



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

**(21) PI 1008325-1 A2**



**(22) Data do Depósito: 04/02/2010**

**(43) Data da Publicação Nacional: 25/08/2020**

**(54) Título:** CARBOXAMIDAS AZAETEROCÍCLICAS DE AMINO

**(51) Int. Cl.:** C07D 239/94; C07D 401/04; C07D 401/12; C07D 403/12; C07D 405/12; (...).

**(30) Prioridade Unionista:** 11/02/2009 US 61/207,354.

**(71) Depositante(es):** MERCK PATENT GMBH.

**(72) Inventor(es):** AMANDA E. SUTTON; THOMAS E. RICHARDSON; BAYARD R. HUCK; SRINIVASA R. KARRA; XIAOLING CHEN; YUFANG XIAO; ANDREAS GOUTOPOULOS; RUOXI LAN; DAVID PERREY; HAROLD GEORGE VANDEVEER; LESLEY LIU-BUJALSKI; FRANK STIEBER; BRIAN L. HODOUS; HUI QIU; REINALDO C. JONES; BRIAN HEASLEY.

**(86) Pedido PCT:** PCT US2010000313 de 04/02/2010

**(87) Publicação PCT:** WO 2010/093419 de 19/08/2010

**(85) Data da Fase Nacional:** 10/08/2011

**(57) Resumo:** CARBOXAMIDAS AZAETEROCÍCLICAS DE AMINO. A invenção refere-se a novos compostos de carboxamida azaeterocíclica de amino substituído de acordo com a fórmula (I), sua preparação e uso para tratamento de doenças hiperproliferativas, tal como o câncer.

**Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "CARBOXAMIDAS AZAETEROCÍCLICAS DE AMINO".**

**Campo da Invenção**

A presente invenção refere-se a uma série de compostos de carboxamida azaeterocíclica de amino substituído que são úteis no tratamento de doenças hiperproliferativas, tal como o câncer, em mamíferos. É também abrangido pela presente invenção o uso de tais compostos no tratamento de doenças hiperproliferativas em mamíferos, especialmente humanos, e composições farmacêuticas contendo tais compostos.

**10 Sumário da técnica relacionada**

As proteína quinases constituem uma grande família de enzimas estruturalmente relacionadas que são responsáveis pelo controle de uma ampla variedade de processos de transdução de sinal dentro da célula (Hardie, G. e Hanks, S. (1995) *The Protein Kinase Facts Book*. I e II, Academic

Press, San Diego, CA). As quinases podem ser categorizadas em famílias pelos substratos que elas fosforilam (por exemplo, proteína-tirosina, proteína-serina/treonina, lipídeos, etc.) Os motivos de sequência foram identificados geralmente corresponderem a cada uma destas famílias de quinase (por exemplo, Hanks, S.K., Hunter, T., FASEB J., 9:576-596 (1995); Knighton, e outro, Science, 253:407-414 (1991); Hiles, e outro, Cell, 70:419-429 (1992); Kunz, e outro, Cell, 73:585-596 (1993); Garcia-Bustos, e outro, EMBO J., 13:2352-2361 (1994)).

Proteína quinases podem ser caracterizadas por seus mecanismos de regulação. Estes mecanismos incluem, por exemplo, autofosforilação, transfosforilação por outras quinases, interações de proteína-proteína, interações de proteína-lipídeo, e interações de proteína-polinucleotídeo. Uma proteína quinase individual pode ser regulada por mais do que um mecanismo.

As quinases regulam muitos diferentes processos celulares incluindo, porém não limitados a, proliferação, diferenciação, apoptose, motilidade, transcrição, translação e outros processos de sinalização, adicionando grupos fosfato para alvejar proteínas. Estes eventos de fosforilação agem

como interruptores de liga/desliga moleculares que podem modular ou regular a função biológica de proteína alvo. Fosforilação de proteínas alvo ocorre em resposta a uma variedade de sinais extracelulares (hormônios, neurotransmissores, fatores de crescimento e diferenciação, etc.), eventos de ciclo celular, estresses ambientais ou nutricionais, etc. A proteína quinase apropriada funciona em trilhas de sinalização para ativar ou inativar (ou diretamente ou indiretamente), por exemplo, uma enzima metabólica, proteína reguladora, receptor, proteína do citosqueleto, bomba ou canal de íon, ou fator de transcrição. A sinalização descontrolada devido ao controle defectivo de fosforilação de proteína foi implicada em diversas doenças, incluindo, por exemplo, inflamação, câncer, alergia/asma, doenças e condições do sistema imune, doenças e condições do sistema nervoso central, e angiogênese.

A trilha de transdução de sinal contendo as enzimas fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K), PDK1 e PKB entre outras, há muito sabe-se mediar resistência aumentada à apoptose ou respostas de sobrevivência em muitas células. Existe uma quantidade substancial de dados para indicar que esta trilha é uma importante trilha de sobrevivência usada por muitos fatores de crescimento para suprimir a apoptose. A enzima PI3K é ativada por uma faixa de fatores de crescimento e sobrevivência, por exemplo, EGF, PDGF e por meio da geração de polifosfatidilinositois, inicia a ativação dos eventos de sinalização a jusante, incluindo a atividade das quinases PDK1 e proteína quinase B (PKB) também conhecida como Akt. Isto é também real em tecidos hospedeiros, por exemplo, células endoteliais vasculares, bem como neoplasias. Proteína quinase 70S6K, a proteína quinase ribossômica p70S6K de 70 kDa (também conhecida como SK6, p70/p85 S6 quinase, S6 quinase ribossômica p70/p85 e pp70S6K), é um membro da subfamília de AGC de proteína quinases. A p70S6K é uma serina-treonina quinase que é um componente da trilha de fosfatidilinositol 3 quinase (PI3K)/AKT. p70S6K é a jusante de PI3K, e a ativação ocorre por meio de fosforilação em diversos sítios em resposta a numerosos mitógenos, hormônios e fatores de crescimento. A atividade de p70S6K está também sob o controle de um complexo con-

tendo mTOR (TORC1) visto que a rapamicina age para inibir a atividade de p70S6K. p70S6K é regulada por alvos AKT e PKC $\zeta$  a jusante de PI3K. Akt fosforila diretamente e inativa TSC2, desse modo ativando mTOR. Além disso, estudos com alelos mutantes de p70S6K que inibiram por Wortmanina, 5 porém não por rapamicina, sugerem que a trilha de PI3K pode exibir efeitos sobre p70S6K independente da regulação da atividade de mTOR.

A enzima p70S6K modula a síntese de proteína por fosforilação da proteína ribossômica S6. A fosforilação de S6 correlaciona-se com translação aumentada de mRNAs codificando componentes do aparato translacional, incluindo proteínas ribossômicas e fatores de alongamento translacional cuja expressão aumentada é essencial para o crescimento e proliferação celular. Estes mRNAs contêm um trato de oligopirimidina em seu início transcripcional 5' (denominado 5'TOP), que mostrou ser essencial para sua regulação no nível translacional.

15 Além de seu envolvimento em translação, a ativação de p70S6K foi também implicada em controle do ciclo celular, diferenciação de célula neuronal, regulação de motilidade celular e uma resposta celular que é importante em metástase de tumor, a resposta imune e reparo de tecido. Anticorpos para p70S6K abolem a entrada direcionada por resposta mitogênica 20 de fibroblastos de rato em fase S, indicação de que a função de p70S6K é essencial para o progresso de fase G1 a S no ciclo celular. Além disso, a inibição de proliferação do ciclo celular na fase G1 a S do ciclo celular por rapamicina foi identificada como uma consequência de inibição da produção da forma ativada, hiperfosforilada de p70S6K.

25 Um papel para p70S6K em proliferação de célula de tumor e proteção de células de apoptose é sustentado com base em sua participação na transdução, superexpressão e ativação do sinal de receptor de fator de crescimento em tecidos de tumor. Por exemplo, Análises de *Northern* e *Western* revelaram que a amplificação do gene de PS6K foi acompanhada 30 por correspondentes aumentos em mRNA e expressão de proteína, respectivamente (Cancer Res. (1999) 59: 1408-11-Localization of PS6K to Chromosomal Region 17q23 and Determination of Its Amplification in Breast Can-

cer).

Cromossoma 17q23 é amplificado em até 20% de tumores de mama primária, em 87% de tumores de mama contendo mutações de BRCA2 e em 50% de tumores contendo mutações BRCA1, bem como outros 5 tipos de câncer, tais como pancreático, de bexiga e neuroblastoma (veja M. Barlund, O. Monni, J. Kononen, R. Cornelison, J. Torhorst, G. Sauter, O.-P. Kallioniemi e Kallioniemi A., *Cancer Res.*, 2000, 60:5340-5346). Foi mostrado que as amplificações de 17q23 em câncer de mama envolvem os genes 10 PAT1, RAD51C, PS6K, e SIGMA1B (*Cancer Res.* (2000): 60, pp. 5371-5375).

O gene p70S6K foi identificado como um alvo de amplificação e superexpressão nesta região, e associação estatisticamente significante entre a amplificação e pobre prognóstico foi observada.

Inibição clínica de ativação de p70S6K foi observada em pacientes 15 de carcinoma renal tratado com CCI-779 (éster de rapamicina), um inibidor da quinase mTOR a montante. Uma significante associação linear entre a progressão da doença e inibição da atividade de p70S6K foi reportada.

Em resposta ao estresse de energia, o supressor de tumor LKB1 20 ativa AMPK que fosforila o complexo de TSC1/2 e possibilita-o inativar a tripla de mTOR/p70S6K. Mutações em LKB1 causam a síndrome de Peutz-Jeghers (PJS), onde pacientes com PJS são 15 vezes mais prováveis a desenvolver câncer, do que a população geral. Além disso, 1/3 de adenocarcinomas de pulmão alojam inativação de mutações de LKB1.

p70S6K foi implicado em doenças e distúrbios metabólicos. Foi 25 reportado que a ausência de p70S6K protege contra a obesidade induzida pela idade e dieta, ao mesmo tempo em que realça a sensibilidade à insulina. Um papel para p70S6K em doenças e distúrbios metabólicos tais como obesidade, diabetes, síndrome metabólica, resistência à insulina, hiperglycemia, hiperaminoacidemia, e hiperlipidemia é sustentado com base nas 30 descobertas.

Compostos descritos como adequados para inibição de p70S6K são descritos nos WO 03/064397, WO 04/092154, WO 05/054237, WO

05/056014, WO 05/033086, WO 05/117909, WO 05/039506, WO 06/120573, WO 06/136821, WO 06/071819, WO 06/131835 e WO 08/140947.

Outros alvos moleculares dos compostos da invenção são as Aurora quinases (A, B e C). A família Aurora de serina/treonina quinases conservadas realiza funções essenciais durante a divisão celular. Os três parálogos mamíferos são similares em sequência, porém diferem significativamente em sua localização, função, substratos e parceiros regulatórios. A Aurora A está principalmente associada com os polos de fuso durante a mitose, onde ela é requerida para a separação e mutação de centrossoma (Sausville EA. Aurora kinases dawn as cancer drug targets, *Nat. Med.*, (2004)10: 234-235 (2004). A montagem de fuso requer que a proteína de alvejamento para XKLP 2 (TPX2) alveja a Aurora A para microtúbulos de polo de fuso por meio de um mecanismo que requer Ran-GTP (Marumoto T, Zhang D, Saya H. Aurora A - A guardian of poles, *Nature*, (2005) 435: 42-50 (2005). A Aurora A também funciona em meiose promovendo a maturação de ovócito, extrusão de corpo polar, posicionamento de fuso e saída de metafase I. A regulação de Aurora A ocorre por meio de fosforilação/defosforilação e degradação. A proteína fosfatase 1 negativamente regula Aurora e esta interação é modulada por TPX2. Aurora B é uma proteína passageira cromossômica com múltiplas funções em mitose. A proteína de centrômero interna (INCENP) e survivina, dois outros componentes do complexo passageiro, funcionam como fatores de alvejamento e reguladores para a quinase (Bishop JD e Shumacher JM. Phosphorylation of the Carboxyl Terminus of Inner Centromere Protein (INCENP) by the aurora B kinase Stimulates aurora B kinase Activity, *J. Biol. Chem.* (2002) 277:27577-27580. A Aurora B é requerida para fosforilação de histona H3, alvejamento de condensina e compactação de cromossoma normal. Foi também recentemente mostrado ser essencial para biorientação de cromossoma, interações de cinetocoro-microtúculo e a checagem de montagem de fuso. A Aurora B é essencial para a conclusão de citocinese. A cadeia regulatória de miosina II, vimentina, desmina e proteína acídica fibrilar glial estão entre seus substratos de sulco de clivagem. A Aurora B fosforila MgcRacGAP, transformando-a

- em um ativador de RhoA no anel contrátil (Minoshima Y, Kawashima T, Hirose K, Tonozuka Y, Kawajiri A, Bao Y, Deng X, Tatsuka M, Narumiya S, May W Fosforilação by Aurora B converts Mg<sub>c</sub>RacGAP to a RhoGAP during cytokinesis. Dev. Cell., (2003) 4:549-560. Muito menos é conhecido a cerca  
5 da Aurora C quinase, exceto que ela parece ser preferencialmente expressa em células meióticas. Durante o ciclo celular, as Aurora quinases viajam para seus alvos subcelulares auxiliares por seus parceiros-substratos de ligação, INCENP, survivina e TPX2. Isto fornece um nível adicional de regulação que pode ser essencial para a coreografia de eventos mitóticos.

10 Aurora A e B quinases são frequentemente elevadas em cânceres humanos tornando-os alvos atrativos para intervenção terapêutica. Inibidores de molécula pequena de Aurora quinases foram recentemente reportados, porém seu efeito sobre a citocinese tem ainda de ser investigado em detalhes. Por exemplo, um inibidor de molécula pequena seletivo elevado e  
15 potente de Aurora quinases, VX-680, bloqueia a progressão do ciclo celular e induz a apoptose em uma faixa diversas de tipos de tumor humano. Este composto causa profunda inibição de crescimento de tumor em uma variedade de modelos de xenoenxerto *in vivo*, induzindo à regressão de leucemia, tumores de cólon e pancreáticos em doses bem toleradas (Harrington EA,  
20 Bebbington D, Moore J, Rasmussen RK, Ajose-Adeogun AO, Nakayama T, Graham JA, Demur C, Hercend T, Diu-Hercend A, Su M, Golec JM, Miller KM VX-680, um inibidor de molécula pequena potente e seletivo das aurora quinases, suprime o crescimento de tumor *in vivo*, Nat. Med., (2004) 10: 262-267. Outro novo inibidor do ciclo celular, JNJ-7706621, mostrou potente inibição de diversas quinases dependentes de ciclina (CDK) e Aurora quinases e seletivamente bloqueou a proliferação de células de tumor de várias origens, porém foi em torno de 10 vezes menos eficaz na inibição do crescimento de célula humana normal *in vitro*. Em células de câncer humano, tratamento com JNJ-7706621 inibiu o crescimento celular independente de  
25 p53, retinoblastoma, ou estado de P-glicoproteína; apoptose ativada; e formação de colônia reduzida. Em baixas concentrações, JNJ-7706621 tornou mais lento o crescimento de células e em concentrações mais elevadas in-

duziu a citotoxicidade. A inibição de atividade de CDK1 quinase, alterou o estado de fosforilação de CDK1, e interferência com substratos a jusante, tais como retinoblastoma foi também mostrada em células humanas após tratamento com fármaco. JNJ-7706621 retardou a progressão através de G1 e interrompeu o ciclo celular na fase G2-M (Emanuel S, Rugg CA, Gruninger RH, Lin R, Fuentes-Pesquera A, Connolly PJ, Wetter SK, Hollister B, Kruger WW, Napier C, Jolliffe L, Middleton AS, The *in vitro* e *in vivo* effects of JNJ-7706621: A dual inhibitor of cyclin-dependent kinases e aurora kinases, Cancer Res., (2005) 65:9038-9046). Efeitos celulares adicionais devido à inibição de Aurora quinases incluiram endoreduplicação e inibição de fosforilação de histona H3. Em um modelo de xenoenxerto de tumor humano, diversas escalas de dosagem intermitente foram identificadas que produziram significante atividade antitumor.

Todavia outro alvo dos compostos da invenção é a quinase 1 dependente de fosfoinositida (PDK1). A PDK1 fosforila e ativa um sub-grupo da família de AGC proteína quinase, compreendendo as isoformas PKB, SGK, S6K e PKC. Estas quinases estão envolvidas na trilha de transdução de sinal PI3K e controle de funções celulares básicas, tais como sobrevivência, crescimento e diferenciação. A PDK1 é desse modo um importante regulador de diversos efeitos metabólicos, proliferativos e de sustentação da vida.

Doenças causadas por proteína quinases, tal como PDK1, são caracterizadas por atividade anômala ou hiperatividade de tais proteína quinases. A atividade anômala refere-se ou a: (1) a expressão em células que usualmente não expressam estas proteína quinases; (2) expressão de quinase aumentada que resulta em proliferação celular indesejada, tal como o câncer; (3) atividade de quinase aumentada que resulta em proliferação celular indesejada, tal como o câncer, e/ou em hiperatividade das correspondentes proteína quinases. A hiperatividade refere-se ou à amplificação do gene que codifica uma certa proteína quinase ou à geração de um nível de atividade que pode estar correlacionado com uma doença de proliferação celular (isto é, a severidade de um ou mais sintomas da doença de proliferação).

ção celular aumenta com nível de quinase crescente), a biodisponibilidade de uma proteína quinase pode também ser influenciada pela presença ou ausência de um grupo de proteínas de ligação desta quinase.

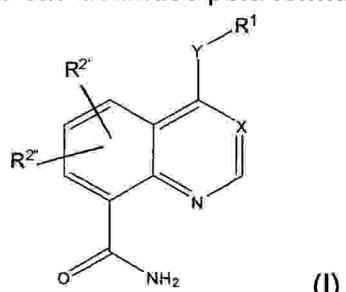
No caso de PDK1, atividade anômala dos substratos PKB e S6K  
 5 desta quinase foi observada em um grande número de tipos de câncer que exibem mutação de ponto do gene PTEN, que resulta em proliferação des-controlada e uma taxa de sobrevivência aumentada. Inibidores de PDK1 devem, portanto, mostrarem-se vantajosos no tratamento de células de câncer com AGC quinases constitutivamente ativadas.

10 Descrição da invenção

É o objetivo da presente invenção fornecer novos inibidores de p70S6K, Aurora quinase e/ou PDK1 úteis no tratamento de doenças hiper-proliferativas, especialmente aquelas relacionadas com a hiperatividade das proteína quinases acima mencionadas, tal como o câncer em mamíferos,  
 15 com superiores propriedades farmacológicas, tanto com respeito a suas atividades, bem como suas características de solubilidade, depuração metabólica e biodisponibilidade.

Como um resultado, esta invenção fornece novos compostos de carboxamida azaeterocíclica substituída e sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos ou profármacos da mesma, que são inibidores de quinase e úteis no tratamento das doenças acima mencionadas.

Os compostos são definidos pela fórmula (I):



e sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos ou profármacos dos mesmos,

25 em que:

X é N ou C-R<sup>3</sup>,

Y é NH, O ou ausente,

R<sup>1</sup> é L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>-L<sup>2</sup>-R<sup>5</sup>-L<sup>3</sup>-R<sup>6</sup>, L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>-L<sup>2</sup>-R<sup>5</sup> ou L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>,

- R<sup>2'</sup>, R<sup>2''</sup> cada, independentemente um do outro, são H, A, Hal, OH, OA, SH, CN, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NHA, NH-L<sup>1</sup>-Ar, NHCOA, NHCO-L<sup>1</sup>-Ar, NH-SO<sub>2</sub>A, NSO<sub>2</sub>-L<sup>1</sup>-Ar, NHCONHA ou NHCONH-L<sup>1</sup>-Ar, L<sup>1</sup>-Ar, O- L<sup>1</sup>-Ar, L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>,
- L<sup>1</sup>, L<sup>3</sup> cada, independentemente um do outro, é uma ligação simples, alquíleno não ramificado ou ramificado tendo 1, 2, 3, 4 ou 5 átomos de carbono, que podem ser não substituídos ou mono- ou dissustituidos com Hal, OH, CN, NH<sub>2</sub>, NH(LA), N(LA)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, COOH, N<sub>3</sub>, etenila ou etinila, e/ou monossustituidos com R<sup>4</sup>, e em que um ou dois grupos CH<sub>2</sub> podem ser substituídos por um átomo de O ou S ou por um grupo -NH-, -N(LA)-, -CONH-, -N(LA)COO-, -SO<sub>2</sub>- ou -NHCO-,
- R<sup>3</sup> é H, A, Hal, OH, COOH, SH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub> ou CN,
- R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> cada, independentemente um do outro, são Ar, ou alquila monocíclica tendo 3, 4, 5, 6 ou 7 átomos de anel, em que um ou dois grupos CH<sub>2</sub> podem ser substituídos por um átomo de O ou S e/ou por um grupo -NH-, -NA-, -CHA-, -CO-, -CH=N- ou -CH=CH-, e/ou em que o grupo CH de conexão pode ser substituído por um átomo de N, e que podem ser mono- ou dissustituído por Hal ou LA,
- L<sup>2</sup> é -NHCO-, -NHCOO-, -NHCONH-, -NHCONA-, -NHCOA-, -O-, -S-, -NH-, -NSO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NH-, -CONH-, -CONHCONH-, -NHCONHCO-, ou -A-,
- Ar é um homo- ou heterociclo aromático mono- ou bicíclico tendo 0, 1, 2, 3 ou 4 átomos de N, O e/ou S e 5, 6, 7, 8, 9, ou 10 átomos de esqueleto, que podem ser não substituídos ou, independentemente um do outro, mono-, di- ou trissustituidos por Hal, A, OH, SH, OA, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCN, SCN, COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub>, NHCOA, NHCO-NHA, NHCONH<sub>2</sub>, NSO<sub>2</sub>A, CHO, COA, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>A e/ou SO<sub>2</sub>Hal, e em que um átomo de N do anel pode ser substituído por um átomo de O para formar um grupo de óxido de N, e em que no caso de um ciclo aromático bicíclico um dos dois anéis pode ser parcialmente saturado,
- A é não ramificado ou ramificado linear ou alquila cíclica tendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que um ou dois grupos CH<sub>2</sub> podem ser substituídos por um átomo de O ou S e/ou por um grupo -NH-, -CO-

, -NHCOO-, -NHCONH-, -N(LA)-, -CONH-, - NHCO- ou -CH=CH-, e em que 1 a 3 átomos de H podem ser substituídos por Hal, e em que um ou dois grupos CH<sub>3</sub> podem ser substituídos por OH, SH, NH<sub>2</sub>, NH(LA), N(LA)<sub>2</sub>, NH-COOH, NHCONH<sub>2</sub> ou CN,

5 LA é não ramificado ou ramificado, alquila linear tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono,

Hal é F, Cl, Br ou I.

Em geral, todos os resíduos que ocorrem mais do que uma vez podem ser idênticos ou diferentes, isto é, são independentes um do outro.

10 Acima e abaixo, os resíduos e parâmetros têm significados indicados para a fórmula (I), a menos que expressamente indicado de outro modo.

Consequentemente, a invenção refere-se, em particular, aos compostos da fórmula (I) em que pelo menos um dos referidos resíduos tem um dos significados preferidos indicados abaixo.

15 Hal denota flúor, cloro, bromo ou iodo, em particular, flúor ou cloro.

"A" denota, por exemplo, metila, além disso, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila ou *terc*-butila, além disso, também pentila, 1-, 2- ou 3-metilbutila, 1,1-, 1,2- ou 2,2-dimetilpropila, 1-etilpropila, hexila, 1-, 2-, 3- ou 4-metilpentila, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- ou 3,3-dimetilbutila, 1- ou 2- etilbutila, 1-etil-1-metilpropila, 1-etil-2-metilpropila, 1,1,2- ou 1,2,2-trimetilpropila.

"A" também denota alquila como definido acima, em que um ou dois grupos CH<sub>2</sub> podem ser substituídos por átomos de O ou S e/ou por grupos NH, N(LA), CONH, NHCO ou -CH=CH- e/ou em adição, 1 a 3 átomos de H podem ser substituídos por F e/ou Cl, tais como, por exemplo, trifluorometila, pentafluoroetila, 1,1-difluorometila, 1,1,1-trifluoroetila, metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, isobutóxi, sec-butóxi ou *terc*-butóxi.

Em outros exemplos de "A", um ou dois grupos CH<sub>3</sub> são substituídos por OH, SH, NH<sub>2</sub>, N(LA)H, N(LA)<sub>2</sub> ou CN, tais como, por exemplo, N,N'-dimetilaminoalquila, 2-aminoetila, 3-aminopropila, 4-aminobutila, 5- aminopentila, 3-aminometilciclobutila ou cianoalquila.

A cíclico preferivelmente denota ciclopropila, ciclobutila, ciclo-pentila, cicloexila ou cicloheptila.

"LA" denota não ramificado ou ramificado, alquila linear tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono, isto é, metila, etila, propila, isopropila, butila, 5 isobutila, sec-butila ou *terc*-butila.

"Ar" denota, por exemplo, não substituída fenila, naftila ou bifenila, além disso, preferivelmente, por exemplo, fenila, naftila ou bifenila, cada dos quais é mono-, di- ou trissubstituído por A, flúor, cloro, bromo, iodo, hidroxila, metóxi, etóxi, propóxi, butóxi, pentilóxi, hexilóxi, nitro, ciano, formila, 10 acetila, propionila, trifluorometila, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, benzilóxi, sulfonamido, metilsulfonamido, etilsulfonamido, propilsulfonamido, butilsulfonamido, dimetilsulfonamido, fenilsulfonamido, carboxila, metoxicarbonila, etoxicarbonila, aminocarbonila.

"Ar" além disso, denota fenila, o-, m- ou p-tolila, o-, m- ou p-15 etilfenila, o-, m- ou p-propilfenila, o-, m- ou p-isopropilfenila, o-, m- ou p-*terc*-butilfenila, o-, m- ou p-hidroxifenila, o-, m- ou p-nitrofenila, o-, m- ou p-aminofenila, o-, m- ou p-(N-metilamino)fenila, o-, m- ou p-(N-metilaminocarbonil)fenila, o-, m- ou p-acetamidofenila, o-, m- ou p-metoxifenila, o-, m- ou p-etoxifenila, o-, m- ou p-etoxicarbonilfenila, o-, m- ou 20 p-(N,N-dimetilamino)fenila, o-, m- ou p-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenila, o-, m- ou p-(N-ethylamino)fenila, o-, m- ou p-(N,N-dietilamino)fenila, o-, m- ou p-fluorofenila, o-, m- ou p-bromofenila, o-, m- ou p-clorofenila, o-, m- ou p-(metilsulfonamido)fenila, o-, m- ou p-(metilsulfonil)fenila, mais preferivelmente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-difluorofenila, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 25 3,5-diclorofenila, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-dibromofenila, 2,4- ou 2,5-dinitrofenila, 2,5- ou 3,4-dimetoxifenila, 3-nitro-4-clorofenila, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- ou 2-amino-6-clorofenila, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- ou 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenila, 2,3-diaminofenila, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- ou 3,4,5-triclorofenila, 2,4,6-30 trimetoxifenila, 2-hidróxi-3,5-diclorofenila, p-iodofenila, 3,6-dicloro-4-aminofenila, 4-fluoro-3-clorofenila, 2-fluoro-4-bromofenila, 2,5-difluoro-4-bromofenila, 3-bromo-6-metoxifenila, 3-cloro-6-metoxifenila, 3-cloro-4-

acetamidofenila, 3-fluoro-4-metoxifenila, 3-amino-6-metilfenila, 3-cloro-4-acetamidofenila ou 2,5-dimetil-4-clorofenila, (4-metoxifenil)metila, (3-metoxifenil)metila, (4-metoxifenil)etila, (3-metoxifenil)etila.

"Ar" além disso, preferivelmente denota 2-, 3- ou 4-fenila, 2-, 3- ou 4-fenilmetila, 2-, 3- ou 4-feniletila, 2- ou 3-furila, 2- ou 3-tienila, 1-, 2- ou 3-pirrolila, 1-, 2-, 4- ou 5-imidazolila, 1-, 3-, 4- ou 5-pirazolila, 2-, 4- ou 5-oxazolila, 3-, 4- ou 5-isoxazolila, 2-, 4- ou 5-tiazolila, 3-, 4- ou 5-isotiazolila, 2-, 3- ou 4-piridila, 2-, 3- ou 4-piridilmetila, 2-, 3- ou 4-piridiletila, 2-, 4-, 5- ou 6-pirimidinila, 2-, 3-, 5-, ou 6-pirazin-1- ou 4-ila, além disso, preferivelmente 10 1,2,3-triazol-1-, -4- ou -5-ila, 1,2,4-triazol-1-, -3- ou 5-ila, 1- ou 5-tetrazolila, 1,2,3-oxadiazol-4- ou -5-ila, 1,2,4-oxadiazol-3- ou -5-ila, 1,3,4-oxadiazol-2-ila, 1,3,4-tiadiazol-2- ou -5-ila, 1,2,4-tiadiazol-3- ou -5-ila, 1,2,3-tiadiazol-4- ou -5-ila, 3- ou 4-piridazinila, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-indolila, 2-, 3-, 4- ou 5-isoindolila, 2-, 6-, -or 8-purínila, 1-, 2-, 4- ou 5-benzimidazolila, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzopirazolila, 2-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzoxazolila, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzisoxazolila, 2-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzotiazolila, 2-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzisotiazolila, 4-, 5-, 6- ou 7-benz-2,1,3-oxadiazolila, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 25 8-isoquinolinila, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-quinolinila, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-quinazolinila, quinoxalin-2-, 3-, 4- ou 5-ila, 4-, 5-, ou 6-ftalazinila, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- ou 8-2H-benzo-1,4-oxazinila,

mais preferivelmente 1,3-benzodioxol-2-, 4- ou 5-ila, tiofen-2- ou 3-ila, 1,4-benzodioxan-6-ila, 2,1,3-benzotiadiazel-4- ou -5-ila ou 2,1,3-benzoxadiazol-5-ila, furan-2- ou 3-ila, 2,3-Di-hidro-benzofuran-2-, 3-, 4- ou 5-ila, cada dos quais é não substituído ou mais preferivelmente mono-, di- ou trissubstituído, por exemplo, por oxigênio de carbonila, F, Cl, Br, metila, etila, propila, fenila, benzila, -CH<sub>2</sub>-cicloexila, hidroxila, metóxi, etóxi, amino, metilamino, dimetilamino, nitro, ciano, carboxila, metoxicarbonila, aminocarbonila, metilaminocarbonila, dimetilaminocarbonila, acetamino, ureído, metilsulfonilamino, formila, acetila, aminossulfonila e/ou metilsulfonila.

30 Os resíduos de "Ar" heterocíclicos podem também ser parcialmente ou totalmente hidrogenados e também denotam, por exemplo, 2,3-Di-hidro-2-, -3-, -4- ou -5-furila, 2,5-Di-hidro-2-, -3-, -4- ou -5-furila, tetra-hidro-2-

ou -3-furila, 1,3-dioxolan-4-ila, tetra-hidro-2- ou -3-thienila, 2,3-Di-hidro-1-, -2-, -3-, -4- ou -5-pirrolila, 2,5-Di-hidro-1-, -2-, -3-, -4- ou -5-pirrolila, 1-, 2- ou 3-pirrolidinila, tetra-hidro-1-, -2- ou -4-imidazolila, 2,3-Di-hidro-1-, -2-, -3-, -4- ou -5-pirazolila, tetra-hidro-1-, -3- ou -4-pirazolila, 1,4-Di-hidro-1-, -2-, -3- ou -4-piridila, 1,2,3,4-tetra-hidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- ou -6-piridila, 1-, 2-, 3-, 1-, 5- ou 6-piperidinila, 2-, 3- ou 4-morfolinila, tetra-hidro-2-, -3- ou -4-piranila, 1,4-dioxanila, 1,3-dioxan-2-, -4- ou -5-ila, hexa-hidro-1-, -3- ou -4-piridazinila, hexa-hidro-1-, -2-, -4- ou -5-pirimidinila, 1-, 2- ou 3-piperazinila, 1,2,3,4-tetra-hidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- ou -8-quinolila, 1,2,3,4-tetra-hidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- ou -8-isoquinolila, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- ou 8- 3,4-di-hidro-2H-benzo-1,4-oxazinila, mais preferivelmente 2,3-metilenodioxifenila, 3,4-metilenodioxifenila, 2,3-etilenedioxifenila, 3,4-etilenedioxifenila, 3,4-(difluorometilenodióxi)fenila, 2,3-Di-hidrobenzofuran-5- ou 6-ila, 2,3-(2-oxometilenodióxi)fenila ou também 3,4-Di-hidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- ou -7-ila, além disso, preferivelmente 2,3-Di-hidrobenzofuranila, indan-1-, 2-, 4- ou 5-ila, 1,2,3,4-tetra-hidro-naftalenila, tetra-hidrofuran-2- ou 3-ila ou 2,3-dihidro-2-oxofuranila, cada dos quais é não substituído ou pode ser mono-, di- ou trissubstituído, por exemplo, por oxigênio de carbonila, F, Cl, Br, metila, etila, propila, fenila, benzila, -CH<sub>2</sub>-cicloexila, hidroxila, metóxi, etóxi, amino, metilamino, dimetilamino, nitro, ciano, carboxila, metoxicarbonila, aminocarbonila, metilaminocarbonila, dimetilaminocarbonila, acetamino, ureído, metilsulfonilamino, formila, acetila, aminossulfonila e/ou metilsulfonila.

Naqueles casos onde R<sup>1</sup> é L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>-L<sup>2</sup>-R<sup>5</sup> ou L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>-L<sup>2</sup>-R<sup>5</sup>-L<sup>3</sup>-R<sup>6</sup>, o resíduo R<sup>4</sup> obviamente tem uma função em ponte, e é substituído pelos ligadores L<sup>1</sup> e L<sup>2</sup>, independentemente de quaisquer outras substituições que ele possa ter.

O mesmo aplica-se ao resíduo R<sup>5</sup> naqueles casos onde R<sup>1</sup> é L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>-L<sup>2</sup>-R<sup>5</sup>-L<sup>3</sup>-R<sup>6</sup>. Aqui R<sup>5</sup> é substituído pelos ligadores L<sup>2</sup> e L<sup>3</sup>, independentemente de quaisquer outras substituições que ele possa ter.

Portanto, nestes significados de R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup>, Ar (= arila) torna-se arileno, e a alquila monocíclica torna-se alquileno monocíclico. Por exemplo, fenila tornar-se-ia fenileno, piridila tornar-se-ia piridileno, e cicloexil cicloexi-

leno.

O termo "substituído" preferivelmente refere-se à substituição pelos substituintes acima mencionados, onde uma pluralidade de diferentes graus de substituição é possível, a menos que de outro modo indicado.

5 Todos os sais fisiologicamente aceitáveis, derivados, solvatos e estereoisômeros destes compostos, incluindo misturas dos mesmos em todas as proporções, estão também de acordo com a invenção.

Os compostos da fórmula (I) podem ter um ou mais centros de quiralidade. Eles podem consequentemente ocorrer em várias formas enantioméricas e estar em forma racêmica ou oticamente ativa. A invenção, portanto também refere-se às formas oticamente ativas (estereoisômeros), os enantiômeros, os racematos, os diastereômeros e hidratos e solvatos destes compostos.

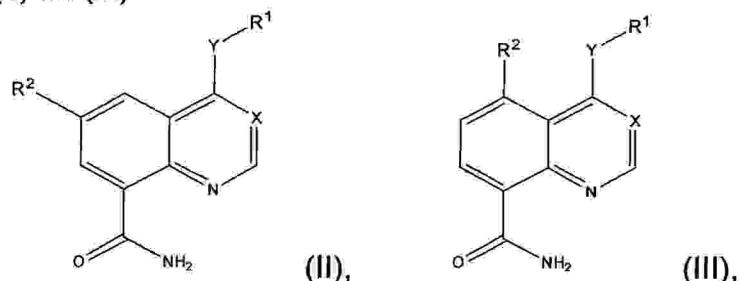
Visto que a atividade farmacêutica dos racematos ou estereoisômeros dos compostos de acordo com a invenção pode diferir, pode ser desejável usar os enantiômeros. Nestes casos, o produto final ou mesmo os intermediários podem ser separados em compostos enantioméricos por medidas químicas ou físicas conhecidas pela pessoa versada na técnica, ou mesmo empregado no estado em que se encontra na síntese.

20 No caso de aminas racêmicas, diastereômeros são formados da mistura por reação com um agente de resolução oticamente ativo. Exemplos de agentes de resolução adequados são ácidos oticamente ativos, tais como as formas R e S de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido lático, aminoácidos adequadamente protegidos por N (por exemplo, N-benzoilprolina ou N-benzenossulfonilprolina), ou os vários ácidos canforsulfônicos oticamente ativos. É também vantajosa a resolução de enantiômero cromatográfica com o auxílio de um agente de resolução oticamente ativo (por exemplo, dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulose ou outros derivados de carboidratos 25 ou polímeros de metacrilato quiralmente derivatizados imobilizados sobre sílica-gel). Eluentes adequados para este propósito são misturas solventes aquosas ou alcoólicas, tais como, por exemplo, hexano/isopropanol/ acetoni-

trila, por exemplo na proporção de 82:15:3.

Um método elegante para a resolução de racematos contendo grupos de éster (por exemplo, acetil ésteres) é o uso de enzimas, em particular, esterases.

- 5 Um grupo preferido de compostos de fórmula (I) conformam-se às fórmulas (II) ou (III)



em que  $R^2$  tem o significado indicado para  $R^{2'}$ ,  $R^{2''}$  de fórmula (I), e  $R^1$ ,  $X$  e  $Y$  têm o significado indicado para a fórmula (I).

- Particularmente preferidos são os compostos de acordo com a fórmula (II).

Outros preferidos são os compostos de Subfórmulas 1 a 39 de fórmulas (I), (II) e (III), e sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos ou pro-fármacos dos mesmos, em que

- 15 na Subfórmula 1

Xé C-R<sup>3</sup>

Yé NH.

R<sup>3</sup> é H.

### **na Subfórmula 2**

- 20 Xé C-R<sup>3</sup>

Yé O.

R<sup>3</sup> é H

na Subf

X é C-R<sup>3</sup>

- 25 Y é NH,  
 $R^3$  é H,  
 $R^1$  é  $L^1-R^4$ ,  
 $R^{2'}, R^{2''}$  são H,

- L<sup>1</sup> é metíleno,  
na Subfórmula 4
- X é N,  
Y é NH,  
5 na Subfórmula 5
- X é N,  
Y é O,  
na Subfórmula 6
- X é N,  
Y é NH,  
10 R<sup>1</sup> é L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>-L<sup>2</sup>-R<sup>5</sup> ou L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>,  
L<sup>1</sup> é uma ligação,  
na Subfórmula 7
- X é N,  
Y é NH,  
15 L<sup>1</sup> é metíleno,  
na Subfórmula 8
- X é N,  
Y é NH,  
20 L<sup>1</sup> é metíleno,  
R<sup>2</sup> é H, metóxi, etóxi ou amino,  
na Subfórmula 9
- X é N,  
Y é NH,  
25 L<sup>1</sup> é metíleno que é não substituído ou substituído com metila,  
aminometila, metoximetila, azidometila ou triazolilmetila,  
R<sup>2</sup> é H, metóxi, etóxi ou amino,  
na Subfórmula 10
- X é N,  
30 Y é NH,  
L<sup>1</sup> é metíleno que é substituído com aminometila,  
na Subfórmula 11

- X é N,  
 Y é NH,  
 $L^1$  é metileno que é substituído com aminometila,  
 $R^2$  é H, metóxi, etóxi ou amino,  
 na Subfórmula 12
- 5 X é N,  
 Y é NH,  
 $R^1$  é  $L^1-R^4$ ,  
 $L^1$  é metileno que é substituído com aminometila,  
 10  $R^2$  é H, metóxi, etóxi ou amino,  
 na Subfórmula 13
- X é N,  
 Y é NH,  
 $R^1$  é  $L^1-R^4-L^2-R^5$  ou  $L^1-R^4$ ,  
 15  $L^1$  é metileno que é não substituído ou substituído com amino-  
 metila,  
 $R^2$  é H, metóxi, etóxi ou amino,  
 na Subfórmula 14
- X é N,  
 20 Y é NH,  
 $R^1$  é  $L^1-R^4-L^2-R^5$  ou  $L^1-R^4$ ,  
 $L^1$  é metileno,  
 $R^2$  é H, metóxi, etóxi ou amino,  
 na Subfórmula 15
- 25 X é N,  
 Y é NH,  
 $R^1$  é  $L^1-R^4-L^2-R^5$  ou  $L^1-R^4$ ,  
 $L^1$  é metileno,  
 $R^2$  é H, metóxi ou amino,  
 30 na Subfórmula 16
- X é N,  
 Y é NH,

- R<sup>1</sup> é L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>,  
 L<sup>1</sup> é metíleno,  
 R<sup>2</sup> é H, metóxi ou amino,  
 na Subfórmula 17
- 5           X é N,  
 Y é NH,  
 R<sup>1</sup> é L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>,  
 L<sup>1</sup> é metíleno,  
 R<sup>4</sup> é fenila que é não substituída ou monossubstituída com Hal
- 10          ou CF<sub>3</sub>, ou dissustituída com Hal,  
 R<sup>2</sup> é H, metóxi ou amino,  
 na Subfórmula 18
- X é N,  
 Y é NH,
- 15          R<sup>1</sup> é L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>,  
 L<sup>1</sup> é metíleno,  
 R<sup>4</sup> é fenila que é não substituída ou monossubstituída com Hal  
 ou CF<sub>3</sub>, ou dissustituída com Hal,  
 R<sup>2</sup> é H,  
 na Subfórmula 19
- X é N,  
 Y é NH,  
 R<sup>1</sup> é L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>-L<sup>2</sup>-R<sup>5</sup>,  
 L<sup>1</sup> é metíleno,
- 20          R<sup>4</sup> é fenila,  
 L<sup>2</sup> é NHCO ou NHCONH,  
 R<sup>2</sup> é H ou metóxi,  
 na Subfórmula 20
- X é N,  
 Y é NH,
- 25          R<sup>1</sup> é L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>-L<sup>2</sup>-R<sup>5</sup>,  
 L<sup>1</sup> é metíleno,
- 30

- $R^4$  é fenila,  
 $L^2$  é NHCO ou NHCONH,  
 $R^5$  é fenila que é não substituída ou mono- ou dissubstituída com Hal,
- 5             $R^2$  é H ou metóxi,  
na Subfórmula 21  
X é N,  
Y é NH,  
 $R^1$  é  $L^1-R^4-L^2-R^5$ ,
- 10           $L^1$  é metíleno,  
 $R^4$  é fenila,  
 $L^2$  é NHCO,  
 $R^5$  é fenila que é não substituída ou mono- ou dissubstituída com Hal,
- 15         $R^2$  é H ou metóxi,  
na Subfórmula 22  
X é N,  
Y é NH,  
 $R^1$  é  $L^1-R^4-L^2-R^5$ ,
- 20         $L^1$  é metíleno,  
 $R^4$  é fenila,  
 $L^2$  é NHCO ou NHCONH,  
 $R^5$  é fenila que é não substituída , ou mono- ou dissubstituída com Hal,
- 25         $R^2$  é H,  
na Subfórmula 23  
X é N,  
 $R^1$  é  $L^1-R^4-L^2-R^5$ ,  
 $R^4$  é fenila,
- 30         $R^5$  benzo-1,3-dioxolila,  
na Subfórmula 24  
X é N,

Y é NH,

- L<sup>1</sup> é metileno que é não substituído ou substituído com amino-metila, (metil-amino)metila, (dimetil-amino)metila, metila, etila, 2-hidroxietila, metoximetila, 2-(dimetil-amino)etila, (etyl-amino)metila, 2-(metóxi)etila, 2-(alil-metil-amino)etila, ((terc. butil-óxi-carbonil)-metil-amino)metila, 2-(pirrolidin-1-il)etila, 2-(azetidin-1-il)etila, 2-(piperidin-1-il)etila ou 2-(piperazin-1-il)etila,  
5 na Subfórmula 25

X é N,

Y é NH,

- 10 L<sup>1</sup> é metileno que é não substituído ou substituído com (metil-amino)metila, (dimetil-amino)metila, metila ou 2-(dimetil-amino)etila,  
na Subfórmula 26

X é N,

Y é NH,

- 15 R<sup>1</sup> é L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>-L<sup>2</sup>-R<sup>5</sup>,  
R<sup>4</sup> é fenila,  
L<sup>2</sup> é -NHCO-, -NH-, -NHCH<sub>2</sub>-, NHCOOCH<sub>2</sub>- ou -NHCONH-,  
na Subfórmula 27

X é N,

- 20 Y é NH,  
R<sup>1</sup> é L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>-L<sup>2</sup>-R<sup>5</sup>,  
R<sup>4</sup> é fenila,  
L<sup>2</sup> é -NHCO-, -NH-, -NHCH<sub>2</sub>-, NHCOOCH<sub>2</sub>- ou -NHCONH-,  
R<sup>5</sup> é Ar que é não substituído ou substituído como definido para

- 25 Ar na reivindicação 1,  
na Subfórmula 28

X é N,

Y é NH,

- R<sup>1</sup> é L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>-L<sup>2</sup>-R<sup>5</sup>,  
R<sup>4</sup> é fenila,  
L<sup>2</sup> é -NHCO-, -NH-, -NHCH<sub>2</sub>-, NHCOOCH<sub>2</sub>- ou -NHCONH-,  
R<sup>5</sup> é fenila, piridila, benzo-1,3-dioxolila, pirazolila ou tiazolila, to-

dos os quais são não substituídos ou substituídos como definido para Ar na reivindicação 1,

na Subfórmula 29

X é N,

5 Y é NH,

L<sup>1</sup> é metileno que é não substituído ou substituído com amino-metila, (metil-amino)metila, (dimetil-amino)metila, metila, etila, 2-hidroxietila, metoximetila, 2-(dimetil-amino)etila, (etil-amino)metila, 2-(metóxi)etila, 2-(alil-metil-amino)etila, ((terc. butil-óxi-carbonil)-metil-amino)metila, 2-(pirrolidin-1-il)etila, 2-(azetidin-1-il)etila, 2-(piperidin-1-il)etila ou 2-(piperazin-1-il)etila,

10 R<sup>2</sup> é H ou metóxi,

na Subfórmula 30

X é N,

Y é NH,

15 L<sup>1</sup> é metileno que é não substituído ou substituído com (metil-amino)metila, (dimetil-amino)metila, metila ou 2-(dimetil-amino)etila,

R<sup>2</sup> é H ou metóxi,

na Subfórmula 31

X é N,

20 Y é NH,

R<sup>1</sup> é L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>-L<sup>2</sup>-R<sup>5</sup>,

R<sup>4</sup> é fenila,

L<sup>2</sup> é -NHCO-, -NH-, -NHCH<sub>2</sub>-, NHCOOCH<sub>2</sub>- ou -NHCONH-,

R<sup>2</sup> é H ou metóxi,

25 na Subfórmula 32

X é N,

Y é NH,

R<sup>1</sup> é L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>-L<sup>2</sup>-R<sup>5</sup>,

R<sup>4</sup> é fenila,

30 L<sup>2</sup> é -NHCO-, -NH-, -NHCH<sub>2</sub>-, NHCOOCH<sub>2</sub>- ou -NHCONH-,

R<sup>5</sup> é Ar que é não substituído ou substituído como definido para Ar na reivindicação 1,

- R<sup>2</sup> é H ou metóxi,  
na Subfórmula 33
- X é N,  
Y é NH,
- 5 R<sup>1</sup> é L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>-L<sup>2</sup>-R<sup>5</sup>,  
R<sup>4</sup> é fenila,  
L<sup>2</sup> é -NHCO-, -NH-, -NHCH<sub>2</sub>-, NHCOOCH<sub>2</sub>- ou -NHCONH-,  
R<sup>5</sup> é fenila, pirídila, benzo-1,3-dioxolila, pirazolila ou tiazolila, todos os quais são não substituídos ou substituídos como definido para Ar na reivindicação 1,
- 10 R<sup>2</sup> é H ou metóxi,  
na Subfórmula 34
- X é N,  
Y é NH,
- 15 R<sup>1</sup> é L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>-L<sup>2</sup>-R<sup>5</sup>,  
L<sup>1</sup> é metíleno que é não substituído ou substituído com (metil-amino)metila, (dimetil-amino)metila, metila ou 2-(dimetil-amino)etila,  
R<sup>4</sup> é fenila,  
L<sup>2</sup> é -NHCO-, -NH-, -NHCH<sub>2</sub>-, NHCOOCH<sub>2</sub>- ou -NHCONH-,  
20 R<sup>5</sup> é Ar que é não substituído ou substituído como definido para Ar na reivindicação 1,
- R<sup>2</sup> é H ou metóxi,  
na Subfórmula 35
- X é N,  
Y é NH,
- 25 R<sup>1</sup> é L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>,  
R<sup>2</sup> é L<sup>1</sup>-Ar,  
na Subfórmula 36
- X é N,  
Y é NH,
- 30 R<sup>1</sup> é L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>,  
L<sup>1</sup> é uma ligação,

na Subfórmula 37

X é N,

Y é NH,

R<sup>1</sup> é L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>,

5 R<sup>4</sup> é piperidinila,

na Subfórmula 38

X é N,

Y é NH,

R<sup>1</sup> é L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>,

10 R<sup>4</sup> é piperidinila,

R<sup>2</sup> é L<sup>1</sup>-Ar,

L<sup>1</sup> é uma ligação,

na Subfórmula 39

X é CH,

15 Y é NH,

R<sup>1</sup> é L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>,

L<sup>1</sup> é metíleno que é substituído com aminometila, (metil-amino)metila, (dimetil-amino)metila ou 2-aminoprop-2-ila,

R<sup>4</sup> é fenila que é não substituído ou substituído como definido

20 para Ar na reivindicação 1,

R<sup>2</sup> é H, metóxi, metila, etila, hidroximetila, metoximetila ou ciano,

e os resíduos restantes têm o significado como indicado para a

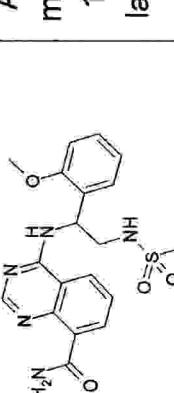
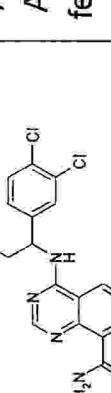
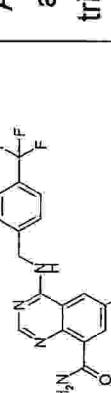
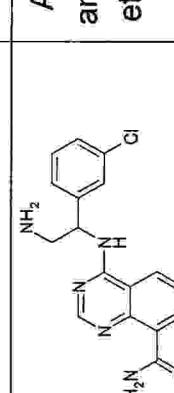
fórmula (I) acima.

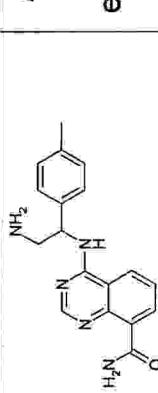
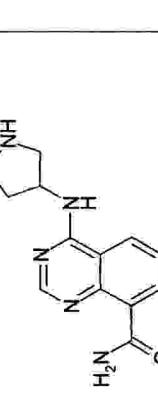
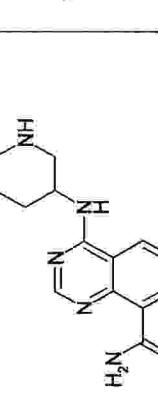
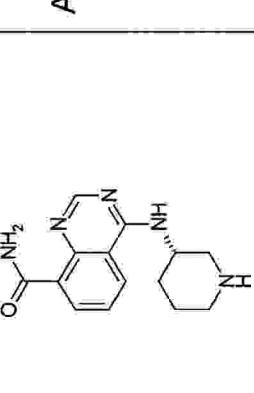
Em compostos mais preferidos de subfórmulas 19, 20, 21, 22,

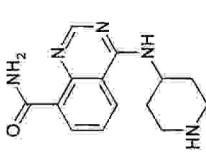
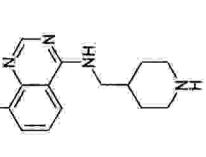
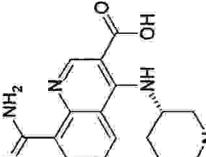
25 23, 26, 27, 28, 31, 32, 22 ou 34 de fórmula (I), (II) ou (III), R<sup>4</sup> é meta-fenileno.

Os compostos especialmente preferidos de acordo com a fórmula (I), (II) e/ou fórmula (III) incluem aqueles listados nas tabelas 1, 2 e 3 abaixo, ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos ou profármacos.

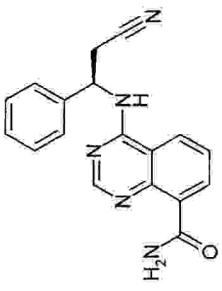
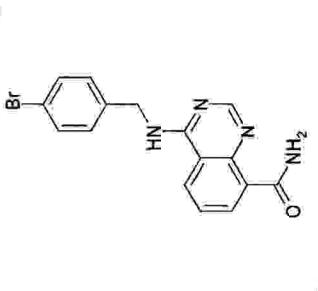
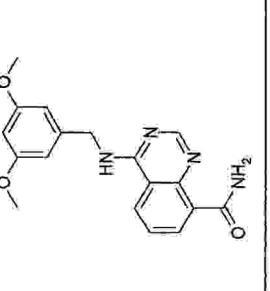
Tabela 1

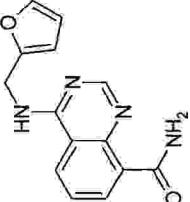
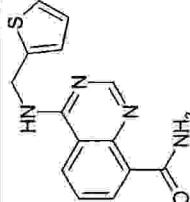
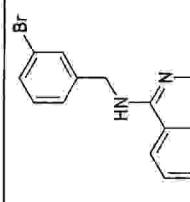
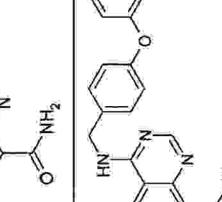
No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção IC50 [μM]
1		Amida de ácido 4-[2-metanossulfonilamino-1-(2-metóxi-fenil) etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	416	>10	0,91		
2		Amida de ácido 4-[2-Amino-1-(3,4-diclorofenil)-etilamino] quinazolina-8-carboxílico	376	0,0005	0,43		
3		Amida de ácido 6-(3-amino-propóxi)-4-(4-trifluorometilbenzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	420	0,197	7,6		
4		Amida de ácido 4-[2-amino-1-(3-cloro-fenil)-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	342			4,9	

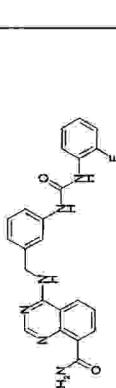
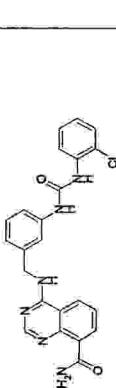
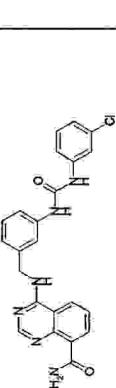
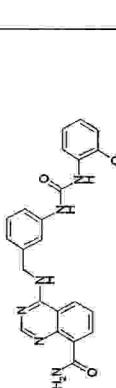
No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção IC50 [μM]
5		Amida de ácido 4-(2-amino-1-p-tolylethylamino)-quinazolina-8-carboxílico	322	0,0006	0,66		
6		Amida de ácido 4-(piperidin-3-ilamino)-quinazolina-8-carboxílico	258	0,376			
7		Amida de ácido 4-(piperidin-3-ilamino)-quinazolina-8-carboxílico	272	0,0615	6,5		
8		Amida de ácido 4-((S)-piperidin-3-ilamino)-quinazolina-8-carboxílico	272	0,0491	4,300		

No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção IC50 [μM]
9		Amida de ácido 4-(piperidin-4-ilamino)-quinazolina-8-carboxílico	272	3,92	10		
10		Amida de ácido 4-[(Piperidin-4-ilmetil)-amino]-quinazolina-8-carboxílico	286	2,58	1		
11		Ácido 8-carbamoiil-4-((S)-piperidin-3-ilamino)-quinolina-3-carboxílico	315	0,218	1,3		

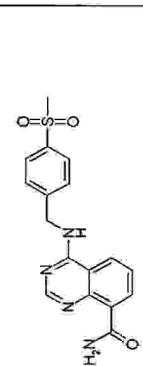
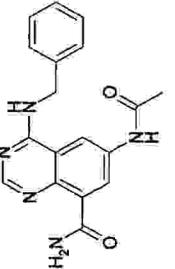
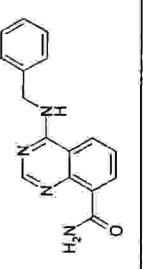
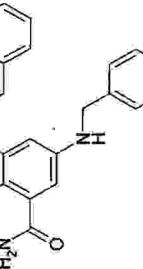
No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção IC50 [μM]
12		Amida de ácido 4-[2-amino-1-(3-metóxi-fenil)-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	338	0,0034	0,77		
13		Amida de ácido 4-[2-amino-1-[3-(4-fluoro-benzoylamino)-fenil]-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	445	0,0012	0,0012		
14		Amida de ácido 4-(2-metilamino-1-fenil-ethylamino)-quinazolina-8-carboxílico	322	0,0038	0,45		

No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção IC50 [μM]
15		Amida de ácido 4-((R)-2-ciano-1-fenil-ethylamino)-quinazolina-8-carboxílico	318	0,0031	0,28		
16		Amida de ácido 4-(4-bromo-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	357	0,0066	0,23		
17		Amida de ácido 4-(3,5-dimetóxi benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	339	0,111	0,0072	0,0082	

No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção IC50 [μM]
18		Amida de ácido 4-[(furan-2-ilmetil)-amino]-quinazolina-8-carboxílico	269	0,262	0,0066	0,005	
19		Amida de ácido 4-[(tiofen-2-ilmetil)-amino]-quinazolina-8-carboxílico	285	0,145	2,6		
20		Amida de ácido 4-(3-bromo-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	357	0,0112	0,19		
21		Amida de ácido 4-(4-fenoxy-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	371	0,230	4,4		

No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção IC50 [μM]
22		Amida de ácido 4-{3-[3-(2-fluoro-fenil)-ureido]-benzilamino}-quinazolina-8-carboxílico	431	0,0783	0,31	0,2	
23		Amida de ácido 4-{3-[3-(2-cloro-fenil)-ureido]-benzilamino}-quinazolina-8-carboxílico	447	0,0910	0,13	0,091	4,8
24		Amida de ácido 4-{3-[3-(3-cloro-fenil)-ureido]-benzilamino}-quinazolina-8-carboxílico	447	0,135	1		
25		Amida de ácido 4-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-ureido]-benzilamino}-quinazolina-8-carboxílico	443	0,156	0,0026	0,0025	

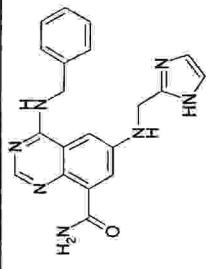
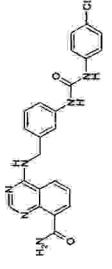
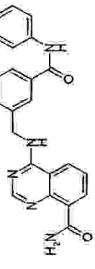
No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção IC50 [μM]
26		Amida de ácido 4-[3-(3-fluoro-fenil)-ureido]-benzilamino-quinazolina-8-carboxílico	431	0,0559	0,0011	0,0056	
27		Amida de ácido 4-[3-(4-fluoro-fenil)-ureido]-benzilamino-quinazolina-8-carboxílico	431	0,199	4,9		
28		Amida de ácido 4-(3,5-difluoro-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	315	0,0922	0,00086	0,0039	
29		Amida de ácido 4-[3-(isopropyl-ureido)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	379	0,142	0,16		

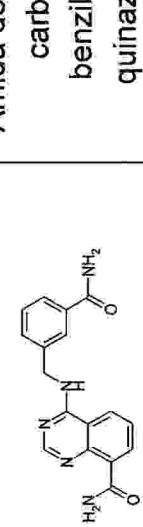
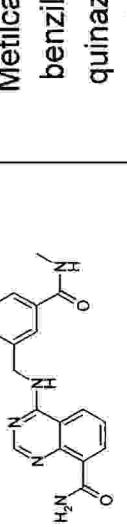
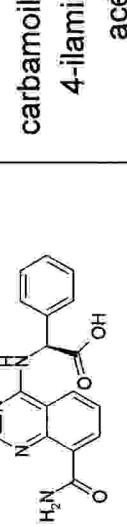
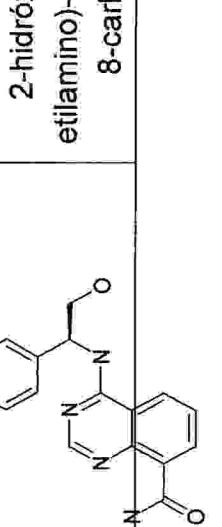
No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção IC50 [μM]
30		Amida de ácido 4-(4-Metanossulfonil-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	357	0,0137	0,58		
31		Amida de ácido 6-Acetilamino-4-benzilamino-quinazolina-8-carboxílico	336	29,2		1,4	
32		Amida de ácido 4-(2-Bromo-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	357	0,245		1,5	
33		Amida de ácido 4,6-Bis-benzilamino-quinazolina-8-carboxílico	384	3,00		0,34	

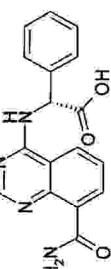
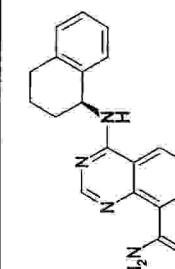
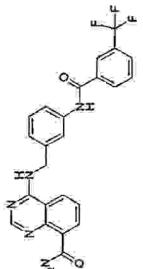
No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção IC50 [μM]
34		Amida de ácido 4-[3-(3-metóxi-fenil)-ureído]-benzilamino-8-carboxílico	443	0,0976	0,72		6,3
35		Amida de ácido 4-[3-(Benzoi-ureído)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	441	0,110	0,83		0,42
36		Amida de ácido 4-[3-(3-Etil-ureído)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	365	0,0676		1,8	

No.	Estrutura	Nome químico MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção IC50 [μM]
37		Amida de ácido 4-[3-(3-trifluoromethyl-fenil)-ureido]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	481	0,190	7,8	
38		Amida de ácido 4-[{(R)-(1,2,3,4-Tetra-hidro-naftalen-1-il)amino}-quinazolina-8-carboxílico.	319	1,03	7,9	
39		Amida de ácido 4-((1S,2R)-2-Hidróxi-indan-1-ilamino)-quinazolina-8-carboxílico	321	3,09	4,6	

No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção IC50 [μM]
40		Amida de ácido 4-((R)-1-Naftalen-1-il-étilamino)-quinazolina-8-carboxílico	343	0,0421	0,00066	0,011	
41		Amida de ácido 4-Benzilamino-6-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-quinazolina 8-carboxílico	385	2,69	6,9		
42		Amida de ácido 4-((R)-2-Hidróxi-1-fenil-étilamino)-quinazolina-8-carboxílico	309	20,3	1,9		

No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção IC50 [μM]
43		Amida de ácido 4-benzilamino-6-[(1H-imidazol-2-ilmetil)-amino]-quinazolina-8-carboxílico	374	8,40	0,7		
44		Amida de ácido 4-[3-[3-(4-chloro-fenil)-ureido]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	447	0,149	0,72		
45		Amida de ácido 4-(3-fenilcarbamoil-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	398	0,131	9,1		

No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção [IC50 [μM]]
46		Amida de ácido 4-(3-carbamoylbenzylamino)-quinazolina-8-carboxílico	0	0,0482	0,013	0,0041	
47		Amida de ácido 4-(3-Metilcarbamoi- benzylamino)-quinazolina-8- carboxílico	336	0,176	1,2	1,8	
48		Ácido (S)-(8-carbamoyl-quinazolin-4-ilamino)-fenil- acético.	323	9,18	5,2		
49		Amida de ácido 4-((S)-2-hidróxi-1-fenil-étilamino)-quinazolina-8-carboxílico	309	0,541	0,54		

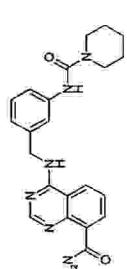
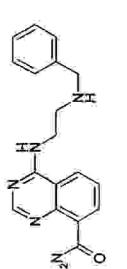
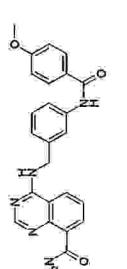
No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção [IC50 [μM]]
50		Ácido (R)-(8-carbamoi)-quinazolin-4-ilamino)-fenil-acético	323	7,91			
51		Amida de ácido 4-[1(S)-(1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-1-yl)amino]-quinazolina-8-carboxílico	319	1,57		1,6	0,5
52		Amida de ácido 4-[3-(3-trifluorometilbenzolamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	466	0,0307		1,2	

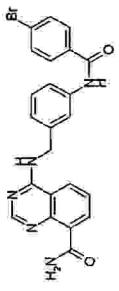
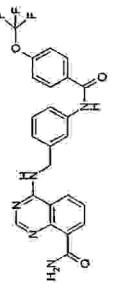
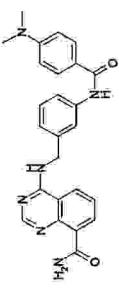
No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção [IC50 [μM]]
53		Amida de ácido 4-[4-(3-trifluorometil-benzilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	466	1,31	0,21		
54		Amida de ácido 4-{3-[3-(2-trifluorometil-fenil)-ureido]-benzilamino}-quinazolina-8-carboxílico	481	0,0469	0,0047	0,022	
55		Amida de ácido 4-[3-(m-Tolli-ureido)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	427	0,0830	0,0021	0,0043	

No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção IC50 [μM]
56		Amida de ácido 6- amino-4-benzylamino- quinazolina-8- carboxílico	294	3,20	0,14		
57		Amida de ácido 4-(3- fluoro-benzylamino)-6- metil-quinazolina-8- carboxílico	311	6,44	1,3		
58		Amida de ácido 4-((S)- 2-metoxi-1-fenil- ethylamino)-quinazolina- 8-carboxílico	323	0,253	2,5		
59		Amida de ácido 4-((S)- 2-azido-1-fenil- ethylamino)-quinazolina- 8-carboxílico	334	0,0458	0,45		

No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção IC50 [μM]
60		Amida de ácido 4-[4-aminometil-4-(4-trifluorometóxi-fenil)-piperidin-1-il]-quinazolina-8-carboxílico	0	21,2	5,5		
61		Amida de ácido 6-metóxi-4-(3-trifluorometilbenzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	377	0,0031	0,2		
62		Amida de ácido 4-{3-[morfolina-4-carbonil]amino}-benzilamino-quinazolina-8-carboxílico	407	1,20	3,5		

No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção IC50 [μM]
63		Amida de ácido 4-[3-[3-(3-Metóxi-propil)-ureido]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	409	0,456	9,7		
64		Amida de ácido 4-[3-(2-Morfolin-4-il-etyl)-ureido]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	450	0,836	1,7		
65		Amida de ácido 4-((S)-2-amino-1-fenil-etylamino)-quinazolina-8-carboxílico.		308	0,0006	0,31	0,0014

No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção IC50 [μM]
66		Amida de ácido 4-[3-[(piperidina-1-carbonil)-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	405	0,174	0,0084	0,0022	
67		Amida de ácido 4-(2-benzilamino-ethylamino)-quinazolina-8-carboxílico	322	0,896	0,029	0,023	
68		Amida de ácido 4-[3-(4-metóxi benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	428	0,0202	0,00029	0,00035	

No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção IC50 [μM]
69		Amida de ácido 4-[3-(4-bromo-benzilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	477	0,0090	0,00065	0,00071	
70		Amida de ácido 4-[3-(4-trifluorometóxi-benzilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	482	0,111	1,9		
71		Amida de ácido 4-[3-(4-dimethylamino-benzilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	441	0,0117	0,00011	0,00052	

No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção IC50 [μM]
72		Amida de ácido 4-[3-[(benzo[1,3]dioxol-5-carbonil)-amino]benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	442	0,0097	0,00051	0,0012	
73		Amida de ácido 4-(3-fenilacetilamino-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	412	0,0817	0,0026	0,0021	
74		Amida de ácido 4-[3-(3,4-difluoro benzilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	434	0,0146	0,0011	0,003	

No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção IC50 [μM]
75		Amida de ácido 4-[3-(4-trifluorometilsulfanil)-benzilamino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	498	0,123	0,00039	0,0012	
76		Amida de ácido 4-(3-benzilamino-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	398	0,0546			1,9
77		Amida de ácido 4-[3-(4-fluoro-benzilamino)-6-metóxi-quinazolina-8-carboxílico	446	0,0017	0,0004	0,0017	

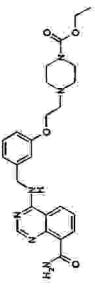
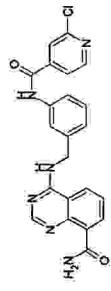
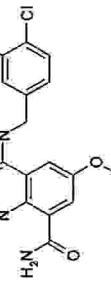
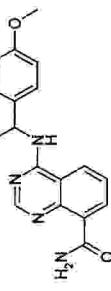
No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção IC50 [μM]
78		Amida de ácido 4-[3-(3-morfolin-4-ilmetil-benzilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	497	0,0462	0,2		
79		Amida de ácido 4-[2-(4-chloro-fenil)-acetilamino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	446	0,0917	0,0084	0,0016	
80		Amida de ácido 6-étoxi-4-[3-(4-fluoro-benzolamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	460	0,0118	0,00063	0,0078	

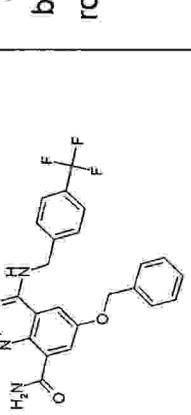
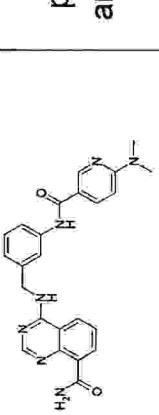
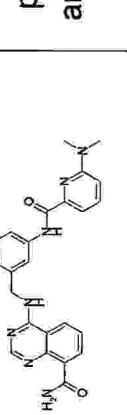
No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção IC50 [μM]
81		Amida de ácido 4-[3-[2-(4-metóxi-fenil)-acetilamino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	442	0,0337	2,1		
82		Amida de ácido 4-((S)-1-fenil-2[1,2,3]triazol-1-il-ethylamino)-quinazolina-8-carboxílico	360	0,0292	4,2		
83		Amida de ácido 4-(4-chloro-3-trifluoromethyl-benzilamino)-6-metóxi-quinazolina-8-carboxílico	411	0,0018	0,378		

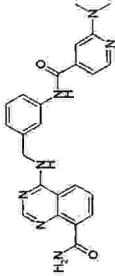
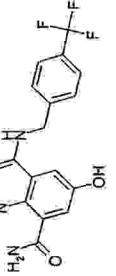
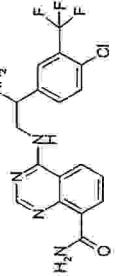
No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção IC50 [μM]
84		Amida de ácido 4-[3-(2-Metóxi-etóxi)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	353	0,653	6,2		
85		Amida de ácido 4-[3-(2-morfolin-4-il-etóxi)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	408	5,88	1,3		
86		Amida de ácido 4-[3-[(6-chloro-piridina-3-carbonil)-amino]benzylamino]-quinazolina-8-carboxílico	433	0,0115	0,00065	0,00046	

