



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

(11) PI 0413565-2 B1



(22) Data do Depósito: 10/08/2004

(45) Data de Concessão: 01/10/2019

(54) Título: ANÁLOGOS DE QUINAZOLINA COMO INIBIDORES DE RECEPTOR DE ERBB2, SEU USO E SUA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(51) Int.Cl.: A61K 31/51; A61K 31/517; A61K 31/535; C07D 403/00; C07D 239/82; (...).

(30) Prioridade Unionista: 10/03/2004 US 60/551.718; 14/08/2003 US 10/642.440.

(73) Titular(es): ARRAY BIOPHARMA, INC..

(72) Inventor(es): ELI WALLACE; GEORGE TOPALOV; JOSEPH LYSSIKATOS; ALEXANDRE BUCKMELTER; QIAN ZHAO.

(86) Pedido PCT: PCT US2004026235 de 10/08/2004

(87) Publicação PCT: WO 2005/016346 de 24/02/2005

(85) Data do Início da Fase Nacional: 14/02/2006

(57) Resumo: "ANÁLOGOS DE QUINAZOLINA COMO INIBIDORES DE RECEPTOR DE TIROSINA QUINASE". Essa invenção fornece análogos de quinazolina de Fórmula (I): onde A é ligado a pelo menos um dos carbonos na posição 5, 6, 7 ou 8 do anel bicíclico, e o anel é substituído por até dois grupos R^A independentes. A invenção também inclui métodos de uso de compostos de Fórmula (I) como inibidores de receptor de tirosina quinase tipo I e para o tratamento de doenças hiperproliferativas como câncer.

**ANÁLOGOS DE QUINAZOLINA COMO INIBIDORES DE ERBB2, SEU USO E
SUA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA**

Esse pedido é um pedido de "Continuação em Parte" do Pedido de Patente U.S. No. de Série 10/642.440, depositado em 14 de agosto de 2003, e reivindica prioridade para o Pedido U.S. Provisório No. 60/551.718, depositado em 10 de março de 2004, cada um dos quais é especificamente incorporado neste documento por referência em sua totalidade.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

1. Campo da Invenção

Essa invenção se relaciona a inibidores inéditos de receptores de tirosina quinases do tipo I e quinases relacionadas, composições farmacêuticas contendo os inibidores e métodos para a preparação desses inibidores. Os inibidores são úteis para o tratamento de doenças hiperproliferativas, tais como câncer e inflamação, em mamíferos e especialmente em humanos.

2. Descrição da Técnica Estabelecida

A família do receptor de tirosina quinase do tipo I consiste em quatro receptores intimamente relacionados: EGFR (ErbB1 ou HER1), ErbB2 (HER2), ErbB3 (HER) e ErbB4 (HER4) (revisados em Riese e Stem, *Bioessays* (1998) 20:41-48, Olayioye e cols., *EMBO Journal* (2000) 19:3.159-3.167 e Schlessinger, *Cell* (2002) 110:669-672). Esses são receptores transmembrana de glicoproteína de passagem única contendo uma região de ligação extracelular de ligante e um domínio de sinalização intracelular. Além disso, todos os receptores contêm um domínio intracelular ativo de tirosina quinase, com exceção do ErbB3, cujo domínio de quinase não

exibe atividade enzimática. Esses receptores transmitem sinais extracelulares através do citosol até o núcleo mediante ativação. O processo de ativação é iniciado por ligação de ligante ao domínio extracelular do receptor por um entre diversos hormônios diferentes. Com a ligação de ligante, é induzida a homo ou heterodimerização, que produz a ativação dos domínios de tirosina quinase e fosforilação de tirosinas nos domínios de sinalização intracelular. Já que não foi descrito nenhum ligante conhecido para ErbB2, e ErbB3 é desprovido de domínio ativo de quinase, esses receptores têm que heterodimerizar para despertar uma resposta. As fosfotirosinas então recrutam os co-fatores necessários para iniciar várias cascatas de sinalização diferentes, incluindo as vias ras/raf/MEK/MAPK e PI3K/AKT. O sinal exato despertado dependerá de quais ligantes estão presentes, uma vez que os domínios de sinalização intracelulares diferem quanto a quais vias são ativadas. Essas vias de sinalização causam tanto proliferação celular quanto à sobrevivência da célula através de inibição de apoptose.

Vários pesquisadores demonstraram o papel de EGFR e ErbB2 no desenvolvimento e no câncer (revisado em Salomon, e cols., *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* (1995) 19:183-232, Flapper, e cols., *Adv. Cancer Res.* (2000) 77, 25-79 e Hynes e Stern, *Biochim. Biophys. Acta* (1994) 1.198:165-184). Carcinomas de células escamosas da cabeça e pescoço e do pulmão expressam altos níveis de EGFR. Além disso, foi encontrado EGFR constitutivamente ativo em gliomas, câncer de mama e câncer de pulmão. A superexpressão de ErbB2 ocorre em aproximadamente 30% de todos os cânceres de mama.

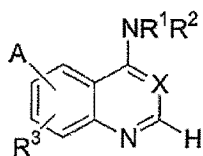
Ela também foi associada a outros cânceres humanos, incluindo câncer de cólon, ovário, bexiga, estômago, esôfago, pulmão, útero e próstata. A superexpressão de ErbB2 também foi relacionada a um prognóstico ruim em
5 câncer humano, incluindo metástase e recidivas precoces.

A família de quinase receptor de tirosina do tipo I tem sido uma área ativa na pesquisa anticâncer (revisado em Mendelsohn e Baselga, *Oncogene* (2000) 19:6.550-6.565 e Normanno e cols., *Endocrine-Related Cancer* (2003) 10:1-21).
10 Vários inibidores da via de sinalização de EGFR e de ErbB2 demonstraram eficácia clínica no tratamento do câncer. Herceptina, uma versão humanizada do anticorpo monoclonal anti-ErbB2, foi aprovada para uso em câncer de mama nos Estados Unidos em 1998. Iressa e Tarceva são inibidores de
15 pequena molécula de EGFR com expectativa de serem disponíveis comercialmente. Além disso, vários outros anticorpos e pequenas moléculas que têm como alvo a interrupção das vias de sinalização do receptor de tirosina quinase do tipo I estão em desenvolvimento clínico e pré-
20 clínico. Por exemplo, IMC-225, que é um anticorpo humanizado contra o domínio extracelular de EGFR, demonstrou eficácia e provavelmente será aprovado.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Essa invenção fornece compostos, métodos para a
25 produção destes compostos e composições farmacêuticas contendo os compostos que inibem os receptores de tirosina quinases do tipo I. Tais compostos, geralmente chamados análogos de quinazolina, têm utilidade como agentes terapêuticos para doenças que podem ser tratadas pela
30 inibição de receptores de tirosina quinases do tipo I. Eles

também podem atuar como inibidores de serina, treonina, e inibidores de quinases de especificidade dupla. Em geral, a invenção está relacionada a derivados de quinazolina de Fórmula geral I:



I

10 em que A é ligado a pelo menos um dos carbonos nas posições 5, 6, 7 ou 8 do anel bicíclico e em que o anel bicíclico é substituído por zero, um ou dois 5 grupos R³ independentes;

X é N, CH, CF ou C-CN;

15 A é Q ou Z;



20 R¹ é uma porção aril ou heteroaril substituído ou não substituído, monocíclico ou bicíclico;

R² é H ou um C₁-₈ alquil substituído ou não substituído, alil, benzil substituído;

R³ é hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, C₁-C₁₀ alquil, C₂-C₁₀ alquenil, C₂-C₁₀ alquinil, C₃-C₁₀ cicloalquil, C₃-C₁₀ cicloalquilalquil, aril, arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heterociclil, heterociclil parcialmente insaturado, heterociclilalquil, -NR⁴SO₂R⁵ -SO₂NR⁶R⁴C(O)R⁶, C(O)OR⁶, -OC(O)R⁶, NR⁴C(O)OR⁵, -NR⁴C(O)R⁶, -C(O)NR⁴R⁶, -NR⁴R⁶, -NR⁴C(O)NR⁴R⁶, -OR⁶, -S(O)R⁵, -SO₂R⁵ ou SR⁶, onde o referido

30 alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquilalquil,

aril, arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil,
 heterociclil, heterociclil parcialmente insaturado e
 heterociclilalquil é opcionalmente substituído com um a
 cinco grupos independentemente selecionados do grupo que
 5 consiste em oxo, halogênio, C_1-C_{10} alquil, C_2-C_{10} alquenil,
 C_2-C_{10} alquinil, C_3-C_{10} cicloalquil, C_3-C_{10} cicloalquilalquil,
 ciano, nitro, trifluormetil, difluormetoxi, trifluormetoxi,
 azido, $-NR^4SO_2R^5$, $-SO_2NR^6R^4$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-$
 $NR^4C(O)OR^5$, $-NR^4C(O)CR^6$, $-C(O)NR^4R^6$, $-NR^4R^6$, $-NR^4C(O)NR^4R^6$, $-$
 10 $NR^4C(NCN)NR^4R^6$, $-OR^6$, $-S(O)R^5$, $-SO_2R^5$, aril, arilalquil,
 heteroaril, heteroarilalquil, heterociclil, e
 heterociclilalquil;

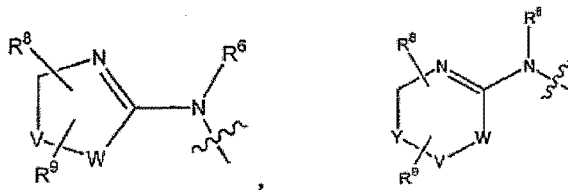
R^{10} é hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, C_1-C_{10}
 alquil, C_2-C_{10} alquenil, C_2-C_{10} alquinil, C_3-C_{10} cicloalquil,
 15 C_3-C_{10} cicloalquilalquil, aril, arilalquil, heteroaril,
 heteroarilalquil, heterociclil, heterociclilalquil,
 heterociclil parcialmente insaturado $-NR^4SO_2R^5$ $-SO_2NR^6R^4$, $-$
 $C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-NR^4C(O)OR^5$, $-NR^4C(O)R^6$, $-$
 $C(O)NR^4R^6$, $-NR^4R^6$, $-NR^4C(O)NR^4R^6$, $-OR^6$, $-S(O)R^5$, $-SO_2R^5$ ou SR^6 ,
 20 onde o referido alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil,
 aril, heteroaril, heterociclil, ou heterociclil
 parcialmente insaturado é opcionalmente substituído com um
 a cinco grupos independentemente selecionados do grupo que
 consiste em oxo, halogênio, C_1-C_{10} alquil, C_2-C_{10} alquenil,
 25 C_2-C_{10} alquinil, C_3-C_{10} cicloalquil, C_3-C_{10} cicloalquilalquil,
 ciano, nitro, trifluormetil, difluormetoxi, trifluormetoxi,
 azido, $-NR^4SO_2R^5$, $-SO_2NR^6R^4$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-$
 $NR^4C(O)OR^5$, $-NR^4C(O)CR^6$, $-C(O)NR^4R^6$, $-NR^4R^6$, $-NR^4C(O)NR^4R^6$, $-$
 $NR^4C(NCN)NR^4R^6$, $-OR^6$, $-S(O)R^5$, $-SO_2R^5$, aril, arilalquil,
 30 heteroaril, heteroarilalquil, heterociclil, e

heterociclilalquil, em que g é 1 a 3 e cada R^{10} pode ser o mesmo ou diferente;

ou um ou mais dos referidos grupos R^{10} podem ser independentemente unidos aos átomos aos quais eles são ligados para completar um anel cicloalquil ou um anel heterocicloalquil de 3 a 10 membros opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos adicionais selecionados do grupo que consiste em O, S, SO, SO₂ e NR⁶, em que cada carbono do anel é opcionalmente substituído com um a três grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, C₁-C₁₀ alquil, C₂-C₁₀ alquenil, C₂-C₁₀ alquinil, C₃-C₁₀ cicloalquil, C₃-C₁₀ cicloalquilalquil, ciano, nitro, trifluormetil, difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, aril, OR⁸, NR⁶R⁸, SR⁶, heteroaril, arilalquil, heteroarilalquil, heterociclil e heterociclilalquil, desde que o referido anel não contenha dois átomos de O adjacentes ou dois átomos de S adjacentes;

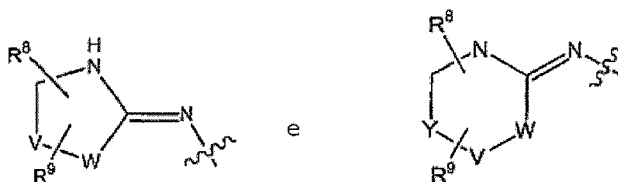
20

Z é



em que, quando $R^6 = H$, então Z ainda inclui

25



e em que Z inclui um ou mais grupos R^8 ou R^9 , em que os referidos grupos R^8 e R^9 podem ser ligados ao mesmo átomo ou a átomos diferentes;

30

W e V são independentemente selecionados do grupo que

consiste em CR^7R^8 , CR^8R^9 , O, NR^6 , S, SO e SO_2 ;

Y é selecionado do grupo que consiste em S, SO, SO_2 , CR^7CR^8 e CR^8R^9 , desde que:

quando W for O, NR^6 , S, SO ou SO_2 , então V é CR^8R^9 , e

5 quando V for O, NR^6 , S, SO ou SO_2 , então W e Y são cada um CR^8R^9 ;

R^4 é H ou C_{1-6} alquil;

R^5 é trifluormetil, C_1-C_{10} alquil, C_3-C_{10} cicloalquil, aril, arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil, 10 heterociclil, heterociclilalquil, ou heterociclo parcialmente insaturado, onde o referido alquil, cicloalquil, aril, arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heterociclil, heterociclil parcialmente insaturado, e heterociclilalquil é opcionalmente 15 substituído com um a cinco grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em oxo, halogênio, C_1-C_{10} alquil, C_2-C_{10} alquenil, C_2-C_{10} alquinil, C_3-C_{10} cicloalquil, C_3-C_{10} cicloalquilalquil, ciano, nitro, OR^6 , NR^4R^6 , SR^6 , trifluormetil, difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, aril, 20 heteroaril, arilalquil, heteroarilalquil, heterociclil e heterociclilalquil;

R^6 , R^8 e R^9 são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, trifluormetil, C_1-C_{10} alquil, $(CH_2)_{0-4}C_3-C_{10}$ cicloalquil, aril, arilalquil, heteroaril, 25 heteroarilalquil, heterociclil, heterociclil parcialmente insaturado e heterociclilalquil, onde o referido alquil, cicloalquil, aril, arilalquil, heteroaril, heterociclil, heterociclil parcialmente insaturado, e heterociclilalquil é opcionalmente substituído com um a cinco grupos 30 independentemente selecionados do grupo que consiste em

oxo, halogênio, C₁-C₁₀ alquil, C₂-C₁₀ alquenil, C₂-C₁₀ alquinil, C₃-C₁₀ cicloalquil, C₃-C₁₀ cicloalquilalquil, ciano, nitro, OR⁶, NR⁶R⁸, SR⁶, trifluormetil, difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, aril, heteroaril, arilalquil, heteroarilalquil, heterociclil, heterociclil parcialmente insaturado e heterociclilalquil;

R⁷ é hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, C₁-C₁₀ alquil, C₂-C₁₀ alquenil, C₂-C₁₀ alquinil, C₃-C₁₀ cicloalquil, C₃-C₁₀ cicloalquilalquil, aril, arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heterociclil, heterociclilalquil, heterociclo parcialmente insaturado, -NR⁴SO₂R⁵, -SO₂NR⁶R⁴, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -OC(O)R⁶, NR⁴C(O)OR⁵, -NR⁴C(O)R⁶, -C(O)NR⁴R⁶, -NR⁴R⁶, -NR⁴C(O)NR⁴R⁶, -OR⁶, -S(O)R⁵, -SO₂R⁵, ou SR⁶, onde o referido alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, aril, heteroaril heterociclil e heterociclil parcialmente insaturado é opcionalmente substituído com um a cinco grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em oxo, halogênio, C₁-C₁₀ alquil, C₂-C₁₀ alquenil, C₂-C₁₀ alquinil, C₃-C₁₀ cicloalquil, C₃-C₁₀ cicloalquilalquil, ciano, nitro, trifluormetil, difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, -NR⁴SO₂R⁵, -SO₂NR⁶R⁴, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -OC(O)R⁶, -NR⁴C(O)OR⁵, -NR⁴C(O)CR⁶, -C(O)NR⁴R⁶, -NR⁴R⁶, -NR⁴C(O)NR⁴R⁶, -NR⁴C(NCN)NR⁴R⁶, -OR⁶, -S(O)R⁵, -SO₂R⁵, aril, arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heterociclil, heterociclil parcialmente insaturado e heterociclilalquil;

ou R⁴ e R⁶, juntamente com os átomos aos quais estão anexados podem ser independentemente unidos para completar um anel cicloalquil ou um anel heterocicloalquil de 3 a 10 membros opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos adicionais selecionados do grupo que consiste em O, S, SO,

SO₂ e NR⁶, em que cada carbono do anel é opcionalmente substituído com um a três grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, C₁-C₁₀ alquil, C₂-C₁₀ alquenil, C₂-C₁₀ alquinil, C₃-C₁₀ cicloalquil, C₃-C₁₀ cicloalquilalquil, ciano, nitro, trifluormetil, difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, aril, OR⁸, NR⁶R⁸, SR⁶, heteroaril, arilalquil, heteroarilalquil, heterociclil, heterociclil parcialmente insaturado e heterociclilalquil, desde que o referido anel não contenha dois átomos O adjacentes ou dois átomos de S adjacentes;

ou R⁶ e R⁸, juntamente com os átomos aos quais estão anexados podem ser independentemente unidos para completar um anel cicloalquil ou um anel heterocicloalquil de 3 a 10 membros opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos adicionais selecionados do grupo que consiste em O, S, SO, SO₂ e NR⁶, em que cada carbono do anel é opcionalmente substituído com um a três grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, C₁-C₁₀ alquil, C₂-C₁₀ alquenil, C₂-C₁₀ alquinil, C₃-C₁₀ cicloalquil, C₃-C₁₀ cicloalquilalquil, ciano, nitro, trifluormetil, difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, aril, OR⁸, NR⁶R⁸, SR⁶, heteroaril, arilalquil, heteroarilalquil, heterociclil, heterociclil parcialmente insaturado e heterociclilalquil, desde que o referido anel não contenha dois átomos de O adjacentes ou dois átomos de S adjacentes;

ou R⁷ e R⁸, juntamente com os átomos aos quais estão anexados podem ser independentemente unidos para completar um anel cicloalquil ou um anel heterocicloalquil de 3 a 10 membros opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos adicionais selecionados do grupo que consiste em O, S, SO,

SO₂ e NR⁶, em que cada carbono do anel é opcionalmente substituído com um a três grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, C₁-C₁₀ alquil, C₂-C₁₀ alquenil, C₂-C₁₀ alquinil, C₃-C₁₀ cicloalquil, C₃-C₁₀ cicloalquilalquil, ciano, nitro, trifluormetil, difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, aril, OR⁸, NR⁶R⁸, SR⁶, heteroaril, arilalquil, heteroarilalquil, heterociclil, heterociclil parcialmente insaturado e heterociclilalquil; desde que o referido anel não contenha dois átomos de O adjacentes ou dois átomos de S adjacentes;

ou R⁸ e R⁹, juntamente com os átomos aos quais estão anexados podem ser independentemente unidos para completar um anel cicloalquil ou um anel heterocicloalquil de 3 a 10 membros opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos adicionais selecionados do grupo que consiste em O, S, SO, SO₂ e NR⁶, em que cada carbono do anel pode ser opcionalmente substituído com um a três grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, C₁-C₁₀ alquil, C₂-C₁₀ alquenil, C₂-C₁₀ alquinil, C₃-C₁₀ cicloalquil, C₃-C₁₀ cicloalquilalquil, ciano, nitro, trifluormetil, difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, aril, OR⁸, NR⁶R⁸, SR⁶, heteroaril, arilalquil, heteroarilalquil, heterociclil, heterociclil parcialmente insaturado e heterociclilalquil, desde que o referido anel não contenha dois átomos de O adjacentes ou dois átomos de S adjacentes;

ou R⁶ e R¹⁰, juntamente com os átomos aos quais estão anexados podem ser independentemente unidos para completar um anel cicloalquil ou um anel heterocicloalquil de 3 a 10 membros opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos adicionais selecionados do grupo que consiste em O, S, SO,

SO₂ e NR⁶, em que cada carbono do anel pode ser
opcionalmente substituído com um a três grupos
independentemente selecionados do grupo que consiste em
halogênio, C₁-C₁₀ alquil, C₂-C₁₀ alquenil, C₂-C₁₀ alquinil,
5 C₃-C₁₀ cicloalquil, C₃-C₁₀ cicloalquilalquil, ciano, nitro,
trifluormetil, difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, aril,
OR⁸, NR⁶R⁸, SR⁶, heteroaril, arilalquil, heteroarilalquil,
heterociclil, heterociclil parcialmente insaturado e
heterociclilalquil, desde que o referido anel não contenha
10 dois átomos de O adjacentes ou dois átomos de S adjacentes;
ou R⁸ e R¹⁰, juntamente com os átomos aos quais estão
anexados podem ser independentemente unidos para completar
um anel cicloalquil ou um anel heterocicloalquil de 3 a 10
membros opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos
15 adicionais selecionados do grupo que consiste em O, S, SO,
SO₂ e NR⁶, em que cada carbono do anel pode ser
opcionalmente substituído com um a três grupos
independentemente selecionados do halogênio, C₁-C₁₀ alquil,
C₂-C₁₀ alquenil, C₂-C₁₀ alquinil, C₃-C₁₀ cicloalquil, C₃-C₁₀
20 cicloalquilalquil, ciano, nitro, trifluormetil,
difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, aril, OR⁸, NR⁶R⁸, SR⁶,
heteroaril, arilalquil, heteroarilalquil, heterociclil,
heterociclil parcialmente insaturado e heterociclilalquil,
desde que o referido anel não contenha dois átomos de O
25 adjacentes ou dois átomos de S adjacentes.

A invenção também pode ser dirigida a pró-medicamentos
farmaceuticamente aceitáveis, metabólitos farmaceuticamente
ativos, e sais farmaceuticamente aceitáveis do composto de
Fórmula geral I. Métodos de fabricação dos compostos de
30 Fórmula I também são descritos.

Em um aspecto adicional, a presente invenção fornece compostos que inibem a atividade de receptores de tirosina quinases do tipo I, tais como EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, VEGFR2, Flt3 e FGFR, compreendendo compostos de Fórmula I.

5 Em um aspecto adicional, a presente invenção fornece um método de tratamento de doenças ou condições médicas mediadas por receptores de tirosina quinases do tipo I que compreende a administração a um animal de sangue quente de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I, ou um
10 sal farmacêuticamente aceitável ou pró-medicação passível de clivagem *in vivo* deste.

Em um aspecto adicional, a presente invenção fornece um método de inibição da produção de receptor de quinases do tipo I que compreende a administração a um animal de
15 sangue quente uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável ou pró-medicação passível de clivagem *in vivo* deste.

Em um aspecto adicional, a presente invenção fornece um método de fornecimento de efeito inibitório de receptor
20 de quinase do tipo I compreendendo a administração a um animal de sangue quente de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável ou pró-medicação passível de clivagem *in vivo* deste.

25 Em um aspecto adicional, a presente invenção fornece o tratamento ou prevenção uma condição mediada por receptor de quinase do tipo I, que compreende a administração de uma quantidade de um composto eficaz para tratar ou evitar a referida condição mediada por receptor de quinase do tipo I
30 ou uma composição farmacêutica compreendendo o referido

composto, a um humano ou animal que dele necessite, em que o referido composto é um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou pró-medicamento passível de clivagem *in vivo* deste. A condição mediada por receptor de quinase do tipo I que pode ser tratada de acordo com os métodos dessa invenção inclui distúrbios hiperproliferativos, tais como câncer da cabeça e pescoço, pulmão, mama, cólon, ovário, bexiga, estômago, rim, pele, pâncreas, leucemias, linfomas, esôfago, útero ou próstata, dentre outros tipos de distúrbios hiperproliferativos.

Os compostos de Fórmula I podem ser usados vantajosamente em combinação com outros agentes terapêuticos conhecidos.

A invenção também se relaciona às composições farmacêuticas que compreendem uma quantidade eficaz de um agente selecionado de compostos de Fórmula I ou um pró-medicamento farmaceuticamente aceitável, um metabólito farmaceuticamente aceitável ou sal farmaceuticamente aceitável destes.

Vantagens adicionais e características inéditas dessa invenção serão apresentadas, em parte, na descrição a seguir e, em parte, tornar-se-ão aparentes para aqueles com habilidade na técnica mediante exame da especificação a seguir, ou podem ser aprendidas pela prática da invenção. As vantagens da invenção podem ser percebidas e alcançadas através da instrumentalização, combinações, composições e métodos particularmente ressaltados nas reivindicações em anexo.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

Os desenhos em anexo, que são aqui incorporados e

formam parte da especificação, ilustram modalidades não limitantes da presente invenção e, juntamente com a descrição, servem para explicar os princípios da invenção.

Nas Figuras:

5 A Figura 1 mostra um esquema de reação para a preparação de imino amidinas.

A Figura 2 mostra outro esquema de reação para a preparação de imino amidinas.

A Figura 3 mostra outro esquema de reação para a
10 preparação de imino amidinas.

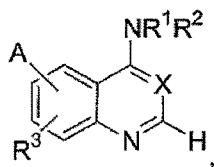
A Figura 4 mostra outro esquema de reação para a preparação de imino amidinas.

A Figura 5 mostra um esquema de reação para a preparação de oxazolininas.

