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

(11) PI 0317717-3 B1

(22) Data do Depósito: 22/12/2003

(45) Data de Concessão: 19/12/2017

(54) Título: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E USO DE UM COMPOSTO

(51) Int.Cl.: C07F 9/6512; C07F 9/6558; C07D 401/14; C07D 403/12; A61K 31/661

(30) Prioridade Unionista: 02/06/2003 EP 03291315.4, 24/12/2002 EP 02293238.8

(73) Titular(es): ASTRAZENECA AB

(72) Inventor(es): NICOLA MURDOCH HERON; FREDERIC HENRI JUNG; GEORGES RENE PASQUET; ANDREW AUSTEN MORTLOCK

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para: **"COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DE UM COMPOSTO".**

A presente invenção refere-se a certos derivados de quinazolina, para uso no tratamento de certas doenças, em particular doença proliferativa, tal como câncer, e na preparação de medicamentos para uso no tratamento de doença proliferativa, a novos compostos de quinazolina e a processos para sua preparação, bem como composições farmacêuticas contendo-os como ingrediente ativo.

Câncer (e outra doença proliferativa) é caracterizada pele proliferação celular não controlada. Esta perda da regulação normal de proliferação de célula freqüentemente parece ocorrer como resultado de dano genético nos trajetos celulares que controlam progresso através do ciclo celular.

Em eucariotos, uma cascata ordenada de fosforilação de proteína é pensada para controlar o ciclo de célula. Várias famílias de proteína quinases que representam papéis críticos nesta cascata têm sido agora identificadas. A atividade de muitas dessas quinases é aumentada em tumores humanos quando comparada com tecido norma. Isto pode ocorrer tanto em níveis aumentados de expressão da proteína (como um resultado de amplificação de gene, por exemplo), ou por mudanças na expressão de co-ativadores ou proteínas inibidoras.

O primeiro identificado, e o mais amplamente estudado desses reguladores de ciclo de célula tem sido as quinases dependentes de ciclina (ou CDKs). Atividade de CDKs específicas em tempos específicos é essencial tanto para iniciação quanto progresso coordenado através do ciclo de célula. Por exemplo, a proteína CDK4 parece controlar a entrada no ciclo de célula (a transição G0-G1-S) pela fosforilação do produto de gene de retinoblastima

pRb. Isto estimula a liberação do fator de transcrição E2F do pRb, que então atua aumentando a transcrição de genes necessários para a entrada na fase S. A atividade catalítica de CDK4 é estimulada ligando a uma proteína parceira, Ciclina D. Uma das primeiras demonstrações de uma ligação direta entre câncer e o ciclo de célula foi feito com a observação que o gene de Ciclina D1 foi amplificado e níveis de proteína de ciclina D aumentados (e assim a atividade de CDK4 aumentada) em muitos tumores humanos (Reviewed in Sherr, 1996, Science 274; 1672-1677; Pines, 1995, Seminars in Câncer Biology 6: 63-72. Outros estudos (Loda et al., 1997, Nature Medicine 3(2): 231-234; Gemma et al., 1996, International Journal of Câncer 68(5): 605-11; Elledge et al. 1996, Trends in Cell Biology 6; 388-392) têm mostrado que reguladores negativos da função de CDK são freqüentemente regulados de forma descendente ou deletados em tumores humanos novamente levando a ativação inapropriada dessas quinases.

Mais recentemente, foram identificadas as proteína quinases, que são estruturalmente distintas da família CDK, que representam papéis críticos na regulação do ciclo celular e que também parecem ser importante na oncogênese. Estas incluem os homólogos humanos recentemente identificados das proteínas Ipl1 da *Drosophila* aurora e *S. cerevisiae*. Três homólogos humanos destes genes, Aurora-A, Aurora-B e Aurora-C (também conhecidos como aurora2, aurora1 e aurora3, respectivamente) codificam as serina-treonina proteína quinases reguladas pelo ciclo celular (resumido em Adams et al., 2001, Trends in Cell Biology, 11(2): 49-54). Estas apresentam um pico de expressão e atividade de quinase através de G2 e mitose. Diversas observações implicam no envolvimento de proteínas aurora humanas no câncer. O gene Aurora-A mapeia o cromossoma 20q13, uma região que é freqüentemente amplificada em tumores humanos, incluindo tumores tanto da mama como do cólon. O Aurora-A pode ser o gene alvo principal deste amplicon, uma vez que o DNA de Aurora-A é amplificado e mRNA

superexpresso em mais do que 50% dos cânceres colorretais humanos primários. Nestes tumores, os níveis de proteína de Aurora-A manifestam-se grandemente elevados, em comparação com o tecido normal adjacente. Além disso, a transfecção de fibroblastos de roedores com Aurora-A humano resulta em transformação, conferindo a capacidade de crescer em ágar macio e formar tumores em camundongos nus (Bischoff et al., 1998, The EMBO Journal. 17(11): 3052-3065). Outro trabalho (Zhou et al., 1998, Nature Genetics, 20(2): 189-93) mostrou que a superexpressão artificial de Aurora-A resulta em um aumento no número de centrossomas e em um aumento da aneuploidia, um evento conhecido no desenvolvimento do câncer. Trabalho adicional mostrou um aumento na expressão de Aurora-B (Adams et al., 2001, Chromosoma. 110(2): 65 – 74) e Aurora-C (Kimura et al., 199, Journal of Biological Chemistry, 274(11): 7334-40) em células tumorais, em comparação com células normais.

Importantemente, foi também demonstrado que a ab-rogação da expressão e função de Aurora-A por tratamento de oligonucleotídeo antissentido de linhagens de células tumorais humanas (WO 97/22702 e WO 99/37788) resulta em interrupção do ciclo celular e exerce um efeito antiproliferativo nestas linhagens de células tumorais. Adicionalmente, os inibidores de molécula pequena de Aurora-A e Aurora-B têm demonstrado ter um efeito antiproliferativo em células tumorais humanas (Keen et al., 2001, Pôster #2455, American Association of Câncer research annual meeting), como o têm a ab-rogação seletiva da expressão de Aurora-B sozinha por tratamento SiRNA (Ditchfield et al. 2003, Journal of Cell Biology, 161(2): 267-280). Isto indica que a inibição da função de Aurora-A e/ou Aurora-B terá um efeito antiproliferativo, que pode ser útil no tratamento de tumores humanos e outras doenças hiperproliferativas. Além disso, a inibição das Aurora quinases como uma abordagem terapêutica para estas doenças pode ter vantagens significativas em relação ao alvejamento de trajetos de

sinalização a montante do ciclo celular (por exemplo, aqueles ativados pelas tirosina quinases do receptor de fator de crescimento, tais como receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou outros receptores). Uma vez que o ciclo celular fica enfim a jusante de todos estes diversos eventos de sinalização, as terapias dirigidas para o ciclo celular, tais como inibição das Aurora quinases, seriam prognosticadas serem ativas através de todas as células tumorais proliferativas, enquanto abordagens direcionadas às moléculas de sinalização específica (por exemplo, EGFR) seriam prognosticadas serem ativas somente no subconjunto de células tumorais, que expressam aqueles receptores. Acredita-se também que existe significativa "diafonia" entre estes trajetos de sinalização, significando que a inibição de um componente pode ser compensada por outro.

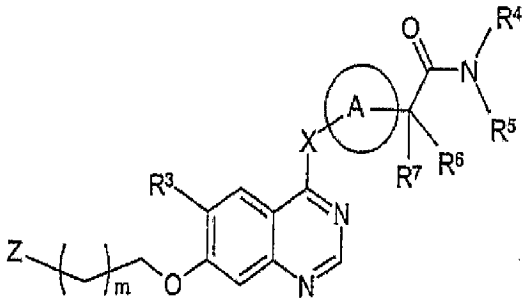
Numerosos derivados de quinazolina foram propostos até aqui, para uso na inibição de várias quinases. Por exemplo, WO 96/09294, WO 96/15118 e WO 99/06378 descrevem o uso de certos compostos de quinazolina como inibidores da tirosina quinase de receptor, o que pode ser útil no tratamento de doença proliferativa, e o WO 00/21955 descreve certos derivados de quinazolina como inibidores dos efeitos do VEGF.

Os derivados da quinazolina foram também descritos para uso na inibição da Aurora-A quinase. O WO 02/00649 descreve derivado de quinazolina contendo um anel heteroaromático de 5 membros, em que o anel é, em particular, tiazol substituído ou tiofeno substituído, e o pedido de patente pendente WO 03/055491 descreve derivados de quinazolina contendo um anel pirazol opcionalmente substituído. Entretanto, apesar dos compostos de WO 02/00649 e WO 03/055491, existe ainda a necessidade de mais compostos tendo propriedades inibitórias da Aurora quinase.

Os requerentes tiveram sucesso em encontrar uma nova série de compostos que inibem os efeitos das Aurora quinases e, em particular, Aurora-A e/ou Aurora-B quinases e que têm certas propriedades que os

tornam particularmente úteis na formulação de medicamentos para o tratamento de doenças. Em particular, os compostos são de uso no tratamento de doenças proliferativas, tais como câncer, ocorrendo como tumores sólidos e hematológicos, em que as Aurora quinases são sabidas serem ativas, e especialmente em doenças tais como câncer colorretal, de mama, pulmões, próstata, pancreático ou da bexiga e renal, bem como leucemias e linfomas.

De acordo com um aspecto da presente invenção, é provido um composto de fórmula (I):



Fórmula (I)

em que A é uma heteroarila de 5 membros, contendo um átomo de nitrogênio e, opcionalmente, contendo um ou dois átomos de nitrogênio adicionais;

X é O, S, S(O), $S(O)_2$ ou NR^{14};

m é 0, 1, 2 ou 3;

Z um grupo selecionado de $-NR^1R^2$, fosfonóxi, C_{3-6}cicloalquila, C_{3-6}cicloalquila esta sendo substituída por fosfonóxi ou C_{1-4}alquila substituída por fosfonóxi, e um anel de 4 a 7 membros, ligado via um átomo de carbono, contendo um átomo de nitrogênio e, opcionalmente, contendo um átomo de nitrogênio adicional, anel este podendo ser saturado, parcialmente saturado ou insaturado, em que o anel é substituído no carbono ou nitrogênio por fosfonóxi ou C_{1-4}alquila substituída por fosfonóxi, e em que o anel é opcionalmente ainda substituído no carbono ou nitrogênio por grupos 1, 2 ou 3 halo ou C_{1-4}alquila;

R^1 é um grupo selecionado de $-COR^8$, $-CONR^8R^9$ e

C_{1-6}alquila, C_{1-6}alquila esta sendo substituída por fosfonóxi e, opcionalmente, ainda substituída por 1 ou 2 grupos halo ou metóxi;

R^2 é um grupo selecionado de hidrogênio, $-COR^{10}$, $-CONR^{10}R^{11}$ e C_{1-6}alquila, C_{1-6}alquila esta sendo opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 grupos halo ou C_{1-4}alcóxi, $-S(O)_pR^{11}$ (em que p é 0, 1 ou 2) ou fosfonóxi, ou R^2 é um grupo selecionado de C_{2-6}alquenila, C_{2-6}alquinila, C_{3-6}cicloalquila e C_{3-6}cicloalquil C_{1-4}alquila;

ou R^1 e R^2, juntos com o nitrogênio a que são ligados, formam um anel de 4 a 7 membros, opcionalmente contendo um átomo de nitrogênio adicional, anel este podendo ser saturado, insaturado ou parcialmente saturado, em que o anel é substituído no carbono ou nitrogênio por um grupo selecionado de fosfonóxi e C_{1-4}alquila, C_{1-4}alquila esta sendo substituída por fosfonóxi ou $-NR^8R^9$ e em que o anel é opcionalmente ainda substituído no carbono ou nitrogênio por 1, 2 ou 3 grupos halo ou C_{1-4}alquila;

R^3 é um grupo selecionado de hidrogênio, halo, ciano, nitro, C_{1-6}alcóxi, C_{1-6}alquila, $-OR^{12}$, $-CHR^{12}R^{13}$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{13}$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{12}SO_2R^{13}$ e $-NR^{12}R^{13}$;

R^4 é hidrogênio ou um grupo selecionado de C_{1-4}alquila, heteroarila, heteroarilC_{1-4}alquila, arila e arilC_{1-4}alquila, grupo este sendo opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes selecionados de halo, metila, etila, ciclopropila e etinila;

R^5 é selecionado de hidrogênio, C_{1-4}alquila, C_{2-4}alquinila, C_{3-6}cicloalquila e C_{3-6}cicloalquilC_{1-4}alquila;

R^6 e R^7 são independentemente selecionados de hidrogênio, halo, C_{1-4}alquila, C_{3-6}cicloalquila, hidróxi e C_{1-4}alcóxi;

R^8 é C_{1-4}alquila substituída por fosfonóxi e opcionalmente ainda substituída por 1 ou 2 grupos metóxi;

R^9 é selecionado de hidrogênio e C_{1-4}alquila;

R^{10} é selecionado de hidrogênio e C_{1-4}alquila opcionalmente

substituída por halo, C_{1-4}alcóxi, $S(O)_q$ (onde q é 0, 1 ou 2) ou fosfonóxi;

R^{11}, R^{12}, R^{13} e R^{14} são independentemente selecionados de hidrogênio, C_{1-4}alquila e heterociclila;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Dentro da presente invenção, deve ser entendido que, na medida em que certos compostos de Fórmula (I) aqui definidos podem existir em formas opticamente ativas ou racêmicas, em virtude de um ou mais átomos de carbono ou enxofre assimétricos, a invenção inclui em sua definição qualquer tal forma opticamente ativa ou racêmica, que possua atividade inibitória de Aurora quinase e, em particular, atividade inibitória da Aurora-A e/ou Aurora-B quinase. A síntese de formas opticamente ativas pode ser realizada por técnicas padrão de química orgânica, bem conhecidas na técnica, por exemplo, por síntese de materiais de partida opticamente ativos ou por resolução de uma forma racêmica. Similarmente, a atividade acima mencionada pode ser avaliada utilizando-se técnicas de laboratório padrão, referidas a seguir.

Dentro da presente invenção deve ser entendido que um composto de fórmula (I) ou um seu sal pode exibir o fenômeno de tautomerismo e que os desenhos de fórmulas dentro deste relatório pode representar somente uma das possíveis formas tautoméricas. Deve ser entendido que a invenção abrange qualquer forma tautomérica que tenha atividade inibitória da Aurora quinase e, em particular, atividade inibitória da Aurora-A e/ou Aurora-B quinase e não deve ser meramente limitada a qualquer uma forma tautomérica utilizada dentro dos desenhos de fórmulas.

Deve também ser entendido que certos compostos de Fórmula (I) e seus sais podem existir em formas solvatadas, bem como não-solvatadas, tais como, por exemplo, formas hidratadas. Deve ser entendido que a invenção abrange todas tais formas solvatadas que têm atividade inibitória da Aurora quinase e, em particular atividade inibitória da Aurora-A e/ou Aurora-

B quinase.

A presente invenção refere-se aos compostos de Fórmula (I), como aqui definidos, bem como a seus sais. Os sais para uso em composições farmacêuticas serão sais farmaceuticamente aceitáveis, porém outros sais podem ser úteis na produção dos compostos de Fórmula (I) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Os sais farmaceuticamente aceitáveis da invenção podem, por exemplo, incluir sais de adição de ácido dos compostos de Fórmula (I), como aqui definido, que sejam suficientemente básicos para formar tais sais. Tais sais de adição de ácido incluem mas não são limitados a sais de fumarato, metanossulfonato, cloridreto, bromidreto, citrato e maleato e sais formados com ácido fosfórico e sulfúrico. Além disso, onde os compostos de Fórmula (I) forem suficientemente acídicos, os sais são sais básicos e exemplos incluem mas não são limitados a um sal de metal alcalino, por exemplo, sódio ou potássio, um sal de metal alcalino terroso, por exemplo, cálcio ou magnésio, ou sal de amina orgânica, por exemplo, trietilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, morfolina, N-metilpiperidina, N-etilpiperidina, dibenzilamina ou amino ácidos tais como lisina.

Os compostos de Fórmula (I) podem também ser providos como ésteres hidrolisáveis *in vivo*. Um éster hidrolisável *in vivo*, de um composto de fórmula (I) contendo grupo carbóxi ou hidróxi, é, por exemplo, um éster farmaceuticamente aceitável, que é clivado no corpo humano ou animal, para produzir o ácido ou álcool precursor. Tais ésteres podem ser identificados administrando-se, por exemplo, intravenosamente, em um animal de teste, o composto sob teste e, subseqüentemente, examinando-se o fluido corporal do animal de teste.

Ésteres farmaceuticamente aceitáveis adequados para carbóxi incluem ésteres de C_{1-6}alcoximetila, por exemplo, metoximetila, ésteres de C_{1-6}alcanoiloximetila, por exemplo, pivaloiloximetila, ésteres de ftalidila, ésteres

de C_3-C_8cicloalcoxicarboniloxiC_{1-6}alquila, por exemplo, 1-cicloexilcarboniloxietila, ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetila, por exemplo, 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetila, e ésteres de C_{1-6}alcoxicarboniloxietila, por exemplo, 1-metoxicarboniloxietila; e podem ser formados em qualquer grupo carbóxi dos compostos da invenção.

Ésteres farmaceuticamente aceitáveis adequados para hidróxi incluem ésteres inorgânicos, tais como ésteres de fosfato (incluindo ésteres cíclicos fosforamídicos) e éteres de α-aciloxialquila e compostos relacionados, como resultado da hidrólise *in vivo* da decomposição do éster para fornecer o(s) grupo(s) hidróxi precursores. Exemplos de éteres α-aciloxialquila incluem acetoximetóxi e 2,2-dimetilpropioniloximetóxi. Uma seleção dos grupos formadores do éster hidrolisável *in vivo* para hidróxi inclui C_1-C_{10}alcanoíla, por exemplo, formila, acetila, benzoíla, fenilacetila, benzoíla substituída e fenilacetila; C_1-C_{10} alcoxicarbonila (para fornecer ésteres de carbonato de alquila), por exemplo, etoxicarbonila; di-C_{1-4}-alquilcarbamoíla e N-(di-C_{1-4}alquilaminoetila)-N-C_{1-4}alquilcarbamoíla (para fornecer carbamatos); di-C_{1-4}alquilaminoacetila e carboxiacetila. Exemplos de substituintes do anel da fenilacetila e benzoíla incluem aminometila, C_{1-4}alquilaminometila e di(C_{1-4}alquil)aminometila e morfolino ou piperazino ligados por um átomo de nitrogênio do anel, via um grupo de ligação metileno, à posição 3 ou 4 do anel benzoíla. Outros ésteres hidrolisáveis *in vivo* interessantes incluem, por exemplo, R^AC(O)OC_{1-6}alquila-CO-, em que R^A é, por exemplo, benziloxi-C_{1-4}alquila, ou fenila. Substituintes adequados de um grupo fenila de tais ésteres incluem, por exemplo, 4-C_{1-4}piperazino-C_{1-4}alquila, piperazino-C_{1-4}alquila e morfolino-C_{1-4}alquila.

Neste relatório descritivo, o termo genérico "alquila" inclui grupos alquila, tanto de cadeia reta como cadeia ramificada. Entretanto, referências a grupos alquila individuais, tais como "propila", são específicos para a versão de cadeia reta somente e referências a grupos alquila de cadeia

ramificada individuais, tais como "terc-butila", são específicos para somente a versão de cadeia ramificada. Uma convenção análoga aplica-se a outros termos genéricos, por exemplo, "alquenila" e "alquinila".

"Cicloalquila" é um anel alquila monocíclico, saturado e "arila" é um anel aromático bicíclico.

Exceto se de outro modo especificado, "heteroarila" é um anel aromático monocíclico ou bicíclico, contendo 5 a 10 átomos no anel, dos quais 1, 2, 3 ou 4 átomos do anel são escolhidos de nitrogênio, enxofre, oxigênio, em que um nitrogênio ou enxofre do anel pode ser oxidado.

"Heterociclila" é um anel monocíclico ou bicíclico, parcialmente saturado, contendo 4 a 12 átomos, dos quais 1, 2, 3 ou 4 átomos do anel são escolhidos dentre nitrogênio, enxofre ou oxigênio, anel este podendo ser ligado por carbono ou nitrogênio, em que um grupo $-CH_2-$ pode opcionalmente ser substituído por um –C(O)-; em que um átomo de nitrogênio ou enxofre é opcionalmente oxidado para formar o N-óxido ou S-óxido(s); em que um anel –NH é opcionalmente substituído por acetila, formila, metila ou mesila; e em que um anel é opcionalmente substituído por um ou mais halo.

"Fosfonóxi" é em um aspecto um grupo de Fórmula $-OP(O)(OH)_2$. Entretanto, o termo "fosfonóxi" também inclui sais deste grupo, tais como aqueles formados com íons de metal alcalino, tais como íons sódio ou potássio ou íons de metal alcalino terroso, por exemplo, íons cálcio ou magnésio.

Onde substituintes opcionais forem escolhidos de "1 ou 2", de "1, 2 ou 3" ou de "1, 2, 3 ou 4" grupos ou substituintes, deve ser entendido que esta definição inclui todos os substituintes sendo escolhidos de um dos grupos especificados, isto é, todos os substituintes sendo os mesmos ou os substituintes sendo escolhidos de dois ou mais dos grupos especificados, isto é, os substituintes não sendo os mesmos.

Os compostos da presente invenção foram nomeados com o auxílio de software de computador (ACD/Name version 6.6 ou ACD Name Batch version 6.0).

Valores adequados para qualquer grupo R (R^1 ou R^{14}) ou qualquer parte ou substituinte para tais grupos incluem:

para C_{1-4}alquila: metil, etila, propila, isopropila, butila, 2-metilpropila e terc-butila;

para C_{1-6}alquila: C_{1-4}alquila, pentila, 2,2-dimetilpropila, 3-metilbutila e hexila;

para C_{2-4}alquenila: vinila, alila e 1-propenila;

para C_{2-6}alquenila: C_{2-4}alquenila, 1-butenila, 2-butenila, 3-butenila, 2-metilbut-2-enila, 3-metilbut-1-enila, 1-pentenila, 3-pentenila e 4-hexenila;

para C_{2-4}alquinila: etinila, 1-propinila, 2-propinila e 3-butinila;

para C_{2-6}alquinila: C_{2-4}alquinila, 2-pentinila, hexinila e 1-metilpent-2-inila;

para C_{3-6}cicloalquila: ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e cicloexila;

para C_{3-6}cicloalquilC_{1-4}alquila: ciclopropilmetila, ciclopropiletila, ciclobutilmetila, ciclopentilmetila e cicloexilmetila;

para arila: fenila e naftila;

para arilC_{1-4}alquila: benzila, fenetila, naftilmetila e naftiletila;

para halo: fluoro, cloro, bromo e iodo;

para C_{1-4}alcóxi: metóxi, etóxi, propóxi e isopropóxi;

para C_{1-6}alcóxi: C_{1-4}alcóxi, pentilóxi, 1-etilpropóxi e hexilóxi;

para heteroarila: piridila, imidazolila, quinolinila, cinolila, pirimidinila, tiofenila, pirrolila, pirazolila, tiazolila, triazolila, oxazolila,

isoxazolila e pirazinila e, preferivelmente, tiazolila, piridila, imidazolila e pirimidinila;

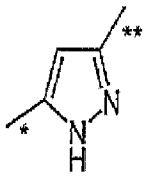
para heteroarilC_{1-4}alquila: piridilmetila, piridiletila, pirimidiniletila, pirimidinilpropila, pirimidinilbutila, imidazolilpropila, imidazolilbutila, quinolinilpropila, 1,3,4-triazolilpropila e oxazolilmetila;

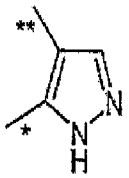
para heterociclila: furila, tienila, pirrolila, pirrolidinila, imidazolila, triazolila, tiazolila, tetrazolila, oxazolila, isoxazolila, pirazolila, piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, triazinila, quinolinila, isoquinolinila, quinoxalinila, benzotiazolila, benzoxazolila, benzotienila, benzofurila, piperidinila, N-acetilpiperidinila, N-metilpiperidinila, N-formilpiperazinila, N-mesilpiperazinila, homopiperazinila, piperazinila, azetidinila, oxetanila, morfolinila, tetraidroisoquinolinila, tetraidroquinolinila, indolinila, piranila, diidro-2H-piranila, tetraidrofuranila,2,5-dioximidazolidinila, 2,2-dimetil-1,3-dioxolanila e 3,4-dimetilenodioxibenzila.

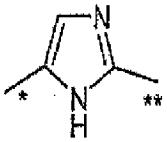
Deve ser citado que os exemplos dados para os termos usados na descrição não são limitadores.

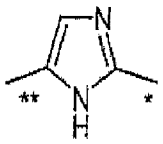
Valores preferidos de A, X, m, Z, R^3, R^4, R^5, R^6 e R^7 são como segue. Tais valores podem ser usados onde apropriado com quaisquer das definições, reivindicações ou formas de realização aqui definidas.

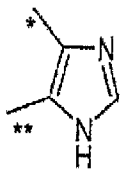
Em um aspecto da invenção, A é pirrolila, pirazolila, imidazolila ou triazolila. Em um outro aspecto, A é um grupo de fórmulas (a), (b), (c), (d) ou (e):


(a)


(b)


(c)


(d)


(e)

em que * é o ponto de ligação ao grupo X de Fórmula (I) e ** é o ponto de ligação ao grupo (CR^6R^7) de fórmula (I). Em um aspecto preferido, A é pirazolila. Em um aspecto mais preferido A é um grupo de fórmula (a), como definido acima.

Em um aspecto da invenção, X é NR^{14}, O ou S. Em outro aspecto, X é NR^{14}. Em ainda outro aspecto, X é NH.

Em um aspecto da invenção, m é 1, 2 ou 3. Em um aspecto, m é 1 ou 2. Em outro aspecto, m é 0, 2 ou 3. Em outro aspecto, m é 0, 1 ou 2. Em ainda outro aspecto, m é 1. Em um outro aspecto, m é 2.

Em um aspecto da invenção, Z é $-NR^1R^2$ ou um anel saturado de 5 a 6 membros, ligado via um átomo de carbono contendo um átomo de nitrogênio e, opcionalmente, contendo um átomo de nitrogênio adicional, anel este sendo substituído no carbono ou nitrogênio por fosfonóxi ou C_{1-4}alquila substituída por fosfonóxi. Em outro aspecto, Z é $-NR^1R^2$.

Em um aspecto da invenção, R^1 é C_{1-5}alquila substituída por fosfonóxi. Em outro aspecto, R^1 é C_{1-5}alquila substituída por fosfonóxi e ainda substituída por 1 ou 2 halo. Em um outro aspecto, R^1 é 2-fosfonooxietila, 2-fosfonóxi-1,1-dimetiletila, 1-fosfonóxi-2-metiletila, 3-fosfonóxi-1,1-dimetilpropila, 3-fosfonóxipropila e 4-fosfonóxibutila. Em ainda outro

aspecto, R^1 é 2-fosfonóxietila, 2-fosfonóxi-1,1-dimetiletila, 3-fosfonóxi-1,1-dimetilpropila ou 3-fosfonóxipropila. Em ainda outro aspecto, R^1 é 2-fosfonóxietila.

Em um aspecto da invenção, R^2 é selecionado de hidrogênio e C_{1-6}alquila, C_{1-6}alquila esta sendo opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 grupos halo ou C_{1-4}alcóxi, ou R^2 é selecionado de C_{2-6}alquenila, C_{2-6}alquinila, C_{3-6}cicloalquila e C_{3-6}cicloalquilC_{1-4}alquila. Em outro aspecto, R^2 é hidrogênio, alila, 2-propinila, metila, etila, propila, isopropila, 2-metilpropila, butila, 2,2-dimetilpropila, ciclopropila, ciclopropilmetila, ciclobutila, ciclobutilmetila, ciclopentila, ciclopentilmetila, 3,3,3-trifluoropropila ou 2-metoxietila.

Em um aspecto da invenção, R^1 e R^2, juntos com o nitrogênio a que estão ligados, formam um anel saturado, de 5 a 6 membros, opcionalmente contendo um átomo de nitrogênio adicional, em que o anel é substituído no carbono ou nitrogênio por um grupo selecionado de fosfonóxi e C_{1-4}alquila, C_{1-4}alquila esta sendo substituída por fosfonóxi ou $-NR^8R^9$, e em que o anel é opcionalmente ainda substituído no carbono ou nitrogênio por 1 ou 2 grupos C_{1-4}alquila. Em outro aspecto da invenção, R^1 e R^2, juntos com o nitrogênio a que eles são ligados, formam um anel piperidina, pirrolidina ou piperazina, que é substituído por um grupo selecionado de fosfonóxi, fosfonoximetila, 2-fosfonoxietila, N-etil-N-(2-fosfonoxietil)aminometila e N-(2-fosfonoxietil) aminometila e onde o anel é opcionalmente ainda substituído por 1 ou 2 metila. Em um outro aspecto da invenção, R^1 e R^2, juntos com o nitrogênio a que são ligados, formam 4-(fosfonoximetil)piperidinila, 2-(fosfonooximetil)pirrolidinila, 4-(2-fosfonoxietil)piperazinila, 3-(fosfonoxi)pirrolidinila, 3-(fosfonóxi)piperidinila, 2-[N-etil-N-(2-fosfonoxietil)aminometil] pirrolidinila, 4-(fosfonóxi)piperidinila, 2-[N-(2-fosfonoxietil)aminometil]pirrolidinila, 4-(2-fosfonoxietil)piperidinila, 2-(2-fosfonoxietil)pirrolidinila e 2-(2-fosfonoxietil)piperidinila. Em ainda outro

aspecto, R^1 e R^2, juntos com o nitrogênio a que estão ligados, formam 4-(fosfonoximetil)piperidinila, 2-(fosfonoximetil)pirrolidinila, 2-(2-fosfonoxietil) pirrolidinila e 3-(fosfonóxi)piperidinila. Em um outro aspecto, R^1 e R^2, juntos com o nitrogênio a que são ligados, formam 2-(fosfonoximetil)pirrolidinila.

Em um aspecto da invenção, R^3 é C_{1-4}alcóxi, halo ou hidrogênio. Em um outro aspecto, R^3 é C_{1-4}alcóxi ou hidrogênio. Em outro aspecto, R^3 é metóxi. Em outro aspecto, R^3 é hidrogênio. Em ainda um outro aspecto, R^3 é fluoro.

Em um aspecto, R^4 é fenila opcionalmente substituída por 1 ou 2 de fluoro ou cloro. Em outro aspecto, R^4 é 3-fluorofenila, 3-fluorofenila, 3-clorofenila, 3,5-difluorofenila, 3,4-difluorofenila, 2-fluorofenila, 2,3-difluorofenila, e 2,5-difluorofenila. Em um outro aspecto, R^4 é 3-fluorofenila, 3,5-difluorofenila e 2,3-difluorofenila. Em um aspecto, R^4 é 3-fluorofenila. Em mais um aspecto, R^4 é 3,5-difluorofenila. Em ainda outro aspecto, R^4 é 2,3-difluorofenila.

Em um aspecto da invenção, R^5 é hidrogênio ou metila. Em outro aspecto, R^5 é hidrogênio.

Em um aspecto da invenção, R^6 é hidrogênio, fluoro, cloro ou metila. Em outro aspecto, R^6 é hidrogênio.

Em um aspecto da invenção, R^7 é hidrogênio, fluoro, cloro ou metila. Em outro aspecto, R^7 é hidrogênio.

Em um aspecto, R^8 é 2-fosfonoxietila.

Em um aspecto da invenção, R^9 é hidrogênio, metila ou etila.

Em um aspecto da invenção, R^{10} é hidrogênio, metila ou etila.

Em um aspecto da invenção, R^{11} é hidrogênio, metila ou etila.

Em um aspecto da invenção, R^{12} é hidrogênio ou metila.

Em um aspecto da invenção, R^{13} é hidrogênio ou metila.

Em um aspecto da invenção, R^{14} é hidrogênio ou metila.

