada por uma noite, depois concentrado sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel, eluindo com 92:7:1 a 6:3:1 de CHCl₃/MeOH/NH₄OH concentrado para fornecer 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-4- oxo-3,4-di-hidroquinazolino-6-carbaldeído (0,475 g, 95%).

A uma solução de 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-di-hidroquinazolino-6-carbaldeído (0,115 g, 0,40 mmol) em DCE/CH₂Cl₂ (1:1, 15 mL) foi adicionado 1-metilpiperazina (0,13 mL, 1,20 mmol) e NaBH(OAc)₃ (0,250 g, 1,20 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente por uma noite. Depois desse tempo, a mistura foi concentrada sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel, eluindo 92:7:1 de CHCl₃/MeOH/ NH₄OH concentrado para fornecer o composto do título (0,036 g, 25%) como um sólido branco: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-Cf₆): δ 11,63 (br s, 1 H), 8,77 (br s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,85 (s, 2H), 7,65-

7,69 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,15-2,39 (m, 17H); APCI MS m/z 377 [M-H]⁻.

Exemplo 11. Preparação de N-((2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)metil)methanesulfonamide



5 A uma solução de metil-5-metil-2-nitrobenzoato (2,3 g, 11,8 mmol) em CHCl_3 (150 mL) foi adicionado NBS (5,3 g, 30,0 mmol) e peróxido de benzoila (0,285 g, 1,2 mmol). A reação foi aquecida até a temperatura de refluxo por uma noite. Depois, a mistura resultante foi lavada sequencialmente com H_2O , Na_2CO_3 , e salmoura. A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4),
10 filtrada e concentrada sob vácuo. A purificação por cromatografia rápida em sílica-gel, eluindo com 5% a 20% de acetato de etila/heptano, forneceu metil 5-(bromometil)-2-nitrobenzoato (1,3 g, 40%).

A uma solução de metil 5-(bromometil)-2-nitrobenzoato (1,3 g, 4,7 mmol) em DMF (15 mL) foi adicionado ftalimida de potássio (1,0 g, 5,2 mmol) e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e concentrada sob vácuo. A purificação por cromatografia rápida em sílica-gel, eluindo com 15% a 70% de acetato de etila/heptano, forneceu metil 5-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)-2-nitrobenzoato (1,4 g, 88%).

Uma solução de metil 5-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)-2-nitrobenzoato (0,50 g, 1,4 mmol) em EtOH (10 mL) foi tratada com hidrazina (0,14 mL, 4,4 mol) e a reação foi agitada em temperatura ambiente por uma noite. Depois desse tempo, a mistura foi concentrada sob vácuo e purificada por cromatografia rápida em sílica-gel, eluindo com 30% a 100% de 92:7:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ concentrado em CH_2Cl_2 , para fornecer metil 5-(aminometil)-2-nitrobenzoato (0,23 g, 78%).
25

A uma solução de metil 5-(aminometil)-2-nitrobenzoato (0,23 g, 1,1 mmol) em CH_2Cl_2 (5 mL) foi adicionado Et_3N (0,31 mL, 2,2 mmol) e cloreto de metanosulfonila (0,08 mL, 1,1 mmol). A reação foi agitada por 15 minutos em temperatura ambiente, concentrada sob vácuo e purificada por

cromatografia rápida em sílica-gel, eluindo com 2% a 20% de MeOH/CH₂Cl₂, para fornecer metil 5-(metilsulfonamidometil)-2-nitrobenzoato (0,18 g, 57%).

Uma mistura de metil 5-(metilsulfonamidometil)-2-nitrobenzoato (0,18 g, 0,62 mmol) em EtOH (10 mL) foi lavada com N₂. Pd/C (0,018 g) foi adicionado e a reação foi lavada com H₂ por 2 horas. Depois, a mistura resultante foi filtrada através de celite e o filtrado foi concentrado. Purificação por cromatografia rápida em sílica-gel, eluindo com 15% a 60% de 92:7:1 CHCl₃/MeOH/ NH₄OH concentrado em CH₂Cl₂, forneceu metil 2-amino-5-(metilsulfonamidometil)-benzoato (0,085 g, 53%).

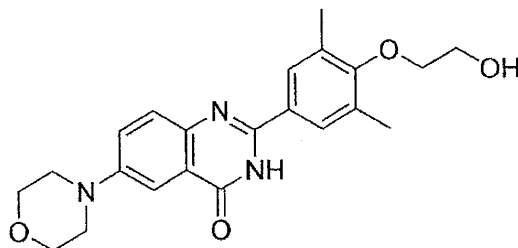
10 A uma solução de metil 2-amino-5-(metilsulfonamidometil)-benzoato (0,085 g, 0,33 mmol) em THF (7 mL) e H₂O (3 mL) foi adicionado LiOH-H₂O (0,028 g, 0,65 mol). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas e depois neutralizada com HCl 1N. A solução aquosa resultante foi extraída com EtOAc. Os orgânicos foram lavados com salmoura, secos (Na₂SO₄), filtrados e concentrados para fornecer o ácido 2-amino-5-(metilsulfonamidometil)benzoico (0,066 g, 82%).

Uma solução de ácido 2-amino-5-(metilsulfonamidometil)-benzoico (0,066 g, 0,27 mol) em THF (5 mL) foi tratada com EDCI (0,062 g, 0,32 mmol), HOBT (0,044 g, 0,32 mol) e NMM (0,035 mL, 0,32 mmol.) A reação foi agitada em temperatura ambiente por 1,5 horas. Depois, NH₄OH (0,03 mL, 0,35 mmol) em H₂O (0,03 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 5 horas e depois concentrada. Purificação por cromatografia rápida em sílica-gel, eluindo com 92:7:1 a 7:2.5:0.5 de CHCl₃/MeOH/NH₄OH concentrado, forneceu 2-amino-5-(metilsulfonamidometil)-benzamida (0,035 g, 53%).

25 Uma mistura de 2-amino-5-(metilsulfonamidometil)benzamida (0,035 g, 0,14 mmol), 4-hidroxi-3,5-dimetil benzaldeído (0,022 g, 0,14 mmol) e CuCl₂ (0,039 g, 0,28 mmol) em EtOH (5 mL) foi refluída por 3 h, depois concentrada sob vácuo. Purificação por cromatografia rápida em sílica-gel, eluindo com 92/7/1 de CHCl₃/MeOH/ NH₄OH concentrado, seguida por cromatografia de fase reversa, eluindo com 10% a 50% de CH₃CN em H₂O com TFA 0,1%, e finalmente cromatografia rápida em sílica-gel, eluindo com

7:2.5:0.5 CHCl₃/MeOH/NH₄OH concentrado, forneceu o composto do título (0,030 g, 57%) como um sólido branco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,09 (s, 1 H), 7,83-7,90 (m, 2H), 7,65-7,78 (m, 3H), 6,81-7,54 (m, 2H), 4,30 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,24 (s, 6H). ESI MS *m/z* 374 [M+H]⁺.

5 Exemplo 12. Preparação de 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-6- morfolinoquinazolin-4(3H)-ona



Uma mistura de 3,5-dimetoxi-4-hidroxibenzaldeído (10 g, 66,67 mmol), (2-bromoetoxi)-dimetil-terc-butilsilano (15 mL, 70 mmol), iodeto de potássio (1,1 g, 6,67 mmol), e hidreto de sódio (4 g, 100 mmol) em DMF (150 mL) foi aquecida e agitada a 70°C por 14 horas. A reação foi resfriada e paralisada pela adição de água (100 mL). A mistura foi extraída com EtOAc (3 x 100 mL) e concentrada em um evaporador giratório. O resíduo resultante foi purificado em coluna (SiO₂, hexanos/EtOAc, 6:1) para fornecer 4-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-3,5-dimetil-benzaldeído (15,4 g, 75%).

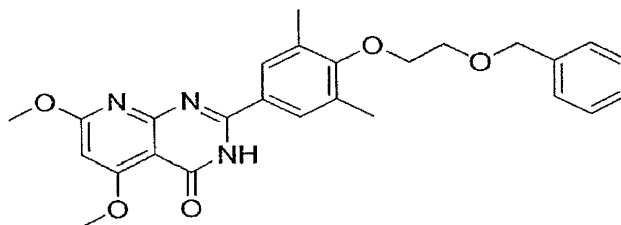
Uma solução de 5-morfolin-4-il-2-nitro-benzamida (2 g, 7,96 mmol) em MeOH (50 mL) e DMF (150 mL) em uma garrafa de Parr foi misturada com Pd/C (0,5 g) e foi submetida a hidrogenação (35 psi) em temperatura ambiente por 14 horas. A suspensão foi passada através de uma almofada de celite e o filtrado foi concentrado em um evaporador giratório, para fornecer 2-amino-5-morfolin-4-il-benzamida (1,69 g, 96%).

Uma mistura de 2-amino-5-morfolin-4-il-benzamida (0,2 g, 0,905 mmol), 4-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-3,5-dimetil-benzaldeído (0,28 g, 0,905 mol), sulfeto de hidrogênio de sódio (0,162 g, 0,905 mmol) e ácido p-toluenosulfônico (0,224 g, 1,177 mol) em *N,N*-dimetilacetamida (10 mL) foi agitada a 150°C por 4 horas. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com água (50 L), alcalinizada com bicarbonato de

sódio para pH aproximadamente 8-9, extraída com EtOAc (3 x 100 mL), e concentrada em um evaporador giratório fornecendo um resíduo sólido. A purificação adicional em uma coluna (SiO₂, DCM/MeOH/EtOAc = 6:1:2) forneceu 2-{4-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-3,5-dimetil-fenil}-6-morfolin-4-il-3H-quinazolin-4-ona (66 mg, 14%).

O composto acima (66 mg, 0,129 mmol) em THF (10 mL) foi misturado com TBAF em THF (2 mL, 2 mmol) e agitado em temperatura ambiente por 5 horas. A mistura foi então concentrada em um evaporador giratório e submetida a cromatografia de coluna (SiO₂, DCM/MeOH/EtOAc = 6:1:2) para fornecer o composto do título como um sólido amarelo claro (35 mg, 68%). MP 279,5-281°C.

Exemplo 13. Preparação de 2-(4-(2-(benziloxi)etoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxipirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona



Uma mistura de dimetil acetona-1,3-dicarboxilato (200 g, 1,148 mol), cianamida (48,3 g, 1,148 mol), e Ni(acac)₂ (14,75 g, 0,0574 mol) em dioxana (200 mL) foi aquecida até refluir em um frasco de 1L com um condensador de refluxo. A mistura de reação foi aquecida até refluir por 16 horas e depois resfriada até a temperatura ambiente. O precipitado foi filtrado e o sólido foi misturado com metanol (200 mL), agitado por 30 minutos, e novamente filtrado para fornecer metil 2-amino-4-hidroxi-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxilato (93 g, 44%).

Em um frasco de 1L com um condensador de refluxo foi adicionado metil 2-amino-4-hidroxi-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxilato (93,0 g, 0,505 mol) e POCl₃ (425 mL) e a mistura de reação foi aquecida até refluir por 35 minutos. Cerca de 300 mL de POCl₃ foram evaporados sob vácuo. O resíduo foi vertido sobre gelo e água (400 mL), que foi neutralizado mais tarde com KOH para pH de aproximadamente 6-7. O precipitado foi filtrado e

extraído com acetato de etila (2 x 300 mL). A solução orgânica foi concentrada e passada através de uma coluna, eluindo com hexano:acetato de etila 4:1, para fornecer metil 2-amino-4,6-dicloropiridina-3-carboxilato (22,5 g, 20,1%).

5 Em um frasco de 500 mL com um condensador de refluxo foi adicionado metil 2-amino-4,6-dicloropiridina-3-carboxilato (22,5 g, 0,101 mol) e 25% em peso de metóxido de sódio em metanol (88 mL, 0,407 mol), junto com metanol (20 mL). A mistura foi aquecida até refluir por 5 horas, depois resfriada até a temperatura ambiente. Ácido acético (15 mL) foi adicionado à
10 mistura e o pH foi ajustado para aproximadamente 7. Metanol foi removido e o resíduo foi vertido em água (100 mL). O precipitado sólido foi filtrado e lavado adicionalmente com água (3 x 200 mL) para fornecer metil 2-amino-4,6-dimetoxipiridina-3-carboxilato (18,5 g, 86,4%).

Em um frasco de 500 mL com um condensador de refluxo foi a-
15 dicionado metil 2-amino-4,6-dimetoxipiridina-3-carboxilato (18,5 g, 0,0872 mol), hidróxido de potássio (19,5 g, 0,349 mol) em água (80 mL) e etanol (100 mL). A mistura foi aquecida a 80°C por 16 horas. O solvente foi removido e HCl aquoso foi usado para ajustar o pH para 6. A água foi removida por liofilização. O sólido obtido foi extraído com metanol para fornecer o ácido 2-
20 amino-4,6-dimetoxi-nicotínico (17,2 g, 100%).

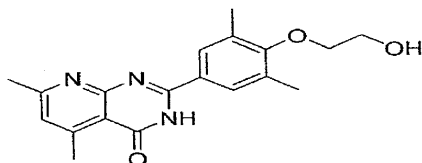
O ácido 2-amino-4,6-dimetoxi-nicotínico (17,2 g, 0,0872 mol) foi adicionado a THF (110 mL). Hidrocloreto de 1-[3-(Dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (21,73 g, 0,113 mol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (12,96 g, 0,0959 mol) e 4-metil morfolino (9,7 g, 0,0959 mol) foram então adiciona-
25 dos à suspensão. Depois de agitar por 10 minutos em temperatura ambiente, hidróxido de amônia 50% v/v (18,3 g, 0,262 mol) foi adicionado. A mistura de reação foi mantida em temperatura ambiente por 16 horas. THF foi removido e o resíduo foi vertido em água gelada (100 mL). O precipitado foi filtrado e lavado com água gelada para fornecer 2-amino-4,6-dimetoxi-
30 nicotinamida (10,8 g, 62,3%).

A uma solução de 4-hidroxi-3,5-dimetilbenzaldeído (6,84 g, 0,0455 mol) em DMF anidro (15 mL) foi adicionado NaH em óleo mineral

(60%, 2,23 g, 0,0558 mol). (2-Bromo-etioximetil)-benzeno (10,0 g, 0,0465 mol) foi adicionado e mistura de reação foi mantida a 65°C por uma noite. A mistura de reação foi vertida em água e extraída com diclorometano para fornecer 4-(2-benziloxi-etoxi)-3,5-dimetilbenzaldeído (10,5 g, 81%), que foi
5 usado na próxima etapa de reação sem purificação adicional.

A uma solução de 2-amino-4,6-dimetoxi-nicotinamida (2,55 g, 12,9 mmol) e 4-(2-benziloxi-etoxi)-3,5-dimetilbenzaldeído (3,68 g, 12,9 mmol) em *N,N*-dimetilacetamida (20 mL), foram adicionados NaHSO₃ (2,52 g, 14,2 mmol) e *p*-TSA (1,98 g, 10,4 mmol). A mistura de reação foi aquecida a
10 150°C por 14 horas. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água e o sólido foi coletado e adicionalmente lavado com metanol. O produto bruto foi purificado por cromatografia (sílica-gel 230-400 mesh; metanol 2% em CH₂Cl₂ como eluente) para dar o composto do título como um
15 sólido quase branco (0,88 g, 14,7%). MP 204,5-205,9°C.

Exemplo 14. Preparação de 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona



Uma mistura de 3,5-dimetoxi-4-hidroxibenzaldeído (10 g, 67
20 mmol), (2-bromoetoxi)-dimetil-terc-butilsilano (15 mL, 70 mmol), iodeto de potássio (1,1 g, 6,7 mmol), e hidreto de sódio (4 g, 100 mmol) em DMF (150 mL) foi aquecida e agitada a 70°C por 14 horas. A reação foi resfriada e paralisada pela adição de água (100 mL). A mistura foi extraída com EtOAc (3 x 100 mL) e concentrada em um evaporador giratório. O resíduo resultante
25 foi purificado em uma coluna (SiO₂, hexanos/EtOAc = 6:1) para fornecer 4-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-3,5-dimetil-benzaldeído (15,4 g, 75%).

Uma mistura de 2-amino-4,6-dimetil-nicotinamida (0,25 g, 1,5 mmol), 4-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-3,5-dimetil-benzaldeído (0,468 g, 1,5 mmol), hidrogênio sulfeto de sódio (0,271 g, 1,51 mmol) e ácido *p*-

toluenosulfônico (0,358 g, 1,82 mmol) em *N,N*-dimetilacetamida (10 mL) foi agitada a 150°C por 4 horas. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com água (50 mL), alcalinizada com bicarbonato de sódio, para pH aproximadamente 8-9, extraída com EtOAc (3 x 100 mL), e

5 concentrada em um evaporador giratório, para fornecer um resíduo sólido, que foi purificado por cromatografia de coluna (SiO₂, DCM/MeOH/EtOAc = 6:1 :2) para fornecer 2-{4-[2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-etoxi]-3,5-dimetil-fenil}-5,7-dimetil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona (56 mg, 8%).

A uma solução de 2-{4-[2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-etoxi]-3,5-dimetil-fenil}-5,7-dimetil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona (107 mg, 0,234 mmol) em THF (10 mL) foi adicionado TBAF em THF (3 mL, 3 mmol) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 15 horas. A mistura foi então concentrada em um evaporador giratório e submetida a cromatografia de coluna (SiO₂, DCM/MeOH/EtOAc = 6:1:2) para fornecer 2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-

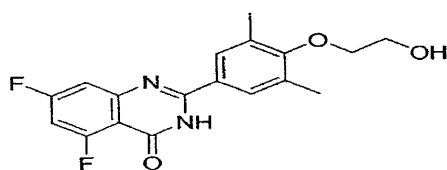
10 dimetil-fenil]-5,7-dimetil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona (36 mg, 45%).

Uma solução de 2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5,7-dimetil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona (36 mg, 0,105 mmol) em MeOH (5 mL) e DCM (5 mL) foi misturada com HCl em éter (2 mL, 2 mmol) e agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura de reação foi então

20 concentrada em um evaporador giratório. O sólido resultante foi redissolvido em um volume mínimo de MeOH-DCM (1:1) e triturado com hexanos. O sólido foi concentrado por filtração e lavado com MeOH-DCM (1:20) para fornecer o composto do título como um sólido amarelo (16,6 mg, 41%).

Exemplo 15. Preparação de 5,7-difluor-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5- dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona

25



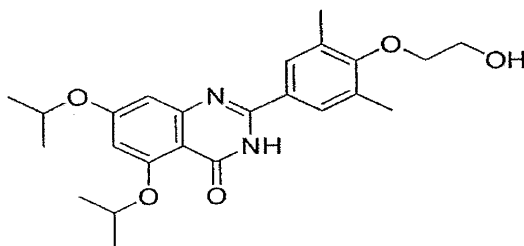
Uma mistura de 3,5-dimetoxi-4-hidroxibenzaldeído (10 g, 66.67 mmol), (2-bromoetoxi)-dimetil-terc-butilsilano (15 mL, 70 mmol), iodeto de potássio (1.1 g, 6.67 mmol), e hidreto de sódio (4.00 g, 100 mmol) em DMF

(150 mL) foi aquecida e agitada a 70°C por 14 horas. A reação foi então resfriada e paralisada pela adição de água (100 mL). A mistura foi extraída com EtOAc (3 x 100 mL) e concentrada em um evaporador giratório. O resíduo resultante foi purificado em uma coluna (SiO₂, hexanos/EtOAc = 6:1) para
 5 fornecer 4- [2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-3,5-dimetil-benzaldeído (15,4 g, 75%).

Uma solução de ácido 2-amino-4,6-difluorbenzoico (0,5 g, 2,9 mmol), EDCI HCl (0,887 g, 4,62 mmol), HOBt (0,975 g, 7,22 mmol), e trietilamina (1,6 mL, 11,552 mmol) em THF (50 mL) foi agitada em temperatura
 10 ambiente por 1 hora. Hidróxido de amônia (50% aquoso, 10 mL) foi então adicionado a mistura de reação. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 6 horas. A reação foi paralisada pela adição de água (50 mL), extraída com DCM (3 x 100 mL), e concentrada em um evaporador giratório para fornecer 2-amino-4,6- difluorbenzamida (0,25 g, 50%).

15 Uma mistura de 2-amino-4,6-difluorbenzamida (0,25 g, 1,45 mmol), 4-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-3,5-dimetil-benzaldeído (0,448 g, 1,45 mmol), hidrogeniosulfeto de sódio (0,26 g, 1,45 mmol) e ácido p-toluenosulfônico (0,276 g, 1,45 mmol) em *N,N*-dimetilacetamida (10 mL) foi agitada a 155°C por 14 horas. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com água (50 mL), extraída com EtOAc (3 x 100
 20 mL), e concentrada em um evaporador giratório, para fornecer o produto impuro. O resíduo foi redissolvido em THF (20 mL) e misturado com TBAF em THF (10 mL, 10 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas e concentrada em um evaporador giratório para fornecer
 25 um resíduo oleoso. A purificação adicional em coluna (SiO₂, EtOAc/DCM = 3:1) forneceu um sólido amarelo claro. Esse sólido foi diluído com MeOH (10 mL) para fazer uma pasta. O sólido foi coletado por filtração e lavado com MeOH para fornecer o composto do título como um sólido amarelo claro (49 mg, 5% de rendimento total).

30 Exemplo 16. Preparação de 2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5,7-diisopropoxi-3H-quinazolin-4-ona



A uma solução de ácido 3,5-dihidroxibenzoico (10,0 g, 64,9 mmol) em etanol anidro (100 mL) em temperatura ambiente foi adicionado lentamente ácido sulfúrico concentrado (10 mL). A mistura resultante foi agitada até refluir por 36 horas. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com água (200 mL), extraída com CH_2Cl_2 (3 x 100 mL), e concentrada em um evaporador giratório, para fornecer o éster etila de ácido 3,5-di-hidroxibenzoico como um óleo incolor. Rendimento: 8,2 g (69%).