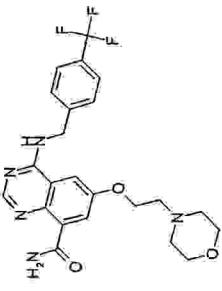
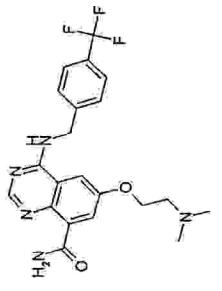
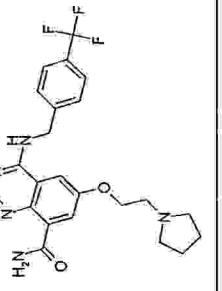
No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção [IC50 [μM]]
87		Amida de ácido 6-metóxi-4-(4-trifluorometilbenzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	377	0,0046	0,59		
88		Amida de ácido 4-[3-[(6-cloro-piridina-2-carbonil)-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	433	0,199	0,005	0,0029	
89		Amida de ácido 6-metóxi-4-((R)-1-feniletilamino)-quinazolina-8-carboxílico	323	0,0489	0,033		

No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção IC50 [μM]
90		Amida de ácido 4-(2,5-dimetóxi benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	339	0,0336	0,341		
91		Amida de ácido 4-[3-(2-dimethylaminoethoxy)benzilamino]-quinazolina-8 carboxílico	366	1,65	1,6		
92		Amida de ácido 4-(3-{[2-[Bis-(2-hidróxi-étil)-amino]etoxi]benzilamino}-quinazolina-8-carboxílico	426	1,20	0,058	0,088	

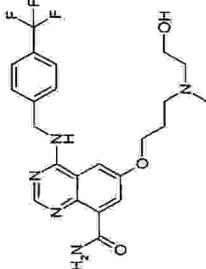
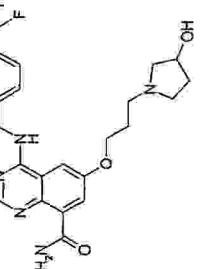
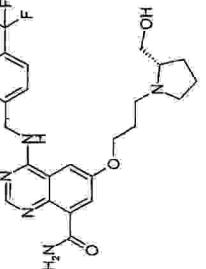
No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 ligação IC50 [μM]
93		Etil éster de ácido 4-(2-{3-[{(8-carbamoyl-quinazolin-4-ilamino)-methyl}-fenóxi]-etil}-piperazine-1-carboxilico	479	3,93	0,92		
94		Amida de ácido 4-[3-[(2-cloro-piridina-4-carbonil)-amino]benzilamino]-quinazolina-8-carboxilico	433	0,0250	0,029	0,025	
95		Amida de ácido 4-(3,4-dicloro-benzilamino)-6-metóxi-quinazolina-8-carboxilico	378	0,0027	0,22		
96		Amida de ácido 4-[2-amino-1-(4-metóxi-fenil)-etilamino] quinazolina-8-carboxilico	338	0,0007	2		

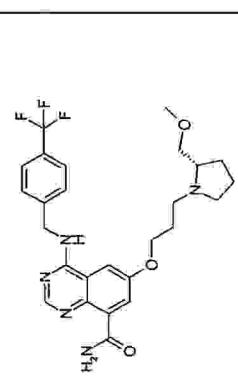
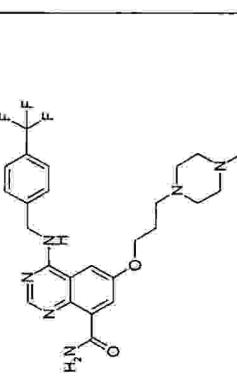
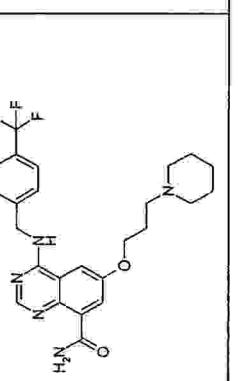
No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção IC50 [μM]
97		Amida de ácido 6-benzílico-4-(4-trifluorometil-benzylamino)-quinazolina-8-carboxílico	453	0,432	2,6	2,5	
98		Amida de ácido 4-[3-[(6-dimetilamino-piridina-3-carbonyl)-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	442	0,0148	0,00097	0,00094	
199		Amida de ácido 4-[3-[(6-dimetilamino-piridina-2-carbonyl)-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	442	0,136	0,0063	0,00073	

No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção IC50 [μM]
100		Amida de ácido 4-{3-[2-dimetilamino-piridina-4-carbonil]-amino}-benzilamino}-quinazolina-8-carboxílico	442	0,0121	0,0015	0,0026	
101		Amida de ácido 6-hidróxi-4-(4-trifluorometil-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	363	0,0231	0,00032	0,00024	
102		Amida de ácido 4-[2-amino-2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	410	0,0291	1		

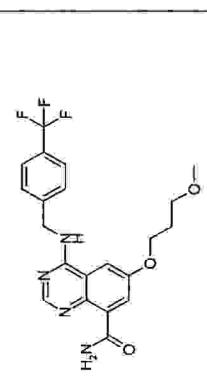
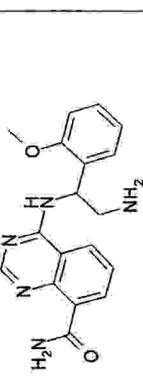
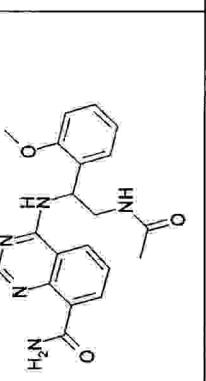
No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção IC50 [μM]
103		Amida de ácido 6-(2-morfolin-4-il-etóxi)-4-(4-trifluorometilbenzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	476	0,541	0,36		3,5
104		Amida de ácido 6-(2-dimetilamino-etóxi)-4-(4-trifluorometilbenzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	434	0,233	10		
105		Amida de ácido 6-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-4-(4-trifluorometilbenzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	460	0,219			

No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção IC50 [μM]
106		Amida de ácido 6-[3-[(2-metóxi-etyl)-methylamino]-propóxi]-4-(4-trifluorometilbenzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	492	0,195	0,0035	0,001	
107		Amida de ácido 6-[3-[(2-Hidróxi-etyl)-propoxi]-[4-(2-Hidróxi-etyl)-propoxi]-4-(4-trifluorometilbenzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	533	0,144	0,0034	0,004	
108		Amida de ácido 6-[3-(morfolin-4-il-propóxi)-4-(4-trifluorometilbenzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	490	0,250	0,088	0,6	

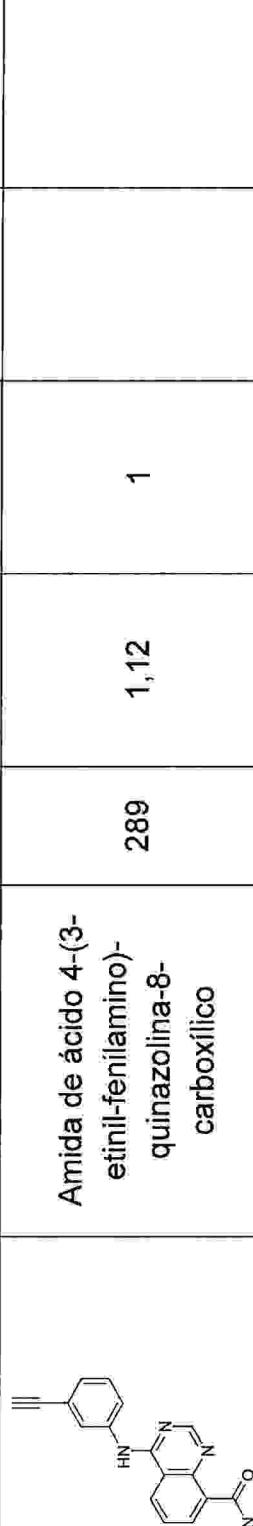
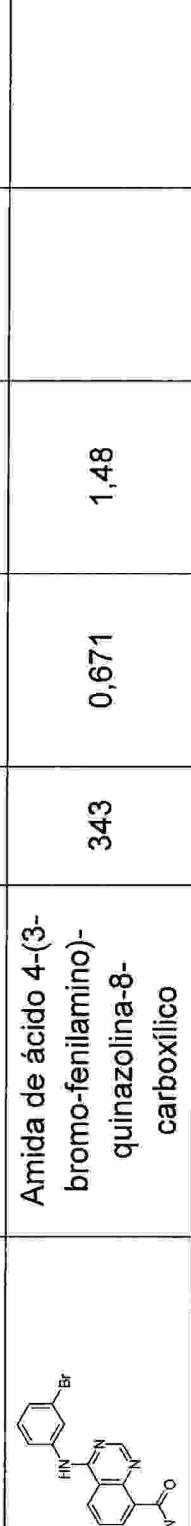
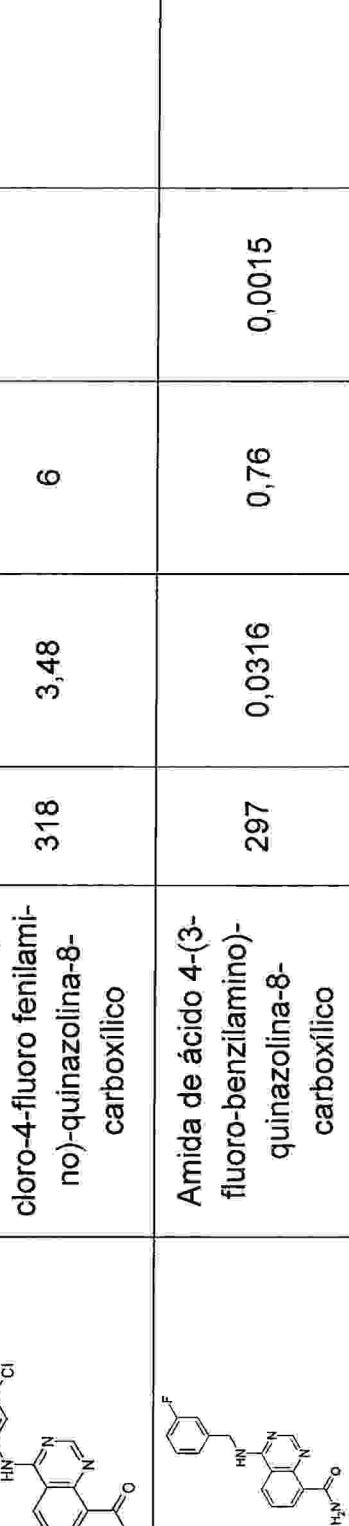
No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção IC50 [μM]
109		Amida de ácido 6-[3-((2-Hidróxi-ethyl)-metyl-amino)-propóxi]-4-(4-trifluorometil-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	478	0,288	1,1		
110		Amida de ácido 6-[3-(3-Hidróxi-pirrolidin-1-il)-propóxi]-4-(4 trifluorometil-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	490	0,187	1,3	1,06	
111		Amida de ácido 6-[3-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-propóxi]-4-(4-trifluorometil-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	504	0,204	0,0067	0,027	

No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção IC50 [μM]
112		Amida de ácido 6-[3-((S)-2-metoximetyl-pyrrolidin-1-il)-propóxi]-4-(4-trifluorometil-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	518	0,128	7,5		
113		Amida de ácido 6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propóxi]-4-(4-trifluorometil-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	503	0,138	0,0068	0,0062	
114		Amida de ácido 6-(3-piperidin-1-il-propóxi)-4-(4-trifluorometil benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	488	0,127	0,00018		

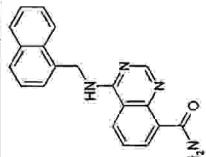
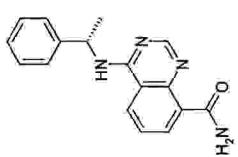
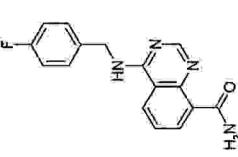
No.	Estrutura	Nome químico	$M_S$ (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [ $\mu M$ ]	IC50 de ligação de Aurora A [ $\mu M$ ]	IC50 de ligação de Aurora B [ $\mu M$ ]	PDK1 liga- ção IC50 [ $\mu M$ ]
115		Amida de ácido 6-[3-(2-Hidróxi-ethylamino)-propóxi]-4-(4-trifluorometil-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	464	0,0601	0,0058	0,0016	
116		Amida de ácido 4-[2-amino-1-(3-fluoro-fenil)-ethylamino]-quinazolina-8-carboxílico	326	0,0005	0,28		
117		Amida de ácido 4-(2-hidróxi-2-fenil-ethylamino)-quinazolina-8-carboxílico	309	0,0628	0,49		

No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção IC50 [μM]
118		Amida de ácido 6-(3-metóxi-propóxi)-4-(4-trifluorometilbenzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	435	0,0238	0,078	0,17	
119		Amida de ácido 4-[2-amino-1-(2-metóxfenil)etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	338	0,0057	1,5	0,048	
120		Amida de ácido 4-[2-acetilamino-1-(2-metóxfenil)etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	380	0,175	0,0019	0,0071	

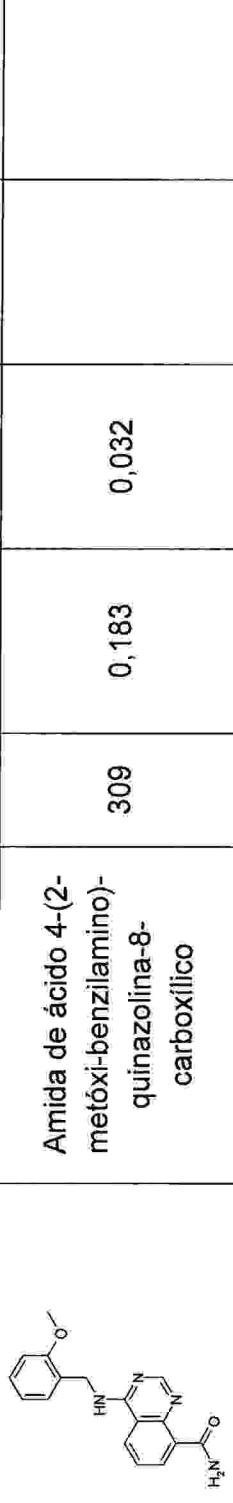
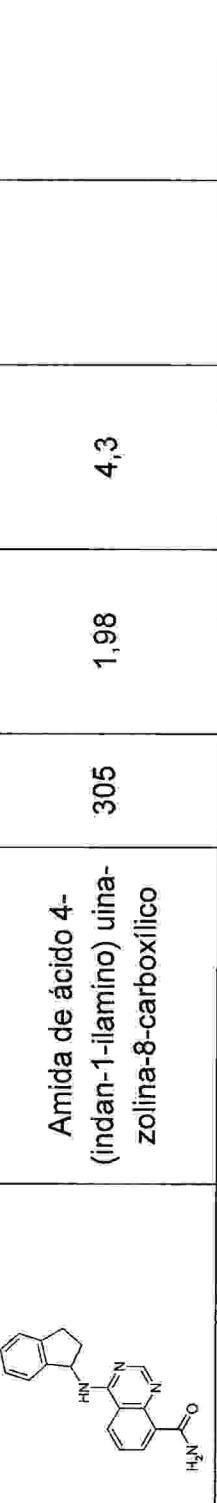
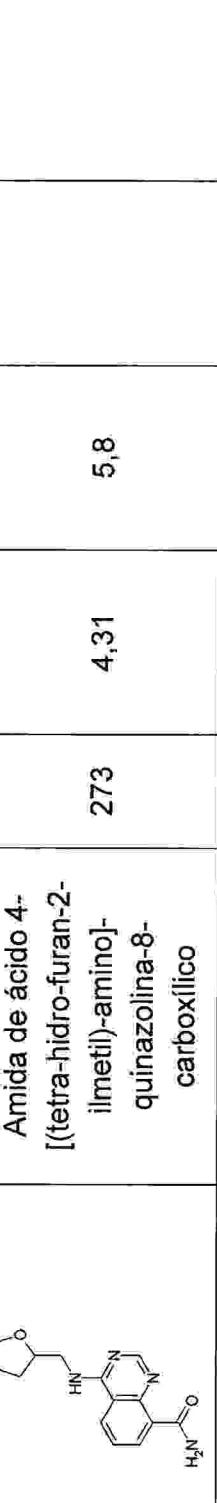
No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção IC50 [μM]
121		Amida de ácido 4-[2-amino-1-(3,4-dimetóxi-fenil)-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	368	0,0005	4,9		
122		Amida de ácido 4-(4-benzilamino-fenilamino)-quinazolina-8-carboxílico	384	0,658	0,59		
123		Amida de ácido 4-benzilamino-quinazolina-8-carboxílico	279	0,0615	4,3		

No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção IC50 [μM]
124		Amida de ácido 4-(3-ethinil-fenilamino)-quinazolina-8-carboxílico	289	1,12	1		
125		Amida de ácido 4-(3-bromo-fenilamino)-quinazolina-8-carboxílico	343	0,671	1,48		
126		Amida de ácido 4-(3-cloro-4-fluoro fenilamino)-quinazolina-8-carboxílico	318	3,48	6		
127		Amida de ácido 4-(3-fluoro-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	297	0,0316	0,76	0,0015	

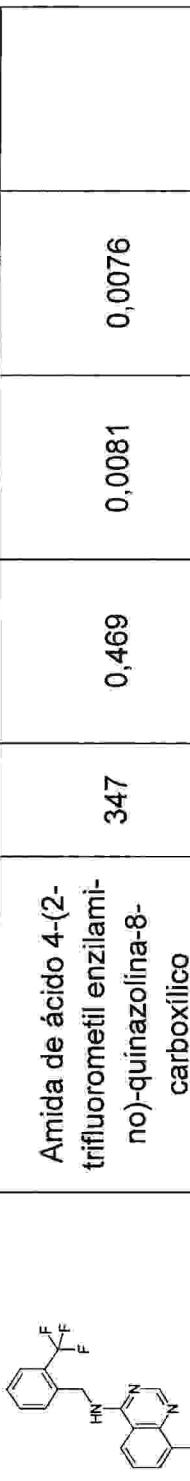
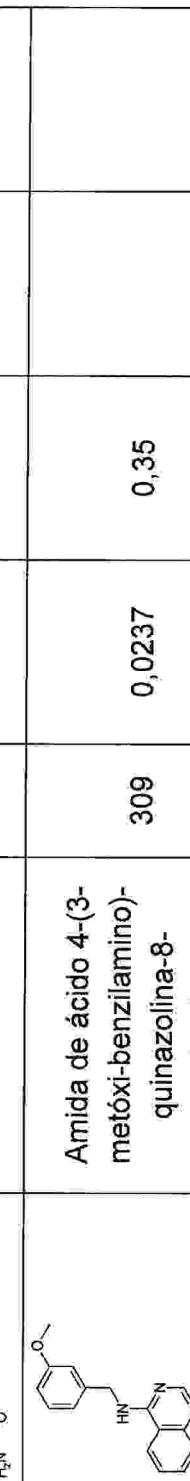
No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção IC50 [μM]
128		Amida de ácido 4-[2-(4-metóxi-fenil)-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	323	0,242	10		
129		Amida de ácido 4-(3,4-dicloro-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	348	0,0016	0,13		
130		Amida de ácido 4-(4-metóxi-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	309	0,0300	0,23		

No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção IC50 [μM]
131		Amida de ácido 4-[(naftalen-1-ilmetil)-amino]-quinazolina-8-carboxílico	329	0,0615	0,34	0,388	
132		Amida de ácido 4-((S)-1-fenil-etylamo)-quinazolina-8-carboxílico	293	2,84	0,41		
133		Amida de ácido 4-(4-fluoro-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	297	0,0431	0,092		

No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção IC50 [μM]
134		Amida de ácido 4-(3-trifluorometil-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	347	0,0133 0,0207	0,58		
135		Amida de ácido 4-(2-metil-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	293	0,321	8,8		
136		Amida de ácido 4-morfolin-4-il-quinazolina-8-carboxílico	259	7,28	7,4		

No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção IC50 [μM]
137		Amida de ácido 4-(2-metóxi-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	309	0,183	0,032		
138		Amida de ácido 4-(indan-1-ilamino)quinazolina-8-carboxílico	305	1,98	4,3		
139		Amida de ácido 4-[(tetra-hidro-furan-2-ilmetil)-amino]quinazolina-8-carboxílico	273	4,31	5,8		

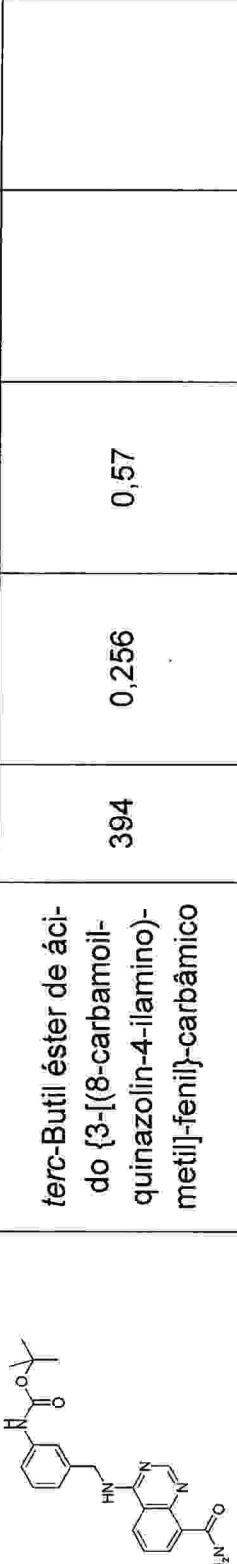
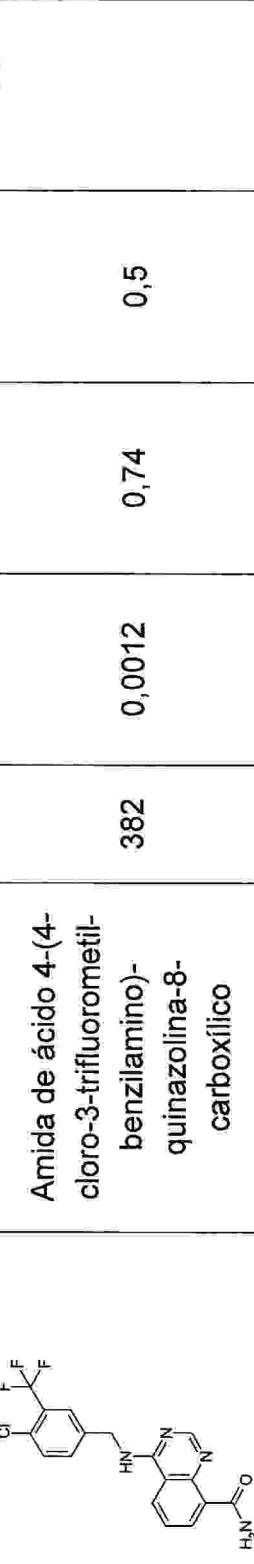
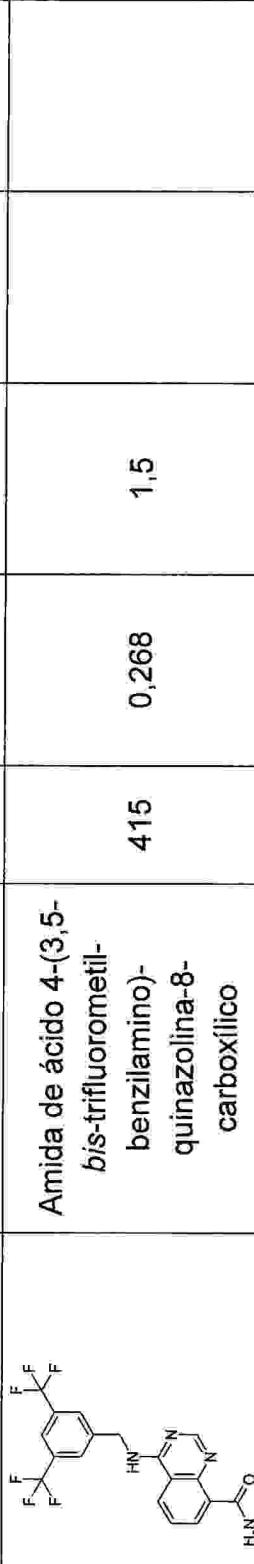
No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção IC50 [μM]
140		Amida de ácido 4-(2,4-difluoro-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	315	0,101	0,0022	0,00059	
141		Amida de ácido 4-(2-chloro-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	314	0,243	0,74		
142		Amida de ácido 4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-quinazolina-8-carboxílico	280	2,45	10		

No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção IC50 [μM]
143		Amida de ácido 4-(2-trifluorometil enzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	347	0,469	0,0081	0,0076	
144		Amida de ácido 4-[(benzo[1,3]dioxol-5-metil)-amino]-quinazolina-8-carboxílico	323	0,0272	0,00037	0,0039	
145		Amida de ácido 4-(3-metóxi-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	309	0,0237	0,35		

No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção IC50 [μM]
146		Amida de ácido 4-(4-trifluorometil-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	347	0,0025	0,55	0,7	
147		Amida de ácido 4-(3-metil-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	293	0,534	0,1		
148		Amida de ácido 4-(2-fluoro-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	297	0,101	1		

No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção IC50 [μM]
149		<i>terc</i> -butila éster de ácido {4-[{(8-carbamoi-quinazolin-4-ilamino)-metyl}fenil]-carbâmico	394	5,01	7,5		
150		Amida de ácido 4-(4-hidróxi-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	295	0,0769	0,58		
151		Amida de ácido 4-(4-amino-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	294	0,210	9,3		

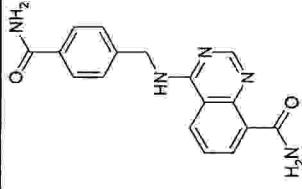
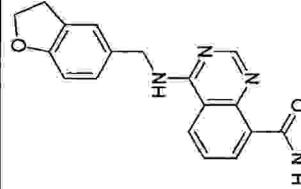
No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção IC50 [μM]
152		Amida de ácido 4-[4-(4-fluoro-benzilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	416	1,67	1,7		
153		Amida de ácido 4-(3-amino-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	294	0,247	1,8		
154		Amida de ácido 4-(3-hidróxi-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	295	0,0243	1,9	2,5	

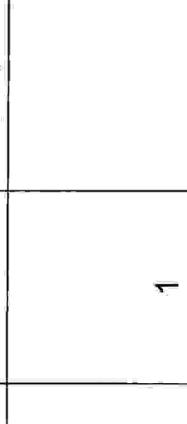
No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 ligação IC50 [μM]
155		tert-Butil éster de ácido {3-[{(8-carbamoi-quinazolin-4-ilamino)-metil]-fenil}-carbâmico	394	0,256	0,57		
156		Amida de ácido 4-(4-chloro-3-trifluoromethylbenzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	382	0,0012	0,74	0,5	
157		Amida de ácido 4-(3,5-bis(trifluoromethylbenzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	415	0,268		1,5	



No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção IC50 [μM]
161		Amida de ácido 4-(3-benzenossulfonamido-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	434	0,524	4,9		
162		Amida de ácido 4-[3-(3-fenil-ureido)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	413	0,152	0,0016	0,0015	
163		Amida de ácido 4-[4-(3-fenil-ureido)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	413	> 18,5	0,41		

No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 ligação IC50 [μM]
164		Amida de ácido 6-nitro-4-(3-trifluorometilbenzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	392	16,8	5,9		
165		Amida de ácido 6-amino-4-(3-trifluorometilbenzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	362	0,371	1,2		
166		Amida de ácido 4-(4-chloro-3-trifluorometilbenzilamino)-6-nitroquinazolina-8-carboxílico	427	> 24,6	10		

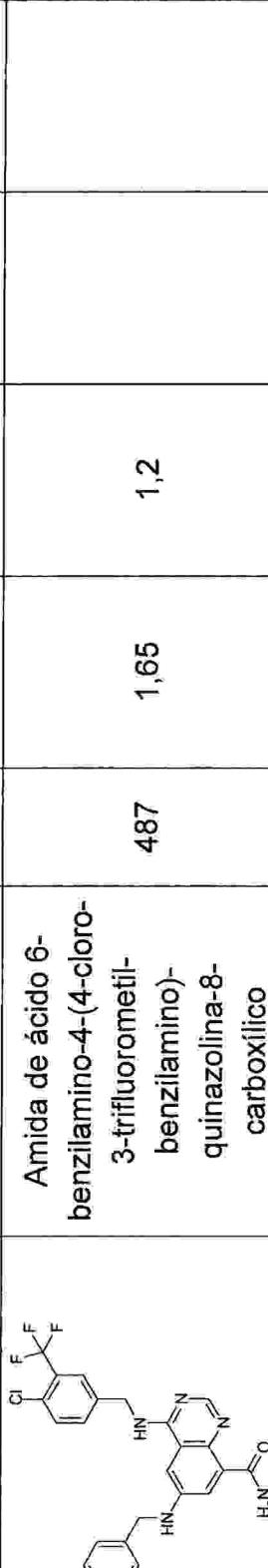
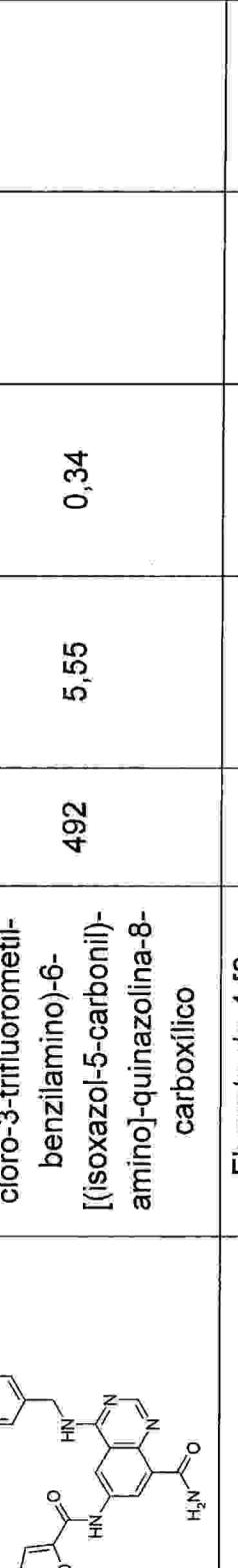
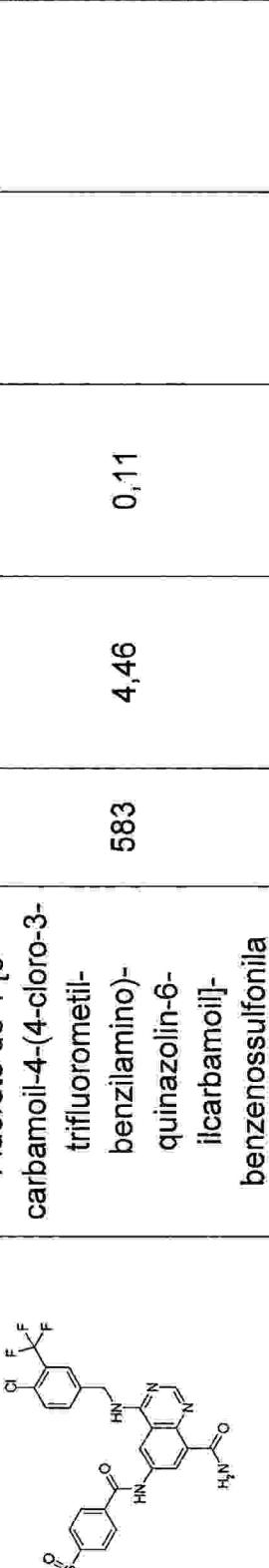
No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção IC50 [μM]
167		Amida de ácido 4-(4-Carbamoi-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	322	0,394	10		
168		Amida de ácido 4-[(2,3-dihydrobenzofuran-5-ilmetil)amino]-quinazolina-8-carboxílico	321	0,0132	0,66		

No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção IC50 [μM]
169		Amida de ácido 4-[(benzofuran-5-ilmetil)-amino]-quinazolina-8-carboxílico	319	0,0142	1		
170		Amida de ácido 4-(3-trifluorometil-benzilamino)-quinolina-8-carboxílico	346	0,132	0,0039	0,012	

No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção IC50 [μM]
171		Amida de ácido 4-((R)-1-fenil-etylamo)-quinazolina-8-carboxílico	293	0,0850	0,002	0,00082	
172		Amida de ácido 6-amino-4-(4-chloro-3-trifluoromethylbenzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	397	0,0723	0,0049	0,013	

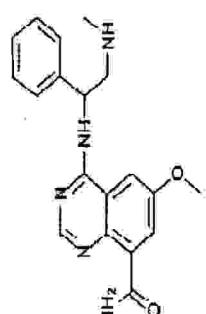
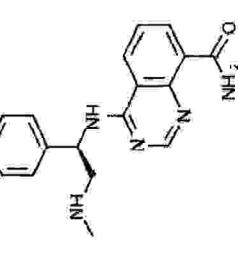
No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção IC50 [μM]
173		Amida de ácido 6-acetilamino-4-(4-cloro-3-trifluorometil-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	439	0,141	3,6		
174		Amida de ácido 6-benzenossulfonilamino-4-(4-chloro-3-trifluorometilbenzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	537	3,13	3,4		

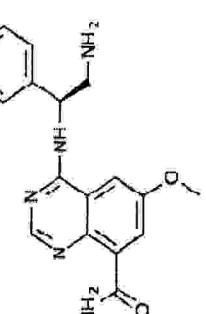
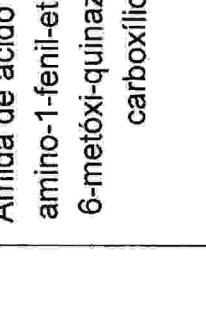
No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [µM]	IC50 de ligação de Aurora A [µM]	IC50 de ligação de Aurora B [µM]	PDK1 liga- ção IC50 [µM]
175		Amida de ácido 4-(4-Chloro-3-trifluoromethylbenzilamino)-6-(3-phenylureido)-quinazolina-8-carboxílico	516	> 36,4	6,8		
176		Amida de ácido 4-(4-chloro-3-trifluoromethylbenzilamino)-6-[(4-piridina-4-carbonil)amino]-quinazolina-8-carboxílico	502	0,356	0,95	0,68	
177		Amida de ácido 4-(4-chloro-3-trifluoromethylbenzilamino)-6-(3-phenilpropionilamino)-quinazolina-8-carboxílico	529	16,2		3,4	

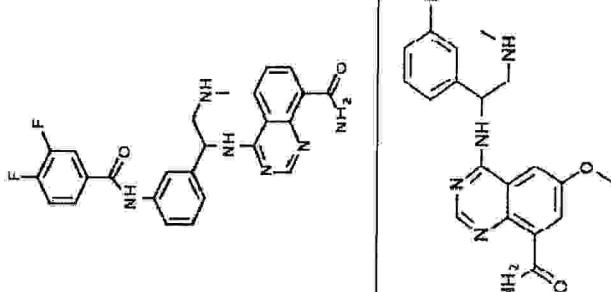
No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção IC50 [μM]
178		Amida de ácido 6-benzilamino-4-(4-cloro-3-trifluorometilbenzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	487	1,65	1,2		
179		Amida de ácido 4-(4-cloro-3-trifluorometilbenzilamino)-6-[(isoxazol-5-carbonil)-amino]-quinazolina-8-carboxílico	492	5,55	0,34		
180		Fluoreto de 4-[8-carbamoi-4-(4-chloro-3-trifluorometilbenzilamino)-quinazolin-6-licarbamoi]-benzenossulfonila	583	4,46	0,11		

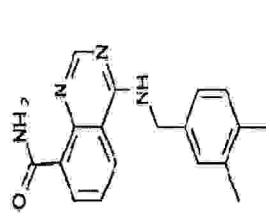
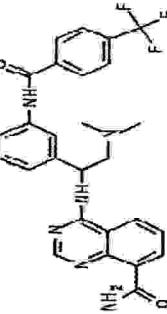
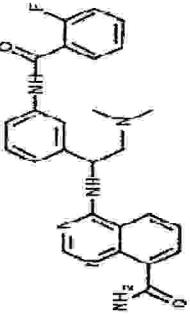
No.	Estrutura	Nome químico	MS (M+1)	IC50 de ligação de p70S6K [μM]	IC50 de ligação de Aurora A [μM]	IC50 de ligação de Aurora B [μM]	PDK1 liga- ção IC50 [μM]
181		Amida de ácido 4-(4-chloro-3-trifluorometilbenzilamino)-6-[(quinoxalina-2-carbonil)-amino]quinazolina-8-carboxílico	553	22,1	10		
182		Amida de ácido 4-(4-chloro-3-trifluorometilbenzilamino)-6-(2-(2-thienylacetamino)-6-(2-aminophenyl)-2-oxoethyl)quinazolina-8-carboxílico	520	2,51	7,3		
183		Amida de ácido 4-[3-chloro-4-(piridin-2-ilmetóxi)-fenilamino]-quinazolina-8-carboxílico	407	0,828	1		

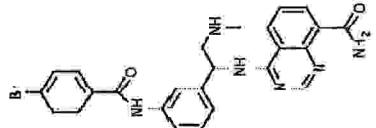
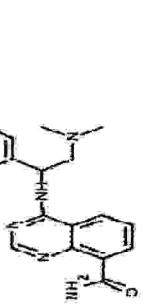
**Tabela 2**

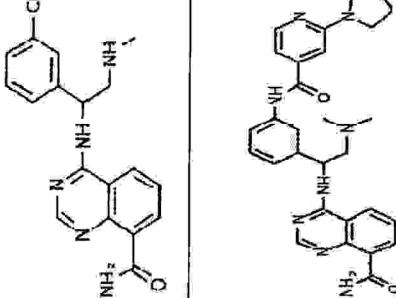
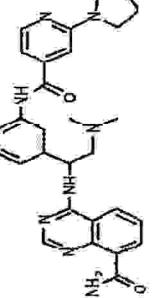
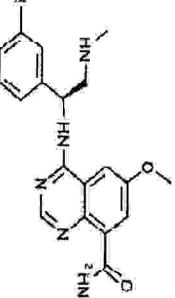
No.	$M_S$ (M+1)	Ligação de Aurora A $[C_{50}] [\mu\text{m}]$	Ligação de Aurora B $[C_{50}] [\mu\text{m}]$	Ligação de p70S6k $[C_{50}] [\mu\text{m}]$	Ligação de PDK1 $[C_{50}] [\mu\text{m}]$	Nome químico	Estrutura
184	352	0,2300		0,00012		Amida de ácido 6-metóxi-4-(2-metilamino-1-fenil-ethylamino)-quinazolina-8-carboxílico	
185	404	1		0,00014		Amida de ácido 4-[2-dimetilamino-1-(4-trifluorometil-fenil)-ethylamino]-quinazolina-8-carboxílico	
186	322	0,2200			0,00028	Amida de ácido 4-((R)-2-metilamino-1-fenil-ethylamino)-quinazolina-8-carboxílico	

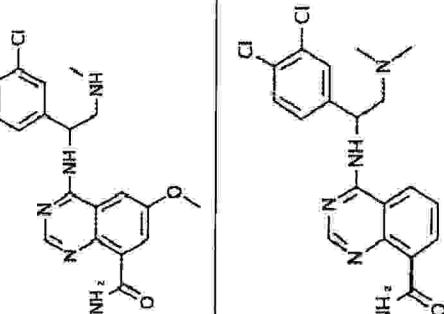
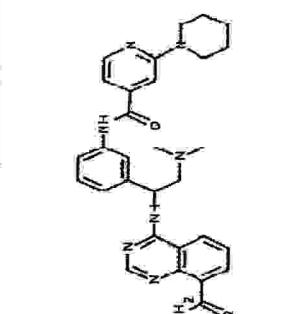
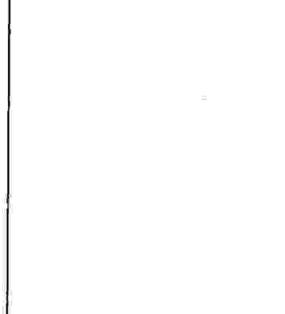
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
187	391	0,5400		0,00036		Amida de ácido 4-[1-(3,4-dicloro-fenil)-2-metilamino-étilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
188	338	0,0480			0,00039	Amida de ácido 4-((S)-2-amino-1-fenil-étilamino)-6-metóxi-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de Aurora B [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de p70S6k [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de PDK1 [C <sub>50</sub> [μm]]	Nome químico	Estrutura
189	477	0,00044			0,00042	Amida de ácido 4-[1-[3-(3,4-difluoro-benzilamino)-fenil]-2-metilamino-ethylamino]-quinazolina-8-carboxílico	
190	370	0,4800			0,00042	Amida de ácido 4-[1-[3-(3-fluoro-fenil)-2-metilamino-ethylamino]-6-metoxi-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
193	307			0,00053		Amida de ácido 4-(3,4-dimetil-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
194	523			0,00026	0,00055	Amida de ácido 4-[2-dimetilamino-1-[3-(4-trifluorometil-benzoilamino)-fenil]-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
195	473				0,00076	Amida de ácido 4-[2-dimetilamino-1-[3-(2-fluoro-benzoilamino)-fenil]-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

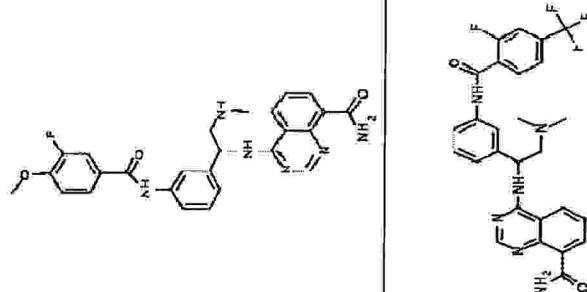
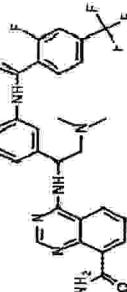
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
196	519/ 520	0,00017			0,00061	Amida de ácido 4-{1-[3-(4-bromo-benzoylamino)-fenil]-2-metilamino-ethylamino}-quinazolina-8-carboxílico	
197	533- 535			0,00058	0,00065	Amida de ácido 4-{1-[3-(4-bromo-benzoylamino)-fenil]-2-dimetilamino-ethylamino}-quinazolina-8-carboxílico	

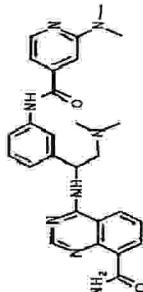
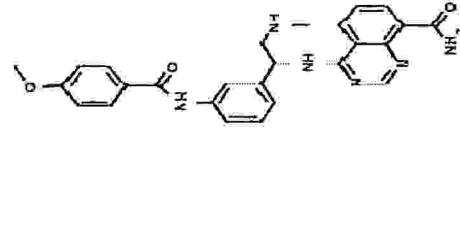
No.	MS (M+1)	Ligação de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligação de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligação de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligação de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
199	356	0,0940		0,00066		Amida de ácido 4-[1-(3-cloro-fenil)-2-metilamino-étilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
201	525	0,00027	0,0014	0,00068		Amida de ácido 4-(2-dimetilamino-1-{3-[2-pirrolidin-1-il-piridina-4-carbonil]-amino}-fenil)-étilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
202	370	0,1000			0,00068	Amida de ácido 4-[{(S)-1-(3-fluoro-fenil)-2-metilamino-étilamino}-6-metóxi-quinazolina-8-carboxílico	

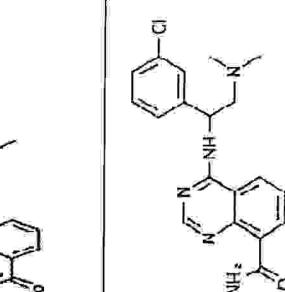
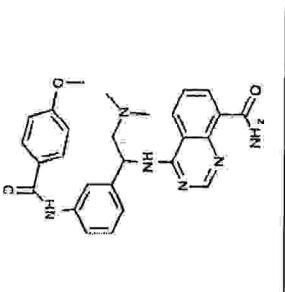
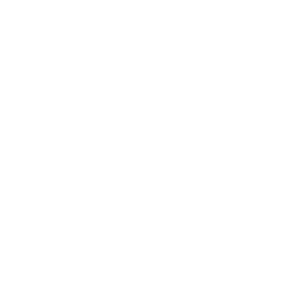
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
204	386	0,2100			0,00072	Amida de ácido 4-[1-(3-cloro-fenil)-2-metilamino-étilamino]-6-metóxi-quinazolina-8-carboxílico	
205	404	0,1400			0,00079	Amida de ácido 4-[1-(3,4-dicloro-fenil)-2-dimetilamino-étilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
206	539	0,00061			0,0008	Amida de ácido 4-(2-dimetilamino-1-{3-[3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,2']bipiridinil-4'-carbonil]-amino}-fenil)-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico	

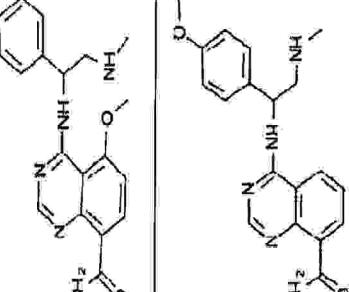
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
207	491	0,0013		0,00081		Amida de ácido 4-(1-[3-[(2-cloro-piridina-4-carbonil)-amino]-fenil]-2-dimetilamino-étilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
208	441				0,00082	Amida de ácido 4-[1-(3-benzoilamino-fenil)-2-metilamino-étilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

No.	$M_S$ ( $M+1$ )	Ligaçāo de Aurora A $IC_{50}$ [ $\mu\text{m}$ ]	Ligaçāo de Aurora B $IC_{50}$ [ $\mu\text{m}$ ]	Ligaçāo de p70S6k $IC_{50}$ [ $\mu\text{m}$ ]	Ligaçāo de PDK1 $IC_{50}$ [ $\mu\text{m}$ ]	Nome químico	Estrutura
209	477	0,0010		0,00084		Amida de ácido 4-{1-[3-(2,6-difluoro-benzolamino)-fenil]-2-metilamino-étilamino}-quinazolina-8-carboxílico	
210	416	0,4800			0,00089	Amida de ácido 4-[1-(3-bromo-fenil)-2-dimetilamino-étilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
211	340	0,2300			0,00095	Amida de ácido 4-[1-(3-fluoro-fenil)-2-metilamino-étilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

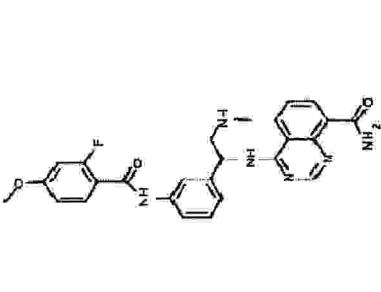
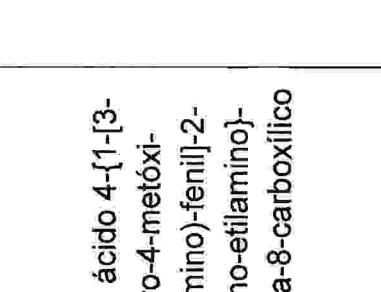
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de Aurora B [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de p70S6k [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de PDK1 [C <sub>50</sub> [μm]]	Nome químico	Estrutura
212	489	0,0011			0,00099	Amida de ácido 4-[1-[3-(3-fluoro-4-metóxi-benzoilamino)-fenil]-2-metilamino-étilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
213	541				0,00025	Amida de ácido 4-[2-dimetilamino-1-[3-(2-fluoro-4-trifluorometilbenzoilamino)-fenil]-étilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

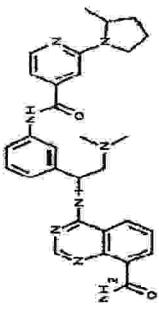
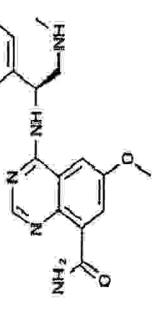
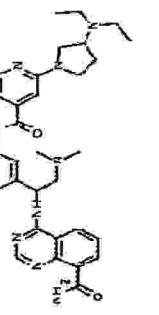
No.	$M_S$ ( $M+1$ )	Ligaçāo de Aurora A $IC_{50}$ [ $\mu m$ ]	Ligaçāo de Aurora B $IC_{50}$ [ $\mu m$ ]	Ligaçāo de p70S6k $IC_{50}$ [ $\mu m$ ]	Ligaçāo de PDK1 $IC_{50}$ [ $\mu m$ ]	Nome químico	Estrutura
214	499	0,0049		0,0010		Amida de ácido 4-(2-dimetilamino-1-{3-[{2-dimetilamino-piridina-4-carbonil}-amino]-fenil}-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
215	471				0,0011	Amida de ácido 4-{1-[3-(4-metóxi-benzoilamino)-fenil]-2-metilamino-ethilamino}-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de Aurora B [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de p70S6k [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de PDK1 [C <sub>50</sub> [μm]]	Nome químico	Estrutura
216	525	0,00084		0,0011		Amida de ácido 4-(2-dimetilamino-1-{3-[{(5-pirrolidin-1-il-piridina-3-carbonil)-amino}-fenil]-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
217	370	0,3800			0,0011	Amida de ácido 4-[1-(3-cloro-fenil)-2-dimetilamino-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
219	485				0,0013	Amida de ácido 4-[2-dimetilamino-1-[3-(4-metóxi-benzoilamino)-fenil]-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

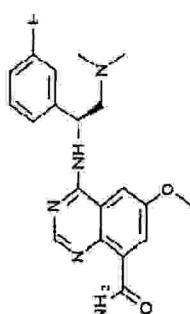
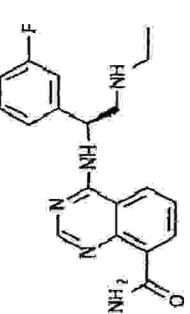
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
221	353	0,6700		0,0013		Amida de ácido 5-metóxi-4-(2-metilamino-1-fenil-ethylamino)-quinazolina-8-carboxílico	
222	352	2,4000			0,0013	Amida de ácido 4-[1-(4-metóxi-fenil)-2-metilamino-ethylamino]-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
223	525	0,00017800		0,0014		Amida de ácido 4-[2-metilamino-1-[3-(4-trifluorometóxi-benzolamino)-fenil]-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
224	400			0,38000	0,0014	Amida de ácido 4-[1-(4-cloro-fenil)-2-dimetilamino-etylamino]-6-metoxi-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
225	445	0,00120		0,0015		Amida de ácido 4-[2-Amino-1-[3-(4-fluorobenzolamino)-fenil]-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
228	489				0,00034	Amida de ácido 4-{1-[3-(2-fluoro-4-metóxibenzoilamino)-fenil]-2-metilamino-etylamino}-quinazolina-8-carboxílico	

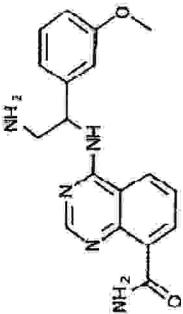
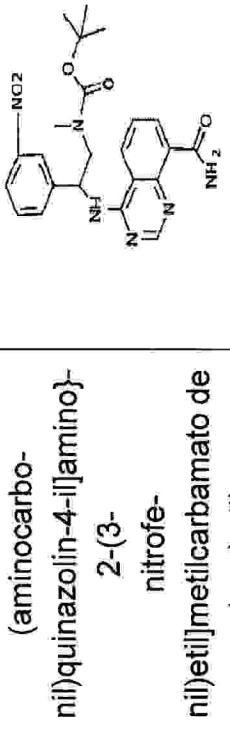
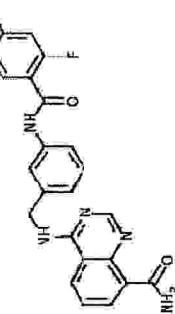
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de Aurora B [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de p70S6k [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de PDK1 [C <sub>50</sub> [μm]]	Nome químico	Estrutura
229	539	0,00110		0,0021		Amida de ácido 4-[2-dimetilamino-1-(3-[(2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-piridina-4-carbonil]-amino)-fenil]-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
230	352				0,0022	Amida de ácido 6-metóxi-4-((S)-2-metilamino-1-fenil-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
231	596				0,01900	Amida de ácido 4-[1-(3-[(2-(3-diethylamino-pirrolidin-1-il)-piridina-4-carbonil]-amino)-fenil]-2-dimetilamino-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

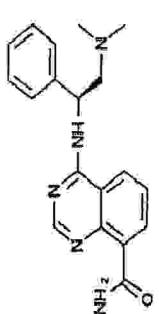
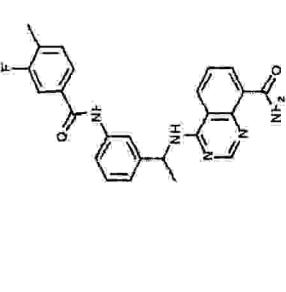
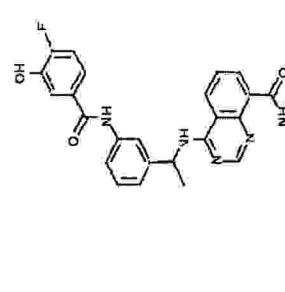
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A  IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B  IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k  IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1  IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
233	503	0,00130	0,0019	0,0026		Amida de ácido 4-[2-dimetilamino-1-[3-(3-fluoro-4-metóxi-benzoilamino)-fenil]-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
234	498		0,00025		0,0027	Amida de ácido 4-[(R)-1-[3-(2-fluoro-4-trifluorometil-benzoilamino)-fenil]-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
235	384			0,18000	0,0028	Amida de ácido 4-((S)-2-etylamino-1-fenil-ethylamino)-6-metoxi-quinazolina-8-carboxílico	

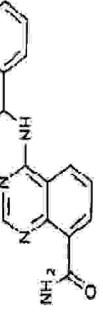
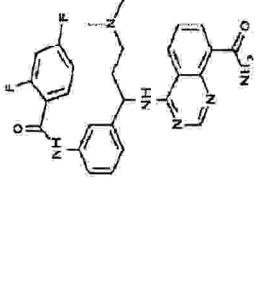
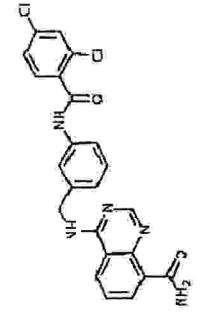
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
236	384	0,11000		0,0028		Amida de ácido 4-[ <i>(S</i> )-2-Dimetilamino-1-(3-fluorofenil)-etilamino]-6-metóxiquinazolina-8-carboxílico	
237	354	0,31000			0,0029	Amida de ácido 4-[ <i>(S</i> )-2-étيلamino-1-(3-fluorofenil)-etilamino]-6-metóxiquinazolina-8-carboxílico	

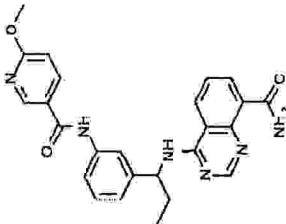
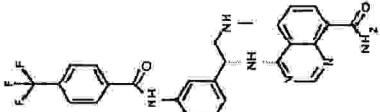
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de Aurora B [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de p70S6k [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de PDK1 [C <sub>50</sub> [μm]]	Nome químico	Estrutura
238	574	0,00040		0,0032		Amida de ácido 4-{3-(alil-metil-amino)-1-[3-(4-bromo-benzolamino)-fenil]-propilamino}-quinazolina-8-carboxílico	
239	443	7,0000e-05			0,0033	Amida de ácido 4-((R)-1-{3-[(6-metóxi-piridina-3-carbonil)-amino]-fenil}-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
240	456	0,01500	0,0004300	0,0033		Amida de ácido 4-(1-[3-[Benzol[1,3]dioxol-5-carbonil]-amino]-fenil)-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
241	445		3,0000e-05		0,0034	Amida de ácido 4-((R)-1-{3-[{5-Isopropil-1H-pirazol-3-carbonil}-amino]-fenil}-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico	

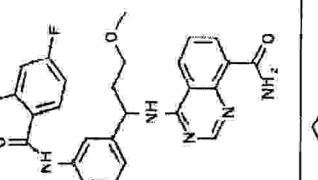
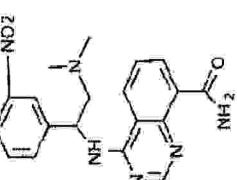
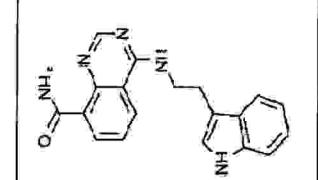
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
242	338	0,77000		0,0034		Amida de ácido 4-[2-amino-1-(3-metóxi-fenil)-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
243	467	1			0,0034	[2-{[8-(aminocarbonyl)quinazolin-4-il]amino}-2-(3-nitrofenil)etil]metilcarbamato de terc-butila	
244	434	0,00016	0,00025	0,0035		Amida de ácido 4-[3-(2,4-difluoro-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

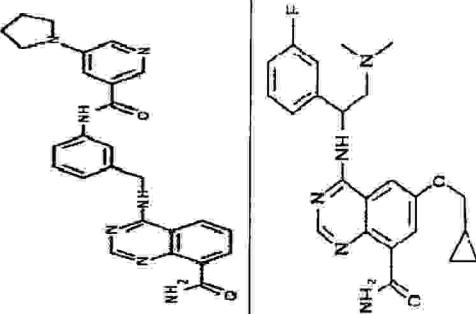
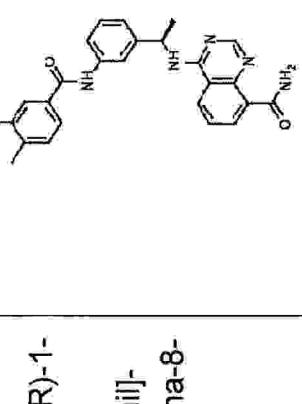
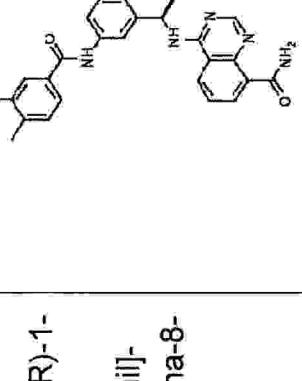
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
245	336	0,13000	0,0024	0,0035		Amida de ácido 4-((S)-2-dimetilamino-1-feniletilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
246	444	9,0000e-05			0,0037	Amida de ácido 4-[1-[3-(3-fluoro-4-metilbenzóilamino)-fenil]-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
247	446	0,00097	0,0004		0,0037	Amida de ácido 4-[1-[3-(4-fluoro-3-hidróxi-benzoilamino)-fenil]-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
248	321,4	0,45000		0,0038		Amida de ácido 4-(2-metilamino-1-feniletilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
249	505	0,00230	0,0043	0,0039		Amida de ácido 4-[1-[3-(2,4-difluoro-benzóilamino)-fenil]-3-dimetilamino-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
250	467	0,00012	0,00035	0,0040		Amida de ácido 4-[3-(2,4-dicloro-benzóilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de Aurora B [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de p70S6k [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de PDK1 [C <sub>50</sub> [μm]]	Nome químico	Estrutura
251	457	0,00033		0,0040		Amida de ácido 4-(1-[3-[(6-metoxi-piridina-3-carbonil)-amino]-fenil]-propilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
252	509	0,00062400			0,0040	Amida de ácido 4-{2-metilamino-1-[3-(4-trifluorometil-benzoilamino)-fenil]-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico	

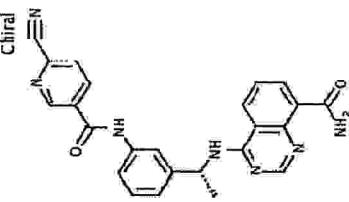
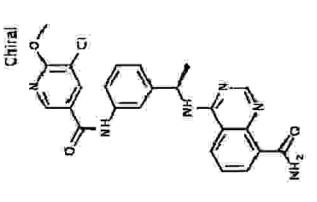
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
253	427	0,00030		0,0041		Amida de ácido 4-((R)-1-{3-[{(6-metil-piridina-3-carbonil)-amino]-fenil}-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico	
254	537	0,00099		0,0016	0,0041	Amida de ácido 4-[3-dimetilamino-1-[3-(4-trifluorometil-benzossilamino)-fenil]-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura	
255	492	0,00052		0,0044		Amida de ácido 4-{1-[3-(2,4-difluoro-benzoilamino)-fenil]-3-metóxi-propilamino}-quinazolina-8-carboxílico		
256	381		1		0,0044	4-[(2-(dimétilamino)-1-(3-nitrofenil)etil]amino]quinazolina-8-carboxamida		
257	332				0,0044	79	Amida de ácido 4-[2-(1H-indol-3-il)-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

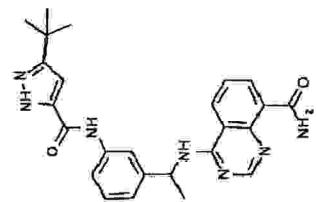
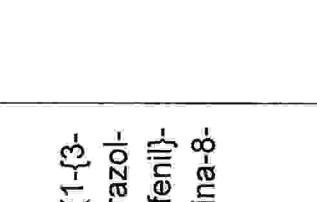
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
258	468	0,00034	0,0011	0,0045		Amida de ácido 4-[3-[(5-pirrolidin-1-il-piridina-3-carbonil)-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
259	424	0,05700			0,0046	Amida de ácido 6-ciclopropilmetóxi-4-[2-dimetilamino-1-(3-fluorofenil)-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
261	440				0,00027	Amida de ácido 4-[(R)-1-[3-(3,4-dimetilbenzilamino)-fenil]-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

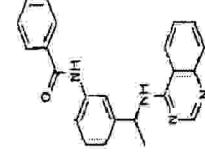
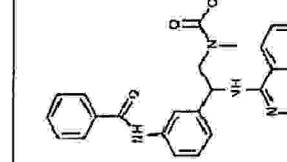
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de Aurora B [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de p70S6k [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de PDK1 [C <sub>50</sub> [μm]]	Nome químico	Estrutura
262	462	0,30000			0,0049	Amida de ácido 6-benzilóxi-4-[1-(3-cloro-fenil)-2-metilamino-ethylamino]-quinazolina-8-carboxílico	
263	498	0,00011			0,0050	Amida de ácido 4-[(R)-1-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-benzilamino)-fenil]-ethylamino]-quinazolina-8-carboxílico	

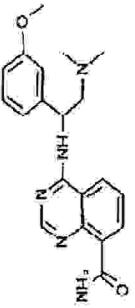
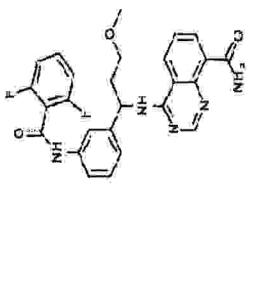
No.	MS (M+1)	Ligação de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligação de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligação de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligação de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
264	472	0,00170		0,0050		Amida de ácido 4-[3-((2-hidróxi-etyl)-métíl-amino)-piridina-4-carbonil]-amino-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
265	548	0,00012	0,00035	0,0051		Amida de ácido 4-[1-[3-(4-bromo-benzoilamino)-fenil]-3-dimetilamino-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
266	438			0,0052		Amida de ácido 4-((R)-1-{3-[{(6-ciano-piridina-3-carbonil)-amino]-fenil}-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
267	477/47 9				0,0059	Amida de ácido 4-((R)-1-{3-[{(5-cloro-6-metóxi-piridina-3-carbonil)-amino]-fenil}-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A  C <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B  C <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo p70S6k  C <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1  C <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
268	458	3,00000e-05			0,0063	Amida de ácido 4-((R)-1-{3-[{(5-terc-butil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-fenil}-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico	
269	443				0,00022	Amida de ácido 4-((R)-1-{3-[{(2-metóxi-piridina-4-carbonil)-amino]-fenil}-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico	

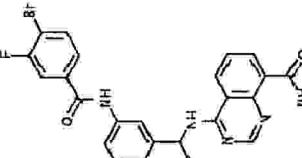
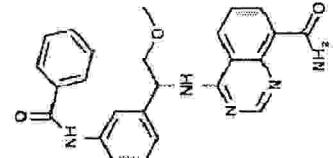
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
270	456			0,0065		Amida de ácido 4-((R)-1-[3-[1-(benzo[1,3]dioxol-5-carbonil)-amino]-fenil]-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
271	458	8,0000e-05	0,0013	0,0066		Amida de ácido 4-(1-[3-[5-terc-Butil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino]-fenil)-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
272	491	0,00026	0,00066	0,0066	Amida de ácido 4-[1-[3-(4-bromo-benzoilamino)-fenil]-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
273	541	0,01300			terc-Butil éster de ácido [2-(3-benzoilamino-fenil)-2-(8-carbamoi-quinazolin-4-ilamino)-etyl]-metil-carbâmico	

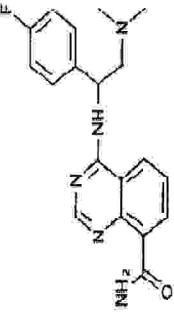
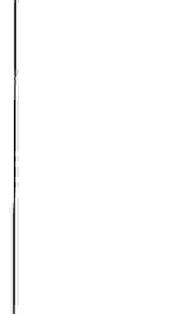
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6K IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
274	366	0,57000		0,0068		Amida de ácido 4-[2-dimetilamino-1-(3-metóxi-fenil)-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
275	492	0,00040			0,0070	Amida de ácido 4-{1-[3-(2,6-Difluoro-benzolamino)-fenil]-3-metoxi-propilamino}-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A [IC <sub>50</sub> ] [μm]	Ligaçāo de Aurora B [IC <sub>50</sub> ] [μm]	Ligaçāo de p70S6k [IC <sub>50</sub> ] [μm]	Ligaçāo de PDK1 [IC <sub>50</sub> ] [μm]	Nome químico	Estrutura
276	460	0,00038			0,0071	Amida de ácido 4-[(R)-1-[3-(4-cloro-3-metilbenzoilamino)-fenil]-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
277	398	0,09800			0,0072	Amida de ácido 4-[2-dimetiletilamino-1-(3-fluorofenil)-etilamino]-6-etóxi-quinazolina-8-carboxílico	

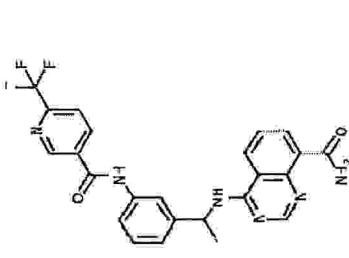
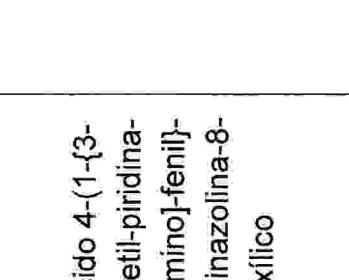
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
278	473			0,0073		Amida de ácido 4-((R)-1-{3-[{(5,6-dimetoxi-piridina-3-carbonil)-amino]-fenil}-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
279	336			0,67000	0,0074	Amida de ácido 4-((S)-2-ethylamino-1-fenil-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico	

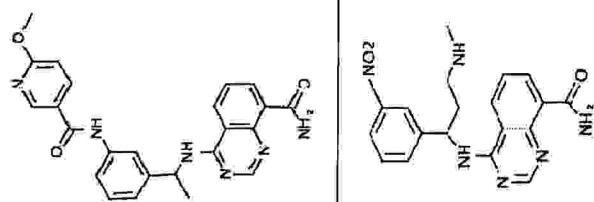
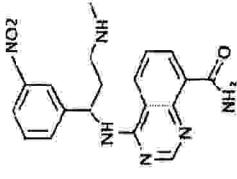
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de Aurora B [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de p70S6k [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de PDK1 [C <sub>50</sub> [μm]]	Nome químico	Estrutura
280	509	0,00021			0,0081	Amida de ácido 4-{1-[3-(4-bromo-3-fluoro-benzoilamino)-fenil]-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico	
281	442				0,00039	Amida de ácido 4-[1-(3-benzoilamino-fenil)-2-metóxi-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
282	448			0,0082		Amida de ácido 4-{(R)-1-[3-(2,6-difluoro-benzolamino)-fenil]-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico	
283	478				0,0086	Amida de ácido 4-{(R)-1-[3-(2,6-difluoro-4-metóxi-benzolamino)-fenil]-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico	

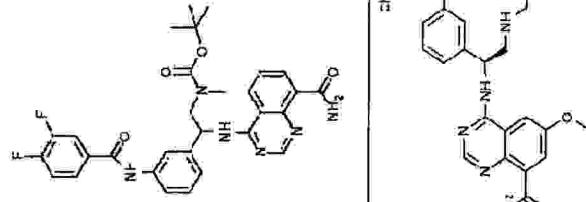
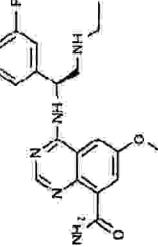
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
284	322	0,11000	0,0096	0,0087		Amida de ácido 4-((R)-3-amino-1-fenil-propilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
285	354	0,92000			0,0089	Amida de ácido 4-[2-dimetilamino-1-(4-fluorofenil)-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de Aurora B [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de p70S6k [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de PDK1 [C <sub>50</sub> [μm]]	Nome químico	Estrutura
286	524	0,00018	0,0013	0,0090		Amida de ácido 4-{3-metóxi-1-[3-(4-trifluorometilbenzóilamino)-fenil]-propilamino}-quinazolina-8-carboxílico	
287	589			0,00220	0,0090	terc-butil éster de ácido {2-(8-Carbamoil-quinazolin-4-ilamino)-2-[3-(2-fluoro-4-metóxibenzoilamino)-fenil]-etyl}-metil-carbâmico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
288	322	0,13000		0,0090		Amida de ácido 4-(2-amino-1-benziletilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
291	481	0,000021			0,0091	Amida de ácido 4-(1-[3-[(6-trifluorometil-piridina-3-carbonil)-amino]-fenil]-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6K IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
292	443	0,00010		0,0092		Amida de ácido 4-(1-[3-[(6-metóxi-piridina-3-carbonil)-amino]-fenil]-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
293	381				0,0093	4-[[3-(metilamino)-1-(3-nitrofenil)propil]amino]quinazolina-8-carboxamida	

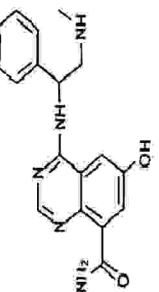
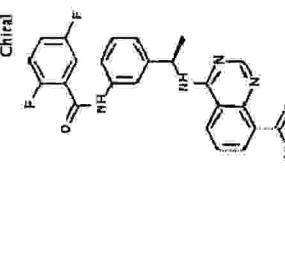
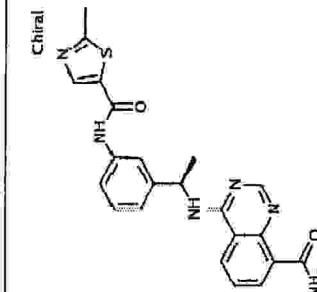
No.	$M_S$ ( $M+1$ )	Ligaçāo de Aurora A $IC_{50}$ [ $\mu\text{m}$ ]	Ligaçāo de Aurora B $IC_{50}$ [ $\mu\text{m}$ ]	Ligaçāo de p70S6k $IC_{50}$ [ $\mu\text{m}$ ]	Ligaçāo de PDK1 $IC_{50}$ [ $\mu\text{m}$ ]	Nome químico	Estrutura
294	454	0,00046		0,0094		Amida de ácido 4-{1-[3-(4-ciano-3-fluorobenzoilamino)-fenil]-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico	
295	495	0,00110		0,0014	0,0094	Amida de ácido 4-{1-[3-[(6-trifluorometil-piridina-3-carbonil)-amino]-fenil]-propilamino}-quinazolina-8-carboxílico	