Uma classe preferida de compostos é de Fórmula (I), em que:

A é um grupo de Fórmula (a), (b), (c), (d) ou (e), como definido acima;

X é NH;

m é 0, 1, 2 ou 3;

Z é $-NR^1R^2$ ou um anel saturado de 5 a 6 membros, ligado via um átomo de carbono contendo um átomo de nitrogênio e, opcionalmente, contendo um átomo de nitrogênio adicional, anel este sendo substituído no carbono ou nitrogênio por fosfonóxi ou C_{1-4}alquila substituída por fosfonóxi;

R^1 é C_{1-5}alquila substituída por fosfonóxi;

R^2 é selecionado de hidrogênio e C_{1-6}alquila, C_{1-6}alquila esta sendo opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 grupos halo ou C_{1-4}alcóxi ou R^2 é selecionado de C_{2-6}alquenila, C_{1-6}alquinila, C_{3-6}cicloalquila e C_{3-6}cicloalquil C_{1-4}alquila;

ou R^1 e R^2, juntos com o nitrogênio a que são ligados, formam um anel saturado de 5 a 6 membros, opcionalmente contendo um átomo de nitrogênio adicional, em que o anel é substituído no carbono ou nitrogênio por um grupo selecionado de fosfonóxi e C_{1-4}alquila, C_{1-4}alquila esta sendo substituída por fosfonóxi ou $-NR^8R^9$ e em que o anel é opcionalmente ainda substituído no carbono ou nitrogênio por 1 ou 2 grupos C_{1-4}alquila;

R^3 é C_{1-4}alcóxi, halo ou hidrogênio;

R^4 é fenila opcionalmente substituída por 1 ou 2 de fluoro ou cloro;

R^5 é hidrogênio ou metila; e

R^6 e R^7 são independentemente hidrogênio, fluoro, cloro ou metila;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Uma classe preferida de compostos é de Fórmula (I), em que:

A é um grupo de Fórmula (a), (b), (c), (d) ou (e), como

definido acima;

X é NH;

m é 1, 2 ou 3;

Z é $-NR^1R^2$;

R^1 é C_{1-5}alquila substituída por fosfonóxi;

R^2 é selecionada de hidrogênio e C_{1-6}alquila, C_{1-6}alquila esta sendo opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 grupos halo ou C_{1-4}alcóxi, ou R^2 é selecionado de C_{2-6}alquenila, C_{2-6}alquinila, C_{3-6}cicloalquila e C_{3-6}cicloalquilC_{1-4}alquila;

R^3 é C_{1-4}alcóxi, halo ou hidrogênio;

R^4 é fenila opcionalmente substituída por 1 ou 2 ou fluoro ou cloro;

R^5 é hidrogênio ou metila; e

R^6 e R^7 são independentemente hidrogênio, fluoro, cloro ou metila;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Outra classe preferida dos compostos de Fórmula (I) em que:

A é um grupo de Fórmula (a) como definido acima;

X é NH;

m é 1, 2 ou 3;

Z é $-NR^1R^2$;

R^1 é C_{1-5}alquila substituída por fosfonóxi;

R^2 é selecionado de hidrogênio e C_{1-6} alquila, C_{1-6}alquila esta sendo opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 grupos halo ou C_{1-4}alcóxi, ou R^2 é selecionado de C_{2-6}alquenila, C_{2-6}alquinila, C_{3-6}cicloalquila e C_{3-6}cicloalquil C_{1-4}alquila;

R^3 é C_{1-4}alcóxi, halo ou hidrogênio;

R^4 é fenila opcionalmente substituída por 1 ou 2 de fluoro ou cloro;

R^5 é hidrogênio; e

R^6 e R^7 são cada um hidrogênio;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Uma outra classe preferida de compostos de Fórmula (I), em que:

A é um grupo de Fórmula (a) como definido acima;

X é NH;

m é 1 ou 2;

Z é $-NR^1R^2$;

R^1 é C_{1-5}alquila substituída por fosfonóxi;

R^2 é selecionado de hidrogênio e C_{1-6}alquila, C_{1-6}alquila esta sendo opcionalmente substituída por 1,2 ou 3 grupos halo ou C_{1-4}alcóxi, ou R^2 é selecionado de C_{2-6}alquenila, C_{2-6}alquinila, C_{3-6}cicloalquila e C_{3-6}cicloalquil C_{1-4}alquila;

R^3 é C_{1-4}alcóxi;

R^4 é fenila opcionalmente substituída por 1 ou 2 de fluoro ou cloro;

R^5 é hidrogênio; e

R^6 e R^7 são cada um hidrogênio;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Outra classe preferida de compostos é de Fórmula (I), em que:

A é um grupo de Fórmula (a) como definido acima;

X é NH;

m é 1, 2 ou 3;

Z é $-NR^1R^2$;

R^1 é C_{1-5}alquila substituída por fosfonóxi;

R^2 é selecionado de hidrogênio e C_{1-6}alquila, C_{1-6}alquila esta sendo opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 grupos halo ou C_{1-4}alcóxi, ou R^2 é selecionado de C_{2-6}alquenila, C_{2-6}alquinila, C_{3-6}cicloalquila e

C_{3-6}cicloalquil C_{1-4}alquila;

R^3 é hidróxi;

R^4 é fenila opcionalmente substituída por 1 ou 2 de fluoro ou cloro;

R^5 é hidrogênio; e

R^6 e R^7 são cada um hidrogênio;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Outra classe preferida de compostos é de Fórmula (I), em que:

A é um grupo de Fórmula (a) como definido acima;

X é NH;

m é 1 ou 2;

Z é $-NR^1R^2$;

R^1 é C_{1-5}alquila substituída por fosfonóxi;

R^2 é selecionado de hidrogênio e C_{1-6}alquila, C_{1-6}alquila esta sendo opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 grupos halo ou C_{1-4}alcóxi, ou R^2 é selecionado de C_{2-6}alquenila, C_{2-6}alquinila, C_{3-6}cicloalquila e C_{3-6}cicloalquil C_{1-4}alquila;

R^3 é fluoro;

R^4 é fenila opcionalmente substituída por 1 ou 2 de fluoro ou cloro;

R^5 é hidrogênio; e

R^6 e R^7 são cada um hidrogênio;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Outra classe preferida de compostos é de Fórmula (I), em que:

A é um grupo de Fórmula (a), (b), (c), (d) ou (e), como definido acima;

X é NH;

m é 0, 1 ou 2;

Z é $-NR^1R^2$

R^1 e R^2, juntos com o nitrogênio a que são ligados, formam um anel saturado, de 5 a 6 membros, opcionalmente contendo um átomo de nitrogênio adicional, anel este sendo substituído por um grupo selecionado de fosfonóxi e C_{1-4}alquila, C_{1-4}alquila esta sendo substituída por fosfonóxi ou –NR^8R^9, e em que o anel é opcionalmente ainda substituído por 1 ou 2 grupos C_{1-4}alquila;

R^3 é C_{1-4}alcóxi, halo ou hidrogênio;

R^4 é fenila opcionalmente substituída por 1 ou 2 de fluoro ou cloro;

R^5 é hidrogênio ou metila; e

R^6 e R^7 são independentemente hidrogênio, fluoro, cloro ou metila;

R^8 é 2-fosfonoxietila; e

R^9 é hidrogênio, metila ou etila;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Uma outra classe preferida de compostos de Fórmula (I), em que:

A é um grupo de Fórmula (a) como definido acima;

X é NH;

m é 0, 1 ou 2;

Z é –NR^1R^2;

R^1 e R^2, juntos com o nitrogênio a que são ligados, formam um anel saturado de 5 a 6 membros, opcionalmente contendo um átomo de nitrogênio adicional, em que o anel é substituído no carbono ou nitrogênio por um grupo selecionado de fosfonóxi e C_{1-4}alquila, C_{1-4}alquila esta sendo substituída por fosfonóxi ou –NR^8R^9 e em que o anel é opcionalmente ainda substituído no carbono ou nitrogênio por 1 ou 2 grupos C_{1-4}alquila;

R^3 é C_{1-4}alcóxi, halo ou hidrogênio;

R^4 é fenila opcionalmente substituída por 1 ou 2 de fluoro ou

cloro;

R^5 é hidrogênio ou metila; e

R^6 e R^7 são independentemente hidrogênio, fluoro, cloro ou metila;

R^8 é 2-fosfonoxietila; e

R^9 é hidrogênio, metila ou etila;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Uma outra classe preferida de compostos de Fórmula (I), em que:

A é um grupo de Fórmula (a) como definido acima;

X é NH;

m é 0, 1 ou 2;

Z é $-NR^1R^2$;

R^1 e R^2, juntos com o nitrogênio a que são ligados, formam um anel saturado de 5 a 6 membros, opcionalmente contendo um átomo de nitrogênio adicional, em que o anel é substituído no carbono ou nitrogênio por um grupo selecionado de fosfonóxi e C_{1-4}alquila, C_{1-4}alquila esta sendo substituída por fosfonóxi ou $-NR^8R^9$ e em que o anel é opcionalmente ainda substituído no carbono ou nitrogênio por 1 ou 2 grupos C_{1-4}alquila;

R^3 é C_{1-4}alcóxi;

R^4 é fenila opcionalmente substituída por 1 ou 2 de fluoro ou cloro;

R^5 é hidrogênio; e

R^6 e R^7 são cada um hidrogênio;

R^8 é 2-fosfonoxietila; e

R^9 é hidrogênio, metila ou etila;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Uma outra classe preferida de compostos de Fórmula (I), em que

A é um grupo de Fórmula (a) como definido acima;

X é NH;

m é 0, 1 ou 2;

Z é $-NR^1R^2$;

R^1 e R^2, juntos com o nitrogênio a que são ligados, formam um anel saturado de 5 a 6 membros, opcionalmente contendo um átomo de nitrogênio adicional, em que o anel é substituído no carbono ou nitrogênio por um grupo selecionado de fosfonóxi e C_{1-4}alquila, C_{1-4}alquila esta sendo substituída por fosfonóxi ou $-NR^8R^9$ e em que o anel é opcionalmente ainda substituído no carbono ou nitrogênio por 1 ou 2 grupos C_{1-4}alquila;

R^3 é hidrogênio;

R^4 é fenila opcionalmente substituída por 1 ou 2 de fluoro ou cloro;

R^5 é hidrogênio; e

R^6 e R^7 são cada um hidrogênio;

R^8 é 2-fosfonoxietila; e

R^9 é hidrogênio, metila ou etila;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Em outro aspecto da invenção, um composto preferido da invenção é qualquer composto selecionado de:

Diidrogeno fosfato de (1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi(propil]piperidin-4-il}metila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propil](etil)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de {(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)(amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi(propil]pirrolidin-2-il}metila;

Diidrogeno fosfato de {(2R)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)(amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi(propil]pirrolidin-2-il}metila;

Diidrogeno fosfato de {(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)(amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi(propil]pirrolidin-2-il}metila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,4-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)(amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi(propil](propil)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)(amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi(propil](isobutil)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)(amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi(propil](isobutil)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)(amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi(propil](propil)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il-) amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi(propil](isobutil)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de 2-{(2,2-dimetilpropil)[3-({4-[(5-{2-[(3,5-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)(amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxipropil]amino}etila;

Diidrogeno fosfato de 1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi(propil]piperidin-3-ila;

Diidrogeno fosfato de {(2R)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)(amino]-6-metoxiquinazolin-

7-il}oxi(propil]pirrolidin-2-il}metila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino)-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi(propil](prop-2-in-1-il)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi(propil](isopropil)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi(propil](prop-2-in-1-il)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi(propil](2-metoxietil)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de 2-{[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3- il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi(propil]amino}etila;

Diidrogeno fosfato de 2-{(ciclobutilmetil)[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi(propil]amino}etila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il-)amino-]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi(propil](3,3,3-trifluoropropil) amino] etila;

Diidrogeno fosfato de 2-{alil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il)óxi)propil]amino}etila;

Diidrogeno fosfato de 2-{ciclobutil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi(propil]amino}etila;

Diidrogeno fosfato de 2-{ciclopentil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-

difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil]amino}etila;

Diidrogeno fosfato de 2-{ciclopropil[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi(propil]amino}etila;

Diidrogeno fosfato de 2-{(ciclopropilmetil)[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi(propil]amino}etila; e

Diidrogeno fosfato de 2-{ciclobutil[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi(propil]amino}etila;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Um composto mais preferido da invenção é qualquer composto selecionado de:

Diidrogeno fosfato de 2-{4-[({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il} oximetil]piperidin-1-il}etila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi(propil](etil) amino]etila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi(propil](isopropil)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de 3-{[3-({ 4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}oxi(propil]amino}-3-metilbutila;

Diidrogeno fosfato de 2-{(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi(propil]pirrolidin-2-il}etila;

Diidrogeno fosfato de {(2R)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi(propil]pirrolidin-2-il}metila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi(propil](propil)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi(propil](butil)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de 2-{ciclopentil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi(propil]amino}etila;

Diidrogeno fosfato de {(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi(propil]pirrolidin-2-il}metila;

Diidrogeno fosfato de {(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi(propil]pirrolidin-2-il}metila;

Diidrogeno fosfato de 2-{ciclopentil[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi(propil]amino}etila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi(propil](etil)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de 2-{[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi(propil]amino}-2-metilpropila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil](propil)amino]

etila;

Diidrogeno fosfato de {(2R)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]pirrolidin-2-il}metila;

Diidrogeno fosfato de 3-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)propil](etil)amino] propila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil](2-metoxietil) amino]etila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi) butil](propil)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin -7-il} oxibutil](etil)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de {(2R)-1-[4-({4-[(50{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il} oxibutil]pirrolidin-2-il}metila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}oxibutil](metil)amino]etila; e

Diidrogeno fosfato de {(2S)-1-[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxibutil]pirrolidin-2-il}metila;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Um outro composto preferido é:

Diidrogeno fosfato de 2-{etil[3-({6-fluoro-4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)

propil]amino}etila;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Um composto mais preferido é qualquer composto selecionado de:

Diidrogeno fosfato de {1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] piperidin-4-il}metila;

Diidrogeno fosfato de {(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil]pirrolidin-2-il}metila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil](isobutil)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de 2-{(2,2,dimetilpropil)[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil]amino}etila;

Diidrogeno fosfato de 1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil]piperidin-3-ila;

Diidrogeno fosfato de 2-{[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil]amino}etila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil](3,3,3-trifluoropropil) amino] etila;

Diidrogeno fosfato de 2-{ciclopropil[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil]amino}etila;

Diidrogeno fosfato de 2-{ciclobutil[3-({4-[(5-{2-[(3-

fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-il)-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)propi1]amino}etila;

Diidrogeno fosfato de {(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi) propil]pirrolidin-2-il}metila;

Diidrogeno fosfato de 2-{ciclopentil[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi) propil]amino}etila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil](etil)amino] etila;

Diidrogeno fosfato de 2-{[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il) amino]quinazolin-7-il}óxi)propil]amino}-2-metilpropila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il) amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil](propil)amino] etila;

Diidrogeno fosfato de {(2R)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi) propil]pirrolidin-2-il}metila;

Diidrogeno fosfato de 3-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil](etil)amino] propila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il) amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil](2-metoxietil) amino]etila; e

Diidrogeno fosfato de 2-{etil[3-({6-fluoro-4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}óxi) propil]amino}etila;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Um outro composto preferido é qualquer composto selecionado de:

Diidrogeno fosfato de {1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] piperidin-4-il}metila;

Diidrogeno fosfato de {(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil]pirrolidin-2-il}metila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] (isobutil)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de 2-{(2,2-dimetilpropil)[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil]amino}etila;

Diidrogeno fosfato de 1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] piperidin-3-ila;

Diidrogeno fosfato de 2-{[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil]amino}etila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil](3,3,3-trifluoropropil) amino]etila;

Diidrogeno fosfato de 2-{ciclopropil[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil]amino}etila; e

Diidrogeno fosfato de 2-{ciclobutil[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-

il}óxi)propil]amino}etila;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Outro composto preferido é qualquer composto selecionado de:

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil](isobutil)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de 2-{(2,2-dimetilpropil)[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil]amino}etila;

Diidrogeno fosfato de 2-{[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil]amino}etila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] (3,3,3-trifluoropropil) amino] etila;

Diidrogeno fosfato de 2-{ciclopropil[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil]amino}etila; e

Diidrogeno fosfato de 2-{ciclobutil[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil]amino}etila;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Um composto particularmente preferido é qualquer composto selecionado de:

Diidrogeno fosfato de {(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil]pirrolidin-2-il}metila;

Diidrogeno fosfato de 2-{ciclopentil[3-({4-[(5-{2-[(3-

fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil]amino}etila;

Diidrogeno fosfato de 2-{{3-({4-[(5-{2-{(3-fluorofenil)amino[-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil] (etil)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de 2-{[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}óxi)propil]amino}-2-metilpropila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil](propil)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de {(2R)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil]pirrolidin-2-il}metila;

Diidrogeno fosfato de 3-[[3-({4-(5-{2-[(3-fluorofenil)amino[2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino] -quinazolin-7-il}óxi)propil](etil)amino] propila; e

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil]C2-metoxietil)amino]etila;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Um composto especialmente preferido da invenção é qualquer composto selecionado de:

Diidrogeno fosfato de 2-{ciclopentil[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil]amino}etila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil](etil)amino] etila;

Diidrogeno fosfato de 2-{[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil]amino}-2-metilpropila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil](propil)amino] etila;

Diidrogeno fosfato de 3-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil](etil)amino] propila; e

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil](2-metoxietil) amino]etila;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Um outro composto preferido é qualquer composto selecionado de:

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil](etil)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de {(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil]pirrolidin-2-il}metila;

Diidrogeno fosfato de {(2R)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil]pirrolidin-2-il}metila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil](isobutil)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-

il}óxi)propil](propil)amino]etila; e

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil](prop-2-in-1-il)amino]etila;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Um outro composto preferido é qualquer composto selecionado de:

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil](etil)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil](isobutil)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil](propil)amino]etila; e

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil](prop-2-in-1-il)amino]etila;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Outro composto mais preferido é qualquer composto selecionado de:

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil](propil)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil](isobutil)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de {(2R)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-

difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil]pirrolidin-2-il}metila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil](isopropil)amino] etila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil](prop-2-in-1-il)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil](2-metoxietil)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de 2-{(ciclobutilmetil)[3-2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] amino}etila;

Diidrogeno fosfato de 2-{alil[3-2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil]amino}etila;

Diidrogeno fosfato de 2-{ciclobutil[3-2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil]amino}etila;

Diidrogeno fosfato de 2-{ciclopentil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil]amino}etila;

Diidrogeno fosfato de 2-{(ciclopropilmetil)[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil]amino}etila;

Diidrogeno fosfato de 2-{4-[({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino] quinazolin-7-il}oximetil]piperidin-1-il}etila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil](etil)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil](isopropil)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de 3-{[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-1H-pirazol-3-il)amino] quinazolin-7-il}óxi)propil]amino}-3-metilbutila;

Diidrogeno fosfato de 2-{(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-quinazolin-7-il}óxi)propil] pirrolidin-2-il}etila;

Diidrogeno fosfato de {(2R)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil]pirrolidin-2-il}metila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil](propil)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil](butil)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de 2-{ciclopentil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)propil]amino}etila;

Diidrogeno fosfato de {(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil]pirrolidin-2-il}metila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-

il}oxibutil](propil)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)butil](etil)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de {(2R)-1-[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)butil]pirrolidin-2-il}metila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)butil](metil)amino]etila; e

Diidrogeno fosfato de {(2S)-1-[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)butil]pirrolidin-2-il}metila;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Um composto particularmente preferido é qualquer composto selecionado de:

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil](propil)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil](isobutil)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de {(2R)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin -7-il}óxi)propil]pirrolidin-2-il}metila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin -7-il}óxi)propil](isopropil)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-

difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin -7-il}óxi)propil](prop-2-in-1-il)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin -7-il}óxi)propil](2-metoxietil)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de 2-{(ciclobutilmetil)[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin -7-il}óxi)propil] amino}etila;

Diidrogeno fosfato de 2-{alil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin 7-il}óxi)propil]amino}etila;

Diidrogeno fosfato de 2-{ciclobutil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin 7-il}óxi)propil]amino}etila

Diidrogeno fosfato de 2-{ciclobutil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin 7-il}óxi)propil]amino}etila e

Diidrogeno fosfato de 2-{(ciclopropilmetil)[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] amino}etila

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Ainda outro composto preferido é qualquer composto selecionado de:

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin 7-il}óxi)propil](propil)amino]etila

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil](isobutil)amino]etila

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil](isopropil)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil](prop-2-in-1-il)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil](2-metoxietil)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de 2-{(ciclobutilmetil)[3-2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] amino}etila;

Diidrogeno fosfato de 2-{alil[3-2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] amino}etila;

Diidrogeno fosfato de 2-{ciclobutil[3-2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] amino}etila;

Diidrogeno fosfato de 2-{ciclopentil[3-2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] amino}etila; e

Diidrogeno fosfato de 2-{(ciclopropilmetil)[3-2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] amino}etila;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Outro composto preferido é qualquer composto selecionado de:

Diidrogeno fosfato de 2-{4-[({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}oxi)

metil]piperidin-1-il}etila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil](etil)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil](isopropil)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de 3-{[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}óxi)propil]amino}-3-metilbutila;

Diidrogeno fosfato de 2-{(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil]pirrolidin-2-il}etila;

Diidrogeno fosfato de {(2R)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil]pirrolidin-2-il}metila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil](propil)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil](butil)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de 2-{ciclopentil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil]amino}etila;

Diidrogeno fosfato de {(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil]pirrolidin-2-il}metila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-

difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)butil](propil)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]- quinazolin-7-il}oxi)butil](etil)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de {(2R)-1-[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)butil]pirrolidin-2-il}metila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}óxi)butil] (metil)amino]etila; e

Diidrogeno fosfato de {(2S)-1-[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)butil]pirrolidin-2-il}metila;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Ainda outro composto preferido é qualquer composto selecionado de:

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil](etil)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil] (isopropil)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de 3-{[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}óxi)propil]amino}-3-metilbutila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil] (propil)amino] etila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil] (butil)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de 2-{ciclopentil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil]amino}etila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)butil](propil)amino]etila;

Diidrogeno fosfato de 2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)butil](etil)amino]etila; e

Diidrogeno fosfato de 2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino] quinazolin-7-il}óxi)butil](metil)amino]etila;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Um outro composto particularmente preferido é qualquer composto selecionado de:

Diidrogeno fosfato de {1-[3-({4-[(5-{Z-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil]piperidin-4-il}metila;

Diidrogeno fosfato de {(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil]pirrolidin-2-il}metila;

Diidrogeno fosfato de {(2R)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil]pirrolidin-2-il}metila;

Diidrogeno fosfato de {(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-

il}óxi)propil]pirrolidin-2-il}metila;

Diidrogeno fosfato de 1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil]piperidin-3-ila;

Diidrogeno fosfato de {(2R)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil]pirrolidin-2-il}metila;

Diidrogeno fosfato de 2-{(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil]pirrolidin-2-il}etila;

Diidrogeno fosfato de {(2S)-1-[3({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil]pirrolidin-2-il}metila;

Diidrogeno fosfato de {(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil]pirrolidin-2-il}metila;

Diidrogeno fosfato de {(2R)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il) amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil]pirrolidin-2-il}metila;

Diidrogeno fosfato de {(2R)-1-[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)butil]pirrolidin-2-il}metila;

Diidrogeno fosfato de {(2S)-1-[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi)butil]pirrolidin-2-il}metila;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Uma outra versão da invenção compreende qualquer um de:

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]metóxi} quinazolin-4-il)amino] -1H-pirazol-5-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(3-hidróxi-1,1-dimetil propil)amino]propóxi}quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2S)-2-(2-hidroxietil) pirrolidin-1-il]propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil) (butil)amino]propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

2-{3-[(7-{3-[ciclopentil(2-hidroxietil)amino]propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(2,3-difluorofenil)acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2S)-2-hidroximetil) pirrolidin-1-il]propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

2-{3-[(7-{3-[ciclopentil(2-hidroxietil)amino]propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3-fluorofenil)acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[etil(2-hidroxietil) amino]propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidróxi-1,1-dimetiletil) amino]propóxi} quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(propil) amino]propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

N-(2,3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{4-[(2-hidroxietil)(propil) amino]hidroxietil) (propil)amino]butóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{4-[etil(2-hidroxietil)amino] butóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{4-[(2R)-2-(hidroximetil) pirrolidin-1-il]butóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{4-[(2-hidroxietil)(metil) amino]butóxi} quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{4-[(2S)-2-(hidroximetil) pirrolidin-1-il]butóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

2-{3-[(7-{3-[etil(3-hidroxipropil)amino]propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3-fluorofenil)acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(2-metoxietil) amino] propóxi}quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida; e

2-{3-[(7-{3-[etil(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-fluoroquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3-fluorofenil)acetamida;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Rotas sintéticas para qualquer um dos compostos podem ser encontradas nos exemplos.

Um composto preferido desta forma de realização é qualquer composto selecionado de:

N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il] propóxi} -quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

2-{3-[(7-{3-[ciclopentil(2-hidroxietil)amino]propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3-fluorofenil)acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[etil(2-hidroxietil)amino] propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidróxi-1,1-dimetiletil) amino]propóxi} quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(propil)amino] propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{4-[etil(2-hidroxietil)amino]butoxi} -quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

2-{3-[(7-{3-[etil(3-hidroxipropil)amino]propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3-fluorofenil)acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(2-metoxietil) amino]propóxi} quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida; e

2-{3-[(7-{3-[etil(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-fluoroquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3-fluorofenil)acetamida;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Outro composto preferido é qualquer composto selecionado de:

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]metóxi}quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

N-(3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-hidróxi-1,1-dimetilpropil) amino]propóxi}quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2S)-2-(2-hidroxietil) pirrolidin-1-il]propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(butil) amino]propoxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

2-{3-[(7-{3-[ciclopentil(2-hidroxietil)amino]propóxi{-quinazolin-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il}-N-(2,3-difluorofenil)acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2S)-2-(hidroximetil) pirrolidin-1-il]propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{4-[(2-hidroxietil)(propil) amino]butóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

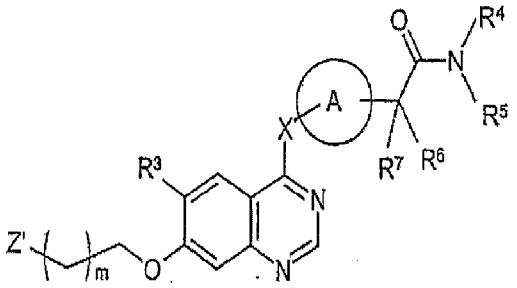
N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{4-[(2R)-2-(hidroximetil) pirrolidin-1-il]butóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{4-[(2-hidroxietil)(metil) amino]butóxi}quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida; e

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{4-[(2S)-2-(hidroximetil) pirrolidin-1-il]butóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Em outro aspecto, a presente invenção fornece um processo para a preparação de um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, processo este compreendendo converter um composto de fórmula (II) em um composto de fórmula (I), por fosforilação de um apropriado grupo hidróxi:



Fórmula (II)

em que A, X, m, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 e R^9 são como definidos para a fórmula (I); e Z' é um grupo selecionado de $-NR^{1'}R^{2'}$, hidróxi, C_{3-6}cicloalquila, C_{3-6}cicloalquila esta sendo substituída por hidróxi ou C_{1-4}alquila substituída por hidróxi, e um anel de 4 a 7 membros, ligado via um átomo de carbono, contendo um átomo de nitrogênio e, opcionalmente, contendo um átomo de nitrogênio adicional, anel este podendo ser saturado, insaturado ou parcialmente saturado, em que o anel é substituído no carbono ou nitrogênio por hidróxi ou C_{1-4}alquila substituída por hidróxi e em que o anel é opcionalmente ainda substituído no carbono ou nitrogênio por 1, 2 ou 3 grupos halo ou C_{1-4}alquila; $R^{1'}$ é um grupo selecionado de $-COR^{8'}$, $-CONR^{8'}R^9$ e C_{1-6}alquila, C_{1-6}alquila esta sendo substituída por hidróxi e opcionalmente ainda substituída por 1 ou 2 grupos halo ou metóxi; $R^{2'}$ é um grupo selecionado de hidrogênio, $-COR^{10}$, $-CONR^{10}R^{11}$ e C_{1-6}alquila, C_{1-6}alquila esta sendo opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 grupos halo ou C_{1-4}alcóxi ou $-S(O)_pR^{11}$ (em que p é 0, 1 ou 2) ou hidróxi, ou R^2 é selecionado de C_{2-6}alquenila, C_{2-6}alquinila, C_{3-6}cicloalquila e C_{3-6}cicloalquilC_{1-4}alquila; ou $R^{1'}$ e $R^{2'}$, juntos com o nitrogênio a que são ligados, formam um anel de 4 a 7

membros, opcionalmente contendo um átomo de nitrogênio adicional, que pode ser saturado, insaturado ou parcialmente saturado, em que o anel é substituído no carbono ou nitrogênio por um grupo selecionado de hidróxi e C_{1-4}alquila substituída por hidróxi ou $-NR^{8'}R^{9}$ e em que o anel é opcionalmente ainda substituído no carbono ou nitrogênio por 1, 2 ou 3 grupos halo ou C_{1-4}alquila; e em que $R^{8'}$ é C_{1-4}alquila substituída por hidróxi e opcionalmente ainda substituída por 1 ou 2 grupos halo ou metóxi:

e em seguida, se necessário:

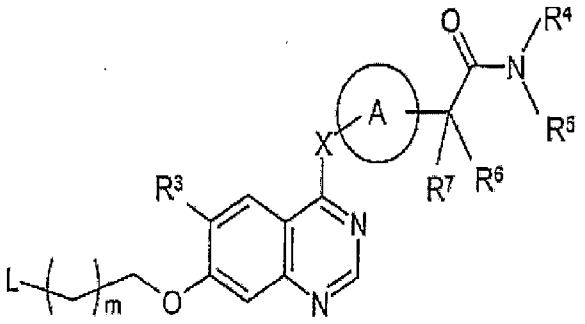
i) convertendo-se um composto de fórmula (I) em outro composto de fórmula (I); e/ou

ii) removendo-se quaisquer grupos protetores; e/ou

iii) formando um seu sal farmaceuticamente aceitável.

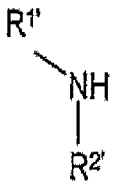
A fosforilação pode ser adequadamente realizada por tratamento com 1-H tetrazol (ou uma substituição adequada, tal como S-etil tetrazol ou cloridreto de piridínio) e di-terc-butildietilfosforamidita ou dibenzildietilfosforamidita a 5 a 35 °C, sob uma atmosfera inerte, por 30 minutos a 4 horas, seguido por tratamento com um agente oxidante, tal como ácido meta-cloroperbenzóico (mCPBA) ou 30% de peróxido de hidrogênio aquoso a –10 a 25 °C, por 2 a 18 h. A desproteção dos grupos terc-butila, para produzir um grupo fosfato, é necessária como uma etapa final com estes reagentes e pode ser prontamente conseguida por tratamento com ácido clorídrico 4,0 N em 1,4-dioxano a 10 a 35 °C por 12 a 18 h.

Este processo pode ainda compreender um método para a preparação de um composto de fórmula (II), em que Z' é $-NR^{1'}R^{2'}$, método este compreendendo a reação de um composto de fórmula (III), em que L é um grupo de partida, tal como halo (por exemplo, cloro):



Fórmula (III)

com uma amina de Fórmula (IV):

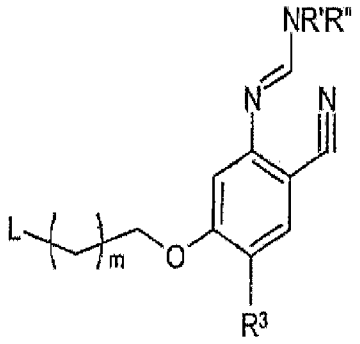


Fórmula (IV)

Condições de reação adequadas para este método incluem aquecer um composto de fórmula (III) com um excesso de amina de Fórmula (V) em um solvente inerte, tal como dimetilacetamida, com ou sem a adição de um catalisador adequado (tal como iodeto de tetra-n-butilamônio ou iodeto de potássio), em uma temperatura de 50 a 100 °C por 12 a 72 horas. Em um procedimento alternativo, o grupo de partida L da Fórmula (III) pode ser um carboxaldeído e a reação com a amina (IV) pode ser realizada sob condições redutivas, utilizando-se um agente redutor, tal como cianoboroidreto de sódio.

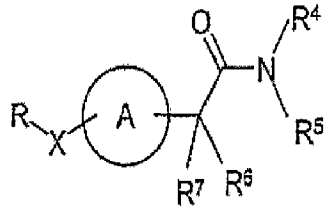
As aminas de Fórmula (IV) são conhecidas na técnica ou podem ser preparadas pela pessoa hábil empregando-se métodos conhecidos na técnica.

O processo pode ainda compreender um método para a preparação de um composto de fórmula (III), em que X é NR^{14}, método este compreendendo a reação de um composto de fórmula (V), em que R' e R" são grupos alquila, tais como metila e etila e L é como definido em relação à Fórmula (III):



Fórmula (V)

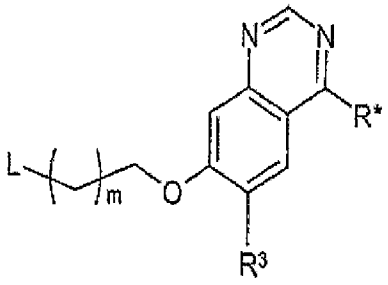
com um composto de fórmula (VI), em que R pode ser hidrogênio ou um grupo tal como terc-butoxicarbonila (Boc) ou tritila:



Fórmula (VI)

Tal reação pode ser conseguida sob uma faixa de condições descritas na literatura, tais como aquecendo-se um composto de fórmula (V) com um composto de fórmula (VI) em um solvente, tal como ácido acético, em uma temperatura de 100 a 130 °C por 2 a 18 h.

Alternativamente, o processo pode ainda compreender um método para a preparação de um composto de fórmula (III), em que X é NR^{14}, O ou S, método este compreendendo a reação de um composto de fórmula (VII), em que R* é um grupo de partida, tal como halo (por exemplo, cloro):

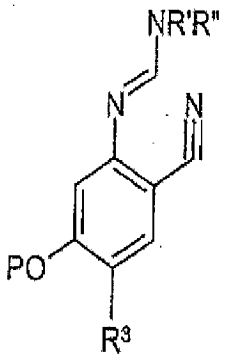


Fórmula (VII)

com um composto de fórmula (VI), em que R é hidrogênio ou terc-butoxicarbonila (Boc) ou tritila. Tal reação pode ser conseguida sob uma faixa de condições descritas na literatura, tais como aquecendo-se um composto de

fórmula (VII) com um composto de fórmula (VI) em um solvente, tal como isopropanol ou dimetilacetamida, na presença de um catalisador ácido, tal como ácido clorídrico, em uma temperatura de 80 a 100 °C por 2 a 6 h. Alternativamente, a reação pode ser realizada utilizando-se uma base, tal como hidreto de sódio, realizando-se a reação em um solvente inerte, tal como dimetilformamida, em uma temperatura de 50 a 80 °C por 2 a 6 horas.

Os compostos de Fórmula (V) podem ser preparados de um composto de fórmula (VIII), em que P é um grupo de proteção hidróxi, tal como benzila:



Fórmula (VIII)

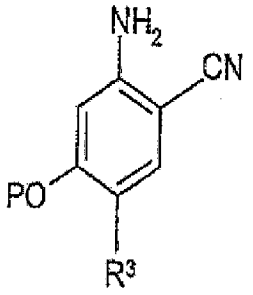
por reação com um composto de fórmula (IX), em que L' é um grupo de partida, tal como halo (por exemplo, bromo) e L é como definido em relação à fórmula (III):



Fórmula (IX)

Tal reação pode ser conseguida (após remoção do grupo de proteção, utilizando-se um método selecionado dentre aqueles já descritos na literatura), sob uma faixa de condições descritas na literatura, tais como aquecendo-se um composto de fórmula (VIII) com um composto de fórmula (IX), na presença de um catalisador, tal como carbonato de césio, em um solvente tal como acetonitrila, em uma temperatura de 80 a 100 °C, por 1 a 4 h.

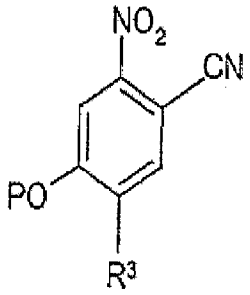
Um método para a preparação de um composto de fórmula (VIII) compreende a reação de um composto de fórmula (X), em que P é como definido em relação à Fórmula (VIII):



Fórmula (X)

com um apropriado acetal, tal como N,N-dimetilformamida dimetil acetal. A reação é adequadamente realizada em um solvente orgânico, tal como tolueno ou benzeno, em temperatura elevada, convenientemente na temperatura de refluxo do solvente.

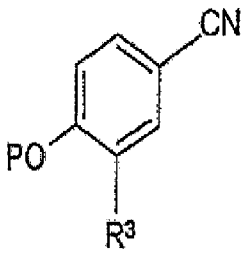
Os compostos de Fórmula (X) são compostos conhecidos ou podem ser preparados pela pessoa hábil utilizando-se métodos convencionais. Em particular, os compostos de Fórmula (X) podem ser preparados por redução do correspondente composto nitro de Fórmula (XI), em que P é como descrito em relação à Fórmula (VIII):



Fórmula (XI)

As condições de reação adequadas são ilustradas a seguir.

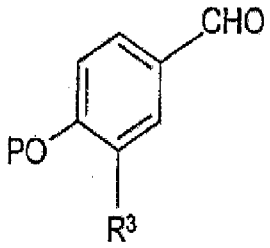
Os compostos de Fórmula (XI) podem ser obtidos por nitração de um composto de fórmula (XII), onde P é como definido em relação à Fórmula (VIII)



Fórmula (XII)

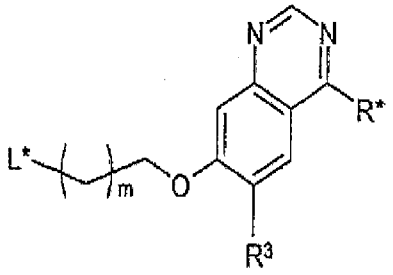
por exemplo, utilizando-se ácido nítrico como o agente nitrante. Repetindo, as condições de reação adequadas são ilustradas a seguir.

A nitrila de Fórmula (XII) pode ser derivada por reação do correspondente aldeído de Fórmula (XIII), com hidroxilamina, como ilustrado a seguir:



Fórmula (XIII)

O processo pode ainda compreender um método para a preparação de um composto de acordo com a Fórmula (VII), método este compreendendo a reação de um composto de fórmula (XIV)

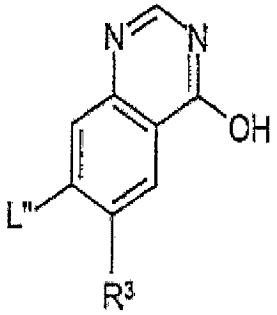


Fórmula (XIV)

em que L* é um grupo hidróxi, com um agente de cloração adequado, tal como cloreto de tionila, cloreto de fosforila ou pentacloreto de fósforo. Repetindo, as condições de reação adequadas são ilustradas a seguir.

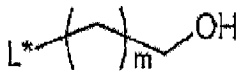
Os compostos de Fórmula (XIV) são compostos conhecidos ou podem ser preparados pela pessoa hábil utilizando-se métodos convencionais. Em particular, os compostos de Fórmula (XIV) podem ser preparados por

reação de um composto de fórmula (XV), em que L" é um grupo de partida, tal como halo (fluoro)



Fórmula (XV)

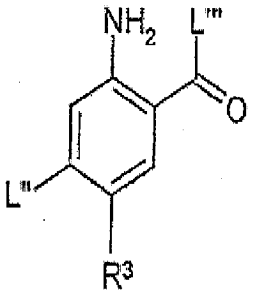
com um composto de fórmula (XVI), em que L* é um grupo hidróxi:



Fórmula (XVI)

As condições de reação adequadas são ilustradas a seguir.

Os compostos de Fórmula (XV) são compostos conhecidos ou podem ser preparados pela pessoa hábil empregando-se métodos convencionais. Em particular, os compostos de Fórmula (XV) podem ser preparados por reação de um composto de fórmula (XVIII) (em que L" é um grupo de partida, tal como halo (fluoro) e L"' é um grupo alcóxi ou hidróxi), por reação com formamida pura, em uma temperatura de 140 a 200 °C por 3 a 6 h.

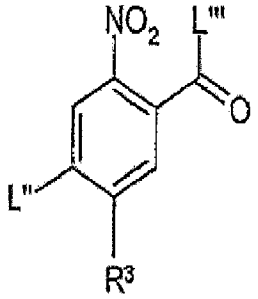


Fórmula (XVII)

As condições de reação adequadas são ilustradas a seguir.

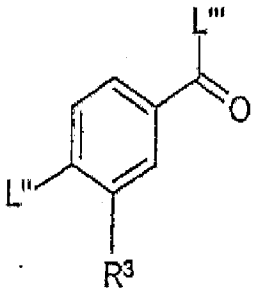
Os compostos de Fórmula (XVII) são compostos conhecidos ou podem ser preparados pela pessoa hábil utilizando-se métodos convencionais. Em particular, os compostos de Fórmula (XVII) podem ser

preparados por redução de um composto de fórmula (XVIII) (em que L" é um grupo de partida, tal como halo (fluoro) e L"' é um grupo alcóxi ou hidróxi), utilizando-se um agente de redução, tal como ditionita de sódio, em um sistema solvente de água:diclorometano, em temperatura ambiente, por 1 a 3 h.



Fórmula (XVIII)

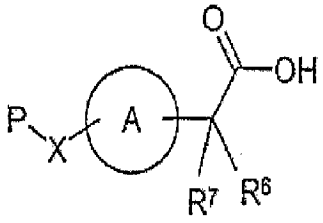
Os compostos de Fórmula (XVIII) podem ser obtidos por nitração de um composto de fórmula (XIX), em que L" e L"' são como definidos em relação à Fórmula (XVIII)



Fórmula (XIX)

por exemplo, utilizando-se ácido nítrico como o agente nitrante. Repetindo, as condições de reação adequadas são ilustradas a seguir.

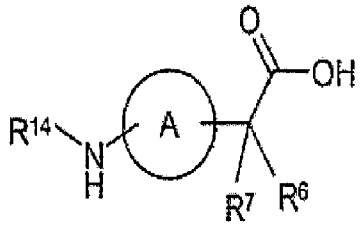
O processo pode ainda compreender um método para a preparação de um composto de acordo com a fórmula (VI), em que X é NR^{14}, O ou S, método este compreendendo a reação de um composto de fórmula (XX), em que P é um grupo de proteção adequado:



Fórmula (XX)

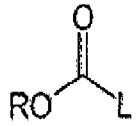
com uma amina de Fórmula HNR^4R^5, na presença de um reagente de acoplamento (tal como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio) e diisopropiletilamina em um solvente (tal como dimetilacetamida), sob condições inertes e anidras.