15 A Figura 6 mostra outro esquema de reação para a preparação de oxazolininas.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

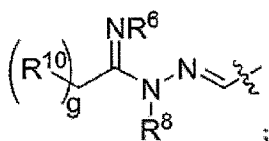
Os compostos de Fórmula I da invenção são úteis para a inibição de receptores de tirosina quinases do tipo I, tais
20 como EGFR (HER1), ErbB2 (HER2), ErbB3 (HER3), ErbB4 (HER4), VEGFR2, Flt3 e FGFR. Os compostos de Fórmula I também podem ser úteis como inibidores de serina, treonina e quinases de especificidade dupla tais como Raf, MEK e p38. Tais compostos têm utilidade como agentes terapêuticos para
25 doenças que podem ser tratadas pela inibição da via de sinalização de receptores de tirosina quinases do tipo I e serina, treonina e das vias de quinase de especificidade dupla. Em geral, a invenção se relaciona aos compostos da Fórmula geral I:



5 em que A é ligado a pelo menos um dos carbonos nas posições 5, 6, 7 ou 8 do anel bicíclico e em que o anel bicíclico é substituído por zero, um ou dois grupos R³ independentes;

X é N, CH, CF ou C-CN;

10 A é Q ou Z;



Q é ;

15 R¹ é uma porção aril ou heteroaril substituída ou não substituída, monocíclica ou bicíclica;

R² é H ou um C₁-₈ alquil substituído ou não substituído;

R³ é hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, C₁-C₁₀ alquil, C₂-C₁₀ alquenil, C₂-C₁₀ alquinil, C₃-C₁₀ cicloalquil, C₃-C₁₀ cicloalquilalquil, aril, arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heterociclil, heterociclil parcialmente insaturado, heterociclilalquil, -NR⁴SO₂R⁵ -SO₂NR⁶R⁴, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -OC(O)R⁶, NR⁴C(O)OR⁵, -NR⁴C(O)R⁶, -C(O)NR⁴R⁶, -NR⁴R⁶, -NR⁴C(O)NR⁴R⁶, -OR⁶, -S(O)R⁵, -SO₂R⁵, ou SR⁶, onde o
25 referido alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquilalquil, aril, arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heterociclil, heterociclil parcialmente insaturado, e heterociclilalquil é opcionalmente substituído com um a cinco grupos independentemente
30 selecionados do grupo que consiste em oxo, halogênio, C₁-C₁₀

alquil, C₂-C₁₀ alquenil, C₂-C₁₀ alquinil, C₃-C₁₀ cicloalquil, C₃-C₁₀ cicloalquilalquil, ciano, nitro, trifluormetil, difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, -NR⁴SO₂R⁵, -SO₂NR⁶R⁴, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -OC(O)R⁶, -NR⁴C(O)OR⁵, -NR⁴C(O)CR⁶, -C(O)NR⁴R⁶, -NR⁴R⁶, -NR⁴C(O)NR⁴R⁶, -NR⁴C(NCN)NR⁴R⁶, -OR⁶, -S(O)R⁵, -SO₂R⁵, aril, arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heterociclil, e heterociclilalquil;

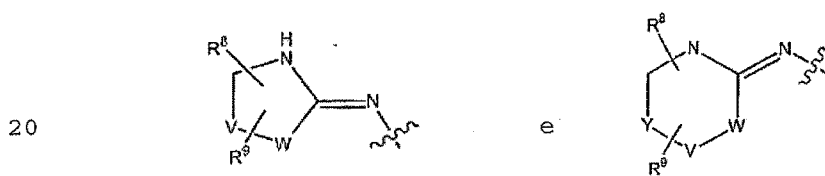
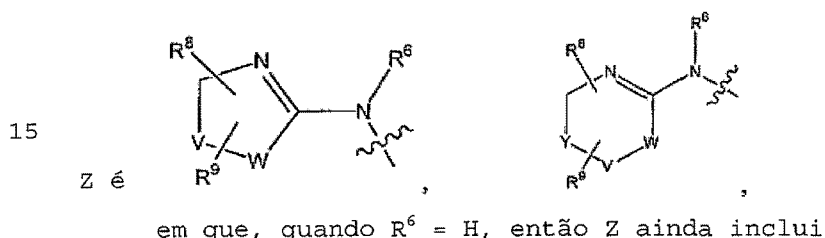
R¹⁰ é hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, C₁-C₁₀ alquil, C₂-C₁₀ alquenil, C₂-C₁₀ alquinil, C₃-C₁₀ cicloalquil, C₃-C₁₀ cicloalquilalquil, aril, arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heterociclil, heterociclilalquil, heterociclil parcialmente insaturado -NR⁴SO₂R⁵ -SO₂NR⁶R⁴, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -OC(O)R⁶, NR⁴C(O)OR⁵, -NR⁴C(O)R⁶, -C(O)NR⁴R⁶, -NR⁴R⁶, -NR⁴C(O)NR⁴R⁶, -OR⁶, -S(O)R⁵, -SO₂R⁵ ou SR⁶, onde o referido alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, aril, heteroaril, heterociclil, ou heterociclil parcialmente insaturado é opcionalmente substituído com um a cinco grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em oxo, halogênio, C₁-C₁₀ alquil, C₂-C₁₀ alquenil, C₂-C₁₀ alquinil, C₃-C₁₀ cicloalquil, C₃-C₁₀ cicloalquilalquil, ciano, nitro, trifluormetil, difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, -NR⁴SO₂R⁵, -SO₂NR⁶R⁴, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -OC(O)R⁶, -NR⁴C(O)OR⁵, -NR⁴C(O)CR⁶, -C(O)NR⁴R⁶, -NR⁴R⁶, -NR⁴C(O)NR⁴R⁶, -NR⁴C(NCN)NR⁴R⁶, -OR⁶, -S(O)R⁵, -SO₂R⁵, aril, arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heterociclil, e heterociclilalquil, em que g é 1 a 3 e cada R¹⁰ pode ser o mesmo ou diferente;

ou um ou mais dos referidos grupos R¹⁰ podem ser independentemente juntos com os átomos aos quais eles são ligados para completar um anel cicloalquil ou um anel

heterocicloalquil de 3 a 10 membros opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos adicionais selecionados do grupo que consiste em O, S, SO, SO₂ e NR⁶, em que cada carbono do anel é opcionalmente substituído com um a três grupos

5 independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, C₁-C₁₀ alquil, C₂-C₁₀ alquenil, C₂-C₁₀ alquinil, C₃-C₁₀ cicloalquil, C₃-C₁₀ cicloalquilalquil, ciano, nitro, trifluormetil, difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, aril, OR⁸, NR⁶R⁸, SR⁶, heteroaril, arilalquil, heteroarilalquil,

10 heterociclil, e heterociclilalquil, desde que o referido anel não contenha dois átomos de O adjacentes ou dois átomos de S adjacentes;



e em que Z inclui um ou mais grupos R⁸ ou R⁹, em que os referidos grupos R⁸ e R⁹ podem ser ligados ao mesmo átomo ou a átomos diferentes;

25 W e V são independentemente selecionados do grupo que consiste em CR⁷R⁸, CR⁸R⁹, O, NR⁶, S, SO e SO₂, e Y é selecionado do grupo que consiste em S, SO, SO₂, CR⁷CR⁸ e CR⁸R⁹, desde que

quando W for O, NR⁶, S, SO ou SO₂, então V é CR⁸R⁹, e

30 quando V for O, NR⁶, S, SO ou SO₂, então W e Y são

92

cada um CR^8R^9 ;

R^4 é H ou C_{1-6} alquil;

R^5 é trifluormetil, C_1-C_{10} alquil, C_3-C_{10} cicloalquil, aril, arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heterociclil, heterociclilalquil, ou heterociclo
5 parcialmente insaturado, onde o referido alquil, cicloalquil, aril, arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heterociclil, heterociclil parcialmente insaturado, e heterociclilalquil é opcionalmente
10 substituído com um a cinco grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em oxo, halogênio, C_1-C_{10} alquil, C_2-C_{10} alquenil, C_2-C_{10} alquinil, C_3-C_{10} cicloalquil, C_3-C_{10} cicloalquilalquil, ciano, nitro, OR^6 , NR^4R^6 , SR^6 , trifluormetil, difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, aril,
15 heteroaril, arilalquil, heteroarilalquil, heterociclil e heterociclilalquil;

R^6 , R^8 e R^9 são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, trifluormetil, C_1-C_{10} alquil, $(CH_2)_{0-4}$ C_3-C_{10} cicloalquil, aril, arilalquil, heteroaril,
20 heteroarilalquil, heterociclil, heterociclil parcialmente insaturado e heterociclilalquil, onde o referido alquil, cicloalquil, aril, arilalquil, heteroaril, heterociclil, heterociclil parcialmente insaturado, e heterociclilalquil é opcionalmente substituído com um a cinco grupos
25 independentemente selecionados do grupo que consiste em oxo, halogênio, C_1-C_{10} alquil, C_2-C_{10} alquenil, C_2-C_{10} alquinil, C_3-C_{10} cicloalquil, C_3-C_{10} cicloalquilalquil, ciano, nitro, OR^6 , NR^6R^8 , SR^6 , trifluormetil, difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, aril, heteroaril, arilalquil,
30 heteroarilalquil, heterociclil, heterociclil parcialmente

insaturado e heterocicliclilalquil;

R^7 é hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, C_1-C_{10} alquil, C_2-C_{10} alquenil, C_2-C_{10} alquinil, C_3-C_{10} cicloalquil, C_3-C_{10} cicloalquilalquil, aril, arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heterocicliclil, heterocicliclilalquil, heterociclo parcialmente insaturado, $-NR^4SO_2R^5$, $-SO_2NR^6R^4$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-NR^4C(O)OR^5$, $-NR^4C(O)R^6$, $-C(O)NR^4R^6$, $-NR^4R^6$, $-NR^4C(O)NR^4R^6$, $-OR^6$, $-S(O)R^5$, $-SO_2R^5$ ou SR^6 , onde o referido alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, aril, heteroaril heterocicliclil, e heterocicliclil parcialmente insaturado é opcionalmente substituído com um a cinco grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em oxo, halogênio, C_1-C_{10} alquil, C_2-C_{10} alquenil, C_2-C_{10} alquinil, C_3-C_{10} cicloalquil, C_3-C_{10} cicloalquilalquil, ciano, nitro, trifluormetil, difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, $-NR^4SO_2R^5$, $-SO_2NR^6R^4$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-NR^4C(O)OR^5$, $-NR^4C(O)CR^6$, $-C(O)NR^4R^6$, $-NR^4R^6$, $-NR^4C(O)NR^4R^6$, $-NR^4C(NCN)NR^4R^6$, $-OR^6$, $-S(O)R^5$, $-SO_2R^5$, aril, arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heterocicliclil, heterocicliclil parcialmente insaturado e heterocicliclilalquil;

ou R^4 e R^6 , juntamente com os átomos aos quais estão anexados podem ser independentemente unidos para completar um anel cicloalquil ou um anel heterocicloalquil de 3 a 10 membros opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos adicionais selecionados do grupo que consiste em O, S, SO, SO_2 e NR^6 , em que cada carbono do anel é opcionalmente substituído com um a três grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, C_1-C_{10} alquil, C_2-C_{10} alquenil, C_2-C_{10} alquinil, C_3-C_{10} cicloalquil, C_3-C_{10} cicloalquilalquil, ciano, nitro, trifluormetil,

difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, aril, OR⁸, NR⁶R⁸, SR⁶, heteroaril, arilalquil, heteroarilalquil, heterociclil, heterociclil parcialmente insaturado e heterociclilalquil, desde que o referido anel não contenha
5 dois átomos de O adjacentes ou dois átomos de S adjacentes;
ou R⁶ e R⁸, juntamente com os átomos aos quais estão anexados podem ser independentemente unidos para completar um anel cicloalquil ou heterocicloalquil de 3 a 10 membros opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos adicionais
10 selecionados do grupo que consiste em O, S, SO, SO₂ e NR⁶, em que cada carbono do anel é opcionalmente substituído com um a três grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, C₁-C₁₀ alquil, C₂-C₁₀ alquenil, C₂-C₁₀ alquinil, C₃-C₁₀ cicloalquil, C₃-C₁₀ cicloalquilalquil,
15 ciano, nitro, trifluormetil, difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, aril, OR⁸, NR⁶R⁸, SR⁶, heteroaril, arilalquil, heteroarilalquil, heterociclil, heterociclil parcialmente insaturado e heterociclilalquil, desde que o referido anel não contenha dois átomos de O adjacentes ou dois átomos de
20 S adjacentes;
ou R⁷ e R⁸, juntamente com os átomos aos quais estão anexados podem ser independentemente unidos para completar um anel cicloalquil ou heterocicloalquil de 3 a 10 membros opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos adicionais
25 selecionados do grupo que consiste em O, S, SO, SO₂ e NR⁶, em que cada carbono do anel é opcionalmente substituído com um a três grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, C₁-C₁₀ alquil, C₂-C₁₀ alquenil, C₂-C₁₀ alquinil, C₃-C₁₀ cicloalquil, C₃-C₁₀ cicloalquilalquil,
30 ciano, nitro, trifluormetil, difluormetoxi, trifluormetoxi,

azido, aril, OR^8 , NR^6R^8 , SR^6 , heteroaril, arilalquil, heteroarilalquil, heterociclíil, heterociclíil parcialmente insaturado e heterociclíilalquil; desde que o referido anel não contenha dois átomos de O adjacentes ou dois átomos de S adjacentes;

ou R^8 e R^9 , juntamente com os átomos aos quais estão anexados podem ser independentemente unidos para completar um anel cicloalquil ou heterocicloalquil de 3 a 10 membros opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos adicionais selecionados do grupo que consiste em O, S, SO, SO_2 e NR^6 , em que cada carbono do anel pode ser opcionalmente substituído com um a três grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, C_1-C_{10} alquil, C_2-C_{10} alquenil, C_2-C_{10} alquinil, C_3-C_{10} cicloalquil, C_3-C_{10} cicloalquilalquil, ciano, nitro, trifluormetil, difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, aril, OR^8 , NR^6R^8 , SR^6 , heteroaril, arilalquil, heteroarilalquil, heterociclíil, heterociclíil parcialmente insaturado e heterociclíilalquil, desde que o referido anel não contenha dois átomos de O adjacentes ou dois átomos de S adjacentes;

ou R^6 e R^{10} , juntamente com os átomos aos quais estão anexados podem ser independentemente unidos para completar um anel cicloalquil ou um anel heterocicloalquil de 3 a 10 membros opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos adicionais selecionados do grupo que consiste em O, S, SO, SO_2 e NR^6 , em que cada carbono do anel pode ser opcionalmente substituído com um a três grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, C_1-C_{10} alquil, C_2-C_{10} alquenil, C_2-C_{10} alquinil, C_3-C_{10} cicloalquil, C_3-C_{10} cicloalquilalquil, ciano, nitro,

trifluormetil, difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, aril, OR⁸, NR⁶R⁸, SR⁶, heteroaril, arilalquil, heteroarilalquil, heterociclil, heterociclil parcialmente insaturado e heterociclilalquil, desde que o referido anel não contenha dois átomos de O adjacentes ou dois átomos de S adjacentes; ou R⁸ e R¹⁰, juntamente com os átomos aos quais estão anexados, podem ser independentemente unidos para completar um anel cicloalquil ou um anel heterocicloalquil de 3 a 10 membros opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos adicionais selecionados do grupo que consiste em O, S, SO, SO₂ e NR⁶, em que cada carbono do anel pode ser opcionalmente substituído com um a três grupos independentemente selecionados do halogênio, C₁-C₁₀ alquil, C₂-C₁₀ alquenil, C₂-C₁₀ alquinil, C₃-C₁₀ cicloalquil, C₃-C₁₀ cicloalquilalquil, ciano, nitro, trifluormetil, difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, aril, OR⁸, NR⁶R⁸, SR⁶, heteroaril, arilalquil, heteroarilalquil, heterociclil, heterociclil parcialmente insaturado e heterociclilalquil, desde que o referido anel não contenha dois átomos de O adjacentes ou dois átomos de S adjacentes.

O termo "alquil", como aqui usado, se refere a um radical hidrocarboneto monovalente saturado de cadeia linear ou ramificada de um a doze átomos de carbono, em que o radical alquil pode ser opcionalmente substituído independentemente com um ou mais substituintes descritos abaixo. Exemplos de grupos alquil incluem, sem limitação, metil, etil, n-propil, isopropil, butil, isobutil, sec-butil, terc-butil, pentil, isopentil, terc-pentil, hexil, isohexil, e semelhantes.

"Alquilenos" significam um radical hidrocarboneto

divalente saturado linear ou ramificado de um a doze átomos de carbono, por exemplo, metileno, etileno, propileno, 2-metilpropileno, pentileno, e semelhantes.

O termo "alquenil" se refere a um radical hidrocarboneto monovalente de cadeia linear ou ramificada, de dois a doze átomos de carbono, contendo pelo menos uma ligação dupla, por exemplo, etenil, propenil, e semelhantes, em que o radical alquenil pode ser opcionalmente substituído independentemente com um ou mais substituintes aqui descritos, e inclui radicais com orientações "cis" e "trans" ou, alternativamente, orientações "E" e "Z".

O termo "alquenileno" se refere a um radical hidrocarboneto divalente linear ou ramificado de dois a doze carbonos, contendo pelo menos uma ligação dupla, em que o radical alquenileno pode ser opcionalmente substituído independentemente com um ou mais substituintes aqui descritos. Exemplos incluem, sem limitação, etenileno, propenileno, e semelhantes.

O termo "alquinil" se refere a um radical hidrocarboneto monovalente linear ou ramificado de dois a doze átomos de carbono, contendo pelo menos uma ligação tripla. Exemplos incluem, sem limitação, etinil, propinil, e semelhantes, em que o radical alquinil pode ser opcionalmente substituído independentemente com um ou mais substituintes aqui descritos.

O termo "alquinileno" se refere a um radical hidrocarboneto divalente linear ou ramificado, de dois a doze carbonos, contendo pelo menos uma ligação tripla, em que o radical alquinileno pode ser opcionalmente

substituído independentemente com um ou mais substituintes aqui descritos.

O termo "alil" se refere a um radical com a fórmula $RC=CHCHR$, em que R é alquil, alquenil, alquinil, 5 cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, ou qualquer substituinte como aqui definido, em que o alil pode ser opcionalmente substituído independentemente com um ou mais substituintes aqui descritos.

O termo "cicloalquil" se refere um radical 10 hidrocarboneto cíclico saturado ou parcialmente insaturado, com três a doze átomos de carbono, em que o cicloalquil pode ser opcionalmente substituído independentemente com um ou mais substituintes aqui descritos. O termo "cicloalquil" ainda inclui estruturas cicloalquil bicíclicas e 15 tricíclicas, em que as estruturas bicíclicas e tricíclicas podem incluir um cicloalquil saturado ou parcialmente insaturado fundido a um cicloalquil saturado ou parcialmente insaturado ou um heterocicloalquil ou um anel aril ou heteroaril. Exemplos de grupos cicloalquil incluem, 20 sem limitação, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, adamantil, norboranos, e semelhantes.

O termo "heteroalquil" se refere um radical hidrocarboneto monovalente saturado de cadeia linear ou 25 ramificada, de um a doze átomos de carbono, em que pelo menos um dos átomos de carbono é trocado por um heteroátomo selecionado entre N, O, ou S, e em que o radical pode ser um radical de carbono ou radical de heteroátomo (ou seja, o heteroátomo pode aparecer no meio ou na extremidade do 30 radical). O radical heteroalquil pode ser opcionalmente

substituído independentemente com um ou mais substituintes aqui descritos. O termo "heteroalquil" engloba radicais alcoxi e heteroalcoxi.

O termo "heterocicloalquil" se refere a um radical
5 cíclico saturado ou parcialmente insaturado de 3 a 8 átomos de anel, no qual pelo menos um átomo do anel é um heteroátomo selecionado entre nitrogênio, oxigênio e enxofre, os átomos de anel restantes sendo C, em que um ou mais átomos de anel pode ser opcionalmente substituído
10 independentemente com um ou mais substituinte descrito abaixo. O radical pode ser um radical de carbono ou radical de heteroátomo. "Heterocicloalquil" também inclui radicais nos quais radicais heterociclo são fundidos a anéis aromáticos ou heteroaromáticos. Exemplos de anéis
15 heterocicloalquil incluem, sem limitação, pirrolidina, piperidina, piperazina, tetrahidropiranyl, morfolina, tiomorfolina, homopiperazina, ftalimida, e derivados destes.

O termo "heteroalquenil" se refere a um radical
20 hidrocarboneto monovalente de cadeia linear ou ramificada, de três a doze átomos de carbono, contendo pelo menos uma ligação dupla, por exemplo, etenil, propenil, e semelhantes, em que pelo menos um dos átomos de carbono é trocado por um heteroátomo selecionado entre N, O ou S, e
25 em que o radical pode ser um radical de carbono ou radical de heteroátomo (ou seja, o heteroátomo pode aparecer no meio ou na extremidade do radical). O radical heteroalquenil pode ser opcionalmente substituído independentemente com um ou mais substituintes aqui
30 descritos, e inclui radicais com orientações "cis" e

"trans" ou, alternativamente, orientações "E" e "Z".

O termo "heteroalquinil" se refere a um radical hidrocarboneto monovalente linear ou ramificado de três a doze átomos de carbono, contendo pelo menos uma ligação tripla. Exemplos incluem, sem limitação, etinil, propinil, e semelhantes, em que pelo menos um dos átomos de carbono é trocado por um heteroátomo selecionado entre N, O ou S, e em que o radical pode ser um radical de carbono ou radical de heteroátomo (ou seja, o heteroátomo pode aparecer no meio ou na extremidade do radical). O radical heteroalquinil pode ser opcionalmente substituído independentemente com um ou mais substituintes aqui descritos.

O termo "heteroalil" se refere aos radicais com a fórmula $RC=CHCHR$, em que R é alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril ou qualquer substituinte como aqui definido, em que pelo menos um dos átomos de carbono é trocado por um heteroátomo selecionado entre N, O ou S, e em que o radical pode ser um radical de carbono ou radical de heteroátomo (ou seja, o heteroátomo pode aparecer no meio ou na extremidade do radical). O heteroalil pode ser opcionalmente substituído independentemente com um ou mais substituintes aqui descritos.

"Aril" significa a radical de hidrocarboneto monocíclico aromático monovalente, de 6 a 10 átomos de anel, ou a hidrocarboneto policíclico aromático, opcionalmente substituído independentemente com um ou mais substituintes aqui descritos. Mais especificamente, o termo aril inclui, sem limitação, fenil, 1-naftil, 2-naftil e

derivados destes.

"Heteroaril" significa um radical aromático monocíclico monovalente de 5 a 10 átomos de anel ou um radical aromático policíclico, contendo um ou mais heteroátomos do anel selecionados entre N, O ou S, os átomos de anel restantes sendo C. O radical aromático é opcionalmente substituído independentemente com um ou mais substituintes aqui descritos. Exemplos incluem, sem limitação, furil, tienil, pirrolil, piridil, pirazolil, pirimidinil, imidazolil, pirazinil, indolil, tiofen-2-il, quinolil, benzopiranyl, tiazolil, e derivados destes.

O termo "halo" representa flúor, cloro, bromo ou iodo. Da mesma forma, o termo "halogênio" se refere um substituinte de flúor, cloro, bromo ou iodo.

Em geral, as várias porções ou grupos funcionais dos compostos de Fórmula I podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes. Exemplos de substituintes adequados para as finalidades dessa invenção incluem, sem limitação, halo, alquil, alil, alquenil, alquinil, heteroalquil, heteroalil, heteroalquenil, heteroalquinil, alcoxi, heteroalcoxi, G_n -cicloalquil, G_n -heterocicloalquil, G_n -OR, G_n -NO₂, G_n -CN, G_n -CO₂R, G_n (C=O)R, G_n -O(C=O)R, G_n -O-alquil, G_n -OAr, G_n -SH, G_n -SR, G_n -SOR, G_n -SO₂R, G_n -S-Ar, G_n -SOAr, G_n -SO₂Ar, aril, heteroaril, G_n -Ar, G_n -(C=O)NR²R³, G_n -NR²R³, G_n -NR(C=O)R, G_n -SO², NR²R³, PO₃H₂ e SO₃H₂, em que G é alquilenos tendo de 1 a 4 carbonos, ou alquenileno ou alquinileno, cada um tendo de 2 a 4 carbonos, onde o referido alquilenos, alquenileno ou alquinileno pode ser substituído ou não substituído; n é zero ou 1; R¹, R² e R³ são independentemente alquil, alil, alquenil, alquinil,

heteroalquil, heteroalil, heteroalquenil, heteroalquinil, alcoxi, heteroalcoxi, G_n -cicloalquil ou G_n -heterocicloalquil; e Ar é aril ou heteroaril, onde o referido alquil, alil, alquenil, alquinil, heteroalquil, heteroalil, heteroalquenil, heteroalquinil, alcoxi, heteroalcoxi, G_n -cicloalquil, G_n -heterocicloalquil, Ar, R^1 , R^2 e R^3 podem ainda ser substituídos ou não substituídos.

Os compostos dessa invenção podem possuir um ou mais centros assimétricos, e tais compostos podem ser produzidos como (R) ou (S)-estereoisômeros individuais ou como misturas destes. A menos que indicado de forma diferente, a descrição ou denominação de um composto em particular na especificação e nas reivindicações visa incluir tanto enantiômeros individuais quanto misturas, racêmicas ou de outro tipo, destes. Conseqüentemente, essa invenção também inclui compostos de racematos e enantiômeros resolvidos e diastereômeros da Fórmula I. Os métodos para a determinação da estereoquímica e a separação de estereoisômeros são bem conhecidos na técnica (veja a discussão no Capítulo 4 de "Advanced Organic Chemistry", 4ª edição, J. March, John Wiley e Sons, Nova York, 1992).

Além dos compostos da Fórmula I, a invenção também inclui solvatos, pró-medicamentos farmacêuticamente aceitáveis, metabólitos farmacêuticamente ativos e sais farmacêuticamente aceitáveis de tais compostos.

O termo "solvato" se refere a um agregado de uma molécula com uma ou 20 mais moléculas de solvente.

Um "pró-medicamento farmacêuticamente aceitável" é um composto que pode ser convertido sob condições fisiológicas ou por solvólise no composto especificado ou em um sal

farmaceuticamente aceitável de tal composto.

Um "metabólito farmaceuticamente aceitável" é um produto farmacologicamente ativo produzido através de metabolismo no corpo de um composto especificado ou de um sal deste. Metabólitos de um composto podem ser identificados usando técnicas de rotina conhecidas na técnica e suas atividades determinadas usando testes, tais como aqueles aqui descritos.

Pró-medicamentos e metabólitos ativos de um composto podem ser identificados usando técnicas de rotina conhecidas na técnica. Várias formas de pró-medicamentos são conhecidas na técnica. Para exemplos de tais derivados de pró-medicamentos, veja, por exemplo, a) *Design of Prodrugs*, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) e *Methods in Enzymology*, Vol. 42, p. 309-396, editado por K. Widder, e cols. (Academic Press, 1985); b) *A Textbook of Drug Design and Development*, editado por Krogsgaard-Larsen e H. Bundgaard, Capítulo 5 "Design and Application of Prodrugs", por H. Bundgaard p. 113-191 (1991); c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8:1-38 (1992); d) H. Bundgaard, e cols., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77:285 (1988); e e) N. Kakeya, e cols., *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984).

Um "sal farmaceuticamente aceitável" é um sal que retém a eficácia biológica dos ácidos e bases livres do composto especificado e que não é biologicamente ou de outro modo indesejável. Um composto da invenção pode possuir grupos funcionais suficientemente ácidos, suficientemente básicos, ou ambos, e conseqüentemente reagem com qualquer uma entre diversas bases inorgânicas ou

orgânicas e ácidos inorgânicos e orgânicos, para formar um sal farmacêuticamente aceitável. Exemplos de sais farmacêuticamente aceitáveis incluem aqueles sais preparados por reação dos compostos da presente invenção

5 com um mineral ou um ácido orgânico ou uma base inorgânica, tais sais incluindo sulfatos, pirossulfatos, bissulfatos, sulfitos, bissulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloretos, brometos, iodetos, acetatos, propionatos, decanoatos,

10 caprilatos, acrilatos, formatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, inaleatos, Butin-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitromenzoatos, hidroxibenzoatos,

15 metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenossulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanossulfonatos, propanossulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos, tosilatos, besilatos,

20 acetato e mandelatos.