Uma solução de éster etila de ácido 3,5-di-hidroxibenzoico (6,0 g, 33 mmol) e 2-iodo-propano (9,9 mL, 99 mmol) em DMF (200 mL) foi misturada com carbonato de potássio (13,7 g, 98,9 mmol) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 14 horas. A mistura de reação foi então diluída com água (300 mL), e extraída com acetato de etila (3 x 100 mL). O resíduo obtido depois da concentração foi submetido à cromatografia de coluna (SiO_2 , hexanos/ acetato de etila = 3:1) para fornecer o éster etila de ácido 3,5-diisopropoxibenzoico. Rendimento: 8,80 g (100%).

Uma solução de éster etila de ácido 3,5-diisopropoxibenzoico (8,80 g, 33,1 mmol) e hidróxido de lítio (3,18 g, 132 mmol) em água (100 mL), metanol (50 mL), e THF (50 mL) foi agitada até refluir por 3 horas. Ela foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com água (200 mL), acidificada com ácido hidrolórico 2 N, para pH aproximadamente 2, extraída com CH_2Cl_2 (3 x 100 mL), e concentrada em um evaporador giratório, para fornecer o ácido 3,5-diisopropoxibenzoico como um sólido branco. Rendimento: 7,60 g (97%).

Uma solução de ácido 3,5-diisopropoxibenzoico (7,60 g, 31,9 mmol), trietilamina (5,3 mL, 38 mmol), e azida de difenilfosforoil (8,3 mL, 38 mmol) em 1,4-dioxana (120 mL) e terc-butanol (30 mL) foi agitada até refluir por 16 horas. A mistura de reação foi então resfriada até temperatura ambi-

ente, diluída com bicarbonato de sódio 0,2 N aquoso (200 mL), extraída com CH_2Cl_2 (3 x 100 mL), e concentrada em um evaporador giratório. O resíduo obtido foi submetido a cromatografia de coluna (SiO_2 , hexanos/acetato de etila = 3:1) para fornecer o éster terc-butila de ácido 3,5-(diisopropoxifenil)-carbâmico como um sólido branco. Rendimento: 5,60 g (57%).

Uma solução de éster terc-butila de ácido 3,5-(diisopropoxifenil)-carbâmico (5,60 g, 18,2 mmol) em ácido trifluoracético (30 mL) foi agitada até refluir por 30 minutos e concentrada em um evaporador giratório até secar para fornecer o sal de ácido 3,5-diisopropoxifenilamino trifluoracético como um óleo. Rendimento: 5,27 g (90%).

A um frasco de fundo redondo contendo o sal de ácido 3,5-diisopropoxifenilamino trifluoracético (5,27 g, 16,4 mmol) foi adicionado lentamente cloreto de oxalila (20 mL) e a mistura foi agitada até refluir por 1 hora. O cloreto de oxalila extra foi removido por destilação e metanol (100 mL) foi adicionado ao resíduo. Ele foi agitado em temperatura ambiente por 30 minutos e concentrado até secar em um evaporador giratório para fornecer 4,6-diisopropoxi-1H-indol-2,3-diona como um semi-sólido. Rendimento: 4,33 g (100%).

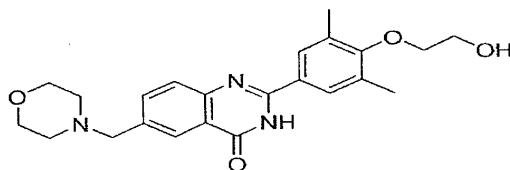
Uma solução de hidróxido de potássio (15,3 g, 273 mmol) em água (60 mL) foi misturada com 4,6-diisopropoxi-1H-indol-2,3-diona (4,33 g, 16,4 mmol). A essa mistura foi adicionado lentamente peróxido de hidrogênio. A mistura resultante foi agitada a 70°C por 30 minutos e resfriada para 0°C. A mistura foi acidificada a 0°C com ácido hidrolórico 2N, para pH aproximadamente 4, extraída com CH_2Cl_2 (3 x 100 mL), e concentrada em um evaporador giratório para fornecer o ácido 2-amino-4,6-diisopropoxibenzoico como um semi-sólido. Rendimento: 2,91 g (70%).

Uma solução de ácido 2-amino-4,6-diisopropoxibenzoico (2,91 g, 11,5 mmol), hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (3,20 g, 16,7 mmol), HOBt (3,10 g, 23,0 mmol), e trietilamina (4,2 mL, 30 mmol) em THF (200 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 20 minutos. Amônia aquosa 50% (v/v) (20 mL) foi então adicionada. A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente por 14 horas, diluída com água

(200 mL), extraída com CH_2Cl_2 (3 x 100 mL), e concentrada em um evaporador giratório. O resíduo obtido foi submetido a cromatografia de coluna (SiO_2 , acetato de etila / diclorometano/metanol= 6:2:1) para fornecer 2-amino-4,6-diisopropoxibenzamida. Rendimento: 1,2 g (41%).

- 5 Uma solução de 2-amino-4,6-diisopropoxibenzamida (0,30 g, 1,2 mmol), 4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetilbenzaldeído (0,28 g, 1,4 mmol), bisulfeto de sódio (0,25 g, 1,4 mmol), e ácido p-toluenosulfônico (20 mg, 0,11 mmol) em dimetilacetamida (10 mL) foi agitada a 150°C por 12 horas. O solvente extra foi evaporado em um evaporador giratório e o resíduo foi diluído com
10 solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (100 mL) e extraído com CH_2Cl_2 (3 x 100 mL). O resíduo obtido foi submetido a cromatografia de coluna (SiO_2 , diclorometano/hexanos/metanol = 4:4:4:1) para fornecer o composto do título como um sólido amarelo claro. Rendimento: 35 mg (6,9%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 9,78 (br s, 1 H), 7,66 (s, 2H), 6,78 (d, 1 H), 6,42
15 (d, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 3,97 (t, 3H), 3,92 (t, 2H), 2,33 (s, 6H), 1,45 (d, 3H), 1,41 (d, 3H). MS (ES^+) m/z : 427,13 ($\text{M}+1$).

Exemplo 17. Preparação de 2-[4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil]-6- morfolin-4-ilmetil-3H-quinazolin-4-ona



- 20 A uma solução de ácido 5-metil-2-nitrobenzoico (25,0 g, 138 mmol) in etanol (200 mL) foi adicionado lentamente ácido sulfúrico concentrado (30 mL). A solução resultante foi agitada até refluir por 48 horas. A mistura de reação foi então vertida em água e gelo (300 mL), extraída com
25 CH_2Cl_2 (3 x 100 mL), e concentrada em um evaporador giratório, para fornecer o éster etila de ácido 5-metil-2-nitrobenzoico. Rendimento: 28,9 g (100%).

Uma solução de éster etila de ácido 5-metil-2-nitrobenzoico (28,9 g, 138 mmol), N-bromosuccinimida (24,6 g, 138 mmol) e peróxido de benzóila (7,41 g, 30,6 mmol) em tetracloreto de carbono (400 mL) foi agitada a

80°C sob irradiação a partir de uma lâmpada de mercúrio de média pressão por 3 horas. A lâmpada foi removida e a reação foi resfriada para 40°C. A essa solução, foi adicionado morfolina lentamente (14,6 mL, 168 mmol) e trietilamina (43,0 mL, 306 mmol). A mistura resultante foi agitada a 40°C por 14 horas, diluída com bicarbonato de sódio saturado aquoso (300 mL), extraída com CH₂Cl₂ (3 x 100 mL), e concentrada em um evaporador giratório. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna (SiO₂, hexanos/éter etila = 1:2) para fornecer o éster etila de ácido 5-morfolin-4-ilmetil-2-nitrobenzoico como um óleo. Rendimento: 20 g (49%).

10 A uma solução de éster etila de ácido 5-morfolin-4-ilmetil-2-nitrobenzoico (20 g, 68 mmol) em ácido acético (100 mL) foi adicionado ferro em pó (13,0 g, 231 mmol). A suspensão resultante foi agitada a 60°C por 3 horas, resfriada até a temperatura ambiente, e diluída com água (200 mL) e CH₂Cl₂ (200 mL). O sólido foi filtrado e o filtrado foi extraído com CH₂Cl₂ (3 x 100 mL) e concentrado em um evaporador giratório para remover todo o solvente. O resíduo foi redissolvido em CH₂Cl₂ (400 mL), e lavado de novo com hidróxido de potássio aquoso 2N (2 x 200 mL). A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada para fornecer o éster etila de ácido 2-amino-5-morfolin-4-ilmetilbenzoico como um óleo. Rendimento: 17,7 g (100%).

25 Uma solução de éster etila de ácido 2-amino-5-morfolin-4-ilmetilbenzoico (3,82 g, 15,3 mmol) e hidróxido de lítio (0,733 g, 30,6 mmol) em THF (25 mL), metanol (15 mL) e água (10 mL) foi agitada até refluir por 2,5 horas. A mistura de reação foi então concentrada até secar em um evaporador giratório e adicionalmente seca sob vácuo por 24 horas para fornecer 2-amino-5-morfolin-4-ilmetilbenzoato de lítio. A conversão completa foi presumida e o sólido obtido foi usado na próxima etapa sem purificação adicional.

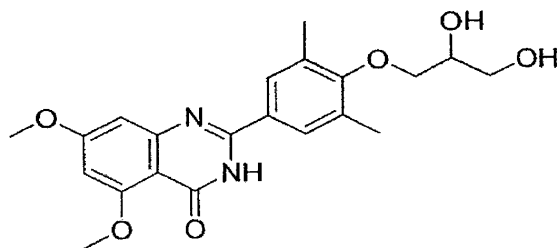
30 Uma solução de 2-amino-5-morfolin-4-ilmetilbenzoato de lítio (3,70 g, 15,3 mmol), hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (5,87 g, 30,6 mmol), HOBt (4,54 g, 33,6 mmol) e 4-metilmorfolino (5,0 mL, 46 mmol) em THF (200 mL) foi agitada em tempera-

tura ambiente por 40 minutos. Amônia aquosa 50% (v/v) (20 mL) foi então adicionada. A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente por 14 horas, diluída com água (200 mL), extraída com CH_2Cl_2 (3 x 100 mL), e concentrada em um evaporador giratório, para fornecer 2-amino-5-morfolin-4-ilmetilbenzamida como um sólido amarelo claro. Rendimento: 1,2 g (33%).

Uma solução de 2-amino-5-morfolin-4-ilmetilbenzamida (0,60 g, 2,6 mmol), 4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilbenzaldeído (0,58 g, 3,9 mmol), bisulfeto de sódio (1,14 g, 6,44 mmol) e ácido p-toluenosulfônico (0,88 g, 4,6 mmol) em dimetilacetamida (10 mL) foi agitada a 150°C por 12 horas. O solvente extra foi evaporado em um evaporador giratório e o resíduo foi diluído com uma solução de bicarbonato de sódio saturado aquoso (100 mL) e extraído com CH_2Cl_2 (3 x 100 mL). O resíduo obtido depois da concentração foi submetido a cromatografia de coluna (SiO_2 , hexanos/ acetato de etila/diclorometano/metanol = 4:4:8:1) para fornecer 2-[4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil]-6-morfolin-4-ilmetil-3H-quinazolin-4-ona como um sólido amarelo claro. Rendimento: 0,15 g (14%).

Uma solução de 2-[4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil]-6-morfolin-4-ilmetil-3H-quinazolin-4-ona (0,15 g, 0,37 mmol) em CH_2Cl_2 (10 mL) foi misturada com HCl 1N em éter etila (3 mL, 3 mmol) and foi agitada em temperatura ambiente por 10 minutos para formar uma suspensão. O sólido foi filtrado e lavado com CH_2Cl_2 para fornecer o composto do título como um sólido amarelo claro. Rendimento: 52 mg (29%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,49 (s, 1 H), 8,13 (d, 1H), 7,93 (d, 1 H), 7,77 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,98 (t, 2H), 3,91 (t, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,44 (s, 6H). MS (ES^+) m/z : 410,05 ($\text{M}+1$).

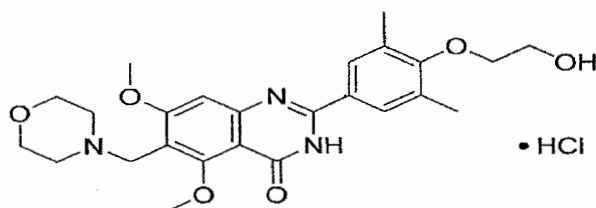
Exemplo 18. Preparação de 2-[4-(2,3-Di-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona



A uma solução de 4-hidroxi-3,5-dimetilbenzaldeído (1,50 g, 10,0 mmol) em DMF anidro (20 mL) foram adicionados carbonato de cézio (6,52 g, 20,0 mmol) e 4-clorometil-2,2-dimetil-[1,3]dioxolana (1,50 g, 10,0 mmol). A
 5 mistura de reação foi agitada a 80°C por 4 dias sob nitrogênio, depois resfriada para a temperatura ambiente. Água (100 mL) foi adicionada e a mistura extraída com acetato de etila (200 mL). A fase orgânica foi separada, lavada com solução aquosa de NaOH 1N (100 mL), água (2 x 100 mL), salmoura (100 mL), e seca sobre Na₂SO₄ anidro. O solvente foi removido sob pressão
 10 reduzida e o composto bruto foi purificado usando o sistema Simpliflash (acetato de etila 20% em hexanos como eluente) para fornecer 4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolano-4-ilmetoxi)-3,5- dimetil-benzaldeído como um óleo amarelo. Rendimento: 0,95 g (36%).

A uma solução de 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida (0,35 g, 1,8 mmol) em N,N-dimetilacetamida (10 mL) foram adicionados 4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolano-4-ilmetoxi)-3,5-dimetil-benzaldeído (0,520 g, 1,98 mmol), hidrogêniosulfeto de sódio (58,5% em peso) (0,350 g, 1,98 mmol) e ácido p-toluenosulfônico (0,17 g, 0,90 mmol). A mistura de reação foi agitada a
 15 120°C por 16 horas sob nitrogênio, depois resfriada para a temperatura ambiente. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, água (50 mL) foi adicionada, o sólido separado foi filtrado, lavado com água, depois diclorometano (10 mL) e seco sob vácuo para fornecer o composto do título como um sólido amarelo. Rendimento: 0,34 g (47%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,8 (s, 1H), 7,83 (s, 2H), 6,64 (s, 1 H), 6,44 (s, 1 H) 4,95 (d, 1H), 4,40 (t, 1
 20 H), 3,88 (s, 3H), 3,84-3,66 (m, 6H) 3,46 (t, 2H), 2,28 (s, 6H). MS (ES) *m/z*: 401,04 (M+1) (100%).

Exemplo 19. Preparação de hidrocloreto de 2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-

dimetilfenil]-5,7-dimetoxi-6-morfolin-4-ilmetil-3H-quinazolin-4-ona

Bromo (33,7 mL, 657 mmol) e 1,4-dioxana (56,0 mL, 657 mmol) foram misturados em temperatura ambiente para fornecer dibrometo de dioxana fresco, que foi diluído depois com éter etílico (900 mL). Uma solução de 2,6-dimetoxitolueno (50,0 g, 328 mmol) em éter (450 mL) foi adicionada ao dibrometo de dioxana em éter recém-preparado (900 mL) durante 30 minutos com agitação em temperatura ambiente. Depois da adição, a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1,5 horas adicionais e foi vertida para um béquero contendo água (500 mL) e fracionada. A camada aquosa foi descartada e a camada etérea foi lavada sequencialmente com água (2 x 500 mL), bicarbonato de sódio aquoso saturado (2 x 500 mL), seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada em um evaporador giratório, para fornecer 3-bromo-2,6-dimetoxitolueno como um óleo incolor. Rendimento: 76 g, (100%).

Um poço resfriado foi usado para coletar 300 mL de amônia a -78°C, que foi misturada depois com 0,5 g de potássio e 0,5 g de nitrato férrico. Depois que a cor azul inicial desapareceu, potássio (14,2 g, 364 mmol) foi adicionado a -78°C, em porções tal que a cor azul desaparecia antes de cada adição. Depois de completar a adição de potássio, a solução foi agitada a -78°C por 15 minutos. A essa solução foi adicionado lentamente 3-bromo-2,6-dimetoxitolueno (42,0 g, 182 mmol) em THF (100 mL). A mistura resultante foi agitada a -78°C por 3 horas e depois a 0°C por 1 hora. A reação foi paralisada pela adição de água (150 mL) e foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 200 mL) para fornecer um óleo marrom como o produto bruto. O produto foi posteriormente purificado por cromatografia de coluna (SiO₂, hexanos/acetato de etila= 1:1) para fornecer 3,5-dimetoxi-4-metilnilina. Rendimento: 22,1 g (73%).

Uma solução de 3,5-dimetoxi-4-metilanilina (22,1 g, 132 mmol) em 1,4-dioxana (380 mL) e água (380 mL) foi misturada com carbonato de potássio (45,6 g, 331 mmol) e (Boc)₂O (34,6 g, 159 mmol) e agitada em temperatura ambiente por 14 horas. A mistura de reação foi extraída com 5 CH₂Cl₂ (3 x 100 mL) e concentrada em um evaporador giratório. O resíduo sólido resultante foi purificado por cromatografia de coluna (SiO₂, hexanos/acetato de etila= 2:1) para fornecer um sólido. Um solvente misto de CH₂Cl₂-hexanos (20 mL / 300 mL) foi usado para fazer uma pasta e o sólido foi coletado por filtração e lavado com hexanos para fornecer o éster terc-butila de ácido (3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-carbâmico como um sólido seme-
lhante a uma agulha amarela clara. Rendimento: 28,6 g (81%).

Uma solução de (éster terc-butila de ácido (3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-carbâmico (28,6 g, 107 mmol) em tetracloreto de carbono (450 mL) foi misturada com NBS (19,05 g, 107,1 mmol) e AIBN (1,55 g, 9,37 15 mmol) e foi agitada a 80°C sob a irradiação de uma lâmpada de mercúrio de média pressão por 2 horas. A reação foi paralisada pela adição de água (150 mL) e extraída com CH₂Cl₂ (3 x 100 mL) e concentrada em um evaporador giratório para fornecer um resíduo sólido. A purificação posterior em coluna (SiO₂, hexanos/ acetato de etila = 2:1) forneceu o éster terc-butila de ácido
20 (2-bromo-3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-carbâmico. Rendimento: 34,9 g (94%).

Uma solução de éster terc-butila de ácido (2-bromo-3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-carbâmico (34,9 g, 101 mmol) em tetracloreto de carbono (450 mL) foi misturada com N-bromosuccinimida (21,5 g, 121 mmol) e AIBN (1,55 g, 9,37 mmol) e foi agitado a 80°C sob a irradiação de uma lâmpada de mer-
cúrio de média pressão por 4 horas. A reação foi paralisada pela adição de 25 água (150 mL) e extraída com CH₂Cl₂ (3 x 100 mL) e concentrada em um evaporador giratório para fornecer um resíduo sólido. A purificação posterior em coluna (SiO₂, hexanos/ acetato de etila = 2:1) forneceu o éster terc-butila de ácido (2-bromo-4-bromometil-3,5-dimetoxifenil)-carbâmico. Rendimento:
30 39,0 g (91 %).

Uma solução de éster terc-butila de ácido (2-bromo-4-bromometil-3,5-dimetoxifenil)-carbâmico (39,0 g, 91,8 mmol) em THF (600

mL) foi misturada com morfolino (45,0 mL, 515 mmol) e agitada em temperatura ambiente por 7 horas. A reação foi diluída com água (300 mL), extraída com CH₂Cl₂ (3 x 200 mL), e concentrada em um evaporador giratório. O resíduo foi purificado posteriormente em coluna (SiO₂, diclorometano/metanol = 20:1) para fornecer o éster *terc*-butila de ácido (2-bromo-3,5-dimetoxi-4-morfolin-4-ilmetilfenil)-carbâmico. Rendimento: 35 g (88%).

Uma solução de éster *terc*-butila de ácido (2-bromo-3,5-dimetoxi-4-morfolin-4-ilmetilfenil)-carbâmico (3,0 g, 6,9 mmol) em THF (150 mL) foi misturada com hidreto de sódio (0,333 g, 8,33 mmol) e agitada em temperatura ambiente por 1,5 horas. A mistura resultante foi resfriada até -78°C e misturada com nBuLi (3,33 mL, 8,33 mmol). A reação foi agitada por 1,5 horas a -78°C antes da adição de tBuLi (8,16 mL, 13,9 mmol). Depois da adição de tBuLi, a reação foi agitada a -78°C por 1 hora e o gás dióxido de carbono foi então borbulhado durante 8 horas, deixando a temperatura subir gradualmente até a temperatura ambiente. A reação foi paralisada pela adição de água (0,50 mL, 28 mmol) e concentrada em um evaporador giratório. O resíduo sólido foi transformado em uma pasta com uma quantidade mínima de metanol e o sólido foi filtrado. O filtrado foi concentrado em um evaporador giratório e sólido foi transformado em uma pasta novamente com metanol e filtrado. Depois de repetir três vezes, o filtrado foi concentrado para fornecer o ácido 6-*terc*-butoxicarbonilamino-2,4-dimetoxi-3-morfolin-4-ilmetilbenzoico impuro. Rendimento Bruto: 1,80 g (40%).