Um composto de fórmula (XX), em que X é NR^{14} e P é COOR, pode ser preparado de um composto de fórmula (XXI):



Fórmula (XXI)

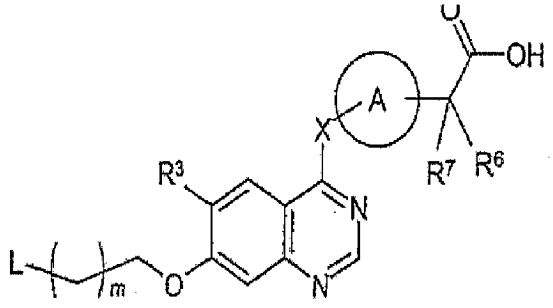
com um composto de fórmula (XXII), em que L é um grupo de partida apropriado:



Fórmula (XXII)

Condições de reagente e reação adequadas para esta reação incluem o uso de di(terc-butil)dicarbonato e trietilamina em tetraidrofurano a 0 °C, sob uma atmosfera de nitrogênio.

Um composto de fórmula (III) pode também ser preparado (em seguida à desproteção) de um composto de fórmula (XX), reagindo-o com um composto de fórmula (V), sob uma faixa de condições descritas na literatura, tais como aquecimento da mistura de reação em um solvente, tal como ácido acético, em uma temperatura de 100 a 130 °C, por 2 a 18 horas. O produto, um composto de fórmula (XXIII):

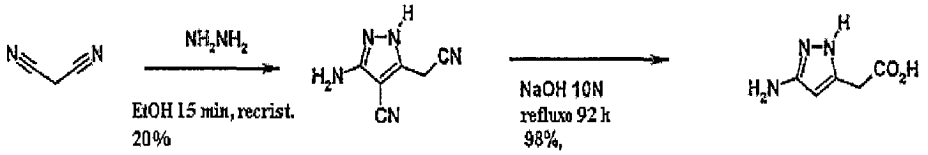


Fórmula (XXIII)

pode então ser reagido com uma amina de Fórmula HNR^4R^5, na presença de um agente de acoplamento (tal como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio), e diisopropiletilamina, em um solvente (tal como dimetilacetamida), sob condições inertes e anidras.

Um composto de fórmula (XXIII) pode também ser preparado reagindo-se um composto desprotegido de Fórmula (XX) com um composto de fórmula (VIII), sob uma faixa de condições descritas na literatura, tais como aquecimento da mistura de reação em um solvente, tal como isopropanol ou dimetilacetamida, na presença de um catalisador ácido, tal como ácido clorídrico, em uma temperatura de 80 a 100 °C, por 2 a 6 h.

Os compostos de Fórmula (XXI), que compreendem um anel heteroaromático, são produzidos de acordo com a literatura. Entretanto, para fins ilustrativos, quando A for um anel pirazol, um composto de fórmula (XXI) pode ser preparado de acordo com o seguinte esquema:



Será observado que certos dos vários substituintes do anel dos compostos da presente invenção podem ser introduzidos por reações de substituição aromáticas padrão ou gerados por modificações de grupo funcional convencional, antes dos ou imediatamente em seguida aos processos mencionados acima, e como tal são incluídos no aspecto do processo da invenção. Tais rações e modificações incluem, por exemplo, a

introdução de um substituinte por meio de uma reação de substituição aromática, redução de substituintes, alquilação de substituintes e oxidação de substituintes. Os reagentes e as condições de reação para tais procedimentos são bem conhecidos na técnica química. Exemplos particulares de reações de substituição aromáticas incluem a introdução de um grupo nitro utilizando-se ácido nítrico concentrado, a introdução e um grupo acila utilizando-se, por exemplo, um haleto de acila e ácido de Lewis (tal como tricloreto de alumínio) sob condições Friedel Crafts; a introdução de um grupo alquila utilizando-se um haleto de alquila e ácido Lewis (tal como tricloreto de alumínio) sob condições Friedel Crafts; e a introdução de um grupo halogênio. Exemplos particulares de modificações incluem a redução de um grupo nitro em um grupo amino, por exemplo, por hidrogenação catalítica com um catalisador de níquel ou tratamento com ferro, na presença de ácido clorídrico com aquecimento; oxidação de alquiltio ou alquilsulfinila ou alquilsulfonila.

Será também apreciado que, em algumas das reações mencionadas aqui, pode ser necessário/desejável proteger quaisquer grupos sensíveis nos compostos. Os exemplos em que a proteção é necessária ou desejável e métodos adequados para proteção são conhecidos daqueles hábeis na técnica. Grupos de proteção convencionais podem ser usados de acordo com a prática padrão (para ilustração, vide T. W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Soons, 1991). Assim, se reagentes incluírem grupos tais como amino, carbóxi ou hidróxi, pode ser desejável proteger o grupo em algumas das reações aqui mencionadas.

Um grupo de proteção adequado para um grupo amino ou alquilamino é, por exemplo, um grupo acila, por exemplo, um grupo alcanoíla, tal como acetila, um grupo alcoxicarbonila, por exemplo, um grupo metoxicarbonila, etoxicarbonila ou terc-butoxicarbonila, um grupo arilmetoxicarbonila, por exemplo, benziloxicarbonila ou um grupo aroíla, por

exemplo, benzoíla. As condições de desproteção para os grupos de proteção acima necessariamente variam com a escolha do grupo de proteção. Assim, por exemplo, um grupo acila, tal como um grupo alcanoíla ou alcoxicarbonila ou um grupo aroíla pode ser removido, por exemplo, por hidrólise com uma base adequada, tal como um hidróxido de metal alcalino, por exemplo, hidróxido de lítio ou sódio. Alternativamente, um grupo acila, tal como grupo terc-butoxicarbonila, pode ser removido, por exemplo, por tratamento com um ácido adequado, como ácido clorídrico, sulfúrico ou fosfórico ou ácido trifluoroacético e um grupo arilmetoxicarbonila, tal como um grupo benziloxicarbonila, pode ser removido, por exemplo, por hidrogenação sobre um catalisador, tal como paládio-sobre-carbono, ou por tratamento com um ácido de Lewis, por exemplo, tris(trifluoroacetato de boro). Um grupo de proteção adequado alternativo, para um amino grupo primário, é, por exemplo, um grupo ftaloíla, que pode ser removido por tratamento com uma alquilamina, por exemplo, dimetilaminopropilamina, ou com hidrazina.

Um grupo de proteção adequado para um grupo hidróxi é, por exemplo, um grupo acila, por exemplo, um grupo alcanoíla, tal como acetila, um grupo aroíla, por exemplo, benzoíla, ou um grupo arilmetila, por exemplo, benzila. As condições de desproteção para os grupos de proteção acima necessariamente variarão com a escolha do grupo de proteção. Assim, por exemplo, um grupo acila, tal como um grupo alcanoíla ou aroíla, pode ser removido, por exemplo, por hidrólise com uma base adequada, tal como um hidróxido de metal alcalino, por exemplo, hidróxido de lítio ou sódio. Alternativamente, um grupo arilmetila, tal como grupo benzila, pode ser removido, por exemplo, por hidrogenação através de um catalisador, tal como paládio-sobre-carbono.

Um grupo de proteção para um grupo carbóxi é, por exemplo, um grupo esterificante, por exemplo, um grupo metila ou etila, que pode ser removido, por exemplo, por hidrólise com uma base, tal como hidróxido de

sódio ou, por exemplo, um grupo terc-butila, que pode ser removido, por exemplo, por tratamento com um ácido, por exemplo, um ácido orgânico, tal como ácido trifluoroacético ou, por exemplo, um grupo benzila, que pode ser removido, por exemplo, por hidrogenação através de um catalisador, tal como paládio-sobre-carbono.

Os grupos de proteção podem ser removidos em qualquer estágio conveniente da síntese, utilizando-se técnicas convencionais bem conhecidas na técnica química.

De acordo com mais um aspecto da invenção, é provida uma composição farmacêutica que compreende um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, como definido aqui, em associação com um diluente ou portador farmaceuticamente aceitável.

As composições da invenção podem ser em uma forma adequada para uso oral (por exemplo, como tabletes, pastilhas, cápsulas duras ou macias, suspensões aquosas ou oleosas, emulsões, pós ou grânulos dispersáveis, 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 pó finamente dividido ou um aerossol líquido), para administração por insuflação (por exemplo, como pó finamente dividido) ou para administração parenteral (por exemplo, como uma solução aquosa ou oleosa estéril para dosagem intravenosa, subcutânea, intramuscular ou como um supositório para dosagem retal).

As composições da invenção podem ser obtidas por procedimentos convencionais, utilizando-se excipientes farmacêuticos convencionais, bem conhecidos na técnica. Assim, as composições destinadas para uso oral podem conter, por exemplo, um ou mais agentes colorantes, adoçantes, aromatizantes e/ou conservantes.

Excipientes farmaceuticamente aceitáveis adequados para uma formulação em tablete 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 de aglutinação, tais como amido; agentes lubrificantes, tais como estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco; agentes de preservação, tais como p-hidroxibenzoato de etila ou propila e antioxidantes, tais como ácido ascórbico. As formulações em tablete podem ser não revestidas ou revestidas, para modificar sua desintegração e a absorção subseqüente do ingrediente ativo dentro do trato gastrointestinal, ou para melhorar sua estabilidade e/ou aparência, num ou noutro caso utilizando-se agentes de revestimento e procedimentos convencionais, bem conhecidos na técnica.

As composições para uso oral podem ser na forma de cápsulas de gelatina dura, em que o ingrediente ativo é misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulim, ou como cápsulas de gelatina macia, em que o ingrediente ativo é misturado com água ou um óleo, tal como óleo de amendoim, parafina líquida, óleo de soja, óleo de coco ou, preferivelmente, óleo de oliva ou qualquer outro veículo aceitável.

As suspensões aquosas geralmente contêm o ingrediente ativo em forma de pó finamente dividido, junto com um ou mais agentes de suspensão, tais como sódio carboximetilcelulose, metilcelulose, hidroxipropil metil celulose, alginato de sódio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto e goma arábica; agentes de dispersão ou umectação, tais como lecitina ou produtos de condensação de um óxido de alquileno com ácidos graxos (por exemplo, estearato de polioxietileno) ou produtos de condensação de óxido de etileno com álcoois alifáticos de cadeia longa, por exemplo, heptadecaetilenoxicetanol, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e um hexitol, tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, ou produtos de condensação de óxido de etileno com álcoois alifáticos de cadeia longa, por exemplo,

heptadecaetilenoxicetanol, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e um hexitol, tal como 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 podem também conter um ou mais conservantes (tais como p-hidroxibenzoato de etila ou propila, antioxidantes (tais como ácido ascórbico), agentes colorantes, agentes aromatizantes e/ou agentes adoçantes (tais como sacarose, sacarina ou aspartame).

As suspensões oleosas podem ser formuladas suspendendo-se o ingrediente ativo em um óleo vegetal (tal como óleo de amendoim, óleo de oliva, óleo de gergelim ou óleo de coco) ou em um óleo mineral (tal como parafina líquida). As suspensões oleosas podem também conter um agente espessante, tal como cera de abelha, parafina dura ou álcool cetílico. Agentes adoçantes, tais como aqueles dados acima, e agentes aromatizantes podem ser adicionados para fornecer uma preparação oral saborosa. Estas composições podem ser preservadas pela adição de um antioxidante, tal como ácido ascórbico.

Os pós e grânulos dispersáveis ou liofilizados, adequados para preparação de uma suspensão ou solução aquosa pela adição de água, geralmente contêm o ingrediente ativo junto com um agente dispersante ou umectante, agente de suspensão e um ou mais conservantes. Agentes dispersantes ou umectantes e agentes de suspensão adequados são exemplificados por aqueles já mencionados acima. Excipientes adicionais, tais como agentes adoçantes, aromatizantes e colorantes podem também estar presentes.

As composições farmacêuticas da invenção podem também ser na forma de emulsões de óleo-em-água. A fase oleosa pode ser um óleo vegetal, tal como óleo de oliva ou óleo de amendoim, ou um óleo mineral, tal

como, por exemplo, parafina líquida ou uma mistura de qualquer um destes. Agentes emulsificantes adequados podem ser, por exemplo, gomas naturalmente ocorrentes, tais como goma arábica ou goma tragacanto, fosfatídeos naturalmente ocorrentes, tais como soja, lecitina, um éster ou ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol (por exemplo, monooleato de sorbitano) e produtos de condensação de ditos ésteres parciais com óxido de etileno, tais como monooleato de polioxietileno sorbitano. As emulsões podem também conter agentes adoçantes, aromatizantes e conservantes.

Xaropes e elixires podem ser formulados com agentes adoçantes, tais como glicerol, propileno glicol, sorbitol, aspartame ou sacarose e podem também conter um agente demulcente, conservante, aromatizante e/ou colorante.

As composições farmacêuticas podem também ser na forma de uma suspensão aquosa ou oleosa, soluções, emulsões ou sistemas particulares injetáveis estéreis, que possam ser formuladas de acordo com procedimentos conhecidos, empregando-se um ou mais dos agentes dispersantes ou umectantes e agentes de suspensão apropriados, que foram mencionados acima. Uma preparação estéril injetável pode também ser uma solução ou suspensão injetável estéril em um diluente ou solvente não-tóxico, parenteralmente aceitável, por exemplo, uma solução em polietileno glicol.

As formulações de supositório podem ser preparadas misturando-se o ingrediente ativo com um excipiente não irritativo adequado, que é sólido em temperaturas ordinárias, porém líquido na temperatura retal e, portanto, derrete no reto para liberar o medicamento. Tais excipientes incluem, por exemplo, manteiga de cacau e polietileno glicóis.

As formulações tópicas, tais como cremes, pomadas, géis e soluções ou suspensões oleosas, podem geralmente ser obtidas formulando-se um ingrediente ativo com um veículo ou diluente convencional, topicamente

aceitável, utilizando-se procedimento bem conhecido na técnica.

As composições para administração por insuflação podem ser na forma de um pó finamente dividido, contendo partículas de diâmetro médio de, por exemplo, 30 μm ou muito menos, preferivelmente 5 μm ou menos e, mais preferivelmente, entre 5 μm e 1 μm, o próprio pó compreendendo ingrediente ativo apenas ou diluído com um ou mais portadores fisiologicamente aceitáveis, tais como 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 cromolicato de sódio.

As composições para administração por inalação podem ser na forma de um aerossol pressurizado convencional, disposto para administrar o ingrediente ativo como um aerossol contendo gotículas sólidas ou líquidas finamente divididas. Os propelentes de aerossol convencionais, tais como hidrocarbonetos fluorados ou hidrocarbonetos voláteis, podem ser usados e o dispositivo aerossol é convenientemente disposto para administrar uma quantidade medida de ingrediente ativo.

Para mais informação sobre formulação, o leitor é referido para o Capítulo 25.2 do Volume 5 do Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Presidente do Grupo Editorial), Pergamon Press 1990.

Portanto, em mais um aspecto da invenção, é fornecido um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para uso em terapia. Fornecido ainda é um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para uso como um medicamento. Um composto de fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, é também fornecido para uso no tratamento de uma doença em que a inibição de uma ou mais da Aurora quinase é benéfica. Em particular, é considerado que a inibição da Aurora-A quinase e/ou Aurora-B quinase pode ser benéfica. Um

composto de fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, tem uso ainda no tratamento de doenças hiperproliferativas, tais como câncer e, em particular, câncer colorretal, de mama, pulmões, próstata, pancreático ou da bexiga e renal, ou leucemias ou linfomas.

Adicionalmente, um composto de fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, é fornecido para uso em um método de tratamento de um animal de sangue quente, tal como o homem, por terapia. De acordo com este aspecto, é fornecido um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para uso no método para tratar um humano sofrendo de uma doença em que a inibição de uma ou mais Aurora quinases é benéfica, compreendendo as etapas de administrar a uma pessoa em necessidade dela, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável. Em particular, é considerado que a inibição da Aurora-A quinase e/ou Aurora-B quinase pode ser benéfica. Preferivelmente, a inibição da Aurora-B quinase é benéfica. É fornecido ainda um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para uso no método para tratar um humano sofrendo de uma doença hiperproliferativa, tal como câncer e, em particular, câncer colorretal, de mama, pulmões, próstata, pancreático ou da bexiga e renal, ou leucemias ou linfomas, compreendendo as etapas de administrar, a uma pessoa em necessidade dela, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Em outro aspecto da invenção, é provido o uso de um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, na preparação de um medicamento para o tratamento de uma doença em que a inibição de uma ou mais Aurora quinase é benéfica. Em particular é considerado que a inibição da Aurora-A quinase e/ou Aurora-B quinase pode ser benéfica. Preferivelmente, a inibição da Aurora-B quinase é benéfica. Em outro aspecto da invenção, é provido o uso de um composto de fórmula (I) ou

um seu sal farmaceuticamente aceitável, na preparação de um medicamento para o tratamento de doenças hiperproliferativas, tais como câncer e, em particular, câncer colorretal, de mama, pulmões, próstata, pancreático ou da bexiga e renal, ou leucemias ou linfomas.

Para os usos terapêuticos acima mencionados, a dose administrada variará com o composto empregado, o modo de administração, o tratamento desejado, o distúrbio indicado e a idade e sexo do animal ou paciente. O tamanho da dose seria assim calculada de acordo com princípios bem conhecidos de medicina.

Na utilização de um composto de fórmula (I) para fins terapêuticos ou profiláticos ele geralmente será administrado de modo que uma dose diária, na faixa, por exemplo, de 0,005 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal, seja recebida, dada, se necessário, em doses divididas. Em geral, doses mais baixas serão administradas quando uma via parenteral for empregada. Assim, por exemplo, para administração intravenosa, uma dosa na faixa de, por exemplo, 0,05 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal será geralmente usada. Similarmente, para administração por inalação, uma dose na faixa, por exemplo, de 0,05 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal será usada.

O tratamento definido aqui antes pode ser aplicado como uma única terapia ou pode envolver, além do composto da invenção, cirurgia, radioterapia ou quimioterapia convenciona. Tal quimioterapia pode incluir uma ou mais das seguintes categorias de agentes anti-tumor:

(i) medicamentos antiproliferativos/antineoplásticos e suas combinações, como usados em oncologia médica, tais como agentes alquilantes (por exemplo, cis-platina, carboplatina, ciclofosfamida, mostarda nitrogenada, melfalan, clorambucil, bussulfan e nitrosouréias); antimetabólitos (por exemplo, antifolatos, tais como fluoropirimidinas como 5-fluorouracila e tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinosídeo e hidroxiuréia; antibióticos antitumorais (por exemplo, antraciclinas como

adriamicina, bleomicina, doxorrubicina, daunomicina, epirrubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina e mitramicina); agentes antimitóticos (por exemplo, alcalóides vinca como vincristina, vinblastina, vindesina e vinorrelbina e taxóides como taxol e taxotere); e inibidores da topoisomerase (por exemplo, epipodofilotoxinas como etoposídeo e teniposídeo, ansacrina, topotecan e canptotecina);

(ii) agentes citostáticos, tais como antiestrogênios (por exemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno e iodoxifeno), antiandrogênios (por exemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida e acetato de ciproterona), antagonistas LHRH ou agonistas LHRH (por exemplo, goserelina, leuprorrelina e buserrelina), progestogênios (por exemplo, acetato de megestrol), inibidores da aromatase (por exemplo, como anastrozol, letrozol, vorazol e exemestano) e inibidores da 5α-redutase, tais como finalsteride;

(iii) agentes que inibem a invasão de células cancerosas (por exemplo, inibidores da metaloproteinase, como marimastat e inibidores da função receptora ativadora do plasminogênio da uroquinase);.

(iv) inibidores da função do fator de crescimento, por exemplo, tais inibidores incluem anticorpos de fator de crescimento, anticorpos receptores do fator de crescimento (por exemplo, o anticorpo anti-erbb2 trastuzumab [Herceptin™] e o anticorpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), inibidores da farnesil transferase, inibidores da tirosina quinase e inibidores da serina-treonina quinase, por exemplo, inibidores da família do fator de crescimento epidérmico (por exemplo, inibidores da tirosina quinase da família EGFR, tais como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metóxi-6-(3-morfolinopropóxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietóxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) e 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morflinopropóxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por exemplo, inibidores da família do fator de crescimento

derivado de plaquetas e, por exemplo, inibidores da família do fator de crescimento dos hepatócitos;

(v) agentes antiangiogênicos, tais como aqueles que inibem os efeitos do fator de crescimento endotelial (por exemplo, o anticorpo do fator de crescimento das células endoteliais anti-casculares bevacizumab [Avastin™], compostos tais como aqueles descritos nos Pedidos de Patente Internacional WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 e WO 98/13354) e compostos que funcionam por outros mecanismos (por exemplo, linomida, inibidores da função da integrina αvβ3 e angioestatina);

(vi) agentes de avaria vascular, tais como Combretastina A4 e compostos descritos nos Pedidos de Patente Internacional WO 99/02166, WO00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 e WO 02/08213;

(vii) terapias antissentido, por exemplo, aquelas que são dirigidas aos alvos listadas acima, tais como ISIS 2503, uma antissentido anti-ras;

(viii) abordagens de terapia genética, incluindo, por exemplo, abordagens para substituir genes aberrantes, tais como abordagens p53 aberrantes ou BRCA1 ou BRCA2 aberrantes, GDEPT (terapia pró-medicamento de enzima dirigida ao gene), tais como aquelas utilizando citosina deaminase, timidina quinase ou uma enzima de nitrorredutase e abordagens para aumentar a tolerância do paciente à quimioterapia ou radioterapia, tais como terapia genética de resistência a multi-medicamentos; e

(ix) abordagens de imunoterapia, incluindo, por exemplo, abordagens ex vivo e *in vivo*, para aumentar a imunogeneicidade das células tumorais de pacientes, tais como transfecção com citocinas, tais como interleucina 2, interleucina 4 ou fator estimulador de colônia de granulócito-macrófago, abordagens para diminuir a energia das células T, abordagens utilizando células imunes transfectadas, tais como células dendríticas

transfectadas por citocina, abordagens utilizando linhagens de células tumorais transfectadas-citocina e abordagens utilizando anticorpos anti-idiotípicos.

Além disso, um composto da invenção pode ser usado em combinação com um ou mais inibidores do ciclo celular. Em particular, com inibidores do ciclo celular que inibem bub1, bubR^1 ou CDK. Tal tratamento conjunto pode ser conseguido por meio da dosagem simultânea, seqüencial ou separada dos componentes individuais do tratamento. Tais produtos de combinação empregam os compostos da invenção, dentro da faixa de dosagem descrita aqui antes, e os outro agente farmaceuticamente ativo, dentro de sua faixa de dosagem aprovada.

Além de seu uso em medicina terapêutica, os compostos de Fórmula (I) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis são também úteis como ferramentas farmacológicas no desenvolvimento e padronização dos sistemas de teste *in vitro* e *in vivo*, para a avaliação dos efeitos dos inibidores da atividade do ciclo celular em animais de laboratório, tais como gatos, cães, coelhos, macacos, ratos e camundongos, como parte da pesquisa de novos agentes terapêuticos.

Acima, outros aspectos de composição, processo, método, uso e manufatura de medicamentos farmacêuticos, as formas de realização alternativas e preferidas dos compostos da invenção descritos aqui também se aplicam.

Os compostos da invenção inibem a atividade da serina-treonina quinase das Aurora quinases, em particular Aurora-A e/ou Aurora-B e, assim, inibem o ciclo celular e a proliferação celular. Estas propriedades podem ser avaliadas, por exemplo, utilizando-se um ou mais dos procedimentos expostos abaixo. Embora não desejando ficarmos ligados a restrições teóricas, acredita-se que os compostos de Fórmula (I) aqui descritos podem atuar como pró-medicamentos. Nos procedimentos (c) e (d) dados abaixo, acredita-se que um grupo fosfonóxi presente no composto de fórmula (I) é clivado *in situ* para produzir um grupo hidróxi e que tal clivagem é

necessária para atividade destes ensaios.

(a) Teste de inibição da Aurora-A quinase *in vitro*

Este ensaio determina a capacidade de um composto de teste inibir a atividade da serina-treonina quinase. O DNA codificando a Aurora-A pode ser obtido por síntese genética total ou por clonagem. Este DNA pode então ser expresso em um sistema de expressão adequado, para obter-se polipeptídeo com atividade de serina-treonina quinase. No caso de Aurora-A, a seqüência de codificação foi isolada do cDNA por reação de cadeia de polimerase (PCR) e clonada dentro dos sítios de endonuclease de restrição BamH1 e Not1 do vetor de expressão do baculovírus, pFastBac HTc (GibcoBRL/Life technologies). O iniciador 5' PCR continha uma seqüência de reconhecimento para a endonuclease de restrição BamH1 5' para a seqüência de codificação de Aurora-A. Isto permitiu a inserção do gene da Aurora-A na estrutura com os 6 resíduos de histidina, região espaçadora e sítio de clivagem da protease rTEV, codificado pelo vetor pFastBac HTc. O iniciador PCR 3' substituiu o códon de parada Aurora-A com seqüência de codificação adicional, seguido por um códon de parada e uma seqüência de reconhecimento para a endonuclease de restrição Not1. Esta seqüência de codificação adicional (5' TAC CCA TAC GAT GTT CCA GAT TAC GCT TCT TAA 3') codificou para a seqüência de polipeptídeo YPYDVPDYAS. Esta seqüência, derivada da proteína da hemaglutina da influenza, é freqüentemente usada como uma seqüência epitopo tag, que pode ser identificada utilizando-se anticorpos monoclonais específicos. O vetor pFastBac recombinante, portanto, codificou para uma proteína de Aurora-A N-terminalmente marcada 6 his, marcada no epítopo da hemaglutina da influenza terminalmente C. Detalhes dos métodos para a montagem das moléculas de DNA recombinante podem ser encontrados em textos padrão, por exemplo, Sambrook et al., 1989, Molecular Cloning – A Laboratory Manual, 2a. edição, Cold Spring Harbor Laboratory press e Ausubel et al.,

1999, Current Protocols em Molecular Biology, John Wiley & Sons, Inc.

A produção de vírus recombinante pode ser realizada seguindo-se o protocolo do fabricante da GibcoBRL. Resumidamente, o vetor pFastBac-1, contendo o gene Aurora-A, foi transformado em células DH10Bac de E. coli, contendo o genoma do baculovírus (DNA bacmid) e via um evento de transposição nas células, uma região do vetor pFastBac, contendo o gene da resistência da gentamicina e o gene Aurora-A, incluindo o promotor da poliedrina baculovírus, foi transposto diretamente para dentro do DNA bacmid. Por seleção em gentamicina, canamicina, tetraciclina e Chagal, as colônias brancas resultantes devem conter DNA bacmid recombinante, codificando Aurora-A. O DNA bacmid foi extraído de uma cultura de pequena escala de diversas colônias brancas de BH10Bac e transfectado para dentro de células de Spodoptera frugiperda Sf21, cultivadas em meio TC100 (GibcoBRL) contendo 10% de soro, empregando-se reagente CellFECTIN (GibcoBRL), em seguida às instruções do fabricante. As partículas de vírus foram cultivadas coletando-se meio de cultura de células 72 h pós transfecção. 0,5 ml de meio foram usados para infectar 100 ml de cultura de suspensão de Sf21s, contendo 1 x 10^7 células/ml. O meio de cultura de células foi cultivado 48 h pós infecção e o título do vírus determinado usando-se um procedimento de ensaio de placa padrão. Os estoques de vírus foram usados para infectar células Sf9 e " High 5", em uma multiplicidade de infecção (MOI) de 3, para verificar a expressão da proteína de Aurora-A recombinante.

Para a expressão de grande escala da atividade de Aurora-A quinase, Células de insetos Sf21 foram cultivadas a 28 °C em meio TC100, suplementado com 10% de soro de bezerro fetal (Viralex) e 0,2% de F68 Pluronic (Sigma) em um aparelho de rolete Wheaton a 3 rpm. Quando a densidade das células alcançou 1,2 x 10^6 células ml^{-1}, elas foram infectadas com vírus recombinante Aurora-A puro-placa, em uma multiplicidade de infecção de 1 e 48 horas colhidas depois. Todas as etapas de purificação

subseqüentes foram realizadas a 4°C. Pelotas de célula de inseto congeladas contendo um total de 2,0 x 10^8 células foram derretidas e diluídas com tampão de lise (HEPES 25 mM (N-[2-hidroxietil]piperazina-N'-[ácido 2-etanossulfônico]) pH 7,4 a 4°C, KCl 100mM, NaF 25 mM, Na_3VO_4 1 mM, PMSF (fluoreto de fenilmetilsulfonila 1 mM), 2-mercaptoetanol 2 mM, imidazol 2 mM, 1 μg/ml de aprotinina, 1μg/ml de pepstatina, 1μg/ml de leupeptina), usando 1,0 ml por 3 x 10^7 células. Lise foi realizada usando um homogeneizador Dounce, após o que o lisado foi centrifugado em 41.000g por 35 minutes. Sobrenadante aspirado foi bombeado sobre uma coluna de cromatografia de 5mm de diâmetro contendo 500μl Ni NTA (ácido nitrilo-tri-acético) agarose (Qiagen, produto No. 30250) que foi equilibrado em tampão de lise. Um nível de linha base de absorvência UV para o eluente foi reagido após lavagem da coluna com 12 ml de tampão de lise seguido por 7 ml de tampão de lavagem (HEPES 25 mM pH 7,4 a 4°C, KCl 100 mM, imidazol 20 mM, 2-mercaptoetanol 2mM). Proteína Aurora-A ligada foi eluída da coluna usando tampão de eluição (HEPES 25 mM pH 7,4 a 4°C, KCl 100 mM, imidazol 400 mM, 2-mercaptoetanol 2mM). Uma fração de eluição (2,5 ml) correspondendo ao pico em absorbância UV foi coletada. A fração de eluição, contendo Aurora-A quinase, foi exaustivamente dialisado contra tampão de diálise (HEPES 25 mM pH 7,4 a 4°C, 45% glicerol (v/v), KCl 100 mM, 0,25% de Nonidet P40 (v/v), ditiotreitol 1 mM).

Cada nova batelada da enzima Aurora-A foi titulada no ensaio por diluição com diluente de enzima (Tris-HCl 25 mM pH 7,5, KCl 12,5 mM, DTT 0,6 mM). Para uma típica batelada, solução-mãe de enzima foi diluída 1 em 666 com diluente de enzima e 20μl de enzima diluída foi usado para cada poço de ensaio. Compostos de ensaio (em 10 mM em dimetilsulfóxido (DMSO) foi diluído com água e 10 μl de composto diluído foi transferido aos poços nas placas de ensaio. Poços de controle "Total" e "branco" contendo 2,5% DMSO ao invés de composto. Vinte microlitros de enzima diluída

recentemente foram adicionados a todos os poços, exceto poços "branco". Vinte microlitros de diluente de enzima foram adicionados aos poços "branco". Vinte microlitros de mistura de reação (Tris-HCl 25 mM, KCl 78,4 mM, NaF 2,5 mM, ditiotreitol 0,6 mM, $MnCl_2$ 6,25 mM, ATP 6,25 mM, substrato de peptídeo 7,5 μM [biotina-LRRWSLGLRRWSLGLRRWSL GLRRWSLG]) contendo 0,2 μCi[γ^{33}P]ATP (Amersham Pharmacia, atividade específica ≥ 2500 Ci/mmol) foram então adicionadas a todos os poços de ensaio para iniciar a reação. As placas foram incubadas em temperatura ambiente por 60 minutos. Para parar a reação, 100μl ácido ortofosfórico 20 v/v foram adicionados a todos os poços. O substrato de peptídeo foi capturado em uma esteira de filtro P30 com nitrocelulose carregada positivamente (Whatman) usando um coletor de placa com 96 poços (TomTek) e então testada para incorporação de ^{33}P, com um contador de placa Beta. Valores de controle "branco" (sem enzima) e "total" (nenhum composto) foram usados para determinar a faixa de diluição do composto de teste, que forneceu 50% de inibição de atividade enzimática.

Neste teste, os compostos da invenção forneceram 50% de inibição da atividade enzimática, em concentrações de 0,3 nM a 1000 nM e, em particular, o composto 5 da Tabela 1 forneceu 50% de inibição da atividade enzimática, em uma concentração de 5,5 nM.

(b) Teste de inibição da Aurora-B quinase *in vitro*

Este ensaio determina a capacidade de um composto de teste inibir a atividade da serina-treonina quinase. O DNA codificando o Aurora-B pode ser obtido por síntese genética total ou por clonagem. Este DNA pode então ser expresso em um sistema de expressão adequado, para obter-se polipeptídeo com atividade de serina-treonina quinase. No caso do Aurora-B, a seqüência codificante foi isolada do cDNA por reação de cadeia de polimerase (PCR) e clonada dentro do sistema pFastBac de uma maneira similar àquela descrita acima para Aurora-A (isto é, para dirigir a expressão de uma proteína de Aurora-B marcada histidina-6).

Para a expressão de larga escala da atividade da Aurora-B quinase, células de insetos Sf21 foram cultivadas a 28 °C em meio TC100, suplementado com 10% de soro de bezerro fetal (Viralex) e 0,2% de F68 Pluronic (Sigma), em um aparelho de rolete Wheaton a 3 rpm. Quando a densidade das células alcançou 1,2 x 10^6 células ml^{-1}, elas foram infectadas com vírus recombinante de Aurora-B puro-placa, em uma multiplicidade de infecção de 1 e colhidas 48 h mais tarde. Todas as etapa de purificação subseqüentes foram realizadas a 40 °C. Pelotas de células de insetos congeladas, contendo um total de 2,0 x 10^8 células, foram descongeladas e diluídas com tampão de lise (50 mM HEPES (n-[2-hidroxietil]piperazino-N'-[2-etanossulfônico ácido]) pH 7,5, a 4 °C, 1 mM Na_3VO_4, 1 mM PMSF (fluoreto de fenilmetilsulfonila), 1 mM ditiotreitol, 1 µg/ml aprotinina, 1 µg/ml pepstatina, 1 µg/ml leupeptina), empregando-se 1,0 ml por 2 x 10^7 células. A lise foi conseguida usando-se um homogeneizador de sonicação, em seguida ao que o lisado foi centrifugado a 41000g por 35 minutos. O sobrenadante aspirado foi bombeado em uma coluna de cromatografia de 5 mm de diâmetro, contendo 1,0 ml de CM Sepharose Fast Flow (Amersham Pharmacia Biotech), que tinha sido equilibrada em tampão de lise. Um nível de linha de referência de absorvência de UV para o eluente foi alcançado após lavar a coluna com 12 ml de tampão de lise, seguido por 7 ml de tampão de lavagem (50 mM HERPES pH 7,4 a 40 °C, 1 mM ditiotreitol). A proteína B de Aurora-B ligada foi eluída da coluna usando-se um gradiente de tampão de eluição (50 mM HEPES pH 7,4, a 4 °C, 0,6 M NaCl, 1 mM ditiotreitol, correndo do tampão de eluição 0% a tampão de eluição de 100%, durante 15 minutos, em uma vazão de 0,5 ml/min). Frações de eluição (1,0 ml), correspondendo ao pico de absorvência UV, foram coletadas. As frações de eluição foram dialisadas exaustivamente em contato com tampão de diálise (25 mM HEPES, pH 7,5, a 4 °C, 45% de glicerol (v/v), 100 mM KCl, 0,05% (v/v) IGEPAL CA630 (Sigma Aldrich), 1 mM ditiotreitol). Frações dialisadas

foram ensaiadas quanto à atividade de Aurora-B quinase.

Cada nova batelada de enzima de Aurora-B foi titulada no ensaio por diluição com diluente de enzima (25 mM Tris-HCl pH 7,5, 12,5 mM KCl, 0,6 mM DTT). Para uma batelada típica, solução-mãe de enzima é diluída 1 em 40 com diluente de enzima e 20 µl de enzima diluída são usados para cada poço de ensaio. Os compostos de teste (a 10 mM em dimetilsulfóxido (DMSO) foram diluídos com água e 10 µl de composto diluído foram transferidos para poços das placas de ensaio. Poços de controle "Total" e "branco" continham 2,5k% de DMSO, em vez do composto. Vinte microlitros de enzima recentemente diluída foram adicionados a todos os poços, além dos poços "branco". Vinte microlitros de diluente de enzima foram adicionados aos poços "branco". Vinte microlitros de mistura de reação (25 mM Tris-HCl, 78,4k mM KCl, 2,5 mM NaF, 0,6 mM ditiotreitol, 6,25 mM $MnCl_2$, 37,5 mM ATP, 25 µM substrato de peptídeo [biotina-LRRWSLGLRRWSLGLRRWSLGLRRWSLG]), contendo 0,2 µCi [γ^{33}P]ATP (Amersham Pharmacia, atividade específica ≥ 2500 Ci/mmol) foram então adicionados a todos os poços de teste, para iniciar a reação. As placas foram incubadas em temperatura ambiente por 60 minutos. Para parar a reação, 100 µl de 20% v/v de ácido ortofosfórico foram adicionados a todos os poços. O substrato de peptídeos foi capturado em esteira de filtrar P30 de nitrocelulose positivamente carregada (Whatman), usando-se um colhedor de placa de 96-poços (TomTek) e então ensaiado para incorporação de ^{33}P com um contador de placas Beta. Os valores de controle "branco" (nenhuma enzima) e "total" (nenhum composto) foram usados para determinar a faixa de diluição do composto de teste, que forneceu 50% de inibição de atividade enzimática.