Se o composto da invenção for uma base, o sal farmacêuticamente aceitável desejado pode ser preparado por qualquer método adequado disponível na técnica, por exemplo, tratamento da base livre com um ácido inorgânico,

25 como ácido hidrolórico, ácido hidrobrômico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, e semelhantes, ou com um ácido orgânico, como ácido acético, ácido maléico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malônico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido

30 glicólico, ácido salicílico, um ácido piranosidil, como

ácido glicurônico ou ácido galacturônico, um ácido
alfahidroxí, como ácido cítrico ou ácido tartárico, um
aminoácido, como ácido aspártico ou ácido glutâmico, um
ácido aromático, como ácido benzóico ou ácido cinâmico, um
5 ácido sulfônico, como ácido p-toluenossulfônico ou ácido
etanossulfônico, ou semelhantes.

Se o composto da invenção for um ácido, o sal
farmaceuticamente aceitável desejado pode ser preparado por
qualquer método adequado, por exemplo, tratamento do ácido
10 livre com uma base inorgânica ou orgânica, como uma amina
(primária, secundária ou terciária), um hidróxido de metal
alcalino ou hidróxido de metal terroso alcalino, ou
semelhantes. Exemplos ilustrativos de sais adequados
incluem, sem limitação, sais orgânicos derivados de
15 aminoácidos, tais como glicina e arginina, amônia, aminas
primárias, secundárias e terciárias, e aminas cíclicas,
tais como piperidina, morfolina e piperazina, e sais
inorgânicos derivados de sódio, cálcio, potássio, magnésio,
mangânese, ferro, cobre, zinco, alumínio e lítio.

20 Os compostos da invenção podem ser preparados usando
as vias de reação e esquemas de síntese descritas abaixo,
empregando as metodologias disponíveis na técnica usando
materiais de partida que são prontamente disponíveis.

Aspectos Terapêuticos da Invenção

25 Quantidade terapeuticamente eficazes dos compostos da
invenção podem ser usadas para o tratamento de doenças
mediadas por modulação ou regulação de receptores de
tirosina quinases do tipo I e/ou serina, treonina e/ou
quinases de especificidade dupla. Uma "quantidade eficaz"
30 visa significar aquela quantidade de composto que, quando

administrada a um mamífero que necessite de tal tratamento, é suficiente para efetuar o tratamento para uma doença mediada pela atividade de um ou mais receptores de tirosina quinases do tipo I e/ou serina, treonina e/ou quinases de especificidade dupla. Dessa forma, por exemplo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto selecionado de Fórmula I ou um sal, metabólito ativo ou pró-medicação deste, é uma quantidade suficiente para modular, regular ou inibir a atividade de um ou mais receptores de tirosina quinases do tipo I e/ou serina, treonina e/ou quinases de especificidade dupla, de forma que uma condição de doença que é mediada por aquela atividade é reduzida ou aliviada.

A quantidade de certo agente que corresponderá a esta quantidade irá variar, dependendo de fatores tais como o composto em particular, a condição de doença e sua gravidade, a identidade (por exemplo, peso) do mamífero que necessita de tratamento, mas, no entanto, pode ser rotineiramente determinada por aqueles com habilidade na técnica. "Tratamento" significa pelo menos a melhora de uma condição de doença em um mamífero, como um humano, que é afetado, pelo menos em parte, pela atividade de um ou mais receptores de tirosina quinases do tipo I e/ou serina, treonina e/ou quinases de especificidade dupla, e inclui, sem limitação, a prevenção da ocorrência da condição de doença em um mamífero, particularmente quando o mamífero é se encontra predisposto a ter a condição de doença, mas ainda não foi diagnosticado como tendo; modulação e/ou inibição da condição de doença; e/ou alívio da condição de doença.

A fim de usar um composto da Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável ou pró-medicação passível de clivagem *in vivo* deste, para o tratamento terapêutico (incluindo tratamento profilático) de mamíferos, incluindo humanos, ele normalmente é formulado de acordo com a prática farmacêutica padronizada como uma composição farmacêutica. De acordo com esse aspecto da invenção, é fornecida uma composição farmacêutica que compreende um composto da Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável ou pró-medicação passível de clivagem *in vivo* deste, como aqui definido anteriormente, em associação com um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

As composições da invenção podem estar em uma forma adequada para uso oral (por exemplo, como comprimidos, losangos, cápsulas duras ou macias, suspensões aquosas ou oleosas, emulsões, pós ou grânulos passíveis de dispersão, xaropes ou elixires), para uso tópico (por exemplo, como cremes, pomadas, géis ou soluções ou suspensões aquosas ou oleosas), para administração por inalação (por exemplo, como um pó finamente dividido ou um aerossol líquido), para administração por insuflação (por exemplo, como um pó finamente dividido) ou para administração parenteral (por exemplo, como uma solução estéril aquosa ou oleosa para dosagem intravenosa, subcutânea ou intramuscular ou como um supositório para dosagem retal). Por exemplo, composições destinadas ao uso oral podem conter um ou mais ou mais agentes corantes, edulcorantes, flavorizantes e/ou conservantes.

Excipientes farmacêuticamente aceitáveis adequados para uma formulação de comprimido incluem, por exemplo,

diluentes inertes, tais como lactose, carbonato de sódio, fosfato de cálcio ou carbonato de cálcio, agentes de granulação e desintegração, tais como amido de milho ou ácido algênico; agentes ligantes como, por exemplo, amido; 5 agentes lubrificantes, tais como estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco; agentes conservantes, tais como etil ou propil p-hidroxibenzoato, e antioxidantes, como ácido ascórbico. Formulações de comprimidos podem ser não revestidas ou revestidas, tanto para modificar sua 10 desintegração e a subsequente absorção do ingrediente ativo dentro do trato gastrointestinal, quanto para melhorar sua estabilidade e/ou aparência, em ambos os casos, usando agentes de revestimento e procedimentos convencionais bem conhecidos na técnica.

15 Composições para uso oral podem estar na forma de cápsulas duras de gelatina, nas quais o ingrediente ativo é misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caolin, ou como cápsulas macias de gelatina, nas quais o ingrediente ativo 20 é misturado com água ou um óleo, como óleo de amendoim, parafina líquida ou azeite de oliva.

Suspensões aquosas geralmente contêm o ingrediente ativo na forma de pó fino juntamente com um ou mais agentes de suspensão, tais como carboximetilcelulose sódica, 25 metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, alginato de sódio, polivinil-pirrolidona, goma de tragacanto e goma de acácia; agentes dispersantes ou umidificantes, tais como lecitina ou produtos de condensação de um óxido de alquilenos com ácidos graxos (por exemplo, estearato de 30 polioxetileno) ou produtos de condensação de óxido de

etileno com álcoois alifáticos de cadeia longa, por exemplo, heptadecaetilenooxicetanol ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e um hexitol como, por exemplo, 5 monooleato de polioxietileno sorbitol ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol, por exemplo, monooleato de polietileno sorbitano. As suspensões aquosas também podem conter um ou mais conservantes (como, 10 por exemplo, etil ou propil p-hidroxibenzoato, antioxidantes (como, por exemplo, ácido ascórbico), agentes corantes, agentes flavorizantes, e/ou agentes edulcorantes (tais como, sacarose, sacarina ou aspartame).

Suspensões oleosas podem ser formuladas pela suspensão 15 do ingrediente ativo em um óleo vegetal (como, por exemplo, óleo de aráquis, azeite de oliva, óleo de gergelim ou óleo de amendoim) ou em um óleo mineral (como parafina líquida). As suspensões oleosas também podem conter um agente espessante tais como cera de abelha, parafina rígida ou 20 álcool cetílico. Podem ser adicionados agentes edulcorantes, tais como aqueles apresentados acima e agentes flavorizantes para fornecer uma preparação oral palatável. Essas composições podem ser preservadas pela adição de um antioxidante como, por exemplo, ácido 25 ascórbico.

Pós e grânulos dispersíveis adequados para preparação de uma suspensão aquosa pela adição de água geralmente contêm o ingrediente ativo juntamente com um agente de dispersão ou umidificante, agente de suspensão e um ou mais 30 conservantes. Agentes dispersantes ou umidificantes e

agentes de suspensão adequados são exemplificados por aqueles já mencionados acima. Excipientes adicionais, tais como agentes edulcorantes, flavorizantes e corantes, também podem estar presentes.

5 As composições farmacêuticas da invenção também podem estar na forma de emulsões óleo em água. A fase oleosa pode ser um óleo vegetal, como azeite de oliva ou óleo de aráquis, ou a óleo mineral como, por exemplo, parafina líquida ou uma mistura de qualquer um destes. Agentes emulsificantes adequados podem ser, por exemplo, gomas de 10 ocorrência natural, tais como goma de acácia ou goma de tragacanto, fosfatidas de ocorrência natural, tais como grão de soja, lecitina, ésteres ou ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol (por 15 exemplo, sorbitano monooleato) e produtos de condensação dos referidos ésteres parciais com óxido de etileno como, por exemplo, polioxietileno sorbitano monooleato. As emulsões também podem conter agentes edulcorantes, flavorizantes e conservantes.

20 Xaropes e elixires podem ser formulados com agentes edulcorantes, tais como glicerol, propileno glicol, sorbitol, aspartame ou sacarose, e também podem conter um agente emoliente, conservante, flavorizante e/ou corante.

 As composições farmacêuticas também podem estar na 25 forma de uma suspensão aquosa ou oleosa estéril injetável, que pode ser formulada de acordo com procedimentos conhecidos usando um ou mais dos agentes dispersantes ou umidificantes e agentes de suspensão apropriados, que foram mencionados acima. A preparação injetável estéril também 30 pode ser uma solução ou suspensão injetável estéril em um

diluyente ou solvente atóxico parenteralmente aceitável, por exemplo, uma solução em 1,3-butanodiol.

Formulações de supositório podem ser preparadas misturando-se o ingrediente ativo com um excipiente não irritante adequado, que seja sólido em temperaturas comuns, mas líquido na temperatura retal e irá, portanto, derreter no reto para liberar o medicamento. Excipientes adequados incluem, por exemplo, manteiga de cacau e polietileno glicóis.

Formulações tópicas, tais como cremes, pomadas, géis e soluções ou suspensões aquosas ou oleosas, podem geralmente ser obtidas formulando-se o ingrediente ativo com um veículo ou diluyente convencional, topicamente aceitável, usando procedimentos convencionais bem conhecidos na técnica.

Composições para administração por insuflação podem estar na forma de um pó finamente dividido contendo partículas com diâmetro médio de, por exemplo, 30 µm ou bem menos, e o próprio pó compreendendo tanto o ingrediente ativo isoladamente quanto diluído com um ou mais veículos fisiologicamente aceitáveis como, por exemplo, lactose. O pó para insuflação é então convenientemente retido em uma cápsula contendo, por exemplo, 1 a 50 mg de ingrediente ativo para uso com um dispositivo turbo-inalador, tal como é usado para insuflação do agente conhecido de cromoglicato de sódio.

Composições para administração por inalação podem estar na forma de um aerossol pressurizado convencional configurado para dispensar o ingrediente ativo como um aerossol contendo gotículas sólidas ou líquidas finamente

divididas. Propelentes convencionais de aerossol, tais como hidrocarbonetos fluorados ou hidrocarbonetos voláteis podem ser usados e o dispositivo de aerossol é convenientemente configurado para dispensar uma quantidade metrificada de ingrediente ativo.

Para mais informações sobre formulações, consulte o Capítulo 25.2 no Volume 5 de "Comprehensive Medicinal Chemistry" (Corwin Hansch; Presidente da Junta Editorial), Pergamon Press, 1990.

A quantidade de um composto dessa invenção que é combinada com um ou mais excipientes para produzir uma forma de dosagem única irá necessariamente variar, dependendo do hospedeiro tratado e da via particular de administração. Por exemplo, uma formulação destinada à administração oral a humanos pode conter, por exemplo, de 0,5 mg a 2 g de agente ativo composto com uma quantidade apropriada e conveniente de excipientes, que pode variar de cerca de 5 a cerca de 98 por cento em peso da composição total. Formas de dosagem unitária conterão geralmente cerca de 1 mg a cerca de 500 mg de um ingrediente ativo. Para mais informações sobre as vias de administração e regimes de dosagem, consulte o Capítulo 25.3 no Volume 5 de "Comprehensive Medicinal Chemistry" (Corwin Hansch; Presidente da Junta Editorial), Pergamon Press, 1990.

O tamanho da dose para fins terapêuticos ou profiláticos de um composto de Fórmula I irá naturalmente variar de acordo com a natureza e gravidade das condições, da idade e sexo do animal ou do paciente e da via de administração, de acordo com princípios bem conhecidos de medicina.

Embora os compostos de Fórmula I sejam primariamente úteis como agentes terapêuticos para uso em animais de sangue quente (incluindo o homem), eles também são úteis sempre que for necessário controlar receptores de tirosina quinases do tipo I e/ou serina, treonina e/ou quinases de especificidade dupla. Dessa forma, eles são úteis como padrões farmacológicos para uso no desenvolvimento de novos testes biológicos e na pesquisa por novos agentes farmacológicos.

10 A atividade dos compostos dessa invenção pode ser testada para receptores de tirosina quinases do tipo I inibição e/ou de serina, de treonina e/ou de quinases de especificidade dupla *in vitro*, *in vivo*, ou em uma linha de células. Ensaio *in vitro* incluem ensaios que determinam a
15 inibição da atividade de quinase. Ensaio *in vitro* alternativos quantificam a habilidade do inibidor para se ligar a quinases e pode ser medida tanto por rotulagem radioativa do inibidor, antes da ligação, isolando-se o complexo inibidor/quinase e determinando-se a quantidade de
20 rótulo radioativo ligado ou executando-se um experimento de competição em que novos inibidores são incubados com radioligantes conhecidos. Esses e outros ensaios úteis *in vitro* e de cultura de células são bem conhecidos por aqueles com habilidade na técnica.

25 Embora a invenção tenha sido descrita e ilustrada com certo grau de particularidade, deve-se entender que a presente revelação foi feita apenas como exemplo, e que numerosas alterações na combinação e arranjo de partes podem ser utilizadas por aqueles com habilidade na técnica,
30 sem se afastar do espírito e escopo da invenção, como

reivindicada posteriormente.

EXEMPLOS BIOLÓGICOS

Ensaaios Enzimáticos de EGFR/ErbB2

Placas de 96 poços Thermo LabSystems Immulon 4HBX são
5 revestidas por incubação de um dia para o outro em
temperatura ambiente com 100 μ l por poço de 0,25 mg/ml de
Poly (Glu, Tyr) 4:1 (PGT) (Sigma Chemical Co., St. Louis,
MO) em PBS (soro fisiológico tamponado com fosfato). O
excesso de PGT é removido por aspiração, e a placa é lavada
10 três vezes com tampão de lavagem (Tween 20 0,1% em PBS). A
reação de quinase é realizada em 100 μ l de 50 mM HEPES (pH
7.3) contendo 125 mM cloreto de sódio, 24 mM cloreto de
magnésio, 0,1 mM ortovanadato de sódio, 15 μ M ATP
(trifosfato de adenosina) e 0,3 unidades/ml de EGFR
15 (receptor de fator de crescimento epidérmico) (BIOMOL
Research Laboratories, Inc., Plymouth Meeting, PA). O
composto em DMSO (dimetilsulfóxido) é adicionado para gerar
uma concentração final de DMSO de cerca de 1%. A
fosforilação é iniciada pela adição de ATP e incubada por
20 30 minutos em temperatura ambiente. A reação de quinase é
terminada por aspiração da mistura de reação e subsequente
lavagem com tampão de lavagem (veja acima). PGT fosforilado
é detectado por incubação com 100 μ l por poço de anticorpo
antifosfotirosina PY20 conjugado a HRP (Zymed Laboratories,
25 Inc., South San Francisco, CA) diluído até 0,2 μ g/ml em BSA
3% e Tween 20 0,05% em PBS. O anticorpo é removido por
aspiração, e a placa é lavada com tampão de lavagem. O
sinal colorimétrico é desenvolvido pela adição de 100 μ l
por poço de Substrato de Peroxidase de Micropoço TMB
30 (Kirkegaard e Perry, Gaithersburg, MD), e interrompido pela

adição de 100 μ l por poço de 1 M ácido fosfórico. Fosfotirosina é medida por absorbância a 450 nm.

A quinase ErbB2 é como acima usando 250 ng/ml de domínio intracelular de erbB2 no lugar de EGFR. O domínio intracelular da tirosina quinase ErbB2 (aminoácidos 691 - 1.255) é expresso como uma proteína his-tagged em Baculovírus e purificado por quelação com níquel, troca iônica e cromatografia por exclusão de tamanho.

Os compostos da presente invenção têm IC₅₀s de menos do que 1 nM a 50 mM.

EXEMPLOS PREPARATIVOS

Uma ilustração da preparação de compostos da presente invenção é mostrada nas Figuras 1-6.

A Figura 1 ilustra a síntese de compostos de imino amidina da presente invenção. Hidrazonas (3) podem ser preparadas por métodos padronizados de condensação do aldeído (1) com hidrazina (2). Isso pode ser obtido em uma gama de solventes orgânicos. Preferivelmente, a condensação é realizada em um sistema de solvente misto de DCM e IPA. Os acoplamentos para formar imino amidinas (5) podem ser obtidos pelo aquecimento de hidrazona (3) em uma mistura de solvente de THF e IPA a cerca de 50°C na presença de um imidato (4).

A Figura 2 ilustra uma síntese alternativa de compostos de imino amidina da presente invenção. Nessa via, uma amida (6) é tratada com POCl₃ em um solvente orgânico adequado como benzeno ou DCM para formar o intermediário cloreto de imidoil. Hidrazona (3) é então adicionada a essa mistura para gerar a imino amidina desejada (5). Esse acoplamento pode necessitar de temperaturas ligeiramente

elevadas (45 a 90°C).

As Figuras 3 e 4 a síntese de compostos de imino amidina da presente invenção, na qual uma imino amidina (7) é preparada e então condensada com aldeído (1). Na Figura 3, imino amidina (7) pode ser preparada por acoplamento de hidrazina (2) com imidato (4) em um solvente orgânico adequado. A imino amidina resultante (7) pode então ser condensada com aldeído (1) em um solvente orgânico adequado, como THF e IPA ou EtOH, em temperatura ambiente ou temperatura ligeiramente elevada (45 a 90°C) para fornecer a imino amidina desejada (5). Na Figura 4, imino amidina (7) pode ser preparada por acoplamento de hidrazina (2) com tioimidato (8) em um solvente orgânico adequado. Como na Figura 3, a imino amidina resultante (7) pode então ser condensada com aldeído (1) em um solvente orgânico adequado, como THF e IPA ou EtOH, em temperatura ambiente ou temperatura ligeiramente elevada (45 a 90°C) para gerar a imino amidina desejada (5).

Compostos de oxazolina de fórmula I podem ser preparados como esquematizado na Figura 5. Anilina (9) pode ser condensada com tioCD1 em um solvente orgânico adequado como, por exemplo, uma mistura de THF e DCE. O intermediário resultante não é isolado, mas sim tratado *in situ* com amino álcool (10). A reação de adição pode ser feita em temperatura ambiente ou em temperaturas ligeiramente elevadas (45 a 90°C). Geralmente, a tiouréia resultante (11) pode ser isolada e levada a diante sem purificação. A oxazolina desejada (12) pode ser preparada a partir de tiouréia (11) por uma de várias vias esquematizadas na Figura 5. A tiouréia (11) pode ser

tratada com cloreto de tosila e NaOH em uma mistura de THF e água em temperatura ambiente. Alternativamente, a tiouréia (11) pode ser tratada com diversos carbodiimidatos, tais como um EDCI, DCC, DCI em solventes orgânicos adequados, tais como THF, DMF, DCM ou DCE em temperatura ambiente ou temperaturas ligeiramente elevadas (45 a 90°C).

A Figura 6 ilustra uma abordagem alternativa para os compostos de oxazolina da presente invenção. Anilina (9) pode ser acoplada com difenil N-cianocarbonimidato (13) com ou sem uma base, como NaH ou Et₃N, em solventes orgânicos, tais como DMF, MeCN, dioxana, piridina, IPA ou DCM em temperatura ambiente ou temperaturas elevadas (45 a 120°C) para gerar ciano isouréia (14). Preferivelmente, ciano isouréia (14) é formada por acoplamento de anilina (9) e difenil N-cianocarbonimidato (13) em uma mistura de THF/DCE/tBuOH a 80-90°C. Oxazolina (12) pode ser preparada por acoplamento de amino álcool (10) e ciano isouréia (14) em diversos solventes orgânicos, incluindo THF e IPA. Preferivelmente, o acoplamento de (10) e (14) é obtido em uma mistura de THF e IPA em temperaturas elevadas (45 a 120°C).

A fim de ilustrar a invenção, são incluídos os exemplos seguintes. No entanto, deve-se entender que esses exemplos não limitam a invenção e se destinam apenas a sugerir um método de prática da invenção. Aqueles com habilidade na técnica reconhecerão que as reações químicas descritas podem ser rapidamente adaptadas para preparar vários outros análogos de quinazolina da invenção, e métodos alternativos para a preparação dos compostos dessa

invenção considerados como estando dentro do escopo dessa invenção. Por exemplo, a síntese de compostos não exemplificados de acordo com a invenção pode ser realizada de forma bem sucedida por modificações evidentes para aqueles com habilidade na técnica, por exemplo, pela proteção apropriada de grupos intervenientes, pela utilização de outros reagentes adequados conhecidos na técnica, além daqueles descritos e/ou pela realização de modificações de rotina das condições de reação.

Alternativamente, outras reações aqui reveladas ou conhecidas na técnica serão reconhecidas como tendo aplicabilidade para preparação de outros compostos da invenção.

EXEMPLOS

Nos exemplos descritos abaixo, a menos que indicado de forma diferente, todas as temperaturas são apresentadas em graus Celsius. Os reagentes foram adquiridos de fornecedores comerciais, tais como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI ou Maybridge, e foram usados sem purificação adicional, a menos que indicado de forma diferente.

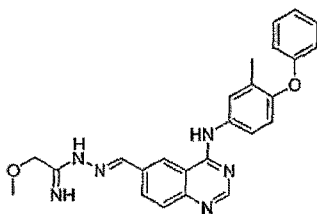
As reações descritas abaixo foram feitas geralmente sob uma pressão positiva de nitrogênio ou argônio ou com um tubo de secagem (a menos que estabelecido de forma diferente) em solventes anidros, e os frascos reação foram tipicamente adaptados com septos de borracha para a introdução de substratos e reagentes por meio de seringa. Os objetos de vidro foram secos no forno e/ou secos por aquecimento.

A cromatografia de coluna foi feita em um sistema

Biotage (Fabricante: Dyax Corporation) com uma coluna de gel de sílica ou em um cartucho de sílica SepPak (Waters).

Os espectros ^1H -NMR foram gravados em um instrumento Varian operando em 400 MHz. Os espectros ^1H -NMR foram obtidos como soluções CDCl_3 (registrado em ppm), usando clorofórmio como o padrão de referência (7,25 ppm). Outros solventes de NMR foram usados, como necessário. Quando são registrados multiplicidades de picos, são usadas as seguintes abreviações: s (isolada), d (par), t (triplet), m (multiplete), br (ampliado), dd (dupla de pares), dt (dupla de tercetos).

Exemplo 1



Preparação de (E)-2-metoxi-N-((4-(3-metil-4-fenoxifenil amino)quinazolina-6-il)metilenoamino)acetamidina

Etapa A: (6-Hidrazonometilquinazolina-4-il)-(3-metil-4-fenoxifenil)amina é preparada pela adição de hidrazina (50 mg, 1,00 mmol) a uma solução de 4-(3-metil-4-fenoxifenilamino)-quinazolina-6-carbaldeído (250 mg, 0,70 mmol) em uma mistura 1:1 de DCM:IPA (6 ml). Após agitação em temperatura ambiente por 4 horas, hidrazina e solvente em excesso são removidos sob pressão reduzida para gerar a hidrazona desejada como um sólido marrom que é transferido sem purificação.

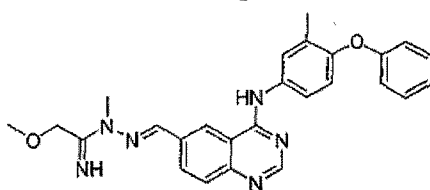
Etapa B: (E)-2-Metoxi-N-((4-(3-metil-4-fenoxifenil amino)quinazolina-6-il)metilenoamino)acetamidina é

preparada pela adição de (6-hidrazonometilquinazolina-4-il)-(3-metil-4-fenoxifenil)amina (30 mg, 0,081 mmol) a uma mistura agitada de Et₃N (20 mg, 0,19 mmol) e metil éster de ácido 2-metoxiacetimidico (20 mg, 0,20 mmol) em uma mistura 1:1 de DCM:IPA (4 ml). Após agitação da mistura de reação a 50°C por 1 hora, ela é resfriada até a temperatura ambiente e agitada por 16 horas. Concentração e purificação por cromatografia em coluna (10:8:1 EtOAc:Hexanos:MeOH) fornecem o produto desejado (16 mg, 45%). MS ESI (+) m/z 441 (M+1) detectado; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,64 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,41 (m, 2H), 7,76 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,93 (m, 3H), 4,13 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,41 (s, 1H), 2,24 (s, 3H).

Os compostos seguintes (Exemplos 2-5) são preparados como descrito no Exemplo 1 usando o quinazolina-6-aldeído, hidrazina e imidato apropriados.

Exemplo 2

20

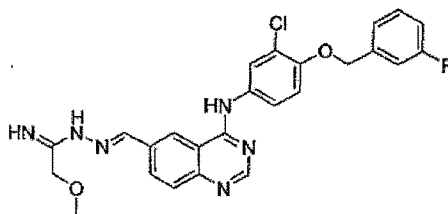


(E)-2-Metoxi-N-metil-N-((4-(3-metil-4-fenoxifenilamino)quinazolina-6-il)metilenoamino)acetamidina

MS APCI (+) m/z 455 (M+1) detectado; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,94 (m, 3H), 4,55 (s, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

30

Exemplo 3



5

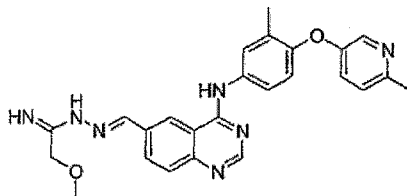
(E)-N-((4-(4-(3-fluorbenziloxy)-3-clorofenilamino)quinazolina-6-il)metilenoamino)-2-metoxiacetamidina

MS APCI (+) m/z 493, 495 (M+1, padrão C1) detectado;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 8,75 (s, 1H), 8,59 (s, 1H),
 10 8,46 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,76 (m, 2H),
 7,47 (m, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,19 (m, 1H), 5,27 (s, 2H),
 4,02 (s, 2H), 3,34 (m, 4H).