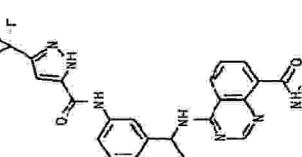
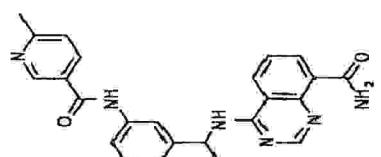
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
296	589	0,00740		0,0094		<i>terc</i> -Butil éster de ácido {2-(8-carbamoil-quinazolin-4-ilamino)-2-[3-(3,4-difluorobenzilamino)-fenil]-etil}-metil-carbâmico	
297	384	0,57000			0,0095	Amida de ácido 4-[(S)-2-Etilamino-1-(3-fluoro-fenil)-etilamino]-6-metoxiquinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
298	447	0,00073			0,0096	Amida de ácido 4-((R)-1-{3-[{(2,4-dimetil-tiazol-5-carbonil)-amino]-fenil}-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
299	464	0,000020		0,0012	0,0100	Amida de ácido 4-[(1-[3-(4-cloro-3-fluoro-benzoilamino)-fenil]-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico	

No.	$M_S$ ( $M+1$ )	Ligaçāo de Aurora A $[C_{50} \text{ } [\mu\text{m}]$	Ligaçāo de Aurora B $[C_{50} \text{ } [\mu\text{m}]$	Ligaçāo de p70S6k $[C_{50} \text{ } [\mu\text{m}]$	Ligaçāo de PDK1 $[C_{50} \text{ } [\mu\text{m}]$	Nome químico	Estrutura
300	492	0,00120			0,0100	Amida de ácido 4-[1-[3-(2,3-difluoro-benzoilamino)-fenil]-3-metóxi-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
301	447	0,00130	0,0004	0,0004	0,0100	Amida de ácido 4-(1-{[6-Chloro-piridina-3-carbonil]-amino}-fenil)-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

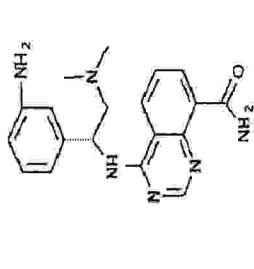
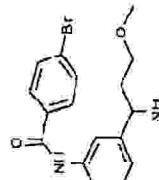
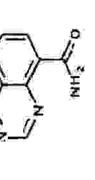
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
302	325			0,0100		Amida de ácido 4-[1-(3-fluoro-fenil)-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
303	448			0,0100		Amida de ácido 4-{(R)-1-[3-(2,3-difluorobenzoylamo)-fenil]-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico	
304	322			0,05000	0,0100	Amida de ácido 4-((S)-2-amino-1-benzil-ethylamino)-quinazolina-8-carboxílico	

No.	M\$ (M+1)	Ligaçāo de Aurora A [IC <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de Aurora B [IC <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo p70S6k [IC <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de PDK1 [IC <sub>50</sub> [μm]]	Nome químico	Estrutura
305	338	0,56000		0,0110		Amida de ácido 6-Hidróxi-4-(2-metilamino)-1-etyl-amino-quinazolina-8-carboxílico	
306	448				0,0110	Amida de ácido 4-[{(R)-1-[3-(2,5-difluoro-benzoilamino)-fenil]-ethylamino}-quinazolina-8-carboxílico	
307	433					Amida de ácido 4-((R)-1-{3-[{(2-Metil-tiazol-5-carbonil)-amino}-fenil]-ethylamino}-quinazolina-8-carboxílico	

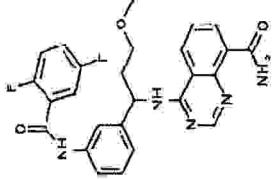
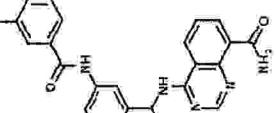
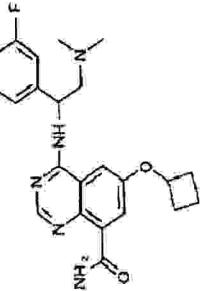
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de Aurora B [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de p70S6k [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de PDK1 [C <sub>50</sub> [μm]]	Nome químico	Estrutura
308	470	0,00020		0,0120		Amida de ácido 4-(1-[3-[(5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-fenil]-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
309	427	0,00085	0,00032	0,0120		Amida de ácido 4-(1-[3-[(6-métil-piridina-3-carbonil)-amino]-fenil]-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de Aurora B [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de p70S6k [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de PDK1 [C <sub>50</sub> [μm]]	Nome químico	Estrutura
310	490	0,02700			0,0120	Amida de ácido 4-[2-dimetilamino-1-(3-fluorofenil)-etilamino]-6-(4-metóxi-benzóxi)-quinazolina-8-carboxílico	
312	497,2	0,00230			0,0130	Amida de ácido 4-(3-[(6-(4-Metil-piperazin-1-il)-piridina-3-carbonil)-amino]-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
313	505	0,00390	0,0025	0,0130		Amida de ácido 4-{1-[3-(2,3-difluoro-benzolamino)-fenil]-3-dimetilamino-propilamino}-quinazolina-8-carboxílico	
314	531	0,00390			0,0130	Amida de ácido 4-{1-[3-(2,4-Difluoro-benzolamino)-fenil]-3-pirrolidin-1-il-propilamino}-quinazolina-8-carboxílico	

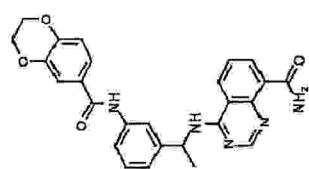
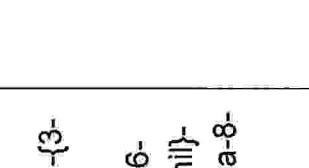
No.	$M_S$ ( $M+1$ )	Ligaçāo de Aurora A [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de Aurora B [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de p70S6k [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de PDK1 [C <sub>50</sub> [μm]]	Nome químico	Estrutura
316	495	0,00073	0,00069	0,0140		Amida de ácido 4-[3-(4-Bromo-benzolamino)-4-fluoro-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
317	351	1			0,0140	Amida de ácido 4-[1-(3-Amino-fenil)-2-dimetilamino-etylamino]-quinazolina-8-carboxílico	
319	535	5,0000e-05			0,0150	Amida de ácido 4-{1-[3-(4-bromo-benzolamino)-fenil]-3-metóxi-propilamino}-quinazolina-8-carboxílico	

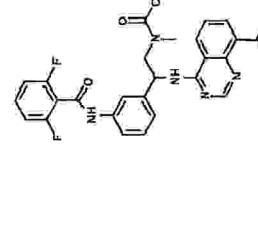
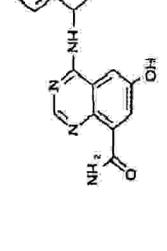
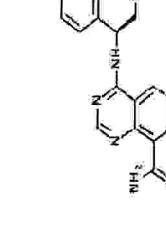
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
320	481	7,0000e-05			0,0150	Amida de ácido 4-((R)-1-{3-[(6-trifluorometil-piridina-3-carbonil)-amino]-fenil}-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
321	450			0,00035	0,00047	Amida de ácido 4-[3-(4-cloro-3-fluoro-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

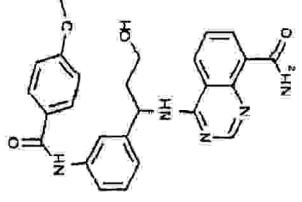
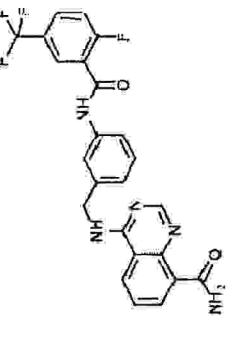
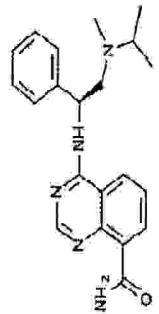
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de Aurora B [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de p70S6k [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de PDK1 [C <sub>50</sub> [μm]]	Nome químico	Estrutura
322	492	0,00063			0,0150	Amida de ácido 4-{1-[3-(2,5-difluoro-benzoilamino)-fenil]-3-metóxi-propilamino}-quinazolina-8-carboxílico	
323	430				0,0150	Amida de ácido 4-{1-[3-(3-fluoro-benzoilamino)-fenil]-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico	
324	424				0,07300	Amida de ácido 6-ciclobutóxi-4-[2-dimetilamino-1-(3-fluoro-fenil)-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

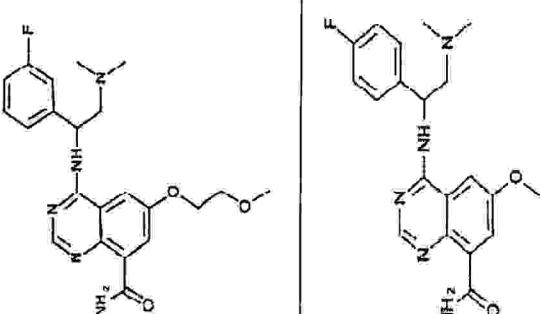
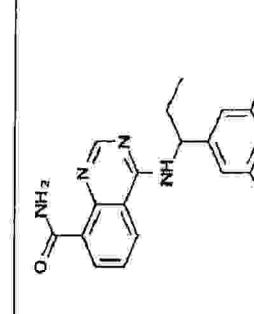
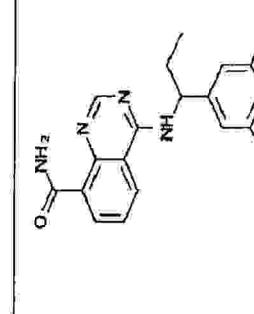
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A [IC <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de Aurora B [IC <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de p70S6k [IC <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de PDK1 [IC <sub>50</sub> [μm]]	Nome químico	Estrutura
325	386	0,33000			0,0150	Amida de ácido 4-[1-(3-cloro-fenil)-2-dimetilamino-etylamo]o]-6-hidróxi-quinazolina-8-carboxílico	
326	322			2,5000		Amida de ácido 4-((S)-2-metilamino-1-fenil-etylamino)-quinazolina-8-carboxílico	
329	470					Amida de ácido 4-((R)-1-{3-[(2,3-di-hidrobenzol[1,4]dioxina-6-carbonil)-amino]-fenil}-etylamino)-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
330	525	0,00016	0,0018		0,0160	Amida de ácido 4-[3-(Alil-metil-amino)-1-[3-(4-metóxi-benzoilamino)-fenil]-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
331	460	0,00056			0,0160	Amida de ácido 4-{(R)-1-[3-(3-Chloro-4-metil-benzoilamino)-fenil]-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico	
332	559	0,00058			0,0045	Amida de ácido 4-(3-azetidin-1-il-1-[3-(4-bromo-benzoilamino)-fenil]-propilamino)-quinazolina-8-carboxílico	

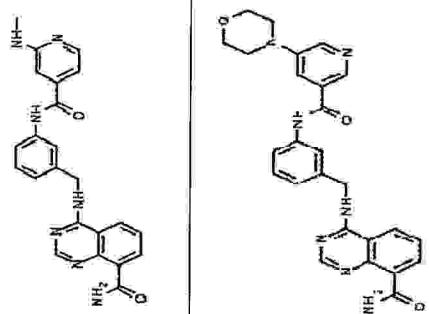
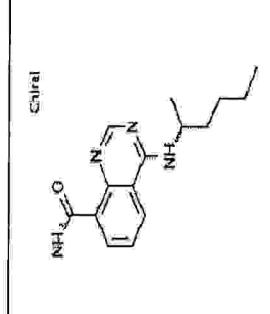
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
333	450	0,00097			0,0160	Amida de ácido 4-[2-metóxi-1-[3-(4-metoxibenzoilamino)-fenil]-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
334	470				0,00089	Amida de ácido 4-(1-[3-[(2,3-di-hidrobenzo[1,4]dioxina-6-carbonil)-amino]-fenil]-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A  C <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B  C <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k  C <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1  C <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
335	577	0,00373		0,0160		tert-Butil éster de ácido {2-(8-carbamoil-quinazolin-4-ilamino)-2-[3-(2,6-difluorobenzoilamino)-fenil]-etil}metil-carbâmico	
336	370	0,16000			0,0160	Amida de ácido 4-[2-dimetilamino-1-(3-fluorofenil)-etilamino]-6-hidróxi-quinazolina-8-carboxílico	
337	382	0,33000			0,0160	Amida de ácido 4-[(S)-2-(2-metilsulfanil-etylamino)-1-fenil-etylamino]-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
338	472	9,0000e-05			0,0170	Amida de ácido 4-[3-hidróxi-1-[3-(4-metóxi-benzóilamino)-fenil]-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
339	484			0,00017	0,00017	Amida de ácido 4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
340	364				0,0180	Amida de ácido 4-[(S)-2-(isopropil-metil-amino)-1-fenil-étilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
341	428	0,21000		0,0180		Amida de ácido 4-[2-dimetilamino-1-(3-fluorofenil)-etilamino]-6-(2-metóxi-étóxi)-quinazolina-8-carboxílico	
342	384	0,53000		0,0180		Amida de ácido 4-[2-dimetilamino-1-(4-fluorofenil)-etilamino]-6-metóxi-quinazolina-8-carboxílico	
343	343				0,0180	Amida de ácido 4-[1-(3,5-difluoro-fenil)-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

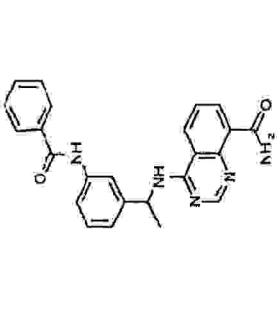
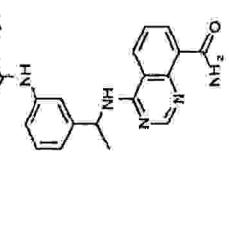
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
344	470			0,0180		Amida de ácido 4-((R)-1-{3-[5-trifluorometyl-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-fenil)-etilamino-quinazolina-8-carboxílico	
345	460				0,0180	Amida de ácido 4-((R)-1-[3-(2-fluoro-4-metóxi-benzolamino)-fenil]-etilamino)quinazolina-8-carboxílico	

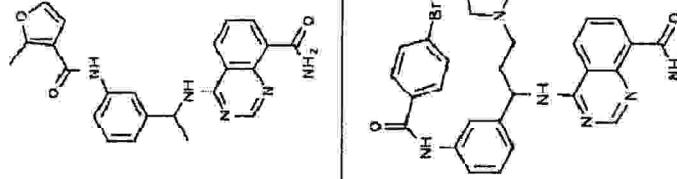
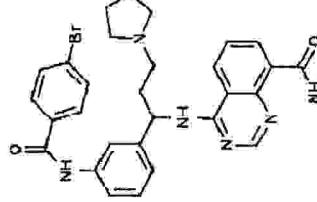
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
347	428	0,00015		0,0190		Amida de ácido 4-{3-[(2-metilamino-piridina-4-carbonil)-amino]-benzilamino}-quinazolina-8-carboxílico	
348	484		0,00440	0,0210	0,0190	Amida de ácido 4-{3-[(5-morfolin-4-il-piridina-3-carbonil)-amino]-benzilamino}-quinazolina-8-carboxílico	
349	273				0,0190	Amida de ácido 4-((R)-1-Metil-pentilamino)-quinazolina-8-carboxílico	

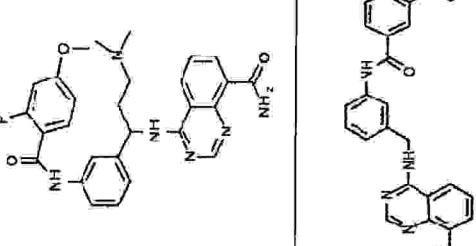
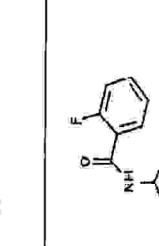
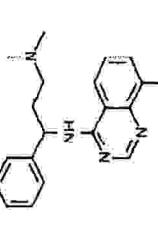
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
350	456			0,0190		Amida de ácido 4-[{(R)-1-[3-(4-Metóxi-3-metilbenzolamino)-fenil]-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico	
351	367	0,79000			0,0190	Amida de ácido 4-[{(S)-2-(2-metóxi-etylamino)-1-fenil-etylamino}-quinazolina-8-carboxílico	

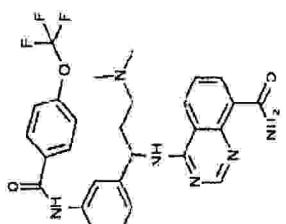
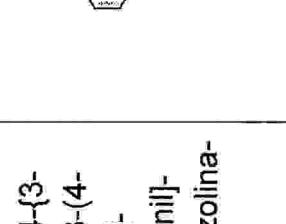
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A  C <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B  C <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k  C <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1  C <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
352	410	8,0000e-05			0,0200	Amida de ácido 4-{(R)-1-[3-(4-Ciano-piridin-2-ilamino)-fenil]-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico	
353	492	0,00020	0,0031	0,0200		Amida de ácido 4-{1-[3-(3,4-difluoro-benzoilamino)-fenil]-3-metóxi-propilamino}-quinazolina-8-carboxílico	

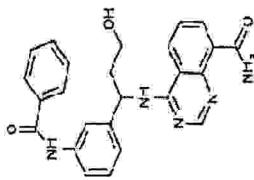
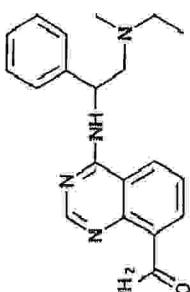
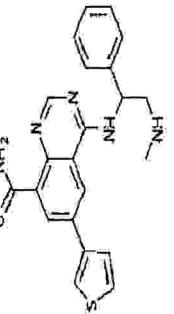
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
355	495				0,0200	Amida de ácido 4-((R)-1-{3-[{2-Metil-piridina-3-carbonil}-amino]-fenil}-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
356	496				0,00049	Amida de ácido 4-[3-(Alil-metil-amino)-1-(3-benzoilamino-fenil)-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

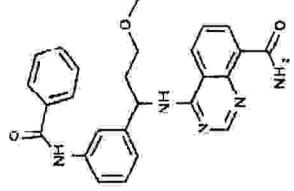
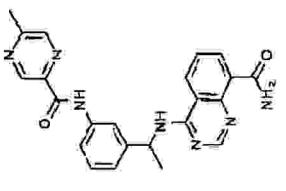
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
357	472	0,00069	0,0110	0,0210		Amida de ácido 4-[3-{(6-[2-hidróxi-étil]-metil-amino)-piridina-3-carbonil}-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
358	412	0,00091	0,0024	0,0210		Amida de ácido 4-[1-(3-Benzoilamino-fenil)-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura	
359	416	0,00094			0,0210	Amida de ácido 4-(1-[3-[2-metil-furan-3-carbonil]-amino]-fenil)-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico		
360	573			0,00100	0,0014	0,0210	Amida de ácido 4-(1-[3-(4-bromo-benzolamino)-fenil]-3-pirrolidin-1-il-propilamino)-quinazolina-8-carboxílico	

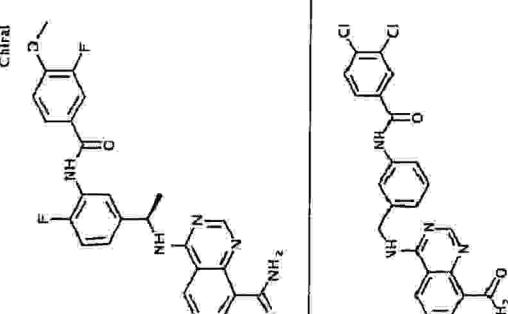
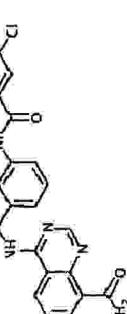
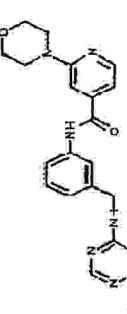
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
361	517	0,00140	0,0023	0,0210		Amida de ácido 4-[3-dimetilamino-1-[3-(2-fluoro-4-metóxi-benzóilamino)-fenil]-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
362	468	0,00180	0,0021	0,0210		Amida de ácido 4-[3-[2-pirolidin-1-il-piridina-4-carbonil]-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
363	487	0,01900	0,0078	0,0210		Amida de ácido 4-[3-dimetilamino-1-[3-(2-fluoro-benzóilamino)-fenil]-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
364	510	0,00032		0,0220	77	Amida de ácido 4-{1-[3-(4-trifluorometóxi-benzoilamino)-fenil]-propilamino}-quinazolina-8-carboxílico	
365	553	0,00042		0,0022	0,0220	Amida de ácido 4-{3-dimetilamino-1-[3-(4-trifluorometóxi-benzoilamino)-fenil]-propilamino}-quinazolina-8-carboxílico	

No.	$M_S$ (M+1)	Ligaçāo de Aurora A $ C_{50}$ [ $\mu m$ ]	Ligaçāo de Aurora B $ C_{50}$ [ $\mu m$ ]	Ligaçāo de p70S6k $ C_{50}$ [ $\mu m$ ]	Ligaçāo de PDK1 $ C_{50}$ [ $\mu m$ ]	Nome químico	Estrutura
366	442	0,00180		0,0220		Amida de ácido 4-[1-(3-benzilamino-fenil)-3-hidróxi-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
367	350	0,50000		0,0220		Amida de ácido 4-[2-(etil-metil-amino)-1-fenil-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
368	404				0,0220	Amida de ácido 4-(2-metilamino-1-fenil-étalamino)-6-tiofen-3-il-quinazolina-8-carboxílico	

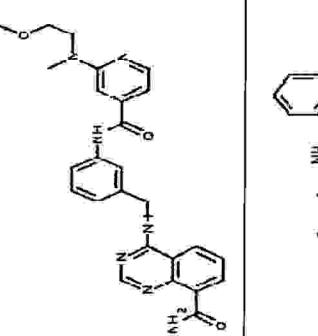
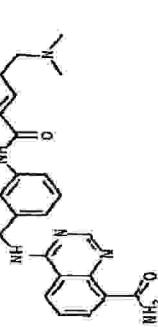
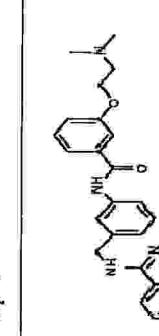
No.	$M_S$ ( $M+1$ )	Ligaçāo de Aurora A $ C_{50} $ [ $\mu\text{m}$ ]	Ligaçāo de Aurora B $ C_{50} $ [ $\mu\text{m}$ ]	Ligaçāo de p70S6k $ C_{50} $ [ $\mu\text{m}$ ]	Ligaçāo de PDK1 $ C_{50} $ [ $\mu\text{m}$ ]	Nome químico	Estrutura
370	456	0,00038			0,0230	Amida de ácido 4-[1-(3-benzoilamino-fenil)-3-metóxi-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
371	428	0,00360			0,0230	Amida de ácido 4-(1-{3-[(5-metil-pirazina-2-carbonil)-amino]-fenil}-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico	

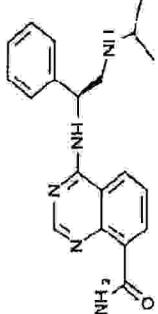
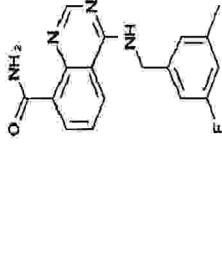
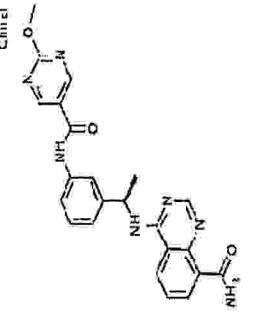
No.	M <sub>S</sub> (M+1)	Ligaçāo de Aurora A [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de Aurora B [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de p70S6k [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de PDK1 [C <sub>50</sub> [μm]]	Nome químico	Estrutura
372	427	1			0,0230	Amida de ácido 6-(2-dimetilamino-etóxi)-4-[1-(3-Fluoro-fenil)-2-metilamino-etylamino]-quinazolina-8-carboxílico	
373	477				0,0230	Amida de ácido 4-((R)-1-{3-[(2-cloro-6-metoxipiridina-3-carbonil)amino]-fenil}-ethylamino)-quinazolina-8-carboxílico	

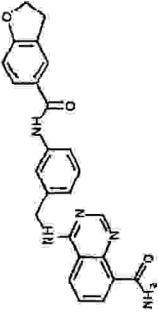
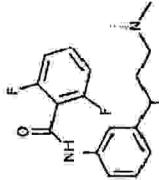
No.	MS (M+1)	Ligação de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligação de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligação de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligação de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
374	478	0,00012			0,0240	Amida de ácido 4-[(R)-1-[4-Fluoro-3-(3-fluoro-4-metóxi-benzoilamino)-fenil]-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
375	467	0,00029		0,0003	0,0240	Amida de ácido 4-[3-(3,4-dicloro-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
376	482				0,0240	Amida de ácido 4-[3-[(2-morfolin-4-il-piridina-4-carbonil)-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
377	313	0,14000		0,0240		Amida de ácido 4-(3-chloro-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
379	474	0,00099			0,0250	Amida de ácido 4-[1-[3-(2-Fluoro-benzilamino)-fenil]-3-metóxi-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
380	395				0,0250	Amida de ácido 4-[3-dimetilamino-1-(3-nitro-fenil)-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
381	481			0,0250		Amida de ácido 4-((R)-1-{3-[(5-trifluorometil-piridina-3-carbonil)-amino]-fenil}-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
382	348				0,0256	Amida de ácido 4-(5-Fenil-piperidin-3-ilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
383	472	0,00270	0,0130	0,0260		Amida de ácido 4-(3-[3-(3-Hidróxi-propóxi)-benzilamino]-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	

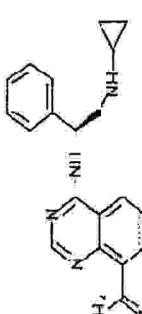
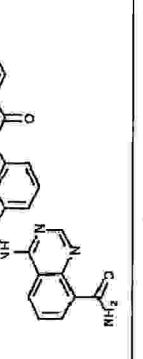
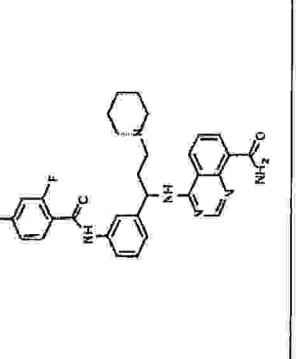
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
384	486	0,00500	0,0035	0,0260		Amida de ácido 4-[3-{(2-metóxi-eti)-metil-amino}-piridina-4-carbonil]-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
385	455	0,02200			0,0260	Amida de ácido 4-[3-(3-dimetilaminometil-benzolamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
386	485	0,04000			0,0260	Amida de ácido 4-[3-[3-(2-Dimetilamino-étoxi)-benzolamino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

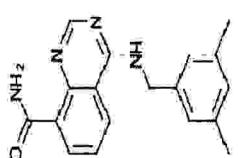
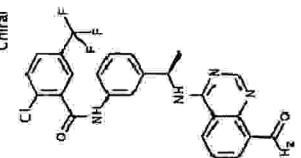
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
387	350	0,80000		0,0260		Amida de ácido 4-((S)-2-isopropilamino-1-fenil-étilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
388	311				0,0260	Amida de ácido 4-(3-fluoro-5-metilbenzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
389	444				0,00025	Amida de ácido 4-((R)-1-{3-[2-metóxi-pirimidina-5-carbonil]-amino}-fenil-étilamino)-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
390	440	0,00023	0,00046	0,0270		Amida de ácido 4-[3-[(2,3-Di-hidro-benzofuran-5-carbonil)-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
391	505	0,00110	0,0059	0,0270		Amida de ácido 4-[1-[3-(2,6-Difluoro-benzoilamino)-fenil]-3-dimetilamino-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

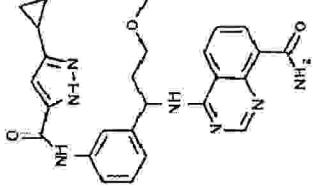
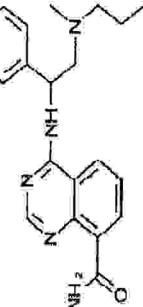
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A [IC <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de Aurora B [IC <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de p70S6K [IC <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de PDK1 [IC <sub>50</sub> [μm]]	Nome químico	Estrutura
392	545	0,00310			0,0270	Amida de ácido 4-{1-[3-(2,6-difluoro-benzoilamino)-fenil]-3-piperidin-1-il-propilamino}-quinazolina-8-carboxílico	
394	444	6,0000e-05	0,00027		0,0280	Amida de ácido 4-(1-[3-[(5-isopropyl-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-fenil]-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A  C <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B  C <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k  C <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1  C <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
395	498	0,00290	0,00058	0,0280		Amida de ácido 4-(1-{3-[2-Etil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-fenil)-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
396	428	0,40000			0,0280	Amida de ácido 6-benzilóxi-4-(2-metilamino-1-fenil-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico	

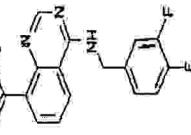
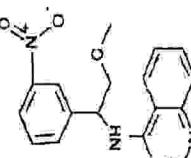
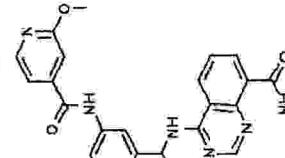
No.	$M_S$ ( $M+1$ )	Ligaçāo de Aurora A $ C_{50}$ [ $\mu\text{m}$ ]	Ligaçāo de Aurora B $ C_{50}$ [ $\mu\text{m}$ ]	Ligaçāo de p70S6k $ C_{50}$ [ $\mu\text{m}$ ]	Ligaçāo de PDK1 $ C_{50}$ [ $\mu\text{m}$ ]	Nome químico	Estrutura
397	348	0,46000		0,0280		Amida de ácido 4-((S)-2-ciclopropilamino-1-feniletilamino)-quinazolina-8-carboxílico Amida de ácido	
398	458	0,00500			0,0290	Amida de ácido 4-[3-[3-(2-hidróxi-etóxi)-benzolamino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
399	545				0,00800	Amida de ácido 4-{1-[3-(2,4-difluoro-benzolamino)-fenil]-3-piperidin-1-il-propilamino}-quinazolina-8-carboxílico	

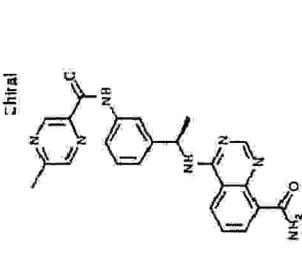
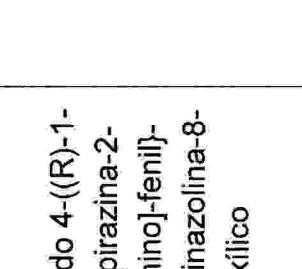
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6K IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
400	307			0,0290		Amida de ácido 4-(3,5-dimetil-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
401	514				0,0290	Amida de ácido 4-[{(R)-1-[3-(2-chloro-5-trifluorometil-benzilamino)-fenil]-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
403	492	0,00018		0,0300		Amida de ácido 4-{1-[3-(2-fluoro-4-metóxi-benzoilamino)-fenil]-3-metóxi-propilamino}-quinazolina-8-carboxílico	
404	442	0,00020	0,0030	0,0300		Amida de ácido 4-[3-(4-Metóxi-3-metil-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A [IC <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de Aurora B [IC <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de p70S6k [IC <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de PDK1 [IC <sub>50</sub> [μm]]	Nome químico	Estrutura
405	486	0,00030			0,0300	Amida de ácido 4-(1-[3-[(5-ciclopropil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-fenil]-3-metóxi-propilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
406	364	0,39000			0,0300	Amida de ácido 4-[2-(metil-propil-amino)-1-fenil-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
408	595	0,00610		0,0310		Amida de ácido 4-[1-[3-(2-fluoro-4-trifluorometil-benzolamino)-fenil]-3-piperidin-1-il-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
409	519	0,00820			0,0310	Amida de ácido 4-[1-[3-(4-bromo-benzilamino)-fenil]-2-dimetilaminooetilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

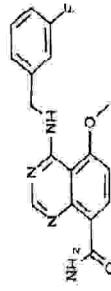
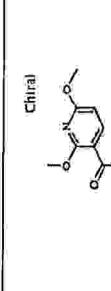
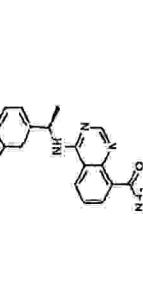
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
411	315	0,43000		0,0310		Amida de ácido 4-(3,4-difluoro-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
412	368	0,55000			0,0310	Amida de ácido 4-[2-metoxi-1-(3-nitro-fenil)-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
414	443	0,00053	0,0023		0,0320	Amida de ácido 4-(1-{3-[(2-metóxi-piridina-4-carbonil)-amino]-fenil}-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de Aurora B [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de p70S6k [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de PDK1 [C <sub>50</sub> [μm]]	Nome químico	Estrutura
415	429	0,00093		0,0320		Amida de ácido 4-{3-[{(2-metóxi-piridina-4-carbonil)-amino}-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico}	
416	428	0,00310			0,0320	Amida de ácido 4-((R)-1-{3-[{(5-metil-pirazina-2-carbonil)-amino}-fenzilamino]-quinazolina-8-carboxílico}	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A  C <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B  C <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k  C <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1  C <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
418	531	0,00360		0,0330		Amida de ácido 4-{1-[3-(2,6-difluoro-benzoilamino)-fenil]-3-pirrolidin-1-il-propilamino}-quinazolina-8-carboxílico	
419	511	0,04000	0,3700	0,0330		Amida de ácido 4-(3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]ureido)-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
420	350	0,69000			0,0330	Amida de ácido 4-(7-nitro-3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-quinazolina-8-carboxílico	

No.	$M_S$ ( $M+1$ )	Ligaçāo de Aurora A $ C_{50}$ [ $\mu\text{m}$ ]	Ligaçāo de Aurora B $ C_{50}$ [ $\mu\text{m}$ ]	Ligaçāo de p70S6k $ C_{50}$ [ $\mu\text{m}$ ]	Ligaçāo de PDK1 $ C_{50}$ [ $\mu\text{m}$ ]	Nome químico	Estrutura
421	415	0,00036			0,0340	Amida de ácido 4-{1-[3-[(1-metil-1H-pirrol-2-carbonil)-amino]-fenil]-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico	
422	531	0,00061			0,0340	Amida de ácido 4-{1-[3-(3,4-difluoro-benzoilamino)-fenil]-3-pirolidin-1-il-propilamino}-quinazolina-8-carboxílico	
423	429	0,00066		4,2000e-05	0,0340	Amida de ácido 4-[3-[(6-metóxi-piridina-3-carbonil)-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

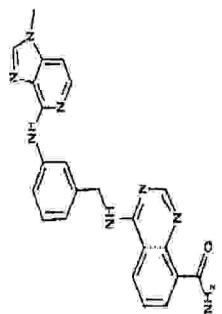
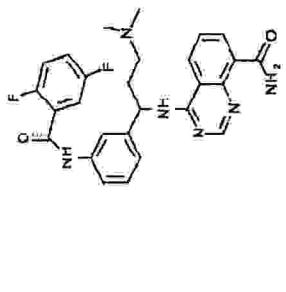
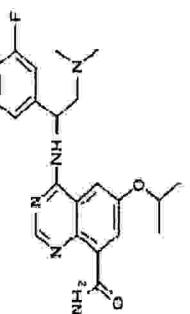
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
424	368	0,52000		0,0340		4-[(3-hidróxi-1-(3-nitrofenil)propil)amino]quinazolina-8-carboxamida	
425	460	0,00025	0,00057000		0,0350	Amida de ácido 4-{[3-(3-fluoro-4-metoxibenzoilamino)-fenil]-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de Aurora B [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de p70S6k [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de PDK1 [C <sub>50</sub> [μm]]	Nome químico	Estrutura
426	483	0,00037	4,6000e-05	0,0350		Amida de ácido 4-{1-[3-(4-dietilamino-benzóilamino)-fenil]-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico	
427	327	0,60000		0,0350		Amida de ácido 4-(3-fluoro-benzóilamino)-5-metóxi-quinazolina-8-carboxílico	
428	473				0,0350	Amida de ácido 4-((R)-1-{3-[2,6-dimetóxi-piridina-3-carbonil]-amino}-fenil)-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico	

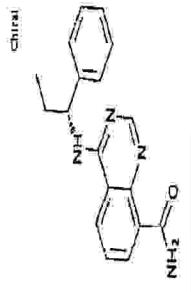
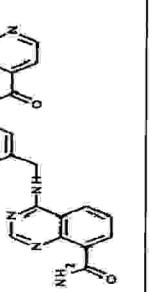
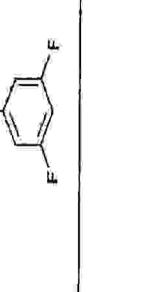
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6K IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
429	486	0,00450	0,0720		0,0360	Amida de ácido 4-{3-[3-(3-metóxi-propóxi)-benzolamino]-benzilamino}-quinazolina-8-carboxílico	
430	471	0,02000	0,0130		0,0360	Amida de ácido 4-{3-[3-(2-metilamino-etóxi)-benzolamino]-benzilamino}-quinazolina-8-carboxílico	
431	321				0,0360	Amida de ácido 4-((R)-1-fenil-butilamino)-quinazolina-8-carboxílico	

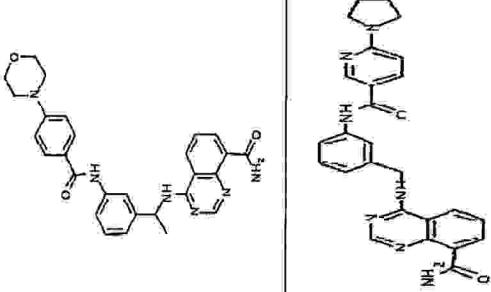
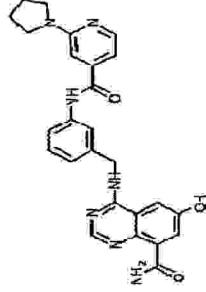
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
432	506			0,0360		Amida de ácido 4-{(R)-1-[3-(2-cloro-4,5-dimetóxi-benzolamino)-fenil]-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico	
433	605			0,00040	0,0370	Amida de ácido 4-[1-[3-(4-bromo-benzolamino)-fenil]-2-(2-dimetilamino-eticarbamoil)-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

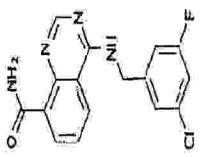
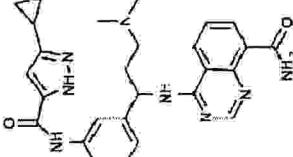
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
434	456	0,00022	0,00051	0,0380		Amida de ácido 4-[3-[(5-trifluorometil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
435	585	0,00100			0,0380	terc-Butil éster de ácido {3-(8-carbamoiquinazolin-4-ilamino)-3-[3-(4-metoxibenzoilamino)-fenil]propil}-metil-carbâmico	

No.	$M_S$ ( $M+1$ )	Ligaçāo de Aurora A $[C_{50}$ [ $\mu\text{m}$ ]]	Ligaçāo de Aurora B $[C_{50}$ [ $\mu\text{m}$ ]]	Ligaçāo de p70S6k $[C_{50}$ [ $\mu\text{m}$ ]]	Ligaçāo de PDK1 $[C_{50}$ [ $\mu\text{m}$ ]]	Nome químico	Estrutura
436	425	0,00510	0,0430	0,0380	0,0380	Amida de ácido 4-[3-(1-metil-1H-imidazo[4,5-clpiridin-4-ilamino]-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
437	505	0,00550	0,0092	0,0380	0,0380	Amida de ácido 4-[1-[3-(2,5-difluoro-benzilamino)-fenil]-3-dimetilamino-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
438	412	0,16000			0,0380	Amida de ácido 4-[2-dimetilamino-1-(3-fluoro-fenil)-etilamino]-6-isopropóxi-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
440	460	0,00013	0,00041	0,0390	0,0390	Amida de ácido 4-{(R)-1-[3-(3-fluoro-4-metóxi-benzoilamino)-fenil]-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico	
441	315	1,9000			0,0390	Amida de ácido 4-(2,3-difluoro-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
442	402				0,0400	Amida de ácido 4-(1-[3-(furan-3-carbonil)-amino]-fenil)-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico	

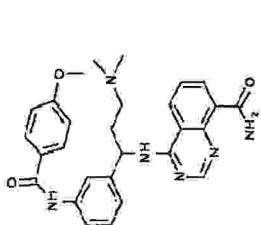
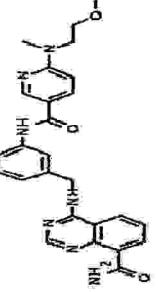
No.	$M_S$ (M+1)	Ligação de Aurora A $[C_{50}] [\mu\text{m}]$	Ligação de Aurora B $[C_{50}] [\mu\text{m}]$	Ligação de p70S6k $[C_{50}] [\mu\text{m}]$	Ligação de PDK1 $[C_{50}] [\mu\text{m}]$	Nome químico	Estrutura	
443	307			0,0400		Amida de ácido 4-((R)-1- fenil-propilamino)- quinazolina-8-carboxílico		
444	482	0,00089	0,0023	0,0410	83	Amida de ácido 4-[3- [(3,4,5,6-tetra-hidro-2H- [1,2]bipiridinil-4'- carbonil)-amino]- benzilamino]-quinazolina- 8-carboxílico		
445	329				0,0410	61	Amida de ácido 4-[1-(3,5- difluoro-fenil)-etilamino]- quinazolina-8-carboxílico	

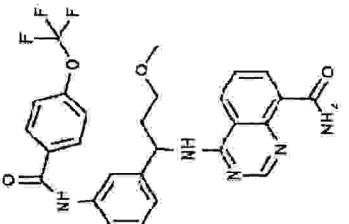
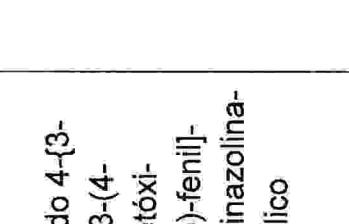
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de Aurora B [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de p70S6k [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de PDK1 [C <sub>50</sub> [μm]]	Nome químico	Estrutura
446	497	0,00038		0,0420		Amida de ácido 4-{1-[3-(4-morfolin-4-il-benzilamino)-fenil]-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico	
447	466	0,00049	0,00058	0,0420		Amida de ácido 4-[3-[(6-Pirrolidin-1-il-piridina-3-carbonil)-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
448	484				0,0420	Amida de ácido 6-hidróxi-4-[3-[(2-pirrolidin-1-il-piridina-4-carbonil)-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

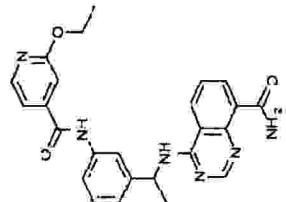
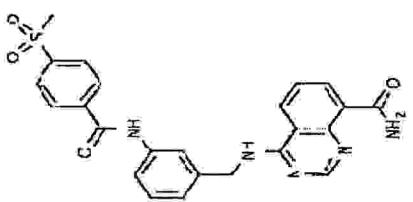
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
449	331	0,75000		0,0420		Amida de ácido 4-(3-Chloro-5-fluoro-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
450	499	0,00044	0,0011	0,0430		Amida de ácido 4-(1-{3-[(5-ciclopropil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-fenil}-3-dimetilamino-propilamino)-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
452	429	0,01700		0,0440		Amida de ácido 4-(1-{3-[1-oxi-piridina-4-carbonil]-amino}-fenil)-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
453	428			0,0442		Amida de ácido 6-(4-metóxi-fenil)-4-(2-metilamino-1-fenil-ethylamino)-quinazolina-8-carboxílico	
454	498				0,0450	Amida de ácido 4-[(R)-1-[3-(3-fluoro-5-trifluorometil-benzolamino)-fenil]-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
456	484	0,00160	0,00094	0,0460		Amida de ácido 4-(1-[3-[(5-metil-2-trifluorometil-furan-3-carbonil)-amino]-fenil]-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
457	481				0,0470	Amida de ácido 4-((R)-1-{3-[(5-trifluorometil-piridina-2-carbonil)-amino]-fenil}-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico	

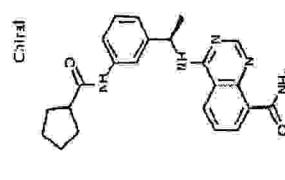
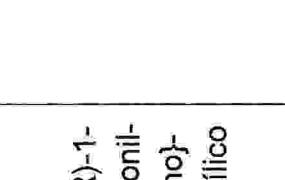
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
458	499	0,00081	0,0010	0,0480		Amida de ácido 4-[3-dimetilamino-1-(3-(4-metóxi-benzóilamino)-fenil)-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
459	486	9,0000e-05			0,0490	Amida de ácido 4-[3-((6-[(2-metóxi-étil)-metil-amino]-piridina-3-carbonil)-amino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
461	429	0,04400		0,0510		Amida de ácido 4-(1-[3-[(1-Oxi-piridina-3-carbonil)-amino]-fenil]-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
462	540	5,0000e-05	0,0053	0,0520		Amida de ácido 4-{3-metóxi-1-[3-(4-trifluorometoxi-benzoylamo)-fenil]-propilamino}-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
463	457	0,00047	0,0021	0,0520		Amida de ácido 4-(1-[3-[(2-étoxi-piridina-4-carbonil)-amino]-fenil]-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
464	476	0,00140	0,0015	0,0530	97	Amida de ácido 4-[3-(4-metanossulfonil-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura	
465	378	0,05600		0,0540	95	Amida de ácido 4-[(S)-2-(etil-isopropil-amino)-1-fenil-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico		
466	500	0,05100	0,1800	0,0550		Amida de ácido 4-[3-[3-[4-(2-dimetilamino-étóxi)-fenil]-ureido]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico		
467	359	0,30000			0,0550	89	Amida de ácido 4-(2-imidazol-1-il-1-fenil-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico	

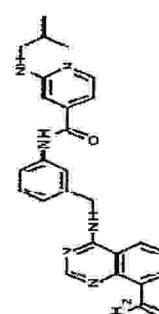
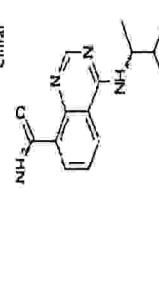
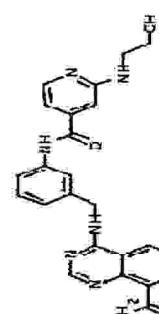
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
469	498	0,00041		0,0560		Amida de ácido 4-{(R)-1-[3-(3-fluoro-4-trifluorometilbenzóamino)-fenil]-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico	
470	444			0,00130	0,0560	Amida de ácido 4-{(R)-1-[3-[(1-etyl-5-metil-1H-pirazol-3-carbonil)amino]-fenil]-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico	

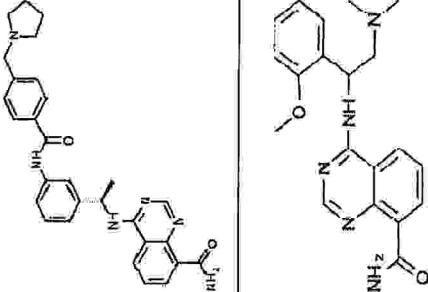
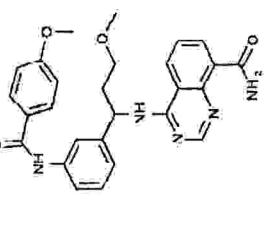
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
471	510	0,00880		0,0570		Amida de ácido 4-(1-[3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzóilamino]-fenil]-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
472	404	0,00012			0,0580	Amida de ácido 4-[(R)-1-[3-(Ciclopentanecarbonil-amino)-fenil]-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura	
473	485	0,00023			0,0580	Etil éster de ácido 5-[3-[(S)-1-(8-carbamoliquinazolin-4-ilamino)-etil]fenilcarbamol]-piridina-2-carboxílico		
474	414				0,00120	0,0590	Amida de ácido 4-((R)-1-{3-[(Pirimidina-5-carbonil)-amino]-fenil}-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico	

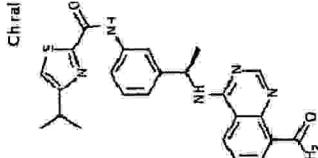
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A [C <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B [C <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k [C <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 [C <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
475	496	0,00053		0,0600	86	Amida de ácido 4-[1-[3-(4-trifluorometóxi-benzilamino)-fenil]-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
476	564	0,00340		0,0058	0,0610	Amida de ácido 4-[3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-3-trifluorometil-benzilamino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

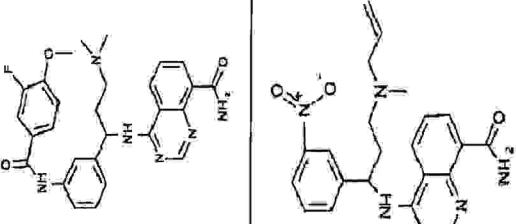
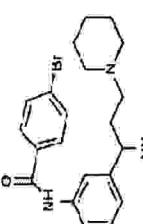
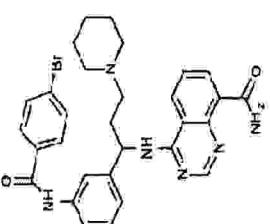
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
477	419			0,0610		Ácido 2-{3-[1-(8-carbamoi-quinazolin-4-ilamino)-etil]-fenilamino}-oxazol-5-carboxílico	<p>Chemical structure of compound 419: 2-{3-[1-(8-carbamoyl-quinazolin-4-ylamino)ethyl]phenylamino}-oxazol-5-carboxylic acid. It features a phenyl ring substituted with a 4-(aminomethyl)quinazolin-8-yl group, which is further substituted with a 3-(aminomethyl)oxazol-5-yl group.</p>
478	432				0,0610	Amida de ácido 4-((R)-1-{3-[{(4-Metilcicloexanecarbonil)-amino]fenil}etilamino}-quinazolina-8-carboxílico	<p>Chemical structure of compound 432: Amide of compound 419 with a cyclohexane ring. The amide group is attached to the 4-position of the quinazoline ring. The cyclohexane ring is substituted with a 4-(aminomethyl)phenyl group, which is further substituted with a 3-(aminomethyl)oxazol-5-yl group.</p>

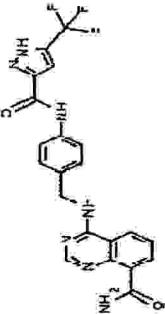
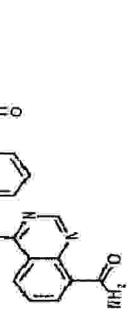
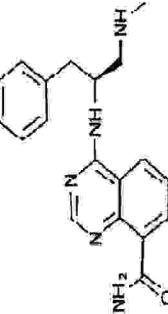
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
482	470	0,00022		0,0640		Amida de ácido 4-[3-[(2-isobutilamino-piridina-4-carbonil)-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
483	299				0,0640	4-((R)-1-Cicloexil-ethylamino)-quinazolina-8-carboxílico Amida de ácido	
484	458	0,00440	0,0180	0,0650	96	Amida de ácido 4-(3-[(2-hidróxi-etylamo)-piridina-4-carbonil]-amino)-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	

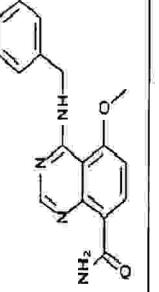
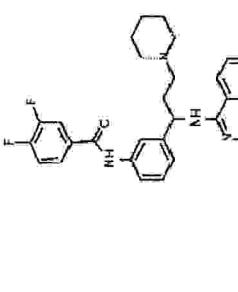
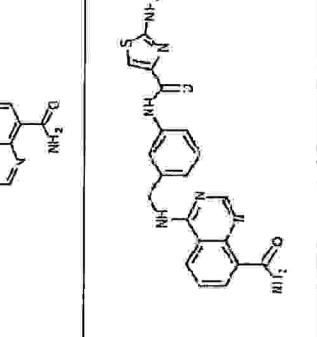
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo p70S6K IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura		
485	495	0,00440		0,0650		Amida de ácido 4-{(R)-1-[3-(4-pirrolidin-1-ilmetil-benzoilamino)-fenil]-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico			
486	366	0,82000			0,0650	Amida de ácido 4-[2-dimetilamino-1-(2-metóxi-fenil)-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico			
487	486			0,00042	0,00094	0,0660	96	Amida de ácido 4-[3-metóxi-1-[3-(4-metóxi-benzoilamino)-fenil]-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
488	428	0,00069	0,00026	0,0660	0,0660	Amida de ácido 4-[3-[(6-Metilamino-piridina-3-carbonil)-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	<p>Chemical structure of Amida de ácido 4-[3-[(6-Metilamino-piridina-3-carbonil)-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico. It features a quinazoline ring system substituted at position 4 with a benzylamino group (-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ar), where Ar is a phenyl ring substituted at position 3 with a (6-methylaminopyridine-3-carbonyl)amino group (-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ar'). The Ar' group is a phenyl ring with a carbonyl group (-C(=O)-) at position 6 and an amino group (-NH<sub>2</sub>) at position 4.</p>
489	362	0,15000			0,0660	74	<p>Chemical structure of Amida de ácido 4-[(S)-2-(ciclopropil-metil-amino)-1-fenil-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico. It consists of a quinazoline ring fused to a pyrimidine ring, which is further substituted with a (cyclopropylmethylamino)ethyl group at position 4.</p>
490	589					0,0670	<p>Chemical structure of terc-Butil éster de ácido {2-(8-Carbamoil-quinazolin-4-ilamino)-2-[3-(3-fluoro-4-metoxi-benzoiilamino)-fenil]-etil}-metil-carbámerico. It is a complex molecule containing a quinazoline ring, a carbamate group, a phenyl ring with a 3-(3-fluoro-4-methoxybenzoylamino) group, and a tert-butyl ester group.</p>

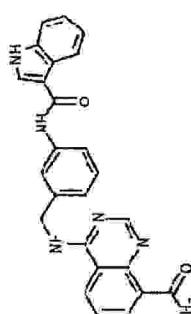
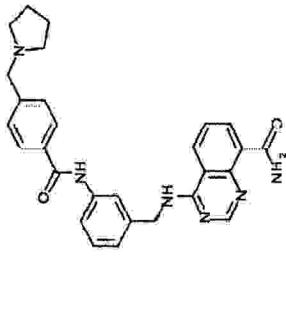
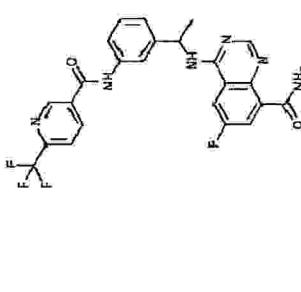
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de Aurora B [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de p70S6k [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de PDK1 [C <sub>50</sub> [μm]]	Nome químico	Estrutura
491	510			0,0670		Amida de ácido 4-[(R)-1-[3-(4-metóxi-3-trifluorometil-benzoilamino)-fenil]-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
492	461			0,00078	0,0680	Amida de ácido 4-[(R)-1-{3-[(4-isopropil-tiazol-2-carbonil)-amino]-fenil}-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
493	517	0,00500			0,0700	Amida de ácido 4-[3-dimetilamino-1-[3-(3-fluoro-4-metoxi-benzolamino)-fenil]-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
494	421	1,5000			0,0700	Amida de ácido 4-[3-(alil-metil-amino)-1-(3-nitro-fenil)-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
495	588	0,00042	0,00082		0,0720	Amida de ácido 4-[1-[3-(4-Bromo-benzolamino)-fenil]-3-piperidin-1-il-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

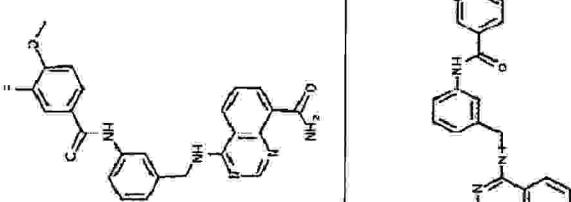
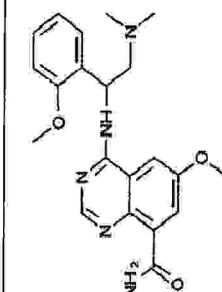
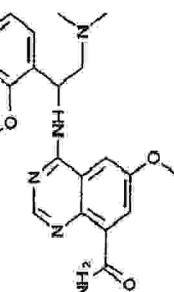
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de Aurora B [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de p70S6k [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de PDK1 [C <sub>50</sub> [μm]]	Nome químico	Estrutura
496	477	0,00057	4,5000e-05		0,0720	Amida de ácido 4-{4-[{(5-trifluorometil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino}-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
497	458	0,00077	0,0036		0,0720	Amida de ácido 4-[3-(2,4-dimetóxi-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
498	336	1			0,0730	Amida de ácido 4-((S)-1-metilaminometil-2-fenil-ethylamino)-quinazolina-8-carboxílico	

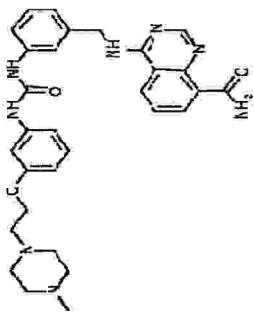
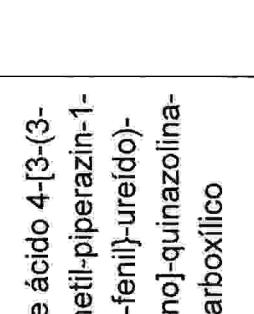
No.	$M_S$ ( $M+1$ )	Ligaçāo de Aurora A $ C_{50}$ [ $\mu\text{m}$ ]	Ligaçāo de Aurora B $ C_{50}$ [ $\mu\text{m}$ ]	Ligaçāo de p70S6k $ C_{50}$ [ $\mu\text{m}$ ]	Ligaçāo de PDK1 $ C_{50}$ [ $\mu\text{m}$ ]	Nome químico	Estrutura
499	309	0,30000		0,0740		Amida de ácido 4-benzilamino-5-metoxiquinazolina-8-carboxílico	
500	545	0,00140			0,0750	Amida de ácido 4-{[3-(3,4-difluoro-benzilamino)-fenil]-3-piperidin-1-il-propilamino}-quinazolina-8-carboxílico	
501	420	0,01200			0,0760	Amida de ácido 4-{3-[{(2-amino-tiazol-4-carbonil)-amino]-benzilamino}-quinazolina-8-carboxílico	

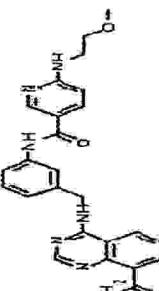
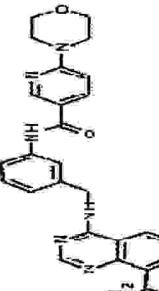
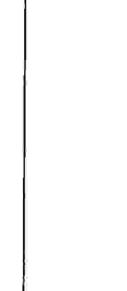
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
502	478	0,30000			0,0760	Amida de ácido 4-[2-dimetilamino-1-(3-fluorofenil)-etilamino]-6-(4-fluorobenzóxi)-quinazolina-8-carboxílico	
503	423			1		Amida de ácido 6-(3-dimetilamino-propóxi)-4-(2-metilamino-1-fenil-ethylamino)-quinazolina-8-carboxílico	
505	423					Amida de ácido 6-(4-ciano-fenil)-4-(2-metilamino-1-fenil-ethylamino)-quinazolina-8-carboxílico	

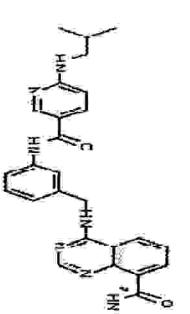
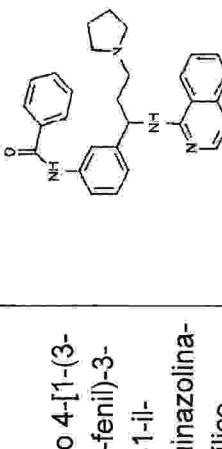
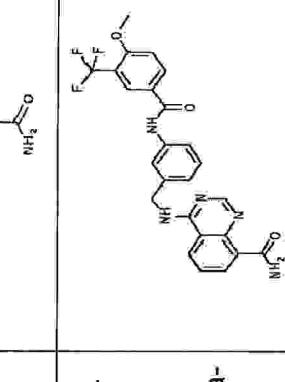
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
506	437	0,00340		0,0790		Amida de ácido 4-{[3-[(1H-indol-3-carbonil)-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico}	
507	481	0,00740	0,0110	0,0790		Amida de ácido 4-[3-(4-pirrolidin-1-ilmetil-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
508	499	0,00061			0,0790	Amida de ácido 6-Fluoro-4-{[3-[(6-trifluorometil-piridina-3-carbonil)-amino]-fenil]-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico	

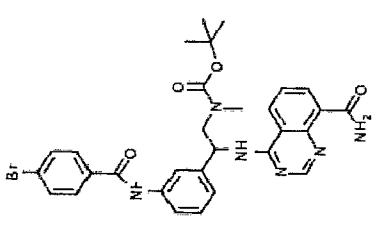
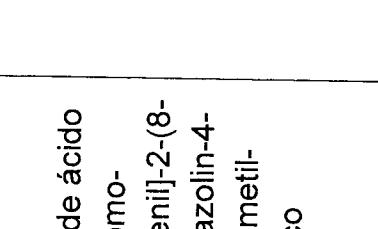
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A  C <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B  C <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k  C <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1  C <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
510	504	0,00037			0,0830	Amida de ácido 4-{1-[3-(3-fluoro-4-metoxi-benzoilamino)-fenil]-3-metoxi-propilamino}-quinazolina-8-carboxílico	
511	362	0,69000	0,0160	0,0840		Amida de ácido 4-((S)-1-Fenil-2-pirrolidin-1-il-ethylamino)-quinazolina-8-carboxílico	

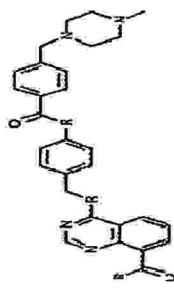
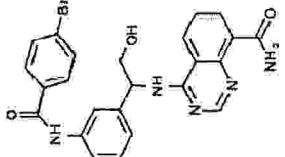
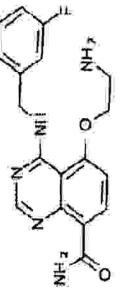
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de Aurora B [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de p70S6k [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de PDK1 [C <sub>50</sub> [μm]]	Nome químico	Estrutura
512	446	0,00073	0,0005	0,0850		Amida de ácido 4-[3-(3-fluoro-4-metóxi-benzilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
514	472	0,00710	0,0200	0,0860		Amida de ácido 4-(3-[(2-metóxi-ethylamino)-piridina-4-carbonil]-amino)-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
515	396	0,47000			0,0860	Amida de ácido 4-[2-dimetilamino-1-(2-metóxi-fenil)-ethylamino]-6-metóxi-quinazolina-8-carboxílico	

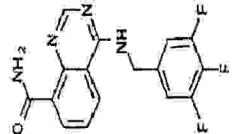
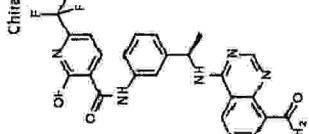
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de Aurora B [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de p70S6k [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de PDK1 [C <sub>50</sub> [μm]]	Nome químico	Estrutura
516	542	0,00770			0,0880	Amida de ácido 4-(3-[3-[2-Morfolin-4-il-etóxi]-fenil]-ureído)-benzilamino-quinazolina-8-carboxílico	
517	555				0,03200	Amida de ácido 4-[3-(3-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]phenyl)-ureido]-benzilamino-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A [C <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B [C <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k [C <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 [C <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
518	441	0,00072		0,0890		Amida de ácido 4-((R)-1-{3-[(3,3-difluoro-pirrolidina-1-carbonil)-amino]-fenil}-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
519	472	0,00066			0,0900	Amida de ácido 4-(3-[(6-(2-metóxi-etilamino)-piridina-3-carbonil)-amino]-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
520	484	0,00048			0,0910	Amida de ácido 4-(3-[(6-morfolin-4-il-piridina-3-carbonil)-amino]-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	

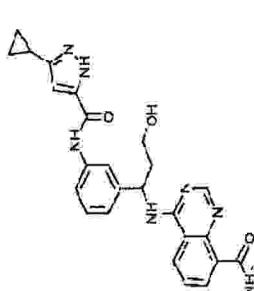
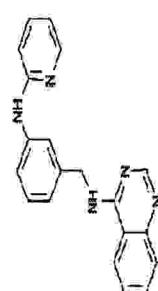
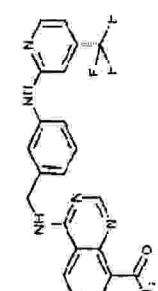
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de Aurora B [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de p70S6k [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de PDK1 [C <sub>50</sub> [μm]]	Nome químico	Estrutura		
521	468	0,00048		0,0920		Amida de ácido 4-[3-[(6-isobutilamino-piridina-3-carbonil)-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico			
524	495	0,01200		0,0025	0,0930	Amida de ácido 4-[1-(3-benzoilamino-fenil)-3-pirrolidin-1-il-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico			
525	496			0,0012	0,0018	0,1000	87	Amida de ácido 4-[3-(4-metóxi-3-trifluorometil-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

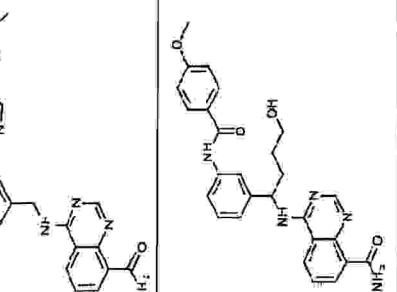
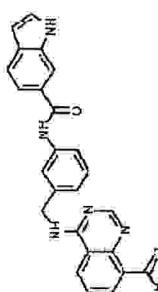
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6K IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
526	453	0,00031			0,1000	Amida de ácido 4-{1-[3-(4-trifluorometil-piridin-2-ilamino)-fenil]-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico	
527	620	0,00589			0,1000	terc-Butil éster de ácido [2-[3-(4-bromo-benzoilamino)-fenil]-2-(8-carbamoil-quinazolin-4-ilamino)-etil]-metil-carbâmico	

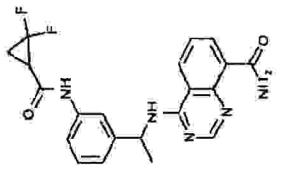
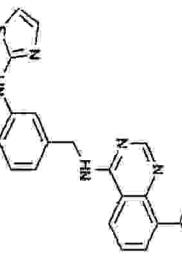
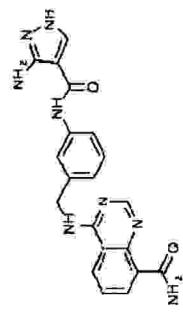
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
528	464	0,01000		0,1000			
529	506	0,06100			0,1000	Amida de ácido 4-[1-[3-(4-bromo-phenyl)-phenyl]-2-hidróxi-ethylamino]-quinazolina-8-carboxílico	
530	356	1			0,1000	Amida de ácido 5-(2-amino-etóxi)-4-(3-fluoro-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
531	333	1,6000		0,1000	102	Amida de ácido 4-(3,4,5-trifluoro-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
532	497				0,1000	Amida de ácido 4-((R)-1-{3-[{(2-hidróxi-6-trifluorometil-piridina-3-carbonil)-amino]-feril}-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico	

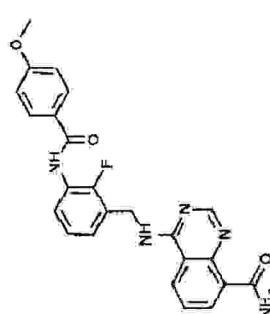
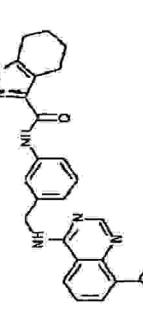
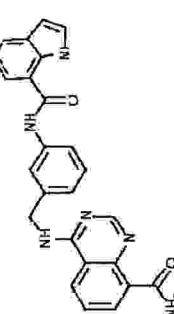
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
535	460	0,01400	0,0430	1		Amida de ácido 4-[(S)-1-[3-(3-Fluoro-4-metoxibenzoilamino)-fenil]-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
537	412					Amida de ácido 4-((R)-1-{3-[(2,2-difluorociclopropanocarbonil)-amino]-fenil}-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
538	472	0,00010				Amida de ácido 4-(1-[3-[(5-ciclopropil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-fenil]-3-hidróxi-propilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
539	371	0,00015	0,00094			Amida de ácido 4-[3-(piridin-2-ilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
540	439		0,00015			Amida de ácido 4-[3-(4-trifluorometil-piridin-2-ilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

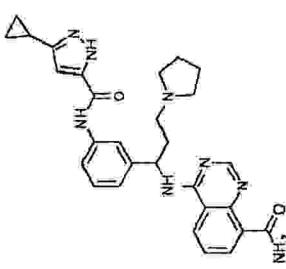
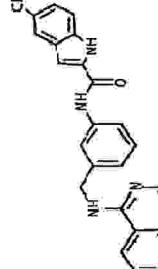
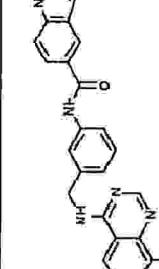
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de Aurora B [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de p70S6k [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de PDK1 [C <sub>50</sub> [μm]]	Nome químico	Estrutura
541	449	0,00016	0,0020			Etil éster de ácido 2-{3-[ <i>β</i> -[(8-Carbamoi-quinazolin-4-ilamino)-metyl]-fenilamino]-tiazol-5-carboxílico	
542	486	0,00016				Amida de ácido 4-[4-hidróxi-1-[3-(4-metóxi-benzilamino)-fenil]-butilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
543	437					Amida de ácido 4-{3-[(1H-Indol-6-carbonil)-amino]-benzilamino}-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
544	412	0,00018			0,1900	Amida de ácido 4-(1-{3-[2,2-difluorocarbonil]-amino}-fenil)-étilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
545	377	0,00019	0,0010			Amida de ácido 4-[3-(Tiazol-2-ilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
546	403	0,00019		0,0012		Amida de ácido 4-[3-[3-(amino-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
547	486	0,00021	0,00038	1		Amida de ácido 4-{(R)-3-metóxi-1-[3-(4-metóxi-benzilamino)-fenil]-propilamino}-quinazolina-8-carboxílico	
548	377	0,00022	0,00074	1		Amida de ácido 4-[3-(5-aminometil-tiazol-2-ilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
549	396	0,00022		6,0000e-05		Amida de ácido 4-[3-(4-ciano-piridin-2-ilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

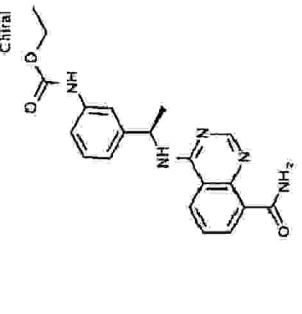
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de Aurora B [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de p70S6k [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de PDK1 [C <sub>50</sub> [μm]]	Nome químico	Estrutura
550	446	0,00022				Amida de ácido 4-[2-fluoro-3-(4-metóxi-benzilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
551	442	0,00024	0,0003			Amida de ácido 4-[3-[(4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carbonil)-amino]benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
552	437	0,00026				Amida de ácido 4-{3-[(1H-Indol-7-carbonil)-amino]benzilamino}-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
553	464	0,00029	0,0010			Amida de ácido 4-[3-[4-(1H-imidazol-2-il)-benzilamino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
554	497	0,00030	0,0022	0,2100		Amida de ácido 4-[3-(3-metil-4-morfolin-4-il)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
555	485					Amida de ácido 4-(1-{3-[(5-ciclopropil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-fenil}-3-metilamino-propilamino)-quinazolina-8-carboxílico	

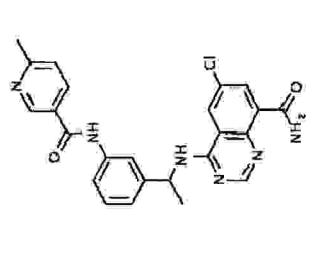
No.	M <sub>S</sub> (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
556	525	0,00033				Amida de ácido 4-(1-[3-[(5-ciclopropil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-fenil]-3-pirrolidin-1-il-propilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
557	471	0,00037				Amida de ácido 4-[3-[(5-cloro-1H-indol-2-carbonil)-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
558	437	0,00046				Amida de ácido 4-[3-[(1H-Indol-5-carbonil)-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