Neste teste, os compostos da invenção forneceram 50% de inibição de atividade enzimática, em concentrações de 0,3 nM a 1000 nM e, em particular, o composto 5 da Tabela 1 forneceu 50% de inibição de atividade enzimática, em uma concentração de 1,6 nM.

(c) Ensaio de proliferação de células *in vitro*

Este e outros ensaios podem ser usados para determinar a capacidade de um composto de teste inibir o crescimento de linhagens de células de mamífero aderentes, por exemplo, a linha de células tumorais humanas SW620 (ATCC CCL-227). Este ensaio determina a capacidade de um composto de teste inibir a incorporação do análogo da timidina, 5'-bromo-2'-deóxi-uridina (BrdU) dentro da do DNA celular. Células aderentes SW620 ou outras foram tipicamente semeadas a 1 x 10^5 células por poço em meios celulares (GIBCO) mais 5% de soro de bezerro fetal, 1% de L-glutamina (100 µl/poço) em placas de 96 poços (Costar) tratadas com cultura de tecido e permitidas aderir durante a noite. No dia seguinte, as células foram dosadas com composto (diluente de 10 mM estoque em DMSO, usando-se L-15 (com 5% FCS, 1% L-glutamina). Poços de controle não tratados e poços contendo um composto sabido fornecer 100% de inibição de incorporação BrdU foram incluídos em cada placa. Após 48 h na presença / ausência de composto de teste, a capacidade das células incorporarem BrdU durante um período de rotulação de 2 horas foi determinada usando-se um kit ELISA de BrdU de Proliferação de Células Boehring (Roche) (cat. No. 1 647 229), de acordo com as instruções dos fabricantes. Resumidamente, 15 µl de reagente de rotulação BrdU (diluído 1:100 em média – L-15, 5% FCS, 1% L-glutamina) foram adicionados em cada poço e a placa retornada para um incubador a 37°C umidificado (+5% CO_2) por 2 horas. Após 2 h, o reagente de rotulação foi removido decantando-se e batendo-se levemente na placa com o dedo sobre uma toalha de papel. Solução FixDenat (50 µl por poço) foi adicionada e as placas incubadas em temperatura ambiente por 45 minutos com agitação. a solução FixDenat foi removida decantando-se e batendo-se levemente na placa invertida sobre uma tolha de papel. A placa foi então lavada uma vez com superfície de suporte tamponada com fosfato (PBS) e 100 µl/poço de solução de anticorpo Anti-BrdU-POD (diluída 1:100 em tampão de diluição

anticorpo) adicionados. A placa foi então incubada em temperatura ambiente com agitação por 90 minutos. Anticorpo Anti-BrdU-POD não ligado foi removido decantando-se e lavando-se a placa 4 vezes com PBS antes de ser secada com mata-borrão. A solução de substrato TMB foi adicionada (100 µl/poço) e incubada por aproximadamente 10 minutos em temperatura ambiente com agitação, até uma mudança de cor ser evidente. A densidade óptica dos poços foi então determinada em comprimento de onda de 600 nm, usando-se uma leitora de placa Titertek Multscan. Os valores dos controles tratado, não-tratado por composto e 100% de inibição foram usados para determinar a faixa de diluição de um composto de teste que forneceu 50% de inibição de incorporação de BrdU. Os compostos da invenção são ativos a 0,3 nM a 10.000 nM neste teste e, em particular, o composto 5 da tabela 1 era ativo a 0,1 nM.

(d) Ensaio de análise de ciclo celular *in vitro*

Este ensaio determina a capacidade de um composto de teste controlar as células em fases específicas do ciclo celular. Muitas linhagens celulares de mamíferos diferentes poderiam ser usadas neste ensaio e células SW620 são incluídas aqui como um exemplo. Células SW620 foram semeadas a 7×10^5 células por frasco T25 (Costar) em 5 ml L-15 (5% FCS, 1% L-glutamina). Os frascos foram então incubados durante a noite em um incubador de 37 °C umidificado com 5% CO_2. No dia seguinte, 5 µl de L-15 (5% FCS, 1% L-glutamina), contendo a concentração apropriada do composto de teste solubilizada em DMSO, foram adicionados ao frasco. Um tratamento de controle de nenhum composto foi também incluído (0,5% DMSO). As células foram então incubadas por um tempo definido (24 h) com composto. Após este tempo, os meios foram aspirados das células e elas foram lavadas com 5 ml de PBSA estéril pré-aquecida (37 °C), em seguida separado do frasco por breve incubação com tripsina e seguido pro ressuspensão em 5 ml de 1% Albumina de Soro Bovino (BSA, Sigma-Aldrich Co.) em PBSA estéril. As amostras foram então centrifugadas a 2200 rpm por 10 minutos. O sobrenadante foi aspirado

para deixar 200 µl da solução de PBS/BSA. A pelota foi ressuspensa nesta solução de 200 µl pipetando-se 10 vezes, para criar uma única suspensão de célula. Um ml de 80% etanol gelado foi lentamente adicionado a cada suspensão de células e as amostras armazenadas a –20 °C durante a noite ou até necessário para tingir. As células foram pelotizadas por centrifugação, etanol retirado por aspiração e as pelotas ressuspensas em 200 µl PBS contendo 100 µg/ml de RNAse (Sigma Aldrich) e 10 µg/ml de Iodeto de Propídio (Sigma Aldrich). As suspensões de células foram incubadas a 37 °C por 30 min, mais 200 µl PBS adicionados e as amostras armazenadas no escuro a 4 °C durante a noite.

Cada amostra foi então seringada 10 vezes empregando-se agulha calibre 21. As amostras foram então transferidas para tubos LPS e o teor de DNA por célula analisado por classificação de célula ativada por Fluorescência (FACS), empregando-se um citômetro de fluxo FACScan (Becton Dickinson). Tipicamente, 30.000 eventos foram contados e registrados usando-se software CellQuest v1.1 (Verity Software). A distribuição de ciclo celular da população foi calculada usando-se software Modfit (Verity Software) e expressa como percentagem de células com 2N (G0/G1), 2N (G0/G1), 2N-4N (fase S) e com teor de DNA 4N (G2/M).

Os compostos da invenção são ativos neste teste a 0,3 nM a 10000 nM.

A invenção será agora ilustrada nos seguintes exemplos não-limitativos, em que as técnicas padrão conhecidas do químico hábil e técnicas análogas àquelas descritas nestes Exemplos, podem ser usadas onde apropriado e em que, exceto se de outro modo citado:

(i) as evaporações foram realizadas por evaporação rotativa em vácuo e procedimentos de elaboração foram realizados após remoção dos sólidos residuais, tais como agentes de secagem, por filtragem;

(ii) as operações foram realizadas em temperatura ambiente, tipicamente na faixa de 18 – 25 °C e em ar, a menos que citado, ou a menos

que a pessoa hábil opere de outro modo sob uma atmosfera de um gás inerte, tal como argônio;

(iii) cromatografia de coluna (pelo procedimento de centelha) e cromatografia líquida de média pressão (MPLC) foram realizadas em sílica Merck Kieselgel (Art. 9385);

(iv) as produções são dadas para ilustração somente e não são necessariamente o máximo obtenível;

(v) as estruturas dos produtos finais de Fórmula (I) foram geralmente confirmadas por ressonância magnética nuclear (geralmente protônica) (RMN) e técnicas espectrais de massa; os valores de mudança química de ressonância magnética protônica foram medidos em dimetil sulfóxido deuteriado (DMSO d_6) (a menos que de outro modo citado) na escala delta (ppm campo abaixo de tetrametilsilano), usando-se um dos seguintes quatro instrumentos

- Espectrômetro Varian Gemini 2000, operando em uma intensidade de campo de 300 MHz

- Espectrômetro Bruker DPX300, operando em uma intensidade de campo de 300 MHz

- Espectrômetro JEOL EX 400, operando em uma intensidade de campo de 400 MHz

- Espectrômetro Bruker Avance 500, operando em uma intensidade de campo de 500 MHz

Multiplicidades de pico são mostradas como segue: s, singleto; d, dupleto; dd, duplo dupleto; t, tripleto; q, quarteto; qu, quinteto; m, multipleto; br s, singleto amplo.

(vi) síntese robótica foi realizada utilizando-se um robô Zymate XP, com adições de solução via uma Zymate Master Laboratory Station, e agitada via uma RS5000 Reacto-Station a 25 °C.

(vii) elaboração e purificação das misturas de reação pela

síntese robótica foram realizadas como segue: as evaporações foram realizadas em vácuo, usando-se um Genevac HT 4; cromatografia de coluna foi realizada usando-se um sistema Anachem Sympur MPLC em sílica, usando-se colunas com 27 mm de diâmetro, enchidas com sílica Merck (60 µm, 25 g); as estruturas dos produtos finais foram confirmadas por LCMS em um sistema de micromassa Waters 2890 / ZMD, empregando-se o seguinte e são citadas como tempo de retenção (RT) em minutos:

Coluna:	waters symmetry C18 3,5 µm 4,6 x 50 mm
Solvente A:	H_2O
Solvente B:	CH_3CN
Solvente C:	metanol + 5% HCOOH
Vazão:	2,5 ml / min
Tempo de corrida:	5 minutos com um gradiente de 4,5 minutos de 0 – 100 % C
Comprimento de Onda:	254 nm, largura de faixa 10 nm
Detector de massa:	ZMD micromass
Volume Injeção:	0,005 ml

(viii) LCMS analítico, para compostos que não tinham sido preparados por síntese robótica, foi realizado em um sistema Waters Alliance HT, empregando-se o seguinte, e são citados como tempo de retenção (RT) em minutos:

Coluna:	2,00 mm x 5 cm Phenomenex Max-RP 80A
Solvente A:	Água
Solvente B:	Acetonitrila
Solvente C:	Metanol / 1% ácido fórmico ou água / 1% ácido fórmico
Vazão:	1,1 ml / min
Tempo de corrida:	5 minutos com um gradiente de 4,5 minutos de 0 – 95% B + constante 5% 5% solvente C

Comprimento de onda: 254 nm, largura de faixa 10 nm

Volume injeção: 0,005 ml

Detector de massa: Micromass ZMD

(ix) Cromatografia líquida de elevado desempenho (HPLC), preparativa foi realizada em

- instrumento LCMS preparativo Waters, com tempo de retenção (RT) medido em minutos:

Coluna: β-basic Hypercil (21 x 100 mm) 5 μm

Solvente A: Água / 0,1% carbonato de amônio

Solvente B: Acetonitrila

Vazão: 25 ml / min

Tempo de corrida: 10 minutos com um gradiente de 7,5 minuto de 0 – 100% B

Comprimento onda: 254 nm, largura de faixa 10 nm

Volume injeção: 1 – 1,5 ml

Detector massa: Micromass ZMD

- instrumento HPLC preparativo Gilson, com tempo de retenção (RT) medido em minutos:

Coluna: 21 mm x 15 cm Phenomenex Luna2 C18

Solvente A: Água + 0,2% ácido trifluoroacético,

Solvente B: Acetonitrila + 0,2% ácido trifluoroacético

Vazão 21 ml/ min

Tempo de corrida: 20 minutos com vários gradientes de 10 minutos de 5 – 100% B

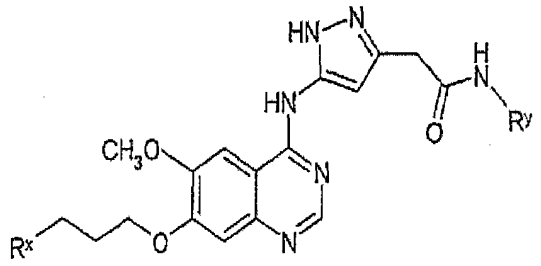
Comprimento de Onda: 254 nm, largura de faixa 10 nm

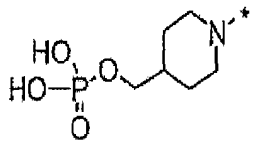
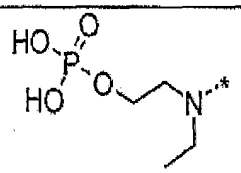
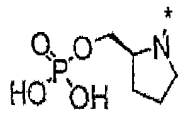
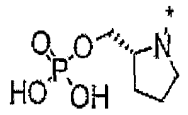
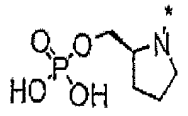
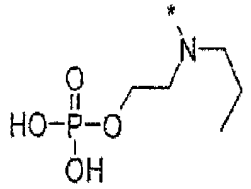
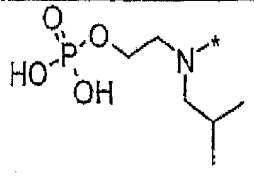
Volume injeção 0,1 – 4,0 ml

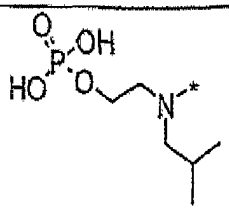
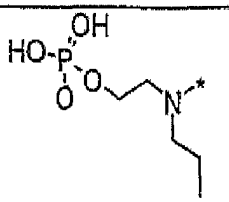
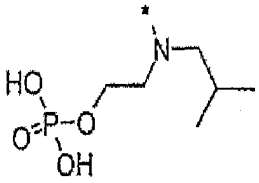
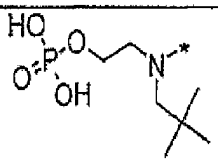
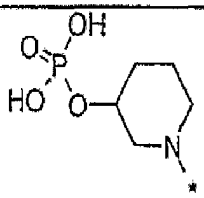
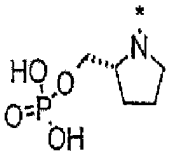
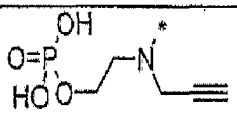
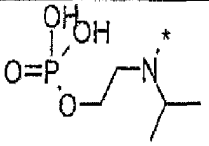
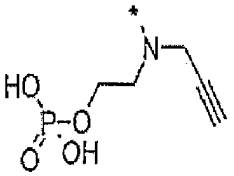
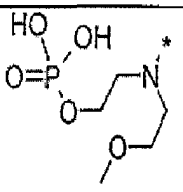
(x) os intermediários não eram geralmente totalmente caracterizados e a pureza foi avaliada por cromatografia de camada delgada (TLC), kHPLC, infra-vermelho (IV), análise MS ou RMN.

Exemplos particulares dos compostos de Fórmula (I) são dados nas seguintes tabelas, em que * representa o ponto de ligação dos grupos de cada tabela ao composto de Fórmula (I) acima de cada tabela:

Tabela 1



Composto	R^x	R^y
1		3-fluorofenila
2		3,5-difluorofenila
3		3,5-difluoro
4		3,5-difluorofenila
5		3-fluorofenila
6		2,3- difluorofenila
7		2,3- difluorofenila

8		3,5-difluorofenila
9		3,5-difluorofenila
10		3-fluorofenila
11		3-fluorofenila
12		3-fluorofenila
13		2,3- difluorofenila
14		3,5-difluorofenila
15		2,3- difluorofenila
16		2,3- difluorofenila
17		2,3- difluorofenila

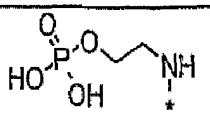
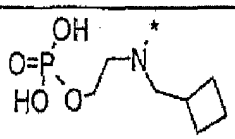
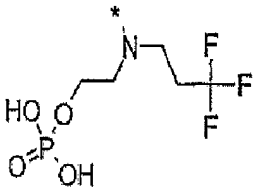
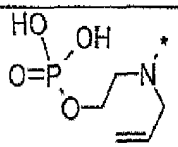
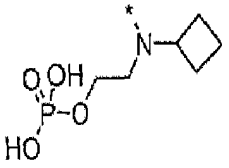
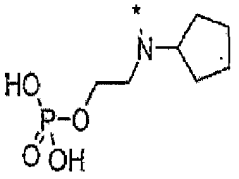
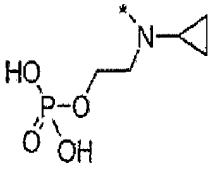
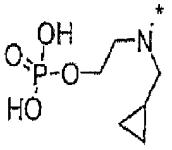
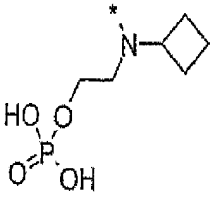
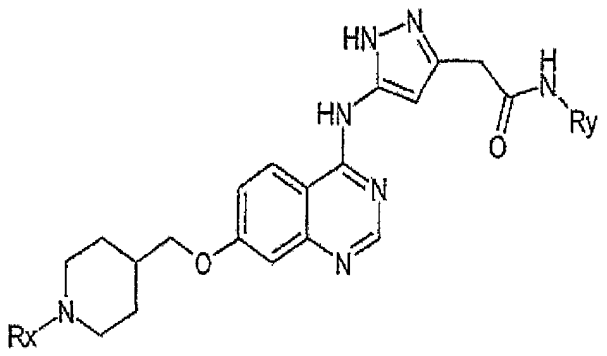
18		3-fluorofenila
19		2,3- difluorofenila
20		3-fluorofenila
21		2,3- difluorofenila
22		2,3- difluorofenila
23		2,3- difluorofenila
24		3-fluorofenila
25		2,3- difluorofenila
26		3-fluorofenila

Tabela 2



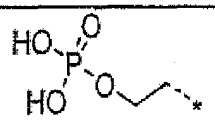
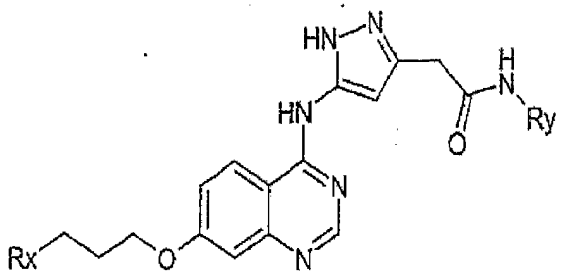
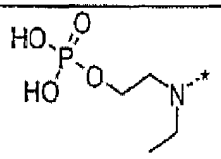
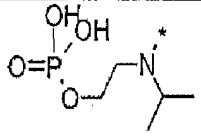
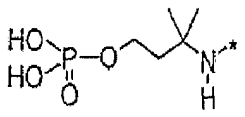
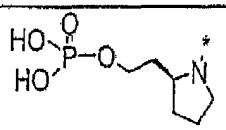
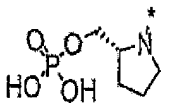
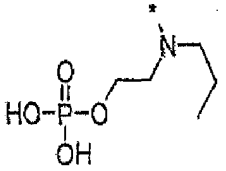
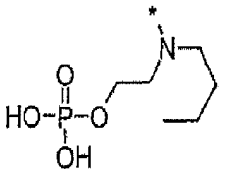
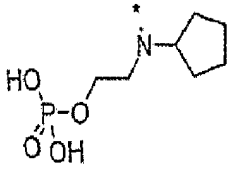
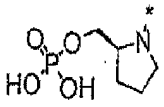
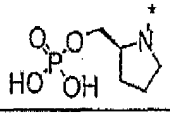
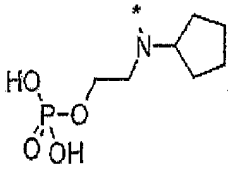
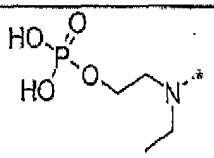
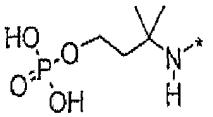
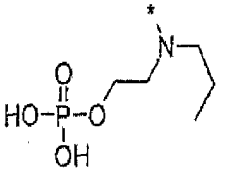
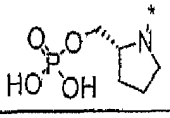
Composto	R^x	R^y
27		2,3- difluorofenila

Tabela 3



Composto	R^x	R^y
28		2,3- difluorofenila
29		2,3- difluorofenila
30		2,3- difluorofenila
31		2,3- difluorofenila

32		2,3- difluorofenila
33		2,3- difluorofenila
34		2,3- difluorofenila
35		2,3- difluorofenila
36		2,3- difluorofenila
37		3-fluorofenila
38		3-fluorofenila
39		3-fluorofenila
40		3-fluorofenila
41		3-fluorofenila
42		3-fluorofenila

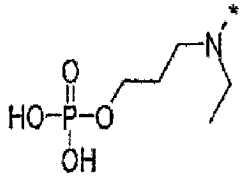
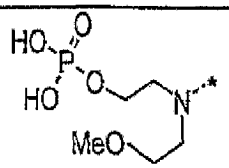
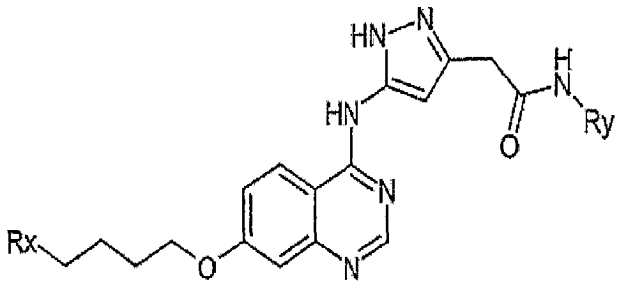
43		3-fluorofenila
44		3-fluorofenila

Tabela 4



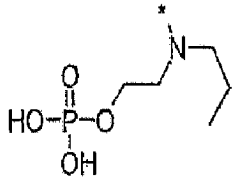
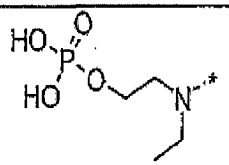
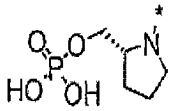
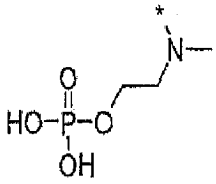
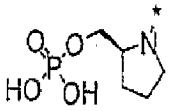
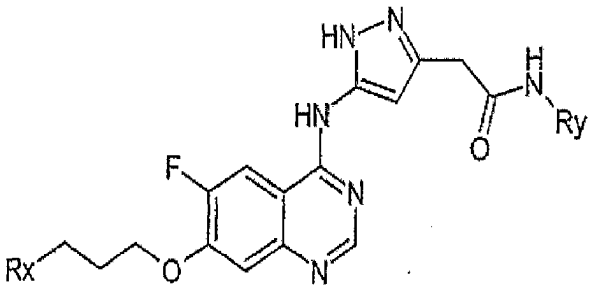
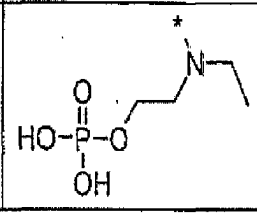
Composto	R^x	R^y
45		2,3-difluorofenila
46		2,3-difluorofenila
47		2,3-difluorofenila
48		2,3-difluorofenila
49		2,3-difluorofenila

Tabela 5



Composto	R^x	R^y
50		3-fluorofenila

Exemplo 1 – Preparação do Composto 1 da Tabela 1 – Diidrogeno fosfato de [1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil]piperidin-4-il}metila

{1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]–6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)(propil]piperidin-4-il}metil fosfato de di(terc-butila) (400 mg, 0,53 mmol) foi suspenso em dioxano (20 ml) e tratado com uma solução de ácido clorídrico (4,0 N) em dioxano (795 µl, 3,18 mmol) em temperatura ambiente por 15 h. O sólido foi recuperado por filtragem, lavado com dioxano, secado em vácuo a 50 °C, para produzir o composto 1 da tabela 1 (360 mg, rendimento 94%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, AcOD): 8,88 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 7,61 (m, 1H), 7,35 (m, 3 H), 6,84 (m, 1H), 6,81 (s, 1 H), 4,28 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,83 (s, 2 H), 3,75 (t, 2H), 3,58 (d, 2H), 3,26 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 1,85 (m, 3 H), 1,54 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 644,5 $(M+H)^+$.

{1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]–6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)(propil]piperidin-4-il}metil fosfato de di(terc-butila), usado como o material de partida, foi obtido como segue:

a) Uma mistura de 4-benziloxi-3-metoxibenzaldeído (157 g, 649 mmol), acetato de sódio (106 g, 1,29 mol), cloridreto de hidroxilamina (90 g, 1,29 mol) e ácido acético (500 ml) foi refluxada por 21 horas. O solvente foi evaporado e gelo / água (1000 ml) foi adicionado ao resíduo, formando um sólido pegajoso. A mistura foi neutralizada com solução de hidróxido de sódio aquosa, em seguida extraída com diclorometano (2 x 500 ml). A solução orgânica foi lavada com 1,0 N hidróxido de sódio (100 ml), salmoura (100 ml) e então secada sobre sulfato de magnésio. Evaporação do solvente, trituração do resíduo com hexano:acetato de etila (3:1) e coleta do sólido por filtragem a vácuo produziram 4-benziloxi-3-metoxibenzonitrila (123 g, rendimento 80%) como um sólido marrom:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 7,38 (m, 7H), 7,19 (m, 1H), 5,18 (s, 2 H), 3,80 (s, 3H):

b) Ácido acético (17 ml) foi adicionado lentamente em ácido nítrico (40 ml, 440 mmol) a 5 °C. 4-benziloxi-3-metoxibenzonitrila em pó (10 g, 42 mmol) foi adicionado e a mistura aquecida a 23 °C durante 10 minutos. Ocorreu uma exoterma e a temperatura foi controlada a < 30 °C, utilizando-se um banho de gelo. A mistura foi agitada a 23 °C por 20 h, em seguida vertida dentro de gelo / água (1000 ml). Após agitar por duas horas, o sólido amarelo foi coletado por filtragem de sucção, lavado com água e secado para produzir 4-benziloxi-3-metóxi-6-nitrobenzonitrila (10,1 g, rendimento 85%) como um sólido amarelo:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 7,95 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,40 (m, 5H), 5,30 (s, 2 H), 3,95 (s, 3H): MS (-ve ESI): 283 $(M-H)^-$.

c) Uma mistura de 4-benziloxi-3-metóxi-6-nitrobenzonitrila (46 g, 162 mmol), bicarbonato de sódio (95 g, 1,13 mol), água (750 ml), diclorometano (550 ml) e cloreto de tetrabutilamônio (30 g, 108 mmol) foi rapidamente agitada a 20 °C e tratada com ditionita sódica (66 g, 379 mmol) em porções separadas. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 200

ml) e a solução orgânica combinada lavada com água (300 ml) e secada sobre sulfato de magnésio. A solução foi concentrada a 250 ml e ácido clorídrico 4,0 M em 1,4-dioxano (150 ml, 0,6 mol) adicionado, em seguida diluída com éter dietílico (1000 ml) e esfriada em gelo. O sólido resultante foi coletado por filtragem a vácuo e lavado com éter dietílico. O sólido foi agitado em metanol (1000 ml) e solução de bicarbonato de sódio (800 ml) adicionada a pH 8 e agitada por 1 h. O sólido foi coletado por filtragem a vácuo, lavada com água, em seguida metanol é secado em vácuo para produzir 2-amino-4-(benziloxi)-5-metoxibenzonitrila (34 g, rendimento 82%) como sólido marrom claro:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 7,40 (m, 5H), 6,90 (s, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 5,60 (br s, 2H), 5,02 (s, 2 H), 3,65 (s, 3H):

MS (+ve ESI): 254 $(M+H)^+$.

d) 2-amino-4-(benziloxi)-5-metoxibenzonitrila (100 g, 394 mmol) em tolueno (1400 mil) foi tratada com dimetilformamida dimetilacetal (100 ml, 940 mmol) em refluxo com lenta destilação do solvente, para manter a temperatura interna a 105 °C. Após 3 horas, a solução foi esfriada e filtrada para remover uma pequena quantidade de sólido. O filtrado foi evaporado em vácuo e o resíduo triturado com éter dietílico e o sólido coletado por filtragem a vácuo e secado em vácuo para produzir N'-(5-(benziloxi)-2-ciano-4-metoxifenil)-N,N-dimetilimidoformamida (110 g, rendimento 90%) como um sólido marrom:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 7,90 (s, 1 H), 7,40 (m, 5H), 7,10 (s, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 3,70 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,95 (s, 3H):

MS (+ve ESI): 310 $(M+H)^+$

MS (-ve ESI): 308 $(M-H)^-$.

e) N'-(5-(benziloxi)-2-ciano-4-metoxifenil)-N,N-dimetilimidoformamida (110 g, 356 mmol) e ácido trifluoroacético (600 ml) foram refluxados juntos por 15 min. Evaporação e coevaporação com tolueno,

trituração com éter dietílico e coleta do sólido por filtragem a vácuo e secagem em vácuo produziram N'-(2-ciano-5-hidróxi-4-metoxifenil)-N,N-dimetilimidoformamida (112 g, rendimento 95%) como um sal de trifluoroacetato marrom claro:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 8,39 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 3,80 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,17 (s, 3H):

MS (+ve ESI): 220 $(M+H)^+$

MS (-ve ESI): 218 $(M-H)^-$.

f) Uma mistura de N'-(2-ciano-5-hidróxi-4-metoxifenil)-N,N-dimetilimidoformamida (21,9 g, 66 mmol), carbonato de césio (998 g, 300 mmol) e 1-bromo-3-cloropropano (11 ml, 110 mmol) em acetonitrila (300 ml) foi refluxada por 1 hora. A mistura de reação foi esfriada e o solvente evaporado em vácuo. O resíduo em água (200 ml) foi extraído com diclorometano (2 x 150 ml). A solução orgânica foi lavada com salmoura (50 ml) e secada sobre sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado em vácuo e o resíduo triturado com éter dietílico. O sólido foi coletado por filtragem a vácuo e secado em vácuo para produzir N'-(5-(3-cloropropóxi)-2-ciano-4-metoxifenil)-N,N-dimetilimidoformamida (17,7 g, rendimento 91%) como um sólido branco:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 8,89 (s, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 4,15 (t, 2H), 3,77 (t, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,18 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 296,4 $(M+H)^+$.

g) N'-(5-(3-cloropropóxi)-2-ciano-4-metoxifenil)-N,N-dimetilimidoformamida (230 mg, 0,78 mmol) em ácido acético (0,7 ml) foi reagida com (5-amino-1H-pirazol-3-il)acetato de metila (CAS 174891-10-2; WO 95/33724) (110 mg, 0,74 mmol) em refluxo por 1 hora. A mistura foi esfriada, o ácido acético evaporado e o resíduo purificado por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo com diclorometano / 1% amônia metanólica

(90:10), para fornecer (5-((7-(3-cloropropóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)acetato (219 mg, rendimento 69%) como um sólido cremoso:

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 8,93 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 4,02 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,75-3,85 (m, s, 4H), 3,65 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 1,90 (s, 3H):

MS (+ve ESI): 406,5 $(M+H)^+$.

h) (5-((7-(3-cloropropóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)acetato (100 mg, 0,247 mmol) em tetraidrofurano (1,2 ml) / água (0,6 ml), foi reagido com hidróxido de lítio (21 mg, 0,493 mmol) em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi acidificada com 6,0 N ácido clorídrico a pH 4 e o sólido foi recuperado por filtragem, lavado com água e secado para fornecer ácido (5-((7-(3-cloropropóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il) acético (72 mg, rendimento 75%) como um sólido bege:

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 8,95 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 4,33 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,83 (m, 2H), 3,74 (s, 2 H), 2,40-2,50 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 392,5, 394,5 $(M+H)^+$.

i) Ácido (5-((7-(3-cloropropóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)acético (7,83 g, 20 mmol) em dimetilformamida (78 ml) foi reagido com 3-fluoroanilina (2,44 g, 22 mmol), na presença de cloridreto de 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida (4,2 g, 22 mmol), 2-hidroxipiridin-1-óxido (2,22 g, 20 mmol) e diisopropiletilamina (2,8 g, 22 mmol) a 50 °C por 1,7 h. o solvente foi removido por evaporação sob vácuo, o resíduo foi triturado com água (duas vezes) e purificado por coluna de gel de sílica, eluindo com diclorometano: metanol (95:3 a 85:15) para fornecer 2-(5-((7-(3-cloropropóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)-N-(3-fluorofenil) acetamida (4,5 g, rendimento 46%) como um sólido bege:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 8,47 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,60-7,68 (m, 1H), 7,30-7,41 (m, 2H), 7,20 (s, 1 H), 6,88 (m, 1H), 6,84 (s, 1 H), 4,27 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,84 (m, 2H), 3,78 (s, 2 H), 2,26 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 485,6 $(M+H)^+$.

j) Piperidin-4-ilmetanol (115 mg, 1 mmol foi adicionado a uma solução de 2-(5-((7-(3-cloropropóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il-N-(3-fluorofenil) acetamida (121 mg, 0,25 mmol) em dimetilacetamida (1 ml) e a reação foi aquecida a 90 °C por 9 h. A reação foi esfriada à temperatura ambiente e as substâncias voláteis removidas em vácuo. Purificação por HPLC de fase inversa produziu N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (80 mg, rendimento 57%) como um sólido branco deficiente:

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 8,96 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 7,63 (m, 1H), 7,36 (m, 3 H), 6,90 (m, 1H), 6,84 (s, 1 H), 4,30 (t, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,85 (s, 2 H), 3,62 (d, 2H), 3,32 (d, 2H), 3,27 (m, 2H), 2,98 (t, 2H), 2,29 (m, 2H), 1,90 (d, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,42 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 564,6 $(M+H)^+$.

k) N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[4-(hidroximetil) piperidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (450 mg, 1 mmol) foi dissolvida em dimetilformamida (2 ml), tetrazol (224 mg, 4 mmol) e di-terc-butil-dietil-fosforamidita (479 µl, 2 mmol) foi adicionada à mistura em temperatura ambiente e a agitação foi continuada por 3 h sob argônio. A mistura de reação foi então esfriada a –60 °C e uma solução de sal de magnésio ácido monoperoxiftálico (297 mg, 0,6 mmol) em dimetilformamida (1,5 ml) foi lentamente adicionada à mistura de reação. Esta mistura foi então agitada por 1,5 h a –60 °C, metabissulfito de sódio (1,5 g, 10 mmol) em solução em água (2 ml) foi então adicionado e a mistura de reação foi lentamente permitida aquecer à temperatura ambiente, evaporada e

o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica, eluindo com diclorometano: amônia metanólica 3,0 N (100:0 a 92:8) para fornecer {1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil]piperidin-4-il}metil fosfato de di(terc-butila) (420 mg, rendimento 70%) como um sólido creme:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 8,46 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,63 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,35 (s, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 6,90 (m, 1H), 6,88 (s, 1 H), 4,17 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,77 (s, 2 H), 3,72 (t, 2H), 4,91 (d, 2H), 2,46 (t, 2H), 1,96 (m, 4H), 1,65 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,41 (s, 18H), 1,25 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 756,6 $(M+H)^+$.

Exemplo 2 – Preparação do Composto 2 da Tabela 1 - Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil](etil)amino] etila

Uma reação análoga àquela descrita no Exemplo 1, porém partindo-se com 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil](etil)amino] etil fosfato de di(terc-butila) (320 mg, 0,428 mmol), produziu o composto 2 da tabela 1 (260 mg, rendimento 86%) como um sólido branco deficiente:

^{1}H-RMN (DMSO d_6, CD_3COOD): 8,92 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,41 (m, 3 H), 6,88 (t, 1H), 6,84 (s, 1 H), 4,32 (m, 4H), 3,89 s14, 3,42 (m, 6 H), 2,32 (m, 2H), 1,31 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 636,4 $(M+H)^+$.

2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil](etil)amino] etil fosfato de di(terc-butila), usado como o material de partida, foi obtido como segue:

a) Uma suspensão de ácido 3-{[7-(3-cloropropóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)acético (3,91 g, 10 mmol) em dimetilformamida (20 ml) foi reagida com 3,5-difluoroanilina (1,42 g, 11

mol), na presença de cloridreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2,01 g, 10,5 mmol) e 2-hidroxipiridino-1-óxido (1,11 g, 10 mmol) a 60 °C por 1,75 h. O solvente foi evaporado em vácuo e o resíduo foi triturado duas vezes com água. A pasta úmida resultante foi dissolvida em uma mistura de diclorometano: água (80:20), adsorvida em gel de sílica e purificada por cromatografia em gel de sílica, eluindo com diclorometano: metanol (95:5 a 85:15) para fornecer 2-(5-((7-(3-cloropropóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)-N-(3,5-difluorofenil) acetamida (2,45 g, rendimento 49%) como um sólido bege:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 8,47 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,36 (m, 2H), 7,20 (s, 1 H), 6,94 (t, 1H), 6,84 (s, 1 H), 4,27 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,83 (m, 2H), 3,79 (s, 2 H), 2,27 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 503,5, 505,5 $(M+H)^+$.

b) uma reação análoga àquela descrita no exemplo 1j, porém partindo-se com 2-(etilamino)etanol (89 mg, 1 mmol) e 2-(5-((7-(3-cloropropóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)-N-(3,5-difluorofenil)acetamida (130 mg, 0,26 mmol) produziu N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[etil(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (124 mg, rendimento 86%) como um sólido branco deficiente:

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 8,96 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 7,35 m24, 7,33 (s, 1 H), 6,90 (m, 1H), 6,84 (s, 1 H), 4,30 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,86 (s, 2 H), 3,78 (t, 2H), 3,30 (m, 6 H), 2,29 (m, 2H), 1,27 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 556,5 $(M+H)^+$.

c) Uma reação análoga àquela descrita no Exemplo 1k, porém partindo-se com N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[etil(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (400 mg, 0,72 mmol), produziu 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-

7-il}óxi)propil](etil)amino] etil fosfato de di(terc-butila) (320 mg, rendimento 60%) como um sólido branco deficiente:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 8,36 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,26 (m, 2H), 7,04 (s, 1 H), 6,83 (t, 2H), 6,73 (s, 1 H), 4,07 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,77 (q, 2H), 2,68 (s, 1 H), 2,55 (m, 4H), 2,43 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 0,88 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 748,5 $(M+H)^+$.