Uma solução de ácido 6-*terc*-butoxicarbonilamino-2,4-dimetoxi-3-morfolin-4-ilmetilbenzoico bruto (1,80 g, 4,54 mmol), hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1,31 g, 6,82 mmol), HOBt (1,23 g, 9,09 mmol), e trietilamina (3,3 mL, 24 mmol) em THF (50 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. Amônia aquosa 50% (v/v) (20 mL) foi adicionada. A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente por 14 horas, diluída com água (100 mL), extraída com CH₂Cl₂ (3 x 100 mL), e concentrada em um evaporador giratório. O resíduo foi purificado adicionalmente por cromatografia de coluna (SiO₂, diclorometano/ metanol/ acetato de etila= 2:1:4) para fornecer o éster *terc*-butila de ácido (2-carbamoil-3,5-

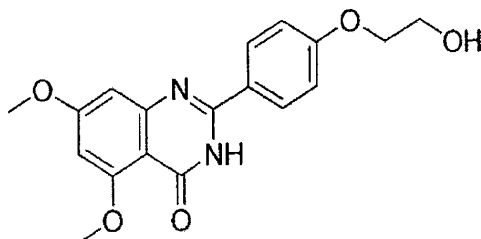
dimetoxi-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-carbâmico. Rendimento: 0,90 g (50%).

Uma solução de éster *terc*-butila de ácido (2-carbamoil-3,5-dimetoxi-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-carbâmico (0,90 g, 2,7 mmol) em ácido acético (20 mL) e HCl 12N aquoso (20 mL) foi agitada a 50°C por 1 hora e
5 depois concentrada até secar em um evaporador giratório. O resíduo foi misturado com bicarbonato de sódio aquoso saturado (40 mL), extraído com CH₂Cl₂ (3 x 100 mL), e concentrado em um evaporador giratório. O resíduo foi purificado adicionalmente em uma coluna (SiO₂, diclorometano/ metanol/ acetato de etila= 3:2:3), para fornecer 6-amino-2,4-dimetoxi-3-morfolin-4-
10 ilmetilbenzamida. Rendimento: 0,6 g (89%).

Uma solução de 6-amino-2,4-dimetoxi-3-morfolin-4-ilmetilbenzamida (0,50 g, 1,7 mmol), 4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilbenzaldeído (0,50 g, 2,5 mmol), bisulfeto de sódio (0,90 g, 5,1 mmol) e ácido p-toluenosulfônico (0,80 g, 4,2 mmol) em dimetilacetamida (15 mL)
15 foi agitada a 150°C por 14 horas. O solvente extra foi evaporado em um evaporador giratório e o resíduo foi diluído com uma solução de bicarbonato de sódio aquoso saturado (100 mL) e extraído com CH₂Cl₂ (3 x 100 mL). O resíduo obtido depois da concentração foi submetido a cromatografia de coluna (SiO₂, hexanos/acetato de etila/ diclorometano/metanol = 1:2:5:1) para
20 fornecer 2-[4-(2-hidroxi-etoxi)- 3,5-dimetilfenil]-5,7-dimetoxi-6-morfolin-4-ilmetil-3H-quinazolin-4-ona como um sólido amarelo claro. Rendimento: 0,12 g (15%).

Uma solução de 2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetilfenil]-5,7-dimetoxi-6-morfolin-4-ilmetil-3H-quinazolin-4-ona (0,12 g, 0,26 mmol) em CH₂Cl₂
25 (10 mL) foi misturada com HCl 1N em éter etílico (3 mL, 3 mmol) e foi agitada em temperatura ambiente por 10 minutos para formar uma suspensão. O sólido foi filtrado e lavado com CH₂Cl₂ para fornecer composto do título como um sólido amarelo claro. Rendimento: 32 mg (23%). ¹H RMN (400 MHz, CDCI₃): δ 7,62 (s, 2H), 7,08 (s, 1 H), 4,00 (m, 4H), 3,96 (s, 3H), 3,87 (s, 3H),
30 3,80 (br s, 2H), 3,70 (br s, 4H), 2,67 (br s, 4H), 2,40 (s, 6H). MS (ES⁺) *m/z*: 470,17 (M+1).

Exemplo 20. Preparação de 2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-5,7-dimetoxi-3H-

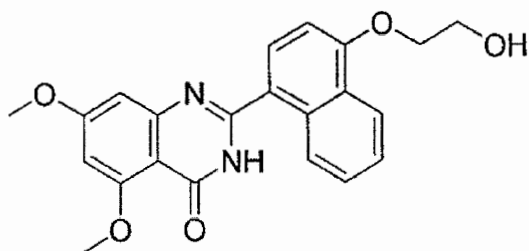
quinazolin-4-ona

A um frasco (250 mL) com um agitador magnético foram adicionados 4-hidroxibenzaldeído (10,0 g, 81,8 mmol), 2-cloroetanol (26,3 g, 327
5 mmol), carbonato de potássio (22,6 g, 163 mmol) e etanol (80 mL). A mistura de reação foi agitada a 70°C por 16 horas. Carbonato de potássio foi filtrado e o etanol foi removido. O resíduo foi diluído com acetato de etila (200 mL) e lavado com hidróxido de sódio 5% (100 mL), água (100 mL) e salmoura (100 mL). O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel, 230-400 mesh), usando hexano/acetato de etila (1:1) como eluente, para
10 fornecer 4-(2-hidroxi-etoxi)-benzaldeído. Rendimento: 10,0 g (73%).

A uma solução de 2-amino-4,6-dimetoxi-benzamida (0,400 g, 2,00 mmol) e 4-(2-hidroxi-etoxi)-benzaldeído (0,340 g, 2,00 mmol) em N,N-dimetilacetamida (8 mL) foram adicionados NaHSO₃ (0,390 g, 2,20 mmol) e p-TSA (38 mg, 0,20 mmol). A mistura de reação foi agitada a 115-120°C por
15 5 horas e resfriada até a temperatura ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (40 mL) e o sólido foi coletado, misturado com metanol (50 mL) e agitado por 30 min. O sólido foi filtrado e enxaguado com éter (30 mL) para fornecer o composto do título como um sólido branco. Rendimento: 0,42 g (61%). ¹H RMN (400 Hz, DMSO-d₆): δ 11,98 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,74 (t, 2H). MS (ES⁺)
20 m/z: 343,13 (M+1).

Exemplo 21. Preparação de 2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-naftalen-1-il]-5,7-dimetoxi-

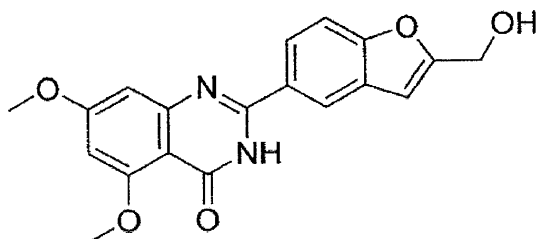
25 3H-quinazolin-4-ona



A uma mistura de 4-hidroxi-naftaleno-1-carbaldeído (1,0 g, 5,8 mmol) e carbonato de potássio (2,40 g, 17,4 mmol) em N, N-dimetilformamida (3 mL) sob nitrogênio foi adicionado 2-cloroetanol (0,80 mL, 12 mmol). A mistura de reação foi aquecida até refluir por 20 horas e o solvente foi então removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com acetato de etila, lavado com água, hidróxido de sódio 0,2 N aquoso, salmoura e seco sobre sulfato de sódio anidro. O óleo bruto (1,03 g) foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel 230-400 mesh; cloreto de metileno/EtOAc = 3/7), para dar 4-(2-hidroxi-etoxi)-naftaleno-1-carbaldeído como um óleo incolor. Rendimento: 0,6 g (48%).

A uma solução de 2-amino-4,6-dimetoxi-benzamida (0,45 g, 2,3 mmol) em N,N-dimetilformamida (25 mL) sob nitrogênio foi adicionado 4-(2-hidroxi-etoxi)-naftaleno-1-carbaldeído (0,50 g, 2,3 mmol) seguido por hidrogêniosulfeto de sódio (0,26 g, 2,5 mmol) e ácido p-toluenosulfônico (0,22 g, 1,1 mmol). A mistura resultante foi aquecida a 130°C por 15 horas e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com acetato de etila, lavado com água e seco sobre sulfato de sódio. O sólido bruto laranja (0,37 g) foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel, 230-400 mesh; cloreto de metileno/EtOAc 3/7, depois cloreto de metileno/MeOH 9/1 como eluente) e pela trituração com cloreto de metileno e éter para fornecer o composto do título como um sólido laranja claro. Rendimento: 0,16 g (36%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃ + CD₃OD): δ 8,34 (d, 1 H), 8,19 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,44-7,53 (m, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,75 (s, 1 H), 6,43 (s, 1 H), 4,22-4,24 (m, 2H), 4,01-4,03 (m, 2H), 9,90 (s, 3H), 3,85 (s, 3H). MS (ES⁺) m/z: 393,27 (M+1).

Exemplo 22. Preparação de 2-(2-hidroximetil-benzofuran-5-il)-5,7-dimetoxi-

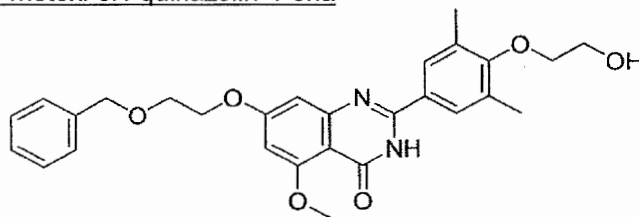
3H-quinazolin-4-ona

A uma solução de 4-hidroxi-benzaldeído (3,66 g, 30,0 mmol) em hidróxido de amônia aquoso 50% (v/v) (250 mL) foi rapidamente adicionada
 5 uma solução de iodeto de potássio (24,9 g, 150 mmol) e iodo (7,62 g, 30,0 mmol) em água (60 mL). A solução de cor escura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e a cor mudou para amarelo. A agitação foi continuada em temperatura ambiente por 16 horas. A cor mudou para cinza. Depois, a mistura de reação foi filtrada através de uma almofada de celite. O filtrado foi
 10 acidificado com HCl concentrado para pH de aproximadamente 1 e extraído com acetato de etila (1 x 300 mL). A fase orgânica foi lavada com água (150 mL) e salmoura (150 mL), seca sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada para dar 4-hidroxi-3-iodo-benzaldeído como um sólido quase branco (mistura 1:1 do material de partida e do produto). Rendimento: 5,34 g (bruto).

15 A uma solução desgaseificada de 4-hidroxi-3-iodo-benzaldeído (5,34 g, 15,0 mmol) em DMF anidro (100 mL) foram adicionados dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (0,53 g, 0,75 mmol), iodeto de cobre (I) (0,14 g, 0,75 mmol), 1,1,3,3-tetrametil guanidina (8,64 g, 75,0 mmol) e álcool de propargil (1,18 g, 21,0 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura
 20 ambiente por 24 horas sob nitrogênio e depois concentrada até secar sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com HCl aquoso 2N (150 mL) e extraído com acetato de etila (1 x 200 mL). A fase orgânica foi lavada com água (2 x 100 mL), salmoura (100 mL) e seca sobre Na₂SO₄ anidro. O solvente foi evaporado e o composto bruto foi purificado usando o sistema Simpli-
 25 flash (acetato de etila 30% em hexanos como eluente) para dar 2-hidroximetil-benzofuran-5-carbaldeído como um sólido amarelo pálido. Rendimento: 1,36 g (26% para duas etapas).

A uma solução de 2-hidroximetil-benzofuran-5-carbaldeído (0,450 g, 2,55 mmol) e 2-amino-4,6-dimetoxi-benzamida (0,500 g, 2,55 mmol) em *N,N*-dimetilacetamida (5 mL) foram adicionados sulfeto de hidrogênio e sódio (58,5% em peso; 0,510 g, 2,80 mmol) e ácido p-toluenosulfônico (50 mg, 0,25 mmol). A mistura de reação foi agitada a 120°C por 6 horas sob nitrogênio e resfriada até a temperatura ambiente. O sólido separado foi filtrado, lavado com éter (30 mL), água (30 mL) e acetato de etila (20 mL) e depois seco sob vácuo para dar o composto do título como um sólido amarelo. Rendimento: 0,572 g (64%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,07 (br s, 1 H), 8,44 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,10 (dd, *J* = 8,8e 1,6 Hz, 1 H), 7,67 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 6,76 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 6,54 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 4,61 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,86 (s, 3H). MS (ES⁺) *m/z*: 353,20 (M+1).

Exemplo 23. Preparação de 7-(2-benziloxi-etoxi)-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5-metoxi-3*H*-quinazolin-4-ona



A uma solução de 4-hidroxi-3,5-dimetil-benzaldeído (1,00 g, 6,70 mmol) em DMF (20 mL) foi adicionado carbonato de cério (8,70 g, 26,6 mmol) seguido por (2-bromo-etoxi)-*tert*-butil-dimetil-silano (2,9 mL, 13 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. Água foi adicionada e o produto foi extraído com acetato de etila. O solvente foi evaporado sob vácuo para obter 4-[2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-3,5-dimetil-benzaldeído como um óleo incolor. Ele estava contaminado com (2-bromo-etoxi)-*tert*-butil-dimetil-silano, mas foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. Rendimento: 2,5 g (71%).

A uma solução sob agitação de 2-amino-4,6-difluor-benzamida (0,50 g, 2,9 mmol) e 4-[2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-3,5-dimetil-benzaldeído (1,3 g, 2,9 mmol) em *N,N*-dimetilacetamida (10 mL) foram adi-

cionados sulfeto de hidrogênio e sódio (0,60 g, 3,5 mmol) e ácido p-toluenosulfônico (0,1 g, 0,6 mmol) e a mistura de reação foi agitada a 120°C por 16 horas. O solvente foi evaporado sob vácuo, foi adicionada água e o sólido precipitado foi filtrado para fornecer 2-{4-[2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-3,5-dimetil-fenil}-5,7-difluor-3H-quinazolin-4-ona como um
5 sólido amarelo, que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. Rendimento: 0,490 g (36%).

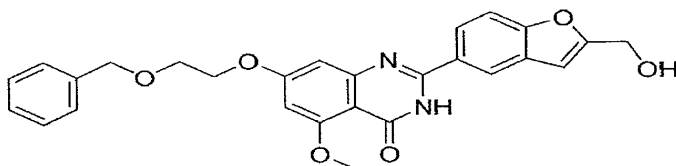
A uma suspensão de 2-{4-[2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-3,5-dimetil-fenil}-5,7-difluor-3H-quinazolin-4-ona (0,490 g, 1,06 mmol) em
10 DMF (3 mL) foi adicionado metóxido de sódio em metanol (2,3 mL, 11 mmol) e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. Água foi adicionada, a mistura foi acidificada com ácido acético para pH de aproximadamente 4-5 e o precipitado sólido foi filtrado para obter 7-fluor-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5-metoxi-3H-quinazolin-4-ona como um
15 sólido branco. Rendimento: 0,21 g (55%).

A uma solução de 7-fluor-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5-metoxi-3H-quinazolin-4-ona (0,21 g, 0,59 mmol) em THF (12 mL) foi adicionado imidazol (80 mg, 1,2 mmol), seguido por cloreto de *terc*-butildifenilsilila (0,20 mL, 0,65 mmol). A mistura de reação foi agitada em
20 temperatura ambiente por 16 horas. Foi adicionada uma solução aquosa saturada de NH₄Cl e o produto foi extraído com acetato de etila. O solvente foi evaporado in vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (gel de sílica; 230-400 mesh; eluindo com acetato de etila 5-10%/ CH₂Cl₂) para fornecer 2-{4-[2-(*terc*-butil-difenil-silaniloxi)-etoxi]-3,5-dimetil-fenil}-7-
25 fluor-5-metoxi-3H-quinazolin-4-ona. Rendimento: 0,36 g (quantitativo).

A uma solução de 2-benziloxi-etanol (3 mL) em dimetil sulfoxido (3 mL) foi adicionado hidreto de sódio (0,24 g, 6,0 mmol) em porções e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 45 minutos. A
essa mistura foi adicionada 2-{4-[2-(*terc*-butil-difenil-silaniloxi)-etoxi]-3,5-
30 dimetil-fenil}-7-fluor-5-metoxi-3H-quinazolin-4-ona (0,36 g, 0,60 mmol) e a mistura de reação foi aquecida a 70°C por 16 horas. Água foi adicionada e a mistura foi acidificada com ácido acético para pH de aproximadamente 4-5 e

o precipitado sólido foi filtrado para obter o produto bruto, que foi purificado por HPLC preparatória para fornecer o composto do título como um sólido branco. Rendimento: 0,12 g (42%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,83 (s, 1 H), 7,89 (s, 2H), 7,37 (m, 5H), 6,75 (s, 1 H), 6,53 (s, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,84-3,73 (m, 9H), 2,31 (s, 6H). MS (ES $^+$) m/z : 491,55 (M+1).

Exemplo 24. Preparação de 7-(2-benziloxi-etoxi)-2-(2-hidroximetil-benzofuran-5-il)-5-metoxi-3H-quinazolin-4-ona



A uma solução sob agitação de 2-hidroximetil-benzofuran-5-carbaldeído (2,00 g, 11,4 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (25 mL) foram adicionados N,N -diisopropiletilamina (5,17 g, 40,0 mmol) e éter metil clorometílico (2,76 g, 34,3 mmol) em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas sob nitrogênio. Tampão fosfato (pH 7, 100 mL) foi adicionado e a mistura foi extraída com diclorometano (100 mL). A fase orgânica foi separada, lavada com salmoura e seca sobre Na_2SO_4 anidro. A remoção do solvente forneceu 2-metoximetoximetil-benzofuran-5-carbaldeído como um sólido laranja. Rendimento 2,41 g (96%).

A uma solução de 2-metoximetoximetil-benzofuran-5-carbaldeído (2,31 g, 10,5 mmol) e 2-amino-4,6-difluor-benzamida (1,20 g, 7,00 mmol) em N,N -dimetilacetamida (15 mL) foram adicionados sulfeto de hidrogênio e sódio (58,5% em peso; 1,54 g, 8,40 mmol) e mono-hidrato de ácido p-toluenosulfônico (0,26 g, 1,40 mmol). A mistura de reação foi agitada a 120°C por 4 horas sob nitrogênio, depois resfriada para a temperatura ambiente. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e água (100 mL) foi adicionada. O sólido separado foi filtrado, lavado com água (50 mL) e seco sob vácuo, para fornecer 5,7-difluor-2-(2-metoximetoximetil-benzofuran-5-il)-3H-quinazolin-4-ona como um sólido branco. Rendimento 0,96 g (37%).

A uma suspensão de 5,7-difluor-2-(2-metoximetoximetil-

benzofuran-5-il)-3H-quinazolin-4-ona (0,95 g, 2,56 mmol) em DMF anidro (5 mL) foi adicionada uma solução de metóxido de sódio (25% em peso) em metanol a 0°C sob nitrogênio. Depois, a mistura de reação foi agitada a 0°C por 6 horas. Água (20 mL) foi adicionada, a mistura foi acidificada para pH de aproximadamente 6 com ácido acético glacial. O sólido separado foi filtrado, lavado com água (20 mL) e seco sob vácuo para fornecer 7-fluor-5-metoxi-2-(2-metoximetoximetil-benzofuran-5-il)-3H-quinazolin-4-ona como um sólido branco. Rendimento 0,94 g (95%).

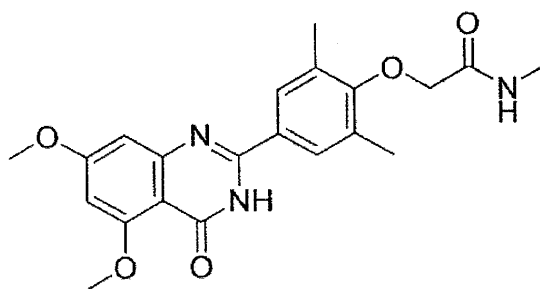
Hidreto de sódio (60% em suspensão em óleo mineral; 0,48 g, 12,0 mmol) foi empregado em DMF anidro (5 mL). 2-Benziloxietanol (3,65 g, 24,0 mmol) foi adicionado por gotejamento em temperatura ambiente sob nitrogênio. Depois da adição, a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. Depois, 7-fluor-5-metoxi-2-(2-metoximetoximetil-benzofuran-5-il)-3H-quinazolin-4-ona (0,46 g, 1,2 mmol) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada a 80°C por 16 horas. A mistura de reação foi então resfriada em temperatura ambiente. Água (50 mL) foi adicionada, a mistura foi acidificada para pH de aproximadamente 6 com ácido acético glacial, extraída com CH₂Cl₂ (2 x 100 mL). A fase orgânica foi lavada com salmoura (100 mL) e depois seca sobre Na₂SO₄ anidro. A remoção do solvente, seguida pela purificação pelo sistema Simpliflash (metanol 0-2% em CH₂Cl₂ como eluente) forneceu 7-(2-benziloxi-etoxi)-5-metoxi-2-(2-metoximetoximetil-benzofuran-5-il)-3H-quinazolin-4-ona como um sólido branco. Rendimento 0,28 g (45%).

A uma solução de 7-(2-benziloxi-etoxi)-5-metoxi-2-(2-metoximetoximetil-benzo-furan-5-il)-3H-quinazolin-4-ona (0,27 g, 0,53 mmol) em ácido acético aquoso 50% (15 mL), H₂SO₄ concentrado (0,3 mL) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 75°C por 2 horas, depois resfriada até a temperatura ambiente. Água (50 mL) foi adicionada e a mistura foi neutralizada até pH de aproximadamente 7 com solução de NaOH aquosa 4N. O sólido separado foi filtrado, lavado com água (20 mL) e seca sob vácuo. O composto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel 230-400 mesh; metanol/ acetato de etila/CH₂Cl₂ 2:20:78 como eluente) para fornecer

o composto do título como um sólido branco. Rendimento 0,13 g (52%).