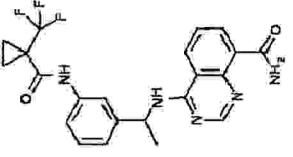
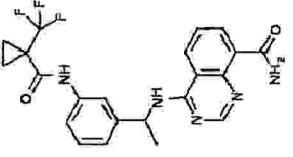
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
559	442	0,00049				Amida de ácido 4-(1-{3-[{(2,2-Difluoro-ciclopropanocarbonil)-amino]-fenil}-3-hidróxi-propilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
560	444	0,00051				Amida de ácido 4-((R)-1-{3-[(5-metóxi-pirazina-2-carbonil)-amino]-fenil}-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
561	456	0,00053				Amida de ácido 4-[3-[(2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxina-6-carbonil)-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
562	539	0,00054				Amida de ácido 4-(1-{[(5-ciclopropil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-fenil}-3-piperidin-1-il-propilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
563	451	0,00056				Amida de ácido 4-[3-[(1-Metil-1H-indol-5-carbonil)-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

No.	M <sub>S</sub> (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
564	458	0,00058	0,00096	3,1000		Amida de ácido 6-hidroximetil-4-[3-(4-metóxi-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
565	380	0,00060			0,23000	Etil éster de ácido {3-[ <i>(R</i> -1-(8-Carbamoil-4-ilamino)-etil]-fenil}-carbâmico	

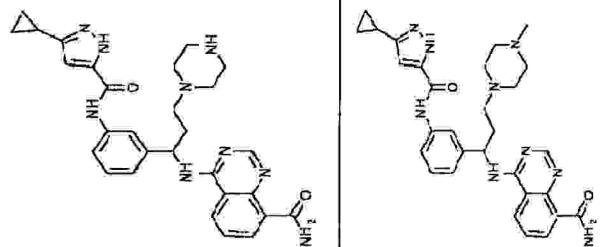
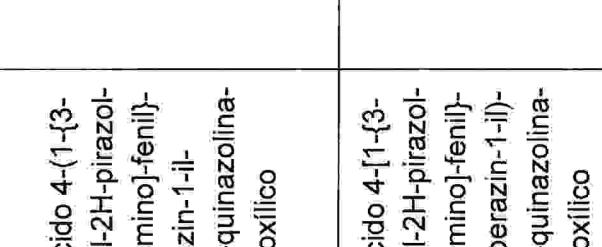
No.	M <sub>S</sub> (M+1)	Ligaçāo de Aurora A  C <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B  C <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k  C <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1  C <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
566	437	0,00072				Amida de ácido 4-{(3-[1H-Indole-4-carbonil]-amino)-benzilamino}-quinazolina-8-carboxílico	
567	404	0,00075			0,1600	Amida de ácido 4-((R)-1-{3-[(2,2-dimetil-ciclopropanocarbonil)-amino]-fenil}-étilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
568	428	0,00083			0,00073	Amida de ácido 4-[3-(4-hidroximétil-benzilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

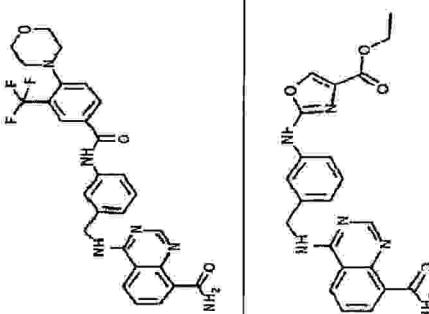
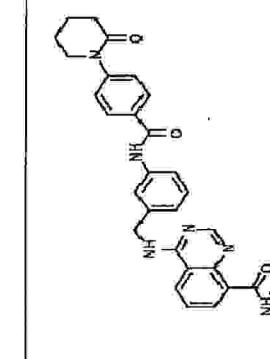
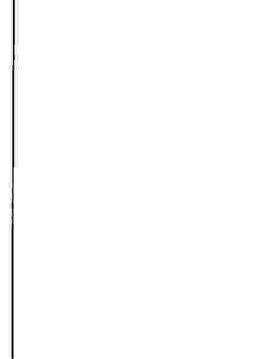
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de Aurora B [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de p70S6k [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de PDK1 [C <sub>50</sub> [μm]]	Nome químico	Estrutura
569	385	0,00085	0,00039	0,3900		Amida de ácido 4-[3-(4-metil-piridin-2-ilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
570	461	0,00086			0,1500	Amida de ácido 6-cloro-4-[3-[(6-metil-piridina-3-carbonil)-amino]-fenil]-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

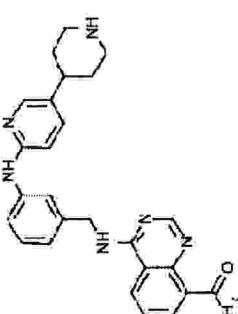
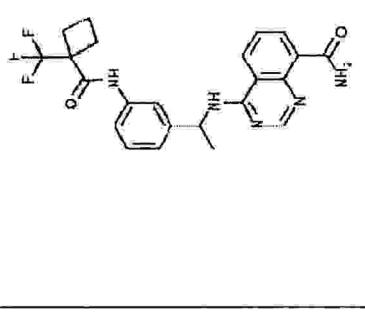
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
571	426	0,00086	0,0065	0,2700		Amida de ácido 4-(1-[3-[3,3-difluorociclobutanocarbonil]-amino]-fenil)-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
572	444	0,00086			0,2900	Amida de ácido 4-(1-[3-[1-trifluorometilciclopropanocarbonil]-amino]-fenil)-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico	

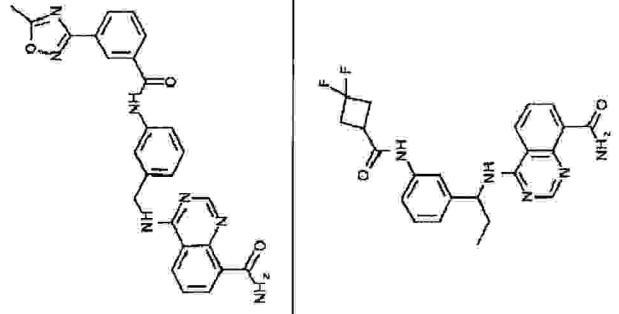
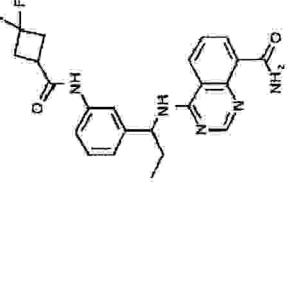
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6K IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
573	482	0,00088				Amida de ácido 4-((R)-1-{3-[(5-trifluorometil-pirazina-2-carbonil)-amino]-fenil}-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
574	410	0,00100	0,00076	0,2800		Amida de ácido 4-[3-(5-cianometil-piridin-2-ilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
575	438	0,00100		0,0047		Amida de ácido 4-[3-[(1H-benzoimidazol-5-carbonil)-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

No.	M <sub>S</sub> (M+1)	Ligaçāo de Aurora A  C <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B  C <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k  C <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1  C <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
576	392	0,00110		0,3300		Amida de ácido 4-[{(R)-1-[3-(2-metilbutyrylamino)-fenil]-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico	
577	488	0,00120		0,0094	10	Amida de ácido 6-(1,2-di-hidróxi-etyl)-4-[3-(4-metóxi-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de Aurora B [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de p70S6K [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de PDK1 [C <sub>50</sub> [μm]]	Nome químico	Estrutura
578	540	0,00120				Amida de ácido 4-(1-[3-[(5-ciclopipol-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-fenil]-3-piperazin-1-il-propilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
579	554	0,00130				Amida de ácido 4-[1-{3-[(5-ciclopipol-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-fenil}-3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

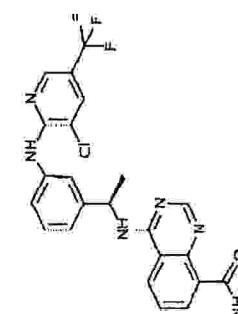
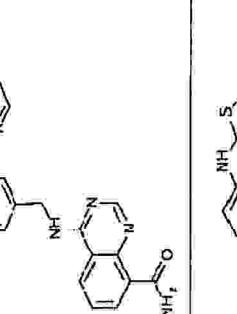
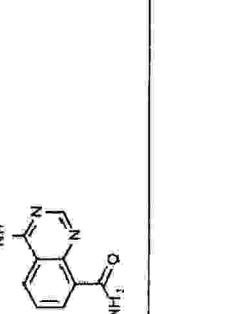
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
580	551	0,00140	0,0023	0,2100		Amida de ácido 4-[3-(4-Morfolin-4-il-3-trifluorometil-benzóilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
581	433	0,00140			0,9100	Etil éster de ácido 2-[3-[(8-Carbamoi-quinazolin-4-ilamino)-metil-fenilamino]-oxazol-4-carboxílico	
582	495				0,0170	Amida de ácido 4-[3-[4-(2-Oxo-piperidin-1-il)-benzóilamino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

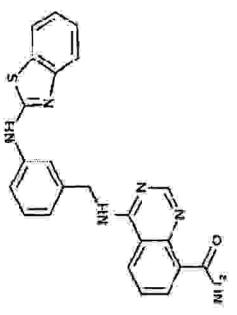
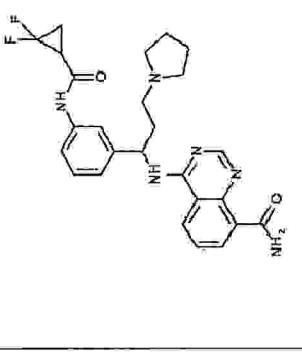
No.	M <sub>S</sub> (M+1)	Ligaçāo de Aurora A [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de Aurora B [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de p70S6k [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de PDK1 [C <sub>50</sub> [μm]]	Nome químico	Estrutura
583	454	0,00150				Amida de ácido 4-[3-(1',2',3',4',5',6'-hexahidro[3,4"]bipiridinil-6-ilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
584	458	0,00160	0,0094		0,4000	Amida de ácido 4-(1-[3-[(1-trifluorometil)ciclobutanocarbonil]amino]-fenil)-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
585	480	0,001170				Amida de ácido 4-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzilamino]-benzilamino}quinazolina-8-carboxílico	
586	440	0,001180	0,0005	0,1800		Amida de ácido 4-(1-{(3,3-difluoro-ciclobutanocarbonil)-amino}fenil)-propilamino}quinazolina-8-carboxílico	

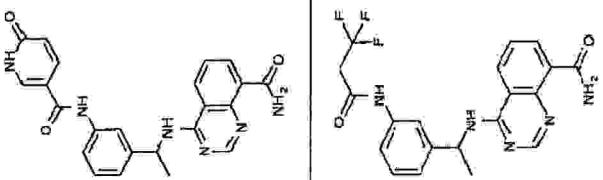
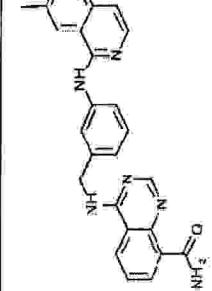
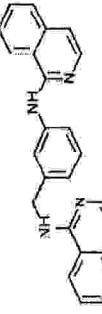
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Strutura
587	454	0,00180	0,0150	0,8900		Amida de ácido 4-[1-[3-(2,2,3,3-pentafluoropropionilamino)-fenil]-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
588	483	0,00180	0,0055			Amida de ácido 4-[3-(3-morfolin-4-il-benzilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
589	453	0,00200			0,3500	Amida de ácido 4-[(R)-1-[3-(5-trifluorometil-piridin-2-ilamino)-fenil]-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
590	471	0,00200			2,3000	Amida de ácido 4-[3-(4-metóxi-benzóilamino)-benzilamino]-6-metilaminometil-quinazolina-8-carboxílico	
591	428	0,00210			0,2800	Fenil éster de ácido {3-[ <i>R</i> -(8-carbamoi-quinazolin-4-ilamino)-etil]-fenil}-carbâmico	
592	451	0,00210				Amida de ácido 4-{3-[1-(1-metil-1 <i>H</i> -indole-3-carbonil)-amino]-benzilamino}-quinazolina-8-carboxílico	

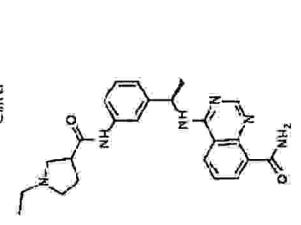
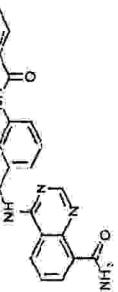
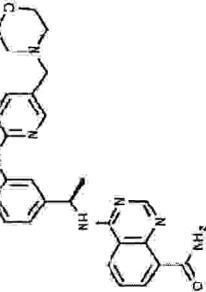
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
593	488	0,00230			0,4800	Amida de ácido 4-[{(R)-1-[3-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-ilamino)-fenil]-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico	
594	410	0,00230	0,00018	0,6600		Amida de ácido 4-[3-(4-cianometil-piridin-2-ilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
595	457		0,00230	0,0160		Amida de ácido 4-[3-(6-metoxi-benzotiazol-2-ilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

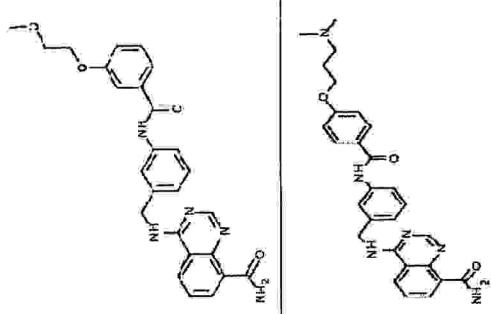
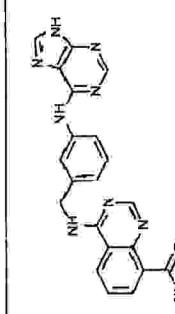
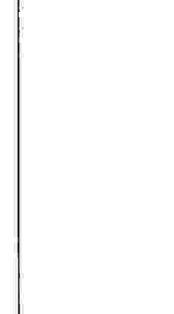
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A [C <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B [C <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k [C <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de DK1 [C <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
596	427	0,00230	0,0025			Amida de ácido 4-[3- (benzotiazol-2-ilamino)- benzilamino]-quinazolina- 8-carboxílico	
597	495	0,00240				Amida de ácido 4-(1-{3- [(2,2-difluoro- ciclopropanocarbonil)- amino]-fenil}-3-pirolidin- 1-il-propilamino)- quinazolina-8-carboxílico	

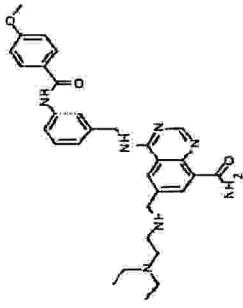
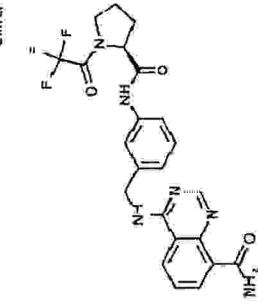
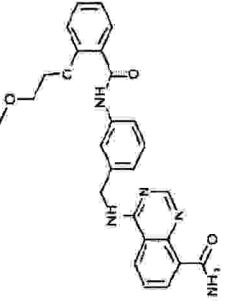
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6K IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
598	426	0,00250	0,00054	0,1300		Amida de ácido 4-(1-{3-[2,2-difluoro-ciclopropanocarbonil]-amino}-fenil)-propilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
599	446	0,00250			0,4100	Amida de ácido 4-[(R)-1-[3-(4,4,4-trifluoro-2-metilbutilamino)-fenil]-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

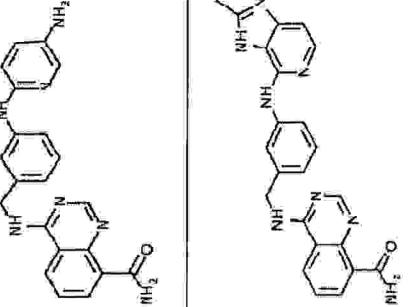
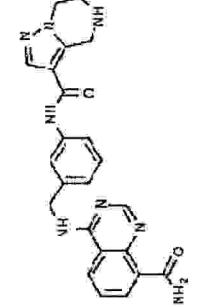
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A [C <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B [C <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k [C <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 [C <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
600	429	0,00270	0,0068			Amida de ácido 4-[1-[3-[(6-oxo-1,6-di-hidro-piridina-3-carbonil)-amino]-fenil]-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
601	418	0,00310	0,0042	0,3000		Amida de ácido 4-[1-[3-(3,3-trifluoro-propionilamino)-fenil]-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
602	435	0,00350				Amida de ácido 4-[3-(7-metil-isoquinolin-1-ilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
603	439	0,00360	0,0150			Amida de ácido 4-[3-(5-trifluorometil-piridin-2-ilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
604	466	0,00420	0,0047	0,1600		Amida de ácido 4-[3-[(4-trifluorometil-benzolamino)-metil]-fenilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
605	438	0,00420		0,0130		Amida de ácido 4-[3-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
606	433	0,00420				Amida de ácido 4-((R)-1-{3-[{(1-Etil-pirrolidina-3-carbonil)-amino]-fenil}-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
607	399	0,00550	0,0089			Amida de ácido 4-[3-[(piridina-4-carbonil)-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
608	484	0,00620			0,7600	Amida de ácido 4-((R)-1-[3-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-ilamino)-fenil]-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico	

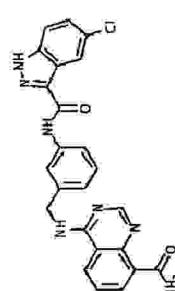
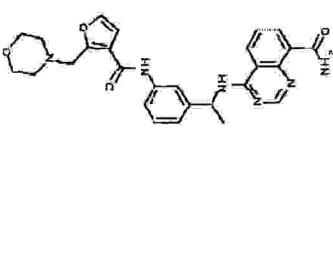
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
609	472	0,00100	0,0180			Amida de ácido 4-[3-[3-(2-metóxi-étoxi)-benzilamino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
610	499	0,00660	0,0270			Amida de ácido 4-[3-[4-(3-dimetilamino-propóxi)-benzilamino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
611	412	0,000700			0,2400	Amida de ácido 4-[3-(9H-purin-6-ilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

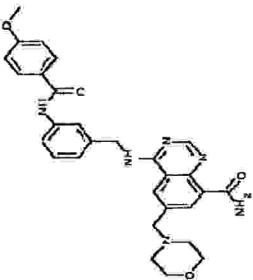
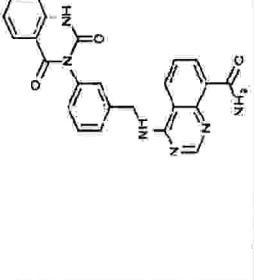
No.	$M_S$ ( $M+1$ )	Ligaçāo de Aurora A [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de Aurora B [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de p70S6K [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de PDK1 [C <sub>50</sub> [μm]]	Nome químico	Estrutura
612	556	0,00700		5		Amida de ácido 6-[2-dietilamino-ethylamino-metil]-4-[3-(4-metóxi-benzólamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
613	487	0,00700				Amida de ácido 4-(3-[(S)-1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
614	472	0,00730			0,0700	Amida de ácido 4-{3-[2-(2-metóxi-ethyl)-benzólamino]-benzilamino}-quinazolina-8-carboxílico	

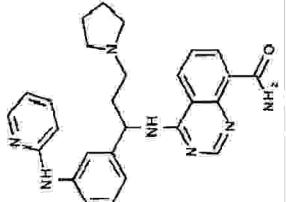
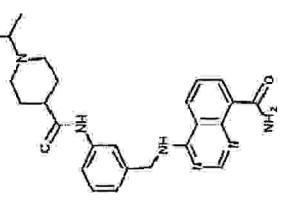
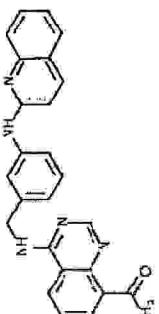
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de Aurora B [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de p70S6k [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de PDK1 [C <sub>50</sub> [μm]]	Nome químico	Estrutura
615	386	0,00760				Amida de ácido 4-[3-(5-amino-piridin-2-ilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
616	425	0,00860		0,1300		Amida de ácido 4-[3-(2-metil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-ilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
617	443	0,00900	0,0016	0,1730		Amida de ácido 4-[3-[4,5,6,7-tetra-hidro-pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonil]-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

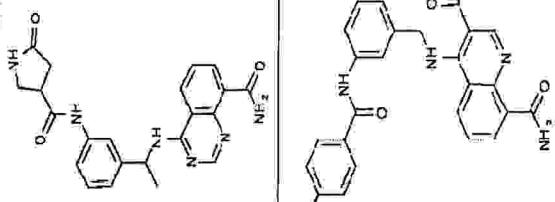
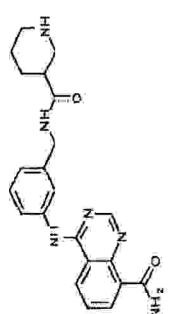
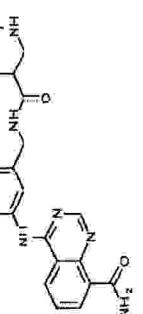
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
618	442	0,00910	0,0320			Amida de ácido 4-[5-(4-metóxi-benzilamino)-2-metil-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
619	372	0,01100	0,0033	0,5000		Amida de ácido 4-[3-(pirimidin-2-ilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
620	399	0,01100		0,1700	1,6000	Amida de ácido 4-(3-[(piridina-3-carbonil)-amino]-metil)-fenilamino)-quinazolina-8-carboxílico	

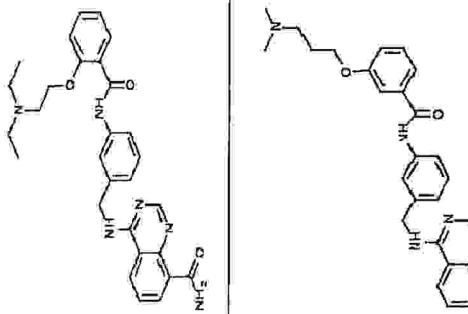
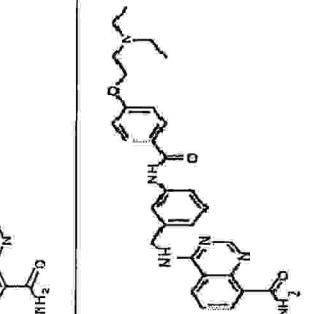
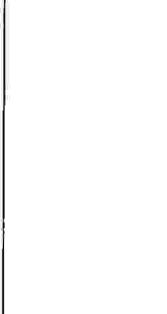
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
621	482	0,01500	0,0015	0,7500		Amida de ácido 4-[3-piperidin-1-il-1-[3-(piridin-2-ilamino)-fenil]-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
622	484	0,01900	0,0044	0,5000		Amida de ácido 4-[2-(5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acetilamino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

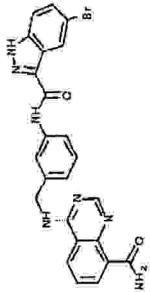
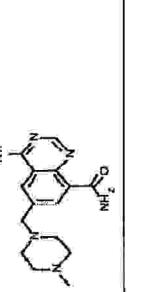
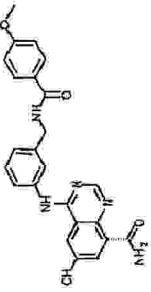
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A [C <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B [C <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k [C <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 [C <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
623	454	0,01900	0,0200	1,4000		Amida de ácido 4-[7-(4-metóxi-benzolamino)-3,4-Dihidro-1H-isouquinolin-2-il]-quinazolina-8-carboxílico	
624	472/474	0,02000	0,0050			Amida de ácido 4-{3-[(5-cloro-1H-indazol-3-carbonil)-amino]-benzilamino}-quinazolina-8-carboxílico	
625	501	0,02500	0,0160	0,8700		Amida de ácido 4-(1-{3-[(2-morfolin-4-ilmetil-furan-3-carbonil)-amino]-fenil}-ethylamino)-quinazolina-8-carboxílico	

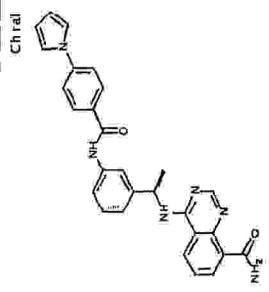
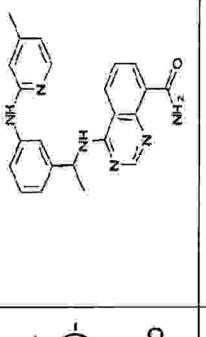
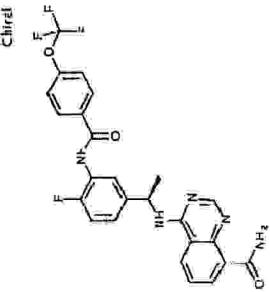
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6K IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
626	527	0,02700	0,1400	9,9000		Amida de ácido 4-[3-(4-metóxi-benzolamino)-benzilamino]-6-morfolin-4-ilmetil-quinazolina-8-carboxílico	
627	439	0,02900			0,1400	Amida de ácido 4-[3-(2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

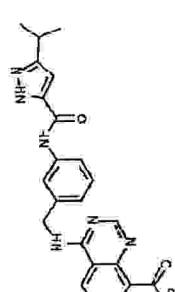
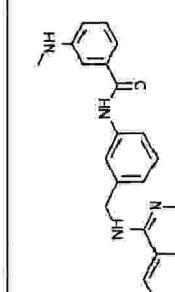
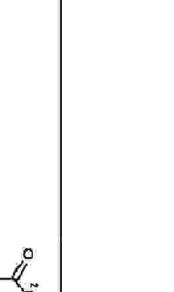
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
628	468	0,02900	0,0050	0,6800		Amida de ácido 4-{[3-(piridin-2-ilamino)-fenil]-3-pirrolidin-1-il-propilamino}-quinazolina-8-carboxílico	
629	447	0,03200	0,0019	0,3200		Amida de ácido 4-{[3-[(1-isopropil-piperidina-4-carbonil)-amino]-benzilamino}-quinazolina-8-carboxílico	
630	421	0,03400			1	Amida de ácido 4-[3-(quinolin-2-ilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

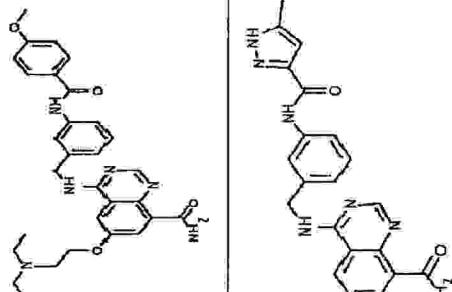
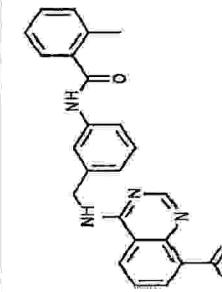
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6K IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
631	419	0,03500	0,0380	0,6900		Amida de ácido 4-(1-[3-[(5-oxo-pirrolidina-3-carbonil)-amino]-fenil]-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
632	470	0,03600		0,0130	2,8000	Diamida de ácido 4-[3-(4-metóxi-benzoilamino)-benzilamino]-quinolina-3,8-dicarboxílico	
633	405	0,04000		0,0390	1,6000	Amida de ácido 4-(3-[(piperidina-3-carbonil)-amino]-metil)-fenilamino)-quinazolina-8-carboxílico	

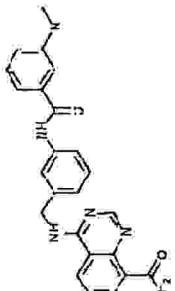
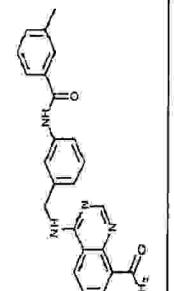
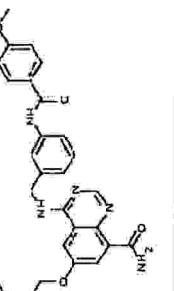
No.	$M_S$ ( $M+1$ )	Ligaçāo de Aurora A $[C_{50}] [\mu\text{m}]$	Ligaçāo de Aurora B $[C_{50}] [\mu\text{m}]$	Ligaçāo de p70S6k $[C_{50}] [\mu\text{m}]$	Ligaçāo de PDK1 $[C_{50}] [\mu\text{m}]$	Nome químico	Estrutura
634	513	0,04700				Amida de ácido 4-[3-[2-(2-dietilamino-etóxi)-benzolamino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
635	499	0,00960				Amida de ácido 4-[3-[3-(3-dimetilamino-propóxi)-benzolamino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
636	513	0,00980	0,0590			Amida de ácido 4-[3-[4-(2-dietilamino-etóxi)-benzolamino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de Aurora B [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de p70S6k [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de PDK1 [C <sub>50</sub> [μm]]	Nome químico	Estrutura
637	516/ 518	0,05100	0,0064			Amida de ácido 4-[3-[5-bromo-1H-indazol-3-carbonil]-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
638	540	0,06900	0,0220	2,8000		Amida de ácido 4-[3-(4-metóxi-benzolamino)-benzilamino]-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-quinazolina-8-carboxílico	
639	444	0,11000		0,0087		Amida de ácido 6-hidróxi-4-[3-[4-(4-metóxi-benzolamino)-metil]-fenilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

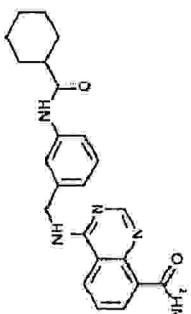
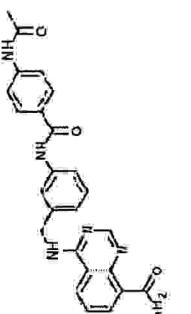
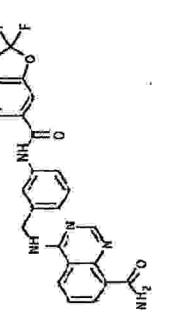
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6K IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
640	477	0,00025672				Amida de ácido 4-[(R)-1-[3-(4-pirrol-1-il- benzóilamino)-fenil]- etilamino]-quinazolina-8- carboxílico	
642	399	0,000039272				Amida de ácido 4-[(3-(4-metil-piridin-2-ilamino)- fenil)-etilamino]- quinazolina-8-carboxílico	
643	514	0,00044602				Amida de ácido 4-[(R)-1-[4-Fluoro-3-(4- trifluorometoxi- benzóilamino)-fenil]- etilamino]-quinazolina-8- carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A  C <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B  C <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k  C <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1  C <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
644	475	0,0013189				Amida de ácido 4-((R)-1-{3-[{(4-tert-Butil-tiazol-2-carbonil)-amino]-fenil}-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
645	430	0,00012	0,00033			Amida de ácido 4-[3-[(5-isopropil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
646	427	0,01000		0,0150		Amida de ácido 4-[3-(3-metilamino-benzoylamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de Aurora B [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de p70S6k [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de PDK1 [C <sub>50</sub> [μm]]	Nome químico	Estrutura
647	543	0,00480	0,0065	1		Amida de ácido 6-(2-dietilamino-étoxi)-4-[3-(4-metóxi-benzóilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
648	402	0,00047	0,0023			Amida de ácido 4-[3-[(5-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
649	412	0,00010		0,0012		Amida de ácido 4-[3-(2-metil-benzóilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

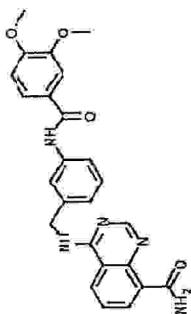
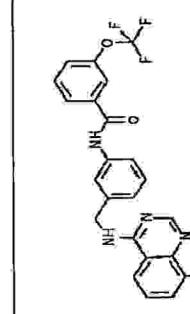
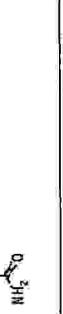
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
650	441	0,00022	0,0017			Amida de ácido 4-[3-(3-dimetilamino-benzilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
651	412	0,00017	6,1000e-06			Amida de ácido 4-[3-(3-metil-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
652	502	6,0000e-05	0,0027	1		Amida de ácido 4-[3-(4-metóxi-benzoilamino)-benzilamino]-6-(2-metóxi-étiloxi)-quinazolina-8-carboxílico	

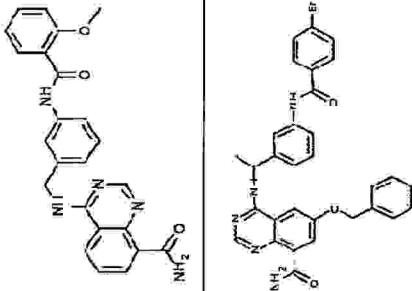
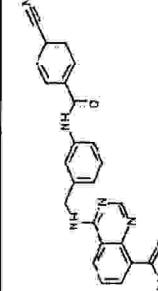
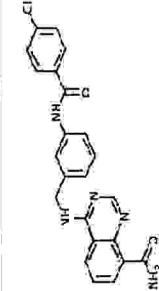
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
653	484	0,00012	0,00021			Amida de ácido 4-[3-(2-fluoro-4-trifluorometil-benzolamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
654	502	0,00020	0,0120	0,3100		Amida de ácido 6-(3-hidróxi-propóxi)-4-[3-(4-metóxi-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
655	442	0,00013		0,0018		Amida de ácido 4-[3-(4-etóxi-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
656	404	0,00016	0,0011			Amida de ácido 4-[3-(cicloexanocarbonil-amino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
657	455		0,00065	0,0005		Amida de ácido 4-[3-(4-acetilamino-benzilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
658	478			6,00000e-05	0,0002	Amida de ácido 4-{3-[(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-carbonil)-amino]-benzilamino}-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6K IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
659	467	0,00011	0,00038			Amida de ácido 4-[3-[(6-trifluorometil-piridina-3-carbonil)-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
660	476/ 478	0,00054	0,00079			Amida de ácido 4-[3-(3-bromo-benzolamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
661	432/43 4	0,00017	0,00038			Amida de ácido 4-[3-(3-cloro-benzolamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

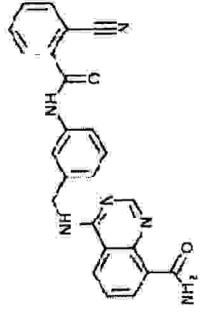
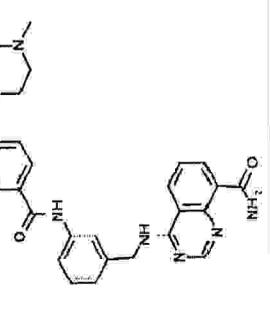
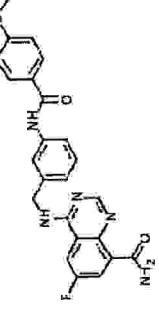
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
662	442	0,00330	0,0130			Amida de ácido 4-[{3-(4-metóxi-benzolamino)-benzil]-metil-amino}-quinazolina-8-carboxílico	
663	405	0,00300		0,0016		Amida de ácido 4-[{3-(piperidina-3-carbonil)-amino}-benzilamino}-quinazolina-8-carboxílico	
664	469			0,0018	0,0019	Amida de ácido 4-[{1-(3-benzolamino-fenil)-3-dimetilamino-propilamino}-quinazolina-8-carboxílico	

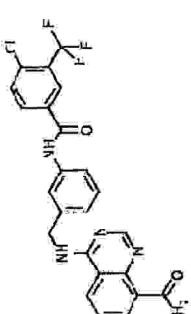
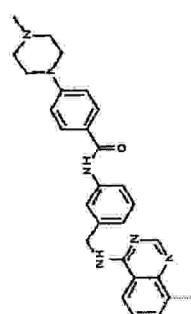
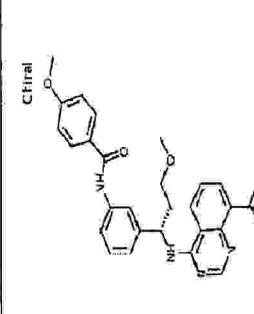
No.	M <sub>S</sub> (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
665	483	8,0000e-05	0,0069			Amida de ácido 4-[3-(4-morfolin-4-il)-benzilamino]-benzilamino]quinazolina-8-carboxílico	
666	458		0,00031	0,00031		Amida de ácido 4-[3-(3,4-dimetóxi-benzilamino)-benzilamino]quinazolina-8-carboxílico	
667	482			0,00072	0,0020	Amida de ácido 4-[3-(3-trifluorometóxi-benzilamino)-benzilamino]quinazolina-8-carboxílico	

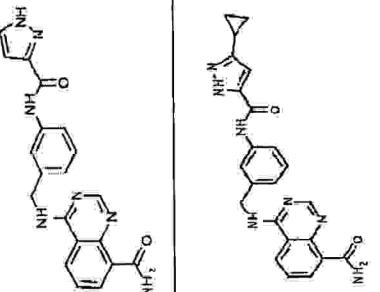
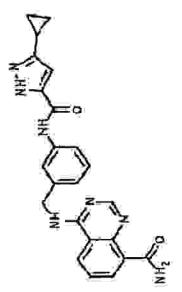
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
668	428	0,00037	0,0046			Amida de ácido 4-[3-(2-metoxi-benzilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
669	597	0,00900		5,5000		Amida de ácido 6-Benzóxi-4-{1-[3-(4-bromo-benzilamino)-fenil]-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico	
670	423	0,00063	0,0024			Amida de ácido 4-[3-(4-ciano-benzilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
671	432	8,0000e-05	0,00018			Amida de ácido 4-[3-(4-cloro-benzilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A  C <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B  C <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k  C <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1  C <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
672	446	0,01000	0,0140	0,4600		Amida de ácido 4-{1-[3-(3-fluoro-4-hidróxi-benzolíamino)-fenil]-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico	
673	458	0,00091		0,0160		Amida de ácido 4-{3-[2-(2-hidróxi-etóxi)-benzolíamino]-benzilamino}-quinazolina-8-carboxílico	
674	446			0,00290	0,0027	Amida de ácido 4-[2-fluoro-5-(4-metóxi-benzolíamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

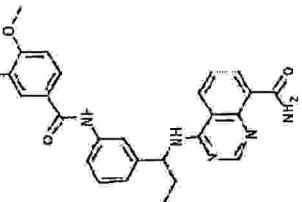
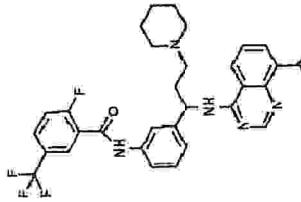
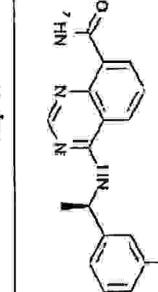
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
675	434	0,00031	0,00088			Amida de ácido 4-[3-(2,6-difluoro-benzóilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
676	442	0,00033	0,0008			Amida de ácido 4-[3-(4-metóxi-benzóilamino)-4-metil-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
677	469	0,00310		0,00062	0,5500	Amida de ácido 4-{1-[3-(4-dimetilaminometil-benzóilamino)-fenil]-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico	

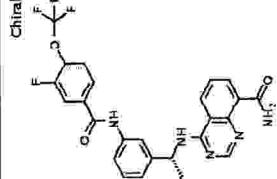
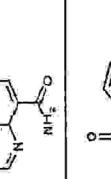
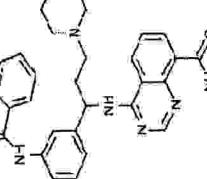
No.	MS (M+1)	Ligação de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligação de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligação de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligação de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
678	423	0,00780	0,1300			Amida de ácido 4-[3-(2-ciano-benzolamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
679	510	0,00730	0,0330	0,1200		Amida de ácido 4-[3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzolamino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
680	446				0,00025	Amida de ácido 6-Fluoro-4-[3-(4-metóxi-benzolamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

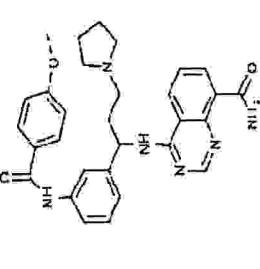
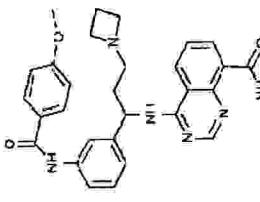
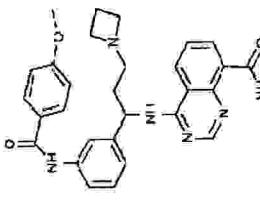
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
681	500	8,0000e-05	0,00052			Amida de ácido 4-[3-(4-chloro-3-trifluorometil-benzolamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
682	497	0,01200	0,0340			Amida de ácido 4-[3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzolamino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
683	486	0,34000	0,0076	0,7800		Amida de ácido 4-[(S)-3-metóxi-1-[3-(4-metóxibenzolamino)-fenil]-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

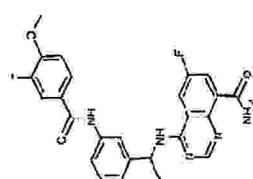
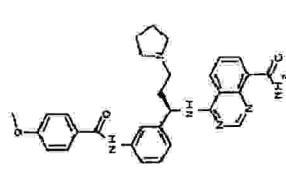
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de Aurora B [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de p70S6k [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de PDK1 [C <sub>50</sub> [μm]]	Nome químico	Estrutura
684	478	0,01100	0,0050			Amida de ácido 4-[3-(5-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-ilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
685	388	0,00280	0,0050			Amida de ácido de 4-[3-[(1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
686	428	0,00023		8,9000e-05		Amida de ácido 4-[3-[(5-ciclopropil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

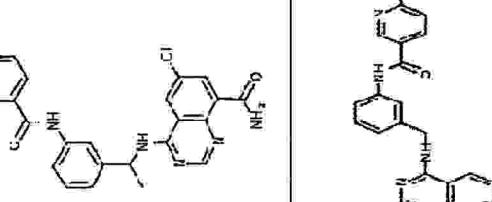
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de Aurora B [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de p70S6k [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de PDK1 [C <sub>50</sub> [μm]]	Nome químico	Estrutura
687	581	0,00120				Amida de ácido 4-[1-[3-(2-fluoro-4-trifluorometil-benzolamino)-fenil]-3-pirrolidin-1-il-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
688	458	0,00540		0,0098		Amida de ácido 4-[3-(2,6-dimetoxi-benzolamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
689	416		0,00160		0,00020	Amida de ácido 4-[3-(2-fluoro-benzolamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
690	474	0,00046				Amida de ácido 4-{1-[3-(3-Fluoro-4-metóxi-benzóilamino)-fenil]-propilamino}-quinazolina-8-carboxílico	
691	595	0,00039				Amida de ácido 4-{1-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-benzóilamino)-fenil]-3-piperidin-1-il-propilamino}-quinazolina-8-carboxílico	
692	308	0,02000			0,1200	Amida de ácido 4-[(R)-1-(3-Amino-fenil)-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

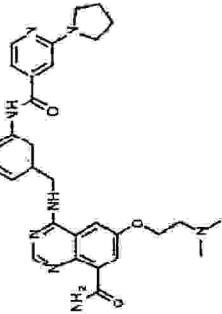
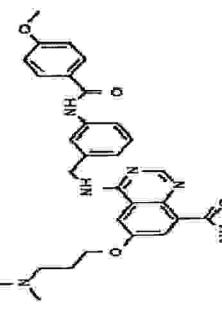
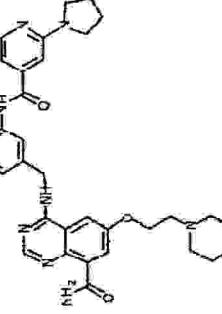
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A [C <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B [C <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k [C <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 [C <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
693	514	0,00018		0,1500		Amida de ácido 4-[(R)-1-[3-(3-fluoro-4-trifluorometoxi-benzolamino)-fenil]-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
694	495	0,00400	0,0033	0,1500		Amida de ácido 4-[(3-(4-pirrolidin-1-ilmetil-benzolamino)-fenil)-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
695	509	0,00750	0,0015	0,1900		Amida de ácido 4-[(3-benzoilamino-fenil)-3-piperidin-1-il-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

No.	$M_S$ ( $M+1$ )	Ligaçāo de Aurora A $IC_{50}$ [ $\mu\text{m}$ ]	Ligaçāo de Aurora B $IC_{50}$ [ $\mu\text{m}$ ]	Ligaçāo de p70S6k $IC_{50}$ [ $\mu\text{m}$ ]	Ligaçāo de PDK1 $IC_{50}$ [ $\mu\text{m}$ ]	Nome químico	Estrutura
696	500	0,00022	0,0018	0,2000		Amida de ácido 4-[4-fluoro-3-(4-trifluorometóxi-benzilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
697	525	0,00077	0,0028	0,2100		Amida de ácido 4-{1-[3-(4-metóxi-benzoilamino)-fenil]-3-pirrolidin-1-il-propilamino}-quinazolina-8-carboxílico	
698	511	0,00590		0,006	0,2100	Amida de ácido 4-[3-azetidin-1-il-1-[3-(4-metóxi-benzoilamino)-fenil]-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

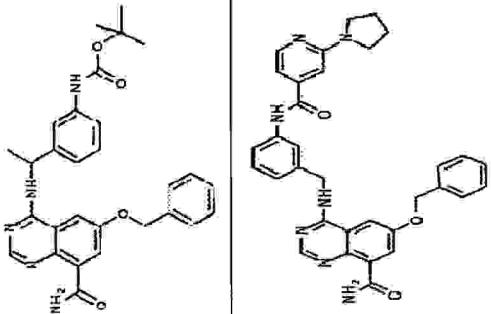
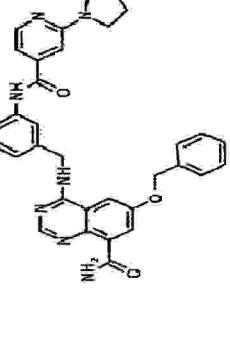
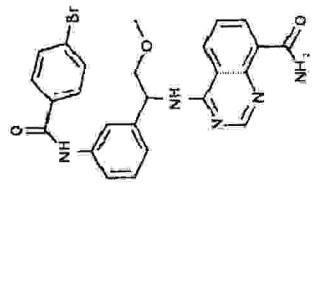
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
699	478	0,00083		0,2300		Amida de ácido 6-fluoro-4-[1-[3-(3-fluoro-4-metoxibenzoilamino)-fenil]-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
700	525	0,00078			0,2600	Amida de ácido 4-[(R)-1-[3-(4-metoxibenzoilamino)-fenil]-3-pirrolidin-1-il-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
701	495	0,00030		0,3000		Amida de ácido 6-cloro-4-{[1-[3-(3-fluoro-4-metóxi-benzoilamino)-fenil]-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
702	482	0,00040		0,00081	0,3300	Amida de ácido 4-{[3-[3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,2]bipiridinil-5'-carbonil]-amino]-benzilamino}-quinazolina-8-carboxílico	

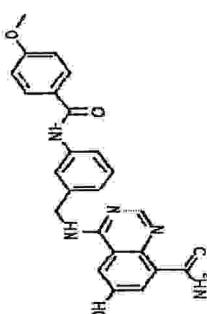
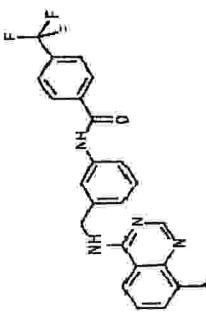
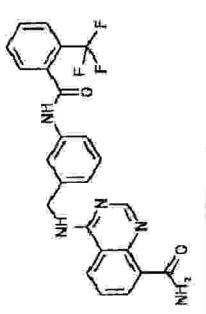
No.	MS (M+1)	Ligação de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligação de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligação de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligação de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
703	539	0,00180	0,0015	0,3400		Amida de ácido 4-{1-[3-(4-metóxi-benzoilamino)-fenil]-3-piperidin-1-il-propilamino}-quinazolina-8-carboxílico	
704	539	0,00033			0,3600	Amida de ácido 4-{(R)-1-[3-(4-metóxi-benzoilamino)-fenil]-3-piperidin-1-il-propilamino}-quinazolina-8-carboxílico	

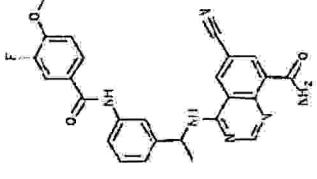
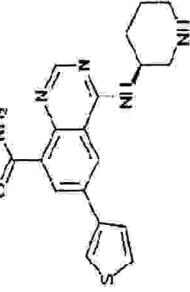
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
705	555	0,00780			0,9100	Amida de ácido 6-(2-dimetilamino-étóxi)-4-{[2-pirrolidin-1-il-piridina-4-carbonil]-amino}-benzilamino-8-carboxílico	
706	529	0,00110	0,0053	1		Amida de ácido 6-(3-dimetilamino-propóxi)-4-[3-(4-metóxi-benzoilamino)-benzilamino]-8-carboxílico	
707	597			0,01200	1	Amida de ácido 6-(2-morfolin-4-il-étóxi)-4-{[2-pirrolidin-1-il-piridina-4-carbonil]-amino}-benzilamino-8-carboxílico	

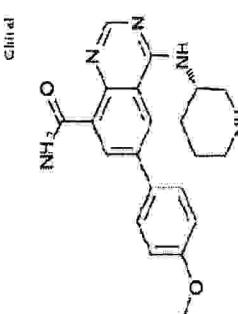
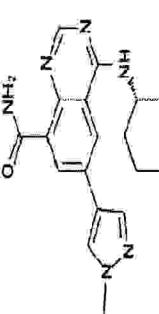
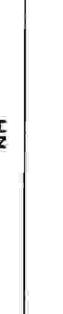
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
708	474	0,01200		1		Amida de ácido 4-[{(R)-1-[3-(3-fluoro-4-metóxi-benzolamino)-fenil]-propilamino}-quinazolina-8-carboxílico	
709	474	0,00240			1	Amida de ácido 4-[1-[3-(3-fluoro-4-metóxi-benzolamino)-fenil]-etilamino]-6-metil-quinazolina-8-carboxílico	

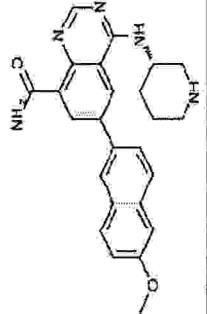
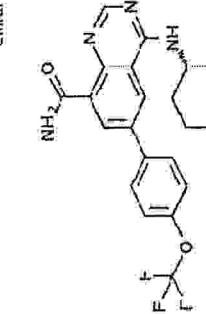
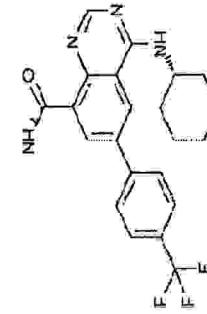
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura	
710	514	0,00380		10		terc-butil éster de ácido {3-[1-(6-benzilóxi-8-carbamolí-quinazolin-4-ilamino)-etil]-fenil}-carbâmico		
711	574	0,02400	0,4000	10		Amida de ácido 6-benzilóxi-4-[3-[(2-pirrolidin-1-il-piridina-4-carbonil)-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico		
712	521				0,00055	mM	Amida de ácido 4-{1-[3-(4-bromo-benzolíamino)-fenil]-2-metóxi-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico	

No.	$M_S$ ( $M+1$ )	Ligaçāo de Aurora A $ C_{50}  [\mu\text{m}]$	Ligaçāo de Aurora B $ C_{50}  [\mu\text{m}]$	Ligaçāo de p70S6k $ C_{50}  [\mu\text{m}]$	Ligaçāo de PDK1 $ C_{50}  [\mu\text{m}]$	Nome químico	Estrutura
713	446	1,0000e-05				Amida de ácido 4-{(R)-1-[3-(4-fluoro-3-hidróxi-benzolamino)-fenil]-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico	
714	468	8,0000e-05		0,000016		Amida de ácido 4-[3-(4-chloro-2,6-difluoro-benzolamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
715	464		0,00011		0,000022	Amida de ácido 4-[3-(2,6-difluoro-4-metóxi-benzolamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

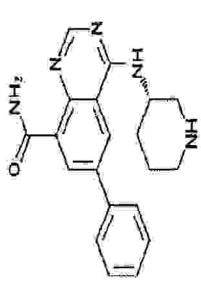
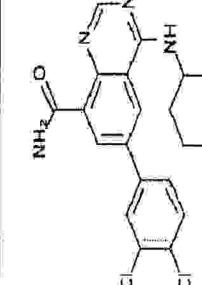
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
716	444	0,00012	0,0006			Amida de ácido 6-hidróxi-4-[3-(4-metóxi-benzóilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
717	466	0,00018	0,00068			Amida de ácido 4-[3-(4-trifluorometil-benzóilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
718	466		0,00022	0,00380		Amida de ácido 4-[3-(2-trifluorometil-benzóilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura	
719	485	0,00026				Amida de ácido 6-ciano-4-[1-[3-(3-fluoro-4-metóxi-benzoilamino)-fenil]-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico		
720	354				0,5900	0,04400	Amida de ácido 4-((S)-piperidin-3-ilamino)-6-tiofen-3-il-quinazolina-8-carboxílico	

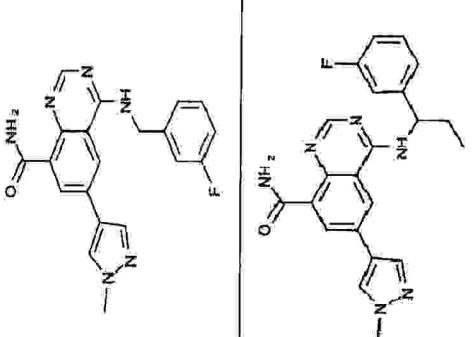
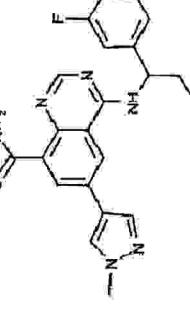
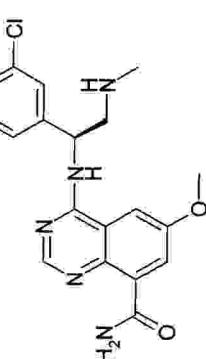
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura	
721	354			0,7000	0,06000	Amida de ácido 4-((S)-piperidin-3-ilamino)-6-tiofen-2-il-quiazolina-8-carboxílico		
722	378			0,9100	0,06200	Amida de ácido 6-(4-metóxi-fenil)-4-((S)-piperidin-3-ilamino)-quiazolina-8-carboxílico		
723	352				0,3700	0,09400	Amida de ácido 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-((S)-piperidin-3-ilamino)-quiazolina-8-carboxílico	

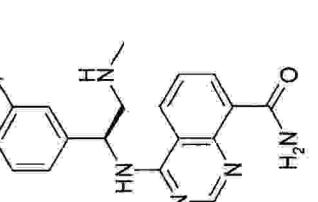
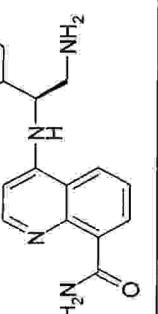
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A [IC <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de Aurora B [IC <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de p70S6k [IC <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de PDK1 [IC <sub>50</sub> [μm]]	Nome químico	Estrutura
724	428			0,1700	0,09800	Amida de ácido 6-(6-metóxi-naftalen-2-il)-4-((S)-piperidin-3-ilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
725	432			0,5300	0,10000	Amida de ácido 4-((S)-piperidin-3-ilamino)-6-(4-trifluorometóxi-fenil)-quinazolina-8-carboxílico	
726	416				1	Amida de ácido 4-((S)-piperidin-3-ilamino)-6-(4-trifluorometil-fenil)-quinazolina-8-carboxílico	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
727	380	0,12000	0,0180	0,3500	0,16000	Anida de ácido 6-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-4-((S)-piperidin-3-ilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
728	391	0,64000	0,1600	0,8800	0,20000	Anida de ácido 6-(4-carbamoi-fenil)-4-((S)-piperidin-3-ilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
729	373				1	6-(4-cianofenil)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]quinazolina-8-carboxamida	

No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
730	391	0,74000	0,1100	10	0,39000	Amida de ácido 6-(3-carbamoi-fenil)-4-((S)-piperidin-3-ilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
731	348				0,9000	Amida de ácido 6-fenil-4-((S)-piperidin-3-ilamino)-quinazolina-8-carboxílico	
732	415				0,9750	6-(3,4-diclorofenil)-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]quinazolina-8-carboxamida	

No.	MS (M+1)	Ligação de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligação de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligação de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligação de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura	
733	339			1	0,61000	6-isoxazol-4-il-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]quinazolina-8-carboxamida		
734	391			0,8900	0,75000	Amida de ácido 4-[1-(3-fluoro-fenil)-ethylamino]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-quinazolina-8-carboxílico		
735	373				0,3900	0,79000	Amida de ácido 4-((S)-piperidin-3-ilamino)-6-((E)-estiril)-quinazolina-8-carboxílico	

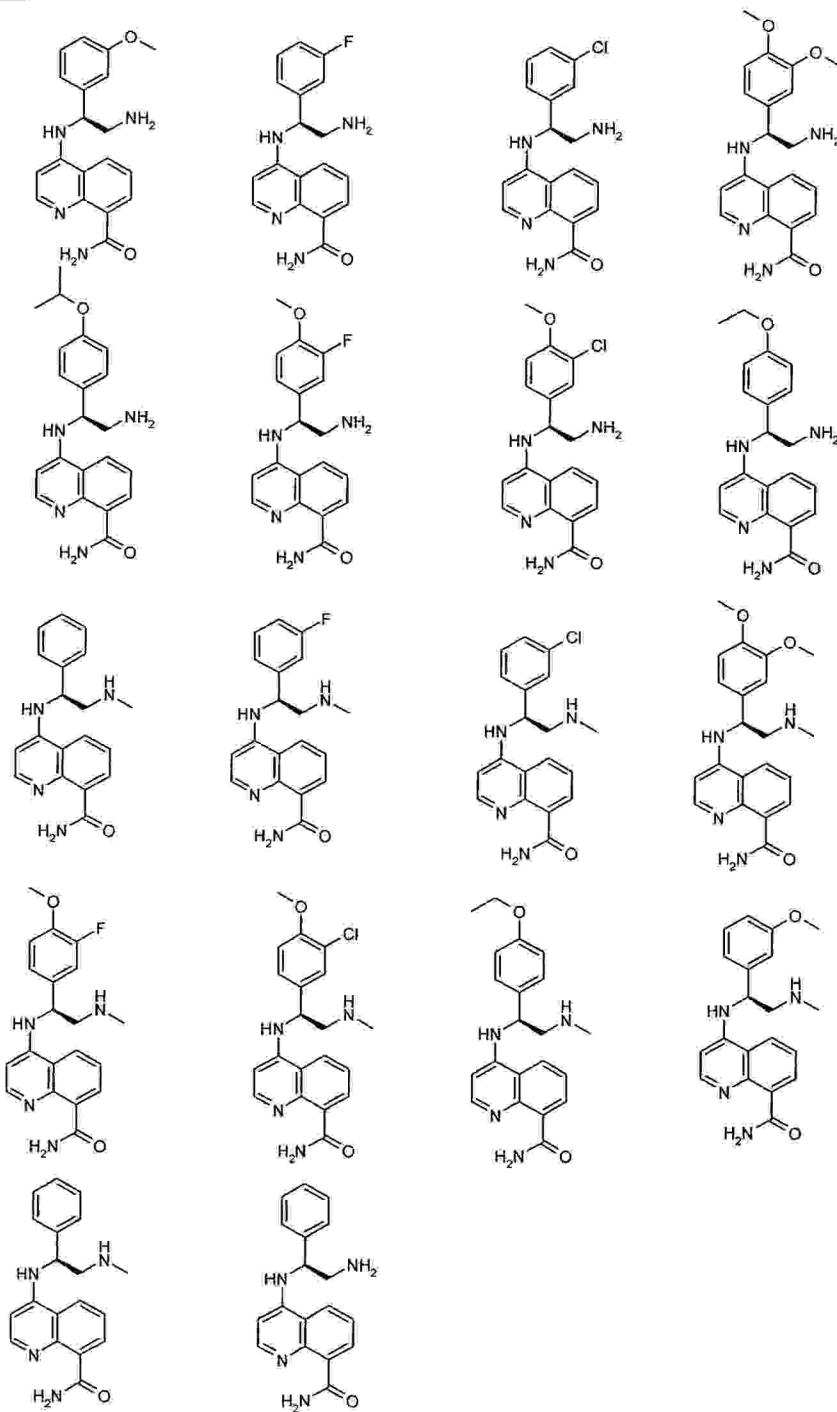
No.	MS (M+1)	Ligaçāo de Aurora A [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de Aurora B [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de p70S6k [C <sub>50</sub> [μm]]	Ligaçāo de PDK1 [C <sub>50</sub> [μm]]	Nome químico	Estrutura
736	377			0,5100	0,80000	Amida de ácido 4-(3-fluoro-benzilamino)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-quinazolina-8-carboxílico	
737	405			0,3800	1,1000	Amida de ácido 4-[1-(3-fluoro-fenil)-propilamino]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-quinazolina-8-carboxílico	
738	386				0,0002	Amida de ácido 4-[(S)-1-(3-cloro-fenil)-2-metil-amino-ethylamino]-6-metóxi-quinazoline-8-carboxílico	

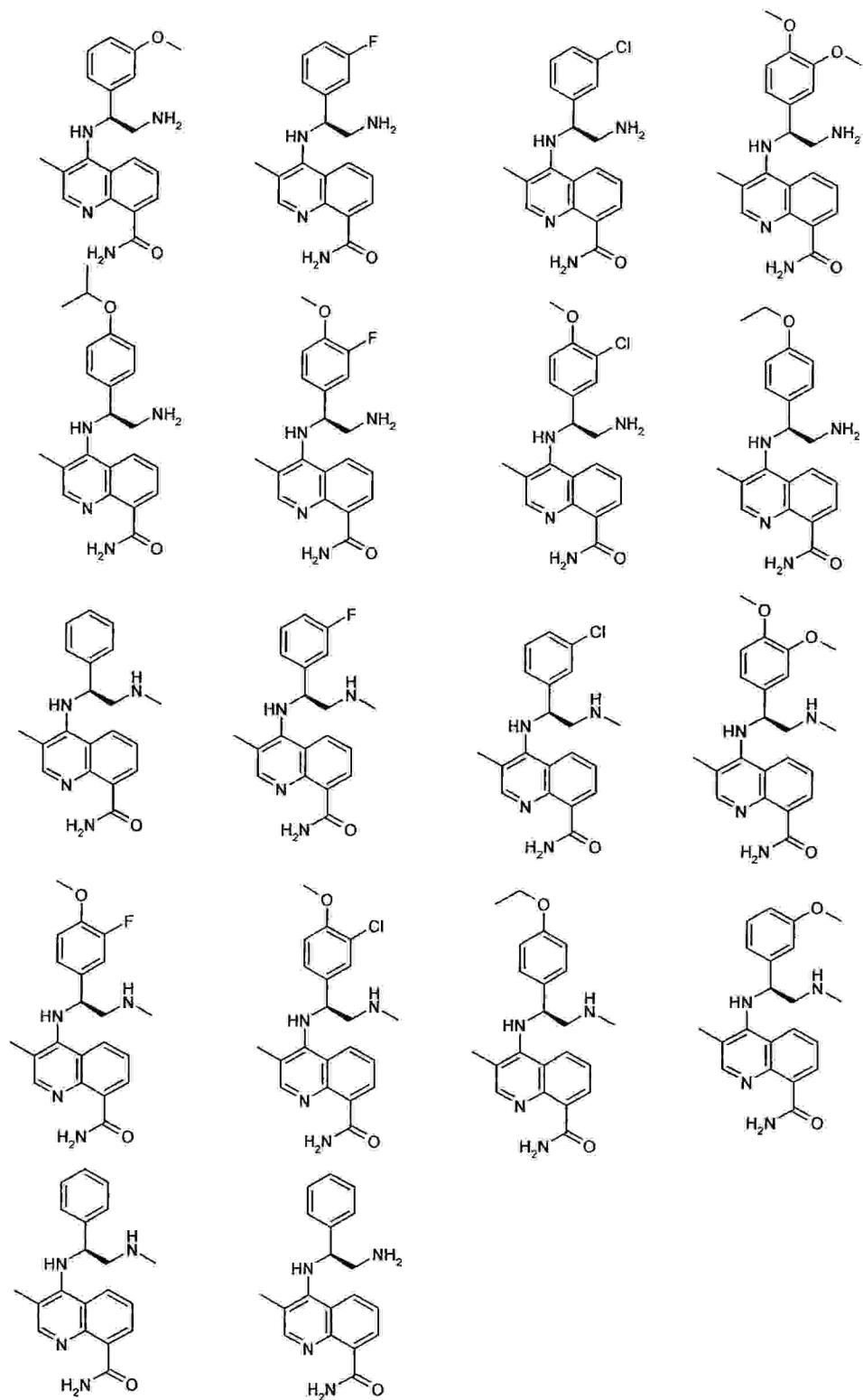
No.	M <sub>S</sub> (M+1)	Ligaçāo de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligaçāo de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
739	340			0,0006		Amida de ácido 4-[ <i>(S</i> )-1-(3-fluoro-fenil)-2-metilamino-étilamino]-quinazolina-8-carboxílico	
742	307				0,0140	Amida de ácido 4-(( <i>S</i> )-2-amino-1-fenil-étilamino)-quinolina-8-carboxílico.	

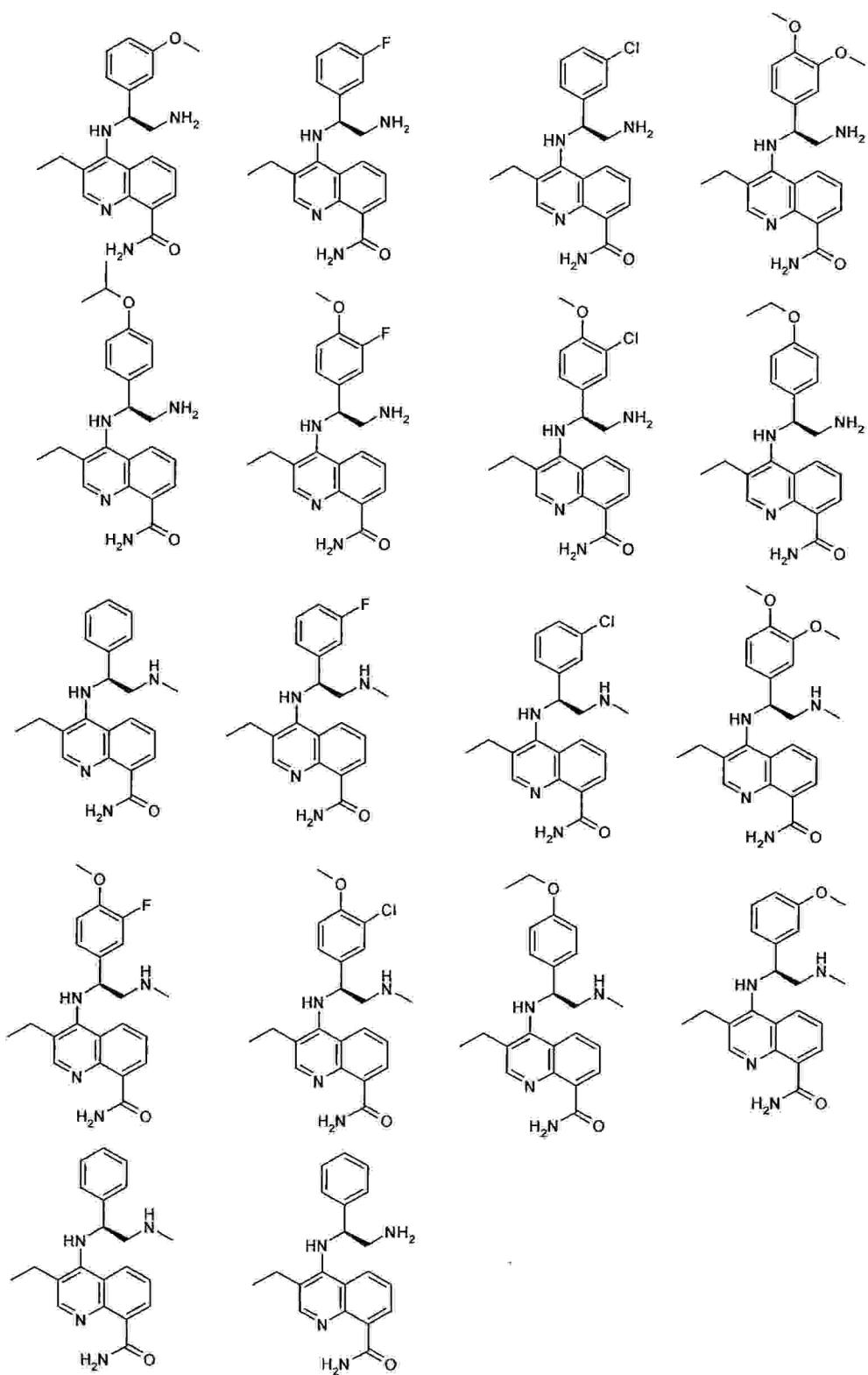
No.	MS (M+1)	Ligação de Aurora A IC <sub>50</sub> [μm]	Ligação de Aurora B IC <sub>50</sub> [μm]	Ligação de p70S6k IC <sub>50</sub> [μm]	Ligação de PDK1 IC <sub>50</sub> [μm]	Nome químico	Estrutura
743	442	0,649				Amida de ácido 4-[3-[(4-metóxi-benzol)-metil-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico.	
744	541	0,011				Amida de ácido 4-{1-[3-[(5-ciclopropil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-fenil]-3-morfolin-4-il-propilamino}-quinazolina-8-carboxílico	

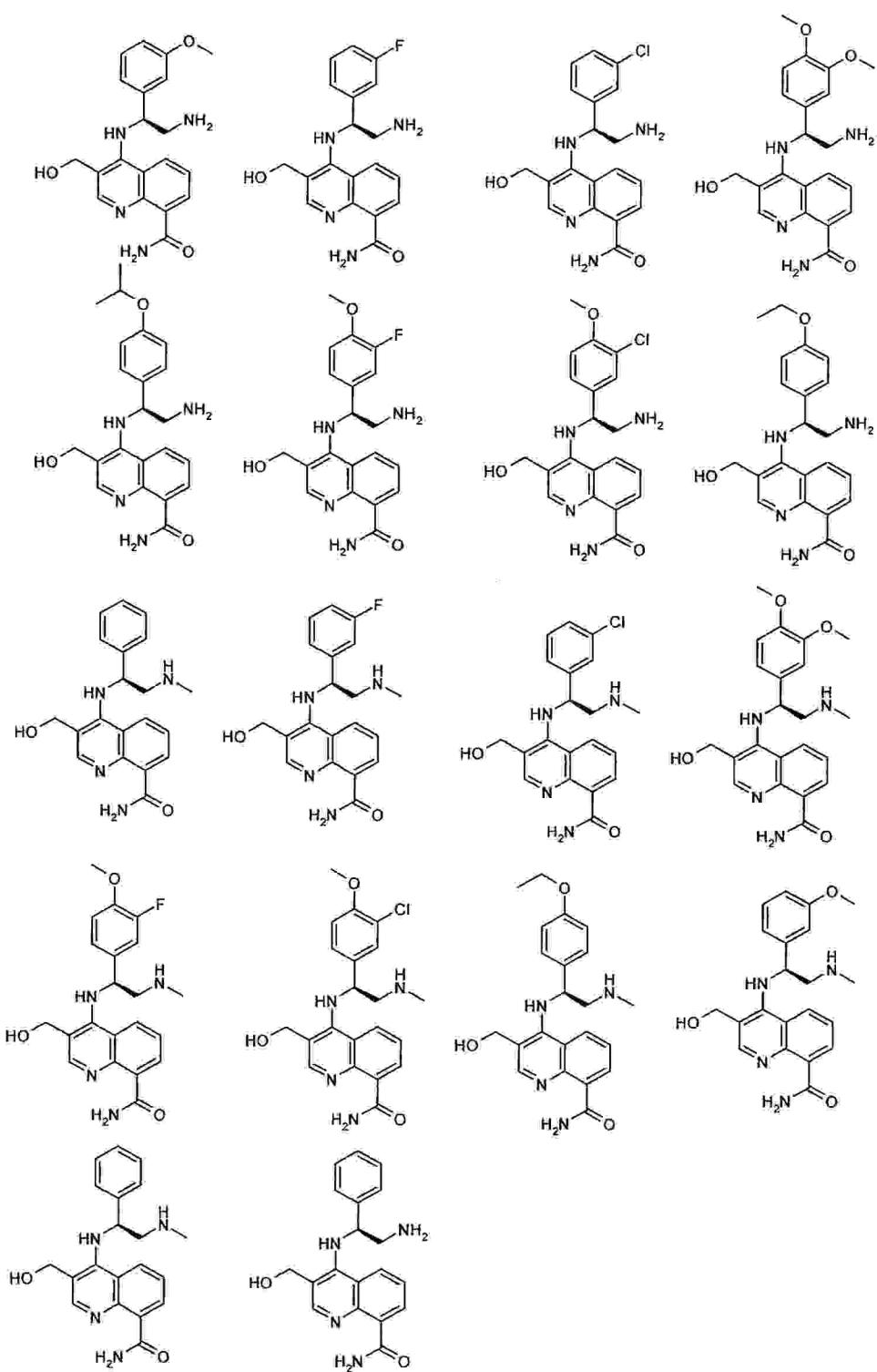
Os compostos números 191, 192, 198, 200, 203, 218, 220, 226, 227, 232, 260, 289, 290, 311, 318, 327, 328, 346, 354, 378, 393, 402, 407, 410, 413, 417, 439, 451, 455, 460, 468, 479, 480, 481, 504, 509, 513, 522, 523, 533, 534, 536, 740 e 741 foram omitidos intencionalmente da Tabela 2.