Exemplo 3 – Preparação do Composto 3 da Tabela 1 – Diidrogeno fosfato de {(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] pirrolidin-2-il}metila

Uma reação análoga àquela descrita no Exemplo 1, porém partindo-se com fosfato de {(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi) propil] pirrolidin-2-il}metil de di(terc-butila) (130 mg, 0,171 mmol) produziu o composto 3 da tabela 1 (91 mg, rendimento 74%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, CD_3COOD): 8,91 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,40 (m, 3 H), 6,89 (t, 1H), 6,82 (s, 1 H), 4,31 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,88 (s, 2 H), 3,80 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,82 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 648,3 $(M+H)^+$.

Fosfato de {(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi) propil] pirrolidin-2-il}metil de di(terc-butila), usado como o material de partida, foi obtido como segue:

a) Uma reação análoga àquela descrita no Exemplo 2b, porém partindo-se com L-prolinol (101 mg, 1 mmol) produziu N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (85 mg, rendimento 57%) como um sólido branco deficiente:

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 8,96 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 7,30-7,40 (m, 3 H), 6,85-6,95 (m, 1H), 6,84 (s, 1 H), 4,30 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,86 (s, 2 H), 3,72 – 3,82 (m, 1H), 3,50-3,70 (m, 4H), 3,15-3,30 (m, 2H), 2,25-2,40 (m, 2H), 1,95-2,20 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 1H), 1,70-1,85 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 568,6 $(M+H)^+$.

b) N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (650 mg, 1,14 mmol) foi dissolvida em dimetilacetamida (4 ml). Tetrazol (160 mg, 2,3 mmol) e di-terc-butil-dietilfosforamidita (637 µl, 2,3 mmol) foram adicionados à mistura e a agitação foi continuada em temperatura ambiente sob argônio por 3 horas. A mistura de reação foi então diluída com diclorometano (50 ml) e lavada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi recuperada, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada. O produto bruto foi dissolvido em tetraidrofurano (18 ml) a 0 °C e peróxido de hidrogênio (30%, 335 µl) foi adicionado à solução, que foi agitada por 15 h em temperatura ambiente. A mistura foi então esfriada a 0 °C e metabissulfito de sódio (1,08 g) em água (5 ml) foi adicionado a 0 °C e a reação foi permitida aquecer à temperatura ambiente. A mistura foi diluída com acetato de etila (50 ml), lavada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi recuperada, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada em vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em gel de sílica, eluindo com diclorometano: metanol: amônia metanólica 3,0N (95:5:0 a 95:0:5), para fornecer fosfato de {(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi) propil] pirrolidin-2-il}metil de di(terc-butila) (133 mg, rendimento 15%) como um sólido branco deficiente:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 8,44 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,35 (m,

2H), 7,13 (s, 1 H), 6,92 (m, 1H), 6,82 (s, 1 H), 4,18 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,75 (m, 3 H), 3,56 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,20 (q, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 1,59 (m, 1H), 1,38 (s, 18H):

MS (+ve ESI): 760,5 $(M+H)^+$.

Exemplo 4 – Preparação do Composto 4 da Tabela 1 – diidrogeno fosfato de {(2R)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi) propil] pirrolidin-2-il}metila

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 1, porém partindo-se com fosfato de {(2R)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi) propil] pirrolidin-2-il}metila (350 mg, 0,46 mmol) produziu o composto 4 da tabela 1 (305 mg, rendimento 92%) como um sólido branco deficiente:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 8,90 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,40 (m, 3 H), 6,87 1, 6,81 (s, 1 H), 4,31 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,88 (s, 2 H), 3,80 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,84 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 648,4 $(M+H)^+$.

Fosfato de {(2R)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi) propil] pirrolidin-2-il}metila de di(terc-butila), usado como o material de partida, foi obtido como segue:

a) Uma reação análoga àquela descrita no Exemplo 2b, porém partindo-se com D-prolinol (101 mg, 1 mmol) produziu N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-{(7-{3-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propóxi} -6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (85 mg, rendimento 57%) como um sólido branco deficiente:

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 8,96 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 7,35 (m, 2H), 7,33 (s, 1 H), 6,91 (m, 1H), 6,84 (s, 1 H), 4,31 (m, 2H), 4,01 (s, 3H),

3,86 (s, 2 H), 3,78 (m, 1H), 3,63 (m, 4H), 3,22 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,78 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 568,5 $(M+H)^+$.

b) Uma reação análoga àquela descrita no Exemplo 3B, porém partindo-se com N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-{(7-{3-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propóxi} -6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (600 mg, 1,086 mmol) produziu fosfato de {(2R)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi) propil] pirrolidin-2-il}metila de di(terc-butila) (361 mg, rendimento 45%) como um sólido branco deficiente:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 8,45 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,35 (m, 2H), 7,13 (s, 1 H), 6,93 (m, 1H), 6,82 (s, 1 H), 4,18 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,75 (m, 3 H), 3,58 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,22 (q, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,69 (m, 2H), 1,61 (m, 1H), 1,38 (s, 18H):

MS (+ve ESI): 760,5 $(M+H)^+$.

<u>Exemplo 5 – Preparação do composto 5 da Tabela 1 – Diidrogeno fosfato de {(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi) propil] pirrolidin-2-il}metila</u>

Uma reação análoga àquela descrita no Exemplo 1, porém partindo-se com Fosfato de {(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi) propil] pirrolidin-2-il}metila de di(terc-butila) (282 mg, 0,38 mmol) produziu o composto 5 da tabela 1 (265 mg, rendimento 97%) como um sólido branco deficiente:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 8,90 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 7,66 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,46 (s, 1 H), 7,40 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 6,81 (s, 1 H), 4,31 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,88 (s, 2 H), 3,80 (m, 1H), 3,70 m14, 3,60 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,04 (m,

1H), 1,95 (m, 1H), 1,84 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 630,6 $(M+H)^+$.

Fosfato de {(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi) propil] pirrolidin-2-il}metila de di(terc-butila), usado como o material de partida, foi obtido como segue:

a) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 1j, porém partindo-se com L-prolinol (121 mg, 0,25 mmol) produziu N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (86 mg, rendimento 62%) como um sólido branco deficiente:/

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 8,95 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,60-7,70 (m, 1H), 7,28-7,40 (m, 3 H), 6,85-6,92 (m, 1H), 6,82 (s, 1 H), 4,31 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,84 (s, 2 H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,50-3,70 (m, 4H), 3,10-3,30 (m, 2H), 2,20-2,40 (m, 2H), 2,05-2,20 (m, 1H), 1,95-2,10 (m, 1H), 1,85-1,95 (m, 1H), 1,70-7,85 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 549,6 $(M+H)^+$.

b) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 1k, porém partindo-se com N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (275 mg, 0,5 mmol), produziu fosfato de {(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi) propil] pirrolidin-2-il}metila de di(terc-butila) (255 mg, rendimento 69%) como um sólido brando deficiente:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 8,46 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,64 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,15 (s, 1 H), 6,89 m14, 6,81 (s, 1 H), 4,18 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,75 (m, 3 H), 3,58 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,71 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,38 (s, 18H):

MS (+ve ESI): 742,7 $(M+H)^+$.

Exemplo 6 – Preparação co composto 6 da tabela 1 – diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] (propil) amino] etila

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 1, porém partindo-se com fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] (propil) amino] etila (316 mg, 0,41 mmol) produziu o composto 6 da tabela 1 (300 mg, rendimento 100%)

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 8,95 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,75 (m, 1H), 7,36 (s, 1 H), 7,20 (m, 2H), 6,84 (s, 1 H), 4,31 (t, 2H), 4,24 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,94 (s, 2 H), 3,50 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 0,95 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 650,3 $(M+H)^+$.

Fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] (propil) amino] etila de di-terc-butila, usado como material de partida, foi obtido como segue:

a) ácido 5-{[7-(3-cloropropóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-3-il)acético (3,91 g, 10 mmol) foi suspenso em piridina (20 ml), na presença de 2,3-difluoroanilina (1,55 g, 12 mmol) sob argônio a 0°C. Oxicloreto de fósforo (1,53 g, 10 mmol) em acetato de etila (2 ml) foi lentamente adicionado a 0°C e a mistura resultante foi permitida aquecer à temperatura ambiente durante 1,5 h. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (150 ml) e éter dietílico (50 ml), resultando na precipitação de um sólido vermelho. O sólido foi recuperado por filtragem de sucção, secado e ressuspenso em água (100 ml). A mistura foi esfriada a 0°C e o pH ajustado ka 7 pela adição de solução de hidróxido de amônio aquosa 1,5 N. Após 15 minutos de agitação, o sólido foi recuperado, secado e purificado por

cromatografia sobre gel de sílica, eluindo com diclorometano: metanol (95/5) e polaridade aumentada para diclorometano: amônia metanólica (95:2) para produzir 2-(3-{[7-(3-cloropropóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)-N-(2,3-difluorofenil)acetamida como um sólido rosa (2,55 g, rendimento 50%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 8,94 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 7,73 (m, 1H), 7,33 (s, 1 H), 7,15-7,22 (m, 1H), 6,84 (s, 1 H), 4,30 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,94 (s, 2 H), 3,84 m24, 2,30 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 503,9 $(M+H)^+$.

b) 2-(propilamino)etanol (700 mg, 68 mmol) e iodeto de potássio (564 mg, 34 mmol) foram adicionados a uma solução de 2-(3-{[7-(3-cloropropóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)-N-(2,3-difluorofenil)acetamida (855 mg, 17 mmol) em dimetilacetamida (8 ml) e a reação aquecida a 85 °C por 5 horas. O solvente foi evaporado em vácuo, o resíduo triturado com éter dietílico e o sólido foi coletado por filtragem de sucção. Purificação por cromatografia em gel de sílica, eluindo com diclorometano / metanol (90:10) para diclorometano / metanol / amônia (7,0 N) para fornecer N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3[(2-hidroxietil)(propil) amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (650 mg, rendimento 67%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 8,96 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 7,75 (m, 1H), 7,33 (s, 1 H), 7,18-7,22 (m, 2H), 6,84 (s, 1 H), 4,30 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,94 (s, 2 H), 3,78 (m, 2H), 3,30 – 3,45 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,15-3,20 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 0,95 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 570,3 $(M+H)^+$.

c) Diterc-butil-dietilfosforamidita (417 µm, 1,5 mmol) foi lentamente adicionada a uma solução de N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(propil) amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (569 mg, 1 mmol) em dimetilformamida (2,5 ml), na

presença de tetrazol (210 mg, 3 mmol) em temperatura ambiente sob argônio. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1,5 h, esfriada a –10 °C e peróxido de hidrogênio (134 μm de uma solução 9,0 N, 1,2 mmol) foi lentamente adicionado. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. Metabissulfito de sódio 570 mg, 3 mmol) em água (2 ml) foi então adicionado a 0 °C e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 0,5 h. A mistura foi concentrada, diclorometano / metanol 8:2) foi adicionado antes de o sólido ser filtrado e lavado com diclorometano / metano. Concentração do filtrado em vácuo, seguido por cromatografia em gel de sílica, eluindo com diclorometano / metanol (90:10) para diclorometano / metanol / amônia (7,0 N) (90:10:1), produziu fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] (propil) amino] etila de di-terc-butila como um sólido branco deficiente (319 mg, rendimento 42%)

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 8,95 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,72 (m, 1H), 7,33 (s, 1 H), 7,18 (m, 2H), 6,84 (s, 1 H), 4,20 – 4,35 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 3,94 (s, 1 H), 3,53 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,44 (s, 18H), 0,95 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 762,5 $(M+H)^+$.

O composto 6, sintetizado acima como o sal de dicloridreto, pôde também ser preparado como a base livre de acordo com o seguinte método:

d) Dicloridreto de diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] (propil) amino] etila (10 g, 13 mmol) foi solubilizado em metanol (300 ml) e óxido de cicloexano (12,7 g, 130 mmol) foi adicionado à solução. A solução foi agitada em temperatura ambiente por 48 h, durante cujo tempo um precipitado sólido branco. A mistura foi diluída com éter dietílico (100 ml) e o sólido foi recuperado por filtragem, lavado

com éter e secado em vácuo para fornecer diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil](propil) amino] etila (7,65 g, rendimento 88%) como um pó amarelo claro:

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 8,96 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 7,74 (m, 1H), 7,34 (s, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,19 (m, 2H), 6,84 (s, 1 H), 4,31 (m, 2H), 4,24 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,94 (s, 2 H), 3,52 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 0,96 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 650 $(M+H)^+$.

$C_{28}H_{34}F_2N_7O_7P$ + 1,04 H_2O + 0,03 Et_2O requer C, 50,37%; H, 5,47%; N, 14,62%; Encontrado C, 50,02%; H, 5,54%; N, 14,48%.

Exemplo 7 – Preparação do composto 7 da tabela 1 – diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] (isobutil) amino] etila

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 1, porém partindo-se com fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] (isobutil) amino] etila de di-terc-butila de di-terc-butila (465 mg, 0,6 mmol) produziu o composto 7 da tabela 1 (480 mg, rendimento 100%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 8,95 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,76 (m, 1H), 7,43 (s, 1 H), 7,18 (m, 2H), 6,86 (s, 1 H), 4,33 (m, 4H), 4,02 (s, 3H), 3,97 (s, 2 H), 3,54 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,12 (d, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,17 (m, 1H), 1,05 (d, 6H).

Fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] (isobutil) amino]etila de di-terc-butila, usado como material de partida, foi obtido como segue:

a) Uma solução esfriada (-60 °C) de óxido de etileno (5,28 g, 120 mmol) em metanol (14 ml) foi adicionada lentamente a uma solução de

isobutilamina (30,7 g, 420 mmol) em metanol (100 ml) a –65 °C sob argônio. A mistura foi permitida aquecer à temperatura ambiente durante 14 horas, concentrada em vácuo e o óleo residual foi purificado por destilação (p.e. 130°C / 0,5 mmHg) para produzir 2-(isobutilamino)etanol (11 g, rendimento 78%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 4,40 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,30 (d, 2H), 1,63 (m, 1H), 0,85 (d, 6H).

b) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 6b, porém partindo-se com 2-(isobutilamino)etanol (936 mg, 80 mmol) e aquecendo-se a 90°C por 3,5 h, produziu N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(isobutil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida como um sólido branco deficiente (810 mg, rendimento 69%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 8,96 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 7,45 (m, 1H), 7,34 (s, 1 H), 7,21 (m, 2H), 6,84 (s, 1 H), 4,31 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,95 (s, 2 H), 3,81 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,31 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 1,01 (d, 6H):

MS (+ve ESI): 584,3 $(M+H)^+$.

c) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 6c, porém partindo-se com N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(isobutil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (4,96 mg, 8,5 mmol) produziu fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] (isobutil) amino]etila de di-terc-butila (4,7 g, rendimento 71%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 8,96 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 7,74 (m, 1H), 7,34 (s, 1 H), 7,19 (m, 2H), 6,84 (s, 1 H), 4,30 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 3,94 (s, 2 H), 3,54 m24, 3,39 (m, 2H), 3,12 (d, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 1,45 (s, 18H), 1,02 (d, 6H):

MS (+ve ESI): 776,8 $(M+H)^+$.

Exemplo 8 – Preparação do Composto 8 da tabela 1 – diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] (isobutil) amino]etila

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 11, porém partindo-se com fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] (isobutil) amino]etila de di-terc-butila (325 mg, 0,42 mmol) produziu o composto 8 da tabela 1 (315 mg, rendimento 98%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 8,95 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,39 (d, 1H), 7,38 (s, 1 H), 7,36 (d, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,84 (s, 1 H), 4,30 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,87 (s, 2 H), 3,53 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,11 (d, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 1,02 (d, 6H):

MS (+ve ESI):664,3 $(M+H)^+$.

O fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] (isobutil) amino]etila de di-terc-butila, usado como material de partida, foi obtido como segue:

a) 2-(3-{[7-(3-cloropropóxi)-6-metoxiquinazolin-4-il]amino}-2H-pirazol-5-il)-N-(3,5-difluorofenil)acetamida (2,0 g, 4,0 mmol) em 1-metil-2-pirrolidinona (20 ml), iodeto de potássio (1,33 g, 8,0 mmol) foi reagido com 2-(isobutilamino)etanol (1,88 g, 16 mmol) sob argônio, a 60 °C por 8 horas. O solvente foi evaporado em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica, eluindo com diclorometano / metanol (95:5) para diclorometano / metanol / amônio (7,0 N) (95:5:1) para produzir N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(isobutil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (1,05 g, rendimento 45%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 8,95 (s, 1 H),,29 (s, 1 H), 7,35 (d,

2H), 7,34 (s, 1 H), 6,92 (t, 1H), 6,83 (s, 1 H), 4,30 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,86 (s, 2 H), 3,82 (t, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,17-2,98 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 1,01 (d, 6H):

MS (+ve ESI): 584,3 $(M+H)^+$.

b) Di-terc-butil-dietilfosforamidita (1,25 ml, 4,18 mmol) foi lentamente adicionado a uma solução de N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(isobutil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (1,03 g, 1,73 mmol} em dimetilformamida (6 ml), na presença de tetrazol (431 mg, 6,16 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas antes de diclorometano (30 ml) ter sido adicionado. A mistura resultante foi lavada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (15 ml), a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 25 ml), secada e concentrada em vácuo. O produto bruto foi dissolvido em tetraidrofurano (25 ml), esfriado a 0 °C e peróxido de hidrogênio (30% p/p, 0,40 ml, 3,9 mmol) foi lentamente adicionado à solução. A reação foi agitada por 2 horas em temperatura ambiente, esfriada a 0 °C e tratada com uma solução de metabissulfito de sódio (1,08 g, 5,7 mmol) em água (2 ml). A mistura foi agitada por 0,5 h em temperatura ambiente, diluída com acetato de etila (30 ml), lavada com solução de bicarbonato de sódio aquosa (15 ml) e extraída duas vezes com acetato de etila (20 ml). Evaporação de solvente em vácuo, seguido por purificação por cromatografia em gel de sílica, eluindo com diclorometano / metanol (98:2) para diclorometano / metanol / amônia (7,0 N) (95:5:1) produziu fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] (isobutil) amino]etila de di-terc-butila (335 mg, rendimento 25 %):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 12,35 (s, 1 H), 10,64 (s, 1 H), 10,16 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,36 (d, 2H), 7m13 (s, 1 H), 6,94 (t, 1H), 6,84 (s, 1 H), 4,19 62, 3,95 (s, 3H), 3,87 (q, 2H), 3,79 (s, 2 H), 2,65

(m, 4H), 2,21 (d, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,39 (s, 18H), 0,83 (d, 6H):

MS (+ve ESI): 776,4 $(M+H)^+$.

Exemplo 9 – Preparação do composto 9 da tabela 1 – diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil](propil) amino]etila

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 1, porém partindo-se com fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] (propil) amino]etila (510 mg, 0,67 mmol) produziu o composto 9 da tabela 1 (503 mg, rendimento 42%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 8,94 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,38 (d, 1H), 7,38s2, 7,36 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,83 (s, 1 H), 4,30 (t, 2H), 4,24 (t, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,87 (s, 2 H), 3,49 (t, 2H), 3,36 (t, 2H), 3,18 (t, 1H), 2,26-2,36 (m, 2H), 1,68-1,79 (m, 2H), 0,94 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 649,9 $(M+H)^+$.

O fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] (propil) amino]etila de di-terc-butila, usado como material de partida, foi obtido como segue:

a) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 8a, porém partindo-se com 2-(propilamino)etanol (1,83 ml, 16 mmol) produziu N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(propil)amino] propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (900 mg, rendimento 39%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 10,63 (s, 1 H), 10,17 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,36 (d, 2H), 7,14 (s, 1 H), 6,94 (t, 1H), 6,85 (s, 1 H), 4,35 (br s, 1 H), 4,20 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,79 (s, 2 H), 3,46 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 0,83 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 570,3 $(M+H)^+$.

b) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 8b, porém partindo-se com N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(propil) amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (880 mg, 1,54 mmol) produziu fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] (propil) amino]etila de di-terc-butila (525 mg, rendimento 45%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 12,35 (s, 1 H), 10,63 (s, 1 H), 10,16 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,37 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,13 (s, 1 H), 6,94 (t, 1H), 6,84 (s, 1 H), 4,17 (t, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,87 (q, 2H), 3,79 (s, 2 H), 2,67 (t, 2H), 2,63 (t, 2H), 2,43 (t, 2H), 1,91 (t, 2H), 1,39 (s, 18H),0,83 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 762,6 $(M+H)^+$.

Exemplo 10 – Preparação do composto 10 da tabela 1 – diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] (isobutil) amino]etila

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 1, porém partindo-se com fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] (isobutil) amino]etila de di-terc-butila (450 mg, 0,59 mmol) produziu o composto 10 da tabela 1 (420 mg, rendimento 99%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 8,90 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 7,64 (m, 1H), 7,36 (m, 3 H), 6,85 (m, 2H), 4,30 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 3,86 (s, 2 H), 3,53 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 1,05 (m, 6 H):

MS (+ve ESI): 646,6 $(M+H)^+$.

Fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] (isobutil) amino]etila de di-terc-butila, usado como material de partida, foi obtido como

segue:

a) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 5a, porém partindo-se com 2-(isobutil amino) etanol (181 mg, 1,55 mmol) produziu N-(3-fluorofenil)-2-{3[(7-{3-[(2-hidroxietil)(isobutil)amino] propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (101 mg, rendimento 57%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 8,96 s14, 8,30 (s, 1 H), 7,63 (d, 1H), 7,32-7,42 (m, 2H),7,34 (s, 1 H), 6,90 (t, 1H), 6,83 (s, 1 H), 4,30t2, 4,00 (s, 3H), 3,84 (s, 2 H), 3,80t2, 3,37 (t, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,25-3,00 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,00 (d, 6H):

MS (+ve ESI): 566,3 $(M+H)^+$.

b) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 5b, porém partindo-se com N-(3-fluorofenil)-2-{3[(7-{3-[(2-hidroxietil)(isobutil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (565 mg, 1 mmol) produziu fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] (isobutil) amino]etila de di-terc-butila (420 mg, rendimento 55%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 8,37 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,55 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,04 (s, 1 H), 6,81 (m, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,76 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 2,57 (m, 4H), 2,11 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,29 (s, 18H), 0,74 (d, 6H):

MS (+ve ESI): 758,5 $(M+H)^+$.

Exemplo 11 – Preparação do composto 11 da tabela 2 – diidrogeno fosfato de 2-{(2,2-dimetilpropil)[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi) propil]amino}etila;

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 1, porém partindo-se com fosfato de 2-{(2,2-dimetilpropil)[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin -7-

il}óxi) propil]amino}etila (350 mg, 0,45 mmol) produziu o composto 11 da tabela 1 (325 mg, rendimento 100%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 8,94 (s, 1 H), 8,3 (s, 1 H), 7,63 (d, 1H), 7,36 (s, 1 H), 7,34 (m, 2H), 6,88 (m, 1H), 6,82 (s, 1 H), 4,30 (m, 4H), 3,99 (s, 3H), 3,84 (s, 2 H), 3,54 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 1,09 (S, 9H):

MS (+ve ESI): 660,4 $(M+H)^+$.

Fosfato de 2-{(2,2-dimetilpropil)[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil) amino]-2-oxoetil}1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi) propil]amino}etila, usado como material de partida, foi obtido como segue:

a) Óxido de etileno (2,5 ml, 5,0 mmol), esfriado a –20 °C, foi lentamente adicionado à uma solução de (2,2-dimetilpropil)amina (13 g, 150 mmol) em metanol (15 ml) a –30 °C sob argônio. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 16 h. O solvente foi evaporado em vácuo e o resíduo foi purificado por destilação (p.e. 132 °C / 9 mmHg) para produzir 2-((2,2-dimetilpropil)amino)etanol (6,4 g, rendimento 97%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 3,70 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 0,98 (S, 9H).

b) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 5a, porém partindo-se com 2-(2,2-dimetilpropil)amino)etanol (203 mg, 1,55 mmol) produziu 2-{3[(7-{3-[(2,2-dimetilpropil)(2-hidroxietil)amino] propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3-fluorofenil)acetamida (111 mg, rendimento 61%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 8,96 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 7,64 (d, 1H), 7,32-7,42 (m, 2H), 7,34 (s, 1 H), 6,90 (t, 1H), 6,83 (s, 1 H), 4,31 (t, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,84 (s, 2 H), 3,83 (t, 2H), 3,42 (t, 2H), 3,32 (t, 2H), 3,20 (dd, 2H), 2,35 (m, 2H), 1,07 (S, 9H):

MS (+ve ESI): 580,3 $(M+H)^+$

c) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 5b, porém

partindo-se com 2-{3[(7-{3-[(2,2-dimetilpropil)(2-hidroxietil)amino] propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3-fluorofenil)acetamida (1,33 g, 2,3 mmol) produziu fosfato de 2-{(2,2-dimetilpropil)[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil) amino]-2-oxoetil}lH-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi) propil]amino}etila (620 mg, rendimento 40%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 8,95 (s, 1 H), 8,3 (s, 1 H), 7,64 (d, 1H), 7,28-7,40 (m, 2H), 7,34 (s, 1 H), 6,88 (m, 1H), 6,84 (s, 1 H), 4,31 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 3,85 (s, 2 H), 3,56 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 1,43 (S, 9H), 1,10 (S, 9H):

MS (+ve ESI): 716,4 $(M+H)^+$.

Exemplo 12 – Preparação do composto 12 da tabela 1 – diidrogeno fosfato de 1-[3-{4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6=metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil]piperidin-3-ila

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 1, porém partindo-se com fosfato de 1-[3-{4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] piperidin-3-ila (540 mg, 0,72 mmol) produziu o composto 12 da tabela 1 (500 mg, rendimento 98%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 8,91 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 7,62 (d, 1H), 7,32 (m, 3 H), 6,82 (m, 2H), 4,45-4,66 (m, 2H), 4,27 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,84 (s, 2 H), 3,55 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,65 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 630,2 $(M+H)^+$.

Fosfato de 1-[3-{4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] piperidin-3-ila de di-terc-butila, usado como material de partida, foi obtido como segue:

a) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 5a, porém partindo-se com piperidin-3-ol (101 mg, 1 mmol) produziu N-(3-fluorofenil)-

2-{3[(7-{3-[(2-hidroxipiperidin-1-il]propóxi]-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (65 mg, rendimento 47%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 8,96 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,62 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,34 (s, 1 H), 6,90 (m, 1H), 6,84 (s, 1 H), 4,28 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,85 (s, 2 H), 2,80-3,50 (m, 6 H), 1,30-2,40 (m, 6 H):

MS (+ve ESI): 550,6 $(M+H)^+$.

b) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 5b, porém partindo-se com N-(3-fluorofenil)-2-{3[(7-{3-[(2-hidroxipiperidin-1-il]propóxi]-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (604 mg, 1,1 mmol) produziu fosfato de 1-[3-{4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] piperidin-3-ila de di-terc-butila (550 mg, rendimento 67%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 8,38 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,55 (d, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,06 (s, 1 H), 6,80 (m, 2H), 4,09 (m, 3 H), 3,86 (s, 3H), 3,68 (s, 2 H), 2,80 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,87 m3, 1,60 (m, 1H), 1,35 (m, 22H):

MS (+ve ESI): 742,5 $(M+H)^+$.

Exemplo 13 – Preparação do composto 13 da tabela 1 – diidrogeno fosfato de {(2R)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi) propil] pirrolidin-2-il}metila

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 1, porém partindo-se com fosfato de {(2R)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi) propil] pirrolidin-2-il}metila de di(terc-butila) (445 mg, 0,59 mmol) produziu o composto 13 da tabela 1 (440 mg, rendimento 94%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 8,94 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,73 (m, 1H), 7,40 (s, 1 H), 7,19 (m, 2H), 6,83 (s, 1 H), 4,31 (t, 2H), 4,20 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,94 (s, 2 H), 3,82 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,31 (m,

1H), 3,23 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 1,04 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,85 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 648,3 $(M+H)^+$.

O fosfato de {(2R)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi) propil] pirrolidin-2-il}metila de di(terc-butila), usado como material de partida, foi obtido como segue:

a) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 6b, porém partindo-se com (2R)-piridin-2-il-metanol (101 mg, 1 mmol) produziu N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2R)-2-hidroximetil) pirrolidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (134 mg, rendimento 79%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 8,95 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,75 (m, 1H), 7,32 (s, 1 H), 7,16 (m, 2H), 6,84 (s, 1 H), 4,30 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,94 (s, 2 H), 3,70-3,85 (m, 1H), 3,52-3,70 (m, 4H), 3,15-3,30 (m, 2H), 2,25-2,35 (m, 2H), 1,75-2,20 (m, 4H):

MS ES^+: 568,2 $(M+H)^+$.

MS (+ve ESI): 568,2 $(M+H)^+$.

b) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 6c, porém partindo-se com N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2R)-2-hidroximetil)pirrolidin-1-il]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]1H-pirazol-5-il}acetamida (1,1 g, 1,9 mmol) produziu fosfato de {(2R)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi) propil] pirrolidin-2-il}metila de di(terc-butila) (453 mg, rendimento 31%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 10,24 (s, 1 H), 10,15 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H),7,98 (s, 1 H), 7,72 (t, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,13 (s, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 4,17 (br s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,85 (s, 1 H), 3,77 (m, 1H), 3,56 (t, 1H), 3,54 (t, 1H), 3,08 (t, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,20 (q, 1H), 1,94

(m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,69 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,37 (S, 9H), 1,36 (S, 9H):

MS (+ve ESI): 758,5 $(M+H)^+$.

O composto 13, sintetizado acima como o sal dicloridreto, pôde também ser preparado como a base livre, de acordo com o seguinte método:

c) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 6d, porém partindo-se com o Composto 13, produziu a base livre do Composto 13 como um sólido amarelo pálido:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 10,30 (s, 1 H), 10,20 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,70-7,80 (m, 1H), 7,20-7,30 (m, 3 H), 6,70 (s, 1 H), 4,30-4,40 (m, 2H), 4,10-4,20 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,80 32, 3,70-3,75 (m, 1H), 3,40-3,50 (m, 1H), 3,30-3,35 (m, 1H), 3,20-3,25 (m, 1H), 3,05-3,15 (m, 1H), 2,90-3,00 (m, 1H), 2,10-2,20 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 1H), 1,70-1,80 (m, 3 H):

MS (+ve ESI): 648 $(M+H)^+$.

$C_{18}H_{32}F_2N_7O_7P$ + 2,3 H_2O requer C, 48,8%; H, 5,35%; N, 14,23%; Encontrado C, 48,95%; H, 5,03%; N, 14,15%

Exemplo 14 – Preparação do composto 14 da tabela 1 – diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil](prop-2-in-1-il)amino]etila

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 1, porém partindo-se com fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] (prop-2-in-1-il)amino]etila de di-terc-butila (400 mg, 0,53 mmol) produziu o composto 14 da tabela 1 (290 mg, rendimento 77%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 8,94 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,42 (m, 3 H), 6,89 (m, 2H), 4,37 (m, 6 H), 4,04 (s, 3H), 3,92 (s, 2 H), 3,87 (s, 1 H), 3,57 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 1,39 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 646,4 $(M+H)^+$.

Fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-

oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] (prop-2-in-1-il)amino]etila de di-terc-butila, usado como material de partida, foi obtido como segue:

a) Uma solução esfriada (-40 °C) de óxido de etileno (3,3 g, 75 mmol) em metanol (10 ml) foi lentamente adicionada a uma solução de propargilamina (16,5 g, 300 mmol) em metanol (60 ml), esfriada a –65 °C sob argônio. A mistura foi permitida aquecer à temperatura ambiente durante 16 horas, o solvente foi evaporado em vácuo e o resíduo foi purificado por destilação, para produzir 2-(prop-2-in-1-ilamino)etanol (5,0 g, rendimento 67%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 3,91 (m, 2H), 3,65 (m, 3 H), 3,06 (m, 2H).

b) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 8a, porém partindo-se com 2-(prop-2-in-1-ilamino)etanol (99 mg, 1 mmol) e aquecendo-se a 105 °C por 12 horas produziu N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(prop-2-in-1-il)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (50 mg, rendimento 31%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 8,95 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,34 (m, 2H), 7,31 (s, 1 H), 6,91 (m, 1H), 6,83 (s, 1 H), 4,29 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 3,89 (m, 1H), 3,86 (s, 2 H), 3,80 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 1,30 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 566,2 $(M+H)^+$.

c) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 8b, porém partindo-se com N-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(prop-2-in-1-il)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (734 mg, 1,3 mmol) produziu fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil](prop-2-in-1-il) amino]etila de di-terc-butila (400 mg, rendimento 41%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 8,51 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,35 (m, 2H), 7,28 (s, 1 H), 6,93 (m, 1H), 6,72 (s, 1 H), 4,21 (m, 2H), 3,95 (m, 5H), 3,75 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,28 (s, 1 H), 2,85 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,37 (S, 9H).

Exemplo 15 – Preparação do composto 15 da tabela 1 – diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil](isopropil) amino]etila

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 1, porém partindo-se com fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] (isopropil) amino]etila (450 mg, 0,59 mmol), produziu o composto 15 da tabela 1 (405 mg, rendimento 95%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 8,90 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,69 (m, 1H), 7,51 (s, 1 H), 7,21 (m, 2H), 6,81 (s, 1 H), 4,33 (m, 2H), 4,26 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,92 (s, 2 H), 3,72 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 1,31 (m, 6 H):

MS (+ve ESI): 650,3 $(M+H)^+$.

Fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] (isopropil) amino]etila, usado como material de partida, foi obtido como segue:

a) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 6b, porém partindo-se com 2-(isopropilamino)etanol (103 mg, 1 mmol) produziu N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(isopropil)-amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]1H-pirazol-5-il} acetamida (84 mg, rendimento 49%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 8,97 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,79 (m, 1H), 7,35 (s, 1 H), 7,18 (m, 2H), 6,88 (s, 1 H), 4,34 (t, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,98 (s, 2 H), 3,81 (m, 3 H), 3,40 (m, 3 H), 3,20 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 1,33

(m, 6 H):

MS (+ve ESI): 570,2 $(M+H)^+$.

b) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 6c, porém partindo-se com N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(isopropil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (650 mg, 1,14 mmol) produziu fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] (isopropil) amino]etila (520 mg, rendimento 60%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 8,44 (s, 1 H),7,98 (s, 1 H), 7,73 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,12 (s, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 4,16 (t, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,85 (s, 2 H), 3,77 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,60 (m, 4H), 1,86 m24, 1,36 (s, 18H), 0,94 (m, 6 H):

MS (+ve ESI): 762,7 $(M+H)^+$.

<u>Exemplo 16 – Preparação do composto 16 da tabela 1 – diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil](prop-2-in-1-il)amino]etila</u>

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 1, porém partindo-se com fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] (prop-2-in-1-il) amino]etila de di-terc-butila (630 mg, 0,84 mmol) produziu o composto 16 da tabela 1 (540 mg, rendimento 86%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, AcOD): 8,89 (s, 1 H), 8,29 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,81 (m, 1H), 4,29 (m, 6 H), 3,99 (m, 3 H), 3,92 (m, 2H), 3,82 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 2,32 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 646,3 $(M+H)^+$.

Fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] (prop-2-in-1-il) amino]etila de di-terc-butila usado como material de partida foi obtido

como segue:

a) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 6b, porém partindo-se com 2-(prop-2-in-1-ilamino)etanol (99 mg, 1 mmol) produziu N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(prop-2-in-1-il)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (128 mg, rendimento 75%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 8,95 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,74 (m, 1H), 7,31 (s, 1 H), 7,18 (m, 2H), 6,83 (s, 1 H), 4,30 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 3,94 (s, 2 H), 3,87 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,30 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 566,1 $(M+H)^+$.

b) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 6c, porém partindo-se com N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(prop-2-in-1-il)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (680 mg, 1,2 mmol) produziu fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil](prop-2-in-1-il) amino]etila de di-terc-butila (630 mg, rendimento 709%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 8,45 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,72 (m, 1H), 7,17 (m, 3 H), 6,83 (s, 1 H), 4,16 (m, 2H), 3,85 (m, 7H), 3,45 (m, 2H), 3,13 (m, 1H), 2,69 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 1,35 (m, 18H):

MS (+ve ESI): 758,5 $(M+H)^+$.

<u>Exemplo 17 – Preparação do composto 17 da tabela 1 – diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil](2-metoxietil)amino]etila</u>

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 1, porém partindo-se com fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil](2-metoxietil)amino]etila (500 mg, 0,64 mmol) produziu o composto 17 da

tabela 1 (450 mg, rendimento 94%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, AcOD): 8,91 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,74 (m, 1H), 7,43 (s, 1 H), 7,18 (m, 2H), 6,85 (s, 1 H), 4,32 (m, 4H), 4,02 (s, 3H), 3,96 (s, 2 H), 3,77 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,34 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 666,1 $(M+H)^+$.

Fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil](2-metoxietil)amino]etila de di-terc-butila, usado como material de partida, foi obtido como segue:

a) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 6b, porém partindo-se com 2-((2-metoxietil)amino)etanol (119 mg, 1 mmol – preparado de acordo com A.A. Santilli et al., J. Heterocycl. Chem. 1972, 9, 309-13) produziu N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(2-metoxietil) amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (124 mg, rendimento 71%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 8,97 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H),7,76 (m, 1H),7,33 (s, 1 H), 7,19 (m, 2H), 6,85 (s, 1 H), 4,31 (t, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,95 (s, 2 H), 3,80 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,45 (m, 4H), 3,36 (m, 5H), 2,31 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 586,2 $(M+H)^+$.

b) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 6c, porém partindo-se com N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(2-metoxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (800 mg, 1,4 mmol) produziu fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil](2-metoxietil) amino]etila de di-terc-butila (560 mg, rendimento 53%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 8,44 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,72 (m,

1H), 7,20 (m, 2H), 7,12 (s, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 4,16 (t, 2H), 3,93 (t, 3H), 3,85 (m, 4H), 3,38 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,74 (m, 2H), 2,67 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 1,39 (m, 18H):

MS (+ve ESI): 778,6 $(M+H)^+$.

Exemplo 18 – Preparação do composto 18 da tabela 1 – diidrogeno fosfato de 2-{[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil]amino}etila

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 1, porém partindo-se com fosfato de 2-{[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] amino}etila (729 mg, 1,04 mmol) produziu o composto 18 da tabela 1 (505 mg, rendimento 72%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, AcOD): 8,85 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,60 (d, 1H), 7,33 (m, 3 H), 6,83 (m, 1H), 6,80 sw1, 4,27 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,83 (s, 2 H), 3,26 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,24 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 590,1 $(M+H)^+$.

Fosfato de 2-{[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] amino}etila de di-terc-butila, usado como material de partida, foi obtido como segue:

a) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 5a, porém partindo-se com 2-ciclopropilamino)etanol (156 mg, 1,55 mmol) produziu 2-{3-[(7-{3-[ciclopropil(2-hidroxietil)amino] propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3-fluorofenil) acetamida (22 mg, rendimento 13%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 8,97 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,65 (d, 1H), 7,33-7,42 (m, 2H), 7,37 (s, 1 H), 6,92 (t, 1H), 6,85 (s, 1 H), 4,33 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,86 (s, 2 H), 3,79 (t, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,42 (t, 2H), 2,97 (m, 1H), 1,36 (m, 2H), 1,04 (m, 2H), 0,94 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 550,2 $(M+H)^+$.

b) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 5b, porém partindo-se com 2-{3-[(7-{3-[ciclopropil(2-hidroxietil)amino] propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3-fluorofenil)acetamida (1,1 g, 2,0 mmol) produziu uma mistura de fosfato de 2-{ciclopropil[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil]amino}etila (150 mg, rendimento 10%), junto com fosfato de 2-{[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] amino}etila de di-terc-butila (730 mg, rendimento 52%), que foi usado na etapa seguinte:

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 8,97 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,78 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,34 (s, 1 H), 6,87 (m, 2H), 4,33 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,88 (s, 2 H), 3,33 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 1,47 (s, 18H):

MS (+ve ESI): 702,5 $(M+H)^+$.

<u>Exemplo 19 – Preparação do composto 19 da tabela 1 – diidrogeno fosfato de 2-{(ciclobutilmetil)[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil]amino}etila</u>

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 1, porém partindo-se com fosfato de 2-{(ciclobutilmetil)[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil]amino}etila (400 mg, 0,508 mmol) produziu o composto 19 da tabela 1 (365 mg, rendimento 96%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, AcOD): 8,92 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,71 (m, 1H), 7,44 (s, 1 H), 7,19 (m, 2H), 6,82 (s, 1 H), 4,30 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 3,94 (s, 2 H), 3,42 (m, 2H), 3,29 (m, 4H), 2,82 (m, 1H), 2,31 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,87 (m, 4H):

MS (+ve ESI): 676,4 $(M+H)^+$.

Fosfato de 2-{(ciclobutilmetil)[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-

7-il}óxi)propil]amino}etila, usado como material de partida, foi obtido como segue:

a) Cloreto de ciclobutano carbonila (5 ml, 43,8 mmol) foi lentamente adicionado a uma solução de glicinato de etila (5,86 g, 42 mmol) em diclorometano (100 ml) e trietilamina (14,6 ml, 105 mmol) a 0 °C. A mistura foi então agitada em temperatura ambiente por 14 horas. A mistura de reação foi lavada com um ácido clorídrico diluído (1,0 N), a fase orgânica foi separada, secada e evaporada em vácuo para fornecer um sólido amarelo. Recristalização a partir de diclorometano / éter de petróleo produziu N-(ciclobutilcarbonil)glicinato de etila como um sólido branco (7,78 g, rendimento 100%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 8,08 (t, 1H), 4,09 (q, 2H), 3,79 (s, 2 H), 3,07 (m, 1H), 2,00-2,18 (m, 4H), 1,89 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,20 (t, 3H).

b) N-(ciclobutilcarbonil)glicinato de etila (7,6 g, 41 mmol) em tetraidrofurano (40 ml) foi adicionado a uma solução de diborano (100 ml de uma solução 1,0N em tetraidrofurano, 100 mmol) e aquecido a 60 °C por 24 h. Diborano adicional (20 ml de uma solução 1,0 N em tetraidrofurano, 20 mmol) foi adicionado à mistura e o aquecimento foi realizado por mais 8 h. Metanol (20 ml) foi adicionado cautelosamente e a reação agitada por 30 minutos em temperatura ambiente, antes de adição lenta de ácido clorídrico (6 ml de uma solução 6,0 N). A reação foi concentrada em vácuo, diclorometano foi adicionado e o material sólido removido por filtragem de sucção. O filtrado orgânico foi secado, concentrado em vácuo e purificado por cromatografia em gel de sílica, eluindo com diclorometano / metanol (96:4) para diclorometano / metanol / amônia (7,0N) (94:5:1) para produzir 2-((ciclobutilmetil)amino)etanol (4,16 g, rendimento 78%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 8,38 (br s, 1 H), 3,65 (t, 2H), 2,98 (m, 4H), 2,62 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,72-1,94 (m, 4H).

c) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 6b, porém

partindo-se com 2-((ciclobutilmetil)amino)etano (129 mg, 1 mmol) produziu 2-{3-[(7-{3-[ciclobutilmetil)(2-hidroxietil)amino] propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(2,3-difluorofenil)acetamida (134 mg, rendimento 75%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 8,49 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,74 (m, 1H),7,15-7,30 (m, 3 H), 6,75 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,86 (s, 2 H), 3,60-3,80 (m, 2H), 3,30-3,40 (m, 4H), 2,50-2,80 (m, 4H), 1,60-2,40 (m, 7H):

MS (+ve ESI): 596,2 $(M+H)^+$.

d) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 6c, porém partindo-se com 2-{3-[(7-{3-[ciclobutilmetil)(2-hidroxietil) amino] propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(2,3-difluorofenil)acetamida (773 mg, 1,3 mmol) produziu fosfato de 2-{(ciclobutilmetil)[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] amino}etila (400 mg, rendimento 40%).

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 8,45 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,72 (m, 1H), 7,20 (m, 3 H), 6,83 (s, 1 H), 4,15 (s, 2 H), 3,94 (s, 3H), 3,85 (m, 4H), 2,60 (m, 4H), 2,47 (m, 3 H), 1,88 (m, 4H), 1,75 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,36 (s, 18H):

MS (+ve ESI): 788,8 $(M+H)^+$.

<u>Exemplo 20 – Preparação do composto 20 da tabela 1 – diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil](3,3,3-trifluoropropil)amino]etila</u>

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 1, porém partindo-se com fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] (3,3,3-trifluoropropil)amino]etila de di-terc-butila (450 mg, 0,56 mmol) produziu o composto 20 da tabela 1 (405 mg, rendimento 46%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 8,95 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,65 (d, 1H), 7,39 (s, 1 H), 7,36 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,83 (s, 1 H), 4,31 62, 4,27 (m, 2H), 4,01 (s, 2 H), 3,86 (s, 2 H), 3,57 (br s, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,43 (t, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,33 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 686,4 $(M+H)^+$.

Fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] (3,3,3-trifluoropropil)amino]etila de di-terc-butila, usado como material de partida, foi obtido como segue:

a) Uma solução de 3-bromo-1,1,1-trifluoropropano (5,5 ml, 51,6 mmol) em dioxano (50 ml) foi aquecida com etanol amina (3 ml, 51,25 mmol) a 60 °C por 36 h, na presença de carbonato de potássio (14,2 g, 102 mmol). O solvente foi evaporado em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica, eluindo com diclorometano / metanol (95:5) para diclorometano / metanol / amônia (7,0 N) (95:5:1) para produzir 2-((3,3,3-trifluoropropil)amino)etanol (4,47 g, rendimento 55%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 3,56 (t, 2H), 2,97 (t, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,57 (m, 2H).

b) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 5a, porém partindo-se com 2-((3,3,3-trifluoropropil)amino)etanol (221 mg, 1,55 mmol) produziu N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil) (3,3,3-trifluoropropil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (77 mg, rendimento 41%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 8,96 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,63 (d, 1H), 7,31-7,40 (m, 2H), 7,33 (s, 1 H), 6,89 (t, 1H), 6,83 (s, 1 H), 4,29 (t, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,84 (s, 2 H), 3,79 (t, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,29 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 606,2 $(M+H)^+$.

c) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 5b, porém

partindo-se com N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil) (3,3,3-trifluoropropil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (651 mg, 1,07 mmol) produziu fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] (3,3,3-trifluoropropil)amino]etila (455 mg, rendimento 53%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 10,45 (s, 1 H), 10,15 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,62 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,33 (s, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 6,89 (t, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,82 (s, 1 H), 4,16 (t, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,87 (q, 2H), 3,76 (s, 2 H), 2,73 (m, 4H), 2,66 (t, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,37 (s, 18H):

MS (+ve ESI): 797,9 $(M+H)^+$.

Exemplo 21 – Preparação do composto 21 da tabela 1 - diidrogeno fosfato de 2-(alil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] amino}etila

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 1, porém partindo-se com fosfato de 2-(alil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi) propil] amino}etila (310 mg, 0,408 mmol) produziu o composto 21 da tabela 1 (293 mg, rendimento 100%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, AcOD): 8,92 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,70 (m, 1H), 7,43 (s, 1 H), 7,19 (m, 2H), 6,82 (s, 1 H), 6,05 (m, 1H), 5,63 (m, 1H), 5,56 (m, 1H), 4,30 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 3,93 (m, 4H), 3,45 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 2,33 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 648,3 $(M+H)^+$.

Fosfato de 2-(alil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] amino}etil di-terc-butila, usado como material de partida, foi obtido como segue:

a) Óxido de etileno (2,5 ml, 50 mmol – esfriado a –20 °C) foi

adicionado a uma solução de alilamina (14 g, 250 mmol) em metanol (20 ml) a –20 °C. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 14 h, o solvente foi evaporado em vácuo e o óleo residual foi purificado por destilação (p.e. 140 °C / 14 mmHg) para produzir 2-(alilamino)etanol (4,2 g, rendimento 84%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 5,83 (m, 1H), 5,14 (m, 1H), 5,02 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,50 (m, 2H).

b) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 6b, porém partindo-se com 2-(alilamino)etanol (101 mg, 1 mmol) produziu 2-{3-[(7-{3-[alil(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il) amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(2,3-difluorofenil)acetamida (99 mg, rendimento 58%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 8,97 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,77 (m, 1H),7,33 (s, 1 H),7,18 (m, 2H), 6,87 (s, 1 H), 6,01 (m, 1H), 5,60 (m, 2H), 4,31 (t, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,94 (m, 4H), 3,82 (t, 2H), 3,35 (m, 4H), 2,34 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 568,2 $(M+H)^+$.

c) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 6c, porém partindo-se com 2-{3-[(7-{3-[alil(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(2,3-difluorofenil) acetamida (1,0 g, 1,76 mmol) produziu fosfato de 2-{alil[3-2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil]amino}etil di-terc-butila (310 mg, rendimento 23%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 8,97 s14, 8,30 (s, 1 H), 7,75 (m, 1H), 7,32 (s, 1 H), 7,20 (m, 2H), 6,85 (s, 1 H), 6,00 (m, 1H), 5,74 (m, 2H), 4,30 (m, 4H), 4,01 (s, 3H), 3,95 (m, 4H), 3,50 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,45 (s, 18H):

MS (+ve ESI): 760,5 $(M+H)^+$.

<u>Exemplo 22 – Preparação do composto 22 da tabela 1 – diidrogeno fosfato de</u>

2-{ciclobutil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil] amino}etila

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 1, porém partindo-se com fosfato de 2-{ciclobutil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi) propil] amino}etila de di-terc-butila (450 mg, 0,58 mmol) produziu o composto 22 da tabela 1 (420 mg, rendimento 98%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, AcOD): 8,91 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,72 (m, 1H), 7,42 (s, 1 H), 7,20 (m, 2H), 6,82 (s, 1 H), 4,28 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,25 (m, 4H), 1,70 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 662,5 $(M+H)^+$.

Fosfato de 2-{ciclobutil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi) propil] amino}etila de di-terc-butila, usado como material de partida, foi obtido como segue:

a) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 6b, porém partindo-se com 2-(ciclobutilamino)etanol (117 mg, 1 mmol – preparada de acordo com D.F. Morrow et al., J. Med. 1973, 16, 736-9) e iodeto de potássio (103 mg, 0,62 mmol) em dimetilacetamida (2 ml) a 95 °C por 4 h sob argônio produziu 2-{3-[(7-{3-[ciclobutil(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(2,3-difluorofenil) acetamida (97 mg, rendimento 56%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 8,92 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 7,74 (m, 1H), 7,29 (s, 1 H), 7,15-7,20 (m, 2H), 6,83 (s, 1 H), 4,30 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,98 (m, 3 H), 3,68-3,80 (m, 2H), 3,20-3,30 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,22 (m, 4H), 1,65 – 1,82 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 582,2 $(M+H)^+$.

b) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 6c, porém

partindo-se com 2-{3-[(7-{3-[ciclobutil(2-hidroxietil)amino] propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(2,3-difluorofenil) acetamida (668 mg, 1,15 mmol) produziu fosfato de 2-{ciclobutil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol -3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi) propil] amino}etila de di-terc-butila (450 mg, rendimento 51%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 8,44 (s, 1 H), 7,98 s14,7,70 (m, 1H), 7,18 (m, 3 H), 6,83 (s, 1 H), 4,15 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,85 (m, 4H), 3,15 (m, 1H), 2,62 (m, 4H), 1,90 (m, 4H), 1,75 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 1,39 (s, 18H):

MS (+ve ESI): 774,8 $(M+H)^+$.

Exemplo 23 – Preparação do composto 23 da tabela 1 – diidrogeno fosfato de 2-{ciclopentil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil]amino}etila

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 1, porém partindo-se com fosfato de 2-{ciclopentil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil]amino}etila (360 mg, 0,46 mmol) produziu o composto 23 da tabela 1 (330 mg, rendimento 95%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, AcOD): 8,91 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,70 (m, 1H), 7,43 (s, 1 H), 7,20 (m, 2H), 6,82 (s, 1 H), 4,31 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 3,94 (s, 2 H), 3,80 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,75 (m, 4H), 1,58 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 676,5 $(M+H)^+$.

Fosfato de 2-{ciclopentil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi) propil]amino}etila, usado como material de partida, foi obtido como segue:

a) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 6b, porém partindo-se com 2-(ciclopentilamino)etanol (129 mg, 1 mmol – preparada de acordo com D.F. Morrow et al., J. Med. Chem. 1973, 16, 736-9) produziu 2-

{3-[(7-{3-[ciclopentil(2-hidroxietil)amino] propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(2,3-difluorofenil) acetamida (86 mg, rendimento 48%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 8,93 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 7,73 (m, 1H),7,30 (s, 1 H), 7,14 (m, 2H), 6,83 (s, 1 H), 4,29 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,93 (s, 2 H), 3,78 (m, 3 H), 3,37 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,74 (m, 4H), 1,72 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 596,2 $(M+H)^+$.

b) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 6c, porém partindo-se com 2-{3-[(7-{3-[ciclopentil(2-hidroxietil)amino] propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(2,3-difluorofenil) acetamida (654 mg, 1,1 mmol) produziu fosfato de 2-{ciclopentil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi) propil]amino}etila de di-terc-butila (364 mg, rendimento 42%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 8,44 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,70 (m, 1H), 7,18 (m, 3 H), 6,83 (s, 1 H), 4,15 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,83 (m, 4H), 3,07 (m, 1H), 2,68 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,35 (m, 20H):

MS (+ve ESI): 789,0 $(M+H)^+$.

<u>Exemplo 24 – Preparação do composto 44 da tabela 1 – diidrogeno fosfato de 2-{ciclopentil[3-({4-[(5-{2-[(3-difluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi) propil] amino}etila</u>

Ácido clorídrico (1,05 ml de uma solução 4,0 N em dioxano, 4,2 mmol) foi adicionado a uma suspensão agitada de fosfato de 2-{ciclopentil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi) propil]amino}etila (519 mg, 0,7 mmol) em diclorometano (15 ml) e dioxano (30 ml) e a reação agitada por 7 horas a 45 °C. O precipitado foi recuperado por filtragem de sucção, o resíduo

absorvido em diclorometano / metanol (8:2) e o material sólido removido por filtragem. O filtrado orgânico foi evaporado em vácuo e o resíduo triturado com éter dietílico, para produzir o composto 24 da tabela 1 (430 mg, rendimento 88%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, AcOD): 8,91 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,64 (m, 1H), 7,39 (m, 3 H), 6,90 (m, 1H), 6,80 (s, 1 H), 4,32 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 3,87 (s, 2 H), 3,57 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 1,18 (m, 2H), 0,92 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 630,4 $(M+H)^+$.

Fosfato de 2-{ciclopropil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-fluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi) propil]amino}etila de di-terc-butila, usado como material de partida, foi obtido como segue:

a) Di-terc-butil-dietilfosforamidita (523 µl, 2,1 mmol) foi adicionada dentro de 5 minutos a uma solução de 2-{3-[(7-{3-[ciclopropil(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3-fluorofenil) acetamida (793 mg, 1,4 mmol) em dimetilformamida (8 ml), na presença de tetrazol (245 mg, 3,5 mmol) em temperatura ambiente sob argônio e a mistura foi agitada por 1,5 h. A solução foi esfriada a 5 °C, hidroperóxido de cumeno (426 mg, 2,8 mmol) foi lentamente adicionado e a mistura agitada a 50 °C por 1 hora e em temperatura ambiente por mais 1 h. A mistura foi esfriada a 5 °C e fosfito de trietila (415 mg, 2,5 mmol) foi adicionado e a reação agitada em temperatura ambiente por 1 h. A solução foi diluída com água, extraída com acetato de etila e a fase orgânica foi separada, secada e concentrada. O óleo resultante foi purificado por cromatografia em gel de sílica, eluindo com diclorometano / metanol / amônia (98:2) para diclorometano / metanol / amônia (7,0 N) (95:5:1), para fornecer fosfato de 2-{ciclopropil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-fluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi) propil]amino}etila de di-terc-butila

como um sólido branco deficiente (630 mg, rendimento 59%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 8,97 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,65 (d, 1H), 7,35 (m, 3 H), 6,86 (m, 2H), 4,33 (m, 4H), 4,03 (s, 3H), 3,87 (s, 2 H), 3,66 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,38 (m, 2H), 1,45 (s, 18H), 1,07 (m, 2H), 0,96 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 759,7 $(M+H)^+$.

Exemplo 25 – Preparação do composto 25 da tabela 1 – diidrogeno fosfato de 2-{ciclopropilmetil)[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi) propil]amino}etila

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 1, porém partindo-se com fosfato de 2-{ciclopropilmetil)[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi) propil]amino}etila de di-terc-butila (725 mg, 0,94 mmol) produziu o composto 25 da tabela 1 (662 mg, rendimento 90%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 8,95 (s, 1 H), 8,32 (s, 2 H), 7,74 (m, 1H), 7,39 (s, 1 H), 7,21 (m, 2H), 6,84 (s, 1 H), 4,32 (t, 2H), 4,28 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,95 (s, 2 H), 3,56 (br s, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,19 (d, 2H), 2,32 (m, 2H), 1,18 (m, 1H), 0,68 (m, 2H), 0,47 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 662,4 $(M+H)^+$.

Fosfato de 2-{(ciclopropilmetil)[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil]amino}etila de di-terc-butila, usado como material de partida, foi obtido como segue:

a) Etilcloroformiato (4,2 ml, 37 mmol) foi adicionado ka uma solução agitada de ciclopropilmetilamina (3,00 ml, 34,6 mmol) e trietilamina (7 ml) em diclorometano (35 ml) a 0 °C durante 30 minutos. A reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas, água (20 ml) foi adicionada à mistura e o pH ajustado a 3 pela adição de ácido clorídrico 2,0 N. A fase orgânica foi separada, secada e concentrada em vácuo, para produzir

carbamato de etil (ciclopropilmetila) (5,9 g, rendimento 100%):

^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 7,24 (br s, 1 H), 3,24 (m, 2H), 1,43 (t, 3H), 1,04 (m, 1H), 0,59 (m, 2H), 0,29 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 172 $(M+H)^+$.

b) Uma solução de carbamato de etil(ciclopropilmetila) (5,90 g, 34,6 mmol) em tetraidrofurano (30 ml) foi adicionada em temperatura ambiente a uma solução de diborano (130 ml de uma solução 1,0 N em tetraidrofurano, 130 mmol) e clorotrimetilsilano (34 ml, 268 mmol) e a mistura agitada em temperatura ambiente por 48 h. Metanol (20 ml) foi adicionado e a reação agitada por 30 minutos em temperatura ambiente. Diclorometano (25 ml) foi adicionado, seguido por ácido clorídrico (4 ml de uma solução 6,0 N, 24 mmol) e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. Amônia metanólica (7,0 N) foi adicionada, o sólido branco foi coletado por filtragem de sucção e o filtrado orgânico foi evaporado em vácuo. Purificação por cromatografia em gel de sílica, eluindo com diclorometano para diclorometano / metanol (95:5) para diclorometano / metanol / amônia (7,0 N) (90:9:1), produziu 2-((ciclopropilmetil)amino)etanol como um líquido amarelo pálido (2,99 g, rendimento 75%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 3,66 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,84 (d, 2H), 1,06 (m, 1H), 0,58 (m, 2H), 0,35 (m, 2H).

c) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 6b, porém partindo-se com 2-(ciclopropilmetil)amino)etanol (115 mg, 1 mmol) produziu 2-{3-[(7-{3-[ciclopropilmetil)(2-hidroxietil)amino] propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(2,3-difluorofenil) acetamida (6 mg, rendimento 3%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 10,23 (s, 1 H), 10,16 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H),7,98 (s, 1 H), 7,72 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,14 (s, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 4,32 (s, 1 H), 4,18 (t, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,85 (s, 2 H), 3,45 (m, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,58 (t, 2H), 2,35 (d, 2H), 1,90 (m, 2H), 0,83 (m, 1H), 0,412 (m, 2H), 0,08

(m, 2H):

MS (+ve ESI): 582,2 $(M+H)^+$.

d) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 6c, porém partindo-se com 2-{3-[(7-{3-[ciclopropilmetil)(2-hidroxietil) amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(2,3-difluorofenil) acetamida (673 mg, 1,16 mmol) produziu fosfato de 2-{(ciclopropilmetil)[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil} -1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi)propil]amino}etila de di-terc-butila (110 mg, rendimento 12%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 10,23 (s, 1 H), 10,15 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,72 (t, 1H), 7,19m2, 7,13 (s, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 4,17 (t, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,88 (q, 2H), 3,85 (s, 2 H), 2,76 (t, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,38 (d, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,37 (s, 18H), 0,83 (m, 1H), 0,42 (m, 2H),0,09 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 774,7 $(M+H)^+$.

Exemplo 26 – Preparação do composto 26 da tabela 1 – diidrogeno fosfato de 2-{ciclobutil[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi) propil] amino}etila

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 1, porém partindo-se com fosfato de 2-{ciclobutil[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi) propil] amino}etila de di-terc-butila (416 mg, 0,55 mmol) produziu o composto 26 da tabela 1 (455 mg, rendimento 100%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 8,94 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,65 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,36 (s, 1 H), 6,90 (m, 1H), 6,83 (s, 1 H), 4,30 (t, 2H), 4,22 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,94 (m, 1H), 3,86 (s, 2 H), 3,37 (s, 2 H), 3,27 (br s, 2H), 2,35 (t, 2H), 2,26 (m, 4H), 1,77 (m, 1H), 1,68 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 644,2 $(M+H)^+$.

Fosfato de 2-{ciclobutil[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi) propil]

amino}etila de di-terc-butila, usado como material de partida, foi obtido como segue:

a) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 5a, porém partindo-se com 2-(ciclobutilamino)etanol (178 mg, 1,55 mmol) produziu 2-{3-[(7-{3-[ciclobutil(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3-difluorofenil) acetamida (42 mg, rendimento 24%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 8,96 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,64 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,34 (s, 1 H), 6,90 (t, 1H), 6,83 (s, 1 H), 4,29 (t, 2H), 4,00 s34, 3,94 (m, 1H), 3,85 (s, 2 H), 3,75 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,08-2,39 (m, 6 H), 1,76 (m, 1H), 1,69 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 564,2 $(M+H)^+$.

b) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 5b, porém partindo-se com 2-{3-[(7-{3-[ciclobutil(2-hidroxietil)amino] propóxi}-6-metoxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3-fluorofenil) acetamida (474 mg, 0,84 mmol), produziu fosfato de 2-{ciclobutil[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-metoxiquinazolin-7-il}óxi) propil] amino}etila de di-terc-butila (109 mg, rendimento 17%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 10,46 (s, 1 H), 10,16 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,62 (d, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,33 (s, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 6,89 (t, 1H), 6,82 (s, 1 H), 4,15 (t, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,84 (q, 2H), 3,76 (s, 2 H), 3,16 (m, 1H), 2,64 (t, 2H), 2,59 (t, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,38 (s, 18H):

MS (+ve ESI): 756,7 $(M+H)^+$.

<u>Exemplo 27 – Preparação do composto 27 da tabela 2 – diidrogeno fosfato de 2-{4-[({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino] quinazolin-7-il}oxi)metil]piperidin-1-il}etila</u>

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 1, porém partindo-se com fosfato de 2-{4-[({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-

oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino] quinazolin-7-il}oxi)metil]piperidin-1-il}etila de di-terc-butila (230 mg, 0,32 mmol), produziu o composto 27 da tabela 2 (230 mg, rendimento 95%) como um sólido branco:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 12,00 (s, 1 H), 10,40 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 8,80 (d, 1H), 7,70-7,80 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,35 (s, 1 H), 7,15-7,25 (m, 2H), 6,70 (s, 1 H), 4,20-4,30 (m, 2H), 4,05-4,15 (m, 2H), 3,90 (s, 2 H), 3,50-3,60 (m, 2H), 3,10-3,25 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 1,20-2,20 (m, 2H), 1,70-1,90 (m, 2H) 1,20 (t, 2H):

MS (+ve ESI): 618 $(M+H)^+$,

MS (-ve ESI): 616 $(M-H)^-$.

Fosfato de 2-{4-[({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino] quinazolin-7-il}oxi)metil]piperidin-1-il}etila de di-terc-butila, usado como material de partida, foi obtido como segue:

a) Dimetilformamida (0,1 ml) foi adicionada a uma suspensão agitada de 7-(benziloxi)quinazolin-4-(3H)-ona (4,00 g, 15,9 mmol) em cloreto de tionila (25 ml) e a reação aquecida a 85 °C por 1 hora. A reação foi esfriada, o cloreto de tionila foi evaporado em vácuo e o resíduo foi azeotropado com tolueno (2 x 25 ml) antes de ser absorvido em dimetilacetamida (20 ml). Ácido 5-amino-1H-pirazol-3-ilacético (2,27 g, 15,9 mmol) foi adicionado e a reação foi aquecida a 90 °C por 2,5 h. A reação foi esfriada à temperatura ambiente, vertida entro de água gelada (200 ml) e o sólido que precipitou foi coletado por filtragem de sucção, para produzir ácido 3-{[7-(benziloxi)quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)acético (3,92 g, rendimento 60%) como um sólido laranja sólido:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 12,70 (br s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,70 (d, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,35-7,50 (m, 4H), 7,30 (s, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 3,70 (s, 2 H):

MS (+ve ESI): 376 $(M+H)^+$,

MS (-ve ESI): 374 $(M-H)^-$.

b) Oxicloreto de fósforo (1,00 ml, 11,6 mmol) foi adicionado a uma suspensão agitada de 2,3-difluoroanilina (1,44 g, 11,6 mmol), ácido (3-{[7-benziloxi)quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il) acético (3,82 g, 9,30 mmol) e piridina (40 ml) a 0 °C. A reação foi agitada por 1 hora em temperatura ambiente, em seguida esfriada a 0 °C e tratada com oxicloreto de fósforo adicional (0,5 ml) antes de ser permitido aquecer à temperatura ambiente durante 1 hora. A reação foi vertida em ácido clorídrico 20% aquoso e o sólido resultante foi coletado por filtragem de sucção. Secagem prolongada em vácuo produziu 2-(3-{[7-(benziloxi)quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)-N-(2,3-difluorofenil)acetamida (4,90 g, rendimento 100%) como um sólido laranja, que continha alguma água:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 11,30 (s, 1 H), 10,30 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,70 (d, 1H), 7,80-7,80 (m, 1H); 7,50-7,60 (m, 2H), 7,35-7,45 (m, 5H), 7,30 (s, 1 H), 7,10-7,20 (m, 2H), 6,80 (s, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 3,90 (s, 2 H):

MS (+ve ESI): 487 $(M+H)^+$

MS (-ve ESI): $(M-H)^-$.

c) 2-(3-{[7-(benziloxi)quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)-N-(2,3-difluorofenil)acetamida (4,90 g, 9,30 mmol) foi adicionado a ácido trifluoroacético (75 ml) e a reação aquecida a 90 °C por 4 horas. A reação foi esfriada, o ácido trifluoroacético em excesso foi removido em vácuo e o resíduo foi absorvido em metanol (30 ml). A solução metanólica foi adicionada em gotas a solução de carbonato hidrogenado de sódio aquosa (100 ml), causando precipitação de um sólido laranja. Coleta do sólido, seguida por lavagem com água produziu N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-hidroxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (3,60 g, rendimento 97%) como um sólido marrom pálido, após secagem em vácuo:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 12,50 (br s, 1 H), 10,30 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,60 (d, 1H), 7,70-7,80 (m, 1H), 7,30-7,40 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,00 (s, 1 H), 6,80 (br s, 1 H), 3,80 (s, 2 H):

MS (+ve ESI): 397 $(M+H)^+$,

MS (-ve ESI) 395 $(M-H)^-$.

d) Cloreto de metanossulfonila (864 mg, 7,58 mmol) foi adicionado em gotas a uma solução de N-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetanol (1,63 g, 7,58 mmol) e trietilamina (1,40 ml, 10,0 mmol) em tetraidrofurano seco (15 ml) a 0 °C e a reação foi agitada nesta temperatura por 1 hora. A reação foi filtrada, o resíduo foi lavado com éter dietílico e as fases orgânicas combinadas foram evaporadas em vácuo para propiciar um óleo incolor. O óleo foi absorvido em dimetilacetamia (20 ml), N-(2,3-difluorofenil-2-{3-[(7-hidroxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (2,00 g, 5,07 mmol) e carbonato de potássio (1,39 g, 10,0 mmol) foram adicionados e a reação foi aquecida a 70 °C por 16 h. A mistura de reação foi concentrada em vácuo e purificada por cromatografia por vaporização instantânea em gel de sílica, eluindo com 0 – 5% metanol em diclorometano, para produzir 4-[({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino] quinazolin-7-il} oxi) metil]piperidin-1-il-carboxilato de terc-butila (11,11 g, rendimento 38%) como um sólido amarelo:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 12,50 (s, 1 H), 10,30 (d, 2H), 8,60-8,70 (m, 2H), 7,70-7,80 (m, 1H), 7,30-7,40 (m, 4H), 6,90 (s, 1 H), 4,00-4,10 (m, 4H), 3,90 (s, 2 H), 2,80-2,90 (m, 2H), 2,00-2,10 (m, 1H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,50 (S, 9H), 1,30-1,40 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 594 $(M+H)^+$

MS (-ve ESI): 592 $(M-H)^-$.

e) Ácido trifluoroacético (5 ml) foi adicionado a uma solução de 4-[({4-[[(5-{2-{(2,3-difluorofenil)amino-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}óxi)metil]piperidin-1-il-carboxilato de terc-butila (1,11 g, 1,897 mmol) em diclorometano (25 m) e a reação agitada por 30 minutos em temperatura ambiente. As substâncias voláteis foram removidas

em vácuo e o produto foi purificado por HPLC de fase inversa. As frações da HPLC foram concentradas em vácuo a 20% de seu volume original e tornadas básicas com carbonato de sódio, causando precipitação de um sólido laranja. O sólido foi coletado por filtragem de sucção, dissolvido em diclorometano: metanol (1:9) e lavado com água. Evaporação de solvente em vácuo produziu N-(2,3-difluorofenil)-2-(3-{[7-(piperidin-4-ilmetóxi)quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)acetamida (612 mg, rendimento 66%) como um sólido pulverulento laranja:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 12,40 (s, 1 H), 10,20 (br s, 2H), 8,50-8,60 (m, 2H), 7,70-7,80 (m, 1H), 7,00-7,20 (m, 4H), 6,70 (br s, 1 H), 4,20 (br s, 1 H), 4,00 (d, 2H), 3,90 (s, 2 H), 3,10-3,20 (m, 2H), 2,90-3,00 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 1H), 1,70-1,80 (m, 2H), 1,20-1,30 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 494 $(M+H)^+$,

MS (-VE esi): 492 $(M-H)^-$.

f) Acetoxiboroidreto de sódio (392 mg, 1,86 mmol) foi adicionado a uma solução de terc-butil dimetilsililoxiacetaldeído (324 mg, 1,86 mmol), N-(2,3-difluorofenil)-2-(3-{[7-(piperidin-4-ilmetóxi) quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)acetamida (612 mg, 1,24 mmol), ácido acético (0,42 ml, 7,4 mmol) em metanol (10 ml) e tetraidrofurano (30 ml) e reação agitada por 18 h em temperatura ambiente. acetoxiboroidreto de sódio adicional (392 mg, 1,86 mmol) e terc-butildimetilsililoxiacetaldeído (324 mg, 1,86 mmol) foram adicionados e a reação agitada por 10 minutos antes de ser concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia por vaporização instantânea em um cartucho Biotage 40M, eluindo com metanol: diclorometano (7:93) e em seguida 7,0N amônia: metanol (1:99) para fornecer 2-{3-[(7-{[1-(2-{[terc-butil (dimetil)silil]óxi}etil)piperidin-4-il]metóxi}quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(2,3-difluorofenil)acetamida (410 mg, rendimento 51%) como um sólido laranja pálido, após evaporação e secagem de solvente em vácuo:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 12,40 (s, 1 H), 10,15 (s, 1 H), 10,10 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,45 (d, 1H), 7,60-7,70 (m, 1H), 7,00-7,20 (m, 4H), 6,70 (s, 1 H), 3,90 (d, 2H), 3,70 (s, 2 H), 3,60 (t, 2H), 2,80-2,90 (m, 2H), 2,40 (t, 2H), 1,90-2,00 (m, 2H), 1,70-1,80 (m, 3 H), 1,20-1,30 (m, 2H), 0,80 (S, 9H), 0,00 (s, 6H):

MS (+ve ESI): 652 $(M+H)^+$,

MS (-VE esi): 650 $(M-H)^-$

g) Fluoreto de tetra-n-butilamônio (0,69 ml de uma solução 1,0N em tetraidrofurano, 0,69 mmol) foi adicionado ka uma solução de 2-{3-[(7-{[1-(2-{[terc-butil (dimetil)silil]óxi}etil)piperidin-4-il]metóxi}quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(2,3-difluorofenil) acetamida (410 mg, 0,63 mmol) em tetraidrofurano (10 ml). A reação foi agitada por 18 h em temperatura ambiente, durante cujo tempo 2 porções adicionais de fluoreto de tetra-n-butilamônio (0,69 mmol) foram adicionadas. A reação foi concentrada em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia por vaporização instantânea em um cartucho Biotage 40S, eluindo com metanol: diclorometano (25:75) e em seguida 7,0N amônia: metanol (1:99) para fornecer N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]metóxi}quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il} acetamida (258 mg, rendimento 76%) como um sólido laranja pálido:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 12,30 (s, 1 H), 10,30 (br s, 1 H), 8,50 (br s, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,10-7,40 (m, 4H), 6,90 (br s, 1 H), 4,40 (br s, 1 H), 4,10 (d, 2H), 3,80 (br s, 2H), 3,40-3,509 (m, 2H), 2,90-3,00 (m, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,00-2,10 (m, 2H), 1,70-1,80 (m, 3 H), 1,30-1,40 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 538 $(M+H)^+$,

MS (-ve ESI): 536 $(M-H)^-$.

h) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 6c, porém partindo-se com N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]metóxi}quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il} acetamida (235 mg, 0,44

mmol), produziu fosfato de 2-{4-[({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino] quinazolin -7-il}óxi)metil]piperidin-1-il}etila de di-terc-butila (232 mg, rendimento 73%) como um sólido branco:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 12,30 (s, 1 H), 10,20 (d, 2H), 8,40 (br s, 2H), 7,60-7,70 (m, 1H), 7,30-7,40 (m, 4H), 6,80 (br s, 1 H), 4,05 (d, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,80 (br s, 2H), 2,80-2,90 (m, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,00-2,10 (m, 2H), 1,60-1,70 (m, 3 H), 1,40 (s, 18H), 1,20-1,30 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 730 $(M+H)^+$,

MS (-ve ESI): 728 $(M-H)^-$.