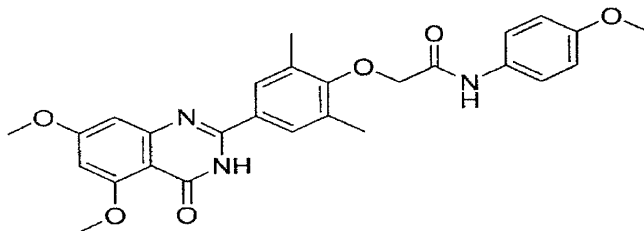
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,03 (bs, 1 H), 8,43 (s, 1H), 8,09 (dd, J = 8,58 e 1,95 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 8,58 Hz, 1 H), 7,37-7,29 (m, 5H), 6,88 (s, 1 H), 6,77 (d, J = 1,95 Hz, 1 H), 6,55 (d, J = 1,56 Hz, 1 H), 5,51 (s, 1 H), 4,60 (t, J = 4,68 Hz, 4H), 4,31 (s, 2H), 3,90-3,83 (m, 5H). MS (ES $^+$) m/z 473,48 (100%).

Exemplo 25. Preparação de 2-[4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-N-metil-acetamida



A uma solução de ácido [4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-acético (0,20 g, 0,52 mmol) em DMF anidro (8 mL) foram adicionados EDCl (0,12 g, 0,62 mmol) e HOBt (0,084 g, 0,62 mmol). Depois, uma solução de N-metilamina (solução 2,0 M em THF 11,3 mL, 2,60 mmol) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente por 16 horas sob nitrogênio. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, água (20 mL) foi adicionada e o sólido separado foi purificado, lavado com água (30 mL), éter (20 mL) e seco sob vácuo para fornecer o composto do título como um sólido branco. Rendimento: 0,13 g (63%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,86 (br s, 1 H), 8,19 (br s, 1 H), 7,91 (s, 2H), 6,74 (d, J = 1,95 Hz, 1 H), 6,52 (d, J = 1,95 Hz, 1 H), 4,26 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,72 (d, J = 4,30 Hz, 3H), 2,30 (s, 6H). MS (ES) m/z : 398,53 (M+1) (100%).

Exemplo 26. Preparação de 2-[4-(5,7-Dimetoxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-N-(4-metoxi-fenil)-acetamida



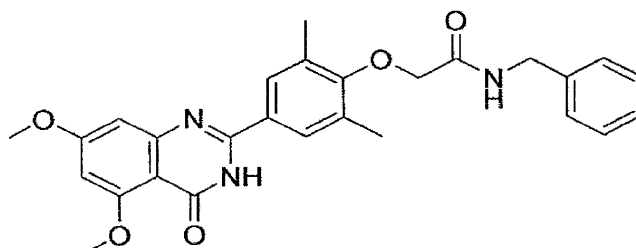
A uma solução de 4-hidroxi-3,5-dimetil-benzaldeído (9,00 g, 60,0 mmol) em etanol (300 mL) foram adicionados carbonato de potássio (24,9 g, 180 mmol) e bromoacetato de metila (11,4 mL, 120 mmol). A mistura de reação foi agitada a 95°C sob nitrogênio por 16 horas. A mistura foi concentrada até secar sob pressão reduzida. Água (150 mL) e uma solução de NaOH 1N (90 mL) foram adicionados ao resíduo. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos, depois lavada com éter. HCl concentrado foi adicionado lentamente a solução aquosa até que uma grande quantidade de precipitado branco se formou. O sólido foi filtrado, lavado com água e seco com ar, para dar ácido (4-formil-2,6-dimetil-fenoxi)-acético como um sólido branco. Rendimento: 11,1 g (89%).

A uma solução de ácido (4-formil-2,6-dimetil-fenoxi)-acético (3,12 g, 15,0 mmol) e 2-amino-4,6-dimetoxi-benzamida (2,94 g, 15,0 mmol) em *N,N*-dimetilacetamida (50 mL) foram adicionados hidrogênio sulfeto de sódio (58,5 % em peso, 3,02 g, 16,5 mmol) e mono-hidrato de ácido p-toluenosulfônico (0,285 g, 1,50 mmol). A mistura de reação foi agitada a 120°C por 17 horas sob nitrogênio e resfriada até a temperatura ambiente. O precipitado foi filtrado, lavado com água, depois com metanol e seco com ar para fornecer 1,29 g de ácido [4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-acético. O filtrado foi concentrado até secar e foi adicionada. A suspensão foi agitada por 30 minutos e filtrada. O sólido foi lavado com água, depois com metanol. Depois de secar com ar, 3,78 g mais ácido [4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-acético foi obtido. Rendimento: 5,07 g (88%).

A uma mistura de ácido [4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-acético (0,400 g, 1,04 mmol), hidrocloreto de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI; 0,240 g, 1,24 mmol),

hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt; 0,17 g, 1,24 mmol) em DMF (10 mL) foi adicionado 4-metilmorfolino (0,20 mL, 1,8 mmol). Depois de 10 minutos, p-anisidina (0,26 g, 2,08 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura ambiente sob nitrogênio por 2,5 dias. O solvente foi removido sob pressão reduzida. Água foi adicionada, agitada por 30 minutos. O sólido foi filtrado, lavado com água e seca no ar. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel, 230-400 mesh; MeOH 5% em CH₂Cl₂ como eluente). As frações do produto foram combinadas, concentradas até secar. O sólido foi dissolvido em uma pequena quantidade de diclorometano, precipitado pela adição de éter. O precipitado foi filtrado, lavado com éter, seco sob vácuo para fornecer o composto do título como um sólido branco. Rendimento: 0,26 g (51%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10,30 (br s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 7,83 (s, 2H), 7,58 (dd, J = 6,8e 2,0 Hz, 2H), 6,93 (dd, J = 6,8e 2,0 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,48 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 4,44 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,42 (s, 3H). MS (ES⁺) m/z: 490,55 (M+1).

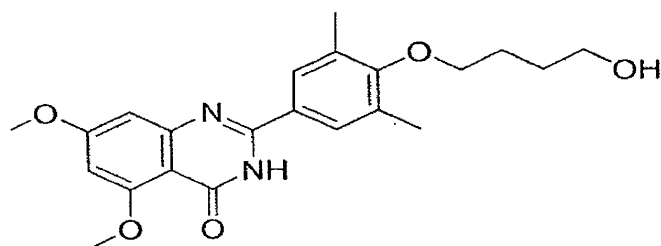
Exemplo 27. Preparação de N-benzil-2-[4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi]acetamida



A uma mistura de ácido [4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi]acético (0,25 g, 0,65 mmol), hidrocloreto de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI; 0,137 g, 0,715 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt; 0,110 g, 0,715 mmol) em DMF (3 mL) foi adicionado 4-metilmorfolino (0,08 mL, 0,715 mmol) em temperatura ambiente. Depois de 10 minutos, benzilamina (0,142 mL, 1,30 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura ambiente sob nitrogênio por 15 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O

composto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel 230-400 mesh; metanol 3% em diclorometano como eluente), seguido pela trituração com uma mistura de éter-hexano para fornecer o composto do título como um sólido branco. Rendimento: 60 mg (39%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,86 (s, 1 H), 8,79 (t, $J = 6,2$ Hz, 1 H), 7,89 (s, 2H), 7,34 - 7,21 (m, 5H), 6,72 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 6,50 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 4,38 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,30 (s, 6H). MS (ES+) m/z : 474,49 (M+1).

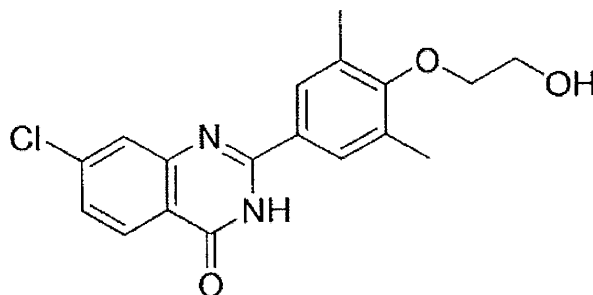
Exemplo 28. Preparação de 2-[4-(4-hidroxi-butoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona



A uma solução de 4-hidroxi-3,5-dimetilbenzaldeído (5,00 g, 33,3 mmol) em DMF (30 mL) foram adicionados 4-bromo butan-1-ol (6,11 g, 39,9 mmol) e CS_2CO_3 (16,24 g, 50,0 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 48 horas. Água foi adicionada e o produto extraído com acetato de etila (2 x 200 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com água (100 mL), salmoura (100 mL) e seca sobre Na_2SO_4 anidro. O solvente foi removido e o composto bruto foi purificado pelo sistema Simpliflash (acetato de etila 40% em hexano como eluente) para fornecer 4-(4-hidroxibutoxi)-3,5-dimetil benzaldeído como um líquido incolor. Rendimento: 0,66 g (7%). [0262] Para uma solução de 2-amino-4,6-dimetoxi-benzamida (0,50 g, 2,53 mmol) e 4-(4-hidroxibutoxi)-3,5-dimetil benzaldeído (0,66 g, 2,53 mmol) em *N,N*-dimetil acetamida (10 mL), NaHSO_3 (0,50 g, 2,79 mmol) e *p*-TSA (96 mg, 0,50 mmol) foram adicionados e a mistura de reação foi aquecida a 115°C por 16 horas, depois resfriada até a temperatura ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida. Água (100 mL) foi adicionada e a mistura foi agitada por 1 hora. O sólido separado foi filtrado e seco. O sólido foi lava-

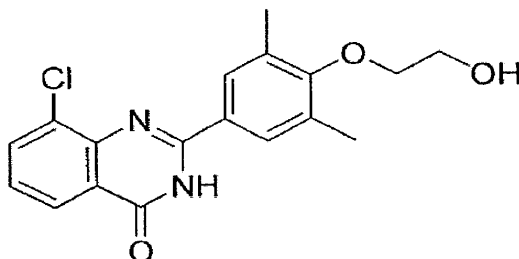
do novamente com éter de dietila para dar o composto do título como um sólido branco. Rendimento: 1,69 g (82%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 9,10 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 6,83 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 6,46 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,85 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,78 (m, 2H), 2,36 (s, 6H), 1,94 (m, 2H), 1,85 (m, 2H). MS (ES) m/z : 399,12 ($M+1$) (100%).

Exemplo 29. Preparação de 7-cloro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona



Seguindo o procedimento descrito no exemplo 33, o composto do título foi feito partindo do ácido 2-amino-4-clorobenzoico isolado como um sólido branco. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,46 (s, 1 H), 8,12 (d, $J = 8,49$ Hz, 1 H), 7,90 (s, 2H), 7,77 (d, $J = 2,00$ Hz, 1 H), 7,52 (dd, $J = 8,49$, 2,00 Hz, 1H), 4,90 (t, $J = 5,51$ Hz, 1 H), 3,86 (t, $J = 4,88$ Hz, 2H), 3,76-3,69 (m, 2H), 2,32 (s, 6H). MS (APCI) m/z 345 [$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3 + \text{H}$] $^+$.

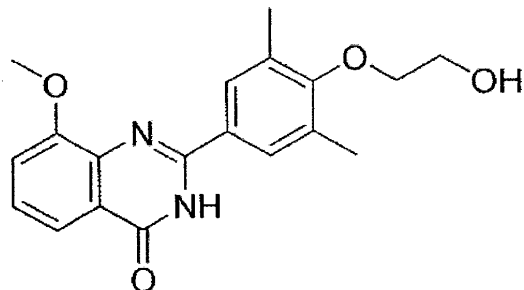
Exemplo 30. Preparação de 8-cloro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona



Seguindo o procedimento descrito no exemplo 33, o composto do título foi feito partindo do ácido 2-amino-4-clorobenzoico isolado como um sólido branco. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,55 (s, 1H), 8,09 (dd, $J = 7,88$, 1,37 Hz, 1 H), 8,00-7,93 (m, 3H), 7,46 (t, $J = 7,88$ Hz, 1 H), 4,91 (t, $J =$

5,54 Hz, 1 H), 3,86 (t, J = 4,90 Hz, 2H), 3,77-3,69 (m, 2H), 2,33 (s, 6H). MS (APCI) m/z 345 $[C_{18}H_{17}ClN_2O_3+H]^+$.

Exemplo 31. Preparação de 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-8-metoxiquinazolin-4(3H)-ona

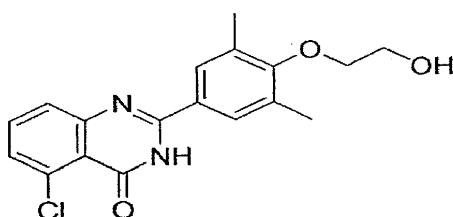


5

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 33, o composto do título foi feito partindo do ácido 2-amino-3-metoxibenzoico isolado como um sólido branco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12,34 (s, 1H), 7,87 (s, 2H), 7,69 (dd, J = 7,63, 1,59 Hz, 1 H), 7,45-7,34 (m, 2H), 4,90 (t, J = 5,53 Hz, 1 H), 3,94 (s, 3H), 3,85 (t, J = 4,92 Hz, 2H), 3,77-3,69 (m, 2H), 2,33 (s, 6H). MS (APCI) m/z .

10

Exemplo 32. Preparação de 5-cloro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona



15

Uma mistura de ácido 2-amino-6-clorobenzoico (5,00 g, 29,1 mmol) em acetonitrila (50,0 mL) foi agitada em temperatura ambiente sob nitrogênio. Piridina (4,72 mL, 58,3 mmol) foi adicionada, seguida pela adição por gotejamento de trifosgênio (2,85 g, 9,60 mmol) em CH_2Cl_2 (20,0 mL). Depois da adição, a mistura foi aquecida a 55°C por 2 horas, depois resfriada para 25°C e agitada por uma noite. Água (100 mL) foi adicionada para finalizar, a mistura foi filtrada e lavada com CH_2Cl_2 gelado, para fornecer 5-cloro-1H-benzo[d][1,3]oxazino-2,4-diona (3,54 g, 62%) como um sólido.

20

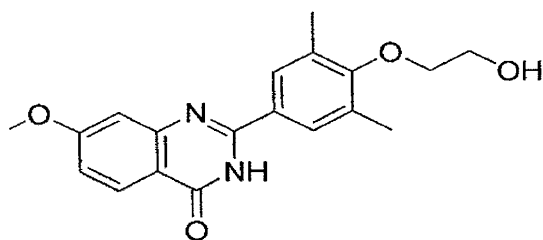
do branco.

Uma mistura de 5-cloro-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazino-2,4-diona (3,50 g, 17,7 mmol) e NH₃ 2M em EtOH (11,5 mL, 23,0 mmol) e EtOH (10,0 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida, o resíduo foi triturado com água (50 mL) e o sólido foi filtrado para fornecer 2-amino-6-clorobenzamida (1,60 g, 49%) como um sólido castanho.

Uma mistura de 2-amino-6-clorobenzamida (0,490 g, 3,00 mmol), 4-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etoxi)-3,5-dimetilbenzaldeído (0,925 g, 3,00 mmol), NaHSO₃ (94%, 0,468 g, 4,50 mmol) e *p*-TsOH.H₂O (0,171 g, 0,900 mmol) em DMA (10,0 mL) foi aquecida a 140°C por 16 horas. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com EtOAc (50 mL), lavado com água (50 mL), depois com salmoura (50 mL), seco sobre Na₂SO₄ anidro, filtrado e o solvente foi removido sob pressão reduzida, para fornecer 2-(4-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etoxi)-3,5-dimetilfenil)-5-cloroquinazolin-4(3*H*)-ona como um sólido quase branco. O material bruto foi usado diretamente na próxima etapa sem caracterização.

De acordo com o método descrito para a desililação usando TBAF n Exemplo 33 abaixo, o composto do título foi feito a partir de 2-(4-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etoxi)-3,5-dimetilfenil)-5-cloroquinazolin-4(3*H*)-ona com 21% de rendimento e foi isolado como um sólido branco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,32 (s, 1 H), 7,90 (s, 2H), 7,82-7,55 (m, 2H), 7,48 (dd, *J* = 7,54, 1,35 Hz, 1 H), 4,90 (t, *J* = 5,51 Hz, 1 H), 3,86 (t, *J* = 4,90 Hz, 2H), 3,77-3,68 (m, 2H), 2,32 (s, 6H). MS (APCI) *m/z* 345 [C₁₈H₁₇ClN₂O₃+H]⁺.

Exemplo 33. Preparação de 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-7-metoxiquinazolin-4(3*H*)-ona



Uma mistura de ácido 2-nitro-4-metoxibenzoico (1,00 g, 5,10 mmol) em metanol (10,0 mL) foi agitada em temperatura ambiente sob nitrogênio. Paládio sobre carbono (10% em peso, 50% líquido, 0,559 g, 0,255 mmol) foi adicionado. O frasco de fundo redondo foi revestido com uma nova divisória e desgaseificado sob vácuo. O frasco foi carregado com hidrogênio e desgaseificado de novo. Isso foi repetido duas vezes e um balão cheio de hidrogênio foi acoplado ao frasco. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas. Nitrogênio foi borbulhado através da mistura para deslocar qualquer excesso de hidrogênio. A mistura foi filtrada através de celite 521 e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer ácido 2-amino-4-metoxibenzoico (0,890 g, >99%) como um sólido quase branco. O material bruto foi usado diretamente na próxima etapa sem caracterização.

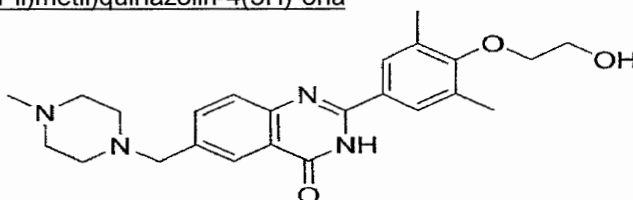
Uma mistura de ácido 2-amino-4-metoxibenzoico (0,490 g, 3,00 mmol), EDCI (1,12 g, 5,83 mmol), HOBt (0,788 g, 5,83 mmol), *N*-metilmorfolino (0,590 g, 5,83 mmol) e NH_4OH 14,8 N (0,781 mL, 10,6 mmol) em THF foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida, depois o resíduo foi diluído com EtOAc (100 mL), lavado com água (2 x 100 mL), depois salmoura (100 mL), seco sobre Na_2SO_4 anidro, filtrado e o solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer 2-amino-4-metoxibenzamida como um sólido castanho.

Uma mistura de 2-amino-4-metoxibenzamida (0,490 g, 3,00 mmol), 4-(2-(*tert*-butildimetilsililo)etoxi)-3,5-dimetilbenzaldeído (0,925 g, 3,00 mmol), NaHSO_3 (94%, 0,468 g, 4,50 mmol) e $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0,171 g, 0,900 mmol) em benzeno (10,0 mL) foi aquecida a 80°C por 36 horas. A mistura foi resfriada até temperatura ambiente e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com EtOAc (50 mL), lavado com á-

gua (50 mL) depois com salmoura (50 mL), seco sobre Na_2SO_4 anidro, filtrado e o solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer 2-(4-(2-(terc-butildimetilsililoxi)etoxi)-3,5-dimetilfenil)-7-metoxiquinazolin-4(3H)-ona como um sólido rosa. O material bruto foi usado diretamente na próxima etapa sem caracterização.

Uma mistura de 2-(4-(2-(terc-butildimetilsililoxi)etoxi)-3,5-dimetilfenil)-7-metoxiquinazolin-4(3H)-ona (1,09 g, 2,30 mmol) em TBAF 1M (11,6 mL, 11,6 mmol) foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. A mistura foi diluída com água (100 mL) e extraído com EtOAc (2 x 100 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com NH_4Cl saturado aquoso (2 x 75 mL), depois com salmoura (100 mL), secas sobre Na_2SO_4 anidro, filtradas e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado sobre sílica-gel (12 g, EtOAc/hexanos), triturado em éter e o produto foi liofilizado a partir de MeCN/ H_2O para fornecer o composto do título (0,0960 g, 12%) como um sólido branco ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,18 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,79$ Hz, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,16 (d, $J = 2,46$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J = 8,79, 2,46$ Hz, 1H), 4,90 (t, $J = 5,53$ Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,89-3,82 (m, 2H), 3,77-3,67 (m, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,22 (d, $J = 6,92$ Hz, 1H). MS (APCI) m/z 341 $[\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4 + \text{H}]^+$.

Exemplo 34. Preparação de 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)((4-metilpiperazin-1-il)metil)quinazolin-4(3H)-ona



A uma solução de 4-(2-(terc-butildimetilsililoxi)etoxi)-3,5-dimetilbenzaldeído (7,5 g, 24,4 mmol) em DMA (50 mL) foi adicionada 2-amino-5-bromobenzamida (5,2 g, 24,4 mmol), NaHSO_3 (3,9 g, 36,5 mmol) e p-TsOH (0,46 g, 2,4 mmol) e a reação foi aquecida a 160°C . Depois de 1 hora, a mistura resultante foi resfriada até temperatura ambiente, diluída com água e filtrada para fornecer 6-bromo-2-(4-(2-(terc-butildimetilsililoxi)etoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona (6,7 g, 55%) como um sólido branco.

(6,7 g, 55%).

Uma mistura de 6-bromo-2-(4-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3*H*)-ona (5,0 g, 9,9 mmol), viniltributilestanho (4,3 mL, 14,9 mmol) e $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,70 g, 1,0 mmol) em CH_3CN (150 mL) foi agitada até refluir por uma noite. Depois, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,10 g, 0,14 mmol) e viniltributilestanho (2,0 mL, 6,8 mmol) foram adicionados a mais e a reação continuou a refluir por uma noite. A mistura resultante foi resfriada até a temperatura ambiente, filtrada através de celite e o filtrado concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (sílica, eluindo com $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98:2) para fornecer 2-(4-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etoxi)-3,5-dimetilfenil)-6-vinilquinazolin-4(3*H*)ona (2,0 g, 45%).