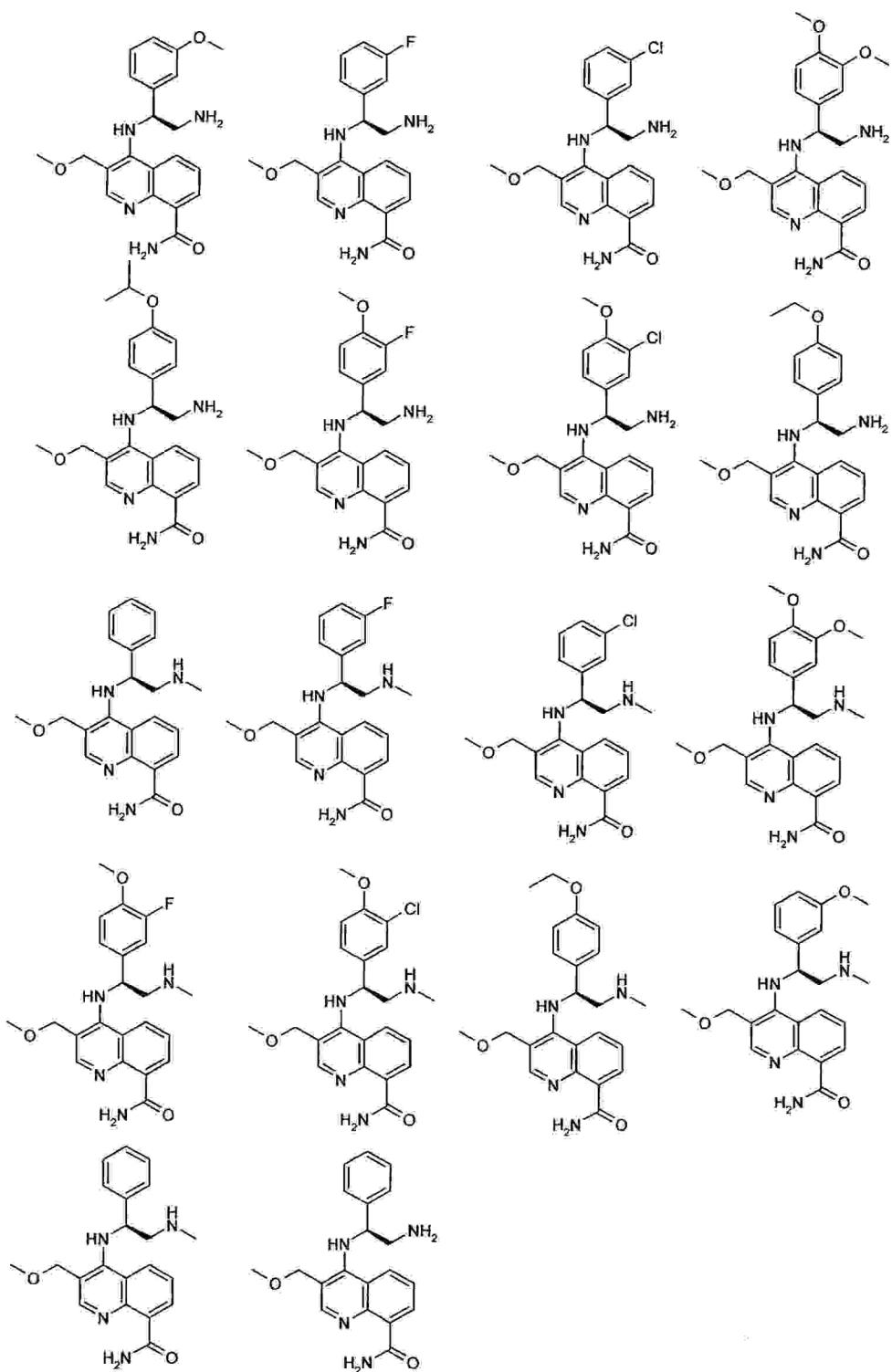
5 Tabela 3

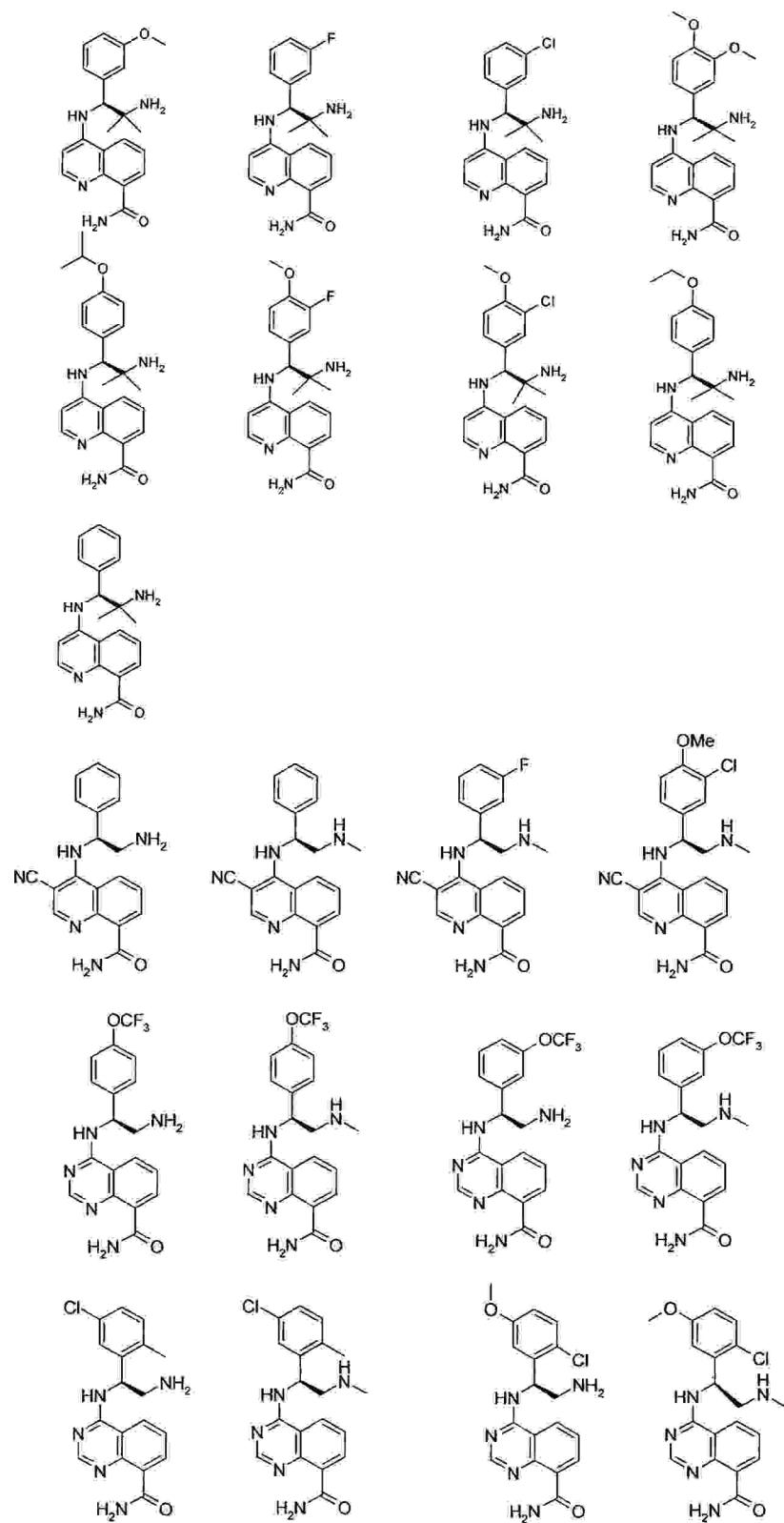


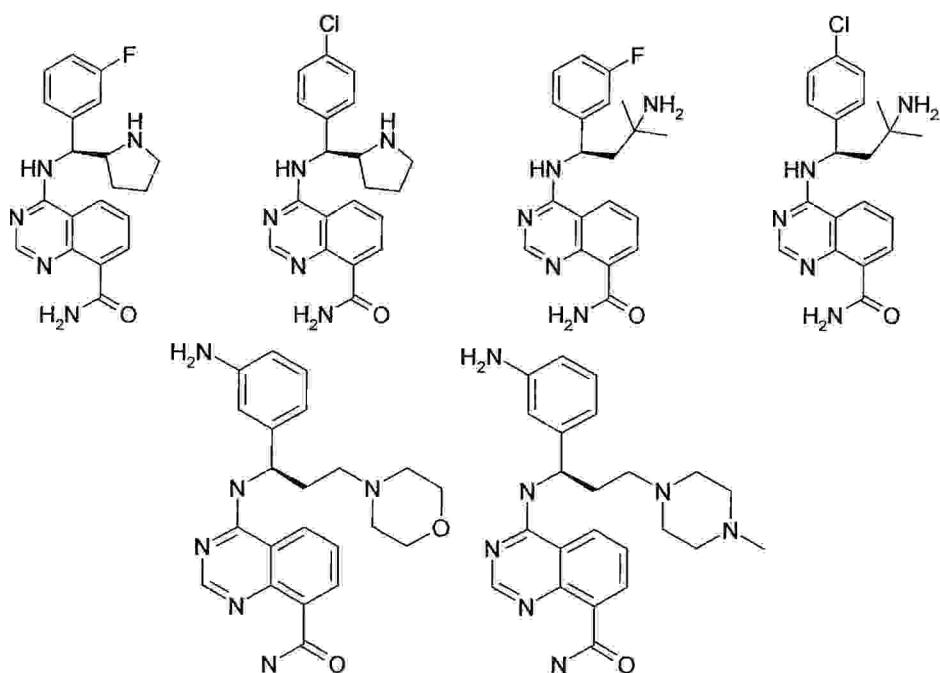












Os compostos da presente invenção podem ser na forma de um composto de profármaco. "Composto de profármaco" significa um derivado 5 que é convertido em um composto biologicamente ativo de acordo com a presente invenção sob condições fisiológicas no corpo vivo, por exemplo, por oxidação, redução, hidrólise, ou similares, cada dos quais é realizado enzimaticamente, ou sem envolvimento de enzima. Exemplos de profármacos são compostos, em que o grupo amino em um composto da presente 10 invenção é acilado, alquilado ou fosforilado, por exemplo, eicosanoilamino, alanilamino, pivaloiloximetilamino ou em que o grupo hidroxila é acilado, alquilado, fosforilado ou convertido no borato, por exemplo, acetilóxi, palmitoilóxi, pivaloilóxi, succinilóxi, fumarilóxi, alanilóxi ou em que o grupo carboxila é esterificado ou amidado, ou em que um grupo sulfidrila forma uma ponte 15 de dissulfeto com uma molécula veículo, por exemplo, um peptídeo, que libera o fármaco seletivamente para um alvo e/ou para o citosol de uma célula. Estes compostos podem ser produzidos de compostos da presente invenção, de acordo com métodos bem conhecidos. Outros exemplos de profármacos são compostos, em que o carboxilato em um composto da presente 20 invenção é, por exemplo, convertido em um alquil-, aril-, colina-, amino, aciloximetiléster, linolenoil-éster.

Metabólitos de compostos da presente invenção incluem-se

também no escopo da presente invenção.

Onde tautomerismo, por exemplo, tautomerismo de ceto-enol, de compostos da presente invenção ou seus profármacos pode ocorrer, as formas individuais, por exemplo, a forma ceto ou enol é reivindicada separadamente, e juntas como misturas em qualquer proporção. O mesmo aplica-se para estereoisômeros, por exemplo, enantiômeros, isômeros cis/trans, adaptadores e similares.

Se desejado, isômeros podem ser separados por métodos bem conhecidos na técnica, por exemplo, por cromatografia líquida. O mesmo aplica-se para enantiômeros, por exemplo, usando fases estacionárias quirais. Adicionalmente, enantiômeros podem ser isolados convertendo-os em diastereômeros, isto é, acoplando-os com um composto auxiliar enantiometricamente puro, subsequente separação dos resultantes diastereômeros e clivagem do resíduo auxiliar. Alternativamente, qualquer enantiômero de um composto da presente invenção pode ser obtido de síntese estereosseletiva usando materiais de partida oticamente puros.

Os compostos da presente invenção podem ser na forma de um sal farmaceuticamente aceitável ou um solvato, ou um solvato de um sal. O termo "saís farmaceuticamente aceitáveis" refere-se a sais preparados de bases ou ácidos não tóxicos farmaceuticamente aceitáveis, incluindo bases ou ácidos inorgânicos e bases ou ácidos orgânicos. Em casos onde os compostos da presente invenção contêm um ou mais grupos acídicos ou básicos, a invenção também comprehende seus correspondentes saís farmaceuticamente ou toxicologicamente aceitáveis, em particular, seus saís farmaceuticamente utilizáveis. Desse modo, os compostos da presente invenção que contêm grupos acídicos podem estar presentes em forma de sal, e podem ser usados de acordo com a invenção, por exemplo, como saís de metal de álcali, saís de metal alcalinoterroso ou como saís de amônio. Exemplos mais precisos de tais saís incluem saís de sódio, saís de potássio, saís de cálcio, saís de magnésio ou saís com amônia ou aminas orgânicas tais como, por exemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina ou aminoácidos. Compostos da presente invenção que contêm um ou mais grupos básicos,

isto é, grupos que podem ser protonados, podem estar presentes em forma de sal, e podem ser usados de acordo com a invenção na forma de seus sais de adição ácidos inorgânicos ou orgânicos. Exemplos de ácidos adequados incluem cloreto de hidrogênio, brometo de hidrogênio, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido naftalenodissulfônico, ácido oxálico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido propiônico, ácido piválico, ácido dietilacético, ácido malônico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido sulfamínico, ácido fenilpropiônico, ácido glucônico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido cítrico, ácido adípico, e outros ácidos conhecidos pela pessoa versada na técnica. Se os compostos da presente invenção simultaneamente contêm grupos acídicos e básicos na molécula, a invenção também inclui, além das formas de sal mencionadas, sais internos ou betaínas (zwiteríons). Os respectivos sais podem ser obtidos por métodos habituais que são conhecidos por uma pessoa versada na técnica, por exemplo, contatando estes com um ácido ou base orgânico ou inorgânico em um solvente ou dispersante, ou por troca de ânion ou troca de cátion com outros sais. A presente invenção também inclui todos os sais dos compostos da presente invenção que, devido à baixa compatibilidade fisiológica, não são diretamente adequados para uso em produtos farmacêuticos, porém que podem ser usados, por exemplo, como intermediários para reações químicas ou para a preparação de sais farmaceuticamente aceitáveis.

Além disso, a presente invenção refere-se composições farmacêuticas compreendendo um composto da presente invenção, ou um composto de profármaco do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo como um ingrediente ativo juntamente com um veículo farmaceuticamente aceitável.

"Composição farmacêutica" significa um ou mais ingredientes ativos, e um ou mais ingredientes inertes que compõem o veículo, bem como qualquer produto que resulte, diretamente ou indiretamente, de combinação, complexação ou agregação de qualquer dois ou mais dos ingredientes, ou

de dissociação de um ou mais dos ingredientes, ou de outros tipos de reações ou interações de um ou mais dos ingredientes. Consequentemente, as Composições farmacêuticas da presente invenção abrangem qualquer composição feita misturando-se um composto da presente invenção e um veícu-

5 lo farmaceuticamente aceitável.

A Composição farmacêutica da presente invenção pode adicionalmente compreender um ou mais outros compostos como ingrediente ativos, tais como um ou mais compostos adicionais da presente invenção, ou um composto de profármaco ou outros inibidores de p70S6K.

10 As composições farmacêuticas incluem composições adequadas para administração oral, retal, tópica, parenteral (incluindo subcutânea, intramuscular, e intravenosa), ocular (oftalmica), pulmonar (inalação nasal ou bucal), ou nasal, embora a via mais adequada em qualquer caso dado dependa da natureza e severidade das condições que estão sendo tratadas e  
15 da natureza do ingrediente ativo. Elas podem ser convenientemente apresentadas em forma de dosagem unitária e preparadas por qualquer dos métodos bem conhecidos na técnica de farmácia.

Em uma modalidade, os referidos compostos e composição farmacêutica são para o tratamento de câncer, tais como câncer do cérebro, pulmão, colôn, epidermoide, célula escamosa, bexiga, gástrico, pancreático, de mama, cabeça, pescoço, renal, dos rins, fígado, ovário, próstata, colorretal, uterino, retal, esofágico, testicular, ginecológico, da tireoide, melanoma, malignidades hematológicas tais como leucemia mielogenosa aguda, mieloma múltiplo, leucemia mielogenosa crônica, leucemia de célula mieloide, glioma, sarcoma de Kaposi, ou qualquer outro tipo de tumores sólidos ou líquidos. Preferivelmente, o câncer a ser tratado é selecionado de câncer de mama, colorretal, pulmão, próstata ou pancreático ou glioblastoma.

A invenção também se refere ao uso de compostos de acordo com a invenção para a preparação de um medicamento para o tratamento de doenças hiperproliferativas relacionadas com a hiperatividade de p70S6K, bem como doenças moduladas pela cascata de p70S6K em mamíferos, ou distúrbios mediados por proliferação aberrante, tal como o câncer e

inflamação.

A invenção também se refere a um composto ou composição farmacêutica para tratar uma doença relacionada com vasculogênese ou angiogênese em um mamífero que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável, profármaco ou hidrato do mesmo, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

Em uma modalidade, o referido composto ou composição farmacêutica é para tratar uma doença selecionada do grupo consistindo em angiogênese de tumor, doença inflamatória crônica tal como artrite reumatoide, doença do intestino inflamatório, aterosclerose, doenças da pele, tais como psoríase, eczema, e esclerodema, diabetes, retinopatia diabética, retinopatia de prematuridade e degeneração macular relacionada com a idade.

Esta invenção também refere-se a um composto ou composição farmacêutica para inibir o crescimento celular anormal em um mamífero que compreende uma quantidade de um composto da presente invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato ou profármaco do mesmo, em combinação com uma quantidade de outro produto terapêutico anticâncer, em que as quantidades do composto, sal, solvato, ou profármaco, e do produto quimioterapêutico são juntos eficazes na inibição do crescimento celular anormal. Muitos produtos terapêuticos anticâncer são atualmente conhecidos na técnica. Em uma modalidade, o produto terapêutico anticâncer é um produto quimioterapêutico selecionado do grupo que consiste em inibidores mitóticos, agentes de alquilação, antimetabolitos, antibióticos de intercalação, inibidores do fator de crescimento, inibidores do ciclo celular, enzimas, inibidores de topoisomerase, modificadores de resposta biológica, anti-hormônios, inibidores de angiogênese, e antiandrogênios. Em outra modalidade, o produto terapêutico anticâncer é um anticorpo selecionado do grupo que consiste em bevacizumab, anticorpos específicos de CD40, chTNT-1/B, denosumabe, zanolimumabe, anticorpos específicos de IGF1R, lintuzumabe, edrecolomabe, WX G250, rituximabe, ticilimumabe, trastuzumabe e cetuximabe. Em ainda outra modalidade, o produto terapêutico anticâncer é um

inibidor de outra proteína quinase, tal como Akt, Axl, Aurora A, Aurora B, dyrk2, epha2, fgfr3, igf1r, IKK2, JNK3, Vegfr1, Vegfr2, Vegfr3 (também conhecida como Flt-4), KDR, MEK, MET, Plk1, RSK1, Src, TrkA, Zap70, cKit, bRaf, EGFR, Jak2, PI3K, NPM-Alk, c-Abl, BTK, FAK, PDGFR, TAK1, LimK, Flt-3,

5 PDK1 e Erk.

Esta invenção também se refere a um método para inibir o crescimento celular anormal em um mamífero, ou tratar um distúrbio hiperproliferativo que compreende administrar ao mamífero uma quantidade de um composto da presente invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato ou profármaco do mesmo, em combinação com terapia de radiação, em que as quantidades do composto, sal, solvato, ou profármaco, está em combinação com a terapia de radiação eficaz na inibiçao de crescimento celular anormal, ou tratar o distúrbio hiperproliferativo no mamífero. Técnicas para a administração de terapia de radiação são conhecidas na arte, e estas técnicas podem ser usadas na terapia de combinação aqui descrita. A administração de um composto da invenção nesta terapia de combinação pode ser determinada como aqui descrito. Acredita-se que os compostos da presente invenção possam tornar as células anormais mais sensíveis ao tratamento com radiação, para os propósitos de morte e/ou inibiçao do crescimento de tais células.

Consequentemente, esta invenção também se refere a um método para sensibilização de células anormais em um mamífero para o tratamento com radiação que compreende a administração ao mamífero de uma quantidade de um composto da presente invenção ou sal farmaceuticamente aceitável ou solvato ou profármaco do mesmo, cuja quantidade é eficaz na sensibilização de células anormais para o tratamento com radiação. A quantidade do composto, sal, ou solvato neste método pode ser determinada de acordo com os métodos para determinação das quantidades eficazes de tais compostos descritos aqui. A invenção também se refere a um método para a inibiçao de crescimento celular anormal em um mamífero que compreende uma quantidade de um composto da presente invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, a profármaco do mesmo, ou

um derivado isotopicamente rotulado do mesmo, e uma quantidade de um ou mais substâncias selecionadas de agentes antiangiogênese, inibidores de transdução de sinal, e agentes antiproliferativos.

Em uso prático, os compostos da presente invenção podem ser combinados como o ingrediente ativo em mistura íntima com um veículo farmacêutico de acordo com técnicas de composição farmacêutica convencionais. O veículo pode tomar uma ampla variedade de formas, dependendo da forma de preparação desejada para a administração, por exemplo, oral ou parenteral (incluindo intravenosa). Na preparação das composições para a forma de dosagem oral, qualquer dos meios farmacêuticos usuais pode ser empregado, tal como, por exemplo, água, glicóis, óleos, álcoois, agentes aromatizantes, conservantes, conservantes, agentes colorantes, e similares. No caso de preparações líquidas, quaisquer dos meios farmacêuticos usuais podem ser empregados, tais como, por exemplo, suspensões, elixires e soluções; ou veículos tais como amidos, açúcares, celulose microcristalina, diluentes, agentes de granulação, lubrificantes, aglutinantes, agentes desintegrantes e similares. No caso de preparações sólidas orais, a composição pode tomar formas tais como, por exemplo, pós, cápsulas duras e macias e comprimidos, com as preparações orais sólidas sendo preferidas às preparações líquidas.

Por causa de sua facilidade de administração, comprimidos e capsulas representam a forma de unidade de dosagem oral mais vantajosa, em cujo caso os veículos farmacêuticos sólidos são obviamente empregados. Se desejado, os comprimidos podem ser revestidos por técnicas aquosas ou não aquosas padrão. Tais composições e preparações devem conter pelo menos 0,1 por cento de composto ativo. A percentagem de composto ativo nestas composições pode, de fato, ser variada e pode convenientemente ser entre cerca de 2 porcento a cerca de 60 porcento do peso da unidade. A quantidade do composto ativo em tais composições terapeuticamente úteis é tal que uma dosagem eficaz seja obtida. Os compostos ativos podem também ser administrados intranasalmente como, por exemplo, gotas líquidas ou spray.

Os comprimidos, pílulas, cápsulas, e similares, podem também conter um aglutinante tal como goma tragacanto, acácia, amido de milho ou gelatina; excipientes tais como fosfato de dicálcio; um agente desintegrante, tal como amido de milho, amido de batata, ácido algínico; um lubrificante tal como estearato de magnésio; e um agente adoçante tal como sacarose, lactose ou sacarina. Quando uma forma unitária de dosagem é uma cápsula, ela pode conter, além dos materiais do tipo acima mencionado, um veículo líquido tal como um óleo graxo.

Vários outros materiais podem estar presentes como revestimentos ou para modificar a forma física da unidade de dosagem. Por exemplo, os comprimidos podem ser revestidos com goma laca, açúcar ou ambos. Um xarope ou elixir pode conter, além do ingrediente ativo, sacarose como um agente adoçante, metil e propilparabenos como conservantes, um pigmento e um aromatizante tal como sabor cereja ou laranja.

Os compostos da presente invenção podem também ser administrados parenteralmente. Soluções ou suspensões destes compostos ativos podem ser preparadas em água, adequadamente misturadas com um tensoativo tal como hidroxipropilcelulose. Dispersões podem também ser preparadas em glicerol, polietileno glicóis líquidos e misturas dos mesmos em óleos. Sob condições ordinárias de armazenagem e uso, estas preparações contêm um conservante para prevenir o crescimento de micro-organismos.

As formas farmacêuticas adequadas para uso injetável incluem soluções ou dispersões aquosas estéreis e pós estéreis para a preparação de improviso de soluções ou dispersões injetáveis estéreis. Em todos os casos, a forma deve ser estéril e deve ser fluída até o ponto em que exista fácil aplicabilidade com seringa. Deve ser estável sob as condições de fabricação e armazenagem e deve ser preservada contra a ação de contaminação de micro-organismos tais como bactérias e fungos. O veículo pode ser um solvente ou meio de dispersão contendo, por exemplo, água, etanol, poliol (por exemplo, glicerol, propileno glicol e polietileno glicol líquido), misturas adequadas dos mesmos, e óleos vegetais.

Qualquer via de administração adequada pode ser empregada para prover um mamífero, especialmente um humano, com uma dose eficaz de um composto da presente invenção. Por exemplo, oral, retal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal, e similares, pode ser empregada. As formas de dosagem incluem comprimidos, trociscos, dispersões, suspensões, soluções, cápsulas, cremes, ungüentos, aerossóis, e similares. Preferivelmente, os compostos da presente invenção são administrados oralmente.

A dosagem eficaz de ingrediente ativo empregado pode variar dependendo do composto particular empregado, o modo de administração, da condição que está sendo tratada e a severidade da condição que está sendo tratada. Tal dosagem pode ser determinada facilmente por uma pessoa versada na técnica.

Quando tratando ou prevenindo câncer, inflamação ou outras doenças proliferativas para as quais os compostos da presente invenção são indicados, geralmente resultados satisfatórios são obtidos quando os compostos da presente invenção são administrados em uma dosagem diária de cerca de 0,01 miligrama a cerca de 100 miligramas por quilograma de peso corporal do animal, preferivelmente administrados como uma dosagem diária única. Para os mamíferos maiores, a dosagem diária total é de cerca de 0,1 miligrama a cerca de 1000 miligramas, preferivelmente de cerca de 0,2 miligrama a cerca de 50 miligramas. No caso de um ser humano adulto de 70 kg, a dose diária total geralmente será de cerca de 0,2 miligrama a cerca de 200 miligramas. Este regime de dosagem pode ser ajustado para fornecer a resposta terapêutica ideal.

A invenção também se refere a um grupo (kit) compreendido de pacotes separados de

- a) uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a invenção ou um sal fisiologicamente aceitável, solvato ou profármaco do mesmo, e
- b) uma quantidade eficaz de um outro ingrediente ativo de medicamento.

O grupo comprehende recipientes adequados, tais como caixas,

frascos individuais, bolsas ou ampolas. O conjunto pode, por exemplo, compreender ampolas separadas, cada qual contendo uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a invenção e/ou derivados farmaceuticamente utilizáveis, solvatos e estereoisômeros do mesmo, incluindo misturas dos 5 mesmos em todas as proporções, e uma quantidade eficaz de um outro ingrediente ativo de medicamento em forma dissolvida ou liofilizada.

#### Seção Experimental

Algumas abreviações que podem aparecer neste pedido são como segue:

#### 10 Abreviações:

Designação	
ACN	Acetonitrila
ATP	Trifosfato de adenosina
b	Pico amplo
BSA	Albumina de soro bovino
CDI	N,N-Carbonildiimidazol
d	Dubleto
DBU	1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	Diclorometano
dd	Dubleto de dubletos
DIPEA	N,N-Di-isopropiletilamina
DMEM	Meio de Eagle Modificado da Dulbecco
DMF	N,N-Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DTT	Ditiotreitol
EDCI	Cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etylcarbodiímidia
EDTA	Ácido etilenodiaminatetraacético
equiv.	Equivalentes
Et	Etila
h	Hora
HEPES	Ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanossulfônico
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografia líquida de pressão elevada

<i>Designação</i>	
IPA	Álcool isopropílico
LC/MS	Cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa
LiHMDS	Hexametildissilazida de lítio
m	Multipleto
M	Íon molecular
m/z	Proporção de massa para carga
Me	Metila
min	Minuto
MS	Espectrometria de massa
N	Normal (unidade de concentração)
NMO	N-óxido de 4-metilmorfolina
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
PG	Grupo de proteção
psi	Libras por polegada quadrada
q	Quarteto (ou quarteto)
Rf	Fator de retenção
RPMI	Série de meios Roswell Park Memorial Institute
TA	Temperatura ambiente
T <sub>r</sub>	Tempo de retenção
s	Singuleto
Terc	Terciário
TFA	Ácido trifluoroacético
THAB	Brometo de tetra-hexilamônio
THF	Tetra-hidrofurano
TLC	Cromatografia de Camada Fina
TRIS	tris(hidroximetil)aminometano
TsOH	Ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
UV	Ultravioleta
VIS	Visível

Os compostos da presente invenção podem ser preparados de acordo com os procedimentos dos seguintes esquemas e exemplos, usando materiais apropriados e são também exemplificados pelos seguintes exemplos específicos.

Além disso, utilizando os procedimentos descritos aqui, em conjunção com alguém com experiência ordinária na técnica, mais compostos da presente invenção reivindicados aqui podem ser prontamente preparados. Os compostos ilustrados nos exemplos não deve, entretanto, ser considerados como formadores do único gênero que é considerado como a invenção. Os exemplos também ilustram detalhes para a preparação dos compostos da presente invenção. Aqueles versados na técnica prontamente entenderão que variações conhecidas das condições e processos dos seguintes procedimentos preparativos podem ser usadas para preparar estes compostos.

10

Os presentes compostos são geralmente isolados na forma de seus sais farmaceuticamente aceitáveis, tais como aqueles descritos acima. As bases livres de amina correspondentes aos sais isolados podem ser geradas por neutralização com uma base adequada, tais como hidrogenocarbonato de sódio aquoso, carbonato de sódio, hidróxido de sódio e hidróxido de potássio, e extração da base livre de amina liberada em um solvente orgânico, seguido por evaporação. A base livre de amina, isolada desta maneira, pode ser também convertida em outro sal farmaceuticamente aceitável por dissolução em um solvente orgânico, seguido por adição do ácido apropiado e subsequente evaporação, precipitação ou cristalização.

15

20

A invenção será ilustrada, porém não limitada, por referência às modalidades específicas descritas nos seguintes esquemas e exemplos. A menos que de outro modo indicado nos esquemas, os variáveis têm o mesmo significado como descrito acima.

25

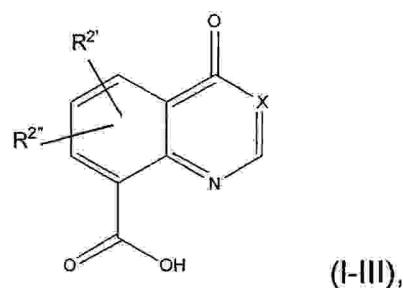
A menos que de outro modo especificado, todos os materiais de partida são obtidos de fornecedores comerciais e usados sem outras purificações. A menos que de outro modo especificado, todas as temperaturas são expressadas em °C e todas as reações são conduzidas em temperatura ambiente. Compostos foram purificados por cromatografia de sílica ou HPLC preparativa.

30

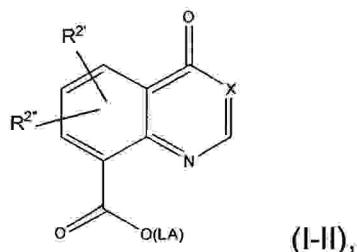
A presente invenção também refere-se aos processos para fabricação dos compostos de fórmulas (I), (II), (III) e subfórmulas 1 - 39 bem

como aquelas descritas nas tabelas 1, 2 e 3, de acordo com os exemplos de trabalho e esquemas descritos a seguir.

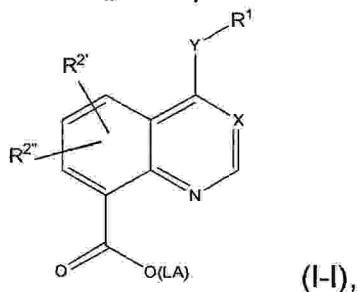
Em particular, a presente invenção refere-se a um processo para a preparação de compostos de fórmula (I), em que X é N e Y é NH, e todos os outros substituintes têm o significado como definido para fórmula (I) na reivindicação 1, em que um composto de ácido carboxílico de fórmula (I-III)



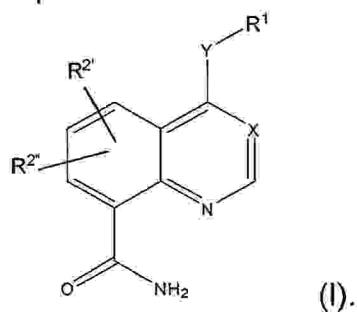
é reagido com LA-OH para o correspondente éster de LA carboxílico de fórmula (I-II)



que é em seguida reagido com H<sub>2</sub>N-R<sup>1</sup> para um composto de fórmula (I-I)

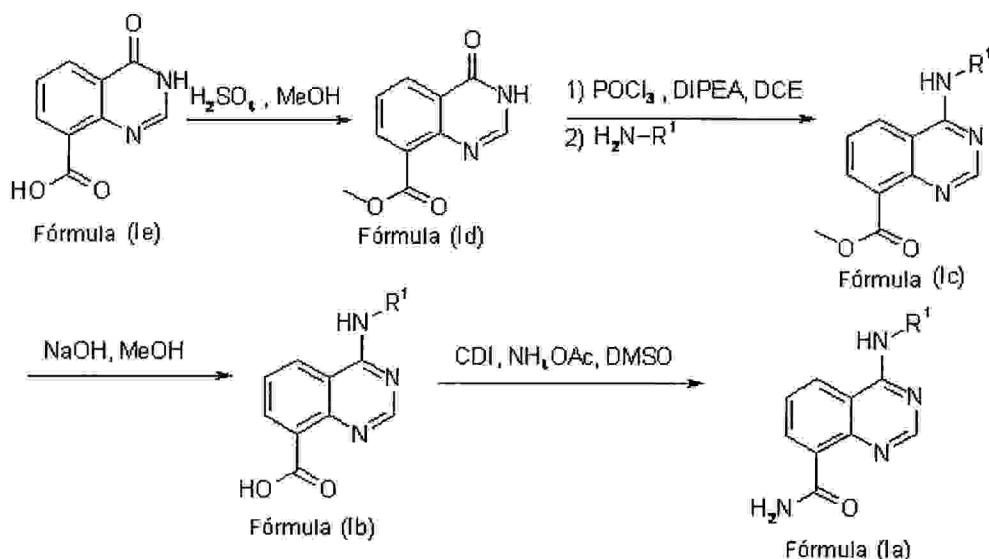


que é finalmente convertido para a amida carboxílica de fórmula I



Procedimentos Sintéticos GeraisEsquema 1

Esquema 1 ilustra a rotina geral usada para a síntese de Exemplos 1 - 49 de acordo com a subfórmula (Ia) de fórmula (I):



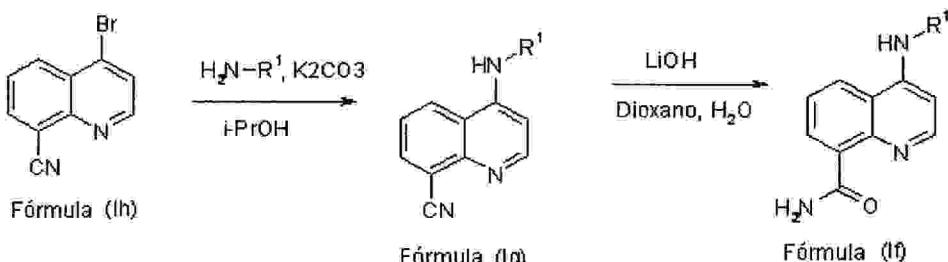
5

em que R<sup>1</sup> tem o significado como definido para fórmula (I) acima.

Consequentemente, a presente invenção refere-se a um processo para a preparação de compostos de fórmula (Ia), em que um éster de fórmula (Id) é reagido com H<sub>2</sub>N-R<sup>1</sup> em um composto amina de fórmula (Ic), que é então saponificado em um ácido carboxílico de fórmula (Ib), que é finalmente convertido para uma carboxamida de fórmula (Ia).

Esquema 2

Esquema 2 ilustra a rotina geral usada para a síntese de Exemplos 53 - 56 de acordo com a fórmula (I):



15

em que R<sup>1</sup> tem o significado como definido para fórmula (I) acima.

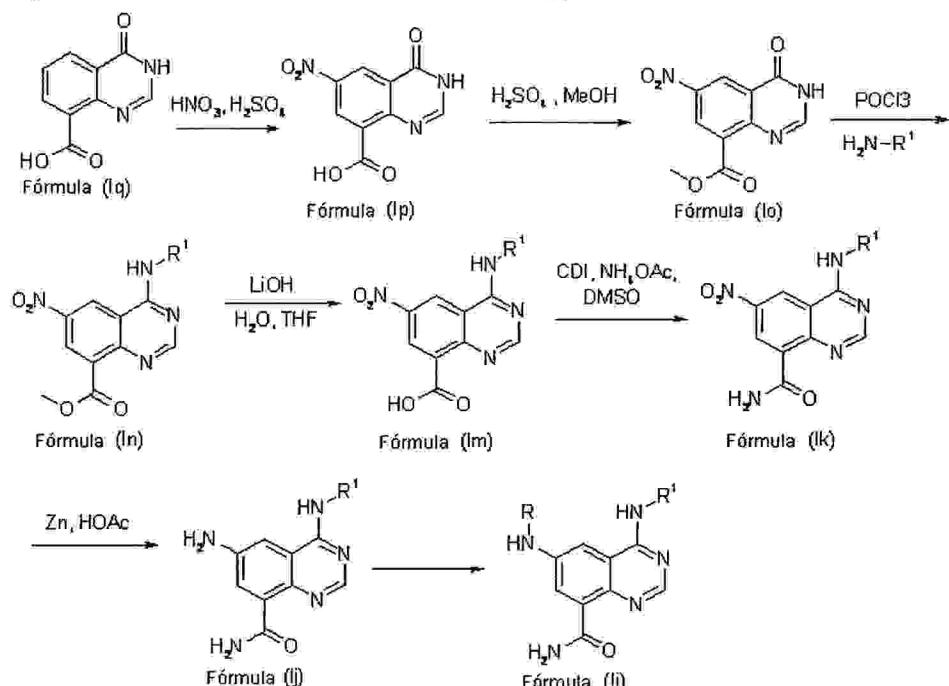
Consequentemente, a presente invenção, além disso, refere-se a um processo para a preparação de compostos de fórmula (If), em que um

composto de fórmula (Ih) é reagido com  $H_2N-R^1$  em um composto amina de fórmula (Ig), que é então convertido para uma carboxamida de fórmula (If).

Esquema 3

Esquema 3 ilustra a rotina de síntese usada para a síntese de

- 5 Exemplos 57 - 75 de acordo com a fórmula (I):



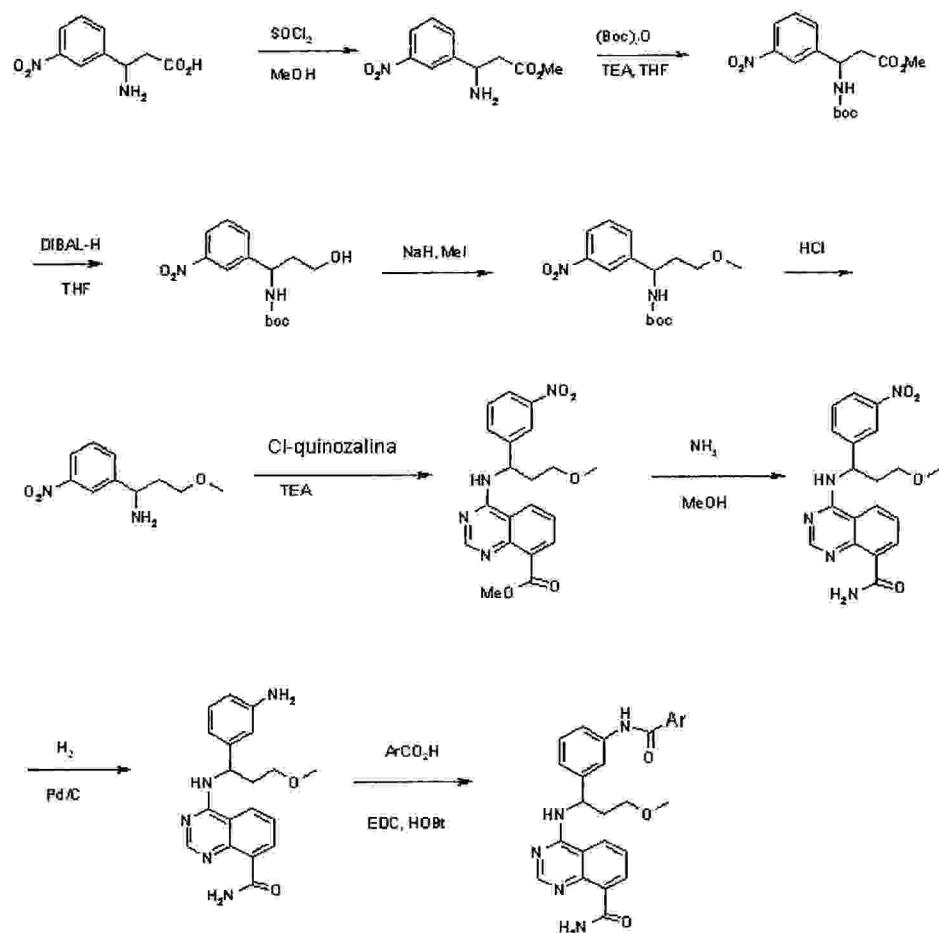
em que  $R$  é  $H$ ,  $A$ ,  $L^1-Ar$ ,  $COA$ ,  $CO-L^1-Ar$ ,  $SO_2A$ ,  $SO_2-L^1-Ar$ ,  $CONHA$  ou  $CO-NH-L^1-Ar$ , e  $A$ ,  $L^1$ ,  $Ar$  e  $R^1$  têm o significado como definido para fórmula (I) acima.

- 10 Consequentemente, a presente invenção, além disso, refere-se a um processo para a preparação de compostos de fórmula (II), em que um éster de fórmula (Io) é reagido com  $H_2N-R^1$  em um composto amina de fórmula (In), que é então saponificado em um ácido carboxílico de fórmula (Im), que é também convertido para uma carboxamida de fórmula (Ik), que é então reduzida para um composto de fórmula (Ij), que é finalmente convertido para um composto de fórmula (II).
- 15

Esquema 4

Esquema 4 ilustra a rotina geral usada para a síntese de exemplos 255, 275, 281, 286, 300, 319, 322, 333, 338, 353, 366, 370, 379, 403,

- 20 405, 462, 486, 510, 529 e 712 de acordo com a fórmula (I):



a) metil éster de ácido 3-amino-3-(3-nitrofenil)propanoico

A uma solução de ácido 3-amino-3-(3-nitrofenil)propanoico (20,00 g; 95,15 mmols; 1,00 eq.) em  $\text{MeOH}$  (300 mL) foi adicionado cloreto de tionila (50,00 ml; 761,22 mmols; 8,00 eq.) a 0 °C lentamente. Em seguida, a mistura foi aquecida para temperatura ambiente e agitada durante a noite. A mistura reacional foi evaporada e o produto bruto foi purificado por cromatografia rápida sobre sílica-gel ( $\text{MeOH}: \text{DCM} = 15:85$ ) para obter 20 g do composto do título. LCMS [225 (M+1)].

10 b) metil éster de ácido 3-terc-butoxicarbonilamino-3-(3-nitrofenil)propanoico

A uma mistura de 3-amino-3-(3-nitrofenil)propanoato de metila (1,00 g; 4,46 mmols; 1,00 eq.) e  $\text{N,N}$ -diétiletanamina (1,88 ml; 13,38 mmols; 3,00 eq.) em  $\text{THF}$  (30 mL) foi adicionado dicarbonato de di-terc-butila (1,17 g; 5,35 mmols; 1,20 eq.) em pequenas porções. A mistura reacional foi agitada durante a noite. O sal de TEA precipitado foi removido por filtração. O

filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia rápida sobre sílica-gel com 30% de EtOAc/Hexanos como o eluente para fornecer 1,4 g do composto do título. LCMS [325 (M+1)].

c) terc-butil éster de ácido 3-hidróxi-1-(3-nitrofenil)propil]-carbâmico

5           À solução de 3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(3-nitrofenil)propanoato de metila (26,00 g; 80,16 mmols; 1,00 eq.) em THF anidroso (200 mL) foi adicionado hidrido(di-isopropil)alumínio (280,58 ml; 1,00 M; 280,58 mmols; 3,50 eq.) a -78 °C. A mistura foi agitada a -78 °C durante 5 horas. Em seguida, ela foi deixada aquecer para temperatura ambiente e 10 agitada durante mais 15 horas. A reação foi saciada com água e extraída com éter. A camada etereal foi lavada com água, salmoura e secada sobre MgSO<sub>4</sub>. O solvente foi removido e o produto bruto foi purificado por cromatografia rápida sobre sílica-gel (EtOAc:Hex = 20:80 a 50:50) para obter 22 g de produto ceroso. LCMS [196 (M-Boc)].

15   d) 3-Metóxi-1-(3-nitrofenil)-propilamina

A uma solução de [3-hidróxi-1-(3-nitrofenil)propil]carbamato de terc-butila (2 g; 6,75 mmols; 1,00 eq.) em THF anidroso (10 mL) foi adicionado NaH (567 mg; 14,17 mmols; 2,10 eq.) a 0 °C. A mistura foi agitada durante 20 minutos e iodometano (1,53 g; 7,42 mmols; 1,10 eq.) foi adicionado. A 20 mistura foi agitada durante 2 horas a 0 °C. Após preparação, o produto bruto foi purificado por cromatografia rápida sobre sílica-gel (EtOAc: Hex = 1:4) para fornecer 1,5 g de [3-metóxi-1-(3-nitrofenil)propil]carbamato de terc-butila.

A uma solução de [3-metóxi-1-(3-nitrofenil)propil]carbamato de terc-butila (1,5 g; 4,83 mmols; 1,00 eq.) em MeOH (2 mL) foi adicionado cloreto de hidrogênio (12,08 ml; 4,00 M; 48,33 mmols; 10,00 eq.). A mistura foi agitada durante 2 horas. Após remoção do solvente, o resíduo foi diluído com EtOAc, lavado com solução de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, secado e concentrado. O produto bruto (1,0 g) foi usado como tal para a próxima reação sem purificação.

30   LCMS [211 (M+1)].

e) 4-[1-(3-Amino-fenil)-3-metóxi-propilamino]-quinazolina-8-carboxamida

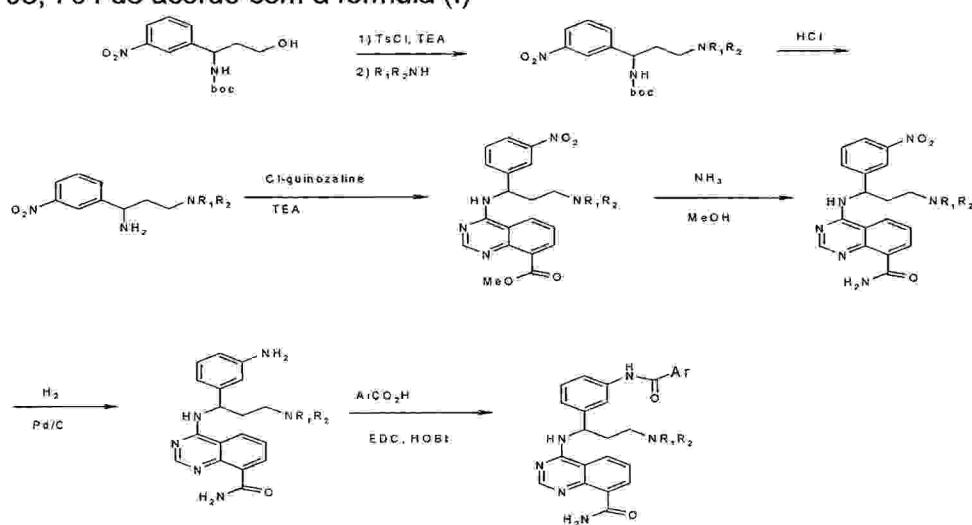
Uma mistura de 4-cloroquinazolina-8-carboxilato de metila (1,0

g; 4,49 mmols, 1,0 eq.), 3-metóxi-1-(3-nitrofenil)propan-1-amina (1. 038 g; 4,94 mmols; 1,10 eq.) e trietilamina (3,16 ml; 22,46 mmols; 5,00 eq.) em acetona (20 mL) foi agitada durante a noite a 60 °C. O solvente foi removido e 4-{[3-metóxi-1-(3-nitrofenil)propil]amino}quinazolina-8-carboxilato de metila bruto (1,744 g) foi usado para a próxima reação.

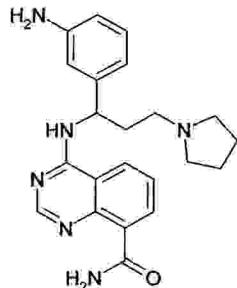
A uma solução de 4-{[3-metóxi-1-(3-nitrofenil)propil]amino} quinazolina-8-carboxilato de metila (1,74 g; 4,40 mmols) em metanol foi adicionada amônia metanólica (7N) (30,00 ml; 7,00 M; 210,00 mmols) e agitada durante 3 dias. Material insolúvel foi removido por filtração e concentrado. A 10 4-{[3-metóxi-1-(3-nitrofenil)propil]amino}quinazolina-8-carboxamida bruta (1,5 g) foi usada para a próxima reação sem outra purificação. A uma solução de 4-{[3-metóxi-1-(3-nitrofenil)propil]amino}quinazolina-8-carboxamida (1,5 g) em MeOH (30 mL) foi adicionado paládio sobre carbono ativo (400 mg) e a mistura foi hidrogenada a 275,5 KPa (40psi) durante 4 horas. Filtrada através 15 de uma almofada de celite e o solvente foi removido. O produto bruto (1,2 g) foi usado como tal para formação de amida. LCMS [352 (M+1)].

#### Esquema 5

Esquema 5 ilustra a rotina geral usada para a síntese de Exemplos 189, 196, 208, 209, 212, 215, 219, 223, 228, 233, 249, 252, 254, 265, 20 273, 287, 296, 313, 314, 332, 335, 360, 361, 363, 365, 391, 392, 399, 418, 422, 437, 450, 458, 490, 493, 495, 500, 524, 527, 664, 695, 697, 698, 700, 703, 704 de acordo com a fórmula (I)



Amida de ácido 4-[1-(3-amino-fenil)-3-pirrolidin-1-il-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico



A uma solução de [3-hidróxi-1-(3-nitrofenil)propil]carbamato de 5 *terc*-butila (4,00 g; 13,50 mmols; 1,00 eq.) em DCM anidroso (15 mL) e N,N-dietiletanamina (2,82 ml; 20,25 mmols; 1,50 eq.) a 0 °C foi adicionado gota a gota cloreto de 4-metilbenzenossulfonila (3,09 g; 16,20 mmols; 1,20 eq.). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 horas. Após preparação, o produto bruto foi purificado por cromatografia rápida sobre sílica-gel 10 (EtOAc:Hex de 10:90 a 20:80) para fornecer 5,5 g do 4-metilbenzenossulfonato de 3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-(3-nitrofenil)propila.

A uma solução de 4-metilbenzenossulfonato de 3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-(3-nitrofenil)propila (2,00 g; 4,44 mmols; 1,00 eq.) 15 em THF (10 mL) foi adicionada pirrolidina (3,73 ml; 44,39 mmols; 10,00 eq.) e a mistura foi agitada durante a noite. Após concentração, o produto oleoso foi usado para a próxima reação sem qualquer purificação.

A uma solução de [1-(3-nitrofenil)-3-pirrolidin-1-ilpropil]carbamato de *terc*-butila (1,4 g, 72 mg; 4,00 mmols) em MeOH (2 mL) foi adicionado cloreto de hidrogênio (15,00 ml; 4,00 M; 60,00 mmols) em dioxano. A mistura foi agitada durante 2 horas. Após remoção do solvente, o resíduo foi suspenso em EtOAc e lavado com K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado. Secado, concentrado. A 1-(3-nitrofenil)-3-pirrolidin-1-ilpropan-1-amina crua (900 mg) foi usada como tal 20 para a próxima etapa. LCMS [250 (M+H)].

Uma mistura de 4-cloroquinazolina-8-carboxilato de metila (891 25 mg; 4,00 mmols; 1,00 eq) em acetonitrila (20 mL), 1-(3-nitrofenil)-3-pirrolidin-1-ilpropan-1-amina (997 mg; 4,00 mmols; 1,00 eq.) e trietilamina (2,81 ml;

20,00 mmols; 5,00 eq.) foi agitada durante a noite. O sólido precipitado foi filtrado e secado. O 4-{{[1-(3-nitrofenil)-3-pirrolidin-1-ilpropil]amino}quinazolina-8-carboxilato de metila cru (1,654 g) foi usado para a próxima reação.

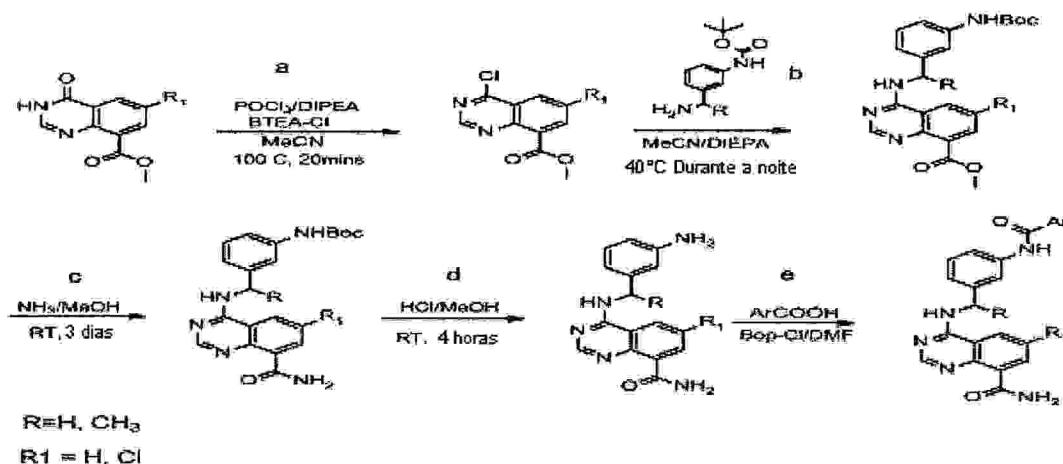
5           Uma suspensão de 4-{{[1-(3-nitrofenil)-3-pirrolidin-1-ilpropil]amino}quinazolina-8-carboxilato de metila (1 654,83 mg; 3,80 mmols; 1,00 eq.) e amônia (16,29 ml; 7,00 M; 114,00 mmols; 30,00 eq.) em MeOH foi agitada durante 2 dias. Após concentração, a (1,3g) 4-{{[1-(3-nitrofenil)-3-pirrolidin-1-ilpropil]amino}quinazolina-8-carboxamida foi obtida.

10          A uma solução de 4-{{[1-(3-nitrofenil)-3-pirrolidin-1-ilpropil]amino}quinazolina-8-carboxamida (1,22g; 2,90 mmols) em DMF (50 mL) foi adicionado paládio sobre carbono ativado (200 mg) e a mistura foi hidrogenada sob H<sub>2</sub> durante a noite a 275,5 KPa (40 psi). Filtrada através de uma almofada de celite e o solvente foi removido. O produto foi triturado com 15 EtOAc, o sólido foi filtrado e secado para obter 0,95 g do composto do título puro.

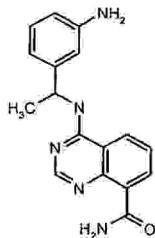
A amida de ácido 4-[1-(3-amino-fenil)-3-pirrolidin-1-il-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico intermediária foi usada para a preparação de exemplos 360, 418, 422, 524, 697.

20 Esquema 6

Esquema 6 ilustra a rotina geral usada para a síntese de exemplos 240, 244, 246, 247, 250, 261, 266, 272, 280, 291, 292, 294, 299, 301, 308, 309, 321, 323, 331, 334, 339, 358, 359, 371, 383, 385, 386, 390, 394, 395, 402, 404, 414, 421, 425, 426, 429, 430, 434, 440, 442, 446, 452, 456, 25 461, 463, 464, 471, 472, 475, 476, 496, 497, 498, 501, 506, 507, 512, 525, 543, 544, 546, 551, 552, 553, 554, 557, 558, 561, 563, 566, 567, 568, 570, 572, 575, 580, 582, 585, 587, 588, 592, 600, 601, 605, 606, 610, 617, 622, 624, 625, 629, 629, 631, 636, 637, 645, 646, 649, 650, 651, 653, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 663, 665, 666, 667, 668, 670, 671, 672, 677, 678, 30 679, 681, 682, 685, 686, 689, 693, 694, 701, 714, 715, 717 e 718 de acordo com a fórmula (I):



#### Amida de ácido 4-[1-(3-amino-fenil)-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico



A uma solução de 4-oxo-3,4-di-hidroquinazolina-8-carboxilato de metila (11,80 g; 57,79 mmols; 1,00 eq.) em MeCN (50,00 ml) foi adicionado N-etyl-N-isopropilpropan-2-amina (10,37 ml; 57,79 mmols; 1,00 eq.) seguido por cloreto de N-benzil-N,N-dietiletanamínio (26,33 g; 115,58 mmols; 2,00 eq.). Em seguida adicionado oxicloreto de fósforo (26,53 ml; 288,95 mmols; 5,00 eq.) lentamente. A mistura reacional foi agitada durante 20 minutos a 90°C e vertida em 400 ml de NaOH a 2 N contendo gelo esmagado. O 4-cloroquinazolina-8-carboxilato de metila precipitado foi filtrado, lavado com água e secado para obter 10,2 g. 79,28 % de produção. MS(M+1) 222/224

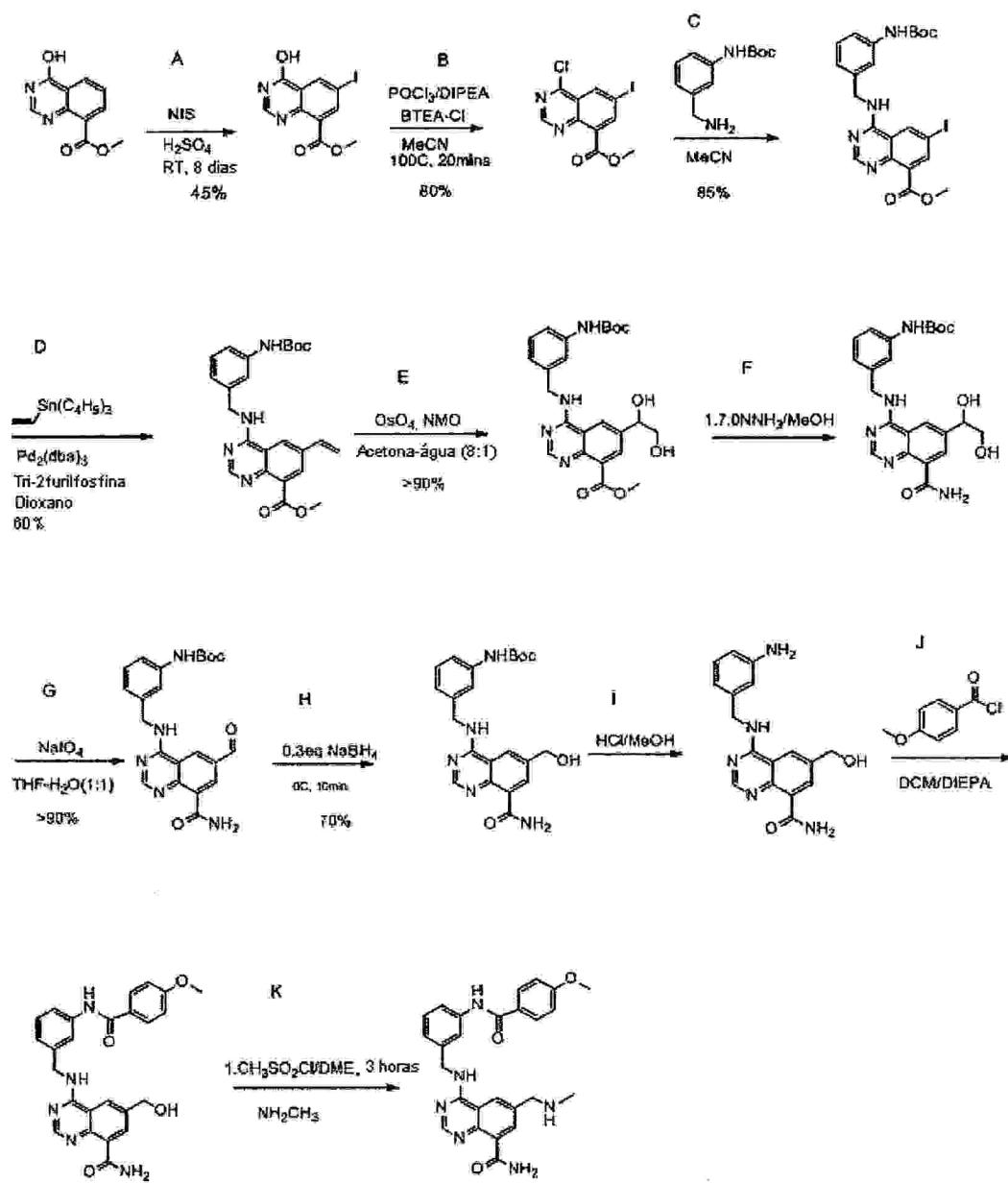
A uma mistura de 4-cloroquinazolina-8-carboxilato de metila (2,0 g; 8,98 mmols; 1,00 eq.) e N-etyl-N-isopropilpropan-2-amina (3,23 ml; 17,97 mmols; 2,00 eq.) em acetonitrila (20,00 ml) foi adicionado [3-(1-aminoetil)fenil]carbamato de *terc*-butila (2,3 g; 9,43 mmols; 1,05 eq.), a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Após concentração, amônia metanólica (12,83 ml; 7,00 M; 89,83 mmols; 10,00 eq.) foi adicionada, agitada em TA durante 48 horas. *terc*-Butil éster de ácido {3-[1-(8-carbamoil-quinazolin-4-ilamino)-etil]-fenil}-carbâmico foi obtido como um sólido amarelo que foi usado como tal para a próxima reação. MS (M+1)

408

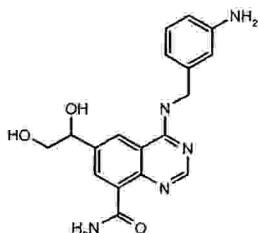
A uma solução de *terc*-butil éster de ácido {3-[1-(8-carbamoiquinazolin-4-ilamino)-etil]-fenil}-carbâmico cru em metanol (20 ml) foi adicionado hidrogenocloreto metanólico (22,46 ml; 4,00 M; 89,83 mmols; 10,00 eq.). Agitado durante a noite e o sólido resultante foi filtrado para obter 2,0 g do produto do título em 64% de produção total MS (M+1) 307.

### Esquema 7

Esquema 7 ilustra a rotina geral usada para a síntese de exemplos 564, 577, 590, 612, 626, 638 de acordo com a fórmula (I):



Amida de ácido 4-(3-amino-benzilamino)-6-(1,2-di-hidróxi-etyl)-quinazolina-8-carboxílico



4-Oxo-3,4-di-hidroquinazolina-8-carboxilato de metila (5,00 g; 5 24,49 mmols; 1,00 eq.) foi dissolvido em ácido sulfúrico (50,00 ml; 938,01 mmols; 38,31 eq.) ao mesmo tempo que resfriando com banho de água. N-iodosuccinamida (44,07 g; 195,90 mmols; 8,00 eq.) foi em seguida adicionado. A mistura foi agitada em TA durante 21 horas, em seguida aquecida para 40°C e agitada na mesma temperatura durante 8 dias. Vertida a mistura reacional em uma solução resfriada de NaOH a 2N. 50 ml de solução de - NaS<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> a 5 % foram adicionados e agitados durante 1 hora em TA. Filtrado o produto 6-iodo-4-oxo-3,4-di-hidroquinazolina-8-carboxilato de metila para obter um sólido branco (3,5 g, 43,5%).

A uma mistura de 6-iodo-4-oxo-3,4-di-hidroquinazolina-8-carboxilato de metila (1,00 g; 3,03 mmols; 1,00 eq.) e N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,54 ml; 3,03 mmols; 1,00 eq.) em MeCN (5,00 ml) foi adicionado cloreto de N-benzil-N,N-dietiletanamínio (1,38 g; 6,06 mmols; 2,00 eq.), em seguida oxicloreto de fósforo (1,39 ml; 15,15 mmols; 5,00 eq.) foi adicionado lentamente. A mistura reacional foi agitada durante 20 minutos 20 a 90°C, vertida em solução de NaOH a 2 N (22ml) contendo gelo esmagado. Filtrados, lavados com água e coletados 850 mg do metil éster de ácido 4-cloro-6-iodo-quinazolina-8-carboxílico em 80% de produção.

A uma solução de 4-cloro-6-iodoquinazolina-8-carboxilato de metila (884 mg; 2,54 mmols; 1,00 eq.) em acetonitrila (10,00 ml), adicionados N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,14 ml; 6,34 mmols; 2,50 eq.) e [3-(aminometil)fenil]carbamato de *terc*-butila (592 mg; 2,66 mmols; 1,05 eq.). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O produto 4-({3-[{(terc-butoxicarbonil)amino]benzil}amino}-6-iodoquinazolina-carboxilato de metila foi filtrado e lavado com acetonitrila e éter em 1,08 g

em 79% de produção.

Uma mistura de 4-(3-[(terc-butoxicarbonil)amino]benzil}amino)-6-iodoquinazolina-8-carboxilato de metila (110 mg; 0,21 mmols; 1,00 eq.), dicicloexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (8,45 mg; 0,02 mmols; 0,10 eq.), 5 acetato de paládio(II) (2,31 mg; 0,01 mmols; 0,05 eq.) e tributil(vinil)estanano (0,07 ml; 0,25 mmols; 1,20 eq.) em dioxano foi aquecida em um tubo selado durante 5 minutos em um micro-ondas a 100°C. A mistura reacional foi diluída com EtOAc, lavada com 20% de solução de KF, filtrada, e o filtrado foi lavado com NH<sub>4</sub>Cl aq. e salmoura. Após concentração, o 4-(3-[(terc-10 butoxicarbonil)amino]benzil}amino)-6-vinilquinazolina-8-carboxilato de metila foi purificado por cromatografia rápida para obter 60 mg em 67% de produção.

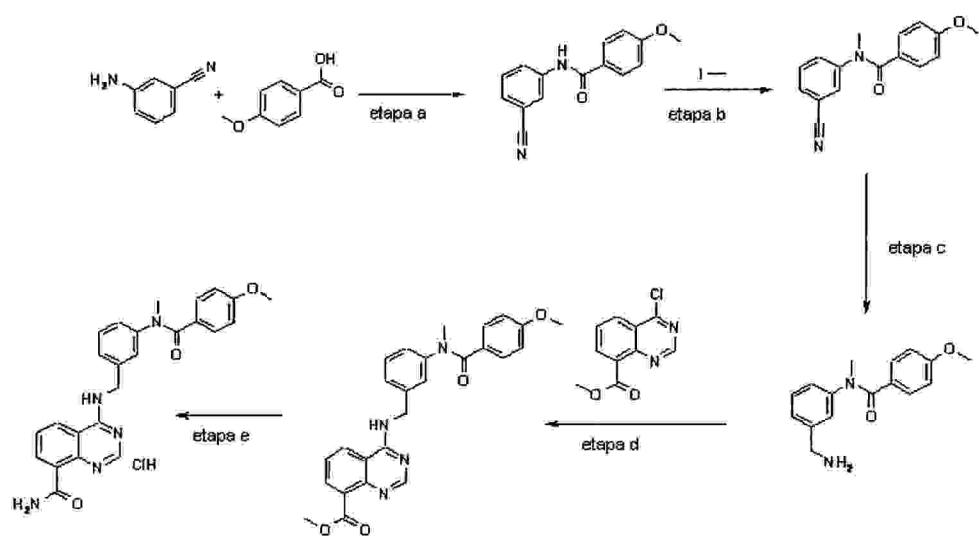
A uma solução de 4-(3-[(terc-butoxicarbonil)amino]benzil}amino)-6-vinilquinazolina-8-carboxilato de metila (60,00 mg; 0,14 mmols; 1,00 eq.) em acetona (8,00 ml) e água (1,00 ml) foram adicionados 15 4-óxido de 4-metilmorfolina (48,53 mg; 0,41 mmols; 3,00 eq.) e 20 ul de tetróxido de ósmio (2,5 peso% de solução em 2-metil 2-propanol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, concentrado e purificado o produto por HPLC, para obter [3-({[8-(aminocarbonil)-6-(1,2-di-20 hidroxietil)quinazolin-4-il]amino}metil)fenil]carbamato de *terc*-butila. 62 mg, 95% de produção. MS (M+1) 467

A uma solução de [3-({[8-(aminocarbonil)-6-(1,2-dihidroxietil)quinazolin-4-il]amino}metil)fenil]carbamato de *terc*-butila (25,00 mg; 0,06 mmols; 1,00 eq.) em metanol foi adicionado cloreto de hidrogênio a 25 4,0 M em dioxano (0,14 ml; 4,00 M; 0,55 mmols; 10,00 eq.). A mistura reacional foi agitada em TA durante 1 hora e evaporado o solvente para obter o composto do título MS (M+1) 354.

Este intermediário foi usado para a preparação de exemplo 577.