Exemplo 4

15



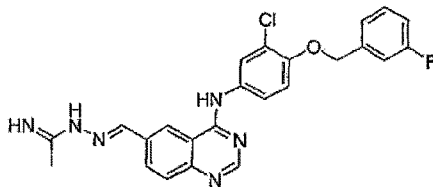
(E)-N-((4-(3-Metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino)quinazolina-6-il)metilenoamino)-2-metoxiacetamidina

20

MS ESI (+) m/z 456 (M+1) detectado; ^1H NMR (400 MHz,
 CD_3OD) δ 8,63 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,41 (m, 2H), 8,12 (s,
 1H), 7,79 (d, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,26 (m, 2H),
 7,01 (d, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,52 (s, 3H),
 25 2,12 (s, 3H).

Exemplo 5

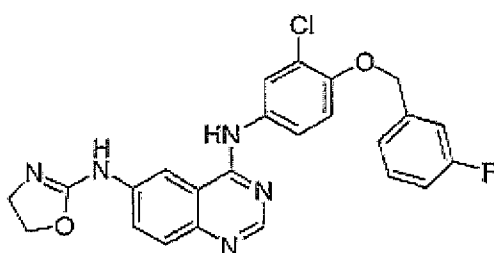
30



(E)-N-((4-(4-(3-fluorbenziloxy)-3-clorofenilamino)-
quinazolina-6-il)-metilenoamino)-acetamidina

MS ESI (+) m/z 463, 465 ($M+1$, padrão Cl) detectado; ^1H
 NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,64 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,42 (m,
 2H), 7,92 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,4 (m, 1H),
 7,31 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,06 (t, 1H),
 5,21 (s, 2H), 2,06 (s, 3H).

Exemplo 6



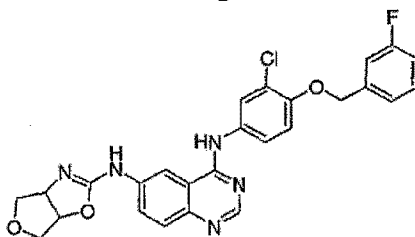
Preparação de N4-[3-cloro-4-(3-fluorbenziloxy)-fenil]-N6-
(4,5-dihidrooxazol-2-il)-quinazolina-4,6-diamina

[00146] Etapa A: N-4-[3-Cloro-4-(3-fluorbenziloxy)-
 fenil]-N6-(2-fenil-N-ciano-isouréia)-quinazolina-4,6-
 diamina é preparada por agitação de N-4-[3-cloro-4-(3-
 flúor-benziloxy)-fenil]-quinazolina-4,6-diamina (0,63 g,
 1,60 mmol) e difenil N-cianocarbonimidato (1,0 g, 4,20
 mmol), em THF (20 ml), DCE (10 ml) e t-BuOH (10 ml) em
 temperatura ambiente por 2 horas, então a 80-90°C por 3
 horas. Um adicional de 0,40 g de difenil N-
 cianocarbonimidato é adicionado. Após agitação a 80-90°C por
 3 horas, a mistura de reação é resfriada até a temperatura
 ambiente e concentrada. DCM (100 ml) é adicionado, e o
 sólido é isolado por filtração através de um funil de vidro
 concrecionado e seco, gerando 0,67 g (77,6 %) de material
 amarelo estanho.

Etapa B: N4-[3-Cloro-4-(3-fluorbenziloxy)-fenil]-N6-

(4,5-dihidrooxazol-2-il)-quinazolina-4,6-diamina é preparada pela adição de 2-aminoetanol (10 mg, 0,164 mmol) a uma mistura de N-4-[3-cloro-4-(3-fluorbenziloxi)-fenil]-N6-(2-fenil-N-cianoisouréia)-quinazolina-4,6-diamina (30 mg, 0,056 mmol) em 1:1 THF:álcool isopropílico (2 ml) e aquecendo até 100°C por 20 horas. A mistura de reação é concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em coluna (MeOH 5% em etil acetato) para fornecer o produto desejado como um sólido branco (19 mg, 74%). MS ESI (+) m/z 464, 466 (M+1, padrão C1) detectado; ¹H NMR (400 MHz, acetona-d₆) δ 8,52 (s, 1H), 8,43 (bs, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,12 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,42 (t, 2H), 3,93 (t, 2H).

Exemplo 7



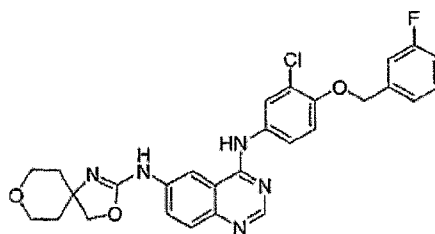
Preparação de N4-[3-cloro-4-(3-fluorbenziloxi)-fenil]-N6-(3a,4,6,6a-tetrahidrofuro[3,4-d]oxazol-2-il)-quinazolina-4,6-diamina

N4-[3-Cloro-4-(3-fluorbenziloxi)-fenil]-N6-(3a,4,6,6a-tetrahidrofuro[3,4-d]oxazol-2-il)-quinazolina-4,6-diamina é preparada pela adição de tiocDI (27 mg, 0,152 mmol) a uma solução agitada de N4-[3-cloro-4-(3-fluorbenziloxi)-fenil]-quinazolina-4,6-diamina (60 mg, 0,152 mmol) em 1:1 THF:DCM (8 ml). Após 3 horas, 2-amino-ciclopentanol (30 mg, 0,30 mmol) é adicionado e a mistura de reação agitada por 4

horas. O solvente é removido sob pressão reduzida e a tiouréia resultante é triturada com dietil éter. A tiouréia bruta é suspensa em THF (10 ml) e 1 M NaOH em água (0,38 ml) é adicionado, seguido por adição de uma solução de 1 M TsCl em THF (0,17 ml). Após 1 hora, a mistura de reação é diluída com EtOAc e água, e as fases separadas. A fase aquosa é extraída com EtOAc e os extratos orgânicos combinados são secos (Na₂SO₄) e concentrados. A purificação por cromatografia em coluna (10:5:1 EtOAc:Hexano:MeOH) fornece o produto desejado (50 mg, 65%). MS APCI (+) m/z 506, 508 (M+1, padrão C1) detectado; ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8,49 (s, 1H), 8,23 (bs, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,19-7,10 (m, 3H), 5,23 (s, 2H), 5,18 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,11 (d, 1H), 3,96 (d, 1H), 3,56 (dd, 2H).

Os compostos seguintes (Exemplos 8-56) são preparados como descrito no Exemplo 7 usando a quinazolina-6-anilina apropriada, e amino álcool.

Exemplo 8

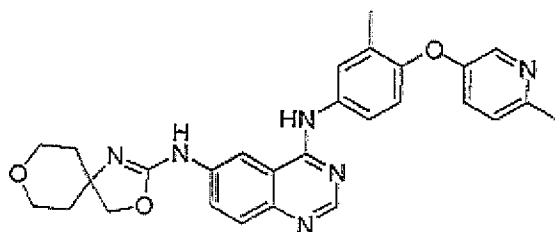


N4-[3-Chloro-4-(3-fluorbenziloxy)-fenil]-N6-(3,8-dioxa-1-aza-spiro[4.5]dec-1-en-2-il)-quinazolina-4,6-diamina

MS APCI (+) m/z 534, 536 (M+1, padrão C1) detectado; ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8,50 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 5,23 (s,

2H), 4,19 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 1,78 (m, 5H).

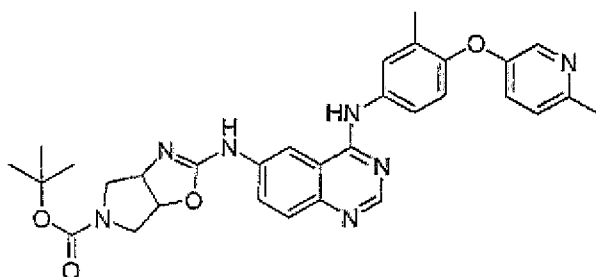
Exemplo 9



N6-(3,8-Dioxa-1-aza-spiro[4.5]dec-1-en-2-il)-N4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)-fenil]-quinazolina-4, 6-diamina

MS APCI (+) m/z 497 (M+1) detectado; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,19 (bs, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,71 (m, 3H), 7,63 (dd, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,96 (m, 2H), 1,77 (m, 2H).

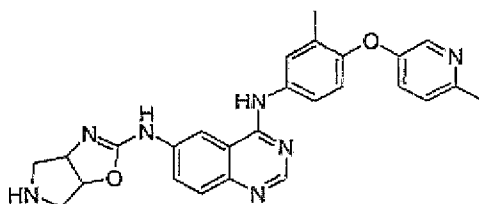
Exemplo 10



terc-butil éster de ácido 2-{4-[3-Metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolina-6-ilamino}-3a,4,6,6a-tetrahidropirrólo[3,4-d]oxazol-5-carboxílico

MS APCI (+) m/z 568 (M+1) detectado.

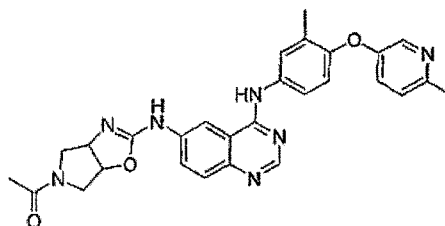
Exemplo 11



N4-[3-Metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)-fenil]-N6-(4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-pirrolo[3,4-d]oxazol-2-il)-quinazolina-4,6-diamina

N4-[3-Metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)-fenil]-N6-(4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-pirrolo[3,4-d]oxazol-2-il)-quinazolina-4,6-diamina é preparada a partir de terc-butil éster de ácido 2-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolina-6-ilamino}-3a,4,6,6a-tetrahidropirrolo[3,4-d]oxazol-5-carboxílico por métodos padronizados de desproteção BOC usando TFA em cloreto de metileno. MS APCI (+) m/z 468 (M+1) detectado; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,42 (s, 1H), 8,21 (bs, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 3,34 (d, 1H), 3,16 (d, 1H), 2,86 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

Exemplo 12



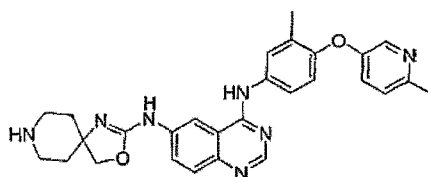
1-(2-{4-[3-Metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolina-6-ilamino}-3a,4,6,6a-tetrahidropirrolo[3,4-d]oxazol-5-il)-etanona

1-(2-{4-[3-Metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolina-6-ilamino}-3a,4,6,6a-tetrahidropirrolo[3,4-d]oxazol-5-il)-etanona é preparada a partir de N4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)-fenil]-N6-(4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-pirrolo[3,4-d]oxazol-2-il)-quinazolina-4,6-diamina por métodos padronizados de acetilação usando

anidrido acético em uma mistura de piridina e cloreto de metileno. MS APCI (+) m/z 510 (M+1) detectado; ^1H NMR (400 mHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,15 (d, 0,5H), 4,03 (m, 1H), 3,84 (d, 0,5H), 3,75 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,09 (d, 3H).

Exemplo 13

10

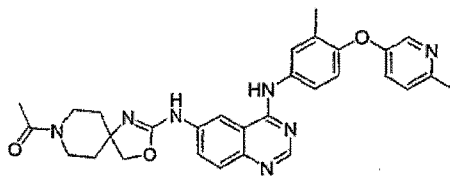


N4-[3-Metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)-fenil]-N6-(3-oxa-1,8-diaza-spiro[4.5]dec-1-en-2-il)-quinazolina-4,6-diamina

15 N4-[3-Metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)-fenil]-N6-(3-oxa-1,8-diazaspiro[4.5]dec-1-en-2-il)-quinazolina-4,6-diamina é preparada a partir de terc-butil éster de ácido 2-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolina-6-ilamino}-3-oxa-1,8-diaza-spiro[4.5]dec-1-eno-20 8-carboxílico por métodos padronizados de desproteção BOC usando TFA em cloreto de metileno. MS ESI (+) m/z 496 (M+1) detectado; ^1H NMR (400 mHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,61 (dd, 1H), 7,28 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,25 (m, 2H) 25 2,50 (s, 3H), 2,32 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,01 (m, 2H).

Exemplo 14

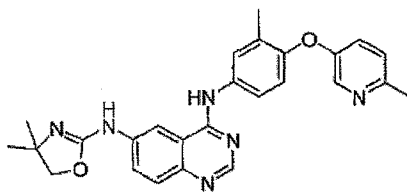
30



1-(2-{4-[3-Metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)-fenilamino]-
quinazolina-6-ilamino}-3-oxa-1,8-diazaspiro[4.5]dec-1-en-
8-il)-etanona

1-(2-{4-[3-Metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)-fenil
 5 amino]-quinazolina-6-ilamino}-3-oxa-1,8-diaza-spiro[4.5]
 dec-1-en-8-il)-etanona é preparada a partir de N4-[3-metil-
 4-(6-metilpiridin-3-iloxi)-fenil]-N6-(3-oxa-1,8-diaza-spiro
 [4.5]dec-1-en-2-il)-quinazolina-4,6-diamina por métodos
 padronizados de acetilação usando anidrido acético em uma
 10 mistura de piridina e cloreto de metileno.

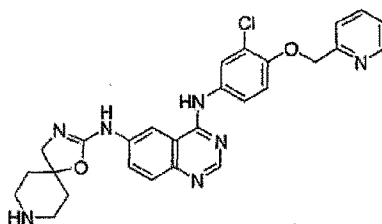
Exemplo 15



N6-(4,4-Dimetil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-N4-[3-metil-4-(6-
metilpiridin-3-iloxi)-fenil]-quinazolina-4,6-diamina

MS APCI (+) m/z 455 (M+1) detectado; ^1H NMR (400 MHz,
 20 CD_3OD) δ 8,42 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,70 (m, 4H), 7,60 (m,
 3H), 7,28 (m, 2H), 6,99 (d, 1H), 4,13 (s, 2H), 2,50 (s,
 3H), 2,26 (s, 3H), 1,40 (s, 6H).

Exemplo 16

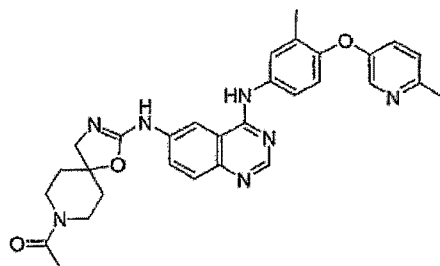


N4-[3-Cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-N6-(1-oxa-3,8-
 30 diazaspiro[4.5]dec-2-en-2-il)-quinazolina-4,6-diamina

N4-[3-Cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-N6-(1-oxa-3,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-2-il)-quinazolina-4,6-diamina é preparada a partir de terc-butil éster de ácido 2-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolina-6-il amino}-1-oxa-3,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxílico por métodos padronizados de desproteção BOC usando TFA em cloreto de metileno. MS ESI (+) m/z 516, 518 (M+1, padrão C1) detectado; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,61 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,22 (bs, HN 1H), 7,97 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,80 (m, 2H).

Exemplo 17

15



20 1-(2-{4-[3-Metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolina-6-ilamino}-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-8-il)-etanona

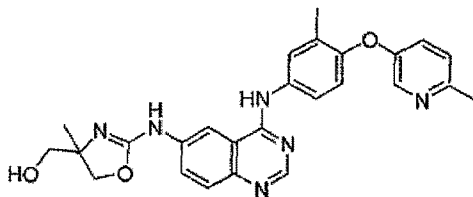
1-(2-{4-[3-Metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)-fenil amino]-quinazolina-6-ilamino}-1-oxa-3,8-diaza-spiro[4.5] dec-2-en-8-il)-etanona é preparada a partir de terc-butil éster de ácido 2-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolina-6-ilamino}-1-oxa-3,8-diazaspiro [4.5]dec-2-eno-8-carboxílico por métodos padronizados de desproteção BOC usando TFA em cloreto de metileno seguidos por métodos padronizados de acetilação usando anidrido

30

acético em uma mistura de piridina e cloreto de metileno.
 MS ESI (+) m/z 538 (M+1) detectado; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)
 δ 8,68 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,64 (s, 1H),
 7,52 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,12 (m, 3H), 6,93 (d, 1H),
 5 3,69 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,14 (s, 3H),
 2,02 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), 0,87 (m, 2H).

Exemplo 18

10



(4-Metil-2-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)-fenil
amino]-quinazolina-6-ilamino}-4,5-dihidrooxazol-4-il)-

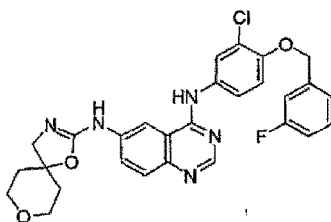
15

metanol

MS ESI (+) m/z 471 (M+1) detectado; ^1H NMR (400 MHz,
 CDCl_3) δ 8,54 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,16 (bs, 1H), 7,72
 (m, 2H), 7,58 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,13
 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,01 (d, 1H), 3,42 (s,
 20 2H), 2,52 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,39 (s, 3H).

Exemplo 19

25



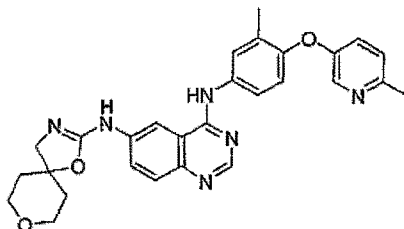
N4-[3-Cloro-4-(3-fluorbenziloxi)-fenil]-N6-(1,8-dioxa-3-
aza-spiro[4.5]dec-2-en-2-il)-quinazolina-4,6-diamina

MS ESI (+) m/z 534 (M+1) detectado; ^1H NMR (400 MHz,
 30 CDCl_3) δ 8,64 (s, 1H), 8,25 (bs, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,60

(bs, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,81 (m, 4H), 3,69 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,87 (m, 2H).

Exemplo 20

5

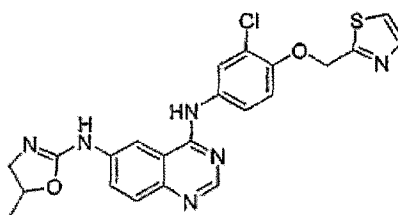


10 N6-(1,8-Dioxa-3-azaspiro[4.5]dec-2-en-2-il)-N4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)-fenil]-quinazolina-4,6-diamina

MS ESI (+) m/z 497 (M+1) detectado; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,67 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,12 (m, 4H), 6,92 (d, 1H), 3,82 (m, 4H), 3,67 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,88 (m, 2H).

Exemplo 21

20

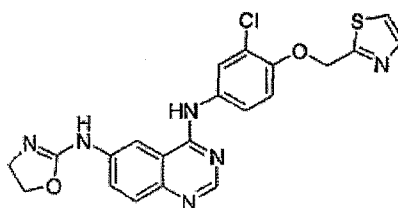


N4-[3-Cloro-4-(tiazol-2-ilmetoxi)-fenil]-N6-(5-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-quinazolina-4,6-diamina

25 MS ESI (+) m/z 467,469 (M+1, padrão Cl) detectado; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 9,60 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,20 (bs, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,38 (d, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,82 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 2,56 (s, 3H).

30

Exemplo 22



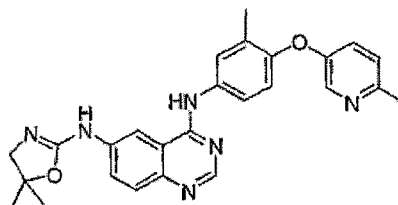
5

N4-[3-Chloro-4-(thiazol-2-ilmetoxi)-fenil]-N6-(4,5-dihidro-oxazol-2-il)-quinazolina-4,6-diamina

MS ESI (+) m/z 453, 455 (M+1, padrão C1) detectado; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 9,54 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,07 (bs, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,38 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,18 (m, 1H).

Exemplo 23

15

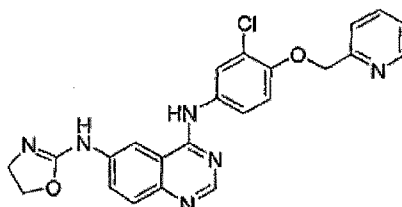


N6-(5,5-Dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-N4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)-fenil]-quinazolina-4,6-diamina

MS APCI (+) m/z 455 (M+1) detectado; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (s, 1H), 8,17 (bs, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,28 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 3,64 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,51 (s, 6H).

25

Exemplo 24



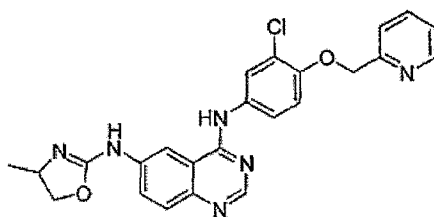
30

N4-[3-Cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-N6-(4,5-dihidrooxazol-2-il)-quinazolina-4,6-diamina

MS ESI (+) m/z 447, 449 (M+1, padrão C1) detectado; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 9,53 (bs, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,05 (bs, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,38 (m, 2H), 3,62 (m, 2H).

Exemplo 25

10



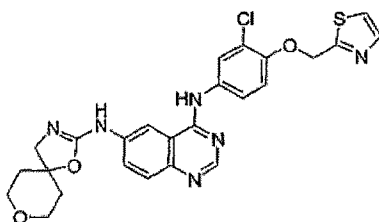
N4-[3-Cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-N6-(4-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-quinazolina-4,6-diamina

15

MS ESI (+) m/z 461, 463 (M+1, padrão C1) detectado; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 9,51 (bs, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,04 (bs, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,34 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,74 (m, 20 1H), 3,72 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 1,32 (s, 3H).

Exemplo 26

25



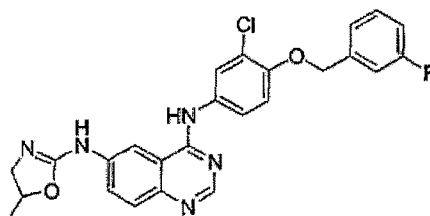
N4-[3-Cloro-4-(tiazol-2-ilmetoxi)-fenil]-N6-(1,8-dioxa-3-aza-spiro[4.5]dec-2-en-2-il)-quinazolina-4,6-diamina

MS ESI (+) m/z 523, 525 (M+1, padrão C1) detectado; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,64 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,60 30

(bs, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,81 (m, 4H), 3,69 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,87 (m, 2H).

Exemplo 27

5

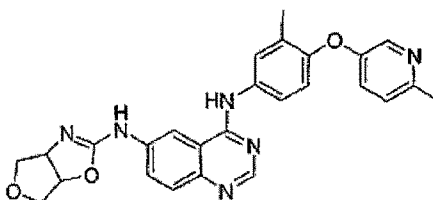


10 N4-[3-Chloro-4-(3-fluorbenziloxy)-fenil]-N6-(5-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-quinazolina-4,6-diamina

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,12 (bs, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,79 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 15 1,40 (d, 3H).

Exemplo 28

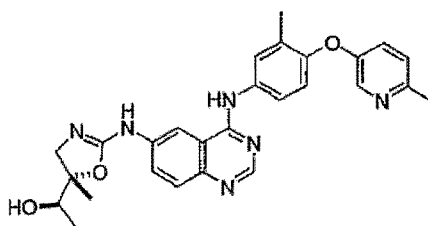
20



N4-[3-Metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)-fenil]-N6-(3 a,4,6,6a-tetrahidrofuro[3,4-d]oxazol-2-il)-quinazolina-4,6-
25 diamina

MS APCI (+) m/z 469 (M+1) detectado; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,26 (bs, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,62 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,17 (d, 1H), 4,02 (d, 30 1H), 3,64 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

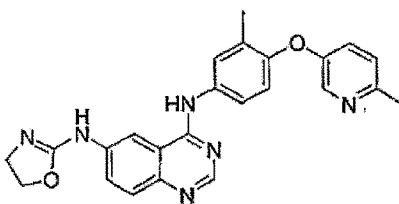
Exemplo 29



(1RS, 5SR)-1-(5-metil-2-(4-(3-metil-4-(6-metilpiridin-3-il
oxi)fenilamino)quinazolina-6-ilamino)-4,5-dihidrooxazol-5-
il)etanol

MS ESI (+) m/z 485 (M+1) detectado; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,58 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,17 (bs, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,02 (d, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,55 (d, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,22 (m, 4H).

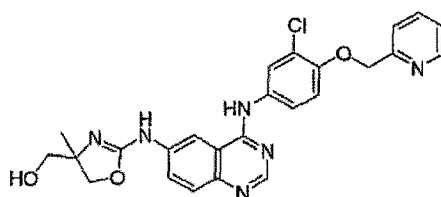
Exemplo 30



N6-(4 5-Dihidrooxazol-2-il)-N4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-
3-iloxi)-fenil]-quinazolina-4,6-diamina

MS ESI (+) m/z 427 (M+1) detectado; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,53 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,21 (m, 3H), 6,96 (d, 1H), 4,38 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

Exemplo 31



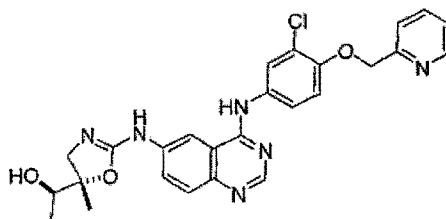
5

(2-{4-[3-Cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-
quinazolina-6-ilamino}-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-
metanol

MS ESI (+) m/z 491, 493 (M+1, padrão C1) detectado; ^1H
 10 NMR (400 5 MHz, CDCl_3) δ 8,57 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,13
 (bs, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,61
 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 5,30
 (s, 2H), 3,64 (d, 1H), 3,52 (d, 1H), 3,43 (s, 2H), 1,26 (s,
 3H).

15

Exemplo 32



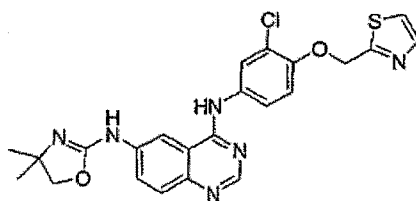
20

(1RS,5SR)-1-(2-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil
amino)quinazolina-6-ilamino)-5-metil-4,5-dihidrooxazol-5-
il)etanol

MS ESI (+) m/z 505, 507 (M+1, padrão C1) detectado; ^1H
 25 NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,60 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,12
 (bs, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,69
 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 5,30
 (s, 2H), 4,07 (d, 1H), 3,98 (q, 1H), 3,56 (d, 1H), 1,45 (s,
 3H), 1,22 (d, 3H).

30

Exemplo 33



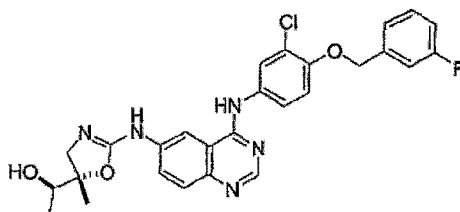
5

N4-[3-Cloro-4-(tiazol-2-ilmetoxi)-fenil]-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-quinazolina-4,6-diamina

MS APCI (+) m/z 481, 483 (M+1, padrão C1) detectado;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 9,52 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,96 (bs, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 5,55 (s, 2H), 3,17 (d, 2H), 1,28 (s, 6H).