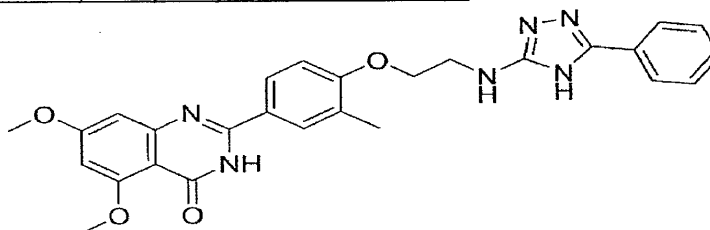
A uma solução de 2-(4-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etoxi)-3,5-dimetilfenil)-6-vinilquinazolin-4(3*H*)ona (0,63 g, 1,4 mmol) em THF (50 mL) e H_2O (5 mL) foi adicionado NaIO_4 (0,90 g, 4,2 mmol) e OsO_4 (0,11 mL, 0,014 mmol) e a reação foi agitada por uma noite em temperatura ambiente. Depois, a mistura foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida (sílica-gel, eluindo com $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98:2 a 95:5) para fornecer 2-(4-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etoxi)-3,5-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolino-6-carbaldeído (0,52 g, 82%).

Uma solução de 2-(4-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etoxi)-3,5-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolino-6-carbaldeído (0,11 g, 0,24 mmol) em $\text{DCE}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1, 15 mL) foi tratada com 1-metilpiperazina (0,05 mL, 0,48 mmol) e $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,103 g, 0,48 mmol) e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por uma noite. Depois, a mistura foi concentrada sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida (sílica-gel, eluindo com 60% de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ concentrado 92:7:1 em CH_2Cl_2) para fornecer 2-(4-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etoxi)-3,5-dimetilfenil)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona (0,14 g, 98%).

Uma solução de 2-(4-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etoxi)-3,5-dimetilfenil)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona (0,087 g, 0,16 mmol) em uma solução de TBAF/THF 1M (1,3 mL, 1,3 mmol) foi agitada por 2 horas em temperatura ambiente. Depois, a mistura resultante foi

concentrada a vácuo e purificada por cromatografia rápida (sílica-gel, eluindo com 70% de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ concentrado 92:7:1 em CH_2Cl_2) para fornecer o composto do título (0,070 g, 100%): ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,31 (s, 1H), 8,02 (s, 1 H), 7,89 (s, 2H), 7,56-7,79 (m, 2H), 4,92 (t, $J = 5,3$ Hz, 1 H), 3,77-3,93 (m, 2H), 3,64- 3,75 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,21-2,45 (m, 14H), 2,15 (s, 3H). APCI MS m/z 423.

Exemplo 35. Preparação de 5,7-Dimetoxi-2-{3-metil-4-[2-(5-fenil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-etoxi]-fenil}-3H-quinazolin-4-ona

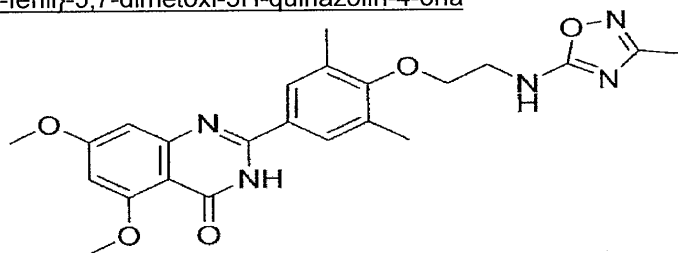


10 A uma solução de 2-[4-(2-amino-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona (0,37 g, 1,00 mmol) em dicloroetano anidro (20 mL) foi adicionado isotiocianato de benzoila (0,18 g 1,10 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. O solvente foi removido e éter (30 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada por 30 minutos e o sólido foi filtrado e seco para dar 1-benzoil-3-{2-[4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-2-metil-fenoxi]-etil}-tiouréia como um sólido branco. 15 Rendimento: 0,53 g (99%).

A uma solução de 1-benzoil-3-{2-[4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolin-2-il)-2-metil-fenoxi]-etil}-tiouréia (0,42 g, 0,785 mmol) em 20 clorofórmio (20 mL) foi adicionado hidrato de hidrazina (1,30 mL, 26,5 mmol). A mistura de reação foi agitada até refluir por 16 horas. Depois, o solvente foi removido, o resíduo foi purificado por HPLC preparatória para fornecer o composto do título como um sólido branco. Rendimento: 35 mg (29%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 12,26 (s, 1 H), 11,82 (s, 1 H), 7,91 (m, 2H), 7,89 (s, 2H), 7,40 (m, 3H), 6,84 (s, 1 H), 6,73 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 6,51 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 3,98 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,62 (m, 2H), 2,29 (s, 6H). MS (ES+) m/z 513,53 (M+1).

Exemplo 36. Preparação de 2-{3,5-Dimetil-4-[2-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-

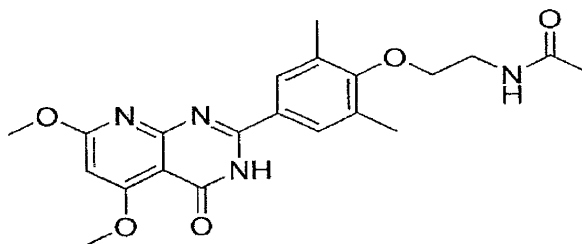
ilamino)-etoxil-fenil]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona



Oxima de acetamida (5,00 g, 67,5 mmol) e anidrido tricloroacético (49,3 mL, 270 mmol) foram agitados a 120-130°C por 3 horas. A mistura
 5 foi diluída sob vácuo. A fração em aproximadamente 50-70°C/aproximadamente 5 mmHg foi coletada. A fração coletada foi adicionada a NaHCO₃ gelado saturado aquoso e extraído com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com uma solução de NaHCO₃ saturado aquoso e seco sobre Na₂SO₄. O solvente foi evaporado para dar 3-metil-5-triclorometil-[1,2,4]oxadiazol como um líquido incolor. Rendimento: 7,69 g (52%)
 10

Uma mistura de 3-metil-5-triclorometil-[1,2,4]oxadiazol (56 mg, 0,28 mmol), 2-[4-(2-amino-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona (92 mg, 0,25 mmol) e carbonato de césio (179 mg, 0,55 mmol) em DMF (3 mL) foi agitada em temperatura ambiente sob nitrogênio
 15 por 3,5 dias. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com MeOH/CH₂Cl₂. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre Na₂SO₄ anidro, purificado por cromatografia de coluna (gel de sílica; 5% MeOH em CH₂Cl₂ como eluente) para dar o composto do título como um sólido bege. Rendimento: 75 mg (60%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,68 (s, 1 H), 7,71 (s, 2H) 6,82 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,46 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 5,80 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 4,00-3,97 (m, 5H), 3,93 (s, 3H), 3,83 (m, 2H), 2,34 (s, 6H), 2,24 (s, 3H). MS (ES+) m/z: 452,57 (M+1).
 20

Exemplo 37. Preparação de N-{2-[4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-di-hidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-etil}-acetamida



A uma solução de 4-hidroxi-3,5-dimetil-benzaldeído (15,0 g, 0,10 mol) em DMF anidro (30 mL) foi adicionado hidreto de sódio 60% (4,80 g, 0,12 mol) e a mistura de reação foi mantida sob agitação por 20 minutos. 2-(2-Bromo- etil)-isoindol-1,3-diona (25,4 g, 0,10 mol) em DMF anidro (30 mL) foi adicionada por gotejamento. A mistura de reação foi aquecida a 65°C por 5 horas. Ácido acético (3 mL) foi adicionado, DMF foi removido e o resíduo foi vertido em água (150 mL) e extraído com diclorometano (200 mL). O composto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel 230-400 mesh; eluindo com acetato de etila e hexano 1:1) para dar 4-[2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il)-etoxy]-3,5-dimetil-benzaldeído. Rendimento: 11,0 g (34%).

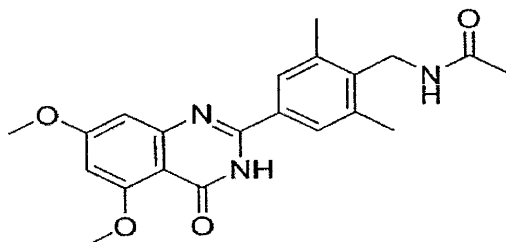
A uma solução de 2-amino-4,6-dimetoxi-nicotinamida (0,40 g, 2,02 mmol) e 4-[2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il)-etoxy]-3,5-dimetil-benzaldeído (0,65 g, 2,02 mmol) em *N,N*-dimetilacetamida (30 mL) foi adicionado NaHSO₃ (58,5% em peso, 0,40 g, 2,20 mol) e p-TSA (0,12 g, 6,00 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 145°C por 16 horas e depois resfriada até a temperatura ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida. Foi adicionada uma solução de bicarbonato de sódio aquoso (50 mL) e o sólido separado foi filtrado e lavado com éter (50 mL). O composto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel, 230-400 mesh; metanol, acetato de etila e diclorometano 5:20:75) para dar 2-{2-[4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-di-hidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-etil}-isoindol-1,3-diona como um sólido amarelo claro. Rendimento: 0,43 g (43%).

Hidrato de hidrazina (0,2 mL, 4,1 mmol) foi adicionado a uma solução de 2-{2-[4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-di-hidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-etil}-isoindol-1,3-diona (0,43 g, 0,86 mmol) em etanol (10

mL). A mistura de reação foi aquecida a 70°C por 4 horas, o solvente foi removido e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel, 230-400 mesh; eluindo com 5% de amônia 7N em metanol e diclorometano) para dar 2-[4-(2-amino-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5,7-dimetoxi-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona como um sólido branco. Rendimento: 0,22 g (69%).

A uma solução de 2-[4-(2-amino-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5,7-dimetoxi-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona (0,21 g, 0,56 mmol) em piridina (4 mL) e diclorometano (10 mL) foi adicionado cloreto de acetila (51 mg, 0,65 mmol) e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida, o resíduo foi vertido em água (50 mL) e agitado por 30 minutos. O sólido separado foi filtrado e lavado com água gelada e éter e depois seco sob vácuo para dar o composto do título como um sólido branco. Rendimento: 0,19 g (81%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,15 (s, 1H), 7,90 (s, 2H), 6,36 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,79 (t, J = 5,6 Hz, 3H), 3,42 (q, J = 5,6 Hz, 2H), 2,28 (s, 6H), 1,84 (s, 3H). MS (ES) m/z: 411,15 (M-1).

Exemplo 38. Preparação de N-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-di-hidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilbenzil)acetamida



4-Bromo-2,6-dimetilanilina (4,49 g, 22,4 mmol), água (25 mL) e HCL concentrado (8,0 mL) foram sonicados e resfriados para 0°C. Nitrito de sódio (1,67 g, 24,2 mmol) em água (5 mL) foi adicionado durante 20 minutos. A mistura foi agitada em 0°C por 30 minutos e Na₂CO₃ sólido foi adicionado para ajustar o pH para aproximadamente 7. A porção líquida foi adicionada, em porções, a cianeto de cobre (I) (2,42 g, 27,0 mmol) e cianeto de potássio (3,65 g, 56,1 mmol) em água (25 mL) a 70°C durante um período de 25 minutos e a mistura foi aquecida a 70°C por 45 minutos. A mistura foi resfriada

e extraída com tolueno (2 x 150 mL). A fase orgânica foi lavada com água (100 mL), depois com salmoura (100 mL), seca (Na_2SO_4), filtrada e evaporada para fornecer um óleo marrom. A purificação por cromatografia de coluna (sílica-gel 230-400 mesh; diclorometano 25% em hexanos como o eluente) forneceu 4-bromo-2,6-dimetilbenzonitrila como um sólido laranja. Rendimento: 2,3 g (49%).

A 4-bromo-2,6-dimetilbenzonitrila (1,84 g, 8,75 mmol) em THF anidro (95 mL), a -78°C sob nitrogênio, foi adicionado n-butilitio (2,5 M em hexanos; 3,85 mL, 9,63 mmol) por gotejamento durante 10 minutos. A solução foi agitada a -78°C por 1 hora e DMF anidro (1,00 mL, 12,91 mmol) foi adicionado por gotejamento. A mistura foi agitada a -78°C por 1 hora e a 0°C por 25 minutos. A reação foi paralisada com HCL 1 M, para pH de aproximadamente 3. A solução foi vertida em água (370 mL) e extraída com CHCl_3 (7 x 100 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada, para dar 4-formil-2,6-dimetilbenzonitrila como um sólido amarelo-alaranjado (1,20 g, 86%).

4-formil-2,6-dimetilbenzonitrila (1,20 g, 7,53 mmol), MeOH anidro (80 mL), trimetilortoformato (18,0 mL, 164,5 mmol) e ácido camforsulfônico (0,050 g, 0,215 mmol) foram agitados em temperatura ambiente sob nitrogênio por 23 horas. Trietilamina (7,5 mL) foi adicionada e a solução foi evaporada como um óleo. O óleo foi diluído com NaHCO_3 (100 mL) e extraído com CHCl_3 (5 x 75 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada para fornecer 4-(dimetoximetil)-2,6-dimetilbenzonitrila como um óleo vermelho-dourado. Rendimento: 1,40 g (90%).

A 4-(dimetoximetil)-2,6-dimetilbenzonitrila (0,86 g, 4,18 mmol) em THF anidro (40 mL), a 0°C sob nitrogênio, foi adicionado hidreto de lítio e alumínio sólido (0,34 g, 8,94 mmol) em porções durante 15 minutos. A mistura foi agitada em 0°C por 30 minutos em temperatura ambiente por 20 horas. A mistura foi resfriada para 0°C e paralisada com $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ sólido, agitada por 10 minutos, e depois agitada em temperatura ambiente por 15 minutos. Os sólidos foram removidos por filtração e lavados com THF (100 mL). O filtrado foi evaporado para dar (4-(dimetoximetil)-2,6-dimetilfenil) metana-

mina como um semi-sólido marrom-dourado. Rendimento: 0,87 g (100%)

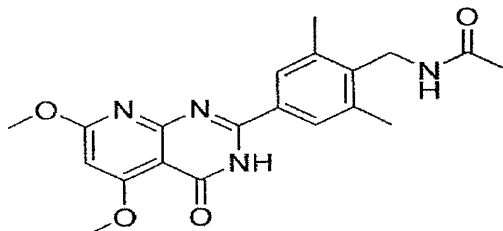
A (4-(dimetoximetil)-2,6-dimetilfenil) metanamina (0,87 g, 4,18 mmol), CH₂Cl₂ anidro (20 mL), Et₃N (5,84 mL, 41,89 mmol), a 0°C sob nitrogênio, foi adicionado anidrido acético (0,44 mL, 4,65 mmol), seguido por DMAP (0,018 g, 0,147 mmol). A mistura foi agitada a 0°C por 15 minutos e depois em temperatura ambiente por 23 horas. A mistura foi evaporada até solidificar. O sólido foi agitado com NaHCO₃ (100 mL) e CHCl₃ (50 mL) por 15 minutos. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com CHCl₃ (4 x 50 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura (75 mL), seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e evaporada para fornecer *N*-(4-(dimetoximetil)-2,6-dimetilbenzil)acetamida como um sólido laranja claro (1,00 g, 95%).

A *N*-(4-(dimetoximetil)-2,6-dimetilbenzil) acetamida (0,83 g, 3,30 mmol) em CHCl₃ (65 mL), a 0°C foi adicionado ácido trifluoracético/água (1:1, 10 mL) por gotejamento. A solução foi agitada a 0°C por 1,75 horas. A solução foi diluída com água (200 mL) e a fase orgânica separada. A fase aquosa foi extraída com CHCl₃ (4 x 75 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com NaHCO₃ (200 mL). A fase aquosa foi extraída de novo com CHCl₃ (3 x 30 mL). A fase orgânica combinada foi seca (Na₂SO₄), filtrada e evaporada para dar *N*-(4-formil-2,6-dimetilbenzil)acetamida como um sólido marrom. Rendimento: 0,56 g (82%)

2-Amino-4,6-dimetoxibenzamida (0,334 g, 1,70 mmol), *N*-(4-formil-2,6-dimetilbenzil)acetamida (0,35 g, 1,70 mmol), *N,N*-dimetilacetamida anidra (10 mL), bisulfeto de sódio (58,5% em peso, 0,343 g, 1,87 mmol) e *p*-TsOH.H₂O (0,065 g, 0,341 mmol) foram aquecidos a 120°C por 19,5 horas. A solução foi evaporada à vácuo e o resíduo foi triturado com água (50 mL). O sólido amarelo foi filtrado e lavado com água (50 mL). O produto foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel, 230-400 mesh; metanol 6% em diclorometano como o eluente) e triturado com Et₂O (6 mL) para fornecer o composto do título como um sólido branco. Rendimento: 0,202 g (31%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,89 (s, 1 H), 7,93 (t, *J* = 4,49 Hz, 1H), 7,85 (s, 2H), 6,74 (d, *J* = 1,95 Hz, 1 H), 6,51 (d, *J* = 1,95 Hz, 1 H), 4,28 (d, *J* =

4,69 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,37 (s, 6H), 1,80 (s, 3H). MS (ES+) m/z : 382,18 (100%), 383,19

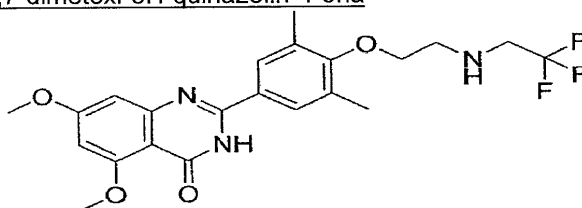
Exemplo 39. Preparação de N-[4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-di-hidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-benzil]-acetamida



5

A uma solução de 2-amino-4,6-dimetoxi-nicotinamida (300 mg, 1,52 mmol), N-(4-formil-2,6-dimetil-benzil)-acetamida (342 mg, 1,67 mmol) em N,N-dimetilacetamida (5 mL) foram adicionados sulfeto de hidrogênio e sódio (58,5% em peso, 300 mg, 1,68 mmol) e mono-hidrato de ácido p-toluenosulfônico (60 mg, 0,32 mmol). A mistura de reação foi agitada em 10 toluenosulfônico (60 mg, 0,32 mmol). A mistura de reação foi agitada em 150°C por 17 horas sob nitrogênio e depois resfriada até a temperatura ambiente. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida até secar. Água (50 mL) foi adicionada e extraída com diclorometano. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e o composto bruto 15 foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel 230-400 mesh; eluindo com metanol 5% em diclorometano) para dar o composto do título como um sólido branco. Rendimento: 78 mg (13%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,79 (s, 2H) 6,40 (s, 1H) 4,46 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 2,46 (s, 6H), 1,95 (s, 3H). MS (ES+) m/z : 383,13 (M+1).

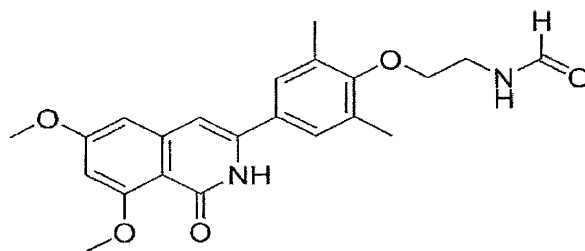
20 Exemplo 40. Preparação de 2-{3,5-dimetil-4-[2-(2,2,2-trifluor-etilamino)-etoxi]-fenil}-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona



Uma solução de 2-[4-(2-bromo-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona (500 mg, 1,15 mmol) e 2,2,2-trifluoretilamina

(1,14 g, 11,53 mmol) e TEA (5 mL) em DMF:THF (10:5 mL) foi aquecida a 40°C por 24 horas. Depois, água (100 mL) foi adicionada e o produto foi extraído com acetato de etila (2 x 250 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com água, depois com salmoura, seca sobre Na₂SO₄ e evaporada para dar o produto bruto. O produto bruto foi purificado pelo sistema Simpli-
 5 flash, usando metanol 2% em diclorometano como eluente, para dar o composto do título como um sólido branco. Rendimento: 81 mg (15%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,44 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 6,83 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,91 (s, br, 2H), 3,33 (d, J = 4,4
 10 Hz, 2H), 3,14 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 2,37 (s, 6 H). MS (ES) m/z: 450,07 (M-1) (100%).

Exemplo 41. Preparação de N-{2-[4-(6,8-dimetoxi-1-oxo-1,2-di-hidro-isoquinolin-3-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-etil}-formamida



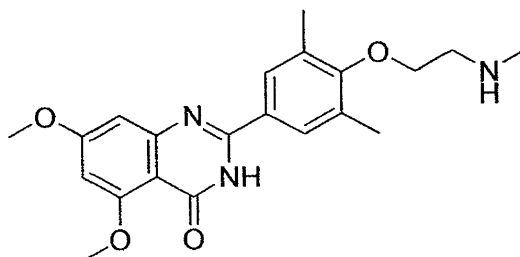
15 A uma suspensão de 3-[4-(2-Hidroxi-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-6,8-dimetoxi-2H-isoquinolin-1-ona (0,80 g, 2,16 mmol), isoindol-1,3-diona (0,35 g, 2,38 mmol) e trifetilfosfina (0,85 g, 3,25 mmol) em THF (30 mL), foi adicionada azodicarboxilato de dietila (0,56 g, 3,25 mmol) e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. O solvente foi evaporado
 20 sob vácuo e o resíduo foi lavado com éter para dar 2-{2-[4-(6,8-dimetoxi-1-oxo-1,2-di-hidro-isoquinolin-3-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-etil}-isoindol-1,3-diona como um sólido quase branco. Rendimento: 1,11 g (bruto).

Hidrato de hidrazina (0,29 mL, 6,07 mmol) foi adicionada a solução de 2-{2-[4-(6,8-dimetoxi-1-oxo-1,2-di-hidro-isoquinolin-3-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-etil}-isoindol-1,3-diona (1,01 g, 2,03 mmol) em etanol (20 mL). A mistura de reação foi aquecida a 70°C por 5 horas. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado pelo sistema Simpliflash, usando 5% de amônia 7N em
 25

metanol com diclorometano como eluente, para dar 3-[4-(2-amino-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-6,8-dimetoxi-2H-isoquinolin-1-ona como um sólido branco. Rendimento: 0,59 g (80,2%).