#### Esquema 8

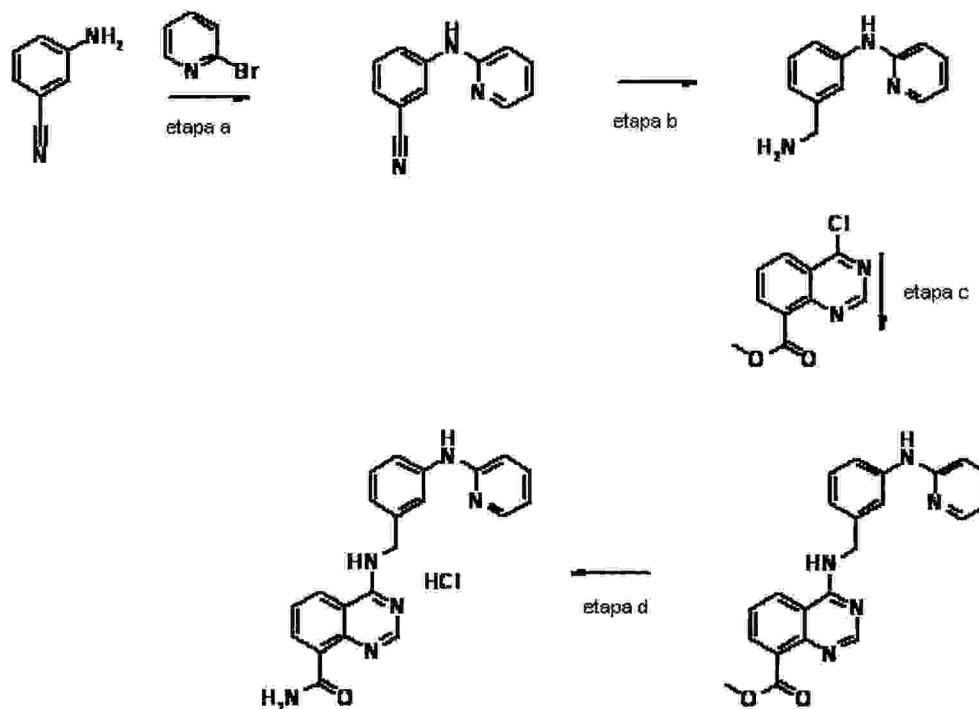
30 Esquema 8 ilustra a rotina geral usada para a síntese de exemplos 550, 618, 674, 743 de acordo com a fórmula (I):



Etapas (a) a (e) são realizadas como descrito no Exemplo 743.

### Esquema 9

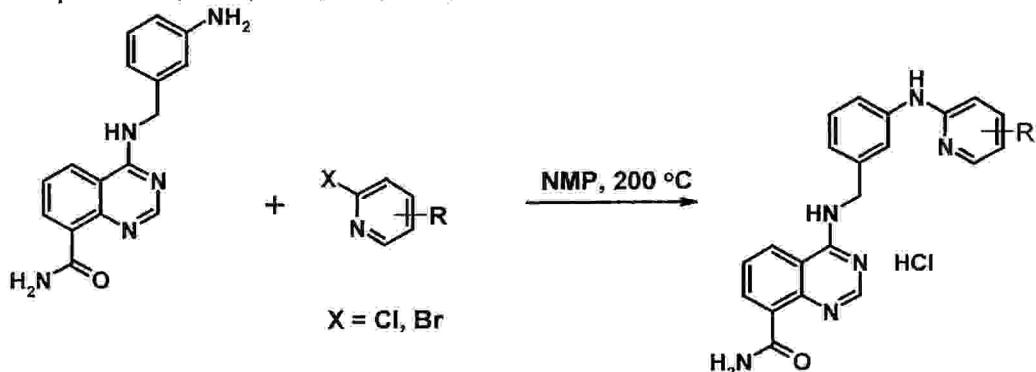
Esquema 9 ilustra a rotina geral usada para a síntese de exemplo 539.



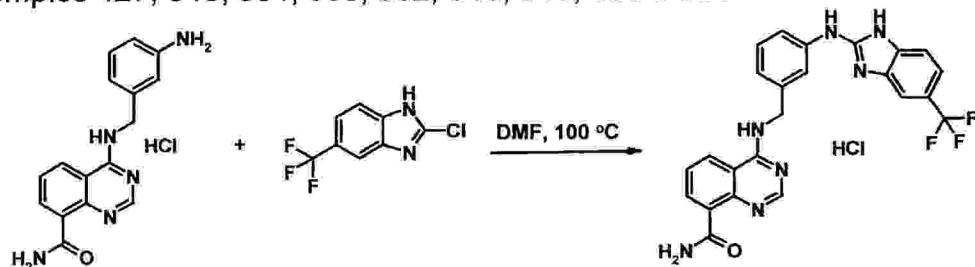
As etapas individuais são realizadas como descrito no Exemplo 539.

Esquema 10

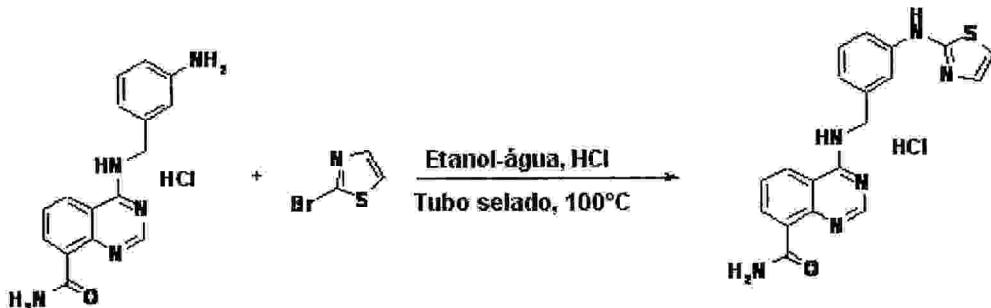
O esquema 10 ilustra a rotina geral usada para a síntese dos exemplos 477, 526, 549, 569, 574, 594, 603, 611, 616, 621, 628 e 642.

5 Esquema 11

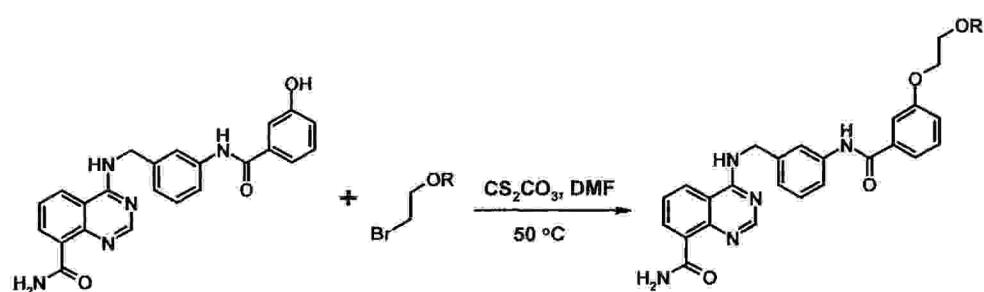
O esquema 11 ilustra a rotina geral usada para a síntese dos exemplos 427, 540, 581, 595, 602, 615, 619, 630 e 684

Esquema 12

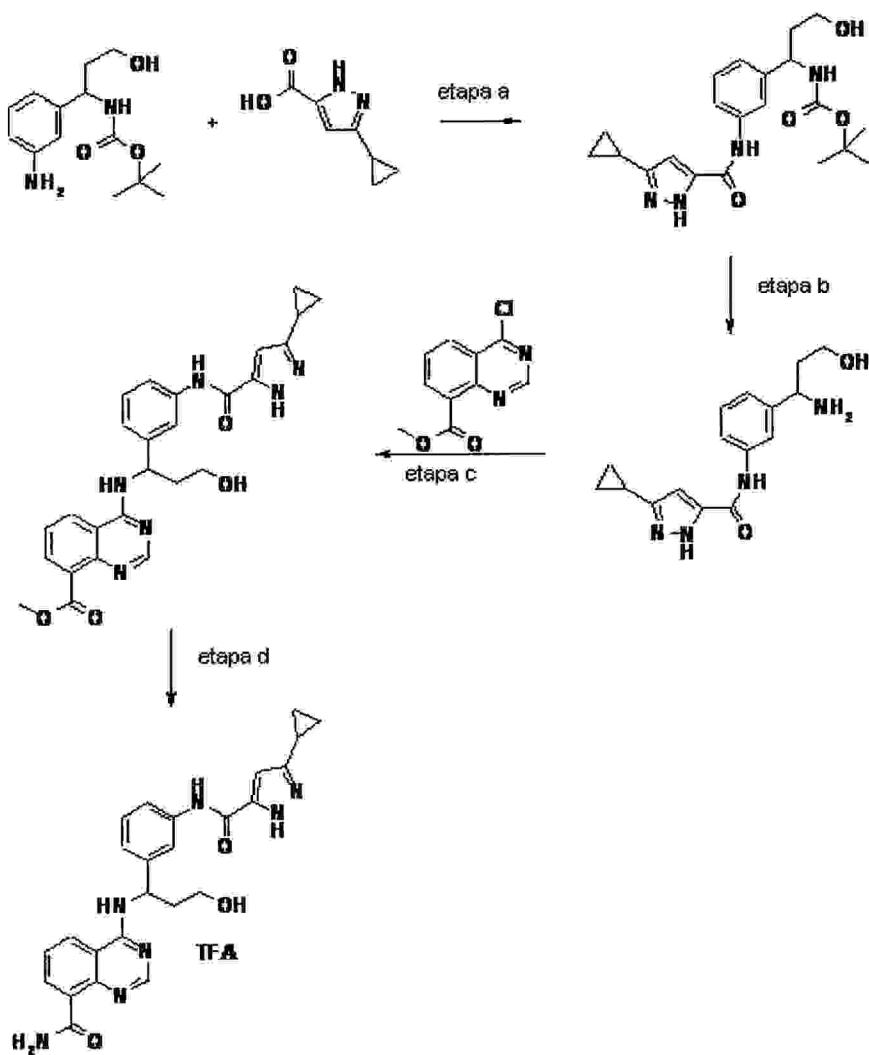
10 O esquema 12 ilustra a rotina geral usada para a síntese dos exemplos 541, 545 e 548.

Esquema 13

15 O esquema 13 ilustra a rotina geral usada para a síntese dos exemplos 398, 609, 614, 634, 635 e 673

**Esquema 14**

O esquema 14 ilustra a rotina geral usada para a síntese dos exemplos 538 e 559

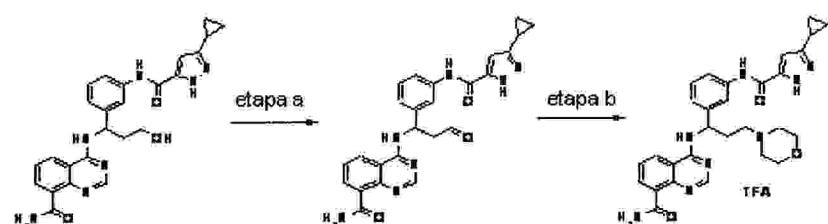


As etapas individuais são realizadas como descrito no exemplo

538.

**Esquema 15**

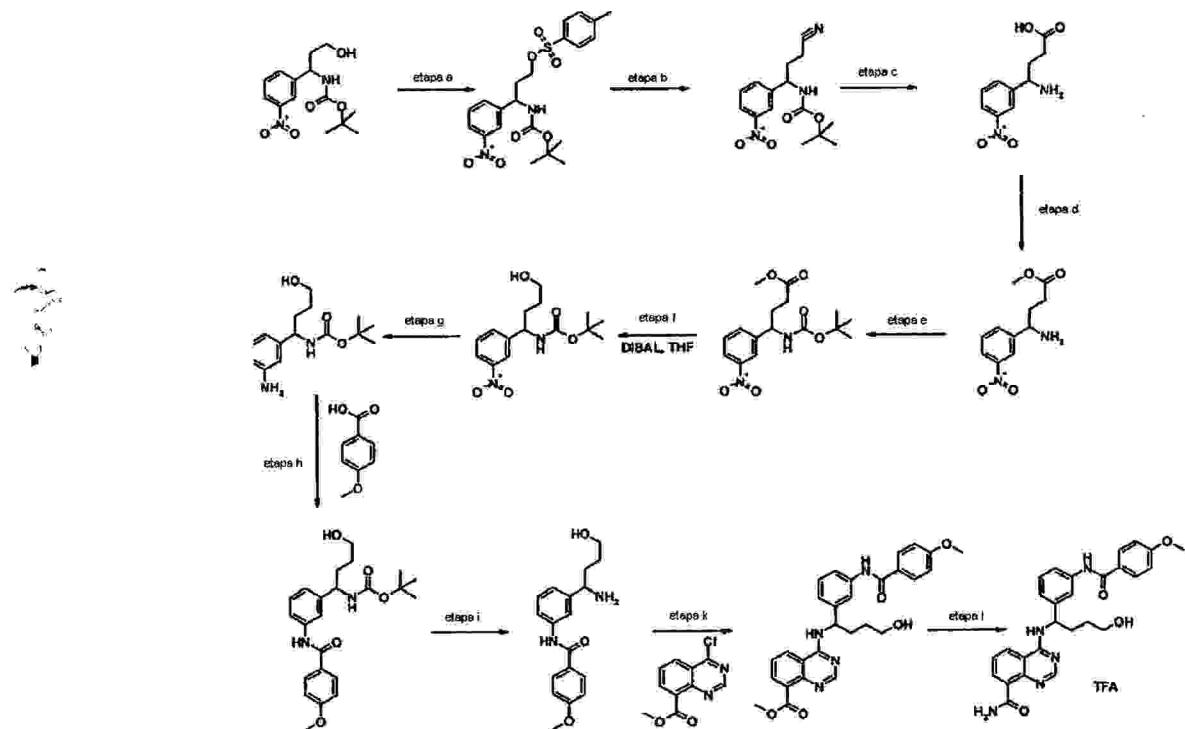
O esquema 15 ilustra a rotina geral usada para a síntese dos 10 exemplos 555, 556, 562, 578, 579, 597, e 744.



As etapas individuais são realizadas como descrito no exemplo

### Esquema 16

5 O esquema 16 ilustra a rotina geral usada para a síntese do exemplo 542



As etapas individuais são realizadas como descrito no exemplo 542.

## **10    Metodología Analítica**

LC/MS Analítica foi realizada usando os seguintes três métodos:

**Método A:** Uma coluna Discovery C<sup>18</sup>, 5 µm, 3 x 30 mm foi usada em uma taxa de fluxo de 400 µL/min, circuito amostra 5 µL, fase móvel: (A) água com 0,1% de ácido fórmico, fase móvel, (B) metanol com 0,1% de ácido fórmico; os tempos de retenção são dados em minutos. Detalhes do mé-

todo: (I) ciclos em uma Quaternary Pump G1311A (Agilent) com detector de disposição de diodo UV/VIS G1315B (Agilent) e detector Finnigan LCQ Duo MS em ESI + modus com detecção de UV a 254 e 280 nm com um gradiente de 15-95% (B) em a gradiente linear de 3,2 minutos (II) mantido durante 5 1,4 min a 95% (B) (III) decréscimo de 95-15% (B) em um gradiente linear de 0,1 min (IV) mantido durante 2,3 minutos a 15% (B).

Método B: Uma coluna Waters Symmetry C<sup>18</sup>, 3,5 µm, 4,6 x 75 mm em uma taxa de fluxo de 1 mL /min, circuito amostra 10 µL, fase móvel (A) é água com 0,05% de TFA, fase móvel (B) é ACN com 0,05% de TFA; os 10 tempos de retenção são dados em minutos. Detalhes dos métodos: (I) ciclos em uma Bomba Binária G1312A (Agilent) com detector UV/Vis de disposição de diodo G1315B (Agilent) e o detector de MS Agilent G1956B (SL) MS em ESI + modo com detecção de UV a 254 e 280 nm com um gradiente de 20 a 85% (B) em um gradiente linear de 10 minutos (II) mantido durante 1 minuto 15 a 85% (B) (III) diminui de 20 a 85% (B) em um gradiente linear de 0,2 minuto (IV) mantido durante 3,8 minutos a 20% (B).

Método C: Gradiente: 4,2 min/ Fluxo: 2 ml/min 99:01 - 0:100 água + 0,1%(Vol.) TFA; Acetonitrila + 0,1%(Vol.) TFA; 0,0 a 0,2 min: 99:01; 0,2 a 3,8 min: 99:01 → 0:100; 3,8 a 4,2 min: 0:100; Coluna: Chromolith Performance RP18e; 100 mm de comprimento, 3 mm de diâmetro; Comprimento de onda: 220 nm.

#### HPLC Quiral Analítica

HPLC Quiral Analítica foi realizada usando uma coluna Chiral-Pak AD-H (250 X 4,6 mm) de Daicel Chemical Industries, Ltd. em um Sistema Agilent Série 1100. O método usou um volume de injeção de 5,0 µL, com 25 uma taxa de fluxo de 1 mL/min de 100% de metanol durante 15 minutos a 25 °C, e detecção de UV a 254 e 280 nm.

#### HPLC Preparativa

HPLC Preparativa foi realizada usando ou uma coluna Waters 30 Atlantis C<sub>18</sub> OBD® 10 µM (30 X 250 mm) ou uma coluna Waters Sunfire Prep C<sub>18</sub> OBD 10 µM (30 X 250 mm). As colunas foram usadas em uma taxa de fluxo de 60 mL/min em um Sistema Waters Prep LC 4000 equipado com um

círculo amostra (10 mL) e um detector ISCO UA-6 UV/Vis. A fase móvel foi retirada de dois reservatórios de solvente contendo (A) água e (B) acetonitrila de grau HPLC. Um ciclo preparativo típico usou um gradiente linear (por exemplo, 0 a 60 % de solvente B durante 60 minutos).

## 5 EXEMPLOS

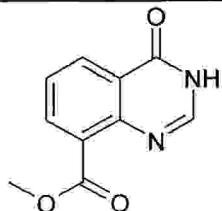
Os exemplos de trabalho apresentados abaixo destinam-se a ilustrar modalidades particulares da invenção, e não destinam-se a limitar o escopo da especificação ou das reivindicações de qualquer maneira.

### Síntese Química

10 Nesta seção detalhes experimentais são fornecidos para uma seleção dos compostos de exemplo listados nas tabelas 1 e 2 acima, e intermediários de síntese dos mesmos.

#### Tabela 1

##### 1. 4-Oxo-3,4-di-hidroquinazolina-8-carboxilato de metila

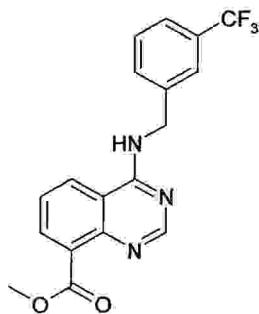


15

Ácido 4-oxo-3,4-di-hidroquinazolina-8-carboxílico (5,0 g, 26,3 mmols) foi tratado com uma solução de ácido sulfúrico ((1,2 equivalentes) em MeOH anidroso (100 mL) sob refluxo durante 2 dias. Após resfriar para temperatura ambiente, solução de NaOH a 2 N foi adicionada à mistura reacional para ajustar pH~8. Após remoção de MeOH, metil éster foi coletado por filtração, e lavagem com água e acetato de etila como sólido amarelo pálido em 94% de produção.  $^1\text{H}$ RMN (em DMSO): 3,84 (s, 3H), 7,42 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 7,85 (d,  $J$  = 6,9 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,20 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H). Massa: M+H $^+$ : 205.

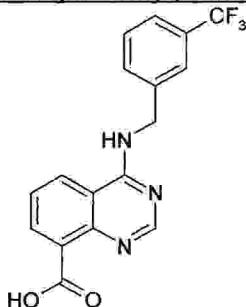
20

##### 2. 4-[{3-(Trifluorometil)benzil]amino}quinazolina-8-carboxilato de metila



A uma suspensão de 4-oxo-3,4-di-hidroquinazolina-8-carboxilato de metila (150 mg, 0,73 mmol) em 4 mL de DCE anidroso, POCl<sub>3</sub> (80 µL, 0,87 mmol, 1,2 equiv.) foi adicionado seguido por DIPEA (630 µL, 3,6 mmol, 5,0 equiv.). A mistura resultante foi agitada a 90 °C durante 1 a 2 horas. A-  
5 pós resfriar para temperatura ambiente, 3-(trifluorometil)benzilamina (97 µL, 0,81 mmol, 1,1 equiv.) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada a 80 °C durante 2 a 4 horas. Após preparação, o cru foi purificado por cromatografia para produzir o composto do título em 66% de produção. <sup>1</sup>HRMN (em CD-  
10 Cl<sub>3</sub>): 3,19 (s, 3H), 4,90 (s, 2H), 7,41-7,45 (m, 2H), 7,53 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 1,5 e 8,4 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 1,5 e 7,3 Hz, 1H). Massa: M+H<sup>+</sup>: 362.

3. ácido 4-{[3-(trifluorometil)benzil]amino}quinazolina-8-carboxílico



15 Uma solução de 4-{[3-(trifluorometil)benzil]amino}quinazolina-8-  
carboxilato de metila ( 95 mg, 0,26 mmol) em 5 mL de MeOH foi tratada com  
NaOH a 2 N (650 µL, 1,3 mmol, 5 equiv.) sob refluxo durante 5 horas. Após  
remoção de MeOH, água foi adicionada ao resíduo e o pH foi ajustado para  
~4 com HCl a 2 N. O precipitado foi coletado como o ácido desejado por fil-  
20 tração, e lavagem com água em 89% de produção. <sup>1</sup>HRMN (em DMSO):  
4,96 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 7,56-7,61 (m, 1H), 7,64 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,70 (d,  
J = 7,7 Hz, 1H), 7,74-7,78 (m, 2H), 8,54 (dd, J = 1,2 e 7,4Hz, 1H), 8,63 (dd, J  
= 1,2 e 7,3Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,68 (d, J = 5,8 Hz, 1H). Massa: M+H<sup>+</sup>: 348.

4. 4-{{[3-(trifluorometil)benzil]amino}quinazolina-8-carboxamida (composto No. 134)}

A uma solução de ácido 4-{{[3-(trifluorometil)benzil]amino}quinazolina-8-carboxílico (68 mg, 0,19 mmol) em 2 mL de DMSO anidroso, 5 CDI (47 mg, 0,29 mmol, 1,5 equiv.) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada a 50 °C durante 3 horas. Após resfriar para a temperatura ambiente, NH<sub>4</sub>Cl (22 mg, 0,29 mmol, 1,5 equiv.) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi vertida em água. O precipitado branco foi coletado como o produto desejado 10 por filtração, seguido por lavagem com água em 92% de produção. <sup>1</sup>HRMN (em DMSO): 4,90 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 7,56-7,69 (m, 4H), 7,74 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 8,51 (dd, *J* = 1,5 e 8,0Hz, 1H), 8,58 (dd, *J* = 1,5 e 7,7Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,24 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 10,33 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H). Massa: M+H<sup>+</sup>: 347.

15 5. 4-(benzilamino)quinazolina-8-carboxamida (composto No. 123)

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento de Exemplo 4 como um sólido em 78% de produção. <sup>1</sup>HRMN (em DMSO): 4,95 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 7,33-7,43 (m, 5H), 7,85 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,54 (dd, *J* = 0,7 e 7,7Hz, 1H), 8,66 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H). Massa: M+H<sup>+</sup>: 279.

6. 4-[(4-metoxibenzil)amino]quinazolina-8-carboxamida (composto No. 130)

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento de Exemplo 4 como um sólido branco em 79% de produção. <sup>1</sup>HRMN (em DMSO): 3,73 (s, 3H), 4,86 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,81 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 7,3Hz, 1H), 8,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H). Massa: M+H<sup>+</sup>: 309.

7. 4-[(3-fluorobenzil)amino]quinazolina-8-carboxamida (composto No. 127)

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento de Exemplo 4 como um sólido esbranquiçado em 81% de produção. 30 <sup>1</sup>HRMN (em DMSO): 4,83 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 7,05-7,11 (m, 1H), 7,15-7,22 (m, 2H), 7,31-7,40 (m, 1H), 6,67 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 8,51 (dd, *J* = 1,4 e 8,4 Hz, 1H), 8,58 (dd, *J* = 1,4 e 7,3Hz, 1H), 8,59 (s, 1H),

9,21 (t,  $J = 5,9$  Hz, 1H), 10,34 (d,  $J = 3,7$  Hz, 1H). Massa:  $M+H^+$ : 297.

8. 4-[(3,4-diclorobenzil)amino]quinazolina-8-carboxamida (composto No. 129)

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento de Exemplo 4 como um sólido esbranquiçado em 83% de produção.

$^1\text{HRMN}$  (em DMSO): 4,80 (d,  $J = 5,8$  Hz, 2H), 7,36 (dd,  $J = 2,0$  e 8,8 Hz, 1H), 7,59 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,64-7,89 (m, 2H), 7,86 (d,  $J = 3,7$  Hz, 1H), 8,49 (dd,  $J = 1,5$  e 7,3 Hz, 1H), 8,58 (dd,  $J = 1,5$  e 7,4 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,21 (t,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 10,32 (d,  $J = 3,7$  Hz, 1H). Massa:  $M+H^+$ : 348.

10. 9. 4-[(2-(4-metoxifenil)etil)amino]quinazolina-8-carboxamida (composto No. 128)

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento de Exemplo 4 como um sólido branco em 85% de produção.  $^1\text{HRMN}$  (em DMSO): 2,91 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,70-3,78 (m, 2H), 6,84-6,88 (m, 2H), 7,18 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,62 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,84 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 8,41 (dd,  $J = 1,4$  e 8,4 Hz, 1H), 8,55 (dd,  $J = 1,4$  e 7,4 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,71 (t,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 10,41 (d,  $J = 3,7$  Hz, 1H). Massa:  $M+H^+$ : 323.

10. 4-[(1-naftilmetyl)amino]quinazolina-8-carboxamida (composto No. 131)

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento de Exemplo 4 como um sólido branco em 54% de produção.  $^1\text{HRMN}$  (em DMSO): 5,29 (d,  $J = 5,1$  Hz, 2H), 7,44-7,51 (m, 2H), 7,52-7,60 (m, 2H), 7,65 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,85-7,87 (m, 2H), 7,98 (dd,  $J = 1,5$  e 7,3 Hz, 1H), 8,20 (dd,  $J = 1,4$  e 7,4 Hz, 1H), 8,50-8,61 (m, 3H), 9,19 (t,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 10,37 (d,  $J = 3,7$  Hz, 1H). Massa:  $M+H^+$ : 329.

11. 4-[(4-fluorobenzil)amino]quinazolina-8-carboxamida (composto No. 133)

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento de Exemplo 4 como um sólido esbranquiçado em 78% de produção.  $^1\text{HRMN}$  (em DMSO): 4,79 (d,  $J = 5,9$  Hz, 2H), 7,13-7,19 (m, 2H), 7,38-7,44 (m, 2H), 7,65 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,85 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 8,51 (dd,  $J = 1,5$  e 8,0 Hz, 1H), 8,58 (dd,  $J = 1,5$  e 8,0 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,18 (t,  $J = 5,9$  Hz, 1H), 10,36 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H). Massa:  $M+H^+$ : 297.

12. 4-[(2-metoxibenzoil)amino]quinazolina-8-carboxamida (composto No. 137)

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento de Exemplo 4 como um sólido esbranquiçado em 86% de produção.

<sup>1</sup>HRMN (em DMSO): 3,85 (s, 3H), 4,77 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 6,87 (dt, *J* = 0,7 e 7,3 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 0,7 e 7,7 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J* = 1,6 e 7,3 Hz, 1H), 7,24 (dt, *J* = 1,7 e 7,7 Hz, 1H), 7,65 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 8,55-8,59 (m, 3H), 9,02 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 10,38 (d, *J* = 3,7Hz, 1H). Massa: M+H<sup>+</sup>: 309.

13. 4-[(2-metilbenzoil)amino]quinazolina-8-carboxamida (composto No. 135)

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento de Exemplo 4 como um sólido esbranquiçado em 90% de produção.

<sup>1</sup>HRMN (em DMSO): 2,37 (s, 3H), 4,78 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 7,09-7,25 (m, 4H), 7,65 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 8,55-8,60 (m, 3H), 9,05 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 10,37 (d, *J* = 3,6Hz, 1H). Massa: M+H<sup>+</sup>: 293.

14. 4-morfolin-4-ilquinazolina-8-carboxamida (composto No. 136)

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento de Exemplo 4 e purificado por HPLC preparativa como sólido branco em 47% de produção. <sup>1</sup>HRMN (em DMSO): 3,86 (t, *J* = 4,7 Hz, 2H), 4,30 (t, *J* = 4,6 Hz, 2H), 7,78 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H). Massa: M+H<sup>+</sup>: 259.

15. 4-(2,3-di-hidro-1H-inden-1-ilamino)quinazolina-8-carboxamida (composto No. 138)

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento de Exemplo 4 como um sólido esbranquiçado em 90% de produção.

<sup>1</sup>HRMN (em DMSO): 2,07-2,16 (m, 1H), 2,51-2,62 (m, 1H), 2,88-2,96 (m, 1H), 3,01-3,11 (m, 1H), 6,08 (quart, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,7,22-7,28 (m, 2H), 7,32 (d, *J* = 7,67 Hz, 1H), 7,60 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 8,52-8,59 (m, 2H), 8,65 (s, 1H), 8,82 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 10,42 (d, *J* = 3,7Hz, 1H). Massa: M+H<sup>+</sup>:305.

16. 4-[(tetra-hidrofuran-2-ilmetil)amino]quinazolina-8-carboxamida (composto No. 139)

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedi-

mento de Exemplo 4 e purificado por pre-HPLC como sólido branco em 87% de produção.  $^1\text{HRMN}$  (em DMSO): 1,60-1,69 (m, 1H), 1,78-1,91 (m, 2H), 1,95-2,02 (m, 1H), 3,63-3,69 (m, 1H), 3,71-3,76 (m, 2H), 3,77-3,84 (m, 1H), 4,11-4,19 (m, 1H), 7,81 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 8,11 (br, 1H), 8,53 (dd,  $J = 1,5$  e 5 7,7 Hz, 1H), 8,64 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 8,75(s, 1H). Massa:  $M+\text{H}^+$ : 273.

17. 4-[(piridin-2-ilmetil)amino]quinazolina-8-carboxamida (composto No. 142)

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento de Exemplo 4 e purificado por HPLC preparativa como sólido branco em 88% de produção.  $^1\text{HRMN}$  (em DMSO): 5,06 (d,  $J = 5,9$  Hz, 2H), 7,39 (dd,  $J = 5,1$  e 7,0 Hz, 1H), 7,51 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,84-7,91 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,50-8,58 (m, 2H), 8,69 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 8,76 (s, 1H). Massa:  $M+\text{H}^+$ : 280.

18. 4-[(2,4-difluorobenzil)amino]quinazolina-8-carboxamida (composto No. 140)

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento de Exemplo 4 como um sólido branco em 93% de produção.  $^1\text{HRMN}$  (em DMSO): 4,80 (d,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 7,03 (dt,  $J = 2,2$  e 8,8 Hz, 1H), 7,26(dt,  $J = 2,6$  e 10,5 Hz, 1H), 7,45 (dt,  $J = 6,6$  e 8,8 Hz, 1H), 7,66 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,85 (t,  $J = 3,7$  Hz, 1H), 8,52 (dd,  $J = 1,5$  e 8,1 Hz, 1H), 8,59 (dd,  $J = 1,5$  e 7,7 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,12 (t,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 10,33 (d,  $J = 3,7$  Hz, 1H). Massa:  $M+\text{H}^+$ : 315.

19. 4-[(2-clorobenzil)amino]quinazolina-8-carboxamida (composto No. 141)

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento de Exemplo 4 como um sólido branco em 90% de produção.  $^1\text{HRMN}$  (em DMSO): 4,80 (d,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 7,25-7,36 (m, 3H), 7,49 (dd,  $J = 2,2$  e 8,1 Hz, 1H), 7,68 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,85 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1H), 8,55-8,61 (m, 3H), 9,17 (t,  $J = 5,4$  Hz, 1H), 10,33 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H). Massa:  $M+\text{H}^+$ : 313.

20. 4-[(2-(trifluorometil)benzil)amino]quinazolina-8-carboxamida (composto No. 143)

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento de Exemplo 4 como um sólido branco em 93% de produção.  $^1\text{HRMN}$  (em DMSO): 4,80 (d,  $J = 5,1$  Hz, 2H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,60 (t,  $J = 7,5$  Hz,

1H), 7,70 (t,  $J$  = 7,9 Hz, 1H), 7,77 (d,  $J$  = 7,3 Hz, 1H), 7,86 (d,  $J$  = 3,1 Hz, 1H), 8,54-8,62(m, 3H), 9,21 (t,  $J$  = 5,3 Hz, 1H), 10,32 (d,  $J$  = 3,6Hz, 1H). Massa: M+H<sup>+</sup>: 347.

21. 4-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)amino]quinazolina-8-carboxamida (composto No. 144)

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento de Exemplo 4 como um sólido esbranquiçado em 92% de produção.

<sup>1</sup>HRMN (em DMSO): 4,71 (d,  $J$  = 5,9 Hz, 2H), 5,97 (s, 2H), 6,85 (d,  $J$  = 1,0 Hz, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,64 (t,  $J$  = 7,9 Hz, 1H), 7,85 (d,  $J$  = 3,8 Hz, 1H), 8,49 (dd,  $J$  = 1,5 e 8,0 Hz, 1H), 8,58 (dd,  $J$  = 1,5 e 7,7 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,11 (t,  $J$  = 5,9 Hz, 1H), 10,37 (d,  $J$  = 4,0Hz, 1H). Massa: M+H<sup>+</sup>: 323.

22. 4-[(3-metoxibenzil)amino]quinazolina-8-carboxamida (composto No. 145)

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento de Exemplo 4 como sólido bege em 81% de produção. <sup>1</sup>HRMN (em

DMSO): 3,72 (s, 3H), 4,77 (d,  $J$  = 5,9 Hz, 2H), 6,79-6,84 (m, 1H), 6,92-6,94 (m, 2H), 7,24 (t,  $J$  = 8,3 Hz, 1H), 7,64 (t,  $J$  = 7,9 Hz, 1H), 7,86 (d,  $J$  = 3,7 Hz, 1H), 8,51 (dd,  $J$  = 1,4 e 8,4 Hz, 1H), 8,57 (dd,  $J$  = 1,4 e 7,7 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,17 (t,  $J$  = 5,9 Hz, 1H), 10,38 (d,  $J$  = 3,7Hz, 1H). Massa: M+H<sup>+</sup>: 309.

23. 4-{{[4-(trifluorometil)benzil]amino}quinazolina-8-carboxamida (composto

No. 146)

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento de Exemplo 4 como um sólido esbranquiçado em 88% de produção.

<sup>1</sup>HRMN (em DMSO): 4,89 (d,  $J$  = 5,5 Hz, 2H), 7,58 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 2H), 7,65-7,70 (m, 3H), 7,87 (d,  $J$  = 3,7 Hz, 1H), 8,52 (dd,  $J$  = 1,5 e 8,1 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,59 (dd,  $J$  = 1,5 e 7,3 Hz, 1H), 9,29 (t,  $J$  = 5,7 Hz, 1H), 10,33 (d,  $J$  = 3,97Hz, 1H). Massa: M+H<sup>+</sup>: 347.

24. 4-[(2-fluorobenzil)amino]quinazolina-8-carboxamida (composto No. 148)

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento de Exemplo 4 como um sólido esbranquiçado em 92% de produção.

<sup>1</sup>HRMN (em DMSO): 4,85 (d,  $J$  = 5,5 Hz, 2H), 7,14 (dt,  $J$  = 1,1 e 7,3 Hz, 1H), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,29-7,35 (m, 1H), 7,39 (dt,  $J$  = 1,4 e 8,1 Hz, 1H), 7,66 (t,  $J$  = 7,9Hz, 1H), 7,85 (d,  $J$  = 3,6 Hz, 1H), 8,53 (dd,  $J$  = 1,5 e 8,1 Hz, 1H), 8,58

(s, 1H), 8,59 (dd,  $J = 1,5$  e  $7,7$  Hz, 1H), 9,14 (t,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 10,34 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1H). Massa:  $M+H^+$ : 297.

25. 4-[*(3-metilbenzil)amino*]quinazolina-8-carboxamida (composto No. 147)

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento de Exemplo 4 como um sólido esbranquiçado em 92% de produção.

$^1\text{HRMN}$  (em DMSO): 2,28 (s, 3H), 4,77 (d,  $J = 5,9$  Hz, 2H), 7,05 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 7,12-7,21 (m, 3H), 7,64 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,85 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 8,52 (dd,  $J = 1,4$  e  $8,4$  Hz, 1H), 8,57 (dd,  $J = 1,4$  e  $7,3$  Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,15 (t,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 10,38 (d,  $J = 3,7$  Hz, 1H). Massa:  $M+H^+$ : 293.

10 26. [*{[8-(aminocarbonil)quinazolin-4-il]amino}metil*]fenil]carbamato de *terc-butila* (composto No. 149)

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento de Exemplo 4 como um sólido esbranquiçado em 95% de produção.

$^1\text{HRMN}$  (em DMSO): 1,46 (s, 9H), 4,74 (d,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 7,25 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 7,39 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,63 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,83 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 8,49 (dd,  $J = 1,4$  e  $8,4$  Hz, 1H), 8,55-8,58 (m, 2H), 9,11 (t,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 9,31 (s, 1H), 10,38 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H). Massa:  $M+H^+$ : 394.

27. 4-[*(4-hidroxibenzil)amino*]quinazolina-8-carboxamida (composto No. 150)

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento de Exemplo 4 como um sólido esbranquiçado em 93% de produção.

$^1\text{HRMN}$  (em DMSO): 4,71 (d,  $J = 5,9$  Hz, 2H), 6,71 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,18 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,62 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,84 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 8,49 (dd,  $J = 1,8$  e  $8,4$  Hz, 1H), 8,56 (dd,  $J = 1,8$  e  $7,7$  Hz, 2H), 8,58 (s, 1H), 9,07 (t,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 9,31 (s, 1H), 10,39 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H). Massa:  $M+H^+$ : 295.

25 28. 4-[*{[4-cloro-3-(trifluorometil)benzil]amino*]quinazolina-8-carboxamida (composto No. 156)

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento de Exemplo 4 como sólido esbranquiçado em 96% de produção.

$^1\text{HRMN}$  (em DMSO): 4,86 (d,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 7,67-7,69 (m, 3H), 7,86 (d,  $J = 3,7$  Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,49 (dd,  $J = 1,5$  e  $8,3$  Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,59 (dd,  $J = 1,5$  e  $7,3$  Hz, 1H), 9,23 (t,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 10,32 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H). Massa:  $M+H^+$ : 381.

29. 4-[{[3,5-bis(trifluorometil)benzil]amino}quinazolina-8-carboxamida (composto No. 157)]

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento de Exemplo 4 como sólido esbranquiçado em 83% de produção.

5     <sup>1</sup>HRMN (em DMSO): 4,98 (d,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 7,87 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,86 (d,  $J = 3,4$  Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,09 (s, 2H), 8,49 (dd,  $J = 1,5$  nad 8,4 Hz, 1H), 8,59 (dd,  $J = 1,5$  e 7,3 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,26 (t,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 10,30 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H). Massa: M+H<sup>+</sup>: 415.

30. 4-[{(1S)-1-feniletil]amino}quinazolina-8-carboxamida (composto No. 132)

10     O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento de Exemplo 4 como um sólido esbranquiçado em 80% de produção.

15     <sup>1</sup>HRMN (em DMSO): 1,61 (d,  $J = 7,3$  Hz, 3H), 5,64 (q,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 7,23 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 7,32 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 7,44 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 7,66 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,83 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,58(d,  $J = 6,2$  Hz, 1H), 8,68 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 8,80 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 10,35 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H). Massa: M+H<sup>+</sup>: 293.

31. 4-[{(1R)-1-feniletil]amino}quinazolina-8-carboxamida (composto No. 171)

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento de Exemplo 4 e purificado por HPLC preparativa para fornecer um sólido branco como sal de TFA. <sup>1</sup>HRMN (em MeOD): 1,74(d,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 5,90 (q,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 7,24-7,29 (m, 1H), 7,32-7,37(m, 2H), 7,48 (d,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 7,83 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 8,51 (dd,  $J = 1,1$  e 7,7 Hz, 1H), 8,69 (dd,  $J = 1,1$  e 8,4 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H). Massa: M+H<sup>+</sup>: 293.

32. 4-[(4-aminobenzil)amino]quinazolina-8-carboxamida (composto No. 151)

25     O composto do título foi preparado como sólido amarelo-claro em 95% de produção tratando [4-({[8-(aminocarbonil)quinazolin-4-il]amino}metil)fenil]carbamato de *terc*-butila com HCl a 2 N/éter em DCM durante a noite. O precipitado foi filtrado, lavado com éter e secado. Massa: M+H<sup>+</sup>: 294.

33. [3-({[8-(aminocarbonil)quinazolin-4-il]amino}metil)fenil]carbamato de *terc*-butila (composto No. 155)

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedi-

mento de Exemplo 4 como um sólido esbranquiçado em 98% de produção.  
Massa: M+H<sup>+</sup>: 394.

34. 4-[3-hidroxibenzil]amino]quinazolina-8-carboxamida (composto No. 154)

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento de Exemplo 4 como um sólido esbranquiçado em 78% de produção.  
5 Massa: M+H<sup>+</sup>: 295.

35. 4-{4-[(4-fluorobenzoil)amino]benzil}amino]quinazolina-8-carboxamida (composto No. 152)

Cloreto de 4-fluorobenzoila (220 µL, 0,5 M em DCM anidroso,  
10 0,10 mmol, 1,1 equiv.) foi adicionado a uma solução de 4-[(4-aminobenzil)amino]quinazolina-8-carboxamida (30 mg, 0,09 mmol, 1,0 e-quiv.) e trietilamina (38 µL, 0,27 mmol, 3,0 equiv.) em DCM anidroso (2 mL). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Éter (2 mL) foi adicionado. O precipitado foi filtrado, lavado com éter e DCM  
15 para produzir o composto do título em 72% de produção. Massa: M+H<sup>+</sup>: 416.

36. 4-[3-aminobenzil]amino]quinazolina-8-carboxamida (composto No. 153)

O composto do título foi preparado como sólido amarelo-claro em 97% de produção tratando [3-({[8-(aminocarbonil)quinazolin-4-il]amino}metyl)fenil]carbamato de *terc*-butila com HCl a 2 N/éter em DCM durante a noite. O precipitado foi filtrado, lavado com éter e secado. Massa:  
20 M+H<sup>+</sup>: 294.

37. 4-{3-[(4-fluorobenzoil)amino]benzil}amino]quinazolina-8-carboxamida (composto No. 159)

Cloreto de 4-fluorobenzoila (240 µL, 0,5 M em DCM anidroso,  
25 0,11 mmol, 1,1 equiv.) foi adicionado a uma solução de 4-[(3-aminobenzil)amino]quinazolina-8-carboxamida (32 mg, 0,1 mmol, 1,0 equiv.) e trietilamina (40 µL, 0,3 mmol, 3,0 equiv.) em DCM anidroso (2 mL). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Éter (2 mL) foi adicionado. O precipitado foi filtrado, lavado com éter e DCM para produzir o composto do título em 77% de produção. Massa: M+H<sup>+</sup>: 416.

38. 4-{3-[(fenilsulfonil)amino]benzil}amino]quinazolina-8-carboxamida (composto No. 161)

Cloreto de benzenossulfonila (240 µL, 0,5 M em DCM anidroso, 0,11 mmol, 1,1 equiv.) foi adicionado a uma solução de 4-[(3-aminobenzil)amino]quinazolina-8-carboxamida (32 mg, 0,1 mmol, 1,0 equiv.) e trietilamina (40 µL, 0,3 mmol, 3,0 equiv.) em DCM anidroso (2 mL). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O composto do título foi obtido por HPLC preparativa em 36% de produção. Massa: M+H<sup>+</sup>: 434.

39. 4-{(4-[fenilsulfonil]amino)benzil}amino)quinazolina-8-carboxamida (composto No. 160)

10 Cloreto de benzenossulfonila (240 µL, 0,5 M em DCM anidroso, 0,11 mmol, 1,1 equiv.) foi adicionado a uma solução de 4-[(4-aminobenzil)amino]quinazolina-8-carboxamida (32 mg, 0,1 mmol, 1,0 equiv.) e trietilamina (40 µL, 0,3 mmol, 3,0 equiv.) em DCM anidroso (2 mL). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O composto do título foi obtido por HPLC preparativa em 34% de produção. Massa: M+H<sup>+</sup>: 434.

40. 4-{(4-[(anilinocarbonil)amino]benzil}amino)quinazolina-8-carboxamida (composto No. 163)

20 Isocianato de fenila (240 µL, 0,5 M em DCM anidroso, 0,11 mmol, 1,1 equiv.) foi adicionado a uma solução de 4-[(4-aminobenzil)amino]quinazolina-8-carboxamida (32 mg, 0,1 mmol, 1,0 equiv.) e trietilamina (40 µL, 0,3 mmol, 3,0 equiv.) em DCM anidroso (2 mL). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O composto do título foi obtido por HPLC preparativa em 27 % de produção. Massa: M+H<sup>+</sup>: 413.

41. 4-{(3-[(anilinocarbonil)amino]benzil}amino)quinazolina-8-carboxamida (composto No. 162)

30 Isocianato de fenila (240 µL, 0,5 M em DCM anidroso, 0,11 mmol, 1,1 equiv.) foi adicionado a uma solução de 4-[(3-aminobenzil)amino]quinazolina-8-carboxamida (32 mg, 0,1 mmol, 1,0 equiv.) e trietilamina (40 µL, 0,3 mmol, 3,0 equiv.) em DCM anidroso (2 mL). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O com-

posto do título foi obtido por HPLC preparativa em 34 % de produção. Massa: M+H<sup>+</sup>: 413.

42. 4-{[4-(aminocarbonil)benzil]amino}quinazolina-8-carboxamida (composto No. 167)

5 O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento de Exemplo 4 como um sólido esbranquiçado em 89% de produção. Massa: M+H<sup>+</sup>: 322.

43. 4-[{(1-benzofuran-5-ilmetil)amino}quinazolina-8-carboxamida (composto No. 169)

10 O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento de Exemplo 4 e purificado por HPLC preparativa como um sólido esbranquiçado em 54 % de produção. Massa: M+H<sup>+</sup>: 319.

44. 4-[{(2,3-di-hidro-1-benzofuran-5-ilmetil)amino}quinazolina-8-carboxamida (composto No. 168)

15 O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento de Exemplo 4 e purificado por HPLC preparativa como um sólido branco em 63% de produção. Massa: M+H<sup>+</sup>: 321.

45. 4-{[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetóxi)fenil]amino}quinazolina-8-carboxamida (composto No. 183)

20 O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento de Exemplo 4 em 79% de produção. Massa: M+H<sup>+</sup>: 406.

46. 4-{[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]quinazolina-8-carboxamida (composto No. 126)}

25 O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento de Exemplo 4 em 59% de produção. Massa: M+H<sup>+</sup>: 317.

47. 4-{[(3-bromofenil)amino]quinazolina-8-carboxamida (composto No. 16)}

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento de Exemplo 4 em 94 % de produção. Massa: M+H<sup>+</sup>: 344.

48. 4-{[(3-etinilfenil)amino]quinazolina-8-carboxamida (composto No. 124)}

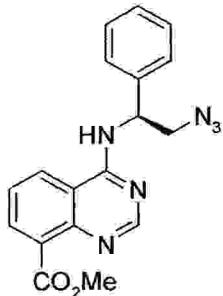
30 O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento de Exemplo 4 em 84 % de produção. Massa: M+H<sup>+</sup>: 289.

49. 4-{[4-(benzoilamino)fenil]amino}quinazolina-8-carboxamida (composto

No. 122)

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento de Exemplo 4 com purificação por HPLC preparativa em 44 % de produção. Massa: M+H<sup>+</sup>: 384.

- 5 50. metil éster de ácido 4-((S)-2-azido-1-fenil-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico



8-Metilcarboxilato de 4-cloroquinazolina (0,58 g, 2,60 mmols) e (S)-2-azido-1-fenil-etylamina (0,57 g, 2,86 mmols) foram combinados em THF seco (15 mL) sob N<sub>2</sub>. Di-isopropiletilamina (1,01 g, 1,4 mL, 7,80 mmols) foi adicionada e a solução agitada a 50 °C durante 3 horas. A reação foi resfriada, diluída com água e extraída três vezes com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados com salmoura saturada, secados sobre MgSO<sub>4</sub> e o solvente removido sob pressão reduzida. Purificado por cromatografia sobre sílica (0-5% de metanol em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para fornecer o produto como um sólido espumoso (0,77 g, 85%). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,74 (dd, J = 12,57, 4,91 Hz, 1 H) 3,86 (s, 3 H) 3,87 - 3,91 (m, 1 H) 5,70 - 5,82 (m, 1 H) 7,29 (d, J = 7,37 Hz, 1 H) 7,31 - 7,40 (m, 3 H) 7,52 (d, J = 7,22 Hz, 2 H) 7,64 (dd, J = 8,18, 7,39 Hz, 1 H) 7,97 (dd, J = 7,22, 1,22 Hz, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 8,60 (dd, J = 8,40, 1,17 Hz, 1 H) 8,82 (d, J = 8,30 Hz, 1 H).

- 10  
15  
20  
25
51. Amida de ácido 4-((S)-2-azido-1-fenil-etylamino)-quinazolina-8-carboxílico (composto No. 59)

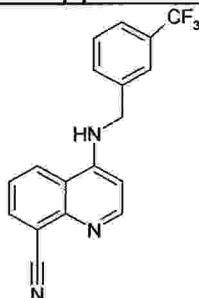
A uma solução de metil éster de ácido 4-((S)-2-azido-1-fenil-etylamino)-quinazolina-8-carboxílico (0,5 g, 1,48 mmol) em isopropanol (0,5 mL) e THF (0,5 mL) foi adicionado hidróxido de amônio (28-30% de solução, 7,5 mL). A reação foi agitada durante 24 horas em seguida diluída com água. O sólido formado coletado por filtração e secado sob vácuo (0,28 g,

57%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3,72 - 3,81 (m, 1 H) 3,91 (dd,  $J$  = 12,57, 9,98 Hz, 1 H) 5,73 - 5,85 (m, 1 H) 7,25 - 7,32 (m, 1 H) 7,36 (t,  $J$  = 7,47 Hz, 2 H) 7,52 (d,  $J$  = 7,27 Hz, 2 H) 7,71 (t,  $J$  = 7,86 Hz, 1 H) 7,77 - 7,88 (m, 1 H) 8,60 (dd,  $J$  = 7,47, 1,32 Hz, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,66 (dd,  $J$  = 8,32, 5 Hz, 1 H) 8,95 (d,  $J$  = 8,30 Hz, 1 H) 10,26 (br. s., 1 H).

**52. Amida de ácido 4-((S)-2-amino-1-fenil-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico (composto No. 65)**

Amida de ácido 4-((S)-2-azido-1-fenil-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico ((0,28 g, 0,84 mmol) e paládio sobre carbono (5%, tipo úmido, 56 mg) foram combinados em etanol (5 mL) e clorofórmio (1 mL) e agitados sob uma atmosfera de hidrogênio durante 48 horas. A solução foi filtrada, enxaguada com metanol e o solvente removido sob pressão reduzida. A amostra foi novamente dissolvida em THF/metanol e cloreto de hidrogênio (solução a 4 M em dioxano, 1 mL) foi adicionado. O sólido formado foi coletado por filtração e purificado por recristalização de metanol/acetato de etila (131 mg, 51%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3,27 - 3,40 (m, 1 H) 3,84 - 3,98 (m, 1 H) 5,99 (br. s., 1 H) 7,29 - 7,36 (m, 1 H) 7,39 (t,  $J$  = 7,39 Hz, 2 H) 7,60 (d,  $J$  = 7,32 Hz, 2 H) 7,88 (s, 1 H) 8,16 (br. s., 1 H) 8,43 (br. s., 3 H) 8,59 (d,  $J$  = 0,83 Hz, 1 H) 8,80 (s, 1 H) 9,29 (br. s., 1 H).

**20 53. 4-[3-(trifluorometil)benzil]aminoquinolina-8-carbonitrila**



A uma suspensão de 4-bromoquinolina-8-carbonitrila (100 mg, 0,43 mmol) em 4 mL de iso-propanol, 3-(trifluorometil)benzilamina (150 mg, 0,85 mmol, 2,0 equiv.) e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (119 mg, 0,85 mmol, 2,0 equiv.) foram adicionados. A mistura resultante foi agitada a 110 °C durante 2 dias. Após preparação, o cru foi purificado por HPLC preparativa para produzir o composto do título como sal de TFA em 20% de produção.  $^1\text{H}$  RMN (em MeOD): 4,96 (s, 2H), 6,96 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 1H), 7,58-7,71 (m, 3H), 7,76 (s, 1H), 7,86 (dd,  $J$  =

7,7 e 8,8 Hz, 1H), 8,39 (d,  $J$  = 7,3Hz, 1H), 8,44 (dd,  $J$  = 1,1 e 7,3 Hz, 1H), 8,75 (dd,  $J$  = 1,1 e 8,8 Hz, 1H). Massa:  $M+H^+$ : 328.

54. 4-[3-(trifluorometil)benzil]amino}quinolina-8-carboxamida (composto No. 170)

5 A uma solução de 4-[3-(trifluorometil)benzil]amino}quinolina-8-carbonitrila (20 mg, 0,05 mmol) em 2 mL de dioxano, solução de LiOH a 2 N (250  $\mu$ L, 0,5 mmol, 10 equiv.) foi adicionada. A mistura resultante foi aquecida a 90 °C por micro-ondas durante 20 minutos. Após preparação, o cru foi purificado por HPLC preparativa para produzir o composto do título como um sólido branco em 34 % de produção.  $^1$ HRMN (em DMSO): 4,92 (d,  $J$  = 5,8 Hz, 2H), 6,93 (d,  $J$  = 7,4 Hz, 1H), 7,62 (t,  $J$  = 7,7 Hz, 1H), 7,69 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H), 7,74 (d,  $J$  = 7,3 Hz, 1H), 7,85 9s, 1H), 7,87(d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,48-8,54 (m, 2H), 8,75 (s, 1H), 8,80 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 10,06 (s, 1H). Massa:  $M+H^+$ : 346.

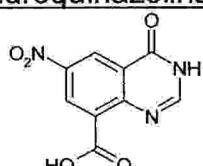
15 55. 4-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)amino]quinolina-8-carboxamida (composto No. 158)

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento de Exemplo 54 como um sólido branco em 57% de produção.  $^1$ HRMN (em DMSO): 4,50 (d,  $J$  = 5,8 Hz, 2H), 5,97 (s, 2H), 6,50 (d,  $J$  = 5,5 Hz, 1H), 6,84-6,89 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,57 (t,  $J$  = 7,9 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,41 (d,  $J$  = 5,5 Hz, 1H), 8,50 (d,  $J$  = 7,7 Hz, 2H). Massa:  $M+H^+$ : 322.

56. 4-[(3-fluorobenzil)amino]quinolina-8-carboxamida

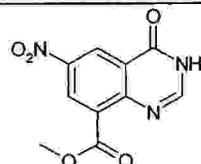
O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento de Exemplo 54 como um sólido branco em 29% de produção.  $^1$ HRMN (em MeOD): 4,84 (s, 2H), 6,85 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 1H), 7,05 (dt,  $J$  = 2,1 e 8,4 Hz, 1H), 7,15-7,19 (m, 1H), 7,24 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (dt,  $J$  = 5,9 e 8,1 Hz, 1H), 7,82 (dd,  $J$  = 7,7 e 8,4 Hz, 1H), 8,41 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 1H), 8,47 (dd,  $J$  = 1,1 e 7,7Hz, 1H), 8,64 (dd,  $J$  = 1,1 e 8,4Hz, 1H). Massa:  $M+H^+$ : 296.

57. ácido 6-nitro-4-oxo-3,4-di-hidroquinazolina-8-carboxílico



A uma suspensão de ácido 4-oxo-3,4-di-hidroquinazolina-8-carboxílico (500 mg, 2,63 mmols) em 3 mL de ácido sulfúrico a 0°C, ácido nítrico fumegante foi adicionado porção a porção. A mistura resultante foi em seguida agitada a 60 °C durante a noite. Após resfriar para temperatura ambiente, a mistura reacional foi vertida em água gelada lentamente. O precipitado amarelo foi coletado por filtração, e lavagem com água como o produto desejado em 84 % de produção.  $^1\text{HRMN}$  (em DMSO): 8,60 (s, 1H), 8,89 (d,  $J$  = 2,6 Hz, 1H), 8,91 (d,  $J$  = 2,6 Hz, 1H).. Massa:  $M+\text{H}^+$ : 236.

58. 6-Nitro-4-oxo-3,4-di-hidroquinazolina-8-carboxilato de metila

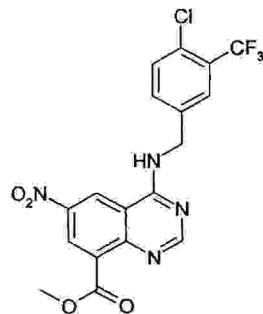


10

Ácido 6-nitro-4-oxo-3,4-di-hidroquinazolina-8-carboxílico (500 mg, 2,13 mmols) foi tratado com uma solução de ácido sulfúrico (1,2 equiv.) em MeOH anidroso (10 mL) sob refluxo durante a noite. Após resfriar para temperatura ambiente, solução de NaOH a 2 N foi adicionada à mistura reacional para ajustar pH~8. Após remoção de MeOH, metil éster foi coletado por filtração, e lavagem com água e como sólido amarelo em 84 % de produção.  $^1\text{HRMN}$  (em DMSO): 3,91 (s, 3H), 8,38 (s, 1H), 8,74 (d,  $J$  = 2,6 Hz, 1H), 8,88 (d,  $J$  = 2,6 Hz, 1H). Massa:  $M+\text{H}^+$ : 250.

59. 4-[{[4-Cloro-3-(trifluorometil)benzil]amino}-6-nitroquinazolina-8-carboxilato

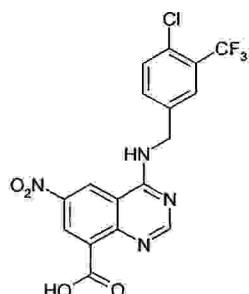
20 de metila



A uma solução de 6-nitro-4-oxo-3,4-di-hidroquinazolina-8-carboxilato de metila (250 mg, 1,0 mmol) em 5 mL de DCE anidroso,  $\text{POCl}_3$  (110  $\mu\text{L}$ , 1,2 mmol, 1,2 equiv.) foi adicionado seguido por DIPEA (870  $\mu\text{L}$ , 5,0 mmol, 5,0 equiv.). A mistura resultante foi agitada a 90 °C durante 1 hora.

Após resfriar para temperatura ambiente, 4-cloro-3-(trifluorometil)benzilamina (230 mg, 1,1 mmol, 1,1 equiv.) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada a 80 °C durante 3 horas. Após preparação, o cru foi purificado por cromatografia rápida para produzir o composto do título 5 em 46% de produção.  $^1\text{HRMN}$  (em DMSO): 3,91 (s, 3H), 4,88 (d,  $J$  = 5,9 Hz, 2H), 7,65-7,71 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 8,64 (s 1H), 8,68 (d,  $J$  = 2,2 Hz, 1H), 9,49 (d,  $J$  = 2,4 Hz, 1H), 9,70 (t,  $J$  = 5,7 Hz, 1H). Massa:  $M+\text{H}^+$ : 441.

60. Ácido 4-{{[4-cloro-3-(trifluorometil)benzil]amino}-6-nitroquinazolina-8-carboxílico



10

4-{{[4-Cloro-3-(trifluorometil)benzil]amino}-6-nitroquinazolina-8-carboxilato de metila (190 mg, 0,43 mmol) foi tratado com uma mistura de 650  $\mu\text{L}$  de THF e 650  $\mu\text{L}$  de LiOH a 2 N (1,3 mmol, 3 equiv.) em temperatura ambiente durante 2 horas. Água foi adicionada e o pH foi ajustado para ~4 15 com HCl a 2 N. O precipitado foi coletado como o ácido desejado por filtração, e lavagem com água em 97% de produção.  $^1\text{HRMN}$  (em DMSO): 4,95 (s, 2H), 7,69-7,74 (m, 2H), 7,94 (d,  $J$  = 1,4 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 9,02 (d,  $J$  = 2,2 Hz, 1H), 9,62 (d,  $J$  = 2,5 Hz, 1H). Massa:  $M+\text{H}^+$ : 427.

61. 4-{{[4-cloro-3-(trifluorometil)benzil]amino}-6-nitroquinazolina-8-carboxamida (composto No. 166)

A uma solução de ácido 4-{{[4-cloro-3-(trifluorometil)benzil]amino}-6-nitroquinazolina-8-carboxílico (40 mg, 0,09 mmol) em 1 mL de DMSO anidroso, CDI (22 mg, 0,14 mmol, 1,5 equiv.) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada a 50 °C durante 3 horas. Após 25 resfriar para a temperatura ambiente, NH<sub>4</sub>Cl (11 mg, 0,14 mmol, 1,5 equiv.) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi vertida em água. O precipitado amarelo

foi coletado como o produto desejado por filtração, seguido por lavagem com água em 96% de produção.  $^1\text{HRMN}$  (em DMSO): 4,90 (d,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 7,66-7,72 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,19 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 9,17 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 9,53 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 9,87 (t,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 10,22 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H). Massa:  $\text{M}+\text{H}^+$ : 426.

5      62. 6-amino-4-[4-cloro-3-(trifluorometil)benzil]amino}quinazolina-8-carboxamida (composto No. 172)

Pó de zinco (115 mg, 1,76 mmol, 5,0 equiv.) foi adicionado a uma suspensão de 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)benzil]amino}-6-nitroquinazolina-8-carboxamida (150 mg, 0,35 mmol, 1,0 equiv.) em ácido acético (12 mL). A mistura resultante foi agitada a 80°C durante 10 minutos. A mistura reacional foi filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado por HPLC preparativa para produzir o composto do título como sólido amarelo em 68% de produção. Massa:  $\text{M}+\text{H}^+$ : 396.

10     15. 6-(acetilamino)-4-[4-cloro-3-(trifluorometil)benzil]amino}quinazolina-8-carboxamida (composto No. 173)

O composto do título foi isolado como subproduto da reação de acordo com o exemplo 59 como sólido branco em 4 % de produção. Massa:  $\text{M}+\text{H}^+$ : 438.

20     20. 6-nitro-4-[3-(trifluorometil)benzil]amino}quinazolina-8-carboxamida (composto No. 164)

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento de exemplo 61 e purificado por HPLC preparativa como sal de TFA em 61% de produção. Massa:  $\text{M}+\text{H}^+$ : 392.

25     25. 6-amino-4-[3-(trifluorometil)benzil]amino}quinazolina-8-carboxamida (composto No. 165)

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento de exemplo 62 e purificado por HPLC preparativa como sal de TFA em 53% de produção. Massa:  $\text{M}+\text{H}^+$ : 362.

30     30. 6-(benzoilamino)-4-[4-cloro-3-(trifluorometil)benzil]amino}quinazolina-8-carboxamida

Cloreto de benzoila (66  $\mu\text{L}$ , 0,5 M em DCM anidroso, 0,03 mmol,

1,1 equiv.) foi adicionado a uma solução de sal de TFA de 6-amino-4-{[4-cloro-3-(trifluorometil)benzil]amino}quinazolina-8-carboxamida (15 mg, 0,03 mmol, 1,0 equiv.) e trietilamina (16 µL, 0,09 mmol, 3,0 equiv.) em DCM anidroso (1 mL). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. Purificação por HPLC preparativa forneceu o composto do título em 83% de produção. Massa: M+H<sup>+</sup>: 500.

5       67. 4-<{[4-cloro-3-(trifluorometil)benzil]amino}-6-[(3-fenilpropanoil)amino]-quinazolina-8-carboxamida (composto No. 177)

O composto do título foi sintetizado de acordo com o método de exemplo 66 em 74 % de produção. Massa: M+H<sup>+</sup>: 528.

10      68. 4-<{[4-cloro-3-(trifluorometil)benzil]amino}-6-[(isonicotinoilamino)-quinazolina-8-carboxamida (composto No. 176)

O composto do título foi sintetizado de acordo com o método de exemplo 66 em 77% de produção. Massa: M+H<sup>+</sup>: 501.

15      69. 4-<{[4-cloro-3-(trifluorometil)benzil]amino}-6-[(isoxazol-5-ilcarbonil)amino]-quinazolina-8-carboxamida (composto No. 179)

O composto do título foi sintetizado de acordo com o método de exemplo 67 em 84 % de produção. Massa: M+H<sup>+</sup>: 491.

20      70. 4-<{[4-cloro-3-(trifluorometil)benzil]amino}-6-[(quinoxalin-2-ilcarbonil)amino]-quinazolina-8-carboxamida (composto No. 181)

O composto do título foi sintetizado de acordo com o método de exemplo 66 em 57% de produção. Massa: M+H<sup>+</sup>: 552.

25      71. Fluoreto de 4-<{[(8-(aminocarbonil)-4-{[4-cloro-3-(trifluorometil) benzil]amino}quinazolin-6-il)amino]carbonil}benzenossulfonila (composto No. 180)

O composto do título foi sintetizado de acordo com o método de exemplo 66 em 77% de produção. Massa: M+H<sup>+</sup>: 582.

30      72. 4-<{[4-cloro-3-(trifluorometil)benzil]amino}-6-[(2-tienilacetil)amino] quinazolina-8-carboxamida (composto No. 182)

O composto do título foi sintetizado de acordo com o método de exemplo 66 em 60% de produção. Massa: M+H<sup>+</sup>: 520.

35      73. 4-<{[4-cloro-3-(trifluorometil)benzil]amino}-6-[(fenilsulfonil)amino]-

quinazolina-8-carboxamida (composto No. 174)

Cloreto de benzenossulfonila (70 µL, 0,5 M em DCM anidroso, 0,03 mmol, 1,1 equiv.) foi adicionado a uma solução de sal de TFA de 6-amino-4-{[4-cloro-3-(trifluorometil)benzil]amino}quinazolina-8-carboxamida

5 (16 mg, 0,03 mmol, 1,0 equiv.) e trietilamina (16 µL, 0,09 mmol, 3,0 equiv.) em DCM anidroso (1 mL). A mistura resultante foi agitada a 40°C durante a noite. O composto do título foi obtido por HPLC preparativa em 28% de produção. Massa: M+H<sup>+</sup>: 536.

74. 6-[(anilinocarbonil)amino]-4-{[4-cloro-3-(trifluorometil)benzil]amino}-10 quinazolina-8-carboxamida (composto No. 175)

Isocianato de fenila (70 µL, 0,5 M em DCM anidroso, 0,03 mmol, 1,1 equiv.) foi adicionado a uma solução de sal de TFA de 6-amino-4-{[4-cloro-3-(trifluorometil)benzil]amino}quinazolina-8-carboxamida (16 mg, 0,03 mmol, 1,0 equiv.) e trietilamina (16 µL, 0,09 mmol, 3,0 equiv.) em DCM anidroso (1 mL). A mistura resultante foi agitada a 40°C durante 3 horas. O composto do título foi obtido por HPLC preparativa em 79% de produção. Massa: M+H<sup>+</sup>: 515.

75. 6-(benzilamino)-4-{[4-cloro-3-(trifluorometil)benzil]amino}quinazolina-8-carboxamida (composto No. 178)

20 Benzilbrometo (140 µL, 0,5 M em DCM anidroso, 0,07 mmol, 1,1 equiv.) foi adicionado a uma solução de 6-amino-4-{[4-cloro-3-(trifluorometil)benzil]amino}quinazolina-8-carboxamida (25 mg, 0,06 mmol, 1,0 equiv.) e carbonato de césio (62 mg, 0,19 mmol, 3,0 equiv.) em DCM anidroso (2 mL). A mistura resultante foi agitada a 50°C durante a noite. O composto do título foi obtido por HPLC preparativa em 17% de produção. Massa: M+H<sup>+</sup>: 486.

76. Amida de ácido 4-benzilamino-quinazolina-8-carboxílico (composto No.123)

Além do método descrito no Exemplo 5 acima, composto No.

30 123 foi também preparado de acordo com o seguinte procedimento:

Etapa 1. Um frasco de base redonda de 1 L foi carregado com ácido 2-aminoisoflálico (25,0 g, 138,1 mmols) e formaldeído (125 mL) e a-

quecido para 130 °C durante 4 horas. A mistura crua foi resfriada para temperatura ambiente, vertida em água gelada e o filtrado coletado, enxaguado com água e heptanos e secado (A). A solução aquosa foi em seguida concentrada e vertida em acetona e mais precipitado foi coletado, lavado com acetona e heptanos e secado (B). Ambos os isômeros foram levados de um modo similar através da etapa de metilação.

Etapa 2. Um frasco de base redonda de 1 L foi carregado com ácido 4-hidroxiquinazolina-8-carboxílico (A), MeOH (300 mL), e H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (10 mL). A reação foi aquecida para 50 °C durante 2 dias. Em resfriamento para temperatura ambiente, a mistura reacional foi neutralizada com NaHCO<sub>3</sub> e diluída com água. O metanol foi removido em vácuo, e o precipitado foi coletado, lavado com água e heptanos, em seguida secado para fornecer 4-hidroxiquinazolina-8-carboxilato de metila (18,3 g, 65%, durante 2 etapas combinando ambos os isômeros de A e B).

Etapa 3. Um frasco de base redonda de 500 mL equipado com uma barra agitadora, coluna Virgreux e entrada de nitrogênio foi carregado com metil éster de ácido 4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolina-8-carboxílico (4,1 g, 20 mmol), cloreto de benziltriethylâmônio (9,1 g, 40 mmols) e N,N-dimetilanilina, (2,8 mL, 22 mmol) e acetonitrila, (80 mL). O frasco foi colocado sob nitrogênio e oxicloreto de fósforo foi adicionado gota a gota. A reação foi aquecida a 50 °C durante 2 horas. A reação foi resfriada e solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi novamente dissolvido em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e esta solução foi lentamente adicionada a um frasco bem agitado de água em temperatura ambiente. A adição foi controlada tal que a temperatura na solução não excedeu 30 °C. Na conclusão da adição, a solução foi agitada vigorosamente durante 10 minutos e as camadas separadas. A camada aquosa foi extraída duas vezes com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e as frações orgânicas combinadas foram lavadas com solução de bicarbonato de sódio saturada, secadas sobre MgSO<sub>4</sub> e o solvente removido sob pressão reduzida para fornecer o produto desejado. Quantidade obtida: 4,0 g, 18 mmols, 90% de produção. LCMS (ESI) 223 (M+H).

Etapa 4. A uma solução do cloroéster acima em THF foi adicionado

nada di-isopropiletilamina a 25 °C. Após 5 minutos a amina desejada foi adicionada e aquecida para 50 °C. Após a reação ser concluída a reação foi concentrada em vácuo até a secura. O resíduo foi novamente dissolvido em cloreto de metileno e lavado com solução de salmoura aquosa. A camada orgânica foi separada e secada com sulfato de sódio, concentrada e purificada por ISCO Companion System.

5                   Etapa 5. Formação da carboxamida foi realizada por um dos seguintes métodos:

- 10                 A. NaOMe, DMF, Formamida
- B. a. LiOH, THF, MeOH, H<sub>2</sub>O b. HATU, NH<sub>3</sub>
- C. a. LiOH, THF, MeOH, H<sub>2</sub>O b. CDI, NH<sub>4</sub>OAc
- D. IPA, NH<sub>4</sub>OH

15                 A. Um frasco foi carregado com o éster, formamida, e DMF acima. A solução foi aquecida para 50 °C e solução de metóxido de sódio foi adicionada e agitada durante a noite. A reação foi resfriada para temperatura ambiente e água foi adicionada resultando em uma precipitação. O precipitado foi coletado por filtração. Se necessário o material é também purificado por ISCO companion ou HPLC preparativa.