Exemplo 34



15

(1-RS,5SR)-1-(2-(4-(4-(3-fluorbenziloxy)-3-clorofenilamino)quinazolina-6-ilamino)-5-metil-4,5-dihidrooxazol-5-il)

20

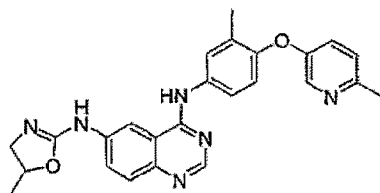
etanol

MS ESI (+) m/z 522, 524 (M+1, padrão C1) detectado; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,57 (s, 1H), 8,10 (bs, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,36 (ni, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 6,98 (d, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,05 (d, 1H), 3,95 (q, 1H), 3,55 (d, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,21 (d, 3H).

25

Exemplo 35

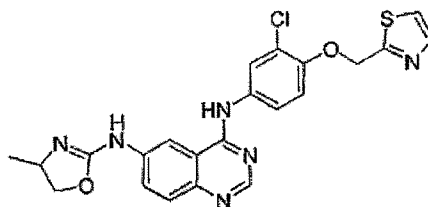
30



5 N6-(5-Metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-N4-[3-metil-4-(6-metil
piridin-3-iloxi)-fenil]-quinazolina-4,6-diamina

MS APCI (+) m/z 441 (M+1) detectado; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 9,51 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,69 (m, 3H), 7,23 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,36 (d, 3H).

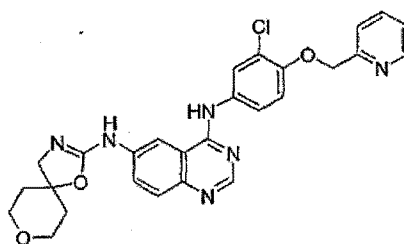
Exemplo 36



15 N4-[3-Cloro-4-(tiazol-2-ilmetoxi)-fenil]-N6-(4-metil-4,5-
dihidrooxazol-2-il)-quinazolina-4,6-diamina

20 MS APCI (+) m/z 467, 469 (M+1, padrão C1) detectado; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 9,53 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,69 (m, 3H), 7,32 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,47 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 1,18 (d, 3H).

25 Exemplo 37

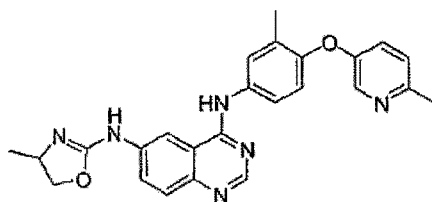


30

N4-[3-Cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-N6-(1, 8-dioxa-3-
aza-spiro[4.5]dec-2-en-2-yl)-quinazolina-4,6-diamina

MS APCI (+) m/z 517, 519 (M+1, padrão C1) detectado;
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,66 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,87
 5 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,51 (m,
 2H), 7,44 (d, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 5,30 (s,
 2H), 3,82 (m, 4H), 3,75 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 1,95 (m,
 2H), 1,87 (m, 2H).

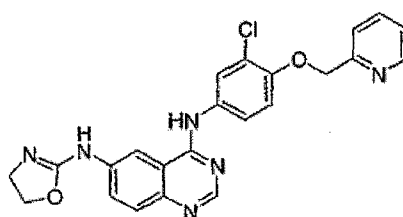
Exemplo 38



15 N6-(4-Metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-N4-[3-metil-4-(6-metil
piridin-3-iloxi)-fenil]-quinazolina-4,6-diamina

MS APCI (+) m/z 441 (M+1) detectado; ^1H NMR (400 MHz,
 DMSO- D_6) δ 9,51 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,05
 (bs, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,20
 20 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,02 (m,
 1H), 3,87 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,17 (d,
 3H).

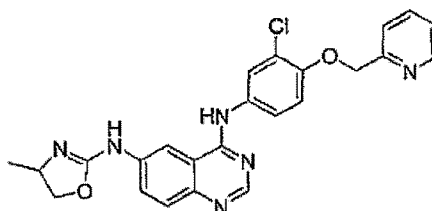
Exemplo 39



30 N4-[3-Cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-N6-(4,5-dihidro
oxazol-2-il)-quinazolina-4,6-diamina

MS ESI (+) m/z 447, 449 (M+1, padrão C1) detectado; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 9,53 (bs, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,05 (bs, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,38 (m, 2H), 3,62 (m, 2H).

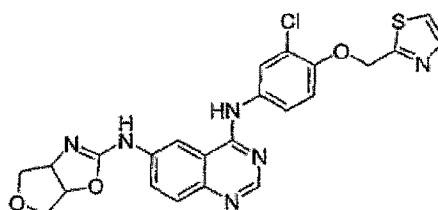
Exemplo 40



N4-[3-Chloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-N6-(4,metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-quinazolina-4,6-diamina

MS ESI (+) m/z 461, 463 (M+1, padrão C1) detectado; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 9,51 (bs, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,04 (bs, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,34 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,74 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 1,32 (s, 3H).

Exemplo 41

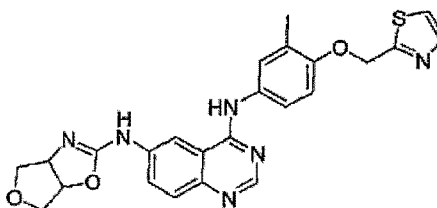


N4-[3-Chloro-4-(tiazol-2-ilmetoxi)-fenil]-N6-(3a,4,6,6a-tetrahidrofuro[3,4-d]oxazol-2-il)-quinazolina-4,6-diamina

MS APCI (+) m/z 495, 497 (M+1, padrão C1) detectado; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (s, 1H), 8,23 (br, s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 5,50 (s, 2H),

4,19 (d, 1H), 4,05 (d, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,19 (m, 2H).

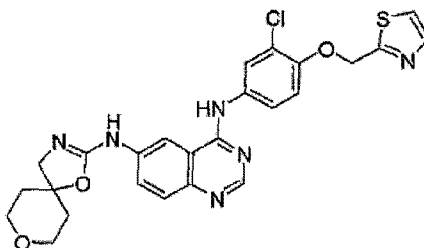
Exemplo 42



N4-[3-Metil-4-(tiazol-2-ilmetoxi)-fenil]-N6-(3a,4,6,6a-tetrahidrofuro[3,4-d]oxazol-2-il)-quinazolina-4,6-diamina

MS ESI (+) m/z 475 (M+1) detectado; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H), 8,25 (br s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,17 (d, 1H), 4,02 (d, 1H), 3,64 (m, 2H), 2,34 (m, 5H).

Exemplo 43

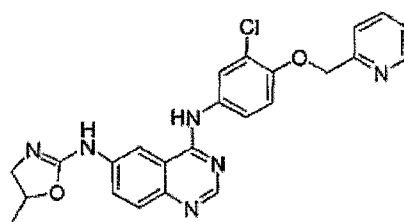


N4-[3-Cloro-4-(tiazol-2-ilmetoxi)-fenil]-N6-(1,8-dioxa-3-aza-spiro[4.5]dec-2-en-2-il)-quinazolina-4,6-diamina

MS ESI (+) m/z 523, 525 (M+1, padrão C1) detectado; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,64 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,60 (bs, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,81 (m, 4H), 3,69 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,87 (m, 2H).

Exemplo 44

5

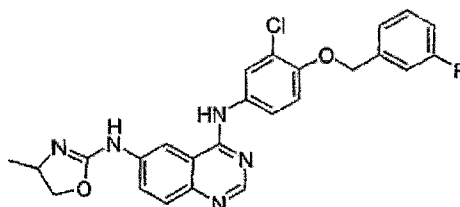


N4-[3-Chloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-N6-(5-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-quinazolina-4,6-diamina

MS ESI (+) m/z 461, 463 (M+1, padrão C1) detectado; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 9,51 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,86 (m, 1H), 7,63 (m, 4H), 7,34 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,74 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 1,34 (d, 3H).

Exemplo 45

15



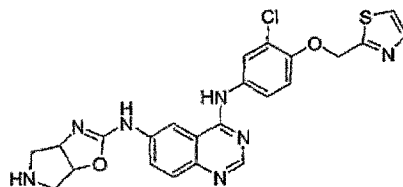
20

N4-[3-Chloro-4-(3-fluorbenziloxi)-fenil]-N6-(4-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-quinazolina-4,6-diamina

MS ESI (+) m/z 478 (M+1) detectado; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 9,51 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,76 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,18 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,47 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 1,19 (d, 3H).

Exemplo 46

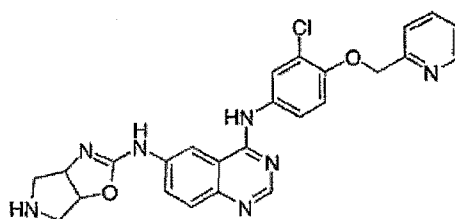
30



N4-[3-Cloro-4-(tiazol-2-ilmetoxi)-fenil]-N6-(4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-pirrolo[3,4-d]oxazol-2-il)-quinazolina-4,6-diamina

N4-[3-Cloro-4-(tiazol-2-ilmetoxi)-fenil]-N6-(4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-pirrolo[3,4-d]oxazol-2-il)-quinazolina-4,6-diamina é preparada a partir de terc-butil éster de ácido 2-{4-[3-cloro-4-(tiazol-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolina-6-ilamino}-3a,4,6,6a-tetrahidro-pirrolo[3,4-d]oxazol-5-carboxílico por métodos padronizados de desproteção BOC usando TFA em cloreto de metileno. MS APCI (+) m/z 494, 496 (M+1, padrão C1) detectado; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,19 (br, s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,67 (m, 3H), 7,58 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,17 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 3,32 (d, 1H), 3,16 (d, 1H), 2,85 (m, 2H).

Exemplo 47



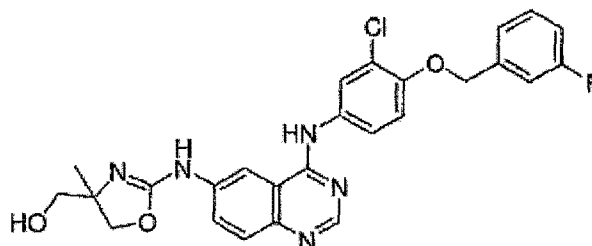
N4-[3-Cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-N6-(4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-pirrolo[3,4-d]oxazol-2-il)-quinazolina-4,6-diamina

N4-[3-Cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-N6-(4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-pirrolo[3,4-d]oxazol-2-il)-quinazolina-4,6-diamina é preparada a partir de terc-butil éster de ácido 2-{4-[3-Cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolina-6-ilamino}-3a,4,6,6a-tetrahidro-pirrolo[3,4-d]oxazol-5-carboxílico por métodos padronizados de

desproteção BOC usando TFA em cloreto de metileno. MS APCI
(+) m/z 488, 490 (M+1, padrão C1) detectado; ^1H NMR (400
mHz, CD_3OD) δ 8,56 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,21 (br, s, 1H),
7,91 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,57 (d, 1H),
5 7,39 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 5,28 (s, 2H), 5,17 (m, 1H),
4,78 (m, 1H), 3,34 (d, 1H), 3,16 (d, 1H), 2,84 (m, 2H).

Exemplo 48

10

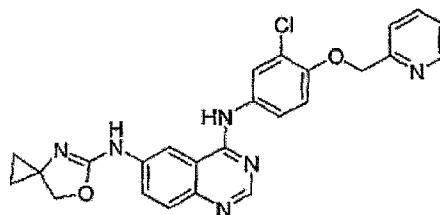


(2-{4-[3-chloro-4-(3-fluorbenziloxy)-fenilamino]-
15 quinazolina-6-ilamino}-4-metil-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-
metanol

MS ESI (+) m/z 508, 510 (M+1, padrão C1) detectado; ^1H
NMR (400 mHz, CDCl_3) δ 8,57 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,93 (d,
1H), 7,74 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,25 (m,
20 2H), 7,01 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,38 (d, 1H), 4,00 (d,
1H), 3,65 (d, 1H), 3,48 (d, 1H), 1,38 (s, 3H).

Exemplo 49

25



N4-[3-chloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-N6-(6-oxa-4-aza-
26 spiro[2.4]hept-4-en-5-il)-quinazolina-4,6-diamina

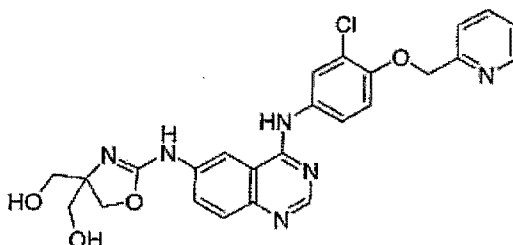
30 MS APCI (+) m/z 473, 475 (M+1, padrão C1) detectado;

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 1,12 (m, 2H), 0,81 (m, 2H).

5

Exemplo 50

10



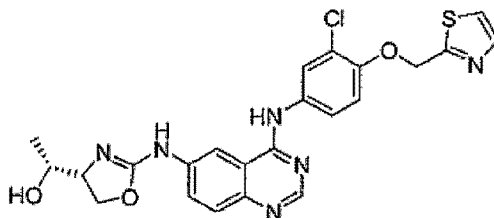
(2-{4-[3-Cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolina-6-ilamino}-4-hidroxi metil-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-metanol

15 MS ESI (+) m/z 507, 509 ($M+1$, padrão Cl) detectado; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,47 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,34 (m, 2H), 3,29 (s, 4H).

20

Exemplo 51

25



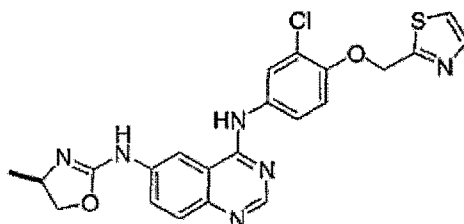
(R)-1-((S)-2-(4-(3-cloro-4-(tiazol-2-ilmetoxi) fenilamino)quinazolina-6-ilamino)-4,5-dihidrooxazol-4-il) etanol

(R)-1-((S)-2-(4-(3-cloro-4-(tiazol-2-ilmetoxi) fenil amino)quinazolina-6-ilamino)-4,5-dihidrooxazol-4-il) etanol
30 é preparada a partir de (1R, 4S)-N6-[4-(1-terc-butoxi etil)-

4,5-dihidrooxazol-2-il]-N4-[3-cloro-4-(tiazol-2-ilmetoxi)-
fenil]-quinazolina-4,6-diamina por métodos padronizados de
desproteção usando TFA em cloreto de metileno. MS ESI (+)
m/z 497, 499 (M+1, padrão C1) detectado; ¹H NMR (400 MHz,
5 DMSO-D₆) δ 9,53 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,87
(d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,33
(d, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,81 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,20 (m,
1H), 3,83 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 1,06 (d, 3H).

Exemplo 52

10

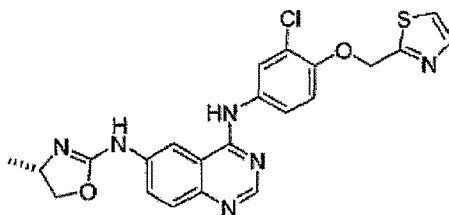


15 (R)-N4-[3-Cloro-4-(tiazol-2-ilmetoxi)-fenil]-N6-(4-metil-
4,5-dihidro-oxazol-2-il)-quinazolina-4,6-diamina

Preparada usando (R)-2-aminopropan-1-ol. MS APCI (+)
m/z 467, 469 (M+1, padrão C1) detectado; ¹H NMR (400 MHz,
DMSO-D₆) δ 9,53 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,86
20 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,69 (m, 3H), 7,32 (d,
1H), 7,02 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,47 (m, 1H), 3,99 (m,
1H), 3,90 (m, 1H), 1,18 (d, 3H).

Exemplo 53

25

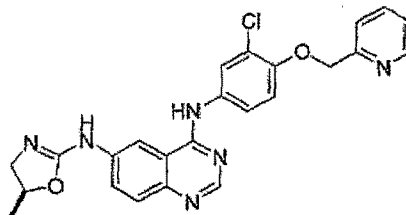


30 (S)-N4-[3-Cloro-4-tiazol-2-ilmetoxi)-fenil]-N6-(4-metil-
4,5-dihidro-oxazol-2-il)-quinazolina-4,6-diamina

Preparada usando (S)-2-amino-propan-1-ol. MS APCI (+)
m/z 467, 469 (M+1, padrão C1) detectado; ^1H NMR (400 MHz,
DMSO- D_6) δ 9,53 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,86
(d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,69 (In, 3H), 7,32
5 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,47 (m, 1H), 3,99 (m,
1H), 3,90 (m, 1H), 1,18 (d, 3H).

Exemplo 54

10

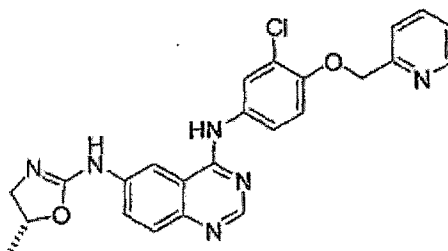


(S)-N4-[3-Cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-N6-(5-metil-
4,5-dihidro-oxazol-2-il)-quinazolina-4,6-diamina

15 Preparada usando (S)-1-amino-propan-2-ol. MS ESI (+)
m/z 461, 463 (M+1, padrão C1) detectado; ^1H NMR (400 MHz,
DMSO- D_6) δ 9,51 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,04
(m, 2H), 7,86 (m, 1H), 7,63 (m, 4H), 7,34 (m, 1H), 7,22 (d,
1H), 5,27 (s, 2H), 4,74 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,15 (m,
20 1H), 1,34 (d, 3H).

Exemplo 55

25

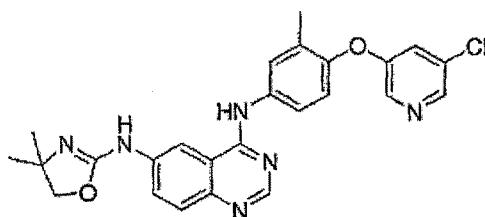


(R)-N4-[3-Cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-N6-(5-metil-
4,5-dihidro-oxazol-2-il)-quinazolina-4,6-diamina

30 Preparada usando (R)-1-amino-propan-2-ol. MS ESI (+)

m/z 461, 463 (M+1, padrão C1) detectado; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 9,51 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,86 (m, 1H), 7,63 (m, 4H), 7,34 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,74 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 1,34 (d, 3H).

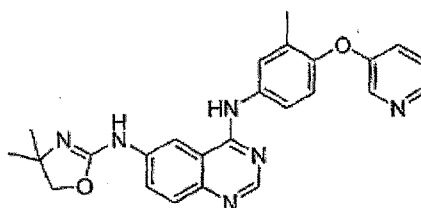
Exemplo 56



N4-[4-(5-Cloropiridin-3-iloxi)-3-metil-fenil]-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-quinazolina-4,6-diamina

MS ESI (+) m/z 475 477 (m+1, padrão C1) detectado; ^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) 9,62 (bs, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,05 (bs, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,11 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,29 (s, 6H).

Exemplo 57



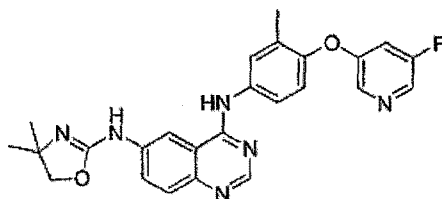
N6-(4,4-Dimetil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-N4-[3-metil-4-(piridin-3-iloxi)-fenil]quinazolina-4,6-diamina

MS ESI (+) m/z 441 (m+1) detectado; ^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) 9,54 (bs, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,00 (bs, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 4,07 (s,

2H), 2,19 (s, 3H), 1,28 (s, 6H).

Exemplo 58

5



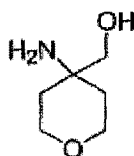
N6-(4,4-Dimetil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-N4-[4-(5-flúor-piridin-3-iloxi)-3-metil-fenil]-quinazolina-4,6-diamina

10 MS ESI (+) m/z 459 (m+1) detectado; ¹H NMR (400 MHz, DMSO d₆) 9,70 (bs, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,11 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,69 (m 2H), 7,29 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 4,61 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,30 (s, 6H).

15 Os amino álcoois usados nos exemplos acima são compostos conhecidos ou são preparados como descrito abaixo.

Exemplo 59

20



Preparação de (4-aminotetrahidropiran-4-il)-metanol

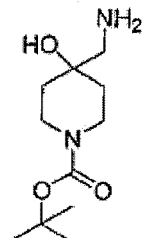
(4-Amino-tetrahidropiran-4-il)-metanol é preparado
25 pela adição de LAH (99%, 1,2 g), em porções, a uma mistura agitada de hidrocloreto de ácido 4-aminotetrahidropiran-4-carboxílico (2,0 g, 11,0 mmol) em THF (30 ml) a 0°C. Após o término da adição, a mistura de reação é aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 1 hora. A mistura de
30 reação é resfriada até 0°C e cuidadosamente extinta pela

adição em porções de $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (4 g). A mistura de reação é diluída com etil acetato, aquecida até a temperatura ambiente, e filtrada através de Celite para gerar o produto desejado.

5

Exemplo 60

10

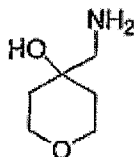


Preparação de terc-butil éster de ácido 4-aminometil-4-hidroxipiperidina-1-carboxílico

Terc-butil éster de ácido 4-Aminometil-4-hidroxi-
15 piperidina-1-carboxílico é preparado a partir de terc-butil éster de ácido 1-oxa-6-aza-spiro[2.5]octano-6-carboxílico (Bourrain e cols. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9(23):3.369-3.374 (1999)). NH_4OH aquoso concentrado (6 ml) é adicionado a uma solução de terc-butil éster de ácido 1-oxa-6-aza-
20 spiro[2.5]octano-6-carboxílico (0,50 g, 2,3 mmol) em MeOH (4 ml) a 0°C . A mistura de reação é removida do resfriamento e permite-se que se aqueça até a temperatura ambiente. Após 7 horas, a mistura de reação é concentrada sob pressão reduzida para gerar o produto desejado como um
25 sólido branco.

Exemplo 61

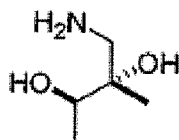
30



Preparação de 4-aminometiltetrahidro-piran-4-ol

4-Aminometil-tetrahidro-piran-4-ol é preparado a partir de 1,6-dioxa-spiro[2.5]octano. Uma solução MeOH (3,5 ml) de 1,6-dioxa-spiro[2.5]octano (0,19 g, 1,7 mmol) é adicionada a NH₄OH aquoso concentrado (4,3 ml) a 0°C. A mistura de reação é aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 16 horas. A reação mistura é concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em coluna (MeOH 10%, Et₃N 2% em DCM) para gerar 90 mg (41%) do produto desejado como um sólido branco.

Exemplo 62



Preparação de (2RS,3SR)-1-amino-2-metilbutano-2,3-diol

(2RS,3SR)-1-Amino-2-metilbutano-2,3-diol é preparado a partir de 1,2-dimetil-alil éster de ácido acético. MCPBA (17 g, 69 mmol) é adicionado lentamente a uma solução agitada de 1,2-dimetilalil éster de ácido acético (6,80 g, 53,1 mmol) em cloreto de metileno (500 ml). Após 4 horas, a reação é lavada com NaHCO₃ saturado, água e salmoura. A camada orgânica é seca (Na₂SO₄) e concentrada sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia em coluna (20% éter dietílico em pentano; repetida) gera 1-(-2-metiloxiranil)-etil éster de ácido (1-RS,2-SR)-acético (3,45 g, 45%). Uma pequena quantidade de 1-(-2-metiloxiranil)-etil éster de ácido (1-RS,2-SR)-acético foi convertida em (2RS, 3SR)-3,4-epoxi-3-metil-2-butanoal (JACS (1990) 112(13):5.285) por tratamento com K₂CO₃ em MeOH para

confirmar a estereoquímica relativa desse material racêmico. K_2CO_3 (1,54 g, 11,1 mmol) é adicionado a uma solução agitada de (R*)-1-((S*)-2-metil-oxiranil)-etil éster de ácido acético (1,70 g, 11,8 mmol) em MeOH (12 ml).
5 Após 1 hora, a mistura de reação é filtrada através de Celite. O filtrado é adicionado lentamente através de um funil de adição a 20 ml de NH_4OH aquoso concentrado. Após agitação 16 horas, a mistura de reação é concentrada sob
10 pressão reduzida e purificada por cromatografia em coluna (MeOH 20%, Et_3N 2% em DCM) para gerar 0,97 g (69%) do produto desejado como um óleo amarelo claro.

Exemplo 63

Preparação de N4-[3-cloro-4-(3-fluorbenziloxi)-fenil]-N6-(4,5-dihidro-oxazol-2-il)-N6-metilquinazolina-4,6-diamina

15 Etapa A: Uma solução de N4-[3-cloro-4-(3-fluorbenziloxi)-fenil]-quinazolina-4,6-diamina (1,09 g, 2,76 mmol) e dicarbonato de di-t-butil (2,0 g, 3,3 equivalentes) foi aquecida em t-BuOH:DCE (1:1) em um tubo selado a 90-95°C por 20 minutos, e depois resfriada até a
20 temperatura ambiente. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o produto foi purificado por cromatografia em gel de sílica (EtOAc 60%/hexanos), gerando um sólido amarelo (670 mg, 49%).