A uma solução de 3-[4-(2-amino-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-6,8-dimetoxi-2H-isoquinolin-1-ona (0,30 g, 0,8 mmol) em ácido fórmico (20 mL), foi aquecida até refluir por 72 horas. A mistura de reação foi resfriada para temperatura ambiente e o solvente foi removido sob pressão reduzida. Água (100 mL) foi adicionada ao resíduo e neutralizado com NaHCO₃ sólido. O produto foi extraído com diclorometano (2 x 200 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com água, depois com salmoura, seca sobre Na₂SO₄ e evaporada para dar o produto bruto. O produto bruto foi purificado pelo sistema Simpliflash, usando 5% de amônia 7N em metanol com diclorometano como eluente, para dar o composto do título como um sólido branco. Rendimento: 97 mg (30%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 10,70 (s, 1 H), 8,31 (br s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 6,67 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,45 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (m, 2H), 3,48 (m, 3H), 2,25 (s, 6H), MS (ES) m/z: 397,11 (M+1) (100%).

Exemplo 42. Preparação de 2-(3,5-dimetil-4-(2-(metilamino)etoxi)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona



20

A uma mistura de 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (2,00 g, 5,40 mmol) e Et₃N (0,977 mL, 7,02 mmol) em CH₂Cl₂ (27,0 mL) foi adicionado lentamente MsCl (0,543 mL, 7,02 mmol) em temperatura ambiente. Depois de 1 dia, Et₃N (0,977 mL, 7,02 mmol) e MsCl (0,543 mL, 7,02 mmol) adicionais foram adicionados e a mistura foi agitada por 2 horas, depois diluída com EtOAc (300 mL) e lavada com ácido cítrico 10% aquoso (3 x 75 mL), NaHCO₃ aquoso (75 mL) e salmoura (75

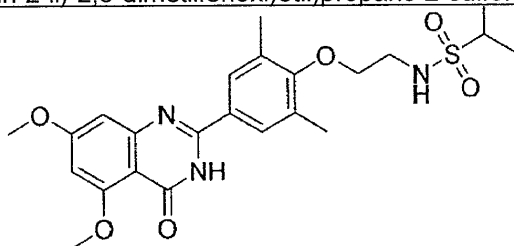
25

mL). Um sólido branco insolúvel foi coletado por filtração para fornecer 2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-di-hidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi)etil metanesulfonato (0,890 g, 37%).

Uma mistura do composto 2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-di-hidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi)etil metanesulfonato (0,200 g, 0,446 mmol) e CH_3NH_2 33% em EtOH (5,00 mL) foi aquecida até refluir por uma noite. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi purificado em sílica-gel (12 g, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$) e o produto foi liofilizado em MeCN/ H_2O para fornecer o composto do título (0,0968 g, 57%) como um sólido amarelo claro.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7,90 (s, 2H), 6,73 (d, $J = 2,29$ Hz, 1 H), 6,52 (d, $J = 2,29$ Hz, 1 H), 3,94-3,80 (m, 8H), 2,98 (t, $J = 5,46$ Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,33-2,28 (m, 8H). MS (APCI) m/z 384 $[\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4 + \text{H}]^+$.

Exemplo 43. Preparação de N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-di-hidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)propano-2-sulfonamida



15

Uma mistura de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldeído (0,600 g, 4,00 mmol), *N*-(2-bromoetil)-ftalimida (1,22 g, 4,80 mmol), K_2CO_3 (0,829 g, 6,00 mmol), NaI (3,00 g, 20,0 mmol) em DMF (40,0 mL) foi aquecida a 80°C por 2,5 horas. A reação foi resfriada em temperatura ambiente, diluída com EtOAc (200 mL), lavada com NaOH 1M (2 x 100 mL), HCl 1M (2 x 100 mL), salmoura (75 mL), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob vácuo. O resíduo foi cromatografado em sílica-gel (40 g, hexanos/EtOAc) para fornecer o éter esperado (0,300 g, 23%) como um sólido amarelo. Uma mistura desse éter (0,293 g, 0,907 mmol), 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida (0,178 g, 0,907 mmol), NaHSO_3 (94%, 0,100 g, 0,907 mmol) e $\text{p-TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,0173 g, 0,0907 mmol) em DMA (11,3 mL) foi agitada até refluir por 1,5 horas, depois resfriada para a temperatura ambiente. A mistura foi diluída com EtOAc (250 mL), lavada com cloreto de amônia saturada aquosa (3 x

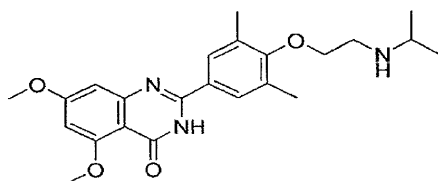
20

25

75 mL), depois salmoura (75 mL), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob vácuo. O resíduo foi cromatografado em sílica-gel (40 g, CH₂Cl₂/CH₃OH) para fornecer o produto esperado (0,075 g, 17%) como um sólido amarelo claro. Uma mistura do composto acima (0,213 g, 0,426 mmol) e metilamina 2M em THF (25,0 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 17 horas. Os voláteis foram removidos sob vácuo e 2-(4-(2-aminoetoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona foi isolada (0,036 g, 23%) como um sólido branco.

Uma mistura de 2-(4-(2-aminoetoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (0,125 g, 0,338 mmol), cloreto de 2-propilsulfonila (0,040 mL, 0,36 mmol) e DBU (0,100 mL, 0,67 mmol) em THF (2,5 mL) foi agitada a 60°C por 18 horas. Depois, a mistura foi resfriada para a temperatura ambiente e purificada por cromatografia em sílica-gel, eluindo com 92:7:1 CHCl₃/MeOH/ NH₄OH concentrado. A mistura foi adicionalmente purificada por HPLC de fase reversa, eluindo com CH₃CN 10% a 90% em H₂O com TFA 0,1%, para fornecer o produto desejado. O produto foi liofilizado em CH₃CN/H₂O para fornecer o composto do título (0,080 g, 50%) como um sólido branco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆: δ 11,85 (s, 1H), 8,09 (s, 2H), 7,33 (t, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 6,74 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 6,52 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,82-3,86 (m, 5H), 3,21-3,39 (m, 3H), 2,31 (s, 6H), 1,26 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). APCI MS *m/z* 476 [M+H]⁺.

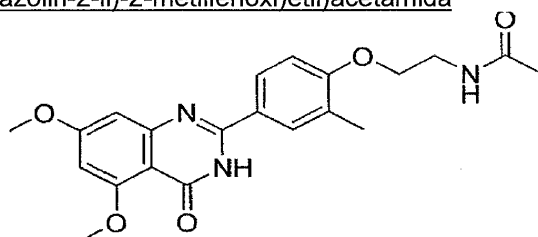
Exemplo 44. Preparação de 2-(4-(2-(isopropilamino)etoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona



Uma solução de 2-(4-(2-aminoetoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (0,200 g, 0,54 mmol) em EtOH (10 mL) e acetona (0,198 mL, 2,71 mmol) foi tratada com PtO₂ (0,050 g). A mistura de reação foi agitada sob 1atmosfera de hidrogênio por 48 horas. Depois a mistura foi filtrada através de celite com lavagens com etanol, concentrada e purifi-

cada por cromatografia em gel de sílica para fornecer o composto do título (0,155 g, 70%). O produto foi adicionalmente purificado por HPLC de fase reversa, eluindo com CH₃CN 10% a 90% em H₂O com TFA 0,1%, para fornecer o composto do título como um sólido branco. ¹H RMN (300 MHz, DM-SO-d₆): δ 7,90 (s, 2H), 6,74 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 6,52 (s, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 3,83-3,89 (m, 8H), 2,89 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,75-2,84 (m, 1 H), 2,30 (s, 6H), 1,01 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H); APCI MS *m/z* 412 [M+H]⁺.

Exemplo 45. Preparação de N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-metilfenoxi)etil)acetamida



10

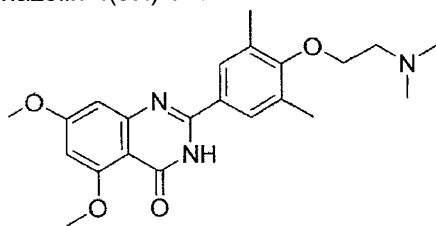
2-(4-(2-Aminoetoxi)-3-metilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona foi sintetizada como descrito para 2-(4-(2-aminoetoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona a partir de 3-metil-4-hidroxibenzaldeído (Veja o Exemplo 43).

15 Uma suspensão de 2-(4-(2-aminoetoxi)-3-metilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (0,12 g, 0,33 mmol) em CH₂Cl₂ (5 mL) foi tratada com Et₃N (0,05 mL, 0,41 mmol) e cloreto de acetila (0,026 mL, 0,37 mmol) e a mistura agitada em temperatura ambiente por 3 horas. Depois, a mistura foi concentrada a vácuo e o resíduo purificado por cromatografia rápida em sílica-gel, eluindo com 97:3 a 90:10 de CH₂Cl₂/MeOH para 92:7:1 de CHCl₃/MeOH/ NH₄OH concentrado, para fornecer o produto bruto. A purificação adicional em coluna C₁₈ de fase reversa, eluindo com 10% a 90% CH₃CN em H₂O com TFA 0,05%, forneceu o composto do título (0,080 g, 61%) como um sólido branco, ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,65 (s, 1 H), 7,93-8,18 (m, 3H), 7,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,71 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 6,50 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 4,07 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,35-3,52 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,83 (s, 3H). APCI MS *m/z* 398 [M+H]⁺.

25

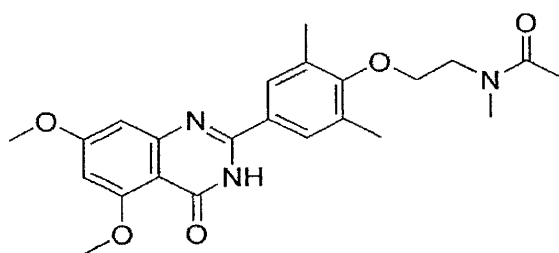
Exemplo 46. Preparação de 2-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-

dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona



A uma solução de 2-(4-(2-aminoetoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (0,150 g, 0,41 mmol) em MeOH (16 mL) e CH₂Cl₂ (5 mL) foi adicionado formaldeído 37% aquoso (0,300 mL, 4,0 mmol) e a mistura agitada por 1 hora. Depois, NaBH₄ (0,078 g, 2,05 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada por 16 horas em temperatura ambiente. Um adicional de formaldeído 37% aquoso (1,0 mL) foi adicionado e agitado por 1 hora, em cujo momento, um adicional de NaBH₄ (0,100 g, 2,63 mmol) foi adicionado e agitado por 1 hora. A mistura de reação foi concentrada, redissolvida em CH₂Cl₂, lavada com salmoura (100 mL), seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo purificado por cromatografia rápida em sílica-gel, eluindo com 9:1 de CH₂Cl₂/MeOH para 92:7:1 de CHCl₃/MeOH/NH₄OH concentrado aquoso. O produto foi adicionalmente purificado por HPLC de fase reversa, eluindo com CH₃CN 10% a 90% em H₂O com TFA 0,1%, para fornecer o composto do título como um sólido branco (0,070 g, 43%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,70 (br s, 1 H), 7,90 (s, 2H), 6,74 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 6,52 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 3,84-3,89 (m, 8H), 2,64 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H) 1 2,30 (s, 6H), 2,24 (s, 6H). APCI MS *m/z* 398 [M+H]⁺.

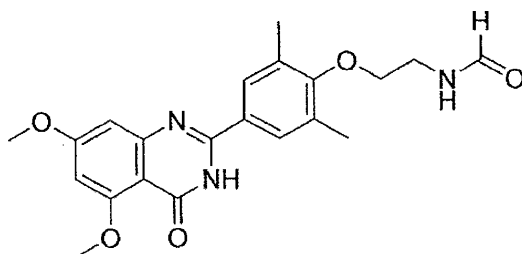
20 Exemplo 47. Preparação de N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-N-metilacetamida



A uma solução de 2-(3,5-dimetil-4-(2-(metilamino)etoxi)fenil)-5,7-

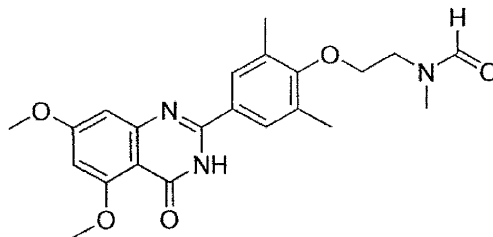
dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (0,110 g, 0,287 mmol) em CH_2Cl_2 (10 mL) foi adicionado Et_3N (0,080 mL, 0,574 mmol), seguido por cloreto de acetila (0,022 mL, 0,315 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente sob nitrogênio por 10 minutos, concentrada e purificada por cromatografia em sílica-gel, eluindo com 9:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, seguida por HPLC de fase reversa, eluindo com CH_3CN 10% a 90% em H_2O com TFA 0,1%, para fornecer o composto do título como um sólido branco (0,078 g, 64%). ^1H RMN (mistura de rotômeros de amida, 300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$: δ 11,85 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 2,7$ Hz, 2H), 6,74 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 3,84-3,95 (m, 8H), 3,65-3,74 (m, 2H), 3,12 (s, 1,5H), 2,92 (s, 1,5H), 2,27 (d, $J = 1,1$ Hz, 6H), 2,11 (s, 1,5H), 2,03 (s, 1,5H). APCI MS m/z 424 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Exemplo 48. Preparação de N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)formamida

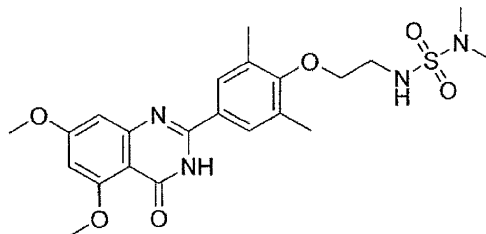


Uma solução de 2-(4-(2-aminoetoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (0,086 g, 0,23 mmol) em etanol (10 mL) e formato de metila (0,028 mL, 0,46 mmol) foi agitada em temperatura ambiente por 5 horas. Nesse momento, uma porção adicional de formato de metila (5 mL, 80,6 mmol) foi adicionada e a mistura aquecida até refluxir por 4 dias. A mistura foi concentrada e purificada por cromatografia em sílica-gel, eluindo com 92:7:1 de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ concentrado. O produto foi liofilizado em $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ para fornecer o composto do título (0,065 g, 71%) como um sólido branco. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$: δ 11,84 (s, 1 H), 8,29-8,37 (m, 1 H), 8,11 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,90 (s, 2H), 6,74 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 6,52 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 3,89 (s, 3H), 3,79-3,84 (m, 5H), 3,47-3,53 (m, 2H), 2,29 (s, 6H). APCI MS m/z 396 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Exemplo 49. Preparação de N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-di-

hidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-N-metilformamida

A uma solução de 2-(3,5-dimetil-4-(2-(metilamino)etoxi)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (0,080 g, 0,21 mmol) in EtOH (15 mL) foi
 5 adicionado formato de metila (5 mL). A mistura foi aquecida até refluir por 24 horas, concentrada e purificada por cromatografia em sílica-gel, eluindo com 9:1 CH₂Cl₂/MeOH, para fornecer o composto do título como um sólido branco (0,080 g, 93%): ¹H RMN (mistura de rotômeros de amida, 300 MHz, DM-SO-d₆: δ 11,85 (s, 1 H) 1 8,12 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,90 (s, 2H), 6,74 (d, J =
 10 2,2 Hz, 1 H), 6,52 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 3,88-3,93 (m, 5H), 3,84 (s, 3H), 3,62-3,68 (m, 2H), 3,08 (s, 0,5H), 2,88 (s, 0,5H), 2,25-2,35 (m, 6H); APCI MS m/z 410 [M-H]⁺.

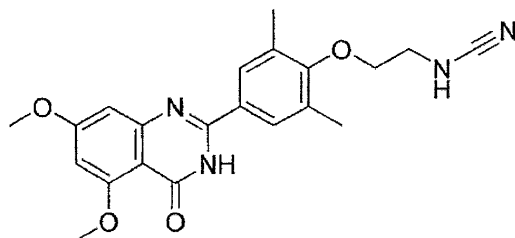
Exemplo 50. Preparação de N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)dimetilamino-N-sulfonamida

15

Uma solução de 2-(4-(2-aminoetoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (0,150 g, 0,41 mmol) em CH₂Cl₂ (10 mL) foi tratada com Et₃N (0,083 g, 0,82 mmol), depois com cloreto de dimetilsulfamoila (0,065 g, 0,45 mmol) e a mistura de reação agitada sob nitrogênio em
 20 temperatura ambiente por 1 hora. Depois, DBU (0,100 mL) foi adicionado e a agitação continuou por 1 hora em temperatura ambiente. Depois, a mistura de reação foi aquecida até refluir por 18 horas, foi adicionado mais cloreto de dimetilsulfamoila (0,150 mL) e o aquecimento continuou até refluir por mais 2

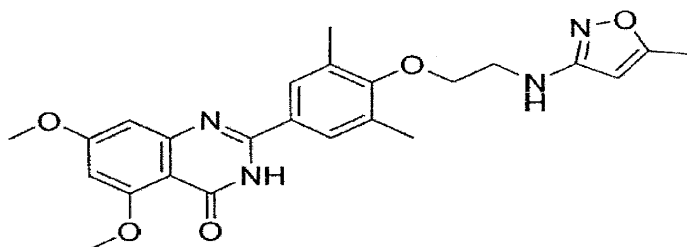
horas. A mistura de reação foi resfriada e purificada por cromatografia rápida em sílica-gel, eluindo com 100% CH₂Cl₂ para 100% (92:7:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH concentrado). O sólido resultante foi adicionalmente purificado por HPLC de fase reversa, eluindo com 10% a 90% de CH₃CN em H₂O com TFA 0,1 %. Os sólidos foram triturados com CH₃CN para fornecer o composto do título como um sólido branco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,20 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 6,82 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,5 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 4,72-4,80 (m, 1 H) 3,93-3,98 (m, 8H), 3,46-3,56 (m, 2H), 2,87 (s, 6H), 2,38 (s, 6H); ESI MS m/z 477 [M+H]⁺.

10 Exemplo 51. Preparação de N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)cianamida



A uma solução de 2-(4-(2-aminoetoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (0,150 g, 0,41 mmol) em MeOH (15 mL) foi adicionado BrCN (0,043 g, 0,41 mmol) e NaHCO₃ (0,044 g, 0,52 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e depois concentrada a vácuo. A purificação por cromatografia rápida em sílica-gel, eluindo com 2% a 10% de MeOH/CH₂Cl₂, forneceu o composto do título (0,120 g, 74%) como um sólido branco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,85 (s, 1H), 7,82-7,92 (m, 2H), 7,03-7,14 (m, 1 H), 6,72 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 6,59 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 3,81-3,93 (m, 8H), 3,15- 3,29 (m, 2H), 2,28 (s, 6H). APCI MS m/z 395 [M+H]⁺.

Exemplo 52. Preparação de 2-(3,5-dimetil-4-(2-(5-metilisoxazol-3-ilamino)etoxi)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona



A uma solução de 5-metilisoxazol-3-amina (1,0 g, 10,2 mmol) em CH_2Cl_2 foi adicionado Et_3N (1,03 g, 10,2 mmol) e cloreto de bromoacetila (1,60 g, 10,2 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora, lavada com água (100 mL), depois com salmoura (100 mL), seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada, para fornecer 2-bromo-*N*-(5-metilisoxazol-3-il)acetamida como um sólido branco (1,2 g, 55%).

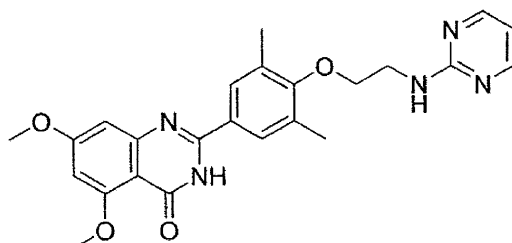
A uma solução de 2-bromo-*N*-(5-metilisoxazol-3-il)acetamida (0,223 g, 1,0 mmol) em THF (10 mL) sob nitrogênio foi adicionado $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 1,0 M (3,0 mL, 3,0 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas, paralisada com NaOH 1M, extraída com acetato de etila (2 x 100 mL), seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel, eluindo com acetato de etila /hexano 1:1 até 100% de acetato de etila, para fornecer *N*-(2-bromoetil)-5-metilisoxazol-3-amina como um sólido branco (0,061 g, 30%).

A uma solução de 4-hidroxi-3,5-dimetilbenzaldeído (0,036 g, 0,24 mmol) em DMF (1,5 mL) foi adicionado K_2CO_3 (0,050 g, 0,36 mmol) e a mistura agitada em temperatura ambiente sob nitrogênio por 30 minutos. Depois desse período, uma solução de *N*-(2-bromoetil)-5-metilisoxazol-3-amina (0,060 g, 0,29 mmol) em DMF (1,5 mL) foi adicionada e a reação aquecida até refluxir por 2 horas. A mistura foi concentrada e purificada por cromatografia rápida em sílica-gel, eluindo com acetato de etila/heptano 1:1 até 100% de acetato de etila, para fornecer 3,5-dimetil-4-(2-(5-metilisoxazol-3-ilamino)etoxi)benzaldeído (0,028 g, 26%).