20                 B. (a) A uma solução de éster acima em THF:MeOH foi adicionada uma solução de LiOH em água. Na conclusão a solução foi ajustada para um pH de 3-5 com HCl a 1N. O precipitado foi coletado e levado sem outra purificação, se no precipitado, a solução foi concentrada em vácuo até a secura e levada crua. (b) O material bruto anterior foi dissolvido em DMF e di-isopropiletilamina. HATU foi adicionado à solução em seguida gás de amônia foi borbulhado através da solução. Na conclusão, o material foi purificado por HPLC preparativa ou ISCO companion.

25                 C. (a) A uma solução de éster acima em THF:MeOH foi adicionada uma solução de LiOH em água. Na conclusão, a solução foi ajustada para um pH de 3-5 com HCl a 1N. O precipitado foi coletado e levado sem outra purificação, se no precipitado, a solução foi concentrada em vácuo até a secura e levada crua. (b) O material bruto anterior foi dissolvido em DMSO e carbonildiimidazol (CDI) foi adicionado e agitado a 25 °C durante a noite.

Acetato de amônio sólido foi adicionado e a solução foi aquecida para 50 °C. Na conclusão, o material foi purificado por HPLC preparativa ou ISCO companion.

- D. Uma solução do éster acima em IPA e NH<sub>4</sub>OH foi agitada a 5 25 °C durante a noite. A solução foi concentrada em vácuo até a secura e purificada por HPLC preparativa ou ISCO Companion.

LCMS (ESI) 279

Exemplo A:

Metil éster de ácido 4-cloro-6-metóxi-quinazolina-8-carboxílico

- 10           Etapa 1. Um frasco de base redonda de 1000 mL equipado com uma barra agitadora e entrada de nitrogênio foi carregado com anisidina, (25 g, 200 mmols) e THF, (400 mL). A esta solução em temperatura ambiente foi adicionado HCl a 4,0 M em dioxano, (100 mL, 400 mmols). Um ppt formado quase imediatamente. A suspensão foi deixada 30 minutos e em seguida foi 15 filtrada. O ppt foi lavado com Et<sub>2</sub>O e secado sob vácuo. Um frasco de base redonda de 1000 mL equipado com uma barra agitadora e entrada de nitrogênio foi carregado com cloridrato de anisidina, (32 g, 200 mmols) e AcOH, (400 mL). Em seguida bromo, (21 mL, 400 mmols) foi adicionado gota a gota em temperatura ambiente e a mistura foi agitada durante a noite. Após 18 20 horas o solvente foi parcialmente evaporado sob pressão reduzida, o precipitado foi filtrado e lavado com EtOAc, (1000 mL). A base livre foi obtida suspendendo o sal de HCl em THF (500 mL) e NaHCO<sub>3</sub> sat. aquoso, (250 mL) foi adicionado e Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido / água foi adicionado até o borbulhamento cessar. As fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com EtOAc, 25 (500 mL) ( $\times 2$ ), secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Quantidade obtida: 42 g, 150 mmols, 75% de produção.

- Etapa 2. Um frasco de base redonda de 250 mL equipado com uma barra agitadora, coluna Vigreux e entrada de nitrogênio foi carregado com 2,6-dibromo-4-metóxi-fenilamina, (14 g, 50 mmols) e NMP, (80 mL). 30 Cianeto de cobre (18 g, 200 mmols) foi em seguida adicionado em temperatura ambiente e a reação foi aquecida a 140 °C de temperatura em banho de óleo. A reação foi deixada agitar durante 24 horas. A reação foi resfriada,

diluída com EtOAc, (1000 mL) e vertida em 1000 mL de solução de etileno diamina a 10%. A mistura foi agitada vigorosamente durante 2 horas. A mistura foi filtrada através de uma almofada de celite e lavada com EtOAc copioso (solubilidade pobre) e as fases foram divididas. A fase aquosa foi extraída com EtOAc, (500 mL) (x3), os extratos de EtOAc combinados foram lavados com água (500 mL), secados ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O material foi passado através de uma almofada de sílica-gel eluindo com DCM-EtOAc (10% de EtOAc). Quantidade obtida: 5,0 g, 29 mmols, 58% de produção.

10           Etapa 3. Um frasco de base redonda de 100 mL equipado com barra agitadora, coluna Vigreux e entrada de nitrogênio foi carregado com 2-amino-5-metóxi-isoftalonitrila, (3,5 g, 20 mmols) e celosolve, (4 mL). A esta mistura agitada foi adicionado KOH (6,7 g, 120 mmols) e água, (40 mL) e a mistura reacional foi aquecida a 110 °C de temperatura em banho de óleo e deixada durante a noite. O material, porém não entrou totalmente na solução após 18 horas. O material insolúvel foi filtrado através de um papel filtrante. O filtrado foi diluído com água (50 mL) e foi lavado com EtOAc (50 mL) ×2. As lavagens de EtOAc foram descartadas. O pH da fase aquosa foi cuidadosamente reduzido para ~pH 5 com HCl a 6 M. Um precipitado amarelo formado. Isto foi filtrado e lavado com  $\text{Et}_2\text{O}$ . Quantidade obtida: 3,8 g, 18 mmols, 90% de produção. O material foi usado sem outra purificação.

15           Etapa 4. Um frasco de base redonda de 100 mL equipado com uma barra agitadora, coluna Vigreux e entrada de nitrogênio foi carregado com ácido 2-amino-5-metóxi-isoftálico, (3,8 g, 18 mmols) e formamida, (36 mL). A mistura foi agitada e aquecida a 140 °C durante a noite. A reação foi vertida em água gelada rapidamente agitada (100 mL) causando um precipitado formar-se e o pH foi ajustado para aproximadamente pH 4 usando HCl a 1 M. O material foi coletado por filtração por sucção e foi lavado com  $\text{Et}_2\text{O}$ . Quantidade obtida: 2,2 g, 10 mmols, 56% de produção. O material foi usado 20 no estado em que se encontra na próxima etapa.

25           Etapa 5. Um frasco de base redonda de 250 mL equipado com uma coluna Vigreux , entrada de nitrogênio e barra agitadora foi carregado

com ácido 6-metóxi-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolina-8-carboxílico, (1,1 g, 5,0 mmols) e MeOH (75 mL). A esta solução agitada em TA, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (7,5 mL) em MeOH (15 mL) foi adicionado gota a gota. A reação foi aquecida a 70 °C de temperatura de banho e deixada durante a noite. A reação foi 5 parcialmente concentrada sob pressão reduzida e EtOAc, (250 mL) foi adicionado. Água (100 mL) e NaOH a 2 M foram adicionados até pH ~4, e em seguida basificados com NaHCO<sub>3</sub> saturado e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com EtOAc (250 mL) (x3), as fases de EtOAc combinadas foram lavadas com salmoura, secadas, (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e o solvente foi 10 evaporado sob pressão reduzida. Quantidade obtida: 1,0 g, 4,3 mmols, 85% de produção. O material foi usado no estado em que se encontra na próxima etapa.

Etapa 6. O composto do título foi sintetizado de acordo com Etapa C no procedimento de Exemplo 76.

15 Exemplo B

Metil éster de ácido 6-benzilóxi-4-cloro-quinazolina-8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento de Exemplo A.

Exemplo C

20 terc-Butil éster de ácido (S)-2,2-dioxo-4-fenil-2λ<sup>6</sup>-[1,2,3]oxatiazolidina-3-carboxílico

A uma solução de cloreto de tionila (3,70 mL, 50,8 mmols) em acetonitrila (50 mL) a -40 °C foi adicionada gota a gota uma solução de (1S)-2-hidróxi-1-fenetilcarbamato (ref. Org. Syn. 2008, 85, 219) (4,79 g, 20,2 mmols) em acetonitrila (120 mL) por meio de funil de adição. Piridina (8,20 mL, 101,4 mmols) foi em seguida adicionada gota a gota e a reação foi aquecida para temperatura ambiente durante 2 horas. A reação foi em seguida concentrada para ¼ de volume em vácuo e 350-400 mL de acetato de etila foram adicionados. A suspensão resultante foi em seguida filtrada através de celite e os sólidos foram lavados com mais acetato de etila. O filtrado foi em seguida concentrado para um sólido pegajoso e secado sob vácuo elevado brevemente. O resíduo resultante foi dissolvido em acetonitrila (25

mL) e RuCl<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O (420 mg, 1,7 mmol) foi adicionado seguido por periodato de sódio (5,18 g, 24,2 mmols) e água (25 mL). A solução escura foi agitada durante 4 horas tempo no qual ela foi diluída com acetato de etila (200 mL) e água (200 mL) e a mistura foi extraída com acetato de etila três vezes. Os 5 orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de sódio e concentrados para um resíduo que foi purificado por cromatografia de coluna (5% de acetato de etila/heptano a 75% de acetato de etila/heptano) para fornecer o produto como um sólido branco (4,13 g, 68%).

Exemplo D

10 (S)-2-azido-1-fenil-etilamina

A uma solução de metanossulfonato de (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-feniletila (ref. Org. Syn. 2008, 85, 219) (5,0 g, 15,9 mmols) em DMF (40 mL) foi adicionada azida de sódio sólida (2,2 g, 33 mmols). A reação foi aquecida para 65 °C durante 48 horas. A reação foi 15 resfriada para temperatura ambiente e água foi adicionada para fornecer um precipitado branco. O precipitado foi filtrado e secado sob vácuo para fornecer o composto desejado (3,5 g, 85%). A uma solução de azida (0,75 g, 2,86 mmols) em THF (14 mL) foi adicionado HCl (como uma solução a 4 M em dioxano, 7 mL, 28 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente 20 durante 16 horas, em seguida solventes foram removidos sob pressão reduzida para fornecer o cloridrato de amina, que foi usado na próxima etapa sem outra purificação.

Exemplo E

terc-Butil éster de ácido (S)-4-(3-fluoro-fenil)-2,2-dioxo-2λ<sup>6</sup>-  
25 [1,2,3]oxatiazolidina-3-carboxílico

Etapa 1. A uma solução de ácido 3-fluoromandélico (4,0 g, 23,5 mmols) em 30,0 mL de N,N-dimetilformamida (DMF) foi adicionado Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11,49 g, 35,3 mmols) e a suspensão foi agitada em temperatura ambiente até a evolução de gás cessar. À suspensão em agitação foi adicionado em 30 temperatura ambiente iodeto de etila (2,28 mL, 28,2 mmols) gota a gota. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas e em seguida cloreto de sódio aquoso saturado (~50 mL), água (~50 mL) e acetato de etila

(~50 mL) foram adicionados. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída mais duas vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram em seguida lavadas com água e secadas sobre sulfato de sódio. Concentração em vácuo forneceu um óleo amarelo pálido que foi secado sob um vácuo reduzido durante 2 horas e em seguida usado imediatamente na próxima etapa.

5           Etapa 2. Uma solução a 2 M de cloreto de oxalila em diclorometano (17,63 mL, 35,2 mmols) foi diluída também com 20 mL de mais diclorometano e resfriada para -78 °C. DMSO (5,0 mL, 70,5 mmols) foi em seguida adicionado e a mistura foi agitada durante 15 minutos a -78 °C tempo no qual uma solução do éster de Etapa 1 em 50 mL de diclorometano foi adicionada por meio de funil de adição. A reação foi mantida a -78 °C durante 1 hora tempo no qual N,N-di-isopropiletilamina (24,6 mL, 141 mmols) foi adicionada e o banho de gelo seco/acetona foi removido. A reação foi aquecida para temperatura ambiente durante 1 hora e em seguida diclorometano (100 mL) e água (100 mL) foram adicionados. A mistura foi extraída três vezes com diclorometano e os orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de sódio e concentrado para um resíduo que foi purificado por cromatografia de coluna (heptano a 30% de acetato de etila/heptano) para fornecer 4,6 g

10           15           20           de um óleo amarelo pálido.

Etapa 3. O glioxilato de Etapa 2 foi dissolvido em 75 mL de THF e (R)-2-metil-2-propanossulfinamida (3,09 g, 24,8 mmols) foi adicionado seguido por Ti(OEt)<sub>4</sub> (21,1 mL, 99,2 mmols). A reação foi aquecida para 75 °C durante 2 horas e em seguida a 65 °C durante 12 horas tempo no qual a reação foi resfriada e adicionada cuidadosamente a uma solução rapidamente agitada de cloreto de sódio aquoso saturado (100 mL). Acetato de etila (75 mL) foi adicionado e a suspensão foi agitada durante 10-15 minutos e em seguida filtrada através de uma almofada de celite. Os sólidos foram em seguida lavados com mais acetato de etila e o filtrado foi separado da fase. A fase aquosa foi extraída mais duas vezes com acetato de etila e os orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de sódio e concentrados para óleo amarelo que foi purificado por cromatografia de coluna (heptano a 50%

de acetato de etila/heptano). O produto de sulfinimina foi obtido como um óleo amarelo que foi contaminado com uma pequena quantidade (<10% por HPLC) de uma espécie que exibiu um íon molecular idêntico no LC/MS. O composto do título é um óleo amarelo espesso; 5,72 g, 81,3% (3 etapas);

5 LCMS (ESI) 300 (M+H).

Etapa 4. Um frasco de base redonda de 500 mL contendo uma solução da sulfinimina (5,72 g, 19,1 mmols) em tetra-hidrofuranô (80 mL) foi equipado com um funil de adição. O funil foi carregado com complexo de borano-tetra-hidrofuranô a 1 M em THF (76,4 mL, 76,4 mmols) por meio de 10 cânula e a solução foi adicionada à reação gota a gota a -20°C durante um período de 20-30 minutos. A reação foi agitada durante mais 15 minutos a -20 °C e em seguida o banho foi substituído com um banho de água/gelo úmido. O gelo foi deixado derreter durante um período de 16 horas tempo no qual a reação foi novamente resfriada para 0°C e saciada cuidadosamente 15 por uma adição lenta de cloreto de amônio aquoso saturado (10-15 mL). A reação foi em seguida diluída com água (100 mL) e acetato de etila (50 mL) e a mistura foi extraída com acetato de etila três vezes. Os orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de sódio e concentrados para um óleo espesso que foi purificado por cromatografia de coluna (5% de acetato de etila/heptano a acetato de etila) para fornecer um óleo espesso que lentamente solidificou-se para um sólido amorfo sob vácuo (3,62 g, 62,9%).

20 LCMS (ESI) 260 (M+H)

Etapa 5. A uma solução do reagente de sulfinamida (3,62 g, 12,0 mmol) em etanol (80 mL) foi adicionado em temperatura ambiente HCl a 4 N 25 em dioxano (15,0 mL, 60 mmols). A reação foi agitada durante 4 horas e em seguida concentrada em vácuo para um sólido esbranquiçado (2,3 g, 100%).  
LCMS (ESI) 156 (M+H)

Etapa 6. O sal de amina de HCl (2,3 g, 12,0 mmols) foi suspenso em dioxano (40 mL) e NaOH a 1 N (80 mL) foi adicionado em temperatura 30 ambiente. À solução amarela vigorosamente agitada foi em seguida adicionado dicarbonato de di-terc-butila (3,27 g, 15 mmols) e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. Neste momento, água (150 mL)

e acetato de etila (100 mL) foram adicionados e a mistura foi extraída com acetato de etila três vezes. Os orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de sódio e concentrados para um resíduo que foi purificado por cromatografia de coluna (5% de acetato de etila/heptano a 75% de acetato de etila/heptano) para fornecer o produto como um sólido branco (2,30 g, 75% durante 2 etapas). R<sub>f</sub> = 0,60, 50% de acetato de etila/heptano; LCMS (ESI) 256 (M+H)

Etapa 7. A uma solução de cloreto de tionila (1,64 mL, 22,5 mmols) em acetonitrila (40 mL) a -40 °C foi adicionada gota a gota uma solução do *terc*-butil éster de ácido [(S)-1-(3-fluoro-fenil)-2-hidróxi-etyl]-carbâmico (2,30 g, 9,0 mmols) em acetonitrila (100 mL) por meio de funil de adição. Piridina (3,64 mL, 45,0 mmols) foi em seguida adicionado gota a gota e a reação foi aquecida para temperatura ambiente durante 2 horas. A reação foi em seguida concentrada para ¼ de volume em vácuo e 350-400 mL de acetato de etila foram adicionados. A suspensão resultante foi em seguida filtrada através de celite e os sólidos foram lavados com mais acetato de etila. O filtrado foi em seguida concentrado para um sólido pegajoso e secado sob vácuo elevado brevemente. O resíduo resultante foi dissolvido em acetonitrila (25 mL) e RuCl<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O (219 mg, 0,9 mmol) foi adicionado seguindo por periodato de sódio (2,31 g, 10,8 mmols) e água (25 mL). A solução escura foi agitada durante 4 horas tempo no qual ela foi diluída com acetato de etila (100 mL) e água (100 mL) e a mistura foi extraída com acetato de etila três vezes. Os orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de sódio e concentrados para um resíduo que foi purificado por cromatografia de coluna (5% de acetato de etila/heptano a 75% de acetato de etila/heptano) para fornecer o produto como um sólido branco (2,47 g, 86,4 %).

#### Exemplo F

N-Etil-4-nitro-benzenossulfonamida (Ref.: Ragactives, S.L. Patente: EP1813618 (2007)).

A um frasco de 40 mL com barra de agitação magnética a 25 °C foram adicionados a solução de etilamina (0,91 g, 20 mmols, 1,3 mL, 70% de peso/volume em água, 4,5 eq.) e metanol (5 mL). O frasco reacional foi res-

friado para 0 °C. O cloreto de nosila (1,0 g, 4,5 mmols, 1 eq.) foi adicionado porção a porção mantendo a temperatura entre 0 - 5 °C e agitação continuada x 15 minutos. Após a adição ser concluída, água (10 mL) foi em seguida adicionada. Um precipitado começou a formar-se imediatamente. Agitação 5 foi continuada a 0 °C x 30 minutos. O material foi coletado por filtração, enxaguado com água, e secado completamente em vácuo para fornecer 827 mg (79% de produção). LCMS (ESI) 231 (M+H); 229 (M-H).

#### Exemplo G

##### N-(S)-2-Amino-2-fenil-etil)-N-etil-4-nitro-benzenossulfonamida

10           Etapa 1. A um frasco de base redonda de 100 mL com barra de agitação magnética a 25 °C foram adicionados o KOH em pó (0,37 g, 6,55 mmols, 2 eq.) e acetonitrila (10 mL). Exemplo F (0,83 g, 3,6 mmols, 1,1 eq.) foi em seguida adicionado e agitação continuada x 10 minutos. Exemplo C (0,98 g, 3,3 mmols, 1 eq.) foi dissolvido em acetonitrila (16 mL) e adicionado 15 ao frasco reacional. Agitação foi continuada x 4 horas a 25 °C. A reação foi saciada pela adição de um volume aproximadamente igual de solução de HCl aquosa a 0,5 N (~ 25 mL). A mistura resultante foi extraída com EtOAc (20 mL) x 3. Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura (20 mL), secados (por exemplo, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrados e concentrados. O resíduo 20 resultante foi purificado por cromatografia de coluna (ISCO CombiFlash) usando um gradiente a 0-30 % (EtOAc/Heptano) para fornecer 1,1 g (72% de produção). LCMS (ESI) 448,2 (M-H).

25           Etapa 2. A um frasco de base redonda de 100 mL com barra de agitação magnética a 25 °C foram adicionados *terc*-butil éster de ácido {[S]-2-etyl-(4-nitro-benzenossulfonil)-amino]-1-fenil-etil}-carbâmico (1,06 g, 2,4 mmols, 1 eq.) e THF (20 mL). O frasco reacional foi resfriado para 0 °C e o HCl em dioxano (30 mL, 4M, excesso) adicionado com agitação. A reação foi agitada vigorosamente x 16 horas (0 °C - 25 °C). O solvente foi em seguida evaporado em vácuo. O resíduo resultante foi novamente dissolvido em THF (30 mL) e solução de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> aq. (30 mL, 1M) foi adicionada. Agitação foi 30 continuada a 25 °C x 1 hora. A mistura foi em seguida diluída com água (50 mL) e extraída com EtOAc (30 mL) x 3. Os orgânicos combinados foram la-

vados com salmoura (20 mL), secados (por exemplo, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrados e concentrados para fornecer 1,05 g. Material foi levado para a próxima etapa sem outra purificação.

Exemplos A - G foram também usados para a síntese de outros  
5 andaimes e blocos de construção que foram comumente usados para os compostos de acordo com a fórmula (I).

Tabela 2

Intermediários de síntese usados em mais do que um dos seguintes Exemplos:

10 Intermediário amida de ácido 4-[2-metóxi-1-(3-aminofenil)-etilamina]-quinazolina-8-carboxílico foi usado para a preparação de exemplos 281, 333 e 712. Ele foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de 4-[1-(3-amino-fenil)-3-metóxi-propilamino]-quinazolina-8-carboxamida usando 4-cloroquinazolina-8-carboxilato de metila e 2-metóxi-1-(3-nitro-fenil)-etilamina, (Esquema 4) LCMS [338 (M+1)].

15 Intermediário Amida de ácido 4-[3-piperidin-1-il-3-aminofenil-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico foi usado para a preparação de exemplos 392, 399, 495, 500, 695, 703. Ele foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de amida de ácido 4-[1-(3-amino-fenil)-3-pirrolidin-1-il-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico (Esquema 5). LCMS [405 (M+1)].

20 Intermediário amida de ácido 4-[(3-dimetilamino-1-il-3-aminofenil-propilamino)-quinazolina-8-carboxílico foi usado para a preparação de exemplos 249, 254, 265, 313, 361, 363, 365, 391, 437, 450, 458 493, 25 664.

Ele foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de amida de ácido 4-[1-(3-amino-fenil)-3-pirrolidin-1-il-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico (Esquema 5). LCMS [365 (M+1)].

30 Intermediário amida de ácido 4-[(2-dimetilamino-1-il-(3-aminofenil)-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico foi usado para a preparação dos exemplos 219 e 233.

Ele foi sintetizado de acordo com os procedimentos descritos pa-

ra a preparação de amida de ácido 4-[1-(3-amino-fenil)-3-pirrolidin-1-il-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico (Esquema 5). LCMS [341 (M+1)].

5 Intermediário amida de ácido 4-[(R)-3-pirrolidin-1-il-3-aminofenil-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico foi usado para a preparação de exemplo 700.

Ele foi sintetizado de acordo com os procedimentos descritos para a preparação de amida de ácido 4-[1-(3-amino-fenil)-3-pirrolidin-1-il-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico (Esquema 5) . LCMS [365 (M+1)].

10 Intermediário amida de ácido 4-[(R)-3-piperidin-1-il-3-aminofenil-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico foi usado para a preparação de exemplo 704.

Ele foi sintetizado de acordo com os procedimentos descritos para a preparação de amida de ácido 4-[1-(3-amino-fenil)-3-pirrolidin-1-il-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico (Esquema 5) LCMS [405 (M+1)].

15 Intermediário terc-butil éster de ácido [2-(3-amino-fenil)-2-(8-carbamoil-quinazolin-4-ilamino)-etyl]-metil-carbâmico foi usado para a preparação de exemplos 527, 273, 335, 296, 490, 287, 252, 223 e 215.

20 Ele foi sintetizado como descrito no procedimento para a preparação de amida de ácido 4-[1-(3-amino-fenil)-3-pirrolidin-1-il-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico (Esquema 5) usando *terc*-butil éster de ácido [2-amino-2-(3-nitro-fenil)-etyl]-metil-carbâmico e 4-cloroquinazolina-8-carboxilato de metila.

25 Intermediário 4-[(1R)-1-(3-aminofenil)ethyl]amino}quinazolina-8-carboxamida foi usado para a preparação de exemplos 261, 266, 331, 440, 472, 498, 567, 606, e 693.

4-[(1R)-1-(3-nitrofenil)ethyl]amino}quinazolina-8-carboxilato de metila:

Uma suspensão de 4-cloroquinazolina-8-carboxilato de metila (7,18 g, 32,25 mmols) em acetonitrila (70 mL) foi tratada com N,N-diisopropiletilamina (21,69 g, 167,81 mmols, 5 eq), seguida por cloridrato de (1R)-1-(3-nitrofenil)etanamina (6,80 g, 33,56 mmols). A suspensão foi aquecida para 45 °C e agitada durante 4 horas. A mistura reacional foi lentamente

adicionada à água (1000 mL) para precipitar um sólido esbranquiçado. O sólido foi filtrado para obter 8,52 g (24,18 mmols, 75%). LCMS: (M+1) 353.

4-[(1R)-1-(3-nitrofenil)etil]amino}quinazolina-8-carboxamida

Uma suspensão de 4-[(1R)-1-(3-nitrofenil)etil]amino}quinazolina-  
5 8-carboxilato de metila (7,26 g, 20,60 mmols) em metanol/amônia a 7 N (100  
mL)

foi agitada a 60 °C durante 24 horas em um vaso de pressão se-  
lado. A solução amarelo-clara foi concentrada para efetuar precipitação de  
um sólido, que foi tratado com dietil éter (100 mL) para enriquecer a precipi-  
10 tação. O material foi armazenado a 3 °C durante 2 horas e filtrado para for-  
necer um sólido esbranquiçado. O sólido foi secado sob vácuo a 35 °C du-  
rante 4 horas para obter o composto do título (5,70 g, 82%).

4-[(1R)-1-(3-aminofenil)etil]amino}quinazolina-8-carboxamida:

Uma suspensão de 4-[(1R)-1-(3-nitrofenil)etil]amino}quinazolina-  
15 8-carboxamida (1,50 g, 4,45 mmols) em metanol (125 mL) foi agitada duran-  
te 3 horas em um vaso Parr sob 241,2 KPa (35psi) de pressão de hidrogênio  
na presença de 30 peso% de paládio sobre carbono (600 mg). O material foi  
filtrado através de celite, concentrado para obter o composto do título em  
93% de produção.

20 Intermediário amida de ácido 4-[1-(3-amino-fenil)-etilamino]-6-  
cloro-quinazolina-8-carboxílico foi usado para a preparação de exemplos  
570, 701.

A uma solução de 4,6-dicloroquinazolina-8-carboxilato de metila  
(574 mg; 2,23 mmols; 1,00 eq.) em acetonanitrila (5ml) contendo N-etil-N-  
25 isopropilpropan-2-amina (0,80 ml; 4,47 mmols; 2,00 eq.) foi adicionado [3-(1-  
aminoetil)fenil]carbamato de *terc*-butila (543 mg; 2,30 mmols; 1,03 eq.), a  
mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, con-  
centrada para obter metil éster de ácido 4-[1-(3-*terc*-butoxicarbonilamino-  
fenil)-etilamino]-6-cloro-quinazolina-8-carboxílico. A isto cru foi adicionada  
30 amônia metanólica (3,19 ml; 7,00 M; 22,33 mmols; 10,00 eq.) e agitada em  
temperatura ambiente durante 48 horas. O solvente foi removido e o resíduo,  
*terc*-butil éster de ácido {3-[1-(8-carbamoil-6-cloro-quinazolin-4-ilamino)-etil]-

fenil}-carbâmico foi tratado com cloreto de hidrogênio a 4,0 M em dioxano (5,58 ml; 4,00 M; 22,33 mmols; 10,00 eq.) e metanol (6,45ml). Agitado durante a noite, concentrado e purificado por HPLC para coletar o produto do título (130mg) em 14 % durante toda a produção. MS (M+1) 342.

5                  Intermediário amida de ácido 4-(3-amino-benzilamino)-6-hidroximetil-quinazolina-8-carboxílico foi usado para a preparação de exemplos 564, 590, 626 e 638.

10                A uma solução de [3-({[8-(aminocarbonil)-6-(1,2-di-hidroxietil)quinazolin-4-il]amino}metil)fenil]carbamato de *terc*-butila (240 mg; 0,53 mmol; 1,00 eq.) em tetra-hidrofuran (2,00 ml) e água (2,00 ml) foi adicionado NaIO<sub>4</sub> (170 mg; 0,79 mmol; 1,50 eq.). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos, filtrada, obtido o [3-({[8-(aminocarbonil)-6-formilquinazolin-4-il]amino}metil)fenil]carbamato de *terc*-butila como um sólido, que foi usado diretamente para a próxima reação.

15                A uma solução de [3-({[8-(aminocarbonil)-6-formilquinazolin-4-il]amino}metil)fenil]carbamato de *terc*-butila (90,00 mg; 0,21 mmol; 1,00 eq.) em tetra-hidrofuran (2,00 ml) foi adicionado boroidreto de sódio (4,04 mg; 0,11 mmol; 0,50 eq.) . A mistura reacional foi agitada a 0°C durante 1 hora. Após preparação, o produto foi purificado por HPLC para obter [3-({[8-(aminocarbonil)-6-(hidroximetil)quinazolin-4-il]amino}metil)fenil]carbamato de *terc*-butila (60 mg, 66%) MS (M+1) 424.

20                A uma solução de [3-({[8-(aminocarbonil)-6-(hidroximetil)quinazolin-4-il]amino}metil)fenil]carbamato de *terc*-butila (20 mg; 0,05 mmols; 1,00 eq.) em metanol (1 ml) foi adicionado cloreto de hidrogênio a 4,0 M em dioxano (1 ml; 4,00 M; 4,00 mmols; 84,69 eq.). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. Concentrada para obter produto do título.

MS (M+1) 324.

Compostos de exemplo:

30                Exemplo 94  
amida de ácido 4-{3-[2-cloro-piridina-4-carbonil]-amino}-benzilamino}-quinazolina-8-carboxílico

Etapa 1. A um frasco de 40 mL com barra de agitação magnética a 25 °C sob uma atmosfera de nitrogênio foram adicionados metil éster de ácido 4-cloro-quinazolina-8-carboxílico (0,46 g, 2,08 mmols, 1 eq.) e THF anidroso (15 mL). A di-isopropiletilamina (0,81 g, 1,09 mL, 6,25 mmols, 3 eq.) foi em seguida adicionada seguida pela amina (0,6 g, 2,3 mmols, 1,1 eq.). A mistura resultante foi aquecida em um frasco tampado a 50 °C durante a noite com agitação. O solvente foi evaporado em vácuo e o resíduo resultante novamente dissolvido em EtOAc (50 mL). A mistura foi lavada com solução de NaHCO<sub>3</sub> aquosa saturada (30 mL), salmoura (30 mL), e secada (por exemplo, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada. O resíduo resultante que foi purificado por cromatografia de coluna (ISCO CombiFlash) usando um gradiente de 0 a 100 % (EtOAc/DCM) forneceu 595 mg (64 % de produção) do composto desejado. LCMS (ESI) 448 (M+H).

Etapa 2. A um frasco de 40 mL com barra de agitação magnética em temperatura ambiente foram adicionados o metil éster de ácido 4-[3-[(2-cloro-piridina-4-carbonil)-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico (0,6 g, 1,34 mmol, 1 eq.) e THF (6 mL) e 2-propanol (6 mL). Um volume aproximadamente igual (isto é; 6 mL) de solução de hidróxido de amônio aquosa concentrada (solução a 28-30%) foi em seguida adicionado e agitação continuada durante a noite. Água (15 mL) foi adicionada à mistura reacional e um precipitado branco imediatamente começou a formar. O precipitado foi coletado e secado completamente em vácuo e forneceu 314 mg (55% de produção). Material foi levado para a próxima etapa sintética sem outra purificação. LCMS (ESI) 433 (M+H)

## 25 Exemplo 97

### amida de ácido 6-benzilóxi-4-(4-trifluorometil-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico

Etapa 1. A uma solução da anilina (2,41g, 9,7 mmols) em N,N-dimetilformamida (20 mL) foram adicionados 20 mL de dimetil acetal de N,N-dimetilformamida. A reação foi aquecida para 90 °C durante 3 horas e em seguida o DMF-DMA foi removido sob pressão reduzida. A solução foi diluída com acetato de etila e água e extraída com acetato de etila (3x). As ca-

madas de acetato de etila combinadas foram lavadas com água, secadas sobre sulfato de sódio e concentradas sob pressão reduzida para fornecer o produto de formamidina como um sólido marrom claro (2,94 g, 100%). LCMS (ESI) 305 (M+H)

5           Etapa 2. A uma solução da formamidina (1,5 g, 4,9 mmols) em ácido acético (35 mL) foi adicionado benzil amina de 4-trifluorometila (0,15 mL, 7,4 mmols) e a reação foi aquecida para 120 °C durante 3 horas e em seguida concentrada para um sólido. O sólido foi dividido entre acetato de etila e carbonato de sódio aquoso a 1 M e esta mistura foi extraída com acetato de etila (3x). As camadas de acetato de etila combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio e concentradas para um sólido que foi triturado com diclorometano e dietil éter para fornecer um sólido esbranquiçado que foi produto puro. O sobrenadante da trituração foi em seguida colunado para fornecer mais produto. Os sólidos combinados (1,58 g total) montados a 74

10          15 % de produção. LCMS (ESI) 435 (M+H)

Etapa 3. A uma solução da 6-benzilóxi-4-(4-trifluorometil-benzilamino)-quinazolina-8-carbonitrila (380 mg, 1 eq) em DMSO (20 mL) foi adicionado K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> aquoso a 10 peso% (6,68 mL, 5 eq) seguido por 33% de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (790 µL, 8 eq) em temperatura ambiente. A suspensão clara resultante foi agitada durante 12 horas em temperatura ambiente e em seguida diluída com água (~20-40 mL). Um precipitado branco formado que foi coletado por filtração (colheita A). O filtrado foi em seguida extraído com acetato de etila (3 x 25 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, concentradas para um óleo e colunadas (50 a 90% de acetato

20          25 de etila/heptano) para fornecer um sólido esbranquiçado (colheita B). As duas colheitas de produto de carboxamida (A + B, cada ~90% puro por HPLC) foram em seguida combinadas em um frasco de 20 mL e trituradas com um mínimo de diclorometano seguido por éter. Trituração forneceu um sólido branco (342,6 mg, 86 %) LCMS (ESI) 453 (M+H)

30          Exemplo 101

Amida de ácido 6-hidróxi-4-(4-trifluorometil-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico

A uma solução do benzil éter (973 mg, 2,2 mmols) em etanol (170 mL) foi adicionado Pd/C a 5 % (10 mol%) e a mistura reacional foi colocada sob uma atmosfera de hidrogênio tampando o frasco com um balão de hidrogênio. Após agitar durante 2 horas em temperatura ambiente, a reação 5 foi concluída como julgado por TLC. A suspensão foi em seguida filtrada através de uma almofada de celite e os sólidos foram lavados com metanol (~750 mL). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o fenol como um sólido amarelo pálido (701 mg, 90%) que foi julgado como puro por análise de  $^1\text{H}$  RMN e HPLC. LCMS (ESI) 363 (M+H)

10 Exemplo 103

amida de ácido 6-(2-morfolin-4-il-etóxi)-4-(4-trifluorometil-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico

A uma solução de amida de ácido 6-hidróxi-4-(4-trifluorometil-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico (85 mg, 0,2 mmol) em N,N-dimetilformamida (3,0 mL) foi adicionado carbonato de césio (229 mg, 0,6 mmol). A mistura foi agitada vigorosamente durante 10-15 minutos e cloridrato de 4-(2-cloro-etyl)-morfolina (48 mg, 0,26 mmol) foi adicionado seguido por iodeto de tetrabutilamônio (10 mol%). A reação foi aquecida para 55°C durante 16 horas e em seguida resfriada para temperatura ambiente e diluída com água (15 mL) e acetato de etila (10 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída também com acetato de etila (3 x 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram em seguida lavadas com água, secadas sobre sulfato de sódio e concentradas para um resíduo que foi purificado por cromatografia de coluna (diclorometano a 90% / metanol a 9% / hidróxido de 20 amônio a 1%) para fornecer o composto do título como um sólido esbranquiçado (83,5 mg, 75 %). LCMS (ESI) 476 (M+H)

25 Exemplo 184

Amida de ácido 6-metóxi-4-(2-metilamino-1-fenil-etylamino)-quinazolina-8-carboxílico

30 Um frasco de cintilação equipado com uma barra agitadora foi carregado com *terc*-butil éster de ácido [2-(8-carbamoi-6-metóxi-quinazolin-4-ilamino)-2-fenil-etyl]-metil-carbâmico (150 mg, 0,33 mmol) e THF, (5 mL).

Em seguida, HCl a 4 M em dioxano (5 mL) foi adicionado em temperatura ambiente e a mistura foi agitada durante a noite. Após 18 horas, um precipitado branco formou-se e LCMS indicou consumação de SM. A mistura foi diluída com Et<sub>2</sub>O (30 mL) e o precipitado foi filtrado através de um papel filtrante e lavado com Et<sub>2</sub>O, (30 mL). O sólido foi secado sob vácuo. Quantidade obtida: 114 mg, 0,32 mmol, 100% de produção. LCMS (ESI) 352 (M+H).

Exemplo 189

Amida de ácido 4-{1-[3-(3,4-difluoro-benzoilamino)-fenil]-2-metilamino-etylamino}-quinazolina--8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [477 (M+1)].

Exemplo 196

Amida de ácido 4-{1-[3-(4-bromo-benzoilamino)-fenil]-2-metilamino-etylamino}-quinazolina--8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [520,8 (M+2)].

Exemplo 201

Amida de ácido 4-(2-dimetilamino-1-{3-[(2-pirrolidin-1-il-piridina-4-carbonil)-amino]-fenil}-ethylamino)-quinazolina-8-carboxílico

A um frasco classificado de micro-ondas de 10 mL com barra de agitação magnética em temperatura ambiente foram adicionados amida de ácido 4-(1-{3-[(2-Cloro-piridina-4-carbonil)-amino]-fenil}-2-dimetilamino-ethylamino)-quinazolina-8-carboxílico (0,045 g, 0,092 mmol, 1 eq.), t-BuOH (2 mL), DMSO (1 mL), e pirrolidina (0,076 mL, 0,92 mmol, 10 eq.). O frasco foi tampado e aquecido sob condições de micro-onda (50W, rampa de 20 minutos, 110 °C, STND, tempo de retenção de 1 hora) seguido por adição de outra alíquota de pirrolidina (0,1 mL) em seguida tratado por micro-ondas (70W, rampa de 20 minutos, 140 °C, STND, tempo de retenção de 1 hora). A reação foi diluída com água (20 mL) e extraída com EtOAc (3 x 30 mL). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados (por exemplo, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrados e concentrados. O resíduo resultante que foi purificado por meio de HPLC preparativa forneceu o composto desejado como um sólido

branco (17,3 mg, 36% de produção) LCMS (ESI) 525 (M+H).

Exemplo 207

Amida de ácido 4-(1-{3-[2-cloro-piridina-4-carbonil]-amino}-fenil)-2-dimetilamino-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico

5           Etapa 1. A um frasco de 40 mL com barra de agitação magnética a 25 °C foram adicionados 2-cloro-N-{3-[2-dimetilamino-1-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etyl]-fenil}-isonicotinamida (0,6 g, 1,3 mmol, 1 eq.) e THF anidroso (5 mL) e MeOH anidroso (5 mL). O hidrato de hidrazina (0,67 g, 0,65 mL, 13 mmol, 10 eq.) foi em seguida adicionado e agitação continuada 10 x 16 horas. O sólido resultante foi removido por filtração e enxaguado com metanol (50 mL). O filtrado foi concentrado em vácuo fornecendo o produto desejado: 0,49 g. LCMS (ESI) 319 (M+H); 317 (M-H).

15           Etapa 2. A um frasco de 40 mL com barra de agitação magnética a 25 °C sob uma atmosfera de nitrogênio foram adicionados metil éster de ácido 4-cloro-quinazolina-8-carboxílico (0,25 g, 1,14 mmol) e THF anidroso (15 mL). DIEA (0,6 mL, 3,4 mmol) foi em seguida adicionado seguido com N-[3-(1-amino-2-dimetilamino-etyl)-fenil]-2-cloro-isonicotinamida (0,4 g, 1,25 mmol). A mistura resultante foi aquecida em um frasco tampado a 50 - 55 °C x 16 horas com agitação. O solvente foi evaporado em vácuo e o resíduo 20 resultante novamente dissolvido em EtOAc (50 mL). A mistura foi lavada com solução de NaHCO<sub>3</sub> aquosa saturada (30 mL), água (30 mL), salmoura (30 mL), e secada (por exemplo, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna (ISCO CombiRápida) usando um gradiente de 0 a 100 % (EtOAc/DCM) para fornecer 0,2482 g 25 (39% de produção).

30           Etapa 3. A um frasco de 40 mL com barra de agitação magnética a 25 °C foram adicionados metil éster de ácido 4-(1-{3-[2-cloro-piridina-4-carbonil]-amino}-fenil)-2-dimetilamino-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico (0,25 g, 0,495 mmol, 1 eq.) e THF (5 mL) e iPrOH (5 mL). Um volume aproximadamente igual de solução de NH<sub>4</sub>OH aquosa concentrada (solução a 28-30% ) foi em seguida adicionado e agitação continuada durante a noite. A mistura reacional foi aquecida a 50 °C x 4 horas a fim de conduzir a reação

até a conclusão. H<sub>2</sub>O (25 mL) foi adicionado à mistura reacional e um precipitado imediatamente começou a formar. O precipitado foi coletado e descartado, e a camada aquosa foi evaporada sob nitrogênio fornecendo o produto desejado, 0,23 g (96% de produção).

5 Exemplo 208

Amida de ácido 4-{1-[3-(benzoilamino)-fenil]-2-metilamino-etylamino}-quinazolina--8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [441 (M+1)].

10 Exemplo 209

Amida de ácido 4-{1-[3-(2,6-difluoro-benzoilamino)-fenil]-2-metilamino-etylamino}-quinazolina--8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [477 (M+1)].

15 Exemplo 212

Amida de ácido 4-{1-[3-(3-fluoro-4-metóxi-benzoilamino)-fenil]-2-metilamino-etylamino}-quinazolina--8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [489 (M+1)].

20 Exemplo 215

Amida de ácido 4-{1-[3-(4-metóxi-benzoilamino)-fenil]-2-metilamino-etylamino}-quinazolina--8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [471 (M+1)].

25 Exemplo 219

Amida de ácido 4-{2-dimetilamino-1-[3-(4-metóxi-benzoilamino)-fenil]-ethylamino}-quinazolina--8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [485 (M+1)].

30 Exemplo 223

Amida de ácido 4-{1-[3-(4-trifluorometóxi-benzoilamino)-fenil]-2-metilamino-ethylamino}-quinazolina--8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [525 (M+1)].

Exemplo 228

Amida de ácido 4-[1-[3-(2-fluoro-4-metóxi-benzoilamino)-fenil]-2-metilamino-5-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [489 (M+1)].

Exemplo 233

Amida de ácido 4-[2-dimetilamino-1-[3-(3-fluoro-4-metóxi-benzoilamino)-fenil]-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [503 (M+1)]. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): 2,9311 (s, 6H), 3,8506 (m, 2H), 3,9330 (s, 3H), 6,1292 (m, 1H), 7,3116 (m, 2H), 7,3336 (m, 2H), 7,6345 (m, 1H), 7,8116 (m, 3H), 8,0250 (m, 2H), 8,6414 (m, 2H), 8,7018 (s, 1H), 9,5691 (s, 1H), 10,2359 (s, 1H).

Exemplo 238

Amida de ácido 4-[3-alil-metilamino-1-[3-(4-bromo-benzoilamino)-fenil]-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [574 (M+1)].

Exemplo 240

Amida de ácido 4-(1-[3-[(benzo[1,3]dioxol-5-carbonil)-amino]-fenil]-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico.

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. MS (M+1) 456

Exemplo 244

Amida de ácido 4-[3-(2,4-difluoro-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico:

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

42 mg de sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido triflu-

oroacético.

$T_r = 2,26$  minutos (método C), LCMS: 434 (M+H).

Exemplo 246

Amida de ácido 4-{1-[3-(3-fluoro-4-metil-benzoilamino)-fenil]-etilamino}-

5 quinazolina-8-carboxílico.

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. MS (M+1) 444

Exemplo 247

Amida de ácido 4-{1-[3-(4-fluoro-3-hidróxi-benzoilamino)-fenil]-etilamino}-

10 quinazolina-8-carboxílico.

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. MS (M+1) 446

Exemplo 249

Amida de ácido 4-{3-dimetilamino-1-[3-(2,4-difluoro-benzoilamino)-fenil]-

15 propilamino}-quinazolina--8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [505 (M+1)].

Exemplo 250

Amida de ácido 4-[3-(2,4-dicloro-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-

20 carboxílico :

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

53 mg de sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido trifluoroacético.

25  $T_r = 2,45$  minutos (método C), LCMS: 467 (M+H).

Exemplo 252

Amida de ácido 4-{1-[3-(4-trifluorometil-benzoilamino)-fenil]-2-metilamino-ethilamino}-quinazolina--8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [509 (M+1)].

Exemplo 254

Amida de ácido 4-{3-dimetilamino-1-[3-(4-trifluorometil-benzoilamino)-fenil]-

propilamino}-quinazolina--8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [537 (M+1)].

Exemplo 255

- 5    Amida de ácido 4-{3-Metóxi-1-[3-(2,4-difluoro-benzoilamino)-fenil]-propilamino}-quinazolina--8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [491,9 (M+1)].

Exemplo 261

- 10    Amida de ácido 4-{(R)-1-[3-(3,4-dimetil-benzoilamino)-fenil]-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico.

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. MS (M+1) 440.

Exemplo 262

- 15    Amida de ácido 6-benzilóxi-4-[1-(3-cloro-fenil)-2-metilamino-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico

Um frasco de cintilação equipado com uma barra agitadora foi carregado com *terc*-butil éster de ácido [2-(6-benzilóxi-8-carbamoi-quinazolin-4-ilamino)-2-(3-cloro-fenil)-etil]-metil-carbâmico (20 mg, 0,035 mmol) e THF, (3 mL). Em seguida, HCl a 4 M em dioxano, (3 mL) foi adicionado em temperatura ambiente e a mistura foi agitada durante a noite. Após 18 horas, um precipitado branco formou-se e LCMS indicou consumação de SM. A mistura foi diluída com Et<sub>2</sub>O (30 mL) e o precipitado foi filtrado através de um papel filtrante e lavado com Et<sub>2</sub>O, (30 mL). O sólido foi secado sob vácuo. Quantidade obtida: 15 mg, 0,034 mmol, 97% de produção. LCMS (ESI) 462 (M+H).

Exemplo 265

- Amida de ácido 4-{3-dimetilamino-1-[3-(4-bromo-benzoilamino)-fenil]-propilamino}-quinazolina--8-carboxílico

30    O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [548 (M+1)].

Exemplo 266

Amida de ácido 4-((R)-1-{3-[6-ciano-piridina-3-carbonil]-amino}-fenil)-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. MS (M+1) 438.

5    Exemplo 272

Amida de ácido 4-{1-[3-(4-bromo-benzoilamino)-fenil]-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. MS (M+1) 491

10    Exemplo 273

terc-Butil de ácido {2-[8-carbamoi-quinazolin-4-ilamino)-2-[3-(benzoilamino)-fenil]-etil}-metil-carbâmico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [541 (M+1)].

15    Exemplo 274

Amida de ácido 4-[2-dimetilamino-1-(3-metóxi-fenil)-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico

A uma solução de 2-bromo-1-(3-metóxi-fenil)-etanona (2,0g, 8,77 mmol) em CHCl<sub>3</sub> (10,0 mL) e resfriada para 0 °C, DIPEA (3,05 mL, 17,54 mmol) foi adicionado a isto e dimetilamina (6,57 mL de solução a 2M em THF, 13,15 mmol) foi adicionada lentamente. A mistura reacional foi agitada a 0-25 °C durante 1 hora. A reação foi diluída com DCM (20,0 mL) e lavada com água (5,0 mL) e salmoura (5,0 mL) e secada sobre MgSO<sub>4</sub> anidroso. A solução foi filtrada e concentrada para fornecer o intermediário (1,0g, 59%).

25                Etapa 2. A uma solução de 2-dimetilamino-1-(3-metóxi-fenil)-etanona (1,0g, 5,64 mmol) em piridina (10,0 mL) foi adicionado NH<sub>2</sub>OH.HCl (1,9g, 28,2 mmol) e a mistura reacional foi agitada a 25 °C durante 16 horas. A mistura foi diluída com água (100 mL) e foi extraída com DCM (x3), seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para fornecer produto bruto, (0,75g, 64 %). O material foi usado no estado em que se encontra na próxima etapa.

30                Etapa 3. A uma solução de óxima de 2-dimetilamino-1-(3-metóxi-

fenil)-etanona (0,75g, 3,6 mmols) em THF (8,0 mL) foi adicionado LAH (4,5 mL de solução de THF a 2,0 M, 9,01 mmol) a 0 °C. Após a adição ser concluída, a reação foi refluxada durante 3 horas. A reação foi cuidadosamente saciada com água (5,0 mL) seguida por NaOH a 2 N (10,0 mL). Mais 20 mL de THF foram adicionados e a camada orgânica foi separada do sólido branco e concentrada. O bruto foi dissolvido em EtOAc (50,0 mL) e extraído com HCl a 1N (2 x 20 mL) e a camada aquosa foi tornada básica usando NaOH a 2 N e extraída com DCM/MeOH (10%) e secada sobre MgSO<sub>4</sub> anidroso e concentrada para fornecer produto amina (0,44g, 63% de produção).

10           Etapa 4. O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento de Exemplo 76. LCMS (ESI) 366 (M+H);

Exemplo 275

Amida de ácido 4-[3-metóxi-1-[3-(2,6-difluoro-benzoilamino)-fenil]-propilamino}-quinazolina-8-carboxílico

15           O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [492 (M+1)].

Exemplo 277

Amida de ácido 4-[2-dimetilamino-1-(3-fluoro-fenil)-etilamino]-6-etóxi-quinazolina-8-carboxílico

20           Um frasco Wheaton equipado com uma barra agitadora foi carregado com amida de ácido 4-[2-dimetilamino-1-(3-fluoro-fenil)-etilamino]-6-hidróxi-quinazolina-8-carboxílico (37 mg, 0,1 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, (100 mg, 0,3 mmol) e DMF seco, (1 mL). A mistura foi aquecida a 60 °C durante 1 hora. Ela foi em seguida resfriada para TA e etilbrometo (11 mg, 0,1 mmol) foi adicionado a solução em DMF (0,5 mL). A mistura foi deixada agitar durante a noite. Após 18 horas, LCMS indicou consumação de SM. A mistura foi diluída com EtOAc, (30 mL) e adicionada à água, (30 mL). As fases foram separadas e o aquoso foi extraído com EtOAc, (30 mL) (x2). A fase de EtOAc foi lavada com LiCl saturado (30 mL), secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O material foi purificado por cromatografia usando um cartucho de sílica de 4 g eluindo com DCM-[DCM-meOH-NH<sub>4</sub>OH (9:1:0,1)], gradiente 0 a 100% de coquetel. Quantidade obtida: 6 mg, 0,015

mmol, 15% de produção. LCMS (ESI) 398 (M+H).

Exemplo 279

Amida de ácido 4-((S)-2-etilamino-1-fenil-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico

Etapa 1. A um frasco de base redonda de 250 mL com barra de agitação magnética a 25 °C sob uma atmosfera de nitrogênio e equipado com uma coluna Vigreux foram adicionados metil éster de ácido 4-cloro-quinazolina-8-carboxílico (0,5 g, 2,25 mmols, 1 eq.) e THF anidroso (40 mL). DIEA (0,87 g, 1,17 mL, 6,7 mmols, 3 eq.) foi em seguida adicionado seguido pelo exemplo G (0,86 g, 2,5 mmols, 1,1 eq.). A mistura resultante foi aquecida a 70- 75 °C x 16 horas com agitação. O solvente foi evaporado em vácuo e o resíduo resultante novamente dissolvido em EtOAc (50 mL). A mistura foi lavada com solução de NaHCO<sub>3</sub> aquosa saturada (30 mL), água (30 mL), salmoura (30 mL), e secada (por exemplo, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna (ISCO CombiFlash) usando um gradiente a 0-45% (EtOAc/DCM) para fornecer 0,6872 g (51% de produção). LCMS (ESI) 536 (M+H).

Etapa 2. A um frasco de 40 mL com barra de agitação magnética a 25 °C foram adicionados o metil éster de ácido 4-((S)-2-[etil-(4-nitrobenzenossulfonil)-amino]-1-fenil-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico (0,69 g, 1,29 mmol, 1 eq.) e THF (10 mL) e 2-propanol (10 mL). Um volume aproximadamente igual (isto é; 10 mL) de solução de hidróxido de amônio aquosa concentrada (solução a 28-30% ) foi em seguida adicionado e agitação continuada durante o fim de semana (x 96 horas). A mistura reacional foi vertida em um bêquer contendo água (30 mL) e um precipitado imediatamente começou a formar-se. O precipitado foi coletado e secado completamente em vácuo. O material requereu também purificação por meio de HPLC preparativa para fornecer o produto como um sólido branco (0,4573 g 68% de produção). LCMS (ESI) 521 (M+H).

Etapa 3. A um frasco de 40 mL com barra de agitação magnética a 25 °C sob uma atmosfera de nitrogênio foram adicionados amida de ácido 4-((S)-2-[etil-(4-nitrobenzenossulfonil)-amino]-1-fenil-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico (0,45 g, 0,86 mmol, 1 eq.) e acetonitrila anidrosa (25 mL). O

carbonato de césio (0,84 g, 2,6 mmols, 3 eq.) foi adicionado seguido por tiolfenol (0,14 g, 1,3 mmol, 0,13 mL, 1,5 eq.). Agitação foi continuada a 25 °C x 16 horas. A mistura reacional foi diluída com solução de NH<sub>4</sub>Cl aquosa saturada (40 mL) e extraída com EtOAc (30 mL) x 3. Os orgânicos combinados 5 foram lavados com salmoura (20 mL), secados (por exemplo, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrados e concentrados. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna (ISCO CombiFlash) usando um gradiente de 0 a 100 % (10% de MeOH em EtOAc/EtOAc) para fornecer 58,3 mg (21% de produção). LCMS (ESI) 336,2 (M+H).

10 Exemplo 280

Amida de ácido 4-[1-[3-(4-bromo-3-fluoro-benzoilamino)-fenil]-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico.

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. MS (M+1) 509

15 Exemplo 281

Amida de ácido 4-[1-[3-(benzoilamino)-fenil]-2-metóxi-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [442 (M+1)].

20 Exemplo 284

Amida de ácido 4-(3-amino-1-fenil-propilamino)-quinazolina-8-carboxílico

Benzil éster de ácido [(R)-3-(8-carbamoil-quinazolin-4-ilamino)-3-fenil-propil]-carbâmico (20 mg, 0,04 mmol) foi dissolvido em EtOH (5 mL) e tratado com Pd/C a 5 % sob 1 atm de H<sub>2</sub>. Na conclusão, a reação foi filtrada 25 através de uma almofada de celite, e a almofada foi lavada com EtOH. O material bruto foi purificado por sílica-gel (10% de MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para fornecer o composto desejado (7 mg, 50%). LCMS (ESI) 322 (M+H)

Exemplo 286

Amida de ácido 4-[3-metóxi-1-[3-(4-trifluorometil-benzoilamino)-fenil]-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [524 (M+1)]. 1H

RMN (400 MHz, DMSO-D6): 2,1875 (m, 1H), 2,3432 (m, 1H), 3,2379 (s, 3H), 3,3835 (m, 1H), 3,4522 (m, 1H), 5,7250 (m, 1H), 7,0524 (m, 2H), 7,2017 (m, 1H), 7,3317 (m, 1H), 7,6285 (m, 1H), 7,9371 (m, 6H), 8,0791 (m, 1H), 8,5544 (m, 1H), 8,6647 (s, 1H), 8,7936 (s, 1H), 10,5015 (s, 1H).

5    [Exemplo 287](#)

terc-Butil de ácido {2-[8-carbamoil-quinazolin-4-ilamino)-2-[3-(2-fluoro-4-metóxi-benzoilamino)-fenil]-etyl}-metil-carbâmico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [589 (M+1)].

10    [Exemplo 291](#)

amida de ácido 4-(1-{3-[6-trifluorometil-piridina-3-carbonil]-amino]-fenil}-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico,

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425 MS (M+1) 481

15    [Exemplo 292](#)

Amida de ácido 4-(1-{3-[6-metóxi-piridina-3-carbonil]-amino]-fenil}-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico.

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. MS (M+1) 443

20    [Exemplo 294](#)

Amida de ácido 4-{1-[3-(4-ciano-3-fluoro-benzoilamino)-fenil]-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico.

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. MS (M+1) 454

25    [Exemplo 296](#)

terc-Butila de ácido {2-[8-carbamoil-quinazolin-4-ilamino)-2-[3-(3,4-difluoro-benzoilamino)-fenil]-etyl}-metil-carbâmico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [577 (M+1)].

30    [Exemplo 299](#)

Amida de ácido 4-{1-[3-(4-cloro-3-fluoro-benzoilamino)-fenil]-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico .

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. MS (M+1) 464

Exemplo 300

5 Amida de ácido 4-[3-metóxi-1-[3-(2,3-difluoro-benzoilamino)-fenil]-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [492 (M+1)].

Exemplo 301

10 Amida de ácido 4-(1-[3-(6-cloro-piridina-3-carbonil)-amino]-fenil)-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico.

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. MS (M+1) 447

Exemplo 305

15 Amida de ácido 6-hidróxi-4-(2-metilamino-1-fenil-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico

Um frasco de base redonda de 250 mL equipado com uma barra agitadora foi evacuado e inundado com nitrogênio. A este frasco foram adicionados Pd/C (5%), (6 mg) e EtOH, (30 mL). Em seguida, amida de ácido 6-benzilóxi-4-(2-metilamino-1-fenil-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico, (64 mg,

20 0,15 mmol) foi adicionado como um sólido. A solução foi evacuada e inundada três vezes com nitrogênio e em seguida evacuada e inundada três vezes com hidrogênio. A mistura foi deixada agitar durante o fim de semana. Ela foi evacuada/inundada três vezes com nitrogênio e a mistura foi filtrada através de uma almofada de celite eluindo com 10% de MeOH em DCM e o 25 solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Quantidade obtida: 20 mg, 0,06 mmol, 40% de produção. LCMS (ESI) 338 (M+H).

Exemplo 308

30 Amida de ácido 4-(1-[3-(5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-fenil)-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. MS (M+1) 470

Exemplo 309

Amida de ácido 4-(1-{3-[6-metil-piridina-3-carbonil]-amino}-fenil)-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico.

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. MS (M+1) 427

5    Exemplo 313

Amida de ácido 4-{3-dimetilamino-1-[3-(2,3-difluoro-benzoilamino)-fenil]-propilamino}-quinazolina-8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [505 (M+1)].

10    Exemplo 314

Amida de ácido 4-{1-[3-(2,4-difluoro-benzoilamino)-fenil]-3-pirrolidin-1-il-propilamino}-quinazolina-8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [531,0 (M+1)].

15    Exemplo 319

Amida de ácido 4-{1-[3-(4-bromo-benzoilamino)-fenil]-3-metóxi-propilamino}-quinazolina-8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [535 (M+1)].

20    Exemplo 321

Amida de ácido 4-[3-(4-cloro-3-fluoro-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico.

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. (M+1) 450.

25    Exemplo 322

Amida de ácido 4-{3-metóxi-1-[3-(2,5-difluoro-benzoilamino)-fenil]-propilamino}-quinazolina-8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [492 (M+1)].

30    Exemplo 323

Amida de ácido 4-{1-[3-(3-fluoro-benzoilamino)-fenil]-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico.

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. MS (M+1) 430

Exemplo 325

Amida de ácido 4-[1-(3-cloro-fenil)-2-dimetilamino-etilamino]-6-hidróxi-5-quinazolina-8-carboxílico

Em um frasco de cintilação de 20 mL, amida de ácido 6-benzilóxi-4-[1-(3-cloro-fenil)-2-dimetilamino-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico foi colocado em 5 mL de solução de HBr aquosa e agitado em temperatura ambiente durante 2 horas. Reação foi concentrada e dissolvida em metanol e o bruto foi purificado sobre HPLC preparativa para fornecer o produto, (7,0 mg, 13% de produção). LCMS (ESI) 386 (M+H)

Exemplo 330

Amida de ácido 4-{3-alil-metilamino-1-[3-(4-metóxi-benzoilamino)-fenil]-propilamino}-quinazolina-8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [525 (M+1)].

Exemplo 332

Amida de ácido 4-{1-[3-(4-bromo-benzoilamino)-fenil]-3-azetidin-1-il-propilamino}-quinazolina-8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [559,1 (M), 561,0 (M+2H)].

Exemplo 333

Amida de ácido 4-{2-metóxi-1-[3-(4-metóxi-benzoilamino)-fenil]-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [450 (M+1)].

Exemplo 334

Amida de ácido 4-(1-{3-[(2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxina-6-carbonil)-amino]-fenil}-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico.

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. MS (M+1) 470

Exemplo 335

terc-Butila de ácido {2-[8-carbamoil-quinazolin-4-ilamino)-2-[3-(2,6-difluoro-benzoilamino)-fenil]-etil}-metil-carbâmico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [577 (M+1)].

Exemplo 336

Amida de ácido 4-[2-dimetilamino-1-(3-fluoro-fenil)-etilamino]-6-hidróxi-quinazolina-8-carboxílico

Um frasco de base redonda de 500 mL equipado com uma barra agitadora foi evacuado e inundado com nitrogênio. A este frasco foram adicionados Pd/C (5%), (50 mg) e EtOH seco (200 mL). Em seguida, amida de ácido 6-benzilóxi-4-[2-dimetilamino-1-(3-fluoro-fenil)-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico, (919 mg, 26 mmol) foi adicionada como um sólido. A solução foi evacuada e inundada três vezes com nitrogênio e em seguida formiato de amônio, (1,3 g, 20 mmols) foi adicionado. A mistura foi em seguida aquecida em refluxo durante 45 min. O frasco foi evacuado/inundado três vezes com nitrogênio e a mistura foi filtrada através de uma almofada de celite eluindo com 10% de MeOH em DCM. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O material foi purificado por cromatografia usando um cartucho de sílica de 40 g eluindo com DCM-[DCM-meOH-NH<sub>4</sub>OH (9:1:0,1)], gradiente 0 a 100% de coquetel. Quantidade obtida: 683 mg, 1,85 mmol, 93% de produção. LCMS (ESI) 370 (M+H).

Exemplo 338

Amida de ácido 4-{3-hidróxi-1-[3-(4-metóxi-benzoilamino)-fenil]-propilamino}-quinazolina-8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [472,1 (M+1)].

Exemplo 339

Amida de ácido 4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico:

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

53 mg de sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido trifluoroacético.

Tr = 2,55 minutos (método C), LCMS: 484 (M+H).

Exemplo 348

5 4-[3-[(5-morfolin-4-il-piridina-3-carbonil)-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxamida

Etapa 1. A um frasco de 40 mL com barra de agitação magnética a 25 °C sob uma atmosfera de nitrogênio foram adicionados 5-bromo-nicotinato de metila (0,5 g, 2,3 mmol, 1 eq.), morfolina (0,3 g, 0,3 mL, 3,5 mmol, 1,5 eq.), e tolueno (5 mL). Carbonato de césio (2,26 g, 6,9 mmol, 3 eq.), acetato de paládio (II) (0,052 g, 0,23 mmol, 0,1 eq.), e BINAP (0,29 g, 0,46 mmol, 0,2 eq.) foram em seguida adicionados e o frasco reacional aquecido com agitação a 80 °C x 16 horas. A reação foi diluída com EtOAc (30 mL) e filtrada através de uma almoofada de Celite®. A almoofada de Celite® foi enxaguada completamente com EtOAc e o eluente secado sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidroso, filtrado e concentrado. O resíduo resultante foi purificado por chromatografia de coluna (ISCO CombiFlash) usando um gradiente de 0 - 50 % (EtOAc/DCM) para fornecer 422 mg (81% de produção).

Etapa 2. A um frasco de 40 mL com barra de agitação magnética a 25 °C foram adicionados 5-morfolin-4-il-nicotinato de metila (0,42 g, 1,89 mmol, 1 eq.) e metanol (10 mL). Solução de hidróxido de sódio aquosa (0,94 mL, 10M, 9,45 mmols, 5 eq.) foi em seguida adicionada e o frasco reacional aquecido com agitação a 65 °C x 16 horas. A mistura reacional foi concentrada em vácuo e o resíduo resultante dissolvido em um volume mínimo de H<sub>2</sub>O (2 - 3 mL). A mistura foi acidificada com ácido acético glacial (AcOH) para pH 3. O precipitado resultante foi coletado e secado completamente em vácuo para fornecer 244 mg (62% de produção).

Etapa 3. A um frasco de 40 mL com barra de agitação magnética a 25 °C sob uma atmosfera de nitrogênio foram adicionados *terc*-butil éster de ácido (3-amino-benzil)-carbâmico (0,23 g, 1,05 mmol, 1 eq.) e DMF anidroso (10 mL). O ácido 5-morfolin-4-il-nicotínico (0,24 g, 1,15 mmol, 1,1 eq.) foi adicionado seguido por di-isopropiletilamina (0,68 g, 0,91 mL, 5,2 mmols,

5 eq.) e o HATU (0,48 g, 1,26 mmol, 1,2 eq.). A mistura reacional foi agitada durante a noite a 25 °C. A mistura reacional foi em seguida apreendida em EtOAc (50 mL) e lavada com H<sub>2</sub>O (20 mL), solução de LiCl aquosa saturada (20 mL), salmoura (20 mL), secada (por exemplo, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna (ISCO CombiFlash) usando um gradiente de 0 a 100 % (EtOAc/Heptano) para fornecer 250 mg (57% de produção).

Etapa 4. A um frasco de 40 mL com barra de agitação magnética a 25 °C foram adicionados *terc*-butil éster de ácido {3-[*(5*-morfolin-4-il-piridina-3-carbonil)-amino]-benzil}-carbâmico (0,25 g, 0,61 mmol, 1 eq.) e DCM anidroso (3 mL). O frasco reacional foi resfriado para 0 °C e o HCl em 1,4-dioxano (0,75 mL, 4M, 3 mmols, 5 eq.) foi adicionado gota a gota com vigorosa agitação. Agitação foi continuada x 16 horas e foi deixada equilibrar para 25 °C. O material reacional foi transferido para um frasco de base redonda de 100 mL e o solvente evaporado em vácuo. O resíduo resultante foi novamente dissolvido em MeOH (5 mL), o solvente evaporado, e o resíduo secado completamente em vácuo para fornecer 214 mg. O material foi levado para a próxima etapa sintética sem purificação.

Etapa 5. A um frasco de 40 mL com barra de agitação magnética a 25 °C sob uma atmosfera de nitrogênio foram adicionados metil éster de ácido 4-cloro-quinazolina-8-carboxílico (0,14 g, 0,61 mmol, 1 eq.) e THF anidroso (10 mL). A di-isopropiletilamina (0,24 g, 0,32 mL, 1,8 mmol, 3 eq.) foi em seguida adicionada seguida por amina (0,21 g, 0,67 mmol, 1,1 eq.). A mistura resultante foi aquecida em um frasco tampado a 50 °C x 16 horas com agitação. O solvente foi evaporado em vácuo e o resíduo resultante novamente dissolvido em EtOAc (30 mL). A mistura foi lavada com solução de NaHCO<sub>3</sub> aquosa saturada (20 mL), H<sub>2</sub>O (20 mL), salmoura (20 mL), e secada (por exemplo, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna (ISCO CombiRápida) usando um gradiente de 0 - 85 % (EtOAc/DCM) para fornecer 116 mg. LCMS (ESI) 499,2 (M+H).

Etapa 6. A um frasco de 40 mL com barra de agitação magnética

a 25 °C foram adicionados metil éster de ácido 4-{3-[(5-morfolin-4-il-piridina-3-carbonil)-amino]-benzilamino}-quinazolina-8-carboxílico (0,12 g, 0,24 mmol, 1 eq.) e THF (2 mL) e 2-propanol (2 mL). Um volume aproximadamente igual (isto é; 2 mL) de solução de hidróxido de amônio aquosa concentrada (solução a 28-30% ) foi em seguida adicionado e agitação continuada durante o fim de semana (x 96 horas). Água (15 mL) foi adicionada à mistura reacional e um precipitado imediatamente começou a formar. O precipitado foi coletado e secado completamente em vácuo. O material requereu também purificação por meio de HPLC preparativa. O material isolado foi novamente dissolvido em THF (1 mL), iPrOH (1 mL), e DMSO (1 mL) aos quais solução de hidróxido de amônio aquosa concentrada (28-30%) (1 mL) foi adicionada e aquecida a 50 °C x 36 horas. H<sub>2</sub>O (10 mL) foi adicionado à mistura reacional e o precipitado branco resultante coletado e secado completamente em vácuo para fornecer 50,2 mg (45% de produção). LCMS (ESI)

15 484,2 (M+H).

#### Exemplo 353

##### Amida de ácido 4-{3-metóxi-1-[3-(3,4-difluoro-benzoilamino)-fenil]-propilamino}-quinazolina--8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [492 (M+1)]. 1H RMN (400 MHz, DMSO-D6): 2,1875 (m, 1H), 2,3432 (m, 1H), 3,2379 (s, 3H), 3,3835 (m, 1H), 3,4522 (m, 1H), 5,7107 (m, 1H), 7,0524 (m, 2H), 7,2017 (m, 1H), 7,3317 (m, 1H), 7,6285 (m, 1H), 7,9371 (m, 6H), 8,0791 (m, 1H), 8,5544 (m, 1H), 8,6647 (s, 1H), 8,7836 (s, 1H), 10,3385 (s, 1H).

25 Exemplo 356

##### Amida de ácido 4-{3-alil-metilamino-1-[3-(benzoilamino)-fenil]-propilamino}-quinazolina--8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [495 (M+1)].

30 Exemplo 358

##### Amida de ácido 4-[1-(3-benzoilamino-fenil)-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico.

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. MS (M+1) 412

Exemplo 359

5 Amida de ácido 4-(1-[3-[(2-metil-furan-3-carbonil)-amino]-fenil]-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico.

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. MS (M+1) 416

Exemplo 360

10 Amida de ácido 4-{1-[3-(4-bromo-benzoilamino)-fenil]-3-pirrolidin-1-il-propilamino}-quinazolina-8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [573,2 (M+1)]. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): 1,8532 (m, 2H), 2,0043 (m, 2H), 2,3111 (m, 2H), 3,0432 (m, 2H), 3,2892 (m, 4H), 5,6823 (m, 1H), 6,8784 (m, 2H), 7,2756 (d, 1H), 7,3512 (t, 1H), 7,5442 (m, 2H), 7,5745 (m, 1H), 7,6326 (m, 1H), 7,8225 (m, 1H), 7,9382 (d, 2H), 8,5804 (d, 1H), 8,6714 (s, 1H), 8,7852 (m, 1H), 9,6971 (br, 1H), 10,3722 (s, 1H).

Exemplo 361

20 Amida de ácido 4-{3-dimetilamino-1-[3-(2-fluoro-4-metóxi-benzoilamino)-fenil]-propilamino}-quinazolina-8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [517 (M+1)].

Exemplo 362

25 Amida de ácido 4-{3-[(2-pirrolidin-1-il-piridina-4-carbonil)-amino]-benzilamino}-quinazolina-8-carboxílico

A um frasco classificado de microondas de 10 mL com barra de agitação magnética em temperatura ambiente foram adicionados amida de ácido 4-{3-[(2-cloro-piridina-4-carbonil)-amino]-benzilamino}-quinazolina-8-carboxílico (0,05 g, 0,115 mmol, 1 eq.), t-buOH (2 mL), DMSO (1 mL), e pirrolidina (0,1 mL, 1,15 mmol, 10 eq.). O frasco foi tampado e aquecido sob condições de micro-onda (50W, rampa de 3 minutos, 110 °C, STND, tempo de retenção de 1 hora) seguido por adição de outra alíquota de pirrolidina

(0,1 mL) em seguida tratado por micro-ondas (70W, rampa de 3 minutos, 140 °C, STND, tempo de retenção de 1 hora). Reação foi diluída com água (20 mL) e extraída com DCM (3 x 30 mL). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados (por exemplo, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrados e concentrados. O resíduo resultante que foi purificado por cromatografia de coluna (ISCO CombiFlash) usando um gradiente a 0-30 % (10% de MeOH em EtO-Ac/EtOAc) forneceu 25 mg (49% de produção). LCMS (ESI) 468 (M+H).