Exemplo 28 – Preparação do composto 28 da tabela 3 – diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}óxi)propil](etil)amino]etila

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 1, porém partindo-se com fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}óxi)propil](etil)amino] etila (302 mg, 0,422 mmol) produziu o composto 28 da tabela 3 (300 mg, rendimento 100%) como um sólido branco:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 12,00 (s, 1 H), 10,30 (s, 1 H), 8,90 (d, 1H), 7,65-7,75 (m, 1H), 7,50-7,60 (m, 2H), 7,10-7,25 (m, 2H), 6,70 (s, 1 H), 4,35 (t, 2H), 4,20-4,30 (m, 2H), 3,90 (s, 2 H), 3,40-3,50 (m, 2H), 3,25-3,35 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 2H), 2,20-2,40 (m, 2H), 1,30 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 606 $(M+H)^+$,

MS (-ve ESI): 604 $(M-H)^-$.

Fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}óxi)propil](etil)amino] etila de di(terc-butila), usado como material de partida, foi obtido como segue:

a) Ácido 2-amino-4-fluorobenzóico (15 g, 96 mmol) foi dissolvido em 2-metoxietanol

b) Hidreto de sódio (14,6 g, 365 mmol) foi adicionado a 0 °C

a uma solução de 1,3-propanodiol (27,8 g, 365 mmol) em dimetilformamida (70 ml). 7-fluoroquinazolin-4(3H)-na (10 g, 60,9 mmol) foi adicionada em porções e a mistura de reação aquecida a 60°C, em seguida a 110 °C por 3 horas. A reação foi esfriada a 0°C, extinta com água (280 ml) e ajustada a pH 5,9. A suspensão resultante foi filtrada, lavada com água em seguida éter e secada sobre pentóxido de fósforo, para propiciar 7-(3-hidroxipropóxi)quinazolin-4(3H)-ona como um pó branco (12,41 g, rendimento 92 %):

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 1,90 (br s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,00 (d, 1H), 7,10 (m, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,58 (t, 2H), 1,92 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 221 $(M+H)^+$.

c) 7-(3-hidroxipropóxi)quinazolin-4(3H)-ona (10,5 g, 47,7 mmol) e cloreto de tionila (100 ml, 137 mmol) foram combinados. Dimetilformamida (1 ml) foi adicionada e a mistura de reação aquecida a 85°C por 1 hora. A mistura foi esfriada à temperatura ambiente, diluída com tolueno é evaporada à secura. Isto foi repetido até todo o cloreto de tionila ter sido removido. O resíduo foi dissolvido em diclorometano e lavado com uma solução de carbonato de sódio saturada. A camada aquosa foi extraída com diclorometano. os orgânicos foram combinados, secados (sulfato de magnésio) e concentrados para deixar um sólido amarelo. Trituração com éter removeu uma impureza menos solúvel e o filtrado de éter foi concentrado para deixar 4-cloro-7-(3-cloropropóxi)quinazolina como um sólido branco pálido (8,5 g, rendimento 70%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 13,25 (br s, 1 H), kk8,34 (s, 1 H), 8,06 (d, 1H), 7,17 (m, 2H), 4,21 (t, 2H), 3,83 (t, 2H), 2,23 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 257, 259 $(M+H)^+$.

d) 4-cloro-7-(3-cloropropóxi)quinazolina (2,5 g, 9,72 mmol) e ácido (3-amino-1H-pirazol-5-il)acético (1,37 g, 9,72 mmol) foram combinados em dimetilformamida (25 ml). Uma solução de HCl 4M em

dioxano (1,25 ml, 4,8 mmol) foi adicionada e a reação aquecida a 90 °C por 40 minutos. A solução foi esfriada à temperatura ambiente, diluída com água (250 ml) e filtrada através de celite. A solução acídica foi basificada a pH 4,9 e o pó amarelo filtrado. (Em pH 3, um sólido vermelho precipitou-se, que foi isolado, suspenso em água e basificado a pH 12. Ajuste cuidadoso de volta para pH 4,8 resultou na precipitação de um pó amarelo, que foi combinado com a primeira colheita). O sólido foi lavado com éter dietílico e secado sobre pentóxido de fósforo para produzir (3-{[7-(3-cloropropóxi)quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)acético como um sólido laranja pálido (2,88 g, rendimento 82%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 12,60 (br s, 2H), 10,78 (br s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,60 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,22 (s, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 4,28 (t, 2H), 3,83 (t, 2H), 3,67 (s, 2 H), 2,24 (m, 2H):

MS (-ve ESI): 360, 362 $(M-H)^-$,

MS (+ve ESI): 362, 364 $(M+H)^+$.

e) 2,3-difluoroanilina (1,15 g, 8,95 mmol) foi adicionada a uma suspensão de ácido (3-{[7-(3-cloropropóxi)quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)acético (2,70 g, 7,46 mmol) em piridina (30 ml) e a reação esfriada a 0 °C. Oxicloreto de fósforo (1,14 g, 7,46 mmol) foi adicionado em gotas e a reação agitada a 0 °C por 1 h. A reação foi aquecida à temperatura ambiente e mais oxicloreto de fósforo (0,5 ml) adicionado. A reação foi agitada por 4,5 h. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila:éter (100 ml: 37 ml) e agitada por 18 horas. O precipitado foi filtrado, suspenso em água e neutralizado com hidróxido de amônio (7%, 15 ml). A suspensão amarela resultante foi filtrada, lavada com água e secada (pentóxido de fósforo) para produzir 2-({[7-(3-cloropropóxi)quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)-N-(2,3-difluorofenil)acetamida como um pó laranja (3,15 g, rendimento 89%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 10,64 (br s, 1 H), 10,27 (s, 1 H), 8,60 (s,

1 H), 8,55 (d, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,20 (m, 6 H), 6,68 (s, 1 H), 4,27 (t, 2H), 3,83 (m, 4H), 2,25 (m, 2H):

MS (-ve ESI): 471, 473 $(M-H)^-$,

MS (+ve ESI): 473, 475 $(M+H)^+$.

f) 2-(3-{[7-(3-cloropropóxi)quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)-N-(2,3-difluorofenil)acetamida (300 mg, 0,634 mmol), iodeto de potássio (210 mg, 1,27 mmol), dimetilamina (2 ml) e 2-(etilamino)etanol (226 mg, 2,54 mmol) foram combinados e aquecidos a 50 °C por 72 horas. A reação foi diluída com diclorometano (20 ml) e carregada em uma coluna biotage de sílica 40S. Eluição com diclorometano, seguida por aumentada polaridade para diclorometano: metanol (9:1), em seguida diclorometano: metanol: amônia (9:1:0,8) produziu N-(2,3-difluorofenil)-2-[3-[(7-{3-[etil(2-hidroxietil)amino] propóxi -quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida como um sólido rosa pálido (181 mg, rendimento 54%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 12,35 (s, 1 H), 10,25 (s, 2 H), 8,52 (s, 2 H), 7,71 (m, 1H), 7,16 (m, 4H), 6,78 (s, 1 H), 4,33 (t, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,84 (s, 2 H), 3,43 (m, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,49 (m, 4H), 1,88 (m, 2H), 0,96 (t, 3H):

MS (-ve ESI): 524 $(M-H)^-$,

MS (+ve ESI): 526 $(M+H)^+$.

g) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 6c, porém partindo-se com N-(2,3-difluorofenil)-2-[3-[(7-{3-[etil(2-hidroxietil)amino]propóxi-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (372 mg, 0,71 mmol), produziu fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}óxi)propil](etil)amino]etila de di(terc-butila), (304 mg, rendimento 60%) como um sólido amarelo pálido:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 12,30 (s, 1 H), 10,20 (d, 2H), 8,60-8,70 (m, 2H), 7,70-7,80 (m, 1H), 7,05-7,25 (m, 4H), 6,80 (br s, 1 H), 4,20 (t, 2H), 3,80-3,90 (m, 4H), 2,60-2,70 (m, 4H), 2,40-2,50 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H),

1,40 (s, 18H), 0,95 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 718 $(M+H)^+$,

MS (-ve ESI): 726 $(M-H)^-$.

Exemplo 29 – Preparação do composto 29 da tabela 3 – diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il) amino]quinazolin-7-il}óxi)propil](isopropil) amino]etila

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 1, porém partindo-se com fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}óxi)propil](isopropil) amino]etila de di(terc-butila) de di-terc-butila (372 mg, 0,51 mmol), produziu o composto 29 da tabela 3 (342 mg, rendimento 92%) como um sólido amarelo pálido:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 12,00 (s, 1 H), 10,30 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 8,80 (d, 1H), 7,60-7,70 (m, 1H), 7,40-7,50 (m, 2H), 7,10-7,20 (m, 2H), 6,70 (s, 1 H), 4,40 (t, 2H), 4,20-4,30 (m, 2H), 3,90 (s, 2 H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,40-3,50 (m, 2H), 3,20-3,30 (m, 2H), 1,30-2,40 (m, 2H), 1,35 (d, 6H):

MS (+ve ESI): 620 $(M+H)^+$,

MS (-ve ESI): 628 $(M-H)^-$.

Fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}óxi)propil](isopropil) amino]etila de di(terc-butila), usado como material de partida, foi obtido como segue:

a) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 28f, porém partindo-se com 2-(isopropilamino)etanol (262 mg, 2,54 mmol) produziu N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[isopropil(2-hidroxietil) amino]propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il]acetamida como um sólido branco deficiente (182 mg, rendimento 53%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 12,35 (s, 1 H), 10,20 (s, 1 H), 8,50 (s, 2 H), 7,71 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 6,78 (s, 1 H), 4,29 (br s, 1 H), 4,19 (t, 2H),

3,85 (s, 2 H), 3,38 (dt, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,55 (t, 2H), 2,45 (t, 2H), 1,82 (m, 2H), 0,93 (d, 6H):

MS (-ve ESI): 538 $(M-H)^-$,

MS (+ve ESI): 540 $(M+H)^+$.

b) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 6c, porém partindo-se com N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[isopropil(2-hidroxietil)amino]propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il]acetamida (414 mg, 0,77 mmol) produziu fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}óxi)propil](isopropil) amino]etila de di(terc-butila) (374 mg, rendimento 67%) como um sólido branco:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 12,40 (s, 1 H), 10,20 (d, 2H), 8,50-8,60 (m, 2H), 7,60-7,80 (m, 1H), 7,10-7,30 (m, 4H), 6,80 (br s, 1 H), 4,15-4,25 (m, 2H), 3,80-3,90 (m, 4H), 2,85-3,00 (m, 1H), 2,50-2,65 (m, 4H), 1,80-190 (m, 2H), 1,40 (s, 18H), 1,00 (s, 3H), 0,98 (s, 3H):

MS (+ve ESI): 732 $(M+H)^+$,

MS (-ve ESI): 730 $(M-H)^-$.

Exemplo 30 – Preparação do composto 30 da tabela 3 – diidrogeno fosfato de 3-{[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino] quinazolin -7-il} óxi)propil]amino}-3-metilbutila

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 1, porém partindo-se com fosfato de 3-{[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino] quinazolin-7-il}óxi)propil]amino}-3-metilbutila de di-terc-butila (490 mg, 0,67 mmol), produziu o composto 30 da tabela 3 (480 mg, rendimento 99%) como um sal dicloridreto amarelo pálido:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 12,00 (s, 1 H), 10,35 (s, 1 H), 9,20 (br s, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 8,80 (d, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,40 (s, 1 H), 7,20 – 7,30 (m, 2H), 6,70 (s, 1 H), 4,30 (t, 2H), 3,90-4,00 (m, 2H), 3,85 (s, 2 H), 3,10-3,20 (m, 2H), 2,20-2,30 (m, 2H), 2,00-2,10 (m, 2H), 1,40 (d, 6H):

MS (+ve ESI): 620 $(M+H)^+$.

MS (-ve ESI): 618 $(M-H)^-$.

Fosfato de 3-{[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino] quinazolin-7-il}óxi)propil]amino}-3-metilbutila, usado como material de partida, foi obtido como segue:

a) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 28f, porém partindo-se com 3-amino-3-metilbutan-1-ol (655 mg, 6,36 mmol) produziu N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(3-hidróxi-1,1-dimetilpropil) amino]propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il]acetamida como um sólido branco deficiente (450 mg, rendimento 39%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 12,40 (s, 1 H), 10,20 (br s, 2H), 8,60 – 8,70 (m, 2H), 7,70-7,80 (m, 1H), 7,25-7,35 (m, 4H), 6,80 (br s, 1 H), 4,20 (t, 2H), 3,90 (s, 2 H), 3,60 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 1,90-2,00 (m, 2H), 1,50 (t, 2H), 1,00 (s, 6H):

MS (+ve ESI): 540 $(M+H)^+$

MS (-ve ESI): 538 $(M-H)^-$.

b) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 6c, porém partindo-se com N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(3-hidróxi-1,1-dimetilpropil) amino]propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il]acetamida (212 mg, 0,38 mmol) produziu fosfato de 3-{[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino] quinazolin-7-il}óxi)propil]amino}-3-metilbutila de di-terc-butila (204 mg, rendimento 72%) como um sólido amarelo pálido:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 12,40 (s, 1 H), 10,20 (d, 2H), 8,50-8,60 (m, 2H), 7,65-7,75 (m, 1H), 7,20-7,30 (m, 4H), 6,80 (s, 1 H), 4,30 (t, 2H), 3,90-4,00 (m, 2H), 3,85 (s, 2 H), 2,70-2,80 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 2H), 1,60-1,70 (m, 2H), 1,40 (s, 18H), 1,10 (s, 6H):

MS (+ve ESI): 732 $(M+H)^+$,

MS (-ve ESI): 730 $(M-H)^-$.

Exemplo 31 – Preparação do Composto 31 da tabela 3 – diidrogeno fosfato de 2-{(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il) amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil]pirrolidin-2-il}etila

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 1, porém partindo-se com fosfato de 2-{(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il) amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil]pirrolidin-2-il}etila de di(terc-butila) (204 mg, 0,27 mmol) produziu o composto 31 da tabela 3 (198 mg, rendimento 97%) como um sal de diidrocloreto amarelo pálido:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 12,00 (s, 1 H), 10,80 (s, 1 H), 10,50 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 8,80 (d, 1H), 7,60-7,80 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,40 (s, 1 H), 7,20-7,30 (m, 2H), 6,70 (s, 2 H), 4,35 (t, 2H), 3,90-4,00 (m, 2H), 3,85 (s, 2 H), 3,60-3,70 (m, 1H), 3,30-3,50 (m, 2H), 3,00-3,25 (m, 2H), 2,20-2,40 (m, 4H), 1,90-2,10 (m, 3 H), 1,70-1,80 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 632 $(M+H)^+$,

MS (-ve ESI): 630 $(M-H)^-$.

Fosfato de 2-{(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il) amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil] pirrolidin-2-il}etila de di(terc-butila), usada como material de partida, foi obtida como segue:

a) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 28f, porém partindo-se com (2S)-2-(2-hidroxietil)pirrolidina (731 mg, 6,36 mmol) produziu N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2S)-2-(2-hidroxietil) pirrolidin-1-il]propóxi]-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il]acetamida como um sólido branco (260 mg, rendimento 22%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 12,30 (s, 1 H), 10,20 (s, 2 H), 8,40-8,70 (m, 2H), 7,70-7,80 (m, 1H), 7,10-7,30 (m, 4H), 6,80 (br s, 1 H), 4,30-4,50 (m, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,80-3,90 (m, 2H), 3,30-3,50 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 1H), 2,90-3,00 (m, 1H), 2,30-2,40 (m, 1H), 2,10-2,40 (m, 1H), 1,90-2,00 (m, 1H),

1,75-1,85 (m, 3 H), 1,68 (m, 1H), 1,50-1,60 (m, 2H), 1,30-1,40 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 520 $(M+H)^+$,

MS (-ve ESI): 550 $(M-H)^-$.

b) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 6c, porém partindo-se com N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2S)-2-(2-hidroxietil) pirrolidin-1-il]propóxi]-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il]acetamida (212 mg, 0,38 mmol) produziu fosfato de 2-{(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il) amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil] pirrolidin-2-il}etila de di(terc-butila) (204 mg, rendimento 72%) como um sólido amarelo pálido:

^{1}H-RMN (DMSO d_6, 373K): 12,00 (s, 1 H), 9,90 (s, 2 H), 9,80 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,40 (d, 1H), 7,70-7,80 m14, 7,20-7,30 (m, 4H), 6,70 (br s, 1 H), 4,30 (t, 2H), 3,90-4,00 (m, 2H), 3,80 (s, 2 H), 3,00-3,10 (m, 1H), 2,40-2,50 (m, 1H), 2,20-2,30 (m, 1H), 1,80-2,00 (m, 4H), 1,70-1,80 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,40-1,50 (m, 1H), 1,40 (s, 18H),0,90-1,00 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 742 $(M+H)^+$,

MS (-ve ESI): 740 $(M-H)^-$.

Exemplo 32 – Preparação do Composto 32 da tabela 3 – diidrogeno fosfato de {(2R)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinaxolin-7-il}óxi) propil] pirrolidin-2-il}metila

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 1, porém partindo-se com fosfato de {(2R)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi) propil] pirrolidin-2-il}metila de di-terc-butila (355 mg, 0,49 mmol) produziu o composto 32 da tabela 3 (355 mg, rendimento 100%) como um sal cloridreto amarelo pálido (como o diidrato):

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 12,00 (br s, 1 H), 10,40 (s, 1 H), 8,93 (s, 1 H), 8,82 (d, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,40-7,50 (m, 2H), 7,15-7,25 (m, 2H), 6,75 (s, 1 H), 4,35 (t, 2H), 4,10-4,30 (m, 1H), 3,92 (s, 2 H), 3,81 (m, 1H), 3,55-

3,70 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,10-2,35 (m, 4H), 1,85-2,10 (m, 3 H), 1,75-1,85 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 618 $(M+H)^+$.

Fosfato de {(2R)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil] pirrolidin-2-il}metila de di-terc-butila, usado como material de partida, foi obtido como segue:

a) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 28f, porém partindo-se com D-prolinol (257 mg, 2,54 mmol), produziu N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2R)-2-(2-hidroximetil)pirrolidin-1-il]propóxi]-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il]acetamida como um sólido rosa (206 mg, rendimento 60%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 11,60 (br s, 7H), 10,25 (s, 1 H), 8,52 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,16 (m, 4H), 6,67 (s, 1 H), 4,22 (t, 2H), 3,84 (s, 2 H), 3,50 (d, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,60-1,90 (m, 4H):

MS (-ve ESI): 536 $(M-H)^-$,

MS (+ve ESI): 538 $(M+H)^+$.

b) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 6c, porém partindo-se com N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2R)-2-(2-hidroximetil) pirrolidin-1-il]propóxi]-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il]acetamida (437 mg, 0,81 mmol) produziu fosfato de {(2R)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil] pirrolidin-2-il}metila de di-terc-butila (355 mg, rendimento 60%) como um sólido amarelo pálido:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 12,30 (br s, 1 H), 10,20 (s, 2 H), 8,50 (s, 2 H), 7,68 (m, 1H), 7,10-7,20 (m, 4H), 6,78 (br s, 1 H), 4,15 (t, 2H), 3,80 (m, 3 H), s,65 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,80-1,95 (m, 3 H), 1,68 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,33 (s, 18H);

MS (-ve ESI): 728 $(M-H)^-$,

MS (+ve ESI): 730 $(M+H)^+$.

Exemplo 33 – Preparação do composto 33 da tabela 3 – diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}óxi)propil])(propil) amino]etila

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 1, porém partindo-se com fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}óxi)propil](propil) amino]etila de di(terc-butila) (266 mg, rendimento 98%) como um sal dicloridreto:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 12,02 (br s, 1 H), 10,40 (s, 1 H), 9,95 (s, 1 H), 9,85 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,47 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 6,73 (s, 1 H), 4,23-4,37 (m, 4H), 3,92 (s, 2 H), 3,43 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 0,95 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 618,4 $(M+H)^+$,

MS (-ve ESI): 620,4 $(M-H)^-$.

Fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}óxi)propil](propil) amino]etila de di(terc-butila), usada como material de partida, foi obtido como segue:

a) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 28f, porém partindo-se com 2-(propilamino)etanol (262 mg, 2,54 mmol) produziu N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(propil)amino] propóxi]-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il]acetamida como um sólido rosa (168 mg, rendimento 49%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 12,35 (s, 1 H), 10,22 (s, 2 H), 8,51 (s, 2 H), 7,71 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 6,78 (s, 1 H), 4,30 (t, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,85 (s, 2 H), 3,43 (m, 2H), 2,59 (t, 2H), 2,49 (m, 2H), 2,39 (t, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,39m2, 0,82 (t, 3H):

MS (-ve ESI): 538 $(M-H)^-$,

MS (+ve ESI): 540 $(M+H)^+$.

b) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 6c, porém partindo-se com N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-(2-hidroxietil)(propil) amino]propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il]acetamida (690 mg, 1,28 mmol) produziu fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}óxi)propil](propil) amino] etila de di(terc-butila) (271 mg, rendimento 29%) como um sólido amarelo pálido:

MS (-ve ESI): 730 $(M-H)^-$,

MS (+ve ESI): 732 $(M+H)^+$.

Exemplo 34 – Preparação do composto 34 da tabela 3 – diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}óxi)propil](butil) amino]etila

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 1, porém partindo-se com fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}óxi)propil](butil) amino] etila de di(terc-butila) (400 mg, 0,54 mmol), produziu o composto 34 da tabela 3 (360 mg, rendimento 95%) como um sal cloridreto amarelo pálido:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 12,00 (s, 1 H), 10,34 (s, 1 H), 8,93 (s, 1 H), 8,85 (d, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,44 (s, 1 H), 7,20 (m, 2H), 6,74 (s, 1 H), 4,33 (t, 2H), 4,28 (m, 2H), 3,93 (s, 2 H), 3,44 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 0,93 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 634 $(M+H)^+$.

Fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}óxi)propil](butil) amino] etila de di(terc-butila), usado como material de partida, foi obtido como segue:

a) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 28f, porém partindo-se com 2-(butilamino)etanol (891 mg, 7,61 mmol) produziu

N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-(2-hidroxietil)(butil) amino] propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il]acetamida como um sólido amarelo pálido (625 mg, rendimento 45%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 12,65 (s, 1 H), 12,32 (s, 1 H), 10,17 (m, 2H), 8,52 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,05-7,30 (m, 4H), 6,78 (br s, 1 H), 4,20 (m, 1H), 3,85 (br s, 2H), 3,44 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,26 (m, 2H), 0,84 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 554 $(M+H)^+$.

b) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 6c, porém partindo-se com N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(butil) amino] propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il]acetamida (605 mg, 1,09 mmol), produziu fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}óxi)propil](butil) amino] etila de di(terc-butila) (400 mg, rendimento 50%) como um sólido amarelo pálido:

^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 12,80 (br s, 1 H), 9,47 (br s, 1 H), 9,40 (br s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,13 (d, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,22 (s, 1 H), 7,18 (d, 1H),7,03 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,15 (br s, 1 H), 4,15 (t, 2H), 4,00 (q, 2H), 3,83 (s, 2 H), 2,73 (t, 2H), 2,64 (t, 2H), 2,47 (t, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,48 (s, 18H), 1,44 (m, 2H), 1,29 (m, 2H), 0,89 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 746 $(M+H)^+$.

<u>Exemplo 35 – Preparação do composto 35 da tabela 3 – diidrogeno fosfato de 2-{ciclopentil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil]amino}etila</u>

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 1, porém partindo-se com fosfato de 2-{ciclobutil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi) propil] amino}etila de di-terc-butila, produziu o composto 35 da tabela 3 (388 mg, rendimento 100%) como um sal dicloridreto amarelo pálido:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 12,00 (s, 1 H), 10,33 (s, 1 H), 8,93 (s, 1 H), 8,83 (d, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,41 (s, 1 H), 7,20 m24, 6,74 (s, 1 H), 4,32 (t, 2H), 4,29 (m, 2H), 3,93 (s, 2 H), 3,77 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,57 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 646 $(M+H)^+$.

Fosfato de 2-{ciclopentil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil] amino}etila de di-terc-butila, usado como material de partida, foi obtido como segue:

a) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 28f, porém partindo-se com 2-(ciclopentilamino)etanol (1,00 g, 7,75 mmol) produziu N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[ciclopentil(2-hidroxietil) amino] propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il]acetamida como um sólido amarelo pálido (533 mg, rendimento 37%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 12,66 (s, 1 H), 12,30 (s, 1 H), 10,16 (m, 2H), 8,52 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,06-7,40 (m, 4H), 6,80 (s, 1 H), 4,32 (m, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,85 (br s, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,06 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,32 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 566 $(M+H)^+$.

b) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 6c, porém partindo-se com 2-{3-[(7-{3-[ciclopentil(2-hidroxietil) amino] propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il]-N-(2,3-difluorofenil)acetamida (482 mg, 0,85 mmol), produziu fosfato de 2-{ciclopentil[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil]amino}etila de di-terc-butila (411 mg, rendimento 64%) como um sólido amarelo pálido:

^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 12,70 (br s, 1 H), 9,35 (m, 2H), 8,71 (s, 1

H), 8,05 (m, 2H), 7,20 (s, 1 H), 7,12 (d, 1H),7,01 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,17 (br s, 1 H), 4,11 (t, 2H), 3,98 (q, 2H), 3,83 (s, 2 H), 3,08 (m, 1H), 2,80 (t, 2H), 2,72 (t, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,50 (s, 18H), 1,35 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 758 $(M+H)^+$.

Exemplo 36 – Preparação do Composto 36 da tabela 3 – diidrogeno fosfato de {(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il) amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil] pirrolidin-2-il}metila

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 1, porém partindo-se com fosfato de {(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il) amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil] pirrolidin-2-il}metila de di(terc-butila) (425 mg, 0,58 mmol), produziu o composto 36 da tabela 3 (400 mg, rendimento 99%) como um sólido branco pálido:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 12,00 (s, 1 H), 10,35 (s, 1 H),8,94 (s, 1 H), 8,85 (d, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,43 (s, 1 H),7,20 (m, 2H), 6,74 (s, 1 H), 4,34 (t, 2H), 4,15-4,32 (m, 2H), 3,92 (s, 2 H), 3,78 (m, 1H), 3,52-3,72 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,24-2,42 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,82 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 618 $(M+H)^+$.

Fosfato de {(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il) amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil] pirrolidin-2-il}metila de di(terc-butila), usado como material de partida, foi obtido como segue:

a) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 28f, porém partindo-se com L-prolinol (770 mg, 7,62 mmol) produziu N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il] propóxi} -quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il]acetamida como um sólido amarelo pálido (547 mg, rendimento 40%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 12,66 (s, 1 H), 12,35 (s, 1 H), 10,20 (m,

2H), 8,51 (m, 2H), 8,51 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 6,77 (br s, 1 H), 4,21 (t, 2H), 3,81 (br s, 2H), 3,47 (m, 1H), 2,90-3,42 (m, 6 H), 2,05 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,62 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 538 $(M+H)^+$.

b) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 6c, porém partindo-se com N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il]acetamida (485 mg, 0,90 mmol) produziu fosfato de {(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il) amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil]pirrolidin-2-il}metila de di(terc-butila) (430 mg, rendimento 65%) como um sólido amarelo pálido:

^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 12,70 (br s, 1 H), 9,52 (br s, 1 H), 9,37 (br s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,06 (m, 1H),7,18 (s, 1 H), 7,11 (d, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,22 (br s, 1 H), 4,12 (m, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,84 (s, 2 H), 3,68 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,25 (q, 1H), 1,85 –2,05 (m, 3 H), 1,55-1,85 (m, 3 H), 1,45 (s, 18H):

MS (+ve ESI): $(M+H)^+$.

Exemplo 37 – Preparação do Composto 37 da tabela 3 – diidrogeno fosfato de {(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil]pirrolidin-2-il}metila de di(terc-butila)

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 1, porém partindo-se com fosfato de {(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil] pirrolidin-2-il}metila de di(terc-butila) (654 mg, 0,92 mmol), produziu o composto 37 da tabela 3 (596 mg, rendimento 97%) como um sal dicloridreto branco deficiente:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 11,95 (s, 1 H), 10,73 (s, 1 H), 8,94 (s, 1 H), 8,82 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,38 (m, 3 H), 6,90 (m, 1H), 6,74 (s, 1 H), 4,32 (t, 2H), 4,21 (m, 2H), 3,85 (s, 2 H), 3,78 (m, 1H), 3,64 (m, 2H),

3,29 (m, 1H), 3,19 (q, 1H), 2,31 (m, 3 H), 2,40 (m, 1H), 2,00 (m, 3 H), 1,81 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 599,8 $(M+H)^+$.

Fosfato de {(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil]pirrolidin -2-il} metila de di(terc-butila), usado como material de partida, foi obtido como segue:

a) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 28f, porém partindo-se com L-prolinol (0,89 ml, 8,80 mmol) e 2-(3-{[7-(3-cloropropóxi)quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)-N-(3-fluorofenil) acetamida (1,00 g, 2,20 mmol) produziu N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il-]propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida como um sólido creme (795 mg, rendimento 709%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 12,35 (m, 1H), 10,42 (s, 1 H), 10,19 (m, 1H), 8,50 (s, 2 H), 7,63 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 6,90 (t, 1H), 6,73 (m, 1H), 4,28 (t, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,73 (s, 2 H), 3,40 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,43 (m, 2H), 2,15 (q, 1H), 1,94 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,55 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 520,1 $(M+H)^+$.

b) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 6c, porém partindo-se com N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (730 mg, 1,41 mmol) produziu fosfato de {(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil]pirrolidin-2-il}metila de di(terc-butila) como um sólido amarelo pálido, que foi usado na etapa seguinte sem mais caracterização.

2-(3-{[7-(3-cloropropóxi)quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)-N-(3-fluorofenil) acetamida, usado como material de partida, foi obtido como segue:

c) Trifluoroacetato de pentafluorofenila (23,25 g, 83 mmol) foi adicionado em gotas a uma solução de ácido (3-{[7-(3-cloropropóxi)quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)acético (15,0 g, 41 mmol) e piridina (6,7 ml, 83 mmol) em dimetilformamida (150 ml) com esfriamento, para manter a temperatura da solução a < 23 °C. A solução foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos antes da adição de 3-fluoroanilina (9,22 g, 83 mmol). A reação foi agitada por 2,5 h em temperatura ambiente em seguida mais uma porção de 3-fluoroanilina (2 ml) foi adicionada e a mistura foi aquecida a 90 °C por 3 horas. A mistura de reação foi vertida dentro de ácido clorídrico diluído (0,1 M) e gelo (ca. de 500 ml) e o sólido resultante foi filtrado, lavado com água e então éter dietílico e em seguida secado para fornecer 2-(3-{[7-(3-cloropropóxi)quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)-N-(3-fluorofenil) acetamida (17,7 g, rendimento 94%) como um sólido marrom:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 12,50 (br s, 1 H), 10,42 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,54 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,67 (br s, 1 H), 4,28 (t, 2H), 3,84 (t, 2H), 3,76 (s, 2 H), 2,27 (quinteto, 2H).

MS (+ve ESI): 455 $(M+H)^+$.

<u>Exemplo 38 – Preparação do composto 38 da tabela 3 – diidrogeno fosfato de 2-{ciclopentil[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil]amino}etila</u>

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 1, porém partindo-se com fosfato de 2-{ciclopentil[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil]amino}etila de di-terc-butila (572 mg, 0,77 mmol), produziu o composto 38 da tabela 3 (568 mg, rendimento 100%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 11,95 (s, 1 H), 10,73 (s, 1 H), 8,94 (s, 1 H), 8,82 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,38 (m, 3 H), 6,89 (m, 1H), 6,75

(s, 1 H), 4,30 (m, 4H), 3,85 (s, 2 H), 3,78 (t, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,78 (m, 4H), 1,56 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 628,4 $(M+H)^+$.

Fosfato de 2-{ciclopentil[3-({4-[(5-{2-[(3-difluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil] amino}etila de di-terc-butila, usada como material de partida, foi obtida como segue:

a) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 37a, porém partindo-se com 2-(ciclopentilamino)etanol 91,13 ml, 8,80 mmol) produziu 2-{3-[(7-{3-[ciclopentil(2-(hidroxietil)amino]propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3-fluorofenil)acetamida como um sólido creme (620 mg, rendimento 51%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 12,31 (m, 1H), 10,39 (s, 1 H), 10,16 (m, 1H), 8,50 (s, 2 H), 7,62 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 6,90 (t, 1H), 6,78 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,74 (s, 2 H), 3,40 (m, 2H), 3,05 (t, 1H), 2,66 (t, 2H), 2,54 (obs m, 2H), 1,86 (t, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,54 m24, 1,45 (m, 2H), 1,31 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 548,1 $(M+H)^+$.

b) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 6c, porém partindo-se com 2-{3-[(7-{3-[ciclopentil(2-(hidroxietil)amino] propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3-fluorofenil) acetamida (580 mg, 1,06 mmol) produziu fosfato de 2-{ciclopentil[3-({4-[(5-{2-[(3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi) propil] amino}etila de di-terc-butila (572 mg, rendimento 72%) como um sólido amarelo pálido, que foi usado na etapa seguinte sem mais caracterização.

Exemplo 39 – Preparação do composto 39 da tabela 3 – diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}óxi)propil](etil) amino] etila

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 1, porém partindo-se com fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}óxi)propil](etil)amino] etila de di(terc-butila) (539 mg, 0,77 mmol) produziu o composto 39 da tabela 3 (504 mg, rendimento 99%) como um sal dicloridreto amarelo pálido:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 11,98 (s, 1 H), 10,79 (s, 1 H), 8,93 (s, 1 H), 8,83 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,38 (m, 3 H), 6,89 (t, 1H), 6,74 (s, 1 H), 4,32 (t, 2H), 4,28 (m, 2H), 3,85 (s, 2 H), 3,42 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,27 (q, 2H), 2,29 (m, 2H), 1,38 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 587,8 $(M+H)^+$.

Fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}óxi)propil](etil) amino] etila, usado como material de partida, foi obtido como segue:

a) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 37a, porém partindo-se com N-(etilamino)etanol (1,07 ml, 11,0 mmol) produziu N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[etil(2-hidroxietil)amino] propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida como um sólido amarelo (660 mg, rendimento 59%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 12,31 (m, 1H), 10,39 (s, 1 H), 10,15 (m, 1H), 8,51 (s, 2 H), 7,62 (d, 1H),7,35 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 6,90 (t, 1H), 6,78 m14, 4,29 (m, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,76 (s, 2 H), 3,45 (m, 2H), 3,30 (m, 4H), 2,61 (t, 2H), 1,89 (t, 2H), 0,95 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 508,4 $(M+H)^+$.

b) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 6c, porém partindo-se com N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[etil(2-hidroxietil)amino] propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (620 mg, 1,22 mmol) produziu fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}óxi)propil](etil) amino] etila de di(terc-butila) (539 mg, rendimento 63%) como um sólido amarelo pálido,

que foi usado na etapa seguinte sem mais caracterização.

O Composto 39, sintetizado acima como o sal dicloridreto, pôde também ser preparados como a base livre, de acordo com o seguinte método:

c) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 6d, porém partindo-se com o Composto 39, produziu a base livre do composto 39 como um sólido amarelo pálido:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 10,53 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,54 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,27 (s, 1 H), 7,21 (d, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,55 (s, 1 H), 4,27 (t, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,75 (s, 2 H), 3,24 (m, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,13 (q, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,24 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 588 $(M+H)^+$.

$C_{26}H_{31}FN_7O_6P$ + 3,0 H_2O requer C, 48,7%; H, 5,8%; N, 15,3%; Encontrado C, 48,8%; H, 5,35%; N, 15,15%.

Exemplo 40 – Preparação do composto 40 da tabela 3 – diidrogeno fosfato de 3-{[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino] quinazolin-7-il}óxi)propil]amino}-3-metilbutila

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 1, porém partindo-se com fosfato de 3-{[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino] quinazolin-7-il}óxi)propil]amino}-3-metilbutila de di-terc-butila (247 mg, 0,35 mmol) produziu o composto 40 da tabela 3 (235 mg, rendimento 100%) como um sal dicloridreto amarelo pálido:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 11,98 (s, 1 H), 10,76 (s, 1 H), 8,94 (s, 1 H), 8,83 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,37 (m, 3 H), 6,89 (t, 1H), 6,75 (s, 1 H), 4,35 (t, 2H), 4,00 (q, 2H), 3,85 (s, 2 H), 3,11 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,05 (t, 2H), 1,35 (s, 6H):

MS (+ve ESI): 601,8 $(M+H)^+$.

Fosfato de 3-{[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-

1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}óxi)propil]amino}-3-metilbutila de di-terc-butila, usado como material de partida, foi obtido como segue:

a) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 37a, porém partindo-se com 3-amino-3-metilbutan-1-ol (1,15 ml, 11,0 mmol), produziu N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(3—hidróxi-1,1-dimetilpropil) amino]propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida como um sólido amarelo pálido (310 mg, rendimento 27%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 12,31 (m, 1H), 10,40 (m, 1H), 8,50 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,89 (t, 1H), 6,56 (m, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,71 (s, 2 H), 3,52 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,52 (t, 2H),1,04 (s, 6H):

MS (+ve ESI): 522,5 $(M+H)^+$.

b) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 6c, porém partindo-se com N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(3-hidróxi-1,1-dimetilpropil)amino]propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (310 mg, 0,59 mmol), produziu fosfato de 3-{[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}óxi)propil]amino}-3-metilbutila de di-terc-butila (247 mg, rendimento 58%) como um sólido amarelo pálido, que foi usada na etapa seguinte sem mais caracterização.