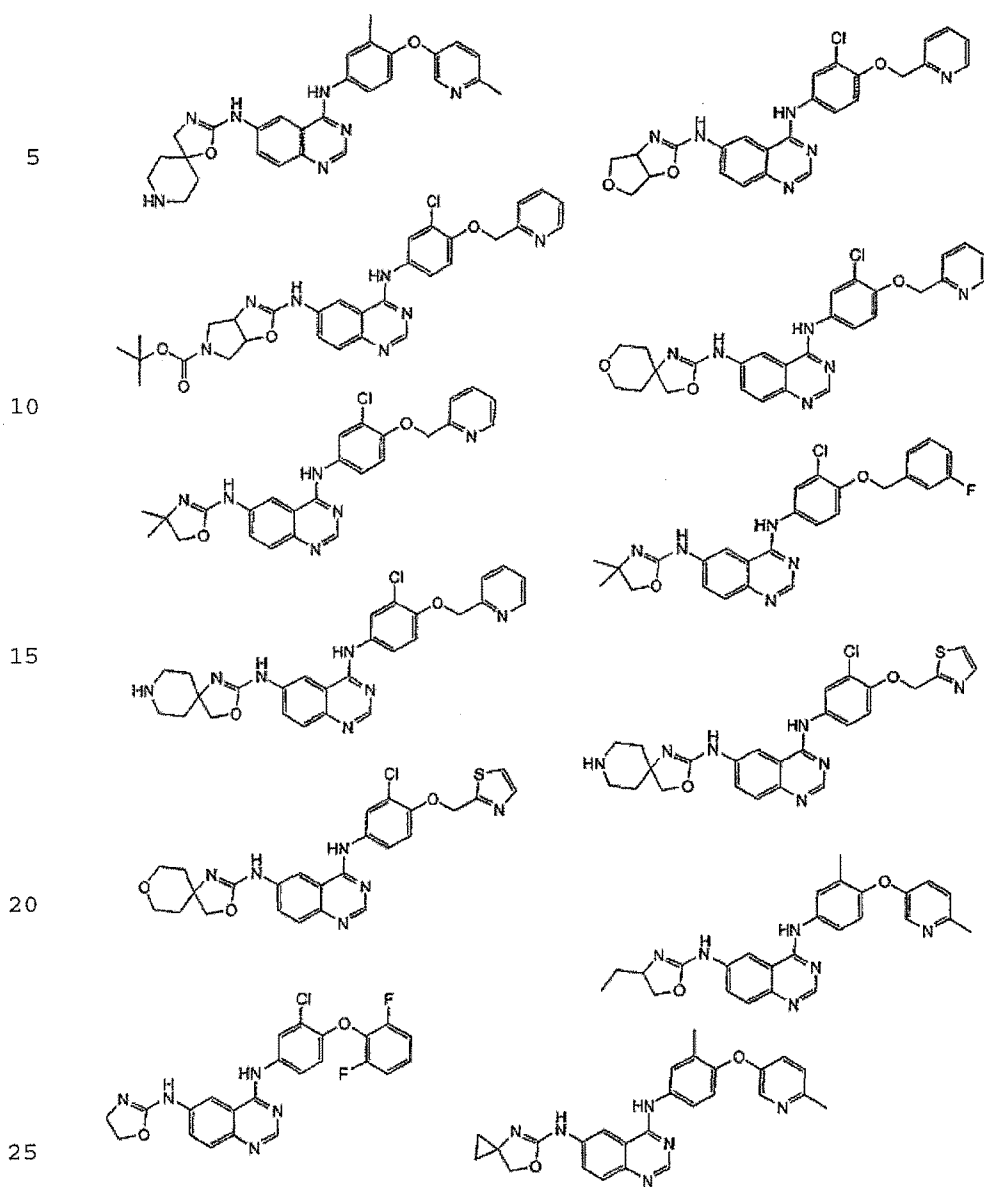
Etapa B: O material purificado da Etapa A foi
25 recolhido em THF (5-10 ml) a 0°C, e foi adicionado LAH (1,0 M solução em THF, 1 equivalente). A solução foi refluída por 1 hora, e depois resfriada até a temperatura ambiente. A reação foi diluída com THF e extinta pela adição em porções de decahidrato de sulfato de sódio em excesso. A
30 reação foi filtrada e o produto foi purificado por

cromatografia em gel de sílica (EtOAc 100%), gerando um sólido amarelo.

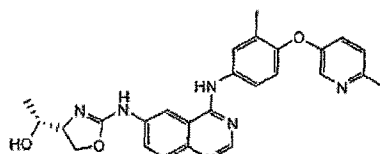
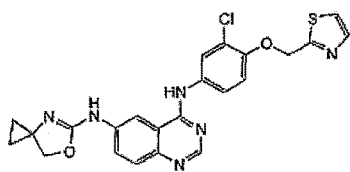
Etapa C: O material purificado da Etapa B (63 mg, 0,15 mmol) foi recolhido em THF (3 ml) e 2-cloroetil isocianato
5 (32 μ L, 2,4 equivalentes) foi adicionado. A reação foi aquecida a 50°C até ser formado um precipitado pesado. O produto é obtido como um sólido amarelo brilhante por filtração a vácuo (26 mg, 33%).

Etapa D: O material da Etapa C foi recolhido em MeCN
10 (2 ml) e KF 40% em alumina (130 mg, 18 equivalentes) foi adicionado. A mistura foi refluída por 12 horas, diluída com MeCN, e filtrada através de Celite. A cromatografia com gel de sílica gerou N4-[3-cloro-4-(3-fluorbenziloxi)-fenil]-N6-(4,5-dihidro-oxazol-2-il)-N6-metil-quinazolina-
15 4,6-diamina (6 mg, 25%).

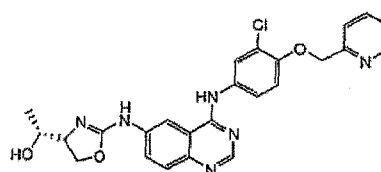
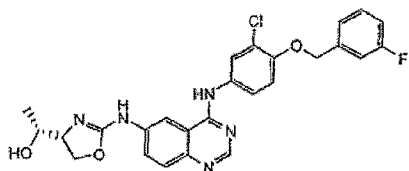
Compostos adicionais da presente invenção incluem:



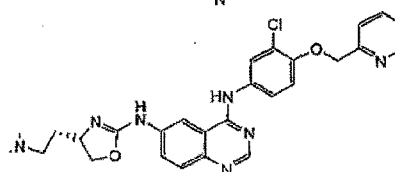
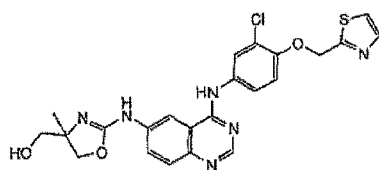
5



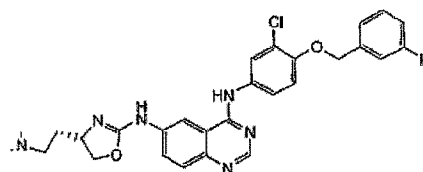
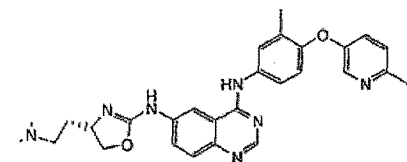
10



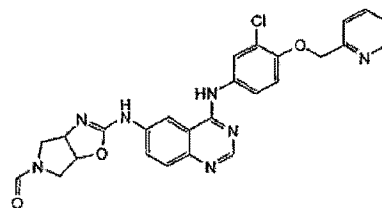
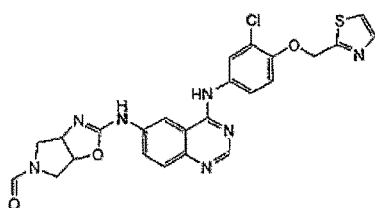
15



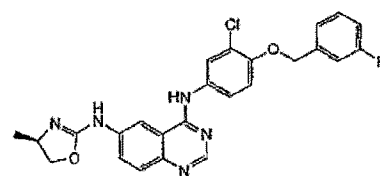
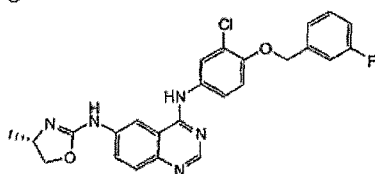
20

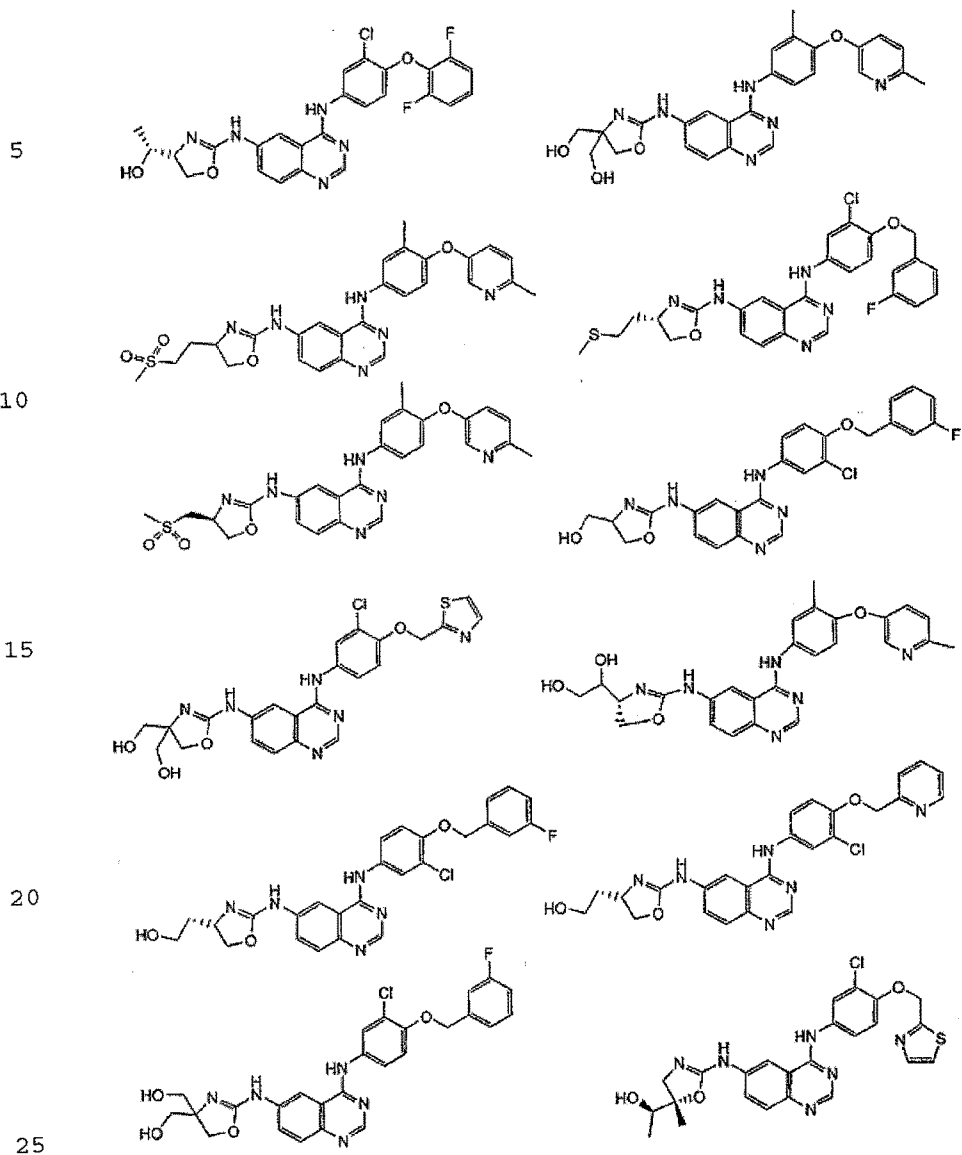


25

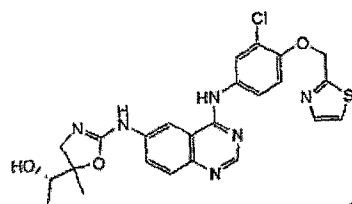
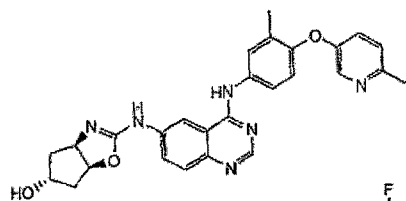


30

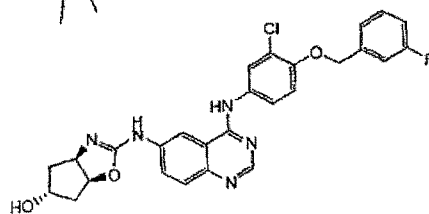
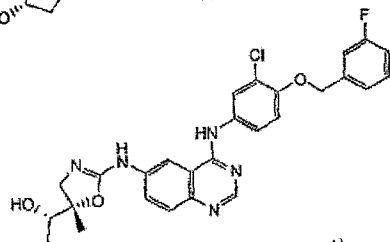




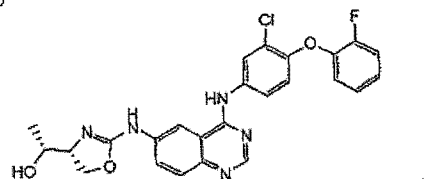
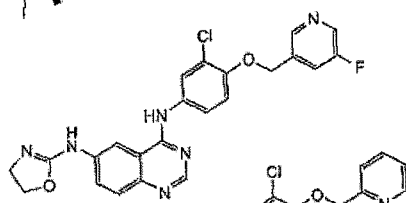
5



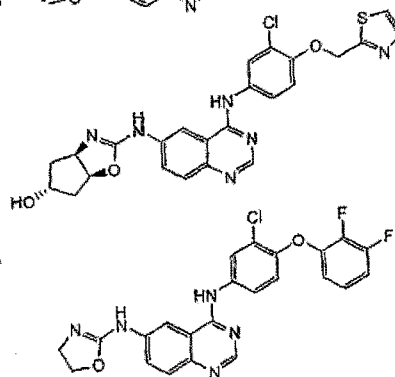
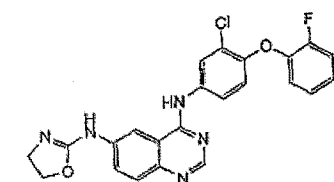
10



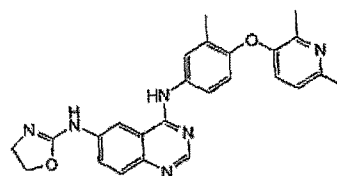
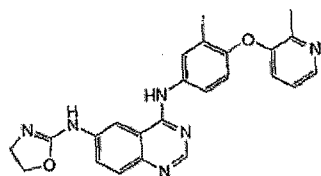
15



20

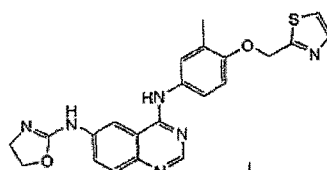
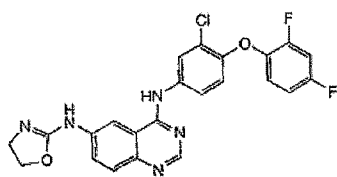


25

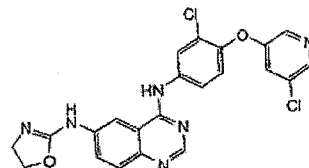
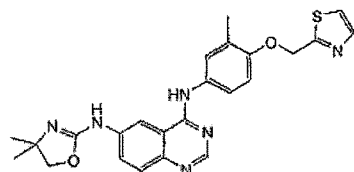
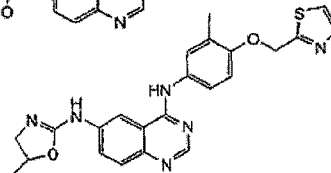
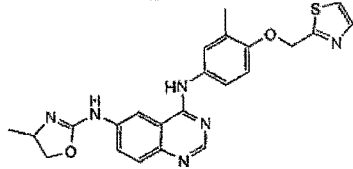


30

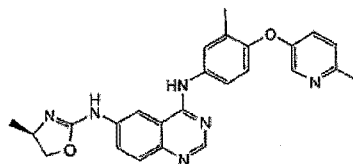
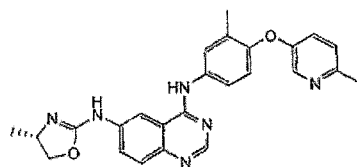
5



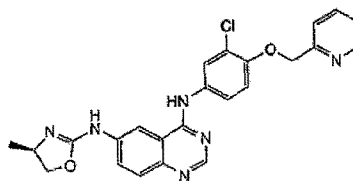
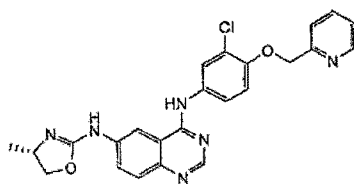
10



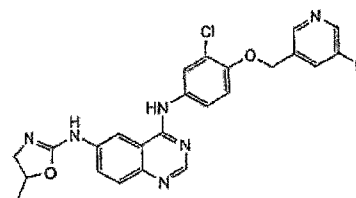
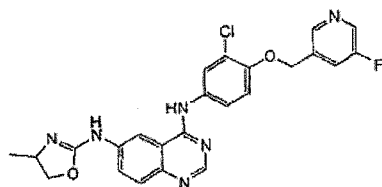
15



20

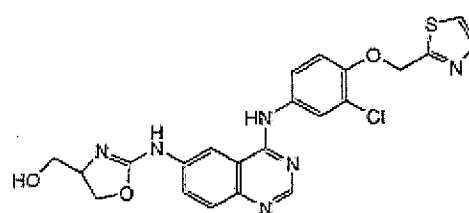
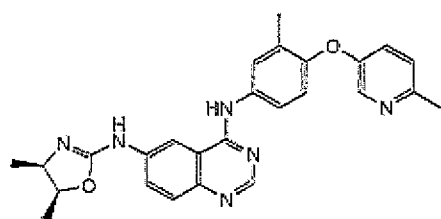


25

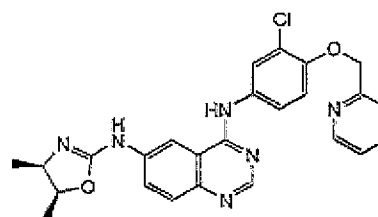
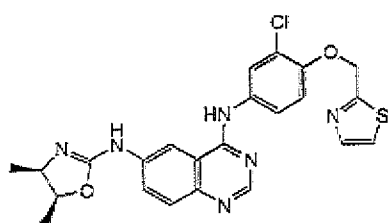


30

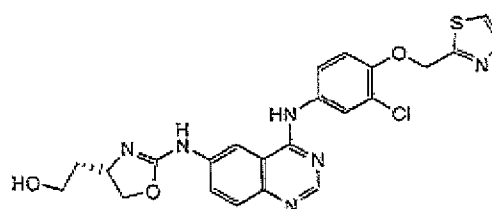
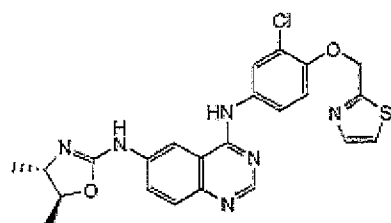
5



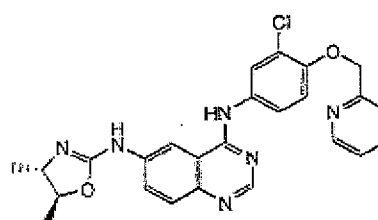
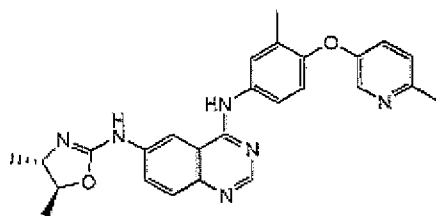
10



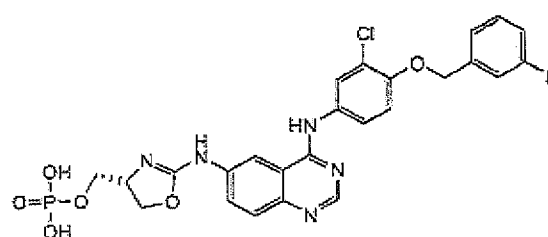
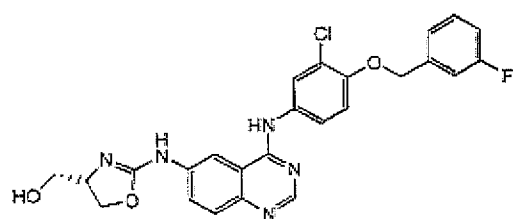
15



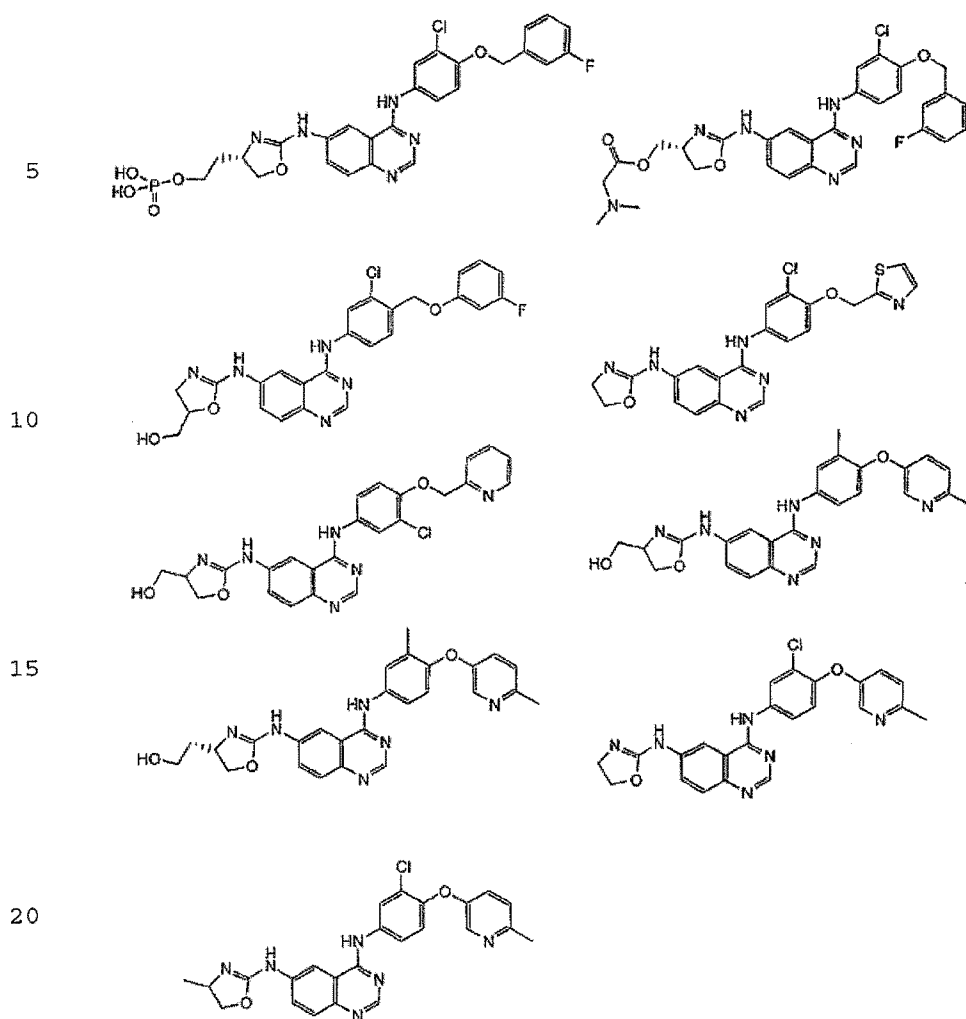
20



25



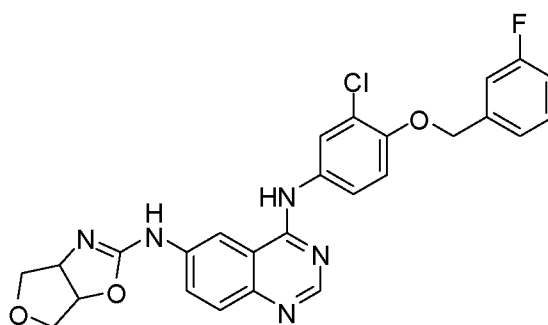
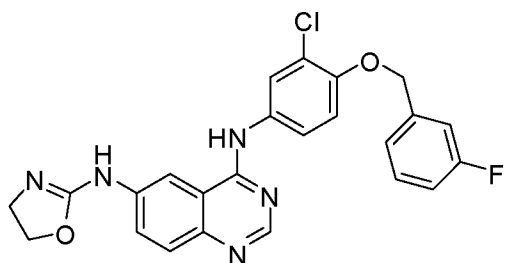
30



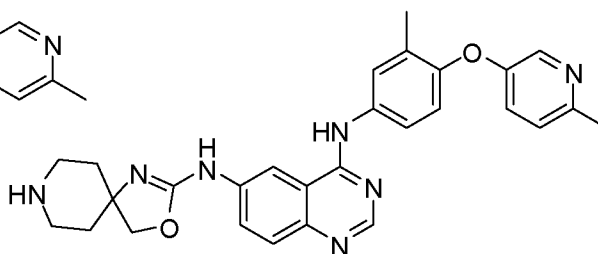
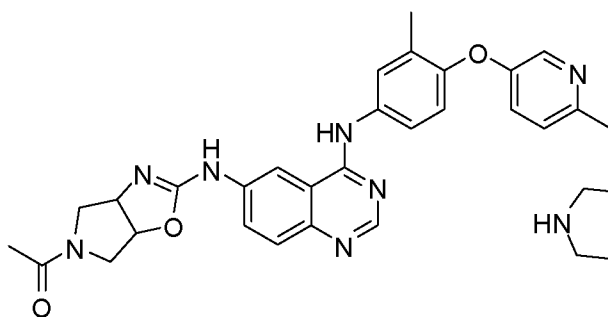
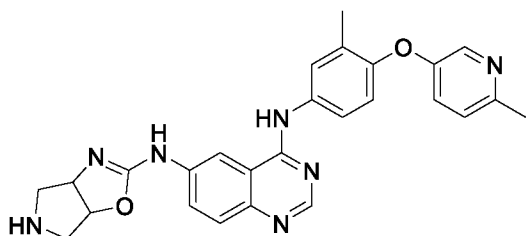
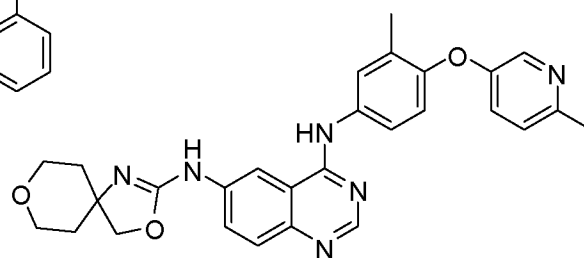
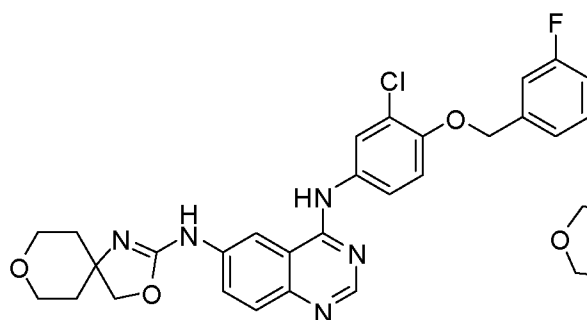
As palavras "compreende," "compreendendo," "incluem,"
 25 "incluindo" e "inclui", quando usadas nessa especificação e
 nas reivindicações a seguir, visam especificar a presença
 de características estabelecidas, números inteiros,
 componentes ou etapas, mas não a presença ou adição de uma
 ou mais outras características, números inteiros,
 30 componentes, etapas ou grupos.