Exemplo 363

10 Amida de ácido 4-{3-dimetilamino-1-[3-(2-fluoro-benzoilamino)-fenil]-propilamino}-quinazolina--8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [487 (M+1)].

Exemplo 365

15 Amida de ácido 4-{3-dimetilamino-1-[3-(4-trifluorometóxi-benzoilamino)-fenil]-propilamino}-quinazolina--8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [553 (M+1)]

Exemplo 366

20 Amida de ácido 4-{3-hidróxi-1-[3-(benzoilamino)-fenil]-propilamino}-quinazolina--8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [442,1 (M+1)].

Exemplo 367

25 Amida de ácido 4-[2-(etil-metil-amino)-1-fenil-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico

Um frasco de cintilação de 20 mL equipado com uma barra agitadora foi carregado com sal de cloridrato de amida de ácido 4-(2-metilamino-1-fenil-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico, (32 mg, 0,1 mmol), EtOH, (5 mL) e Et<sub>3</sub>N, (0,03 mL, 0,2 mmol). A mistura foi agitada até a amina ser dissolvida. Em seguida, AcOH (10 gotas) foi adicionado seguido por acetadeído, (0,1 mL, 2,0 mmols) e em seguida NaBH(OAc)<sub>3</sub>, (212 mg, 1,0 mmol). A mistura foi agitada em TA. Após 30 minutos, a reação foi saciada

pela adição de NaOH a 1 N, (20 mL) diluída com EtOAc (25 mL) e as fases foram divididas. O aquoso foi extraído com EtOAc, (25 mL) ( $\times 2$ ), secado ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O material foi purificado por cromatografia eluindo com DCM-[DCM-meOH-NH<sub>4</sub>OH (9:1:0,1)] Quantidade obtida: 15 mg, 40% de produção. LCMS (ESI) 350 (M+H).

Exemplo 370

Amida de ácido 4-[1-[3-(benzoilamino)-fenil]-3-metóxi-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [456 (M+1)].

Exemplo 371

Amida de ácido 4-(1-[3-[(5-metil-pirazina-2-carbonil)-amino]-fenil]-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico.

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. MS (M+1) 428

Exemplo 379

Amida de ácido 4-[3-metóxi-1-[3-(2-fluoro-benzoilamino)-fenil]-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [474 (M+1)].

Exemplo 385

Amida de ácido 4-[3-(3-dimetilaminometil-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico:

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

38 mg de sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido trifluoroacético.

Tr = 1,84 minutos (método C), LCMS: 455 (M+H).

Exemplo 386

Amida de ácido 4-[3-[3-(2-dimetilamino-etóxi)-benzoilamino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico:

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

31 mg de sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido trifluoroacético.

5 Tr = 1,89 minutos (método C), LCMS: 485 (M+H).

Exemplo 390

Amida de ácido 4-[3-[(2,3-di-hidro-benzofuran-5-carbonil)-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico:

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 10 667.

38 mg de sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido trifluoroacético.

Tr = 2,24 minutos (método C), LCMS: 440 (M+H).

Exemplo 391

15 Amida de ácido 4-[3-dimetilamino-1-[3-(2,6-difluoro-benzoilamino)-fenil]-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [505 (M+1)].

Exemplo 392

20 Amida de ácido 4-[1-[3-(2,6-difluoro-benzoilamino)-fenil]-3-piperidin-1-il]-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [545,0 (M+1)].

Exemplo 394

25 Amida de ácido 4-(1-[3-[(5-isopropil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-fenil]-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico.

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. MS (M+1) 444

Exemplo 396

30 Amida de ácido 6-benzilóxi-4-(2-metilamino-1-fenil-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico

Um frasco de cintilação equipado com uma barra agitadora foi

carregado com *terc*-butil éster de ácido [2-(6-benzilóxi-8-carbamoi-quinazolin-4-ilamino)-2-fenil-etil]-metil-carbâmico (81 mg, 0,15 mmol) e THF, (3 mL). Em seguida, HCl a 4 M em dioxano, (3 mL) foi adicionado em temperatura ambiente e a mistura foi agitada durante a noite. Após 18 horas, um precipitado branco formou-se e LCMS indicou consumação de SM. A mistura foi diluída com Et<sub>2</sub>O (30 mL) e o precipitado foi filtrado através de um papel filtrante e lavado com Et<sub>2</sub>O, (30 mL). O sólido foi secado sob vácuo. Quantidade obtida: 50 mg, 0,12 mmol, 78% de produção. LCMS (ESI) 428 (M+H).

Exemplo 399

- 10 Amida de ácido 4-[1-[3-(2,4-difluoro-benzoilamino)-fenil]-3-piperidin-1-il-propilamino]-quinazolina--8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [545,0 (M+1)].

Exemplo 402

- 15 Amida de ácido 4-[3-[5-metil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico:

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

- 20 42,7 mg de sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido trifluoroacético.

Tr = 1,98 minuto (método C), LCMS: 402 (M+H).

Exemplo 403

- Amida de ácido 4-[3-metóxi-1-[3-(2-fluoro-4-metóxi-benzoilamino)-fenil]-propilamino]-quinazolina--8-carboxílico

- 25 O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [492 (M+1)].

Exemplo 404

- Amida de ácido 4-[3-(4-metóxi-3-metil-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico:

- 30 O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

37 mg de sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido triflu-

oroacético.

$T_r = 2,41$  minutos (método C), LCMS: 442 ( $M+H$ ).

Exemplo 405

Amida de ácido 4-(1-[3-[5(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-carboni)-amino]-fenil]-3-

5 metóxi-propilamino)-quinazolina-8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [486 ( $M+1$ )].

Exemplo 414

Amida de ácido 4-(1-[3-[(2-metóxi-piridina-4-carbonil)-amino]-fenil]-

10 etilamino)-quinazolina-8-carboxílico.

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. MS ( $M+1$ ) 443

Exemplo 418

Amida de ácido 4-[1-[3-(2,4-difluoro-benzoilamino)-fenil]-3-pirrolidin-1-il-

15 propilamino)-quinazolina-8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [531,0 ( $M+1$ )].

Exemplo 421

Amida de ácido 4-(1-[3-[(1-metil-1H-pirrol-2-carbonil)-amino]-fenil]-etilamino)-

20 quinazolina-8-carboxílico.

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. MS ( $M+1$ ) 415

Exemplo 422

Amida de ácido 4-[1-[3-(3,4-difluoro-benzoilamino)-fenil]-3-pirrolidin-1-il-

25 propilamino)-quinazolina-8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [531,0 ( $M+1$ )].

Exemplo 423

Amida de ácido 4-[3-[(6-metóxi-piridina-3-carbonil)-amino]-benzilamino]-

30 quinazolina-8-carboxílico

Etapa 1. A um frasco de base redonda de 500 mL com barra de agitação magnética a 25 °C sob uma atmosfera de nitrogênio foram adicionados:

nados a 3-amino-benzilamina (5 g, 41 mmols, 1 eq.) e DCM anidroso (150 mL). DIEA (10,6 g, 14,3 mL, 82 mmols, 2 eq.) foi em seguida adicionado, e o vaso reacional foi resfriado para 0 °C. O dicarbonato de di-terc-butila (9,8 g, 45 mmols, 1,1 eq.) foi dissolvido em DCM anidroso (15 mL) e adicionado 5 rapidamente gota a gota ao vaso reacional. A reação foi em seguida agitada durante a noite e deixada equilibrar para temperatura ambiente. A mistura foi lavada com solução de NaHCO<sub>3</sub> aquosa saturada (50 mL), salmoura (50 mL), e secada (por exemplo, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada para fornecer 10,8 g.

10           Etapa 2. A um frasco de 40 mL com barra de agitação magnética a 25 °C sob uma atmosfera de nitrogênio foram adicionados *terc*-butil éster de ácido (3-amino-benzil)-carbâmico (1,5 g, 6,75 mmols, 1 eq.) e DMF anidroso (25 mL). O ácido 2-metóxi-piridina-5-carboxílico (1,14 g, 7,4 mmols, 1,1 eq.) foi adicionado seguido por di-isopropiletilamina (4,36 g, 5,9 mL, 33,7 mmols, 5 eq.) e o HATU (3,08 g, 8,1 mmols, 1,2 eq.). A mistura reacional foi agitada durante a noite a 25 °C. A mistura reacional foi em seguida apreendida em EtOAc (150 mL) e lavada com água (30 mL), solução de LiCl aquosa saturada (30 mL), salmoura (30 mL), secada (por exemplo, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada. O resíduo resultante que foi purificado por cromatografia de coluna (ISCO CombiFlash) usando um gradiente de 0 - 50 % (EtOAc/Heptano) forneceu 1,60 g (68% de produção).

15           Etapa 3. A um frasco de 40 mL com barra de agitação magnética a 25 °C foram adicionados *terc*-butil éster de ácido {3-[(6-metóxi-piridina-3-carbonil)-amino]-benzil}-carbâmico (1,66g, 4,7 mmols, 1 eq.) e DCM anidroso (20 mL). O frasco reacional foi resfriado para 0 °C e o HCl em 1,4-dioxano (5,9 mL, 4M, 23,8 mmols, 5 eq.) foi adicionado gota a gota com vigorosa agitação. Agitação foi continuada durante a noite e foi deixada equilibrar para 25 °C. O material reacional foi transferido a um frasco de base redonda de 250 mL e o solvente evaporado em vácuo. O resíduo resultante foi novamente dissolvido em metanol (15 mL), o solvente evaporado, e o resíduo secado completamente em vácuo. O material foi levado para a próxima etapa sintética sem purificação para fornecer 1,6 g. LCMS (ESI) 258 (M+H).

Etapa 4. A um frasco de 40 mL com barra de agitação magnética a 25 °C sob uma atmosfera de nitrogênio foram adicionados metil éster de ácido 4-cloro-quinazolina-8-carboxílico (0,15 g, 0,67 mmol, 1 eq.) e THF anidroso (8 mL). A di-isopropiletilamina (0,26 g, 0,35 mL, 2 mmol, 3 eq.) foi em 5 seguida adicionada seguida por N-(3-aminometil-fenil)-6-metoxnicotinamida (0,19 g, 0,74 mmol, 1,1 eq.). A mistura resultante foi aquecida em um frasco tampado a 50 °C x 96 horas com agitação. O solvente foi evaporado em vácuo e o resíduo resultante novamente dissolvido em EtOAc (50 mL). A mistura foi lavada com solução de NaHCO<sub>3</sub> aquosa saturada (30 mL), água (30 10 mL), salmoura (30 mL), e secada (por exemplo, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna (ISCO CombiFlash) usando um gradiente de 0 - 90 % (EtOAc/DCM) para fornecer 181 mg (60% de produção). LCMS (ESI) 444,2 (M+H).

Etapa 5. A um frasco de 40 mL com barra de agitação magnética 15 a 25 °C foram adicionados metil éster de ácido 4-{3-[6-metóxi-piridina-3-carbonil]-amino]-benzilamino}-quinazolina-8-carboxílico (0,18 g, 0,4 mmol, 1 eq.) e THF (2 mL) e 2-propanol (2 mL). Um volume aproximadamente igual (isto é; 2 mL) de solução de hidróxido de amônio aquosa concentrada (solução a 28-30%) foi em seguida adicionado e agitação continuada durante a 20 noite. Água (15 mL) foi adicionada à mistura reacional e um precipitado imediatamente começou a formar. O precipitado que foi coletado e purificado também por meio de HPLC preparativa forneceu o composto desejado como um sólido branco (13,9 mg) LCMS (ESI) 429,2 (M+H).

Exemplo 425  
25 Amida de ácido 4-{1-[3-(3-fluoro-4-metóxi-benzoilamino)-fenil]-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico

A uma solução de ácido 3-fluoro-4-metoxibenzoico (26,00 mg; 0,15 mmol; 1,00 eq.) em DMF foram adicionados cloreto de bis(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fosfínico (35,01 mg; 0,14 mmol; 0,90 eq.), 4-{[1-(3-aminofenil)etil]amino}quinazolina-8-carboxamida (41,33 mg; 0,13 mmol; 0,88 eq.), e N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,07 ml; 0,38 mmol; 2,50 eq.). A mistura reacional foi agitada durante a noite em TA. Purificado o cru por H-

PLC para obter 20mg do produto do título em 28% de produção. MS (M+1)

460

Exemplo 426

Amida de ácido 4-[1-[3-(4-dietilamino-benzoilamino)-fenil]-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico.

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. MS (M+1) 483.

Exemplo 427

Amida de ácido 4-[3-(benzotiazol-2-ilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico :

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 684 iniciando cloridrato de amida de ácido 4-(3-amino-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico e 2-cloro-benzotiazol:

22,1 mg, Tr = 2,29 minutos (método C), LCMS: 427 (M+H).

15 O produto é o sal de cloridrato.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) δ 11,17 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,94 - 8,73 (m, 3H), 8,58 (d, J = 7,6, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,92 (t, J = 7,9, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,8, 1H), 7,68 (d, J = 8,1, 1H), 7,38 - 7,21 (m, 3H), 7,17 - 7,04 (m, 2H), 5,01 (d, J = 5,7, 2H).

20 Exemplo 429

Amida de ácido 4-[3-[3-(3-metóxi-propóxi)-benzoilamino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico:

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

25 57 mg de sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido trifluoroacético.

Tr = 2,41 minutos (método C), LCMS: 486 (M+H).

Exemplo 430

Amida de ácido 4-[3-[3-(2-metilamino-étoxi)-benzoilamino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico:

a) terc-butil éster de ácido [2-(3-[3-[(8-carbamoil-quinazolin-4-ilamino)-metil]-fenilcarbamoil}-fenóxi)-etil]-metil-carbâmico :

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

12 mg de sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido trifluoroacético.

5 Tr = 2,68 minutos (método C), LCMS: 571 (M+H).

b) 12 mg (0,11 mmol) de terc-butil éster de ácido [2-(3-{[3-[(8-carbamoiquinazolin-4-ilamino)-metil]-fenilcarbamoi]-fenóxi}-etil]-metil-carbâmico foram dissolvidos em 2 ml de dioxano e 88 µl de HCl a 4 N em dioxano foram adicionados. A mistura foi agitada durante a noite, filtrada e lavada com dioxano.

10 8 mg de sólido esbranquiçado. O produto é o sal de cloridrato.

Tr = 1,88 minuto (método C), LCMS: 471 (M+H).

#### Exemplo 434

Amida de ácido 4-[3-[(5-trifluorometil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico.

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. (M+1) 456

#### Exemplo 437

Amida de ácido 4-[3-dimetilamino-1-[3-(2,5-difluoro-benzoilamino)-fenil]-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [505 (M+1)].

#### Exemplo 440

4-[((1R)-1-{3-[(3-fluoro-4-metoxibenzoil)amino]fenil}etil)amino]quinazolina-8-carboxamida

Uma suspensão de 4-[((1R)-1-(3-aminofenil)etil)amino]quinazolina-8-carboxamida (2,0 g, 6,51 mmols) em piridina seca (50 mL) foi tratada com cloreto de 3-fluoro-4-metoxibenzoila (1,51 g, 8,01 mmols, 1,23 eq), e os conteúdos foram agitados em temperatura ambiente durante 45 min. A solução amarelo-clara foi lentamente adicionada à água (1000 mL), e o precipitado branco foi filtrado, lavado com água (300 mL) e secado sob vácuo a 35 °C para obter o composto do título em 98% de

produção (2,93 g).

Exemplo 442

Amida de ácido 4-(1-{3-[furan-3-carbonil]-amino}-fenil)-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico.

5 O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. MS (M+1) 402

Exemplo 446

Amida de ácido 4-{1-[3-(4-morfolin-4-il-benzoilamino)-fenil]-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico.

10 O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. MS (M+1) 497

Exemplo 450

Amida de ácido 4-(1-{3-[5-ciclopropil-1H-pirazol-3-carboni]-amino}-fenil)-3-dimetilamino-propilamino)-quinazolina-8-carboxílico

15 O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [499 (M+1)].

Exemplo 452

Amida de ácido 4-(1-{3-[(1-óxi-piridina-4-carbonil)-amino]-fenil}-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico.

20 O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. MS (M+1) 429

Exemplo 456

Amida de ácido 4-(1-{3-[5-metil-2-trifluorometil-furan-3-carbonil]-amino}-fenil)-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico.

25 O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. MS (M+1) 484

Exemplo 458

Amida de ácido 4-{3-dimetilamino-1-[3-(4-metóxi-benzoilamino)-fenil]-propilamino}-quinazolina-8-carboxílico

30 O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [499 (M+1)].

Exemplo 461

Amida de ácido 4-(1-{3-[(1-óxi-piridina-3-carbonil)-amino]-fenil}-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico.

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. MS (M+1) 429

5 Exemplo 462

Amida de ácido 4-{3-metóxi-1-[3-(4-trifluorometóxi-benzoilamino)-fenil]-propilamino}-quinazolina-8-carboxílico

A uma mistura de 4-[(1-(3-aminofenil)-3-metoxipropil]amino}quinazolina-8-carboxamida (50,00 mg; 0,14 mmols; 1,00 eq.), cloridrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etylcarbodiimida (30 mg; 0,16 mmol; 1,10 eq.) e 1H-1,2,3-benzotriazol-1-ol (22 mg; 0,16 mmol; 1,10 eq.) em DMF seco (1 mL) foram adicionados ácido 4-(trifluorometóxi)benzoico (33 mg; 0,16 mmol; 1,10 eq.) e N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,08 mL; 0,43 mmol; 3,00 eq.). A mistura foi agitada durante a noite. Após concentração, o bruto foi purificado por HPLC de fase reversa para obter 26 mg do produto do título em 34 % de produção.

LCMS [540 (M+1)]. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): 2,1875 (m, 1H), 2,3432 (m, 1H), 3,2379 (s, 3H), 3,3835 (m, 1H), 3,4522 (m, 1H), 5,7150 (m, 1H), 7,0524 (m, 2H), 7,2017 (m, 1H), 7,3317 (m, 1H), 7,6285 (m, 1H), 7,9371 (m, 6H), 8,0791 (m, 1H), 8,5544 (m, 1H), 8,6647 (s, 1H), 8,8136 (s, 1H), 10,3786 (s, 1H).

Exemplo 463

Amida de ácido 4-(1-{3-[(2-etóxi-piridina-4-carbonil)-amino]-fenil}-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico.

25 O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. MS (M+1) 457

Exemplo 471

Amida de ácido 4-(1-{3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-fenil}-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico.

30 O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. MS (M+1) 510

Exemplo 475

Amida de ácido 4-{1-[3-(4-trifluorometóxi-benzoilamino)-fenil]-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico.

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. MS (M+1) 496

5 Exemplo 476

Amida de ácido 4-{3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-3-trifluorometil-benzoilamino]-benzilamino}-quinazolina-8-carboxílico:

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

10 57 mg de sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido trifluoroacético.

Tr = 2,09 minutos (método C), LCMS: 564 (M+H).

Exemplo 477

ácido 2-{3-[1-(8-carbamoil-quinazolin-4-ilamino)-etyl]-fenilamino}-oxazol-5-carboxílico

Etil éster de ácido 2-{3-[1-(8-carbamoil-quinazolin-4-ilamino)-etyl]-fenilamino}-oxazol-5-carboxílico foi preparado de acordo com o exemplo 549 iniciando 4-{[1-(3-aminofenil)etyl]amino}quinazolina-8-carboxamida e 2-cloro-1,3-oxazol-5-carboxilato de etila. LCMS (M+1) 447.

20 O éster foi hidrolizado com NaOH a 1 N a 60 °C durante 2 horas para obter o composto do título. LCMS (M+1) 419.

Exemplo 490

terc-butila de ácido {2-[8-carbamoil-quinazolin-4-ilamino)-2-[3-(3-fluoro-4-metóxi-benzoilamino)-fenil]-etyl}-metil-carbâmico

25 O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [589 (M+1)].

Exemplo 493

Amida de ácido 4-{3-dimetilamino-1-[3-(3-fluoro-4-metóxi-benzoilamino)-fenil]-propilamino}-quinazolina-8-carboxílico

30 O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [517 (M+1)].

Exemplo 496

Amida de ácido 4-{4-[(5-trifluorometil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-benzilamino}-quinazolina-8-carboxílico.

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. MS (M+1) 477

5    Exemplo 497

Amida de ácido 4-[3-(2,4-dimetóxi-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico :

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

10                52 mg de sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido trifluoroacético.

Tr = 2,42 minutos (método C), LCMS: 458 (M+H).

Exemplo 499

Amida de ácido 4-benzilamino-5-metóxi-quinazolina-8-carboxílico

15                Etapa 1 A uma solução de ácido 2-amino-6-metóxi-benzoico (0,167g, 0,1 mmol) em DMF (3 mL) foi adicionado NBS (0,177g, 0,1 mmol) e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Mistura reacional foi diluída com metanol (3 mL) e o cru contendo os isômeros de região foi purificado sobre HPLC preparativa usando água/MeOH (0,1% de TFA) 20 como eluente para fornecer produto (0,08 g, 33 %). LCMS (ESI) 246 (M+H);

Etapas 2-3 são de acordo com o procedimento de Exemplo 76.

25                Etapa 4. Em um frasco de cintilação de 40 ml, 4-benzilamino-5-metóxi-quinazolina-8-carbonitrila (0,55g, 0,187 mmol) foi apreendido em DMSO (12,0 mL) e MeOH (8,0 mL). K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,258g, 1,87 mmol) em água (2,0 mL) foi adicionado seguido por H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0,212g, 1,87 mmol) e a reação foi agitada sob nitrogênio em temperatura ambiente durante 18 horas. A reação foi extraída com acetato de etila (3x30 mL), e concentrada. Água (2,0 mL) foi adicionada e o produto sólido resultante foi filtrado para fornecer o intermediário desejado (0,032g, 56% ).

30                Etapa 5. O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento de Exemplo 76. LCMS (ESI) 309 (M+H)

Exemplo 501

Amida de ácido 4-[3-[(2-amino-tiazol-4-carbonil)-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico:

a) terc-Butil éster de ácido (4-[3-[(8-carbamoil-quinazolin-4-ilamino)-metil]-fenilcarbamoil]-tiazol-2-il)-carbâmico :

5 O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo  
667.

64 mg de sólido esbranquiçado.

Tr = 2,51 minutos (método C), LCMS: 520 (M+H).

b) 64 mg (0,12 mmol) de terc-butil éster de ácido (4-[3-[(8-carbamoil-

10 quinazolin-4-ilamino)-metil]-fenilcarbamoil]-tiazol-2-il)-carbâmico foram dissolvidos em 1,0 ml de dioxano e 620 µl de HCl a 4 N em dioxano foram adicionados. A mistura foi agitada durante a noite e evaporada até a secura.

52 mg de sólido esbranquiçado. O produto é o sal de cloridrato.

Tr = 1,84 minuto (método C), LCMS: 420 (M+H).

15 Exemplo 503

Amida de ácido 6-(3-dimetilamino-propóxi)-4-(2-metilamino-1-fenil-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico

Etapa 1. Um frasco de cintilação equipado com uma barra agitadora foi carregado com terc-butil éster de ácido [2-(8-carbamoil-6-hidróxi-quinazolin-4-ilamino)-2-fenil-etil]-metil-carbâmico, (110 mg, 0,25 mmol), cloridrato de (2-cloro-etil)-dimetil-amina (40 mg, 0,28 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (244 mg, 0,75 mmol) e Bu<sub>4</sub>NI, (10 mg). A esta mistura foi adicionado DMF seco (4 mL) e a reação foi aquecida a 60 °C durante a noite. Após 18 horas, LCMS indicou consumação de SM. A mistura diluída com EtOAc (30 mL) e adicionada à água (100 mL). As fases foram separadas e o aquoso foi extraído com EtOAc (30 mL) ( $\times 2$ ). A fase de EtOAc foi lavada com LiCl sat., (50 mL) secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O material foi purificado por cromatografia usando um cartucho de sílica de 12 g eluindo com DCM-[DCM-meOH-NH<sub>4</sub>OH (9:1:0,1)], gradiente de 0 a 50% de coquetel. Quantidade obtida: 67 mg, 0,13 mmol, 53% de produção. LCMS (ESI) 370 (M+H).

Etapa 2. O composto do título foi sintetizado de acordo com o

procedimento de Exemplo 184. LCMS (ESI) 423 (M+H).

Exemplo 506

Amida de ácido 4-[3-(1H-indol-3-carbonil)-amino]-benzilamino}-quinazolina-8-carboxílico:

5 O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

22 mg de sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido trifluoroacético.

Tr = 2,23 minutos (método C), LCMS: 437 (M+H).

10 Exemplo 507

Amida de ácido 4-[3-(4-pirrolidin-1-ilmetil-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico.

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. (M+1) 481

15 Exemplo 510

Amida de ácido 4-[3-metóxi-1-[3-(3-fluoro-4-metóxi-benzoilamino)-fenil]-propilamino}-quinazolina--8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [504 (M+1)].

20 Exemplo 512

Amida de ácido 4-[3-(3-fluoro-4-metóxi-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico.

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. (M+1) 446

25 Exemplo 524

Amida de ácido 4-[1-[3-benzoilamino-fenil]-3-pirrolidin-1-il-propilamino]-quinazolina--8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [495,2 (M+1)].

30 Exemplo 525

Amida de ácido 4-[3-(4-metóxi-3-trifluorometil-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico:

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

33 mg de sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido trifluoroacético.

5 Tr = 2,58 minutos (método C), LCMS: 496 (M+H).

Exemplo 526

Amida de ácido 4-[1-[3-(4-trifluorometil-píridin-2-ilamino)-fenil]-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico.

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 10 549. LC MS (M+1) 453.

Exemplo 527

terc-Butila de ácido {2-[8-carbamoi-quinazolin-4-ilamino]-2-[3-(4-bromo-benzoilamino)-fenil]-etil}-metil-carbâmico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [620 (M+1)].

Exemplo 529

Amida de ácido 4-[2-hidróxi-1-[3-(4-bromo-benzoilamino)-fenil]-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [506,1 (M)].

O intermediário amida de ácido 4-[1-(3-amino-fenil)-2-hidróxi-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico foi usado para a preparação de exemplo 529.

Ele foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a 25 preparação de 4-[1-(3-amino-fenil)-3-metóxi-propilamino]-quinazolina-8-carboxamida usando 4-cloroquinazolina-8-carboxilato de metila e 2-amino-2-(3-nitro-fenil)-etanol (Esquema 4).

Exemplo 538

Amida de ácido 4-(1-[3-[(5-ciclopropil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-fenil]-3-hidróxi-propilamino)-quinazolina-8-carboxílico

Etapa a: terc-butil éster de ácido (1-[3-[(5-ciclopropil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-fenil]-3-hidróxi-propil)-carbâmico :

529 mg (3,4 mmols) de ácido 5-ciclopropil-2H-pirazol-3-carboxílico foram suspensos em 9 ml de THF e 834 mg (3,4 mmols) de E-EDQ foram adicionados. A mistura foi agitada durante 10 minutos em temperatura ambiente e subsequentemente 900 mg (3,4 mmols) de *terc*-butil éster de ácido [1-(3-amino-fenil)-3-hidróxi-propil]-carbâmico dissolvidos em 9 ml de THF foram adicionados. A mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, evaporada até a secura. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila e lavado com NaOH a 1 N, 10% de ácido cítrico e salmoura. A camada orgânica foi secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporada até a secura.

10 1,37 g de óleo claro.

Tr = 2,56 minutos (método C), LCMS: 301 (M-boc+H).

Etapa b: [3-(1-amino-3-hidróxi-propil)-fenil]-amida de ácido 5-ciclopropil-2H-pirazol-3-carboxílico:

15 1,5 g (0,3,1 mmol) de *terc*-butil éster de ácido (1-[3-[(5-ciclopropil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-fenil]-3-hidróxi-propil)-carbâmico foram dissolvidos em 40 ml de dioxano e 15 ml de HCl a 4 N em dioxano foram adicionados. A mistura foi agitada durante a noite, filtrada e lavada com dioxano. A este resíduo, NaOH a 0,1 N e acetato de etila foram adicionados, a fase aquosa foi lavada com acetato de etila duas vezes, a camada orgânica foi secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporada até a secura.

20 700 mg, de óleo claro.

Tr = 1,84 minuto (método C), LCMS: 301 (M+H).

25 Etapa c e d foram realizadas como descrito no exemplo 743 para obter amida de ácido 4-[3-[(5-ciclopropil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-fenil]-3-hidróxi-propilamino)-quinazolina-8-carboxílico:

700 mg de sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido trifluoroacético.

Tr = 2,07 minutos (método C), LCMS: 472 (M+H).

30 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) δ 13,00 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,72 (d, J = 7,4, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,49 (d, J = 7,5, 1H), 7,95 (b, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,76 (b, 1H), 7,58 (d, J = 8,2, 1H), 7,22 (t, J = 7,9, 1H), 7,11 (d, J = 7,7, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 3,48 - 3,43 (m, 2H), 2,18 (dd, J = 14,0, 8,7, 1H),

2,04 (dd,  $J = 13,3, 6,7, 1H$ ), 1,92 - 1,84 (m, 1H), 0,92 - 0,86 (m, 2H), 0,71 - 0,59 (m, 2H).

Exemplo 539

Amida de ácido 4-[3-(piridin-2-ilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-5 carboxílico:

Etapa a:

10 1 g (8,4 mmols) de 3-aminobenzonitrila e 844  $\mu$ l de 2-bromopiridina foram misturados e lentamente aquecidos para 175°C e agitados durante 1 hora. Após resfriamento, o resíduo foi dissolvido em 100 ml de diclorometano e 50 ml de água. O pH foi ajustado para 8-9 usando NaOH a 1 N. A camada orgânica foi separada, secada sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e evaporada. O produto bruto foi usado sem outra purificação.

1,55 g,  $\text{Tr} = 1,63$  minuto (método C), LCMS: 196 (M+H).

15 Etapas b, c e d: estas etapas foram realizadas como descrito para etapas c,d, e do Exemplo 743 para obter o composto do título.

25 25 mg de sólido esbranquiçado.  $\text{Tr} = 1,69$  minutos (método C), LCMS: 371 (M+H).

O produto é o sal de cloridrato.

10  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO)  $\delta$  11,08 (b, 1H), 9,90 (b, 1H), 8,88 (d,  $J = 8,0, 1H$ ), 8,83 (s, 1H), 8,56 (dd,  $J = 7,6, 0,8, 1H$ ), 8,17 (s, 1H), 8,03 (dd,  $J = 5,6, 1,2, 1H$ ), 7,88 (t,  $J = 8,0, 1H$ ), 7,77 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,48 (d,  $J = 7,7, 1H$ ), 7,34 (t,  $J = 7,8, 1H$ ), 7,15 (s, 1H), 7,02 (d,  $J = 7,2, 1H$ ), 6,87 (s, 1H), 4,96 (d,  $J = 5,7, 2H$ ).

Exemplo 540

25 Amida de ácido 4-[3-(4-trifluorometil-piridin-2-ilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico:

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 684 iniciando cloridrato de amida de ácido 4-(3-amino-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico e 2-cloro-4-trifluorometil-piridina a 120°C.

30 14 mg de sólido amarelo.

$\text{Tr} = 2,31$  minutos (método C), LCMS: 439 (M+H).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO)  $\delta$  10,41 (b, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,76 (s,

1H), 8,65 (d, J = 8,3, 1H), 8,56 (d, J = 7,4, 1H), 8,28 (d, J = 5,3, 1H), 8,05 (b, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 2H), 7,27 (t, J = 7,8, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,98 (dd, J = 17,7, 6,4, 2H), 4,93 (d, J = 5,3, 2H).

Exemplo 541

- 5 Etil éster de ácido 2-[3-[(8-carbamoil-quinazolin-4-ilamino)-metil]-fenilamino]-tiazol-5-carboxílico:

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 545.

21,1 mg, Tr = 2,34 minutos (método C), LCMS: 449 (M+H).

10 O produto é o sal de cloridrato.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,95 (b, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,99 - 8,69 (m, 3H), 8,55 (d, J = 6,9, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,93 - 7,83 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,1, 1H), 7,34 (t, J = 7,9, 1H), 7,11 (d, J = 7,8, 1H), 4,96 (d, J = 5,8, 2H), 4,24 (q, J = 7,1, 2H), 1,27 (t, J = 7,1, 3H).

- 15 Exemplo 542

Amida de ácido 4-{4-hidróxi-1-[3-(4-metóxi-benzoilamino)-fenil]-butilamino}-quinazolina-8-carboxílico:

Etapa a: 3-terc-butoxicarbonilamino-3-(3-nitro-fenil)-propil éster de ácido tolueno-4-sulfônico:

20 2 g (6,75 mmols) de *terc*-butil éster de ácido [3-hidróxi-1-(3-nitro-fenil)-propil]-carbâmico foram dissolvidos em 10 ml de diclorometano e 1,4 ml (20,1 mmols) de trietilamina. Sob resfriamento, 1,54 g (8,10 mmols) de cloreto de ácido tolueno sulfônico em 5 ml de diclorometano foram adicionados e a mistura foi agitada 30 minutos a 0°C e 18 horas em temperatura ambiente. A mistura reacional foi diluída com 10 ml de água e 30 ml de diclorometano, a camada orgânica foi separada e lavada com água, secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporada até a secura. O produto bruto foi usado sem outra purificação.

3,05 g, Tr = 3,35 minutos (método C), LCMS: 351 (M-boc+H).

- 30 Etapa b: *terc*-butil éster de ácido [3-ciano-1-(3-nitro-fenil)-propil]-carbâmico :

1,88 g (4,16 mmols) de 3-*terc*-butoxicarbonilamino-3-(3-nitro-fenil)-propil éster de ácido tolueno-4-sulfônico foram dissolvidos em 5 ml de

DMF e 306 mg (6,24 mmols) de cianeto de sódio foram adicionados. A mistura foi agitada durante 5 horas a 60°C. A mistura reacional foi vertida em 50 ml de água, o precipitado foi filtrado, lavado com água e secado em vácuo. O produto bruto foi usado sem outra purificação.

5           1,5 g de sólido esbranquiçado, Tr = 2,86 minutos (método C), LCMS: 206 (M-boc+H).

Etapa c: ácido 4-amino-4-(3-nitro-fenil)-butírico:

10          1,5 g (4,3 mmols) de *terc*-butil éster de ácido [3-ciano-1-(3-nitro-fenil)-propil]-carbâmico e 3,2 ml de HCl conc. foram aquecidos durante 5 horas a 90°C em um vaso fechado. Após resfriamento, água foi adicionada e o precipitado foi filtrado.

570 mg de sólido esbranquiçado, Tr = 1,50 minuto (método C), LCMS: 225 (M+H).

Etapa d: metil éster de ácido 4-amino-4-(3-nitro-fenil)-butírico:

15          680 mg (2,49 mmols) de ácido 4-amino-4-(3-nitro-fenil)-butírico foram suspensos em 5 ml de metanol e 635 µl (8,75 mmols) de cloreto de tionila foram adicionados. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi evaporada até a secura, metanol foi adicionado e novamente evaporado até a secura.

20          650 mg de sólido esbranquiçado, Tr = 1,82 minuto (método C), LCMS: 239 (M+H).

Etapa e: metil éster de ácido 4-*terc*-butoxicarbonilamino-4-(3-nitro-fenil)-butírico:

25          650 mg (2,25 mmols) de metil éster de ácido 4-amino-4-(3-nitro-fenil)-butírico foram suspensos em 20 ml de THF e 1,25 ml (9,0 mmols) de trietilamina. Uma solução de di-*terc*-butildicarbonato em 5 ml de THF foi adicionada e a mistura foi agitada durante a noite. O solvente foi evaporado e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporada até a secura. O produto bruto foi usado sem outra purificação.

30          785 mg de óleo, Tr = 2,99 minutos (método C), LCMS: 239 (M-boc+H).

Etapa f: terc-Butil éster de ácido [4-hidróxi-1-(3-nitro-fenil)-butil]-carbâmico foi preparado como descrito acima usando DIBAL como um agente de redução.

122 mg de óleo amarelo, Tr = 2,66 minutos (método C), LCMS: 211 (M-boc+H).

5 Etapa g: terc-butil éster de ácido [1-(3-amino-fenil)-4-hidróxi-butil]-carbâmico foi preparado como descrito acima usando Pd/C e hidrogênio em metanol.

104 mg de óleo amarelo, Tr = 1,88 minuto (método C), LCMS: 164 (M-boc+H).

10 Etapa h: terc-butil éster de ácido {4-hidróxi-1-[3-(4-metóxi-benzoilamino)-fenil]-butil}-carbâmico foi preparado como descrito em Exemplo 538 usando *terc-butil éster de ácido 1-(3-amino-fenil)-4-hidróxi-butil]-carbâmico*, ácido 4-metoxibenzoico e EEDQ.

40 mg de óleo amarelo, Tr = 2,73 minutos (método C), LCMS: 315 (M-boc+H).

15 Etapas i a l foram realizadas como descrito nos exemplos 538 (etapa b) e 743 (Etapas c e d) produzindo amida de ácido 4-{4-hidróxi-1-[3-(4-metóxi-benzoilamino)-fenil]-butilamino}-quinazolina-8-carboxílico:

20 21 mg de sólido esbranquiçado, Tr = 2,21 minutos (método C), LCMS: 486 (M +H).

O produto é o sal de ácido trifluoroacético.

25 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,06 (s, 1H), 8,82 (d, J = 7,8, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,55 (d, J = 7,5, 1H), 8,01 (b, 1H), 7,93 (t, J = 8,9, 3H), 7,81 (b, 1H), 7,62 (d, J = 9,0, 1H), 7,31 (t, J = 7,9, 1H), 7,21 (d, J = 7,7, 1H), 7,04 (d, J = 8,9, 2H), 5,59 (d, J = 6,8, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,50 - 3,42 (m, 2H), 2,16 - 1,98 (m, 2H), 1,65 - 1,54 (m, 1H), 1,54 - 1,43 (m, 1H).

#### Exemplo 543

Amida de ácido 4-{3-[(4,5,6,7-tetra-hidro-pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonil)-amino]-benzilamino}-quinazolina-8-carboxílico:

30 a) terc-butil éster de ácido 3-{3-[(8-carbamoi-quinazolin-4-ilamino)-metil]-fenilcarbamoi}-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxílico:

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

37 mg de sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido trifluoroacético.

Tr = 2,39 minutos (método C), LCMS: 543 (M+H).

- 5 b) 37 mg (0,56 mmol) de *terc*-butil éster de ácido 3-[3-[(8-carbamoiil-  
a]pirazina-5-carboxílico foram dissolvidos em 1,5 ml de dioxano e 280 µl de  
HCl a 4 N em dioxano foram adicionados. A mistura foi agitada durante a  
noite e evaporada até a secura.

30 mg de sólido esbranquiçado. O produto é o sal de cloridrato.

- 10 Tr = 1,69 minuto (método C), LCMS: 443 (M+H).

#### Exemplo 543

Amida de ácido 4-{3-[(1H-indol-6-carbonil)-amino]-benzilamino}-quinazolina-8-carboxílico:

- 15 O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo  
667.

33 mg de sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido trifluoroacético.

Tr = 2,24 minutos (método C), LCMS: 437 (M+H).

#### Exemplo 544

- 20 Amida de ácido 4-(1-{3-[(2,2-difluoro-ciclopropanocarbonil)-amino]-fenil}-  
etilamino)-quinazolina-8-carboxílico.

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. MS (M+1) 412

#### Exemplo 545

- 25 Amida de ácido 4-[3-(tiazol-2-ilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico:

50 mg (0,11 mmol) de cloridrato de amida de ácido 4-(3-amino-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico foram suspensos em 2,7 ml água e 0,3 ml de etanol. 13,3 µl de HCl concentrado foram adicionados e 9,6 µl (0,11 mmol) de 3,2-bromotiazol foram adicionados. A mistura foi agitada em um vaso selado durante a noite a 100°C. A mistura reacional foi resfriada e acetato de etila e NaOH a 1 N foram adicionados. A camada orgânica foi separada, secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporada. A mistura crua foi purificada

usando HPLC preparativa. O produto foi tratado com HCl em metanol e concentrado no SpeedVac.

6,0 mg de sólido esbranquiçado. Tr = 1,77 minuto (método C), LCMS: 377 (M+H).

5 O produto é o sal de cloridrato.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) δ 11,09 - 10,55 (m, 1H), 10,21 (s, 1H), 8,90 (b, 1H) 8,84 (s, 1H), 8,76 (d, J = 8,2, 1H), 8,56 (d, J = 6,7, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,90 (t, J = 7,9, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,59 - 7,50 (m, 1H), 7,29 (t, J = 7,9, 1H), 7,20 (d, J = 3,7, 1H), 7,00 (d, J = 7,7, 1H), 6,90 (d, J = 3,7, 1H), 10 4,96 (d, J = 5,7, 2H).

#### Exemplo 546

Amida de ácido 4-{3-[3-amino-1H-pirazol-4-carbonil]-amino}-benzilamino-quinazolina-8-carboxílico:

15,5 mg de sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido trifluoroacético.

Tr = 1,80 minuto (método C), LCMS: 403 (M+H).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,94 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,89 (b, 1H), 8,85 - 8,72 (m, 2H), 8,59 - 8,50 (m, 1H), 8,14 (d, J = 23,4, 2H), 7,88 (t, J = 8,0, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,62 (d, J = 9,0, 1H), 7,28 (t, J = 7,9, 1H), 7,09 (d, J = 7,7, 1H), 4,94 (d, J = 5,7, 2H).

#### Exemplo 548

Amida de ácido 4-[3-(5-aminometil-tiazol-2-ilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico:

25 a) Amida de ácido 4-{3-[5-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-ilmetil)-tiazol-2-ilamino]-benzilamino}-quinazolina-8-carboxílico:

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 545.

24 mg, Tr = 2,22 minutos (método C), LCMS: 536 (M+H).

O produto é o sal de ácido trifluoroacético.

30 b) 24 mg (0,04 mmol) de sal de ácido trifluoroacético de amida de ácido 4-{3-[5-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-ilmetil)-tiazol-2-ilamino]-benzilamino}-quinazolina-8-carboxílico foram dissolvidos em 1 ml de etanol e

tratados com 10 µl (0,21 mmol) de hidrato de hidrazina. A mistura foi agitada durante a noite a 50°C em um vaso fechado. Mais 40µl de hidrato de hidrazina foram adicionados e a mistura foi agitada a 60°C durante 24 horas. A mistura reacional foi evaporada e o produto bruto foi purificado usando HPLC preparativa. O produto foi tratado com HCl em metanol e concentrado no SpeedVac.

6,0 mg de sólido esbranquiçado. Tr = 1,77 minuto (método C), LCMS: 377 (M+H).

O produto é o sal de cloridrato.

<sup>10</sup> <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) δ 11,17 (b, 1H), 10,41 (s, 1H), 9,07 - 8,74 (m, 3H), 8,57 (d, J = 6,8, 1H), 8,31 (b, 3H), 8,18 (s, 1H), 7,89 (t, J = 7,9, 1H), 7,70 - 7,53 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 15,3, 7,4, 2H), 7,02 (d, J = 7,6, 1H), 4,94 (d, J = 5,8, 2H), 4,11 (t, J = 5,6, 2H).

#### Exemplo 549

<sup>15</sup> Amida de ácido 4-[3-(4-ciano-piridin-2-ilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico :

<sup>20</sup> 50 mg (0,15 mmol) de cloridrato de amida de ácido 4-(3-amino-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico e 21 mg (0,11 mmol) de 2-cloro-4-cianopiridina foram dissolvidos em 200 µl de NMP e irradiados no microondas a 200°C durante 3 horas. A mistura reacional foi diretamente purificada usando HPLC preparativa. O produto foi tratado com HCl em metanol e concentrado no SpeedVac.

4,2 mg de sólido esbranquiçado. Tr = 2,14 minutos (método C), LCMS: 396 (M+H).

<sup>25</sup> O produto é o sal de cloridrato.

#### Exemplo 550

Amida de ácido 4-[2-fluoro-3-(4-metóxi-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico:

<sup>30</sup> O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo amida de ácido 4-{3-[(4-metóxi-benzoil)-metil-amino]-benzilamino}-quinazolina-8-carboxílico, iniciando de 3-amino-2-fluoro-benzonitrila e ácido 4-metóxi-benzoico:

109 mg de sólido branco,  $T_r = 2,24$  minutos (método C), LCMS: 446 ( $M+H$ ).

O produto é o sal de cloridrato.

$^1H$  RMN (500 MHz, DMSO)  $\delta$  10,32 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 9,14 (t, J = 5,4, 1H), 8,59 (b, 2H), 8,54 (d, J = 8,0, 1H), 7,97 (d, J = 8,7, 2H), 7,78 (b, 1H), 7,66 (t, J = 7,8, 1H), 7,50 (t, J = 7,2, 1H), 7,22 (t, J = 6,8, 1H), 7,12 (dd, J = 17,2, 9,4, 1H), 7,06 (d, J = 8,7, 2H), 4,89 (d, J = 5,3, 2H), 3,84 (s, 3H).

#### Exemplo 551

Amida de ácido 4-{3-[4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-carbonil]-amino}-benzilamino}-quinazolina-8-carboxílico:

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

40,6 mg de sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido trifluoroacético.

15  $T_r = 2,29$  minutos (método C), LCMS: 442 ( $M+H$ ).

#### Exemplo 552

Amida de ácido 4-{3-[(1H-indol-7-carbonil)-amino]-benzilamino}-quinazolina-8-carboxílico :

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 20 667.

39 mg de sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido trifluoroacético.

$T_r = 2,24$  minutos (método C), LCMS: 437 ( $M+H$ ).

#### Exemplo 553

25 Amida de ácido 4-{3-[4-(1H-Imidazol-2-il)-benzoilamino]-benzilamino}-quinazolina-8-carboxílico:

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

30 14,4 mg de sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido trifluoroacético.

$T_r = 1,82$  minuto (método C), LCMS: 464 ( $M+H$ ).

#### Exemplo 554

Amida de ácido 4-[3-(3-metil-4-morfolin-4-il-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico:

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

5 37 mg de sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido trifluoroacético.

Tr = 2,35 minutos (método C), LCMS: 497 (M+H).

Exemplo 555

10 Amida de ácido 4-(1-{[3-[(5-ciclopropil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-fenil}-3-metilamino-propilamino)-quinazolina-8-carboxílico:

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 744 usando metilamina em metanol.

6 mg de sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido trifluoroacético.

15 Tr = 1,93 minuto (método C), LCMS: 485 (M+H).

Exemplo 556

Amida de ácido 4-(1-{3-[(5-ciclopropil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-fenil}-3-pirrolidin-1-il-propilamino)-quinazolina-8-carboxílico:

20 O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo amida de ácido 4-(1-{3-[(5-ciclopropil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-fenil}-3-morfolin-4-il-propilamino)-quinazolina-8-carboxílico.

9 mg de sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido trifluoroacético.

Tr = 1,98 minuto (método C), LCMS: 525 (M+H).

25 Exemplo 557

Amida de ácido 4-{3-[(5-cloro-1H-indole-2-carbonil)-amino]-benzilamino}-quinazolina-8-carboxílico:

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

30 57 mg de sólido esbranquiçado.

Tr = 2,59 minutos (método C), LCMS: 471 (M+H).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) δ 11,87 (s, 1H), 10,36 (d, J = 3,9,

1H), 10,24 (s, 1H), 9,21 (t, J = 5,9, 1H), 8,61 - 8,56 (m, 2H), 8,54 (dd, J = 8,3, 1,4, 1H), 7,84 - 7,76 (m, 2H), 7,76 - 7,70 (m, 2H), 7,68 - 7,64 (m, 1H), 7,44 (d, J = 8,7, 1H), 7,39 - 7,27 (m, 2H), 7,20 (dd, J = 8,7, 2,1, 1H), 7,13 (d, J = 7,8, 1H), 4,86 (d, J = 5,8, 2H).

5 Exemplo 558

Amida de ácido 4-[3-(1H-indol-5-carbonil)-amino]-benzilamino}-quinazolina-8-carboxílico:

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

10 23 mg de sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido trifluoroacético.

Tr = 2,18 minutos (método C), LCMS: 437 (M+H).

Exemplo 559

Amida de ácido 4-(1-[3-[(2,2-difluoro-ciclopropanocarbonil)-amino]-fenil]-3-

15 hidróxi-propilamino)-quinazolina-8-carboxílico:

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 538.

40 mg de sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido trifluoroacético.

20 Tr = 1,97 minuto (método C), LCMS: 442 (M+H).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,38 (s, 1H), 9,54 (b, 1H), 8,77 (d, J = 2,8, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,55 (d, J = 7,5, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,43 (d, J = 7,9, 1H), 7,28 (t, J = 7,9, 1H), 7,18 (d, J = 7,5, 1H), 5,70 (s, 1H), 3,53 - 3,45 (m, 2H), 2,77 (ddd, J = 13,6, 11,0, 8,2, 1H), 2,28 - 2,18 (m, 1H), 2,10 - 2,03 (m, 1H), 2,02 - 1,88 (m, 2H).

Exemplo 561

Amida de ácido 4-[3-[(2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxina-6-carbonil)-amino]-benzilamino}-quinazolina-8-carboxílico:

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 30 667.

24 mg de sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido trifluoroacético.

Tr = 2,23 minutos (método C), LCMS: 456 (M+H).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,02 (s, 1H), 8,74 (b, 1H), 8,63 (d, J = 8,0, 1H), 8,55 (d, J = 6,7, 1H), 8,03 (b, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,67 (d, J = 9,1, 1H), 7,53 - 7,43 (m, 2H), 7,31 (t, J = 7,9, 1H), 7,12 (d, J = 7,6, 1H), 6,96 (d, J = 8,4, 1H), 4,92 (d, J = 4,9, 2H), 4,29 (ddd, J = 10,7, 3,6, 1,8, 4H).

Exemplo 562

Amida de ácido 4-(1-{3-[5-ciclopropil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-fenil)-3-piperidin-1-il-propilamino)-quinazolina-8-carboxílico:

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 10 744.

9 mg de sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido trifluoroacético.

Tr = 2,03 minutos (método C), LCMS: 539 (M+H).

Exemplo 563

15 Amida de ácido 4-[3-[(1-metil-1H-indol-5-carbonil)-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico:

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

22 mg de sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido trifluoroacético.

Tr = 2,33 minutos (método C), LCMS: 451 (M+H).

Exemplo 564

Amida de ácido 6-hidroximetil-4-[3-(4-metóxi-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico:

25 A uma mistura reacional de cloridrato de 4-[(3-aminobenzil)amino]-6-(hidroximetil)quinazolina-8-carboxamida (20 mg; 0,06 mmol; 1,00 eq.) e N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,03 ml; 0,17 mmol; 3,00 eq.) em DCM foram adicionados cloreto de 4-metoxibenzoila (11 mg; 0,06 mmol; 1,10 eq.). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente 30 durante 1 hora. Purificada por HPLC, para obter o composto do título (18mg, produção de 71%) MS (M+1) 458.

Exemplo 566

Amida de ácido 4-[3-[(1H-indol-4-carbonil)-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico :

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

5 23 mg de sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido trifluoroacético.

Tr = 2,17 minutos (método C), LCMS: 437 (M+H).

Exemplo 567

10 Amida de ácido 4-((R)-1-{3-[2,2-dimetil-ciclopropanocarbonil]-amino}-fenil)-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico.

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. MS (M+1) 404.

Exemplo 568

15 Amida de ácido 4-[3-(4-hidroximetil-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico:

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

16,7 mg de sólido esbranquiçado. O produto é o sal de cloridrato. Tr = 1,98 minuto (método C), LCMS: 428 (M+H).

20 Exemplo 569

Amida de ácido 4-[3-(4-metil-piridin-2-ilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico :

25 O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 549 iniciando cloridrato de amida de ácido 4-(3-amino-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico e 2-bromo-4-metil-piridina:

8,4 mg, Tr = 1,80 minuto (método C), LCMS: 385 (M+H).

O produto é o sal de cloridrato.

30 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,80 (s, 2H), 8,55 (d, J = 6,8, 1H), 8,15 (b, 1H), 7,91 (d, J = 5,9, 2H), 7,86 (t, J = 7,9, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,39 (d, J = 28,6, 2H), 7,18 (b, 1H), 6,81 (d, J = 34,6, 2H), 4,95 (d, J = 5,4, 2H), 2,29 (s, 3H).

Exemplo 570

Amida de ácido 6-cloro-4-(1-{3-[6-metil-piridina-3-carbonil]-amino]-fenil}-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico.

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. MS (M+1) 461.

5    Exemplo 572

Amida de ácido 4-(1-{3-[1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil]-amino]-fenil}-etil amino)-quinazolina-8-carboxílico.

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. MS (M+1) 444

10    Exemplo 574

Amida de ácido 4-[3-(5-cianometil-piridín-2-ilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico:

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 616 iniciando cloridrato de amida de ácido 4-(3-amino-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico e (6-bromo-piridín-3-il)-acetonitrila.

13 mg, Tr = 1,73 minuto (método C), LCMS: 410 (M+H).

O produto é o sal de cloridrato.

1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 11,07 (b, 1H), 9,42 (b, 1H), 9,05 - 8,72 (m, 3H), 8,56 (d, J = 7,0, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,01 (d, J = 2,1, 1H), 7,89 (t, J = 8,0, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 11,5, 8,6, 2H), 7,27 (t, J = 7,9, 1H), 7,02 (d, J = 7,5, 1H), 6,92 (d, J = 8,7, 1H), 4,95 (d, J = 5,8, 2H), 3,90 (s, 2H).

Exemplo 575

Amida de ácido 4-[3-(1H-benzoimidazol-5-carbonil)-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico:

25       O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

32 mg de sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido trifluoroacético.

Tr = 1,79 minuto (método C), LCMS: 438 (M+H).

30    Exemplo 577

Amida de ácido 6-(1,2-diidróxi-etyl)-4-[3-(4-metóxi-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico MS: (M+1): 488

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 564.

Intermediário amida de ácido 4-(3-amino-benzilamino)-6-(1,2-diiidróxi-etyl)-quinazolina-8-carboxílico foi usado para a preparação de exemplo 577.

4-Oxo-3,4-di-hidroquinazolina-8-carboxilato de metila (5,00 g; 24,49 mmols; 1,00 eq.) foi dissolvido em ácido sulfúrico (50,00 ml; 938,01 mmols; 38,31 eq.) ao mesmo tempo que resfriando com banho de água. N-iododsuccinamida (44,07 g; 195,90 mmols; 8,00 eq.) foi em seguida adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 21 horas, em seguida aquecida para 40°C e agitada na mesma temperatura durante 8 dias. Vertida a mistura reacional em uma solução resfriada de NaOH a 2 N. 50 ml de solução de -NaS<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> a 5% foram adicionados e agitados durante 1 hora em TA. Filtrado o produto 6-ido-4-oxo-3,4-di-hidroquinazolina-8-carboxilato de metila para obter um sólido branco (3,5g, 43,5%).

A uma mistura de 6-ido-4-oxo-3,4-di-hidroquinazolina-8-carboxilato de metila (1,00 g; 3,03 mmols; 1,00 eq.) e N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,54 ml; 3,03 mmols; 1,00 eq.) em MeCN (5,00 ml) foi adicionado cloreto de N-benzil-N,N-dietiletanamínio (1,38 g; 6,06 mmols; 2,00 eq.), em seguida oxicloreto de fósforo (1,39 ml; 15,15 mmols; 5,00 eq.) foi adicionado lentamente. A mistura reacional foi agitada durante 20 minutos a 90°C, vertida em solução de NaOH a 2 N (22 mL) contendo gelo esmagado. Filtrados, lavados com água e coletados 850 mg do metil éster de ácido 4-cloro-6-ido-quinazolina-8-carboxílico em 80% de produção.

A uma solução de 4-cloro-6-idoquinazolina-8-carboxilato de metila (884 mg; 2,54 mmols; 1,00 eq.) em acetonitrila (10,00 ml) foram adicionados N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,14 ml; 6,34 mmols; 2,50 eq.) e [3-(aminometil)fenil]carbamato de *terc*-butila (592 mg; 2,66 mmols; 1,05 eq.). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O produto 4-({3-[{(terc-butoxicarbonil)amino]benzil}amino]-6-idoquinazolina-8-carboxilato de metila foi filtrado e lavado com acetonitrila e éter em 1,08 g em 79% de produção.

Uma mistura de 4-(3-[terc-butoxicarbonil]amino]benzil}amino)-6-iodoquinazolina-8-carboxilato de metila (110 mg; 0,21 mmol; 1,00 eq.) , dicicloexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (8,45 mg; 0,02 mmol; 0,10 eq.), acetato de paládio (II) (2,31 mg; 0,01 mmol; 0,05 eq.) e tributil(vinil)estanano (0,07 ml; 0,25 mmol; 1,20 eq.) em dioxano foi aquecida em um tubo selado durante 5 minutos em um micro-ondas a 100°C. A mistura reacional foi diluída com EtOAc, lavada com 20% de solução de KF, filtrada, e o filtrado foi lavado com NH<sub>4</sub>Cl aq. e salmoura. Após concentração, o 4-(3-[terc-butoxicarbonil]amino]benzil}amino)-6-vinilquinazolina-8-carboxilato de metila foi purificado por cromatografia rápida para obter 60 mg em 67% de produção.

A uma solução de 4-(3-[terc-butoxicarbonil]amino]benzil}amino)-6-vinilquinazolina-8-carboxilato de metila (60,00 mg; 0,14 mmol; 1,00 eq.) em acetona (8,00 ml) e água (1,00 ml) foram adicionados 4-metilmorfolina 4-óxido (48,53 mg; 0,41 mmol; 3,00 eq.) e 20 ul de tetróxido de ósmio (2,5 peso% de solução em 2-metil 2-propanol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, concentrado e purificado o produto por HPLC, para obter [3-([8-(aminocarbonil)-6-(1,2-dihidroxietil)quinazolin-4-il]amino}metil)fenil]carbamato de terc-butila. 62 mg, produção de 95 %. MS (M+1) 467.

A uma solução de [3-([8-(aminocarbonil)-6-(1,2-dihidroxietil)quinazolin-4-il]amino}metil)fenil]carbamato de terc-butila (25,00 mg; 0,06 mmol; 1,00 eq.) em metanol foi adicionado cloreto de hidrogênio a 4,0 M em dioxano (0,14 ml; 4,00 M; 0,55 mmol; 10,00 eq.). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora e evaporado o solvente para obter o composto do título MS (M+1) 354.

#### Exemplo 578

Amida de ácido 4-(1-[3-[(5-ciclopropil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-fenil]-3-piperazin-1-il-propilamino)-quinazolina-8-carboxílico:

a) terc-butil éster de ácido 4-(3-(8-carbamoil-quinazolin-4-ilamino)-3-[3-[(5-ciclopropil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-fenil]-propil)-piperazina-1-carboxílico:

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 744.

55 mg de óleo amarelo.

Tr = 2,27 minutos (método C), LCMS: 640 (M+H).

5 b) 55 mg (0,56 mmol) de *terc*-butil éster de ácido 4-(3-(8-carbamoil-quinazolin-4-ilamino)-3-{3-[(5-ciclopropil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-fenil}-propil)-piperazina-1-carboxílico foram dissolvidos em 1,0 ml de dioxano e 350 µl de HCl a 4 N em dioxano foram adicionados. A mistura foi agitada durante a noite, o sólido foi filtrado e lavado com dioxano.

10 27 mg de sólido amarelo. O produto é o sal de cloridrato.

Tr = 1,89 minuto (método C), LCMS: 540 (M+H).

15 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) δ 11,91 (b, 1H), 9,90 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,58 (d, J = 7,1, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,7, 1H), 7,36 - 7,23 (m, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 3,3 - 3,4 (overlaid, 8H), 2,45 - 2,55 (overlaid, 2H), 1,99 - 1,91 (m, 1H), 1,01 - 0,91 (m, 2H), 0,79 - 0,68 (m, 2H).

#### Exemplo 579

Amida de ácido 4-[1-{3-[(5-ciclopropil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-fenil}-3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico:

20 O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 744.

7 mg de sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido trifluoroacético.

Tr = 1,96 minuto (método C), LCMS: 554 (M+H).

#### Exemplo 580

Amida de ácido 4-[3-(4-morfolin-4-il-3-trifluorometil-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico:

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

30 67 mg de sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido trifluoroacético.

Tr = 2,59 minutos (método C), LCMS: 551 (M+H).

Exemplo 581

etil éster de ácido 2-{3-[(8-carbamoi-quinazolin-4-ilamino)-metil]-fenilamino}-oxazol-4-carboxílico:

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 5 684 iniciando cloridrato de amida de ácido 4-(3-amino-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico e etil éster de ácido 2-cloro-oxazol-4-carboxílico a 120°C:

10 mg, o produto é o sal de cloridrato.

Tr = 2,22 minutos (método C), LCMS: 433 (M+H).

10 Exemplo 582

Amida de ácido 4-{3-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoilamino]-benzilamino}-quinazolina-8-carboxílico:

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

15 14,2 mg de sólido esbranquiçado. O produto é o sal de cloridrato.

Tr = 2,15 minutos (método C), LCMS: 495 (M+H).

Exemplo 583

Amida de ácido 4-[3-(1',2',3',4',5',6'-Hexaidro-[3,4']bipiridinil-6-ilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico:

Etapa a: terc-butil éster de ácido 6-(3-ciano-fenilamino)-3',4',5',6'-tetra-hidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico:

A 88 mg (0,31 mmol) de terc-butil éster de ácido 6-fluoro-3',4',5',6'-tetra-hidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico e 37 mg (0,31 mmol) de 3-aminobazonitrila, 1 ml de THF foi adicionado. Sob atmosfera de nitrogênio, 241 µl (1,42 mmol) de bis(trimetilsilil)-amida de sódio foram adicionados, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 5 minutos e subsequentemente a mistura foi irradiada no micro-ondas a 120°C durante 20 min. A mistura reacional foi evaporada, dissolvida em acetato de etila e lavada com água. A camada orgânica foi secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, evaporada e purificada usando cromatografia rápida.

30 23 mg de sólido esbranquiçado.

Tr = 2,59 minutos (método C), LCMS: 379 (M+H).

Etapa b-d foram realizadas como no Exemplo 743 para obter *terc*-butil éster de ácido 6-{3-[(8-carbamoyl-quinazolin-4-ilamino)-metil]-fenilamino}-3',4',5',6'-tetra-hidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico, que foi convertido no produto do título por desproteção do grupo *t*-butoxicarbonila com HCl em dioxano.

10 mg de sólido esbranquiçado. O produto é o sal de cloridrato.

Tr = 1,65 minuto (método C), LCMS: 454 (M+H).

#### Exemplo 585

10 Amida de ácido 4-{3-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoilamino]-benzilamino}-quinazolina-8-carboxílico:

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

15 58 mg de sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido trifluoroacético.

Tr = 2,32 minutos (método C), LCMS: 480 (M+H).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,46 (s, 1H), 8,75 (b, 1H), 8,64 (d, J = 7,8, 1H), 8,55 (dd, J = 11,9, 5,3, 1H), 8,53 (t, J = 1,5, 1H), 8,18 (dd, J = 9,0, 1,3, 1H), 8,12 (dd, J = 6,6, 1,5, 1H), 8,02 (b, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,71 (t, J = 7,8, 2H), 7,35 (t, J = 7,9, 1H), 7,17 (d, J = 7,6, 1H), 4,94 (d, J = 4,6, 2H), 2,69 (s, 3H).

#### Exemplo 587

Amida de ácido 4-{1-[3-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propionilamino)-fenil]-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico.

25 O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. MS (M+1) 454

#### Exemplo 588

Amida de ácido 4-[3-(3-morfolin-4-il-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico

30 O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

14,1 mg de sólido esbranquiçado. O produto é o sal de cloridrato.

to.

Tr = 2,16 minutos (método C), Tr = 2,16 minutos (método C), LCMS: 483 (M+H).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,77 (b, 1H), 10,15 (s, 1H), 8,83  
 5 (s, 1H), 8,74 (d, J = 8,1, 1H), 8,55 (d, J = 7,6, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,88 (t, J =  
 7,9, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,9, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,34 (dd, J = 12,7,  
 6,8, 3H), 7,18 - 7,12 (m, 2H), 4,97 (d, J = 5,7, 2H), 3,75 (dd, J = 10,1, 5,2,  
 4H), 3,21 - 3,13 (m, 4H).

Exemplo 590

10 Amida de ácido 4-[3-(4-metóxi-benzoilamino)-benzilamino]-6-metilaminometil-quinazolina-8-carboxílico

A uma solução agitada de 6-(hidroximetil)-4-((3-[(4-metoxibenzoil)amino]benzil)amino)quinazolina-8-carboxamida (12,40 mg; 0,03 mmol; 1,00 eq.) em 1,2-dimetoxietano (1,00 ml) foi adicionado cloreto  
 15 de metanossulfonila (0,00 ml; 0,04 mmol; 1,50 eq.) (solução a 1,0M) a 0 °C, agitado durante 30 min, em seguida adicionado metil amina (0,07 ml; 2,00 M; 0,14 mmol; 5,00 eq.) e a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Purificada por HPLC para coletar o produto desejado. MS (M+1) 471.

20 Exemplo 592

Amida de ácido 4-{3-[(1-metil-1H-indol-3-carbonil)-amino]-benzilamino}-quinazolina-8-carboxílico:

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

25 10 mg de sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido trifluoroacético.

Tr = 2,36 minutos (método C), LCMS: 451 (M+H).

Exemplo 595

30 Amida de ácido 4-[3-(6-metóxi-benzotiazol-2-ilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico:

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 684 iniciando cloridrato de amida de ácido 4-(3-amino-benzilamino)-

quinazolina-8-carboxílico e 2-cloro-6-metóxi-benzotiazol:

6,5 mg, Tr = 2,33 minutos (método C), LCMS: 457 (M+H).

O produto é o sal de cloridrato.

- 1 H RMN (500 MHz, DMSO) δ 11,06 (b, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,95 - 5 8,80 (m, 3H), 8,58 (d, J = 6,9, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,92 (t, J = 8,0, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75 - 7,48 (m, 2H), 7,40 (d, J = 2,6, 1H), 7,33 (t, J = 7,9, 1H), 7,18 (d, J = 8,8, 1H), 7,06 (d, J = 7,7, 1H), 6,87 (dd, J = 8,8, 2,6, 1H), 5,00 (d, J = 5,8, 2H), 3,76 (s, 3H).

#### Exemplo 597

- 10 Amida de ácido 4-(1-[3-[(2,2-difluoro-ciclopropanocarbonil)-amino]-fenil]-3-pirrolidin-1-il-propilamino)-quinazolina-8-carboxílico:

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 744.

- 15 8 mg de sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido trifluoroacético.

Tr = 1,89 minuto (método C), LCMS: 495 (M+H).

#### Exemplo 600

- Amida de ácido 4-(1-[3-[(6-oxo-1,6-di-hidro-piridina-3-carbonil)-amino]-fenil]-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico.

20 O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. MS (M+1) 429

#### Exemplo 601

- Amida de ácido 4-[1-[3-(3,3,3-trifluoro-propionilamino)-fenil]-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico.

25 O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. MS (M+1) 418

#### Exemplo 602

- Amida de ácido 4-[3-(7-metil-isoquinolin-1-ilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico:

30 O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 684 iniciando cloridrato de amida de ácido 4-(3-amino-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico e 1-cloro-7-metil-isoquinolina a 120°C:

12 mg, o produto é o sal de cloridrato.

Tr = 2,01 minutos (método C), LCMS: 435 (M+H).

Exemplo 605

5    Amida de ácido 4-{3-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-amino]-benzilamino}-quinazolina-8-carboxílico:

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

9,4 mg de sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido trifluoroacético.

10      Tr = 1,95 minuto (método C), LCMS: 438 (M+H).

Exemplo 606

Amida de ácido 4-((R)-1-{3-[(1-etil-pirrolidina-3-carbonil)-amino]-fenil}-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico.

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. MS (M+1) 433.

Exemplo 609

Amida de ácido 4-{3-[3-(2-metóxi-etóxi)-benzoilamino]-benzilamino}-quinazolina-8-carboxílico:

20      41 mg (0,1 mmol) de amida de ácido 4-[3-(3-hidróxi-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico foram dissolvidos em 1 ml de DMF. 97 mg (0,3 mmol) de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e 15 mg (0,11 mmol) de 1-bromo-2-metóxi-etano foram adicionados. A mistura foi agitada durante 5 dias a 50°C. Água foi adicionada à mistura reacional, o precipitado foi filtrado e seco.

25      15,9 mg de sólido esbranquiçado.

Tr = 2,26 minutos (método C), LCMS: 472 (M +H).

30      <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,31 (b, 1H), 10,15 (s, 1H), 9,22 (b, 1H), 8,70 - 8,47 (m, 3H), 7,83 (b, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,9, 2H), 7,51 - 7,43 (m, 2H), 7,40 (t, J = 7,9, 1H), 7,31 (t, J = 7,9, 1H), 7,18 - 7,08 (m, 2H), 4,85 (d, J = 5,2, 2H), 4,15 (dd, J = 5,4, 3,8, 2H), 3,72 - 3,60 (m, 2H), 3,31 (s, 3H).

Exemplo 610

Amida de ácido 4-[3-[4-(3-dimetilamino-propóxi)-benzoilamino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

5 17,0 mg, sólido esbranquiçado. O produto é o sal de cloridrato.

Tr = 1,94 min (método C), LCMS: 499 (M+H).

Exemplo 611

Amida de ácido 4-[3-(9H-purin-6-ilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico:

10 O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 549 iniciando de cloridrato de Amida de ácido 4-(3-amino-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico e 6-cloro-9H-purina. Condições de reação: 120°C no micro-ondas durante 3 h:

22 mg, sólido esbranquiçado. O produto é o sal de cloridrato.

15 Tr = 1,75 min (método C), LCMS: 412 (M+H).

Exemplo 612

Amida de ácido 6-[(2-diethylamino-etylamino)-metil]-4-[3-(4-metóxi-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico .

20 O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 590. MS (M+1) 556.

Exemplo 614

Amida de ácido 4-[3-[2-(2-metóxi-etóxi)-benzoilamino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico:

25 O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 609.

13 mg, sólido esbranquiçado.

Tr = 2,40 min (método C), LCMS: 472 (M+H).

30 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,36 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 9,18 (t, J = 5,7, 1H), 8,66 - 8,41 (m, 3H), 7,86 - 7,75 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,65 (t, J = 7,9, 2H), 7,55 - 7,46 (m, 1H), 7,31 (t, J = 7,9, 1H), 7,20 (d, J = 8,3, 1H), 7,10 (dd, J = 16,1, 8,2, 2H), 4,84 (d, J = 5,7, 2H), 4,31 - 4,23 (m, 2H), 3,73 - 3,61 (m, 2H), 3,22 (s, 3H).

Exemplo 616

Amida de ácido 4-[3-(1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-ilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico :

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 5 549 iniciando cloridrato de Amida de ácido 4-(3-amino-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico e 4-cloro-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina. Condições de reação: 120°C no micro-ondas durante 10 h:

21 mg, Tr = 1,69 min (método C), LCMS: 425 (M+H).

O produto é o sal de cloridrato.

10 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) δ 13,07 (b, 1H), 11,46 (b, 1H), 11,07 (b, 1H), 9,09 (d, J = 8,4, 1H), 8,95 - 8,78 (m, 2H), 8,56 (d, J = 