<u>Exemplo 41 – Preparação do composto 41 da tabela 3 – diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}óxi)propil](propil) amino]etila</u>

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 1, porém partindo-se com fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}óxi)propil](propil) amino]etila de di(terc-butila) (270 mg, 0,38 mmol) produziu o composto 41 da tabela 3 (248 mg, rendimento 96%) como um sal de dicloridreto:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 11,98 (s, 1 H), 10,77 (s, 1 H), 8,96 (s, 1

H), 8,84 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,32-7,41 (m, 3 H), 6,88 (m, 1H), 6,73 (s, 1 H), 4,32 (t, 2H), 4,27 (t, 2H), 3,87 (s, 2 H), 3,43 (t, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 0,94 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 602 $(M+H)^+$,

MS (-ve ESI): $(M-H)^-$.

Fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}óxi)propil](propil) amino] etila de di(terc-butila), usado como material de partida, foi obtido como segue:

a) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 37a, porém partindo-se com 2-(propilamino)etanol (0,89g, 8,6 mmol) produziu N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(propil)amino] propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida como um sólido amarelo pálido (480 mg, rendimento 32%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 12,30 (br s, 1 H), 10,38 (s, 1 H), 10,15 (br s, 1 H),8,50 (s, 2 H), 7,60 (d, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,15 (br s, 2H), 6,90 (dd, 1H), 6,78 (br s, 1 H), 4,30 (br s, 1 H), 4,18 (t, 2H), 3,75 (s, 2 H), 3,45 (s, 2 H), 2,33-2,75 (m, 6 H), 1,90 (t, 2H), 1,40 (m, 2H), 0,80 (m, 3 H):

MS (+ve ESI): 522 $(M+H)^+$,

MS (-ve ESI): 520 $(M-H)^-$.

b) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 6c, porém partindo-se com N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(propil)amino] propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (470 mg, 0,90 mmol) produziu fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}óxi)propil](propil) amino] etila de di(terc-butila) (271 mg, rendimento 42%) como um sólido amarelo pálido: ^{1}H-RMN (DMSO d_6): 12,08 (br s, 1 H), 10,00 (s, 1 H), 9,89 (br s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,42 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,17 (m, 2H), 6,84 (m, 1H), 6,56 (br s, 1 H), 4,25 (t, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,76 (s, 2 H), 2,79 (t, 2H), 2,71 (t, 2H), 2,50 (t, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,48 (m, 20H), 0,89 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 714 $(M+H)^+$,

MS (-ve ESI): 712 $(M-H)^-$.

Exemplo 42 – Preparação do composto 42 da tabela 3 – diidrogeno fosfato de {(2R)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il) amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil] pirrolidin-2-il}metila

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 1, porém partindo-se com fosfato de {(2R)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil] pirrolidin-2-il}metila de di-terc-butila (280 mg, 0,39 mmol) produziu o composto 42 da tabela 3 (268 mg, rendimento 100%) como um sal cloridreto amarelo pálido:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 11,96 (s, 1 H), 10,75 (s, 1 H), 8,94 (s, 1 H), 8,82 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,28-7,41 (m, 3 H), 6,91 (m, 1H), 6,71 (s, 1 H), 4,31 (t, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,86 (s, 2 H), 3,77 (m, 1H), 3,55-3,69 (m, 2H), 3,29 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,22-2,37 (m, 2H), 2,17 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,79 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 600 $(M+H)^+$,

MS (-ve ESI): 598 $(M-H)^-$.

Fosfato de {(2R)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil] pirrolidin-2-il}metila de di-terc-butila, usado como material de partida, foi obtido como segue:

a) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 37a, porém partindo-se com D-prolinol (0,87 g, 8,6 mmol) produziu N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2R)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-il]propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida como um sólido amarelo pálido (530 mg, rendimento 35%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 12,33 (br s, 1 H), 10,38 (s, 1 H), 10,20 (br s, 1 H), 8,50 (s, 2 H), 7,60 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,15 (s, 2 H), 6,89 (dd, 1H), 6,75 (br s, 1 H), 4,30 (br s, 1 H), 4,16 (t, 2H), 3,73 (s, 2 H), 3,39 (m, 1H),

3,19 (m, 1H), 3,08 m14, 2,98 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,49-1,73 (m, 4H):

MS (+ve ESI): 520 $(M+H)^+$,

MS (-ve ESI): 518 $(M-H)^-$.

b) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 6c, porém partindo-se com N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2R)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-il]propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (530 mg, 1,02 mmol) produziu fosfato de {(2R)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il) amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil]pirrolidin-2-il}metila de di-terc-butila (280 mg, rendimento 39%) como um sólido amarelo pálido:

MS (+ve ESI): 712 $(M+H)^+$,

MS (-ve ESI): 710 $(M-H)^-$.

Exemplo 43 – Preparação do composto 43 da tabela 3 – diidrogeno fosfato de 3-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil](etil)amino]propila

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 1, porém partindo-se com fosfato de 3-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil](etil)amino] propila (45 mg, 0,06 mmol), produziu o composto 43 da tabela 3 (36 mg, rendimento 95%) como um sal dicloridreto amarelo pálido:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 10,35 (br s, 1 H), 8,78-9,10 (m, 2H), 7,55-7,62 (m, 1H), 7,42-7,50 (m, 1H), 7,28-7,40 (m, 2H), 6,80-6,87 (m, 1H), 6,65-6,79 (br m, 1H), 4,35 (t, 2H), 3,95-4,02 (m, 1H), 3,85 (s, 2 H), 3,28 (t, 2H), 3,15-3,25 (m, 4H), 2,25-2,35 (m, 2H), 2,05-2,15 (m, 2H), 1,31 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 602 $(M+H)^+$.

Fosfato de 3-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil](etil)amino] propila, usado como material de partida, foi obtido como segue:

a) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 37a, porém partindo-se de 3-aminopropan-1-ol (247 mg, 3,3 mmol), produziu N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(3-hidroxipropil)amino]propóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida como um sólido amarelo pálido (295 mg, rendimento 54%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 10,42 (br s, 1 H), 8,43-8,54 (m, 2H), 7,58-7,63 (m, 1H),7,29-7,38 (m, 2H), 7,11-7,18 (m, 2H), 6,84-6,91 (m, 1H), 6,56-6,78 (br m, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,72 (s, 2 H), 3,45 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,58 (t, 2H), 1,84-1,95 (m, 2H), 1,51-1,61 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 494 $(M+H)^+$.

b) Tri(acetóxi)boroidreto (750 mg, 1,48 mmol) foi adicionado a uma solução de N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(3-hidroxipropil)amino]propóxi}quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il} acetamida (290 mg, 0,59 mmol) e acetaldeído (39 mg, 0,88 mmol) em dimetilformamida (3 ml) em temperatura ambiente e a reação agitada por 2 h. A mistura de reação foi filtrada, diluída com diclorometano (120 ml) e purificada por cromatografia por vaporização instantânea em gel de sílica, eluindo com 3 –12% metanol: diclorometano. A evaporação das frações em vácuo produziu 2-{3-[(7-{3-[etil(3-hidroxipropil)amino]propóxi} quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3-fluorofenil)acetamida (105 mg, rendimento 34%) como um sólido branco:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 10,41 (br s, 1 H), 10,13-10,30 (br s, 1 H), 8,43-8,55 (m, 2H), 7,57-7,65 (m, 1H), 7,28-7,39 (m, 2H),7,09-7,21 (m, 2H), 6,83-6,92 (m, 1H), 6,65-6,81 (m, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,73 (s, 2 H), 3,41 (t, 2H), 2,41-2,58 (m, 6 H sob DMSO), 1,82-1,93 (m, 2H), 1,48-1,58 (m, 2H), 0,94 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 522 $(M+H)^+$.

c) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 6c, porém partindo-se de 2-{3-[(7-{3-[etil(3-hidroxipropil)amino]propóxi} quinazolin-4-

il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3-fluorofenil)acetamida (90 mg, 0,17 mmol), produziu fosfato de 3-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil](etil)amino]propila de di-terc-butila (45 mg, rendimento 37%) como um sólido amarelo pálido:

MS (+ve ESI): 714 $(M+H)^+$,

MS (-ve ESI): 712 $(M-H)^-$.

Exemplo 44 – Preparação do composto 44 da Tabela 3 – diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino] quinazolin-7-il}óxi)propil](2-metoxietil)amino]etila

Fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}óxi)propil](2-metoxietil)amino]etila de di(terc-butila) (200 mg, 0,3 mmol) foi solubilizado em dioxano (7 ml) e tratado com uma mistura de dioxano/ácido clorídrico (4,0 N, 0,5 ml) a 20 °C durante a noite. Um sólido amarelo claro foi recuperado por filtragem e secado em vácuo (55 °C, 12 h) para produzir diidrogeno fosfato 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}óxi)propil](2-metoxietil)amino]etila (200 mg, rendimento 85%) como um sólido amarelo pálido:

^{1}H-RMN (DMSO d_6, CD_3COOD): 8,95 (s, 1 H), 8,82 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,37 (m, 3 H), 6,88 (m, 1H), 6,78 (s, 1 H), 4,33 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 3,86 (s, 2 H), 3,76 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,45 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 2,30 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 618 $(M+H)^+$.

Fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}óxi)propil](2-metoxietil) amino]etila, usado como material de partida, foi obtido como segue:

a) 2-((2-metoxietil)amino)etanol (750 mg, 6,29 mmol) foi adicionado a uma solução de 2-(3-{[7-(3-cloropropóxi)quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)-N-(3-fluorofenil) acetamida (960 mg, 2,11 mmol)

e iodeto de potássio (700 mg, 4,22 mmol) em 1-metil-2-pirrolidinona (8 ml). A mistura foi agitada a 80 °C por 1,5 h, esfriada, adicionada em uma coluna de gel de sílica e purificada por cromatografia eluindo sucessivamente com diclorometano, diclorometano: metanol 96: 4 a 92: 8, para fornecer N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(3-hidroxietil)(2-metoxietil)amino]propóxi} quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (600 mg, rendimento 53%) como um sólido branco pálido.

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 9,0 (s, 1 H), 8,83 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,28 (s, 1 H), 6,88 (m, 1H), 6,80 (s, 1 H), 4,32 (m, 2H), 3,86 (s, 2 H), 3,80 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,48 (m, 4H), 3,37m2, 3,34 (s, 3H), 2,28 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 538 $(M+H)^+$.

b) Di-terc-butil-dietilfosforamidita (0,56 ml, 2 mmol) foi lentamente adicionada a uma mistura de N-(3-fluorofenil)-2-{3-[(7-{3-[(2-hidroxietil)(2-metoxietil)amino]propóxi}quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (540 mg, 1 mmol) e tetrazol (200 mg, 3 mmol) em dimetilformamida (5 ml) a 20 °C por 2 horas. A mistura foi então esfriada a 0°C e peróxido de hidrogênio (9,0 N, 0,33 ml, 2,93 mmol) foi lentamente adicionado e a agitação em temperatura ambiente foi continuada por 12 horas. Metabissulfito de sódio (1,14 g, 6 mmol) em solução em água (12 ml) foi então adicionado à mistura de reação a 0 °C, que foi lentamente permitida aquecer à temperatura ambiente. Os solventes foram então evaporados e o resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica, eluindo com diclorometano: amônia metanólica (3,0 N) 96: 4 a 94: 6, para produzir fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino] quinazolin-7-il}óxi)propil](2-metoxietil) amino]etila de di-terc-butila (220 mg, rendimento 30%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6, TFA): 8,98 (s, 1 H),8,81 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,27 (s, 1 H), 6,90 (t, 1H), 6,77 (s, 1 H), 4,30

(m, 2H), 4,26 (m, 2H), 3,84 (s, 2 H), 3,72 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,26 (m, 2H), 1,44 (s, 18H):

MS (+ve ESI): 730 $(M+H)^+$.

Exemplo 45 – Preparação do composto 45 da tabela 4 – diidrogeno fosfato de 2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}óxi)butil](propil)amino]etila

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 1, porém partindo-se de fosfato de 2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}óxi)butil](propil)amino] etila de di-terc-butila (550 mg, 0,74 mmol), produziu o composto 45 da tabela 4 (504 mg, rendimento 96%) como o sal dicloridreto:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 11,95 (s, 1 H), 10,34 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 8,83 (d, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 6,72 (s, 1 H), 4,23 (m, 4H), 3,91 (s, 2 H), 3,40 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 1,88 (m, 4H), 1,71 (m, 2H), 0,90 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 634 $(M+H)^+$

MS (-ve ESI): 632 $(M-H)^-$.

Fosfato de 2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}óxi)butil](propil)amino] etila de di-terc-butila, usado como material de partida, foi obtido como segue:

a) 1,4-diidroxibutano (33,0 ml, 366 mmol) foi adicionado durante 10 minutos a uma suspensão agitada de hidreto de sódio (14,6 g de uma dispersão a 60% em óleo, 366 mmol) em dimetilacetamida (200 ml) a 0°C e a reação agitada por 15 minutos antes de ser aquecida a 60 °C. Uma solução de 6-fluoroquinazolin-4-(3H)-ona (10,0 g, 61,0 mmol) em dimetilacetamida (60 ml) foi adicionada durante 5 minutos e a reação agitada a 110 °C por mais 5 horas. A reação foi esfriada, vertida em gelo (500 g) e tratada com salmoura (500 ml) e ácido clorídrico 5,) N (até pH < 6). O sólido resultante foi coletado por filtragem de sucção, lavado com água e éter

dietílico e então absorvido em dimetilacetamida (100 ml). A reação foi filtrada e o filtrado evaporado em vácuo para produzir 7-(4-hidróxi-butóxi)quinazolin-4(3H)-ona (5,88 g, rendimento 41%) como um sólido branco, após secar em vácuo:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 8,16 (s, 1 H), 8,10 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 4,22 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,70 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 235 $(M+H)^+$,

MS (-ve ESI): 233 $(M-H)^-$.

b) Dimetilformamida (0,5 ml) foi adicionado a uma suspensão agitada de 7-(4-hidróxi-butóxi)quinazolin-4(3H)-ona (4,86 g, 20,0 mmol) em cloreto de tionila (50 ml) e a reação aquecida ao refluxo por 1 hora. A reação foi esfriada, o cloreto de tionila em excesso foi evaporado em vácuo e o resíduo foi azeotropado com tolueno (2 x 50 ml) antes de ser absorvido em dimetilacetamida (50 ml). Ácido 5-amino-1H-pirazol-3-acético (2,82 g, 20 mmol) e ácido clorídrico 4,0 N em dioxano (5,0 ml, 20 mmol) foram adicionados e a reação foi agitada a 90 °C por 40 minutos. A reação foi esfriada à temperatura ambiente, vertida dentro de água gelada (500 ml) e acidificada a pH > 12 com 40% de solução de hidróxido de sódio aquosa. A reação foi filtrada, o filtrado foi acidificado a pH <4,8 e o sólido que se precipitou foi coletado por filtragem de sucção, para produzir ácido (3-{[7-(4-clorobutóxi)quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)acético (7,07 g, rendimento 91%) como um sólido laranja pálido:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 12,45 (br s, 2H), 8,57 (s, 1 H), 8,50 (d, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,60 (s, 1 H), 4,18 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,65 (s, 2 H), 1,90 (m, 4H):

MS (+ve ESI): 376 $(M+H)^+$,

MS (-ve ESI): 374 $(M-H)^-$.

c) Oxicloreto de fósforo (1,8 ml, 19,5 mmol) foi adicionado a uma suspensão agitada de 2,3-difluoroanilina (2,88 g, 22,3 mmol), ácido (-

3{[7-(4-clorobutóxi)quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)acético (6,97 g, 18,6 mmol) e piridina (100 ml) a 0 °C. A reação foi agitada por 2,5 h a 0 °C, oxicloreto de fósforo adicional (0,3 ml) foi adicionado e a reação permitida aquecer à temperatura ambiente durante 18 horas. Acetato de etila (200 ml) e éter dietílico (100 ml) foram adicionados, a reação foi agitada e o sólido pegajoso coletado por filtragem antes de ser suspenso em água (300 ml). Amônia aquosa diluída foi adicionada até o pH ser >7 e o sólido resultante foi coletado por filtragem de sucção. A lavagem do sólido resultante com água e em seguida acetonitrila, seguido por secagem prolongada em vácuo, produziram 2-(3-{[7-(4-clorobutóxi)quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)-NB-(2,3-difluorofenil)acetamida (7,6 g, rendimento 84%) como um sólido marrom pálido:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 10,20 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,58 (d, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,15 (m, 3 H), 6,68 (s, 1 H), 4,14 (m, 2H), 3,81 (s, 2 H), 3,70 (m, 2H), 1,88 (m, 4H):

MS (+ve ESI): 487 $(M+H)^+$

MS (-ve ESI): 485 $(M-H)^-$.

d) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 28F, porém partindo-se de 2-(propilamino)etanol (765 mg, 7,40 mmol) e 2-(3-{[7-(4-clorobutóxi)quinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)-N-(2,3-difluorofenil)acetamida (1,20 g, 2,47 mmol) produziu N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{4-[propil(2-hidroxietil)amino]butóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida como um sólido marrom (625 mg, rendimento 46%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 10,3 (br s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,45 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,15 (m, 3 H), 7,1 (s, 1 H), 6,58 (br s, 1 H), 4,1 (m, 2H), 3,80 (s, 2 H), 3,42 (m, 2H), 2,45 (m, 4H), 2,33 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 0,81 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 554 $(M+H)^+$

MS (-ve ESI): 552 $(M-H)^-$.

e) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 6c, porém partindo-se de N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{4-[(2-hidroxietil)(propil) amino]butóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (540 mg, 0,98 mmol), produziu fosfato de 2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}óxi)butil](propil)amino] etila de di-terc-butila (566 mg, rendimento 78%) como um sólido amarelo pálido:

^{1}H-RMN (DMSO d_6):: 12,3 (s, 1 H), 10,18 (m, 2H), 8,51 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,15 (m, 4H), 6,77 (s, 1 H), 4,15 (m, 2H), 3,85 (m, 4H), 2,65 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,56 (m, 1H), 1,4 (m, 2H), 1,39 (s, 18H), 0,85 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 746 $(M+H)^+$

MS (-ve ESI): 744 $(M-H)^-$.

Exemplo 46 – Preparação do Composto 46 da tabela 4 – diidrogeno fosfato de 2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}óxi)butil](etil)amino]etila

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 1, porém partindo com fosfato de 2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}óxi)butil](etil)amino] etila de di-terc-butila (386 mg, 0,53 mmol), produziu o composto 46 da tabela 4 (340 mg, rendimento 93%) como um sal dicloridreto branco:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 11,97 (s, 1 H), 10,35 (s, 1 H), 8,92 (s, 1 H), 8,85 (d, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 6,75 (s, 1 H), 4,23 (m, 4H), 3,90 (s, 2 H), 3,39 (m, 2H), 3,20 (m, 4H), 1,87 (m, 4H), 1,25 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 619 $(M+H)^+$

MS (-ve ESI): 617 $(M-H)^-$.

Fosfato de 2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}óxi)butil](etil)amino] etila de di-terc-butila, usado como material de partida, foi obtido como segue:

a) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 45d, porém partindo-se de 2-(etilamino)etanol (468 mg, 5,25 mmol) produziu N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{4-[etil(2-hidroxietil)amino]butóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida como um sólido não totalmente branco (443 mg, rendimento 47%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 10,25 (br s, 1 H), 8,45 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,12 (m, 4H), 6,58 (br s, 1 H), 4,25 (br s, 1 H), 4,13 (m, 2H), 3,80 (s, 2 H), 3,42 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 0,95 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 540 $(M+H)^+$

MS (-ve ESI): 538 $(M-H)^-$.

b) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 6c, porém partindo de N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{4-[etil(2-hidroxietil)amino] butóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (385 mg, 0,71 mmol), produziu fosfato de 2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}óxi)butil](etil)amino] etila de di-terc-butila (393 mg, rendimento 75%) como um sólido amarelo pálido:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 12,30 (s, 1 H), 10,18 (br s, 1 H), 8,50 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,15 (m, 4H), 6,78 (s, 1 H), 4,3 (m, 2H), 3,85 (m, 4H), 2,68 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,40 (s, 18H), 0,97 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 732 $(M+H)^+$

MS (-ve ESI): 730 $(M-H)^-$.

<u>Exemplo 47 – Preparação do Composto 47 da tabela 4 – diidrogeno fosfato de {(2R)-1-[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil]pirrolidin-2-il}metila</u>

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 1, porém partindo-se de fosfato de {(2R)-1-[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)propil]pirrolidin-2-il}metila de di(terc-butila) (464 mg, 0,62 mmol), produziu o composto 47 da tabela 4 (400 mg, rendimento 91%) como um sal dicloridreto não totalmente

branco:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 11,95 (s, 1 H), 10,35 (s, 1 H), 8,92 (s, 1 H), 8,83 (d, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 6,71 (s, 1 H), 4,2 (m, 4H), 3,91 (s, 2 H), 3,72 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,7 – 1,2 (m, 7H):

MS (+ve ESI): 631 $(M+H)^+$

MS (-ve ESI): 630 $(M-H)^-$.

Fosfato de {(2R)-1-[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)butil] pirrolidin-2-il}metila de di(terc-butila), usado como material de partida, foi obtido como segue:

a) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 45d, porém partindo-se de D-prolinol (530 mg, 5,25 mmol), produziu N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{4-[(2R)-2-(hidroximetil)pirro9lidin-1-il]butóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida como um sólido branco deficiente (516 mg, rendimento 54%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 10,25 (br s, 1 H), 8,45 (m, 2H), 7,7 (m, 1H),7,15 (m, 4H), 6,6 (br s, 1 H), 4,30 (br s, 1 H), 4,21 (m, 2H), 3,80 (s, 2 H), 3,40 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,77 (m, 3 H), 1,6 (m, 5H):

MS (+ve ESI): 552 $(M+H)^+$

MS (-ve ESI): 550 $(M-H)^-$.

b) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 6c, porém partindo-se de N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{4-[(2R)-2-(hidroximetil) pirrolidin-1-il]butóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (450 mg, 0,82 mmol), produziu fosfato de {(2R)-1-[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)butil] pirrolidin-2-il}metila de di(terc-butila) (470 mg, rendimento 77%) como um sólido amarelo pálido:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 12,3 (s, 1 H), 10,18 (s, 1 H), 8,50 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,18 (m, 4H), 6,77 (s, 1 H), 4,15 (m, 2H), 3,80 (m, 3 H), 3,62 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,80 (m, 3 H), 3,62 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,80 (m, 3 H), 1,62 (m, 5H), 1,38 (s, 18H):

MS (+ve ESI): 744 $(M+H)^+$

MS (-ve ESI): 742 $(M-H)^-$.

Exemplo 48 – Preparação do Composto 48 da tabela 4 – Diidrogeno fosfato de 2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}óxi)butil](metil)amino]etila

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 1, porém partindo-se de fosfato de 2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}óxi)butil](metil)amino] etila de di-terc-butila (250 mg, 0,35 mmol), produziu o composto 48 da tabela 4 (263 mg, rendimento 100%) como um sal dicloridreto não totalmente branco:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 11,95 (s, 1 H), 10,35 (s, 1 H), 8,92 (s, 1 H), 8,83 (d, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 6,75 (s, 1 H), 4,22 (m, 4H), 3,81 (s, 2 H), 3,39 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,85 (m, 4H):

MS (+ve ESI): 605 $(M+H)^+$

MS (-ve ESI): 603 $(M-H)^-$.

Fosfato de 2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}óxi)butil](metil)amino] etila de di-terc-butila, usado como material de partida, foi obtido como segue:

a) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 45d, porém partindo-se de 2-(metilamino)etanol (394 mg, 5,25 mmol) produziu N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{4-[(2-hidroxietil)(metil)amino] butóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida como um sólido não totalmente branco (536 mg, rendimento 58%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 10,25 (br s, 1 H), 8,45 (m, 2H), 7,71 (m,

1H), 7,15 (m, 4H), 6,58 (br s, 1 H), 4,12 (m, 2H), 3,80 (s, 2 H), 3,45 (m, 2H), 2,39 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 1,79 (m, 2H), 1,58 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 526 $(M+H)^+$

MS (-ve ESI): 524 $(M-H)^-$.

b) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 6c, porém partindo-se de N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{4-[(2-hidroxietil)(metil)amino]butóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (460 mg, 0,88 mmol), produziu fosfato de 2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}óxi)butil](metil)amino] etila de di-terc-butila (368 mg, rendimento 59%) como um sólido amarelo pálido:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 12,30 (s, 1 H), 10,17 (m, 2H), 8,50 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,18 (m, 4H), 6,77 (s, 1 H), 4,15 (m, 2H), 3,9 (m, 2H), 3,85 (s, 2 H), 2,60 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,8 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,40 (s, 18H):

MS (+ve ESI): 718 $(M+H)^+$

MS (-ve ESI): 716 $(M-H)^-$.

Exemplo 49 – Preparação do Composto 49 da tabela 4 – Diidrogeno fosfato de {(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)butil]pirrolidin-2-il}metila

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 1, porém partindo-se de fosfato de {(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)butil]pirrolidin-2-il}metila de di(terc-butila) (386 mg, 0,53 mmol), produziu o composto 49 da tabela 4 (340 mg, rendimento 93%) como um sal dicloridreto não totalmente branco:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 11,7 (br s, 1 H), 10,30 (s, 1 H), 8,87 (s, 1 H), 8,75 (d, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 6,71 (s, 1 H), 4,20 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 390 (s, 2 H), 3,7 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,42 (m,

1H), 3,1 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,75 – 2,1 (m, 7H):

MS (+ve ESI): 630 $(M+H)^+$

MS (-ve ESI): 632 $(M-H)^-$.

Fosfato de {(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)butil] pirrolidin-2-il}metila de di(terc-butila), usado como material de partida, foi obtido como segue:

a) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 45d, porém partindo de L-prolinol (530 mg, 5,25 mmol) produziu N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{4-[(2-hidroximetil)pirrolidin-1-il]butóxi} -quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida como um sólido não totalmente branco (550 mg, rendimento 57%):

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 12,38 (br s, 1 H), 10,20 (br s, 1 H), 8,47 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,15 (m, 4H), 6,62 (br s, 1 H), 4,28 (br s, 1 H), 4,15 (m, 2H), 3,81 (s, 2 H), 3,40 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,78 (m, 3 H), 1,58 (m, 5H):

MS (+ve ESI): 552 $(M+H)^+$

MS (-ve ESI): 550 $(M-H)^-$.

b) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 6c, porém partindo-se de N-(2,3-difluorofenil)-2-{3-[(7-{4-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]butóxi}-quinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}acetamida (340 mg, 0,62 mmol), produziu fosfato de {(2S)-1-[4-({4-[(5-{2-[(2,3-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}óxi)butil]pirrolidin-2-il}metila de di(terc-butila) (328 mg, rendimento 71%) como um sólido amarelo pálido:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 12,30 (br s, 1 H), 10,15 (s, 2 H), 8,48 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,15 (m, 4H), 6,75 (br s, 1 H), 4,12 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,61 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,81 (m, 3 H), 1,60 (m, 5H), 1,38 (s, 18H):

MS (+ve ESI): 744 $(M+H)^+$

MS (-ve ESI): 742 $(M-H)^-$.

Exemplo 50 – Preparação do Composto 50 da tabela 5 – diidrogeno fosfato de 2-{etil[3-({6-fluoro-4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}óxi)propil]amino}etila

Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 1, porém partindo-se de fosfato de 2-{etil[3-({6-fluoro-4-[(5-{2-[(3-fluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}óxi)propil] amino}etila de di-terc-butila (275 mg, 0,38 mmol) produziu o composto 50 da tabela 5 (260 mg, rendimento 100%) como um sal dicloridreto não totalmente branco:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 12,0 (br s, 1 H), 10,87 (s, 1 H), 8,96 (s, 1 H), 8,87 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 6,89 (m, 2H), 6,77 (s, 1 H), 4,42 (t, 2H), 4,26 (m, 2H), 3,86 (s, 2 H), 3,44 (t, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 1,31 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 606 $(M+H)^+$

Fosfato de 2-{etil[3-({6-fluoro-4-[(5-{2-[(3-fluorofenil) amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-7-il}óxi)propil] amino}etila de di-terc-butila, usado como material de partida, foi obtido como segue:

a) Álcool benzílico (4,27 g, 39,5 mmol) foi adicionado em gotas a uma suspensão agitada de hidreto de sódio (1,6 g de uma dispersão a 60% em óleo mineral, 40,0 mmol) em dimetilformamida (50 ml) a 0 °C. A reação foi agitada a 0 °C por 1 h antes da adição de 6,7-difluoroquinazolin-4(1H)-ona (3,60 g, 19,8 mmol), depois do que a reação foi aquecida a 60 °C por 2 horas. A reação foi esfriada à temperatura ambiente, vertida dentro de água (200 ml) e o sólido resultante coletado por filtragem de sucção. A secagem do sólido em vácuo produziu 7-(benziloxi)-6-fluoroquinazolin-4(1H)-ona (4,45 g, rendimento 83%) como um sólido marrom pálido:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 12,24 (br s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,80 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,44 (m, 3 H), 7,38 (t, 1H), 5,35 (s, 2 H).

b) 7-(benziloxi)-6-fluoroquinazolin-4-(1H)-ona (2,00 g, 7,41 mmol) foi absorvido em oxicloreto de fósforo (20 ml) e a reação aquecida ao refluxo por 90 minutos. A reação foi esfriada, azeotropada com tolueno (2 x 50 ml) e absorvida em diclorometano (5 ml). A fase orgânica foi lavada com solução de carbonato hidrogenado de sódio aquosa, saturada e em seguida secada sobre sulfato de magnésio. A evaporação do solvente em vácuo, seguida por secagem do sólido em vácuo, produziu 7-(benziloxi)-4-cloro-6-fluoroquinazolina (1,50 g, rendimento 71%) como um sólido amarelo pálido:

^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 8,93 (s, 1 H), 7,89 (d, 1H), 7,51 (m, 3 H),7,35-7,45 (m, 3 H), 5,32 (s, 2 H).

c) Uma mistura de 7-(benziloxi)-4-cloro-6-fluoroquinazolina (1,20 g, 4,16 mmol) e 2-(3-amino-1H-pirazol-5-il)-N-(3-fluorofenil)acetamida (0,97 g, 4,15 mmol) foi aquecida ao refluxo em 2-propanol (20 ml) por 2 horas. A reação foi esfriada à temperatura ambiente, diluída com éter dietílico e o sólido resultante coletado por filtragem de sucção. Secagem prolongada em vácuo produziu 2-(3-{[7-(benziloxi)-6-fluoroquinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)-N-(3-fluorofenil)acetamida (2,00 g, rendimento 92%) como um sólido amarelo pálido:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 11,72 (br s, 1 H), 10,71 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 8,82 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,32-7,50 (m, 5H),6,89 (m, 1H), 6,76 (s, 1 H), 5,42 (s, 2 H), 3,84 (s, 2 H):

MS (+ve ESI): 487 $(M+H)^+$.

d) Uma solução de 2-(3-{[7-(benziloxi)-6-fluoroquinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)-N-(3-fluorofenil) acetamida (sal cloridreto) (1,95 g, 3,74 mmol) em ácido trifluoroacético (20 ml) foi aquecido ao refluxo por 7 horas. A reação foi esfriada à temperatura ambiente e o ácido trifluoroacético removido em vácuo. Trituração do resíduo com éter dietílico (2 x 25 ml)

produziu 2-{3-[(6-fluoro-7-hidroxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3-fluorofenil)acetamida (2,00 g, rendimento 100%) como um sólido amarelo pálido:

MS (+ve ESI): 397 $(M+H)^+$.

e) Carbonato de césio (2,67 g, 8,2 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de 2-{3-[(6-fluoro-7-hidroxiquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3-fluorofenil)acetamida (2,09 g, 4,10 mmol) e 3-bromo-1-cloropropano (0,44 ml, 4,5 mmol) em dimetilformamida (20 ml) e a reação aquecida a 70 °C por 1 hora. A reação foi esfriada à temperatura ambiente, vertida dentro de água (150 ml) e o sólido resultante foi coletado por filtragem de sucção. Purificação por cromatografia por vaporização instantânea em gel de sílica, eluindo com 3-8% metanol: diclorometano forneceu 2-{3-{[7-(3-cloropropóxi)-6-fluoroquinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il}-N-(3-fluorofenil) acetamida (1,10 g, rendimento 57%) como um sólido amarelo pálido, seguindo-se evaporação de solvente em vácuo:

MS (+ve ESI): 473 $(M+H)^+$.

f) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 45d, porém partindo-se de 2-(etilamino)etanol (282 mg, 3,17 mmol) e 2-(3-{[7-(3-cloropropóxi)-6-fluoroquinazolin-4-il]amino}-1H-pirazol-5-il)-N-(3-fluorofenil)acetamida (500 mg, 1,06 mmol) produziu 2-{3-[(7-{3-[etil(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-fluoroquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3-fluorofenil)acetamida (408 mg, rendimento 73%) como um sólido não totalmente branco:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 12,40 (s, 1 H), 10,40 (s, 1 H), 10,15 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H),8,50 (br s, 1 H), 7,62 (d, 1H), 7,35 (m, 3 H), 6,89 (m, 1H), 6,78 (br s, 1 H), 4,28 (m, 3 H), 3,75 (br s, 2H), 3,45 (m, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,50 (m, 4H sob DMSO), 1,91 (m, 2H), 0,98 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 526 $(M+H)^+$.

g) Uma reação análoga àquela descrita no exemplo 6c, porém

partindo-se de 2-{3-[(7-{3-[etil(2-hidroxietil)amino]propóxi}-6-fluoroquinazolin-4-il)amino]-1H-pirazol-5-il}-N-(3-fluorofenil) acetamida (266 mg, 0,51 mmol), produziu fosfato de 2-{etil[3-({6-fluoro-4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino] quinazolin-7-il}óxi)propil] amino}etila de di-terc-butila (288 mg, rendimento 79%) como um sólido amarelo pálido:

^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 12,70 (br s, 1 H), 9,90 (br s, 1 H), 9,40 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 7,98 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,15-7,30 (m, 3 H), 6,76 (m, 1H), 6,24 (br s, 1 H), 4,14 (t, 2H), 4,03 (q, 2H), 3,83 (s, 2 H), 2,79 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,61 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,48 (s, 18H), 1,05 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 718 $(M+H)^+$.

2-(3-amino-1H-pirazol-5-il)-N-(3-fluorofenil)acetamida, usado na etapa 50c, foi preparada como segue:

h) Trifluoroacetato de pentafluorofenila (11,9 g, 42,5 mmol) foi adicionado em gotas a uma solução de (3-amino-1H-pirazol-5-il)acético (3,00 g, 21,3 mmol) e piridina (3,80 ml, 46,7 mmol) em dimetilformamida (25 ml) a 0 °C. A reação foi permitida aquecer à temperatura ambiente durante 90 minutos antes da adição de 3-fluoroanilina (4,10 ml, 42,5 mmol). A reação foi agitada por 2,5 h em temperatura ambiente e então vertida dentro de ácido clorídrico 0,2 N e extraída com diclorometano 93 x 50 ml). A adição de éter dietílico em excesso causou precipitação de 2,2,2-trifluoro-N-(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)acetamida (2,08 g, rendimento 30%), que foi isolado como um sólido laranja pálido:

MS (+ve ESI): 331 $(M+H)^+$.

i) Uma solução de 2,2,2-trifluoro-N-(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)acetamida (3,10 g, 9,4 mmol) em metanol (25 ml) e ácido clorídrico aquoso 2,0N (20 ml, 40 mmol) foi aquecida a 50 °C por 2,5 h. A reação foi esfriada à temperatura ambiente, basificada com carbonato hidrogenado de sódio e em seguida concentrada em

vácuo, até um sólido começar a precipitar-se. A coleta do sólido resultante por filtragem de sucção, seguida por prolongada secagem em vácuo, produziu 2-(3-amino-1H-pirazol-5-il)-N-(3-fluorofenil)acetamida (1,05 g, rendimento 48%) como um sólido marrom pálido:

^{1}H-RMN (DMSO d_6): 11,25 (br s, 1 H), 10,30 (br s, 1 H), 7,60 (d, 1H), 7,32 (m, 2H), 6,86 (m, 1H), 5,31 (s, 1 H), 4,62 (br s, 2H), 3,48 (s, 2 H).

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de ser Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi(propil](etil)amino] etila ou N- (3-fluorofenil) -2- {3- [(7- {3- [etil (2-hidroxietil) amino] propóxi} –quinazolin -4- il) amino] -1H-pirazol -5-il} acetamida.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser Diidrogeno fosfato de 2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)amino]-quinazolin-7-il}oxi(propil](etil)amino] etila.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser N- (3-fluorofenil) -2- {3- [(7- {3- [etil (2-hidroxietil) amino] propóxi} –quinazolin -4- il) amino] -1H- pirazol -5-il} acetamida.

4. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em associação com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável;

5. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para o tratamento de uma doença em que a inibição de uma ou mais de Aurora quinases é benéfica.

6. Uso de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato da Aurora quinase ser Aurora-A quinase ou Aurora-B quinase.

7. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para o tratamento de câncer colorretal, de mama, pulmões, próstata, pancreático ou de bexiga e renal ou leucemias ou linfomas.