Uma mistura de 3,5-dimetil-4-(2-(5-metilisoxazol-3-ilamino)etoxi)benzaldeído (0,121 g, 0,44 mmol), 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida (0,087 g, 0,44 mmol), NaHSO_3 (0,050 g, 0,48 mmol) e *p*-

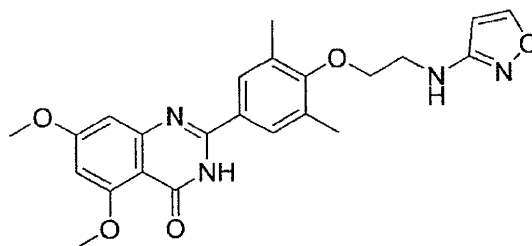
TsOH (0,008 g, 0,044 mmol) em DMA (3 mL) foi aquecida a 155°C sob nitrogênio por 9 horas. Depois, a mistura de reação foi resfriada, diluída com acetato de etila (200 mL) e lavada com água (100 mL), salmoura (100 mL), seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada. A mistura foi purificada por
 5 cromatografia rápida em sílica-gel, eluindo com 100% CH₂Cl₂ para 100% de CHCl₃/MeOH/ NH₄OH concentrado 92:7:1, para fornecer o composto do título (0,129 g, 65%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,99 (s, 1H), 7,99 (s, 2H), 6,77 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,70-4,72 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,55-3,61 (m, 4H), 2,22 (s, 6H), 2,21 (s,
 10 3H). APCI MS *m/z* 451 [M+H]⁺.

Exemplo 53. Preparação de 2-(3,5-dimetil-4-(2-(pirimidin-2-ilamino)etoxi)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona



A uma solução de 2-(4-(2-aminoetoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dime-
 15 toxiquinazolin-4(3H)-ona (0,145 g, 0,40 mmol) em *t*-butanol (10 mL) foi adicionado Et₃N (0,06 mL, 0,47 mmol) e 2-cloropirimidina (0,045 g, 0,40 mmol). A reação foi agitada até a temperatura de refluxo por uma noite, depois concentrada a vácuo. A purificação por cromatografia rápida em sílica-gel, eluindo com 95:5 CH₂Cl₂/MeOH, forneceu o composto do título (0,038 g, 21%)
 20 como um sólido branco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,29 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H), 7,87 (s, 2H), 7,31 (t, *J* = 6,1 Hz, 1 H), 6,72 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 6,58 (t, *J* = 4,7 Hz, 1 H), 6,51 (s, 1 H), 3,95 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,65-3,71 (m, 2H), 2,25 (s, 6H). ESI MS *m/z* 448 [M+H]⁺.

Exemplo 54. Preparação de 2-(4-(2-(isoxazol-3-ilamino)etoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona
 25



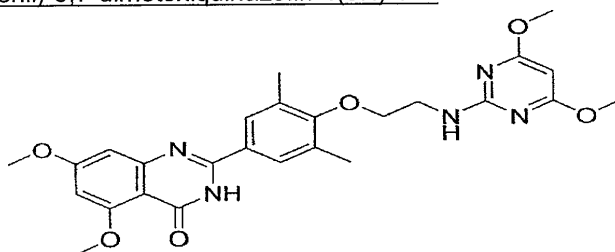
A uma solução de isoxazol-3-amina (2,28 g, 27,1 mmol) em CH_2Cl_2 a 0°C sob nitrogênio foi adicionado Et_3N (2,74 g, 27,1 mmol), seguido por cloreto de bromoacetila (4,26 g, 27,1 mmol). A mistura foi aquecida até a temperatura ambiente, agitada por 2 horas, lavada sequencialmente com água (200 mL) e salmoura (200 mL), seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada, para fornecer 2-bromo-N-(isoxazol-3-il)acetamida como um sólido castanho (4,5 g, 81%).

A uma solução de 2-bromo-N-(isoxazol-3-il)acetamida (1,0 g, 4,9 mmol) em THF (50 mL) sob nitrogênio foi adicionado $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ 1,0 M (14,6 mL, 14,6 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 3,5 horas e depois uma porção adicional de $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (5,0 mL, 5,0 mmol) foi adicionada. Depois de 15 horas adicionais em temperatura ambiente, a reação foi paralisada com NaOH 1M, extraída com acetato de etila (2 x 150 mL), seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel, eluindo com acetato de etila/heptano 1:1 até 100% de acetato de etila, para fornecer N-(2-bromoetil)isoxazol-3-amina (0,133 g, 14%).

A uma solução de 4-hidroxi-3,5-dimetilbenzaldeído (0,471 g, 3,14 mmol) em DMF (20 mL) foi adicionado K_2CO_3 (0,650 g, 4,71 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente sob nitrogênio por 30 minutos. Depois, uma solução de N-(2-bromoetil)isoxazol-3-amina (0,600 g, 3,14 mmol) em DMF (10 mL) foi adicionada. A mistura foi aquecida até refluxir por 3 horas, concentrada e purificada por cromatografia rápida em sílica-gel, eluindo com 30% de acetato de etila/heptano até 100% de acetato de etila, para fornecer 4-(2-(isoxazol-3-ilamino)etoxi)-3,5-dimetilbenzaldeído como um sólido branco (0,260 g, 32%).

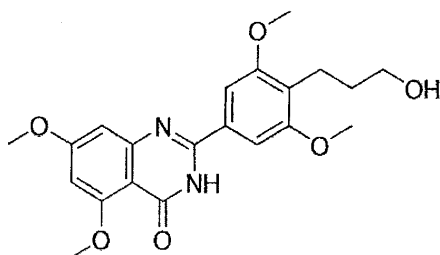
Uma mistura de 4-(2-(isoxazol-3-ilamino)etoxi)-3,5-dimetilbenzaldeído (0,253 g, 0,97 mmol), 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida (0,190 g, 0,97 mmol), NaHSO₃ (0,111 g, 1,07 mmol) e *p*-TsOH (0,018 g, 0,097 mmol) em DMA (10 mL) foi aquecida a 150°C sob nitrogênio por 44 horas. Depois, a mistura de reação foi concentrada, diluída com acetato de etila (200 mL) e lavada com água (150 mL), depois salmoura (150 mL), seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel, eluindo com 100% de CH₂Cl₂ para 100% de CHCl₃/MeOH/ NH₄OH concentrado 92:7:1, para fornecer o composto do título (0,150 g, 35%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,82 (s, 1 H), 8,39 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,89 (s, 2H), 6,73 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,51 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,44 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 6,02 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 3,94 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,46-3,51 (m, 2H), 2,27 (s, 6H). APCI MS *m/z* 437 [M+H]⁺.

Exemplo 55. Preparação de 2-(4-(2-(4,6-dimetoxipirimidin-2-ilamino)etoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona



Seguindo o método descrito para o Exemplo 51 acima, o composto do título foi feito a partir de 2-cloro-4,6-dimetoxipirimidina (0,071 g, 0,40 mmol) com rendimento de 35%. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,82 (s, 1 H), 7,88 (s, 2H), 7,22 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 6,72 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,51 (s, 1 H), 5,38 (s, 1 H), 3,90-4,02 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,77 (s, 6H), 3,59-3,72 (m, 2H), 2,27 (s, 6H). APCI MS *m/z* 506 [M-H]⁻.

Exemplo 56. Preparação de 2-[4-(3-hidroxi-propil)-3,5-dimetoxifenil]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona



A uma solução sob agitação de 4-hidroxi-3,5-dimetoxilbenzaldeído (5,87 g, 32,2 mmol) em CH_2Cl_2 (50 mL) e piridina (8,6 mL) foi adicionado anidrido trifluormetanosulfônico (10,0 g, 35,4 mmol) a 0°C. Depois de completada a adição, a agitação foi continuada por 16 horas em temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (150 mL) e lavada com água (3 x 100 mL). A fase orgânica separada foi seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. O produto bruto, éster 4-formil-2,6-dimetoxifenila de ácido trifluor metanosulfônico, foi usado na próxima etapa sem purificação posterior. Rendimento: 10,0 g (98.9%).

A uma solução sob agitação de éster 4-formil-2,6-dimetoxifenila de ácido trifluor metanosulfônico (8,00 g, 25,4 mmol) em DMF anidro (80 mL) sob nitrogênio em temperatura ambiente foram adicionados sequencialmente trietilamina (5,14 g, 50,8 mmol), acrilato de metila (21,9 g, 254,0 mmol), 1,3-bis-(difenilfosfino)-propano (0,84 g, 2,03 mmol) e acetato de paládio (0,40 g, 1,77 mmol). A mistura de reação foi agitada a 115°C por 16 horas. DMF foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi removido em acetato de etila (200 mL) e lavado com uma solução de HCl 1N (2 x 50 mL) e solução de bicarbonato de sódio saturado (100 mL). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel 230-400 mesh; eluindo com hexano/acetato de etila = 3:1) para dar o éster metila de ácido 3-(4-formil-2,6-dimetoxifenil)-acrilico. Rendimento: 4.0 g (62%).

A uma solução de éster metila de ácido 3-(4-formil-2,6-dimetoxifenil)-acrilico (5,00 g, 20,0 mmol) em metanol (80 mL), foi adicionado hidróxido de sódio 1,5N (45 mL). A suspensão foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. Metanol foi evaporado e foi adicionado ácido acético

(4,0 mL). A camada aquosa foi extraída com diclorometano (200 mL), depois acidificada para pH 3 com HCl 2 N. O sólido foi filtrado e lavado posteriormente com água gelada (100 mL) para obter o ácido 3-(4-formil-2,6-dimetoxifenil)-acrílico como um sólido amarelo. Rendimento: 4,20 g (89%).

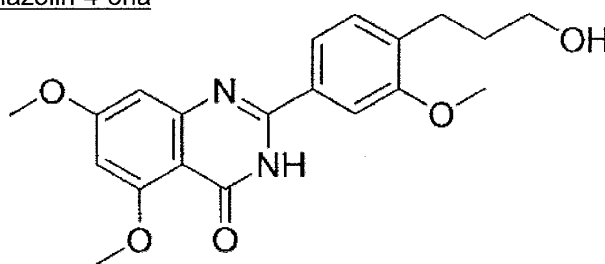
5 A uma solução de ácido 3-(4-formil-2,6-dimetoxifenil)-acrílico (4,20 g, 17,7 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (3,5 mL) em etanol (80 mL) foram adicionados Pd/C (400 mg, 10% em peso). A suspensão foi vigorosamente agitada sob 1 bar de pressão de hidrogênio por 16 horas. A mistura foi filtrada através de uma almofada de celite e o filtrado foi evaporado. O
10 resíduo foi vertido em HCl 1N resfriado (200 mL), o sólido foi filtrado e lavado posteriormente com água gelada (100 mL) para dar uma mistura de ácido 3-(4-formil-2,6-dimetoxifenil)-propiônico e ácido 3-(4-hidroximetil-2,6-dimetoxifenil)-propiônico como um sólido branco. Rendimento: 3,30 g.

 A uma suspensão de LiAlH₄ (1,00 g, 26,3 mmol) em THF anidro
15 (40 mL) foi adicionado por gotejamento uma solução de uma mistura de ácido 3-(4-formil-2,6-dimetoxifenil)-propiônico e ácido 3-(4-hidroximetil-2,6-dimetoxifenil)-protônico (3,30 g, 13,8 mmol). Depois de completar a adição, a mistura de reação foi agitada até refluir por 2 horas. A suspensão foi diluída com THF (20 mL) e outra porção de LiAlH₄ (0,60 g, 15,8 mmol) foi adicionada.
20 A mistura foi refluída por mais 1 hora. A reação foi resfriada para a temperatura ambiente, cuidadosamente paralisada com uma solução de NH₄Cl saturada aquosa (8 mL), acidificada para pH 1-2 com HCl 2 N e extraída com acetato de etila (200 mL). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para fornecer 3-(4-hidroximetil-2,6-dimetoxifenil)-
25 propan-1-ol como um sólido cristalino incolor. Rendimento: 3,08 g (98,7%).

 A uma solução de 3-(4-hidroximetil-2,6-dimetoxifenil)-propan-1-ol (3,08 g, 13,6 mmol) em etanol (50 mL) foi adicionado MnO₂ ativado (4,15 g, 47,6 mmol) e a suspensão resultante foi agitada até refluir por 16 horas. A mistura de reação foi filtrada através de uma almofada de celite e o filtrado
30 foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel 230- 400 mesh; eluindo com 2:1 hexano e acetato de etila) para dar 4-(3-hidroxi-propil)- 3,5-dimetoxibenzaldeído. Rendimento: 1,10 g (36%).

A uma solução de 2-amino-4,6-dimetoxi-benzamida (0,35 g, 1,78 mmol) e 4-(3-hidroxi-propil)-3,5-dimetilbenzaldeído (0,40 g, 1,78 mmol) in *N,N*-dimetilacetamida (8 mL) foram adicionados NaHSO₃ (0,35 g, 1,96 mmol) e p-TSA (34 mg, 0,18 mmol) e a mistura de reação foi aquecida a 115-120°C por 5 horas, depois resfriada para a temperatura ambiente. *N,N*-dimetilacetamida foi removida sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (50 mL) e o pH foi ajustado para 7 pela adição de uma solução de bicarbonato de sódio. O sólido foi coletado e lavado com éter e misturado posteriormente com metanol (30 mL) e agitado por 1 hora, filtrado, seco sob vácuo para dar o composto do título como um sólido branco. Rendimento: 0,25 g (35%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 11,13 (s, 1H), 7,30 (s, 2H), 6,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 3,98 (s, 6H), 3,95 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,52 (m, 2H), 2,86 (t, J = 6,6 Hz 2H), 2,27 (t, J = 6,6 Hz, 1 H), 1,81 (m, 2H). MS (ES+) *m/z*: 401,49 (M+1).

Exemplo 57. Preparação de 2-[4-(3-hidroxi-propil)-3-metoxi-fenil]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona



A uma solução sob agitação de 4-hidroxi-3-metoxi-benzaldeído (5,00 g, 32,8 mmol) em CH₂Cl₂ (50 mL) e piridina (8 mL) foi adicionado anidrido trifluormetanosulfônico (10,19 g, 36,1 mmol) a 0°C. Depois de completada a adição, a agitação foi continuada por 16 horas em temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (200 mL) e lavada com água (3 x 100 mL) e salmoura (100 mL). A camada orgânica separada foi seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel 230-400 mesh; acetato de etila 20% em hexanos como eluente) para dar o éster 4-formil-2-metoxi-fenila de ácido trifluormetansulfônico. Rendimento: 8,00 g, (85%).

A uma solução sob agitação de éster 4-formil-2-metoxi-fenila de ácido trifluormetansulfônico (5,00 g, 17,5 mmol) em DMF anidro (75 mL) sob nitrogênio em temperatura ambiente foram adicionados sequencialmente trietilamina (3,50 g, 34,5 mmol), acrilato de etila (17,50 g, 174,7 mmol), 1,3-bis-(difenilfosfino)-propano (0,40 g, 0,96 mmol) e acetato de paládio (II) (0,20 g, 0,87 mmol). A mistura de reação foi agitada a 100°C por 5 horas. DMF foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi removido em acetato de etila (200 mL) e lavado com solução de HCl 1N (2 x 50 mL) e solução de bicarbonato de sódio saturada (100 mL) e salmoura (100 mL). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel 230-400 mesh; acetato de etila 20% em hexanos como eluente) para dar o éster etila de ácido 3-(4-formil-2-metoxi-fenil)-acrílico como um sólido bege. Rendimento: 3,00 g (73%).

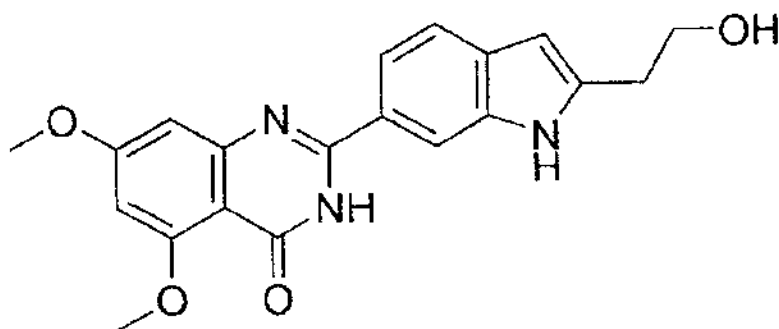
A uma solução de éster etila de ácido 3-(4-formil-2-metoxi-fenil)-acrílico (3,00 g, 13,6 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (3,0 mL) em etanol (100 mL) foram adicionados Pd/C (10% em peso, 400 mg). A suspensão foi hidrogenada sob pressão de 25 psi por 5 horas. A mistura foi filtrada através de uma almofada de celite e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi vertido em HCl 1N resfriado (200 mL), o sólido foi filtrado e lavado posteriormente com água gelada (100 mL) para dar o éster etila de ácido 3-(4-hidroximetil-2-metoxi-fenil)-protônico como um sólido bege. Rendimento: 2,80 g (93%).

A suspensão de LiAlH_4 (0,51 g, 26,3 mmol) em THF anidro (100 mL) foi adicionado por gotejamento uma solução de éster etila de ácido 3-(4-hidroximetil-2-metoxi-fenil)-protônico (2,5 g, 11,1 mmol) em THF (10 mL). Depois de completar a adição, a mistura de reação foi agitada até refluir por 3 horas. Depois, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente, cuidadosamente paralisada com uma solução de NH_4Cl saturada aquosa (8 mL), acidificada para pH 1-2 com HCl 2 N e extraída com acetato de etila (200 mL). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para fornecer 3-(4-hidroximetil-2-metoxi-fenil)-propan-1-ol como um sólido cristalino incolor. Rendimento: 1,80 g (90%). A uma solução de 3-(4-hidroximetil-2-metoxi-fenil)-propan-1-ol (1,8 g, 9,1 mmol) em etanol (50 mL)

foi adicionado MnO_2 ativado (2,79 g, 32,0 mmol) e a suspensão resultante foi agitada até refluir por 16 horas. A mistura foi filtrada através de uma almofada de celite e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (gel de sílica 230-400 mesh; 2:1 hexano e acetato de etila como eluente) para dar 4-(3-hidroxi-propil)-3-metoxi-benzaldeído. Rendimento: 1,2 g (67%).

A uma solução de 2-amino-4,6-dimetoxi-benzamida (0,48 g, 2,44 mmol) e 4-(3-hidroxi-propil)-3-metoxi-benzaldeído (0,40 g, 2,05 mmol) em *N,N*-dimetilacetamida (10 mL) foram adicionados NaHSO_3 (58,5% em peso, 0,40 g, 2,25 mmol) e mono-hidrato de ácido p-toluenosulfônico (78 mg, 0,41 mmol) e a mistura de reação foi aquecida a 115°C por 16 horas, depois resfriada até a temperatura ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (50 mL) e o pH foi para aproximadamente 7 pela adição de uma solução de bicarbonato de sódio. O sólido foi filtrado e lavado com água. O composto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel 230-400 mesh; metanol 5% em diclorometano como eluente) para dar o composto do título como um sólido quase branco. Rendimento: 0,35 g (46%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,02(s, 1 H), 7,75-7,73 (m, 2H), 7,28 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 6,53 (d, $J = 1,9$ Hz, 1 H), 4,48 (t, $J = 5,0$ Hz, 1 H), 3,90 (d, $J = 4,2$ Hz, 6H), 3,85 (s, 3H), 3,44 (q, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,65 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,71-1,67 (m, 2H). MS (ES+) m/z : 371,51 ($M+1$).

Exemplo 58. Preparação de 2-[2-(2-hidroxietil)-1H-indol-6-il]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona



25

A uma solução degaseificada de metil-3-amino-4-iodobenzoato

(2,00 g, 7,22 mmol) em uma mistura de DMF-trietilamina 5:1 (30 mL) foram adicionados $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,25 g, 0,36 mmol) e iodeto de cobre (I) (0,41 g, 2,16 mmol) e a mistura foi desgaseificada de novo. Uma solução desgaseificada de 2-(3-butiniloxy)tetra-hidro-2H-pirano (1,7 mL, 10,83 mmol) em uma
5 mistura de DMF-trietilamina 5:1 (12 mL) foi adicionada por gotejamento a 75°C durante um período de 45 minutos sob nitrogênio. Logo após a adição, TLC mostrou a finalização da reação. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com água (75 mL) e extraído com acetato de etila (3 x 50
10 mL). A fase orgânica foi lavada com água (50 mL), salmoura (50 mL) e seca sobre MgSO_4 anidro. O solvente foi evaporado e o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel 230-400 mesh; 2:1 hexanos e acetato de etila como eluente) para obter o éster metila de ácido 3-amino-4-[4-(tetra-hidropiran-2-iloxi)-but-1-inil]benzoico como um sólido marrom. Rendimento: 1,70 g (78%).
15

A uma solução sob agitação de éster metila de ácido 3-amino-4-[4-(tetra-hidropiran-2-iloxi)-but-1-inil]benzoico (1,68 g, 5,55 mmol) em piridina anidra (5 mL) foi adicionado cloreto de acetila (0,43 mL, 6,11 mmol) a 0°C sob nitrogênio. A agitação foi continuada a 0°C. Depois de 30 minutos, TLC
20 mostrou a finalização da reação. Piridina foi removida sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com acetato de etila (100 mL). A mistura resultante foi lavada com HCl aq 2 N (20 mL), água (2 x 15 mL) e salmoura (20 mL). Depois de secar sobre MgSO_4 anidro, o solvente foi removido para obter o éster metila de ácido 3-acetilamino-4-[4-(tetra-hidropiran-2-iloxi)-but-1-inil]benzoico como um sólido bege. Rendimento: 1,67 g (87%). O produto
25 bruto foi usado na próxima etapa sem purificação adicional.

Uma solução 1,0M de fluoreto de tetrabutilamônia (9,67 mL, 9,67 mmol) em THF foi adicionada a uma solução de éster metila de ácido 3-acetilamino-4-[4-(tetra-hidropiran-2-iloxi)-but-1-inil]benzoico (1,67 g, 4,83
30 mmol) em THF anidro (20 mL) em temperatura ambiente. A solução marrom-avermelhada resultante foi aquecida até refluir por 2 horas e depois deixada esfriar até a temperatura ambiente. O solvente foi removido sob pressão re-

duzida e o resíduo removido em água (50 mL) e extraído com acetato de etila (3 x 50 mL). A fase orgânica foi lavada com água (25 mL), salmoura (50 mL) e seca sobre MgSO_4 anidro. O solvente foi evaporado e o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel 230-400 mesh; dicloro-
5 metano como eluente) para dar o éster metila de ácido 2-[2-(tetra-hidropiran-2-iloxi)etil]-1H-indol-6-carboxílico como um sólido marrom claro. Rendimento: 1,27 g (87%).