REIVINDICAÇÕES

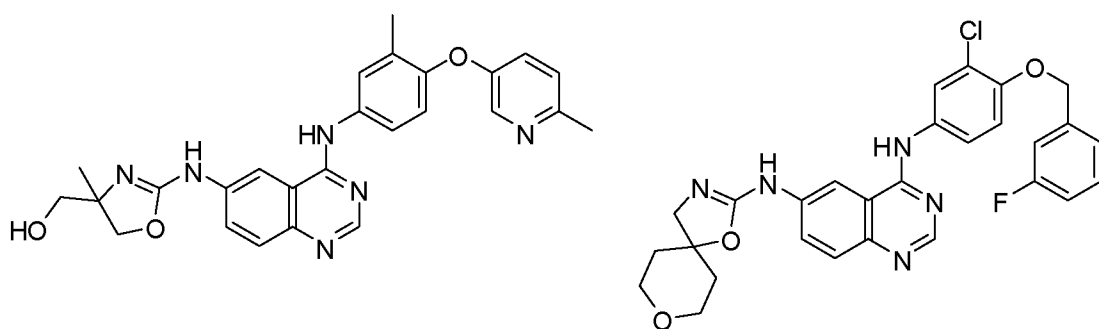
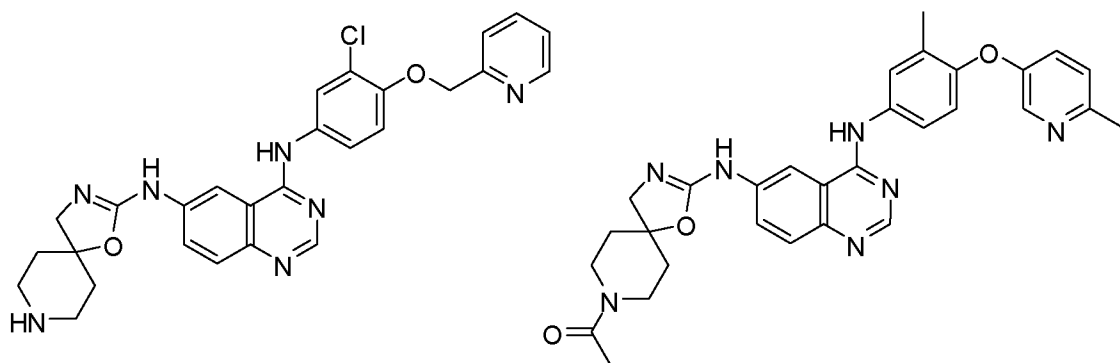
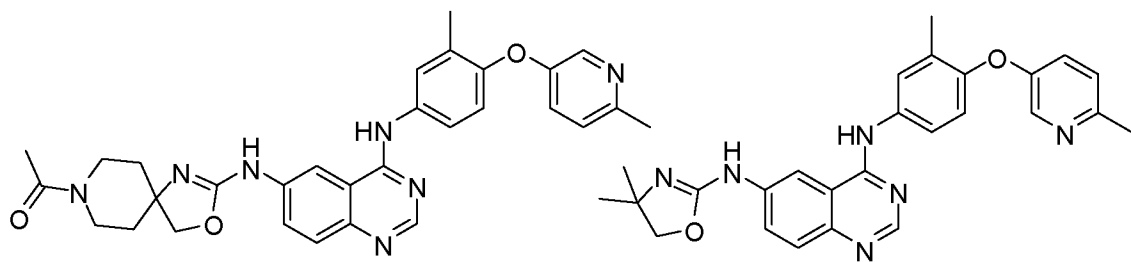
1. Composto incluindo enantiômeros resolvidos e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, caracterizado pelo fato de é selecionado dentre as estruturas:



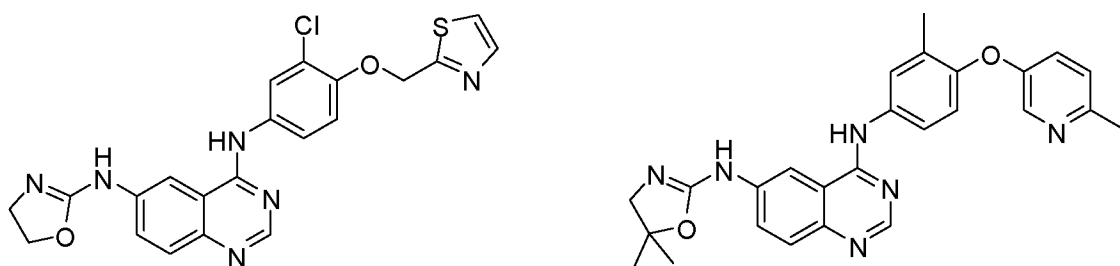
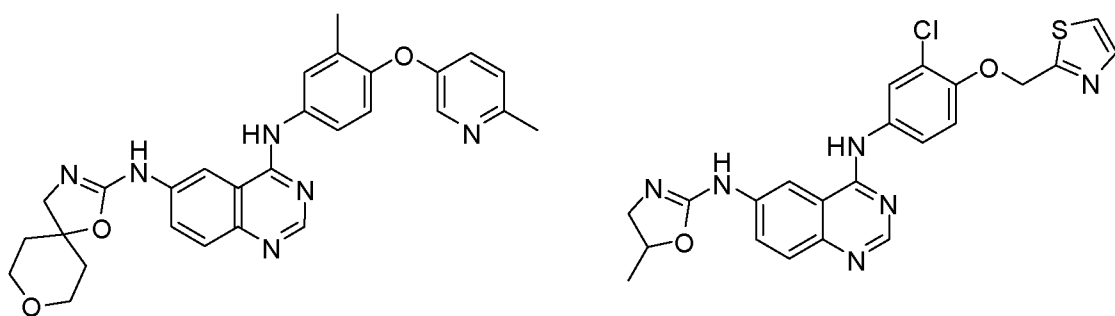
5



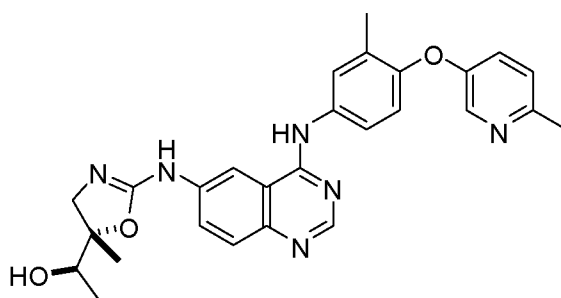
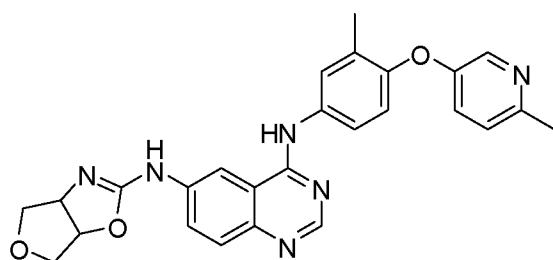
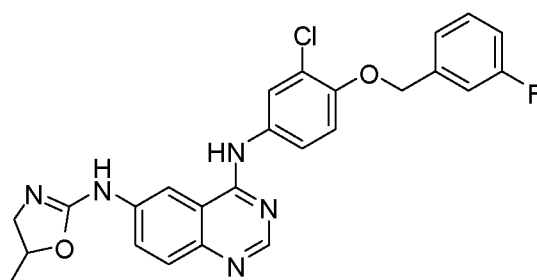
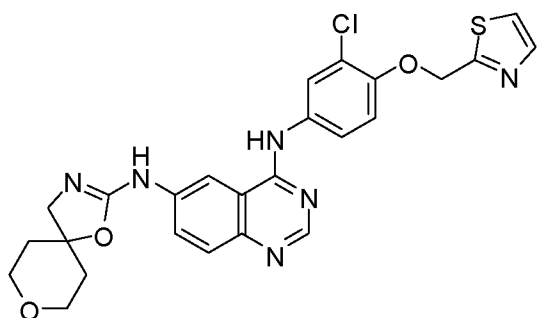
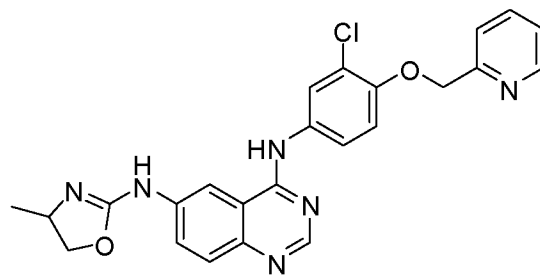
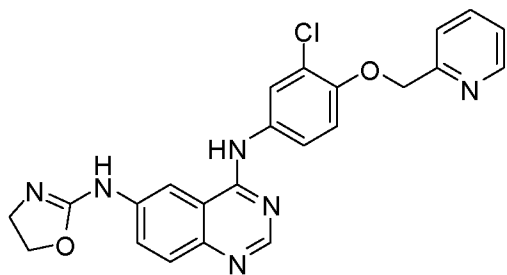
10



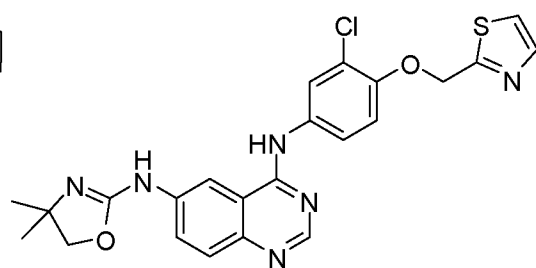
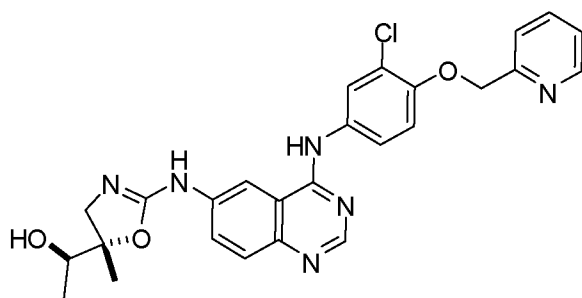
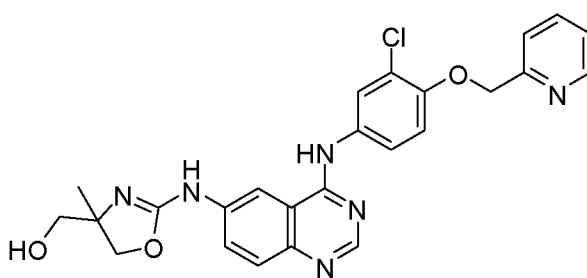
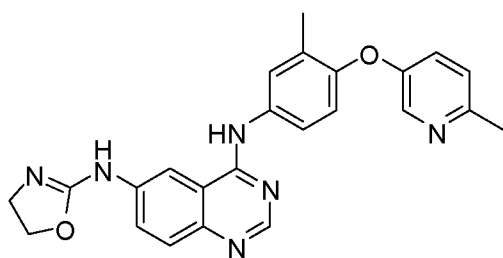
5



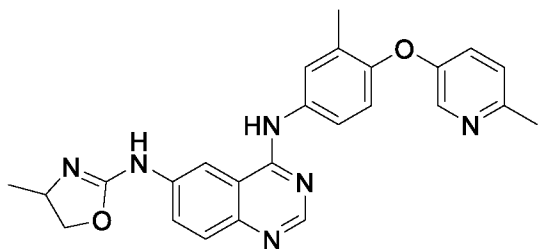
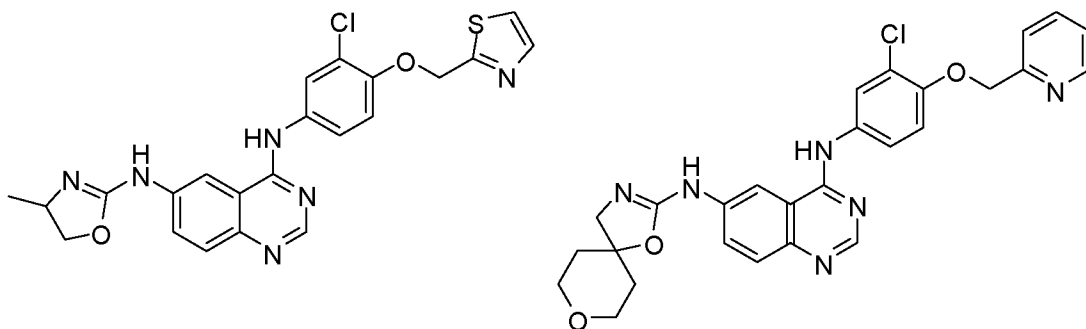
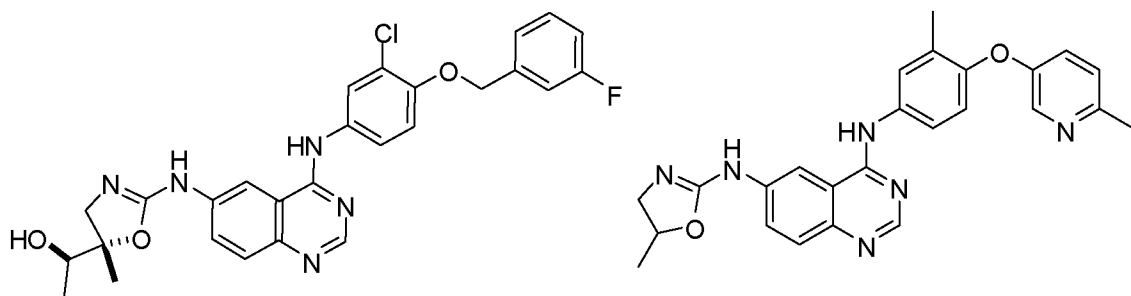
10



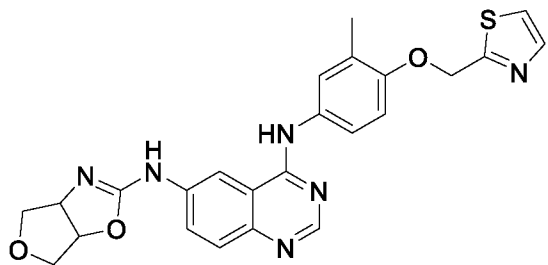
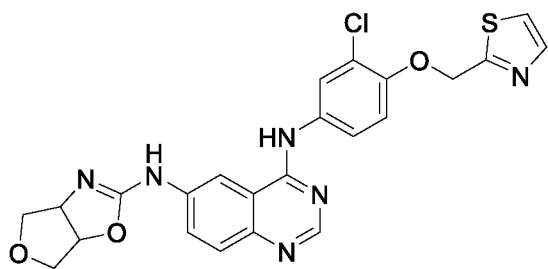
5

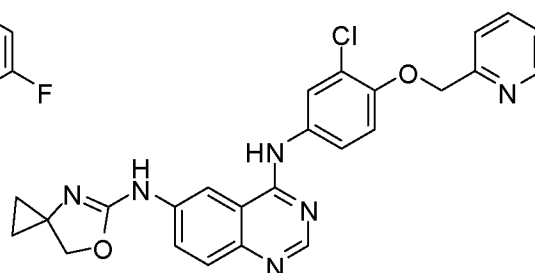
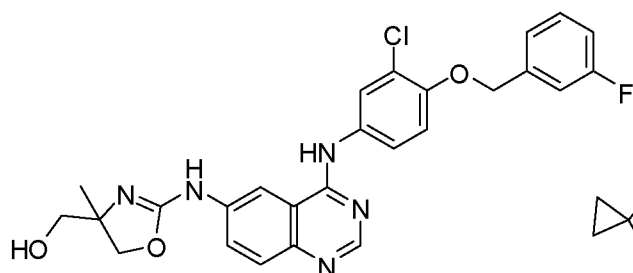
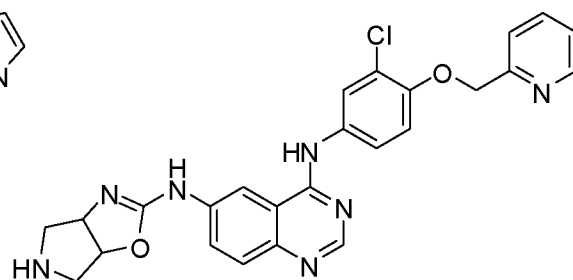
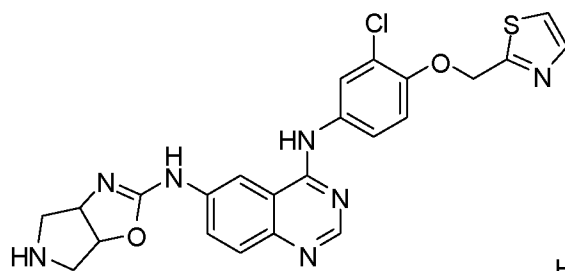
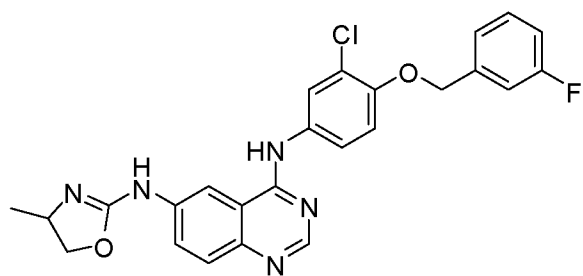
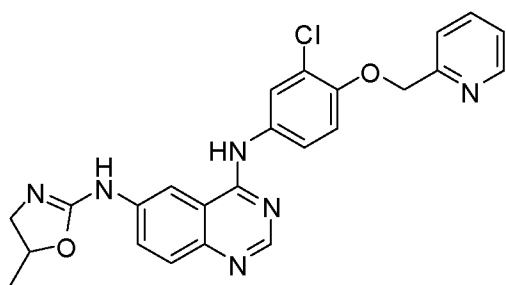


10

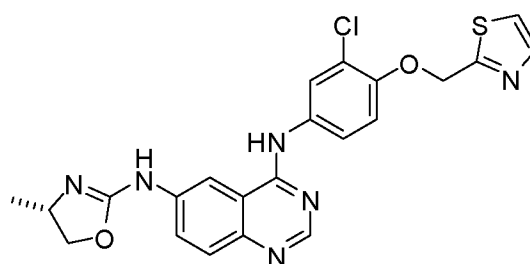
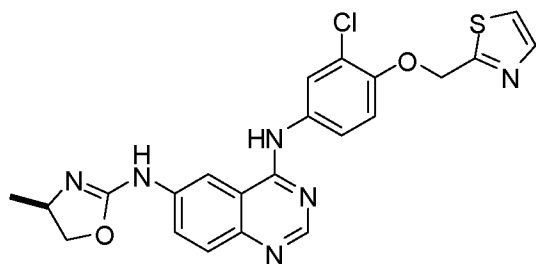
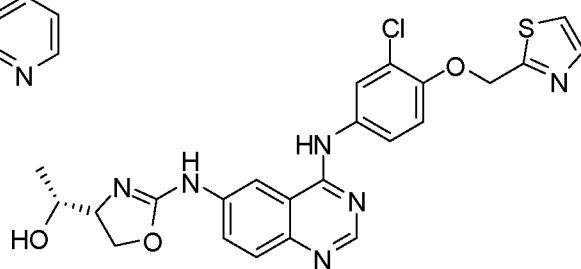
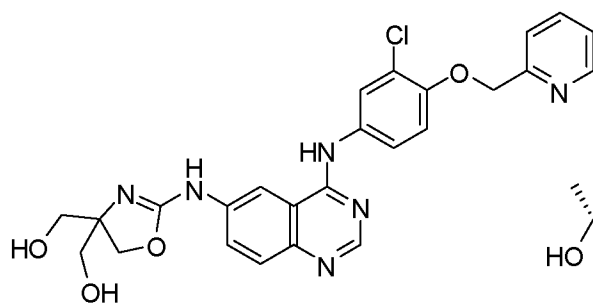


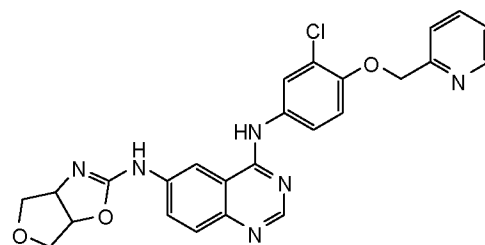
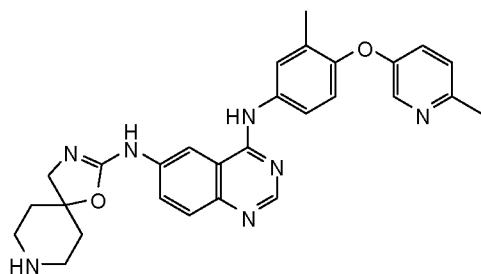
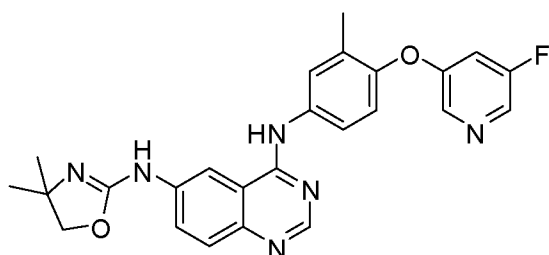
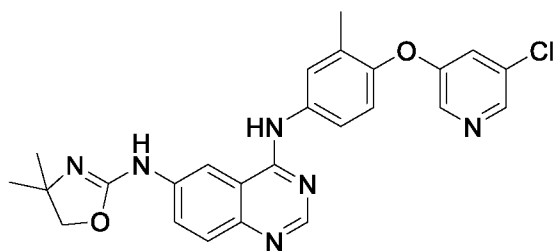
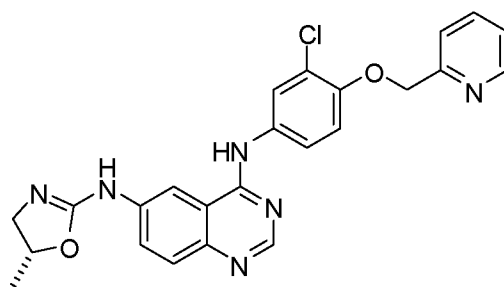
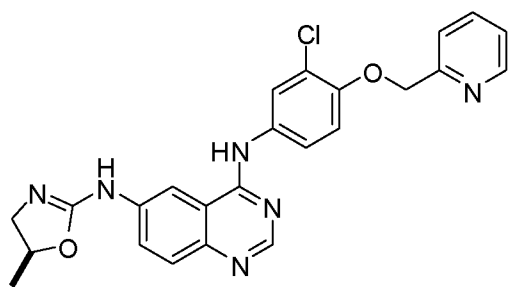
5



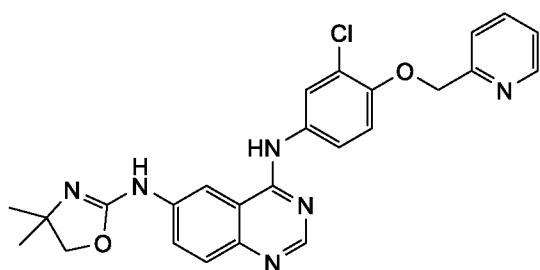
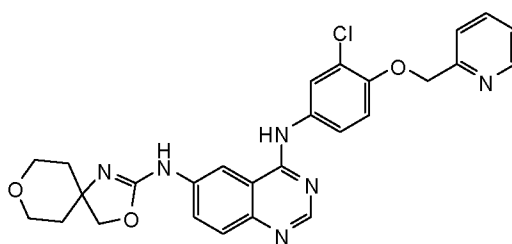
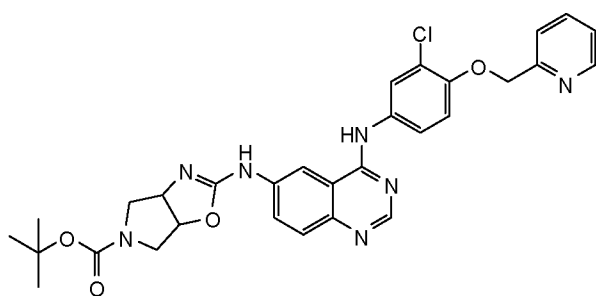


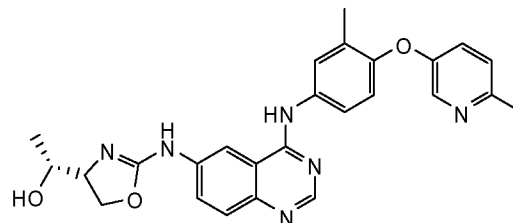
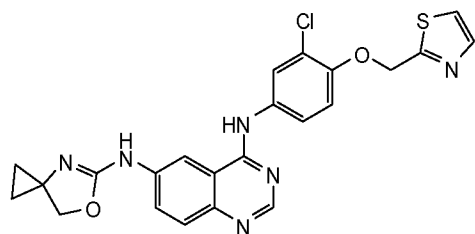
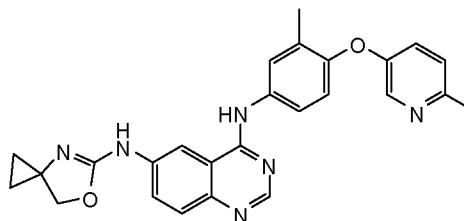
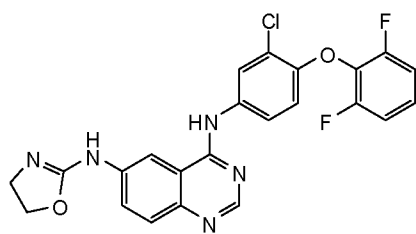
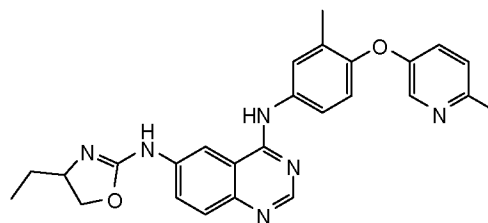
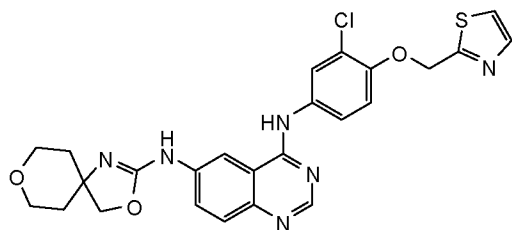
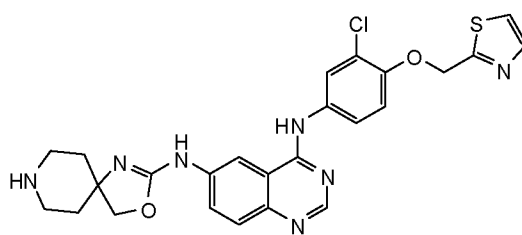
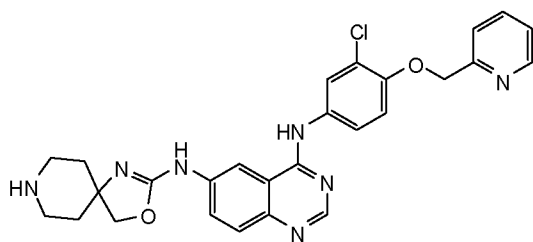
5



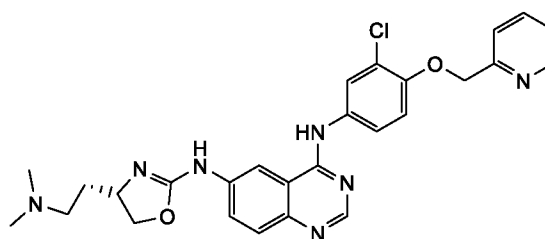
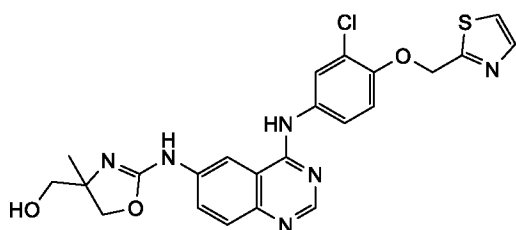
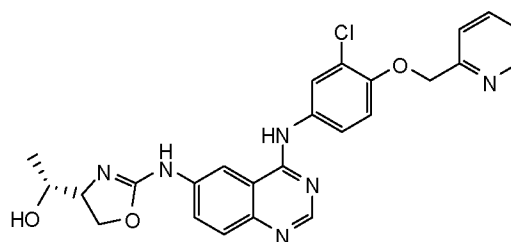
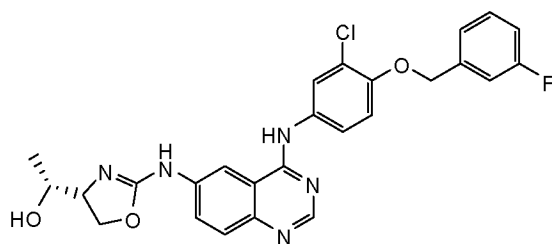


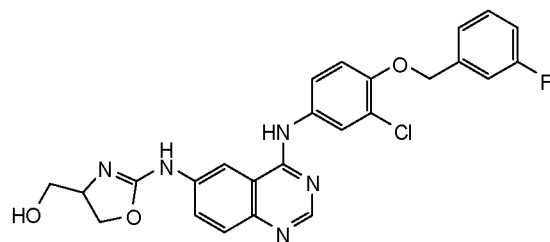
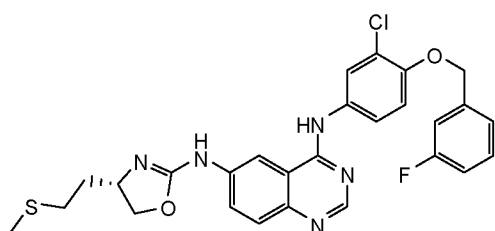
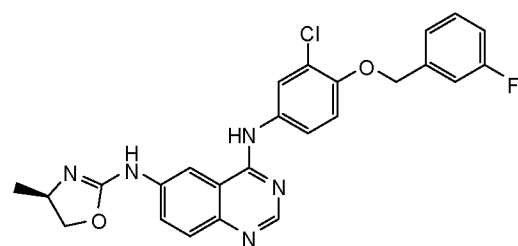
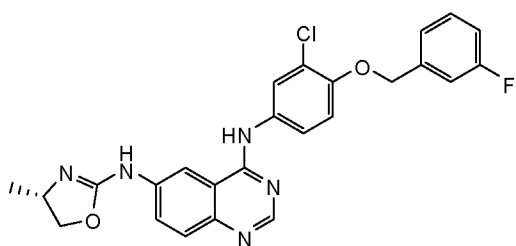
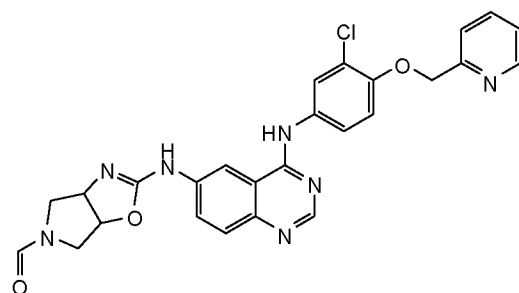
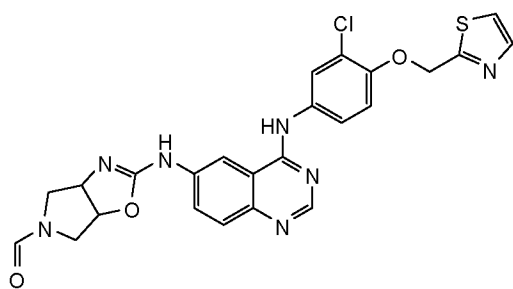
5



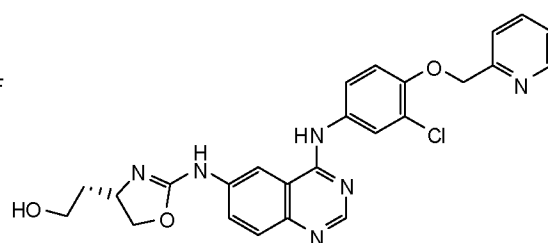
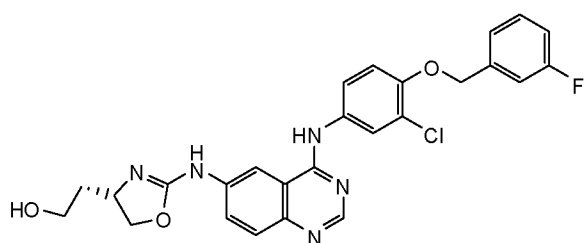
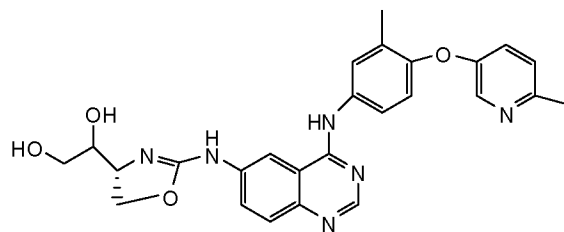
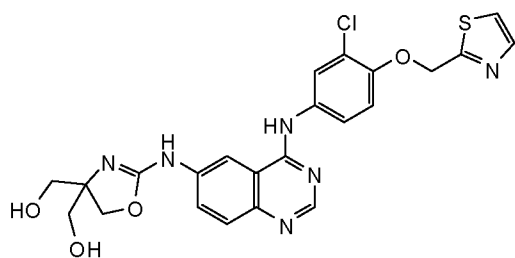


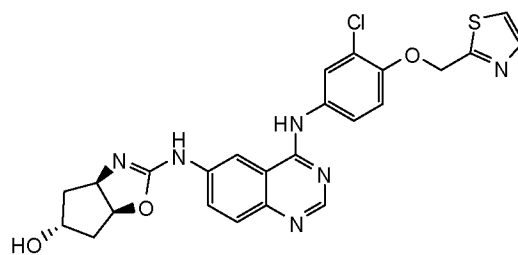
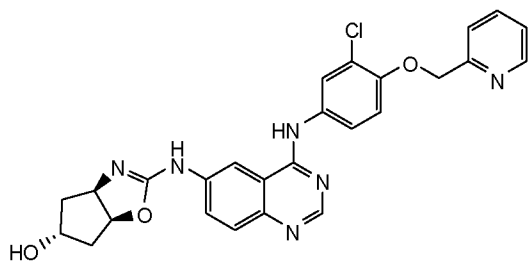
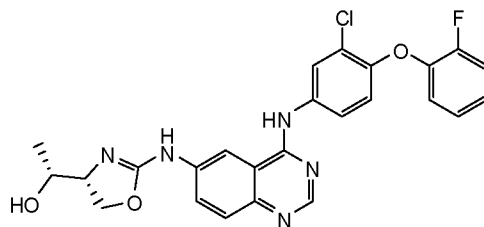
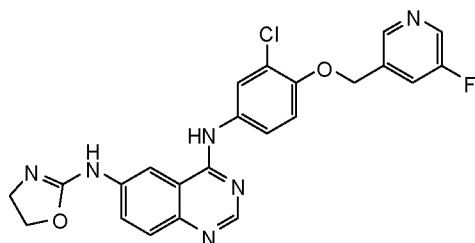
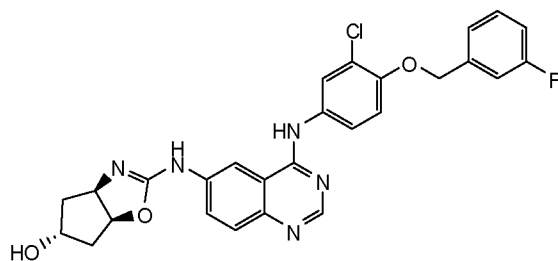
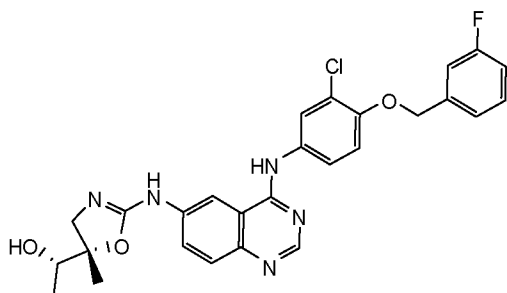
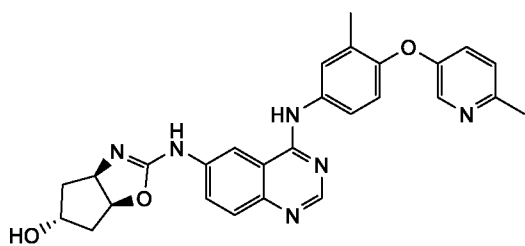
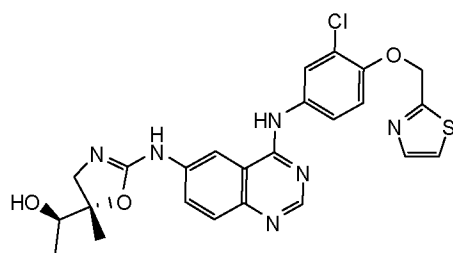
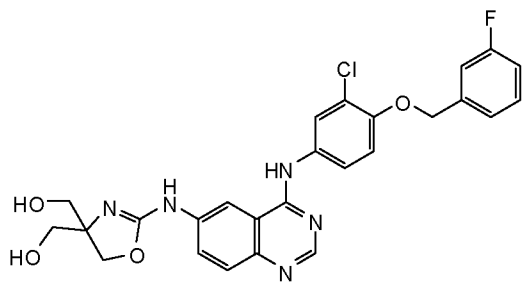
5



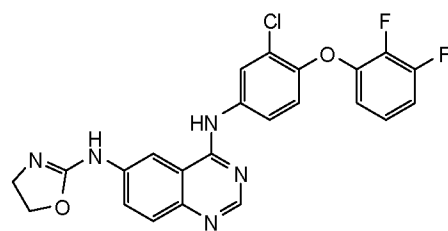
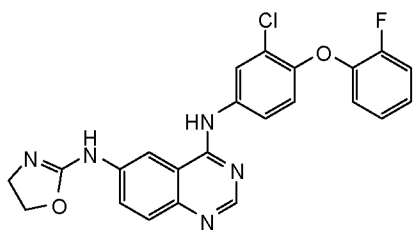


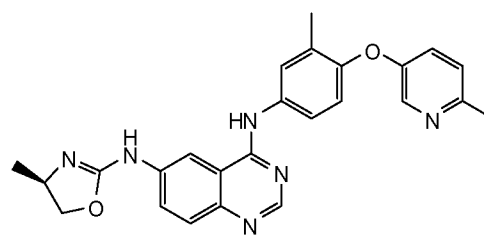
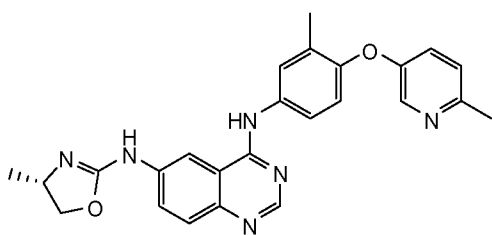
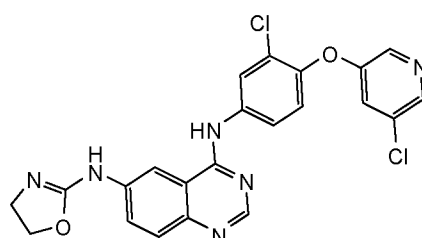
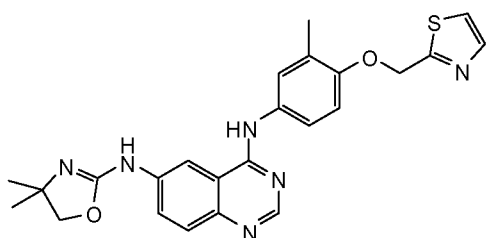
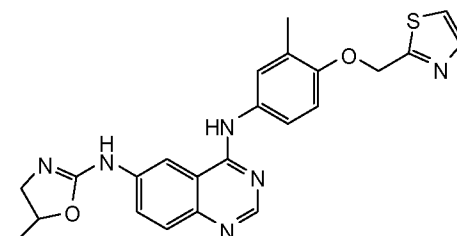
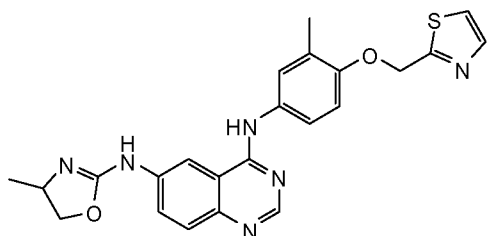
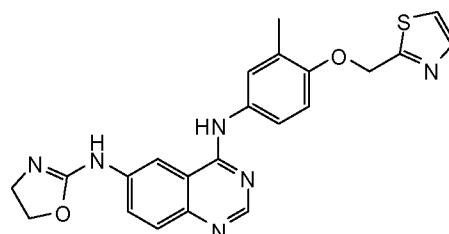
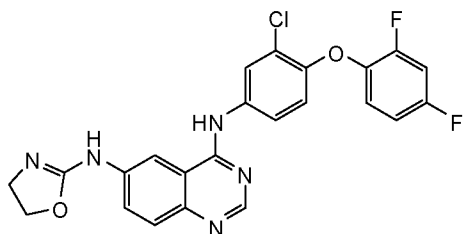
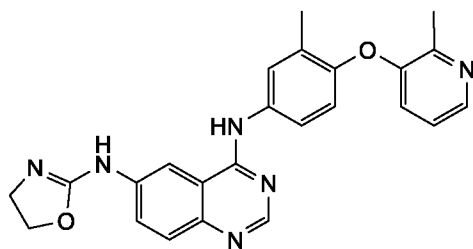
5



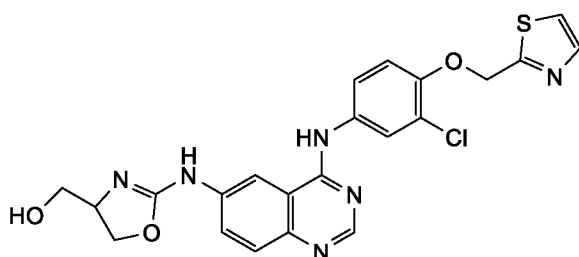


5



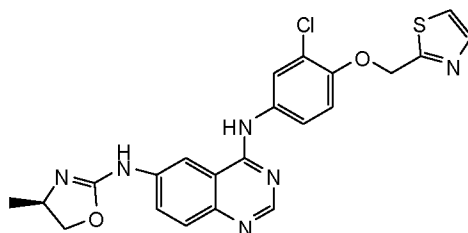


5



2. Composto, de acordo com a reivindicação 1,

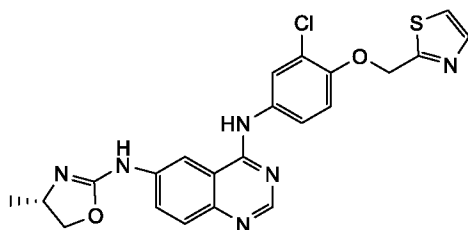
caracterizado pelo fato de que tem a estrutura:



e sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1,

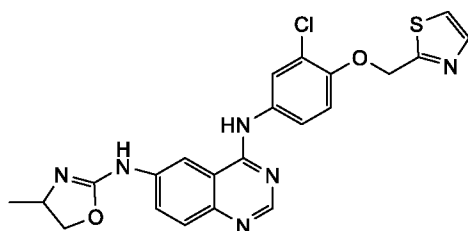
5 caracterizado pelo fato de que tem a estrutura:



e sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1,

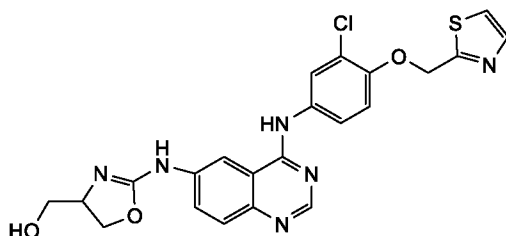
caracterizado pelo fato de que tem a estrutura:



e sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1,

caracterizado pelo fato de que tem a estrutura:



e sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo.

6. Uso de um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de ser na manufatura de um medicamento para o tratamento de uma doença hiperproliferativa.

7. Uso de um composto, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que a doença hiperproliferativa é câncer.

8. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato
5 de compreender um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

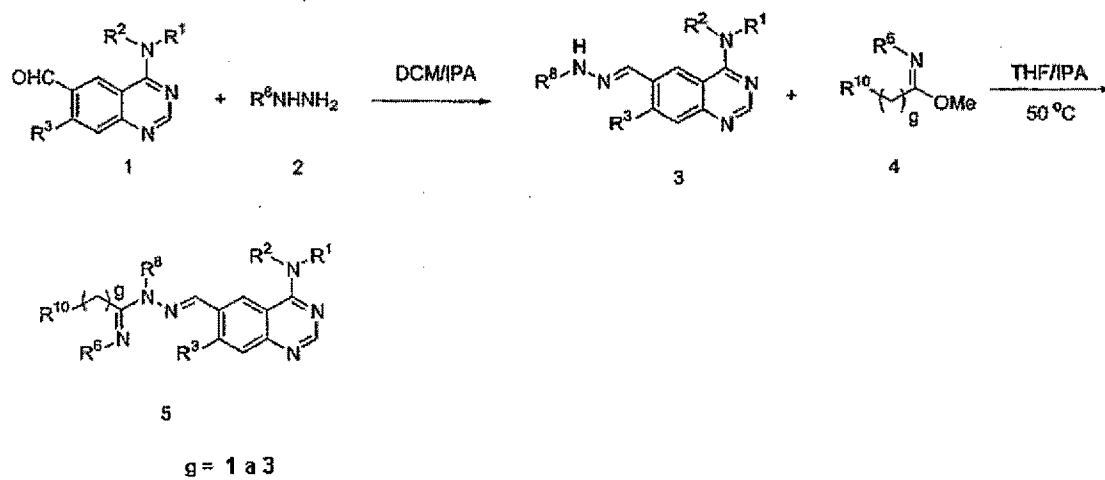


FIGURA 1

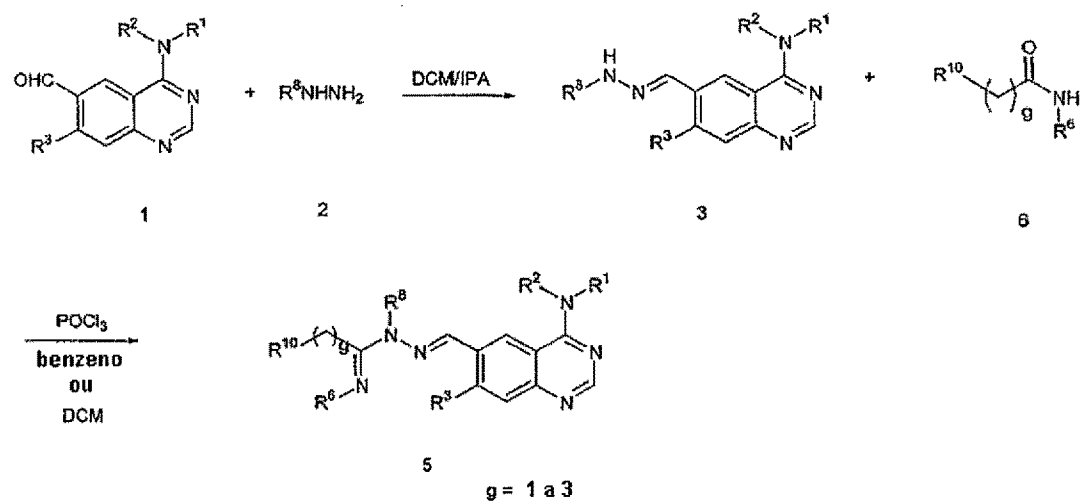


FIGURA 2

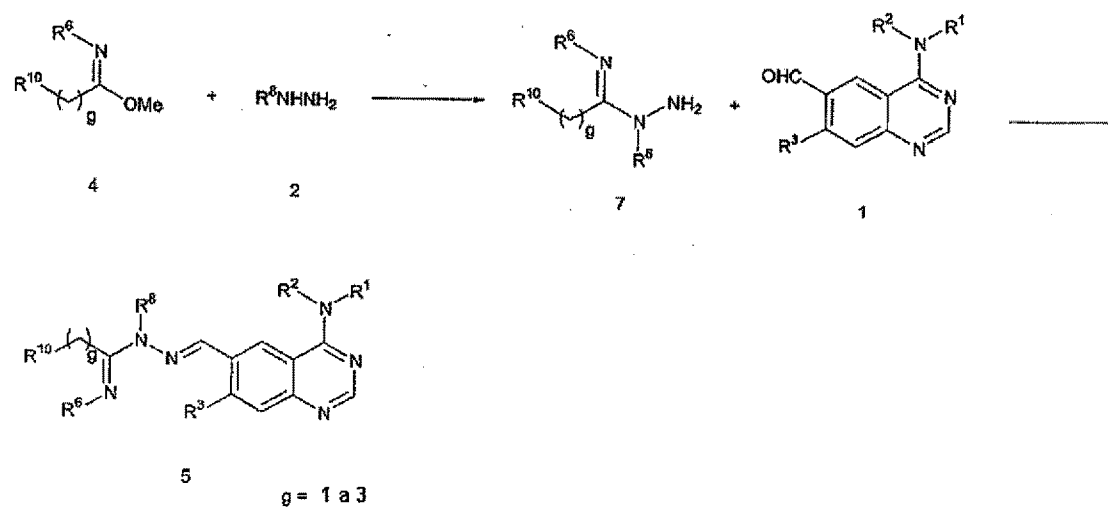


FIGURA 3

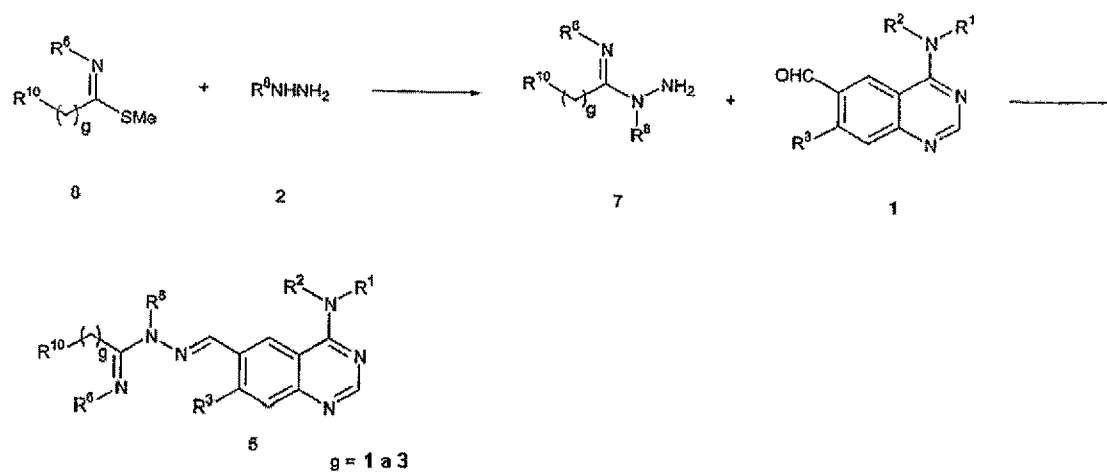


FIGURA 4

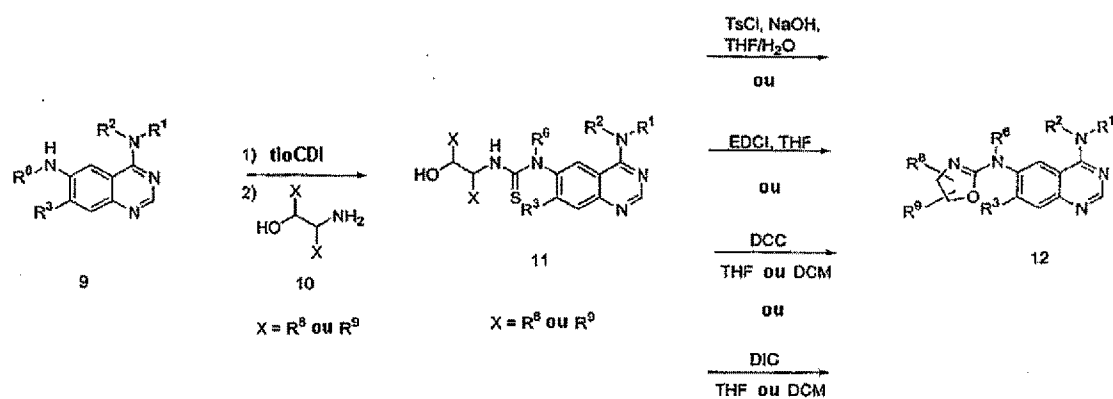


FIGURA 5

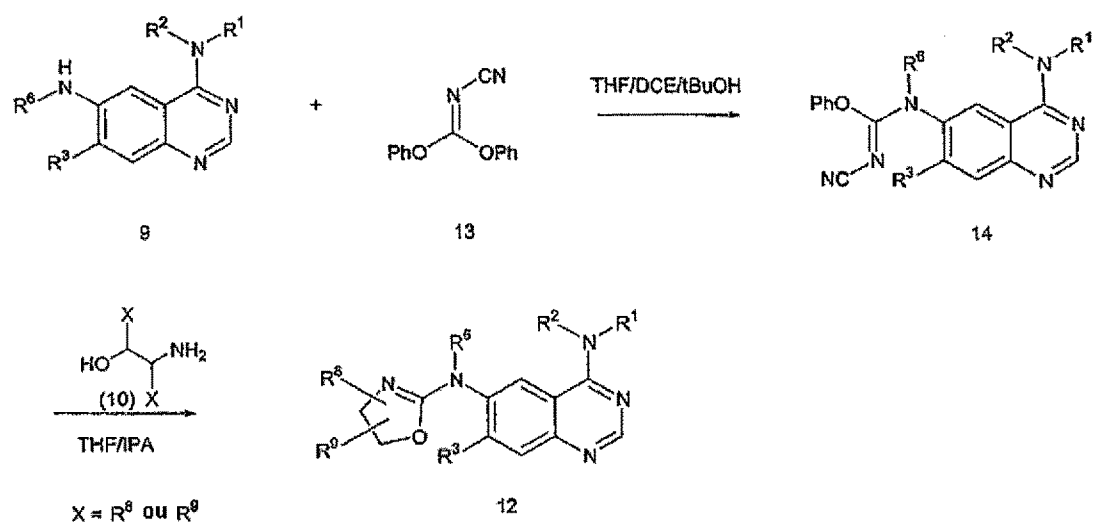


FIGURA 6