A uma suspensão de hidreto de lítio e alumínio (0,32 g, 8,37 mmol) em THF anidro (20 mL) foi adicionada uma solução de éster metila de
10 ácido 2-[2-(tetra-hidropiran-2-iloxi)etil]-1H-indol-6-carboxílico (1,27 g, 4,19 mmol) em THF anidro (10 mL) a -30°C até -20°C por gotejamento durante um período de 15 minutos sob nitrogênio. A temperatura foi deixada subir até a temperatura ambiente com agitação continuada por 15 horas. A mistura de reação foi paralisada com uma solução de cloreto de amônia saturada
15 aquosa a 0°C , diluída com acetato de etila (50 mL) e filtrada. O sólido foi lavado com acetato de etila. A fase orgânica foi seca sobre MgSO_4 anidro. O solvente foi evaporado e o produto bruto foi purificado pelo sistema Simpli-flash (3:2 acetato de etila-hexanos como eluente) para dar {2-[2-(tetra-
hidropiran-2-iloxi)etil]-1H-indol-6-il}-metanol como um sólido branco. Rendi-
20 mento: 0,61 g (53%).

IBX (0,62 g, 2,21 mmol) foi adicionado a uma solução de {2-[2-(tetra-hidropiran-2-iloxi)etil]-1H-indol-6-il}-metanol (0,61 g, 2,21 mmol) em DMSO (10 mL). Depois de 30 min, a mistura de reação tornou-se uma solu-
ção clara. A agitação foi continuada em temperatura ambiente por 2 horas e
25 durante esse tempo, um pouco de sólido precipitou. Água (50 mL) foi adicionada, o sólido foi filtrado e lavado com acetato de etila (50 mL). O filtrado foi coletado e extraído com acetato de etila (3 x 20 mL). A fase orgânica foi lavada com salmoura (30 mL) e seca sobre MgSO_4 anidro. A remoção do solvente forneceu 2-[2-(tetra-hidropiran-2- iloxi)etil]-1H-indol-6-carbaldeído co-
30 mo um sólido marrom claro. Rendimento: 0,60 g (99%).

A uma solução de 2-amino-4,6-dimetoxi-benzamida (0,48 g, 2,42 mmol) e 2-[2-(tetra-hidropiran-2-iloxi)etil]-1H-indole-6-carbaldeído (0,60 g,

2,20 mmol) em *N,N*-dimetilacetamida (20 mL) foram adicionados NaHSO_3 (58,5% em peso, 0,60 g, 3,30 mmol) e mono-hidrato de ácido p-toluenosulfônico (0,17 g, 0,88 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 110°C por 20 horas e depois resfriada para a temperatura ambiente. *N,N*-dimetilacetamida foi removida sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com solução de carbonato de sódio saturada (50 mL) e extraída com diclorometano (4 x 25 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido e o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel 230-400 mesh; 7% metanol em diclorometano como eluente). Rendimento: 0,45 g (56%). O composto foi adicionalmente purificado por HPLC preparatória para dar o composto do título como um sólido quase branco. Rendimento: 123 mg. ^1H RMN (400 MHz; DMSO-d_6): δ 11,89 (s, 1H), 11,25 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 8,40$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,40$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,80 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,78-3,73 (m, 2H), 2,92 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H). MS (ES+) m/z 366,54 (100%, $M+1$).

Exemplo 59. Quantificação de mRNA de hIL-6

Nesse exemplo, o mRNA de IL-6 em células de cultura de tecido foi quantificado para medir a inibição transcricional de hIL-6 quando tratado com um composto da invenção.

Uma linhagem celular de linfoma monocítico leucêmico humano (U937) foi plaqueada ($3,2 \times 10^5$ células por poço) em uma placa de 96 poços em RPMI 1640 100 μL + FBS 10% e diferenciada em macrófagos com PMA (60 ng/mL) por 3 dias antes da adição do composto de interesse. As células foram pré-tratadas por 1 h com o composto de teste em DMSO antes da estimulação com lipopolissacarídeo de *Escherichia coli* a 1 $\mu\text{g/mL}$. As células foram incubadas por 3 h antes da coleta. No momento da coleta, as células foram lavadas com PBS 200 μL . Foi adicionada uma solução de lise celular as células por 10 min e o mRNA foi então preparado usando a placa "mRNA Catcher PLUS" (Invitrogen), de acordo com o protocolo fornecido.

O mRNA eluído isolado foi então usado em uma reação de PCR

- quantitativa em tempo real de uma etapa, usando componentes do kit Ultra-Sense junto com misturas de iniciador-sonda da Applied Biosystems. 10 μ L de modelo foram amplificados com 1,75 μ L do iniciador-sonda de IL-6 e 1 μ L do iniciador-sonda hCyclophilin e a reação foi realizada em multiplex. Os
- 5 dados de PCR em tempo real foram analisados, normalizando os valores de Ct de hIL-6 para hCyclophilin, antes de determinar a multiplicação da indução de cada amostra desconhecida em relação ao controle.

Na tabela 2, um composto ativo é aquele que causa uma inibição $\geq 20\%$ no mRNA de IL-6 em uma concentração menor ou igual a 10 μ M.

10 Tabela 2

Exemplo	Inibição da expressão de IL-6
1	Ativo
2	Ativo
3	Ativo
4	Ativo
5	Ativo
6	Ativo
7	Ativo
8	Ativo
9	Ativo
10	Ativo
11	Ativo
12	Ativo
13	Ativo
14	Ativo
15	Ativo
16	Ativo
17	Ativo
18	Ativo
19	Ativo
20	Ativo
21	Ativo
22	Ativo
23	Ativo

Exemplo	Inibição da expressão de IL-6
24	Ativo
25	Ativo
26	Ativo
27	Ativo
28	Ativo
29	Ativo
30	Ativo
31	Ativo
32	Ativo
33	Ativo
34	Ativo
35	Ativo
36	Ativo
37	Ativo
38	Ativo
39	Ativo
40	Ativo
41	Ativo
42	Ativo
43	Ativo
44	Ativo
45	Ativo
46	Ativo
47	Ativo
48	Ativo
49	Ativo
50	Ativo
51	Ativo
52	Ativo
53	Ativo
54	Ativo
55	Ativo
56	Ativo
57	Ativo

Exemplo	Inibição da expressão de IL-6
58	Ativo

Exemplo 60. Quantificação de mRNA de hVCAM-1

Nesse exemplo, o mRNA de hVCAM-1 em células de cultura de tecido foi quantificado para medir a inibição transcricional de hVCAM-1 quando tratado com um composto da invenção.

5 Uma linhagem celular endotelial de veia umbilical humana (HUV-EC-C) foi plaqueada ($5,0 \times 10^3$ células por poço) em uma placa de 96 poços em 100 μ L meio completo EGM e incubada por 24 h antes da adição do composto de interesse. As células foram pré-tratadas por 1 h com o composto de teste em DMSO antes da estimulação com o fator- α de necrose do tu-

10 mor (10 ng/mL). As células foram incubadas um adicional de 24 h antes da coleta. No momento da coleta, as células foram lavadas com 200 μ L de PBS e foi adicionada uma solução de lise celular às células por 10 min. O mRNA foi então preparado usando a placa "mRNA Catcher PLUS" (Invitrogen), de acordo com o protocolo fornecido.

15 O mRNA eluído foi então usado em uma reação de PCR quantitativa em tempo real de uma etapa, usando componentes do kit UltraSense junto com misturas de iniciador-sonda da Applied Biosystems. 10 μ L de modelo foram amplificados com 1,75 μ L do iniciador-sonda de hVCAM-1 e 1 μ L do iniciador-sonda hCyclophilin e a reação foi realizada em multiplex. Os

20 dados de PCR em tempo real foram analisados, normalizando os valores de Ct de hVCAM-1 para hCyclophilin, antes de determinar a multiplicação da indução de cada amostra desconhecida em relação ao controle.

Na tabela 3, um composto ativo é aquele que causa uma inibição $\geq 20\%$ no mRNA de VCAM-1 em uma concentração menor ou igual a 10

25 μ M.

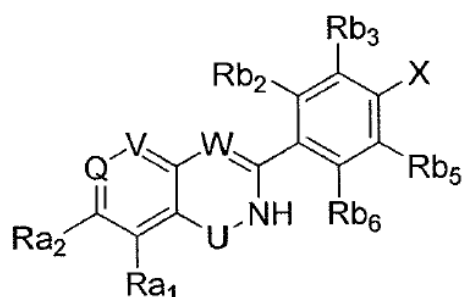
Tabela 3

Exemplo	Inibição da expressão de VCAM-1
3	Ativo
4	Ativo
5	Ativo
7	Ativo

Exemplo	Inibição da expressão de VCAM-1
9	Ativo
10	Ativo
15	Inativo
17	Inativo
18	Ativo
20	Ativo
21	Inativo
22	Ativo
23	Ativo
25	Ativo
26	Ativo
28	Ativo
29	Ativo
30	Inativo
31	Ativo
32	Ativo
33	Ativo
22	Ativo
34	Ativo
35	Ativo
36	Ativo
37	Inativo
38	Ativo
39	Ativo
40	Ativo
42	Ativo
44	Ativo
47	Ativo
51	Ativo
58	Ativo

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto de Fórmula I ou um estereoisômero, tautômero, sal farmaceuticamente aceitável ou hidrato desse, na fabricação de um medicamento para redução de IL-6 para o tratamento de câncer em um indivíduo,



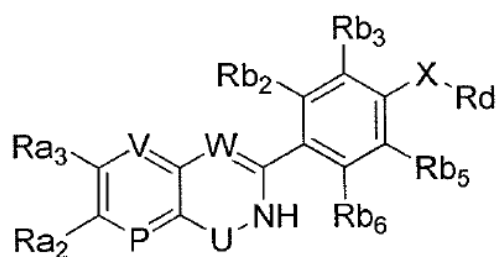
em que:

- Q é N ou CRa₃;
- V é N ou CRa₄;
- W é N ou CH;
- U é selecionado dentre C=O, C=S, SO₂ e S=O;
- X é selecionado dentre OH, SH, NH₂, S(O)H, S(O)₂H, S(O)₂NH₂, S(O)NH₂, NHAc, e NHSO₂Me;
- Ra₁, Ra₃, e Ra₄ são selecionados, independentemente dentre hidrogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcoxila, C₃-C₆ cicloalquila e halogênio;
- Ra₂ é selecionado dentre hidrogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcoxila, C₃-C₆ cicloalquila, amino, amida e halogênio;
- Rb₂ e Rb₆ são selecionados, independentemente dentre hidrogênio, metila e flúor;
- Rb₃ e Rb₅ são selecionados, independentemente dentre hidrogênio, halogênio, C₁-C₆ alquila, C₃-C₆ cicloalquila e C₁-C₆ alcoxila; e
- Rb₂ e Rb₃ e/ou Rb₅ e Rb₆ podem ser conectados para formar uma cicloalquila ou um heterociclo,
- com a condição de que pelo menos um Ra₁, Ra₂, Ra₃, e Ra₄ não seja hidrogênio.

2. Uso de uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos

um composto de Fórmula II ou um estereoisômero, tautômero, sal farmaceuticamente aceitável ou hidrato desse, na fabricação de um medicamento para redução de IL-6 para tratamento de câncer ou uma doença selecionada de artrite, asma, dermatite, psoríase, fibrose cística, rejeição de

5 órgão sólido crônico e tardio pós-transplante, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico, doença inflamatória intestinal, inflamação ocular, uveíte, rinite, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), glomerulonefrite, doença de Grave, alergias gastrointestinais e conjuntivites em um indivíduo,



(II)

10 em que

P é selecionado dentre N ou CRa₁;

V é selecionado dentre N ou CRa₄;

W é N ou CH;

U é selecionado dentre C=O;

15 Ra₁, Ra₃, e Ra₄ são selecionados, independentemente dentre hidrogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcoxila, C₃-C₆ cicloalquila e halogênio;

Ra₂ é selecionado dentre hidrogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcoxila, heterociclo, amino, amida, flúor e bromo;

20 Rb₂ e Rb₆ são selecionados, independentemente dentre hidrogênio, metila e flúor;

Rb₃ e Rb₅ são selecionados, independentemente dentre hidrogênio, C₁-C₆ alquila, C₃-C₆ cicloalquila, C₁-C₆ alcoxila, halogênio e amino;

e

25 Rb₂ e Rb₃ e/ou Rb₅ e Rb₆ podem ser conectados para formar uma cicloalquila, fenila ou um heterociclo; e

X-Rd é selecionado de 2-hidroxi-2-metilpropoxila, 2-hidroxietoxila, metoxila, benziloxietoxila, 2,3-di-hidroxipropoxila, aminocarboniletoxila,

metilaminocarboniletoxila, (4-metoxifenil)aminocarboniletoxila,
 benzilaminocarboniletoxila, 4-hidroxibutoxila, (5-fenil-4H-[1,2,4]triazol-3-
 ilamino)etoxila, (3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilamino)etoxila,
 metilcarbonilaminoetoxila, metilcarbonilaminometila, (2,2,2-trifluor-
 5 etilamino)etoxila, metanosulfonilaminoetoxila, isobutirilaminoetoxila,
 metilaminoetoxila, isopropilsulfonilaminoetoxila, metilcarbonilaminoetoxila,
 dimetilaminoetoxila, N-(2-hidroxietil)-N-metilacetamida, formamida-N-2-
 etoxila, metilformamida-N-2-etoxila, dimetilsulfonilaminoetoxila,
 cianoaminoetoxila, (5-metilisoxazol-3-ilamino)etoxila, (pirimidin-2-
 10 ilamino)etoxila, (isoxazol-3-ilamino)etoxila, (4,6-dimetoxipirimidin-2-
 ilamino)etoxila, 3-hidroxipropila e 2-hidroxietila,

com a condição de que

pelo menos um Ra_1 , Ra_2 , Ra_3 , e Ra_4 não seja hidrogênio;

se XR_d for $-OCH_2CH_2OH$, então Rb_3 não é pirrolidina; e

15 se $-XR_d$ for OMe, então Ra_2 não é $-CH_2$ morfolino.

3. Uso de acordo com a reivindicação 2, em que:

U é $C=O$;

P é CRa_1 ;

20 Ra_1 é selecionado dentre hidrogênio, C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 alcoxila
 e halogênio;

Ra_2 é selecionado dentre hidrogênio, C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 alcoxila,
 heterociclo, amida e amino;

Ra_3 e Ra_4 são selecionados, independentemente dentre
 hidrogênio, C_1 - C_6 alcoxila, C_1 - C_6 alquila e halogênio

25 Rb_3 e Rb_5 são selecionados, independentemente dentre
 hidrogênio, C_1 - C_6 alquila, C_3 - C_6 cicloalquila, C_1 - C_6 alcoxila, halogênio e amino,
 em que Rb_2 e Rb_3 e/ou Rb_5 e Rb_6 podem ser conectados para formar um anel
 de fenila.

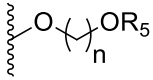
4. Uso de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato
 30 de que Ra_1 é selecionado dentre hidrogênio, C_1 - C_6 alquila não substituída, C_1 -
 C_6 alcoxila não substituída, halogênio.

5. Uso de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato

de que Ra_2 é selecionado dentre hidrogênio, C_1-C_6 alquila substituída por heterociclila, C_1-C_6 alcoxila não substituída, amino e heterociclo.

6. Uso de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que:

5 Ra_3 é selecionado dentre hidrogênio, metoxila, C_1-C_6 alcoxila não

substituída, halogênio e  ;

n é 1, 2 ou 3; e

R_5 é C_1-C_6 alquila substituída por fenila ou hetroarila.

7. Uso de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato
10 de que Ra_4 é selecionado dentre hidrogênio, C_1-C_6 alcoxila não substituída e halogênio.

8. Uso de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato
de que Rb_3 e Rb_5 são selecionados, independentemente, dentre hidrogênio,
metila, C_1-C_6 alquila substituída por heterociclila e C_1-C_6 alcoxila não
15 substituída, em que Rb_2 e Rb_3 e/ou Rb_5 e Rb_6 podem ser conectados para
formar um anel de fenila.

9. Uso de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato
de que compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de
pelo menos um composto selecionado dentre:

20 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-
4(3H)-ona;

5,7-dimetoxi-2-(4-metoxifenil)quinazolin-4(3H)-ona;

2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-6,7-dimetoxiquinazolin-
4(3H)-ona;

25 5,7-dimetoxi-2-(4-metoxi-3-(morfolinometil)fenil)quinazolin-4(3H)-
ona;

2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxipirido[2,3-
d]pirimidin-4(3H)-ona;

30 N-(2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-
dihidroquinazolin-6-il)acetamida;

- 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-6-morfolinoquinazolin-4(3H)-
ona;
- 2-(4-(2-(benziloxi)etoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxipirido[2,3-
d]pirimidin-4(3H)-ona;
- 5 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetilpirido[2,3-
d]pirimidin-4(3H)-ona;
- 5,7-difluoro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-
ona;
- 5,7-dilloro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-
ona;
- 10 2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5,7-diisopropoxi-3H-
quinazolin-4-ona;
- 2-[4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil]-6-morfolin-4-ilmetil-3H-
quinazolin-4-ona;
- 15 2-[4-(2,3-Dihidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5,7-dimetoxi-3H-
quinazolin-4-ona;
- 2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetilfenil]-5,7-dimetoxi-6-morfolin-4-
ilmetil-3H-quinazolin-4-ona;
- 2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona;
- 20 2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-naftalen-1-il]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-
ona;
- 7-(2-benziloxi-etoxi)-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5-
metoxi-3H-quinazolin-4-ona;
- 2-[4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-2,6-dimetil-
fenoxi]-acetamida;
- 25 2-[4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-2,6-dimetil-
fenoxi]-N-metil-acetamida;
- 2-[4-(5,7-Dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-2,6-dimetil-
fenoxi]-N-(4-metoxi-fenil)-acetamida;
- 30 N-benzil-2-[4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-
dimetilfenoxi]acetamida;

- 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-6-metoxiquinazolin-4(3H)-
ona;
- 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5-metoxiquinazolin-4(3H)-
ona;
- 5 7-loro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;
8-loro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;
2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-8-metoxiquinazolin-4(3H)-
ona;
- 10 5-loro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;
2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-7-metoxiquinazolin-4(3H)-
ona;
- 5,7-dimetoxi-2-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;
2-(4-(2-hidroxietoxi)-3-metilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-
ona;
- 15 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-6-((4-metilpiperazin-1-
il)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
- 5,7-Dimetoxi-2-{3-metil-4-[2-(5-fenil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-
etoxi]-fenil}-3H-quinazolin-4-ona;
- 2-{3,5-Dimetil-4-[2-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilamino)-etoxi]-
20 fenil}-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona;
- N-{2-[4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-
2,6-dimetil-fenoxi]-etil}-acetamida;
- N-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-
dimetilbenzil)acetamida;
- 25 N-[4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-
2,6-dimetil-benzil]-acetamida;
- 2-{3,5-Dimetil-4-[2-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-etoxi]-fenil}-5,7-
dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona;
- N-{2-[4-(6, 8-Dimetoxi-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-2,6-
30 dimetil-fenoxi]-etil}-formamida;
- N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-
dimetilfenoxi)etil)metanesulfonamida;

- N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-4-metoxibenzamida;
- N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)acetamida;
- 5 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)isobutiramida;
- 2-(3,5-dimetil-4-(2-(metilamino)etoxi)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
- N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)propane-2-sulfonamida;
- 10 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-metilfenoxi)etil)acetamida;
- N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-metilfenoxi)etil)isobutiramida;
- 15 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-metilfenoxi)etil)metanesulfonamida;
- 2-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
- N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-N-metilacetamida;
- 20 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)formamida;
- N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-N-metilformamida;
- 25 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)cianamida;
- 2-(3,5-dimetil-4-(2-(5-metilisoxazol-3-ilamino)etoxi)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
- 2-(3,5-dimetil-4-(2-(pirimidin-2-ilamino)etoxi)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
- 30 2-(4-(2-(isoxazol-3-ilamino)etoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;

2-(4-(2-(4,6-dimetoxipirimidin-2-ilamino)etoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;

2-[4-(3-hidroxi-propil)-3,5-dimetoxifenil]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-onas; e

5 2-[4-(3-hidroxi-propil)-3-metoxi-fenil]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-onas

ou um tautômero, estereoisômero, sal farmacologicamente aceitável ou hidrato desses.

10 10. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que é selecionado dentre:

5-(2-dimetilamino-etoxi)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-7-metoxi-3H-quinazolin-4-onas;

2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-7-metoxi-5-(2-metoxi-etoxi)-3H-quinazolin-4-onas;

15 7-(2-amino-etoxi)-2-(4-hidroxi-3, 5-dimetil-fenil)-5-metoxi-3H-quinazolin-4-onas;

2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-5-metoxi-7-(2-metoxi-etoxi)-3H-quinazolin-4-onas;

20 7-(2-benziloxi-etoxi)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-5-metoxi-3H-quinazolin-4-onas;

2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-5-metoxi-7-[2-(piridin-3-ilmetoxi)etoxi]-3H-quinazolin-4-onas;

7-(2-dimetilamino-etoxi)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-3H-quinazolin-4-onas;

25 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-6-(piridin-4-ilamino)-3H-quinazolin-4-onas;

2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-6-(piridin-2-ilamino)-3H-quinazolin-4-onas;

30 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)quinazolin-4(3H)-ona; e

N-((2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)metil)metanesulfonamida;

e tautômeros, estereoisômeros, sais farmacologicamente aceitáveis e hidratos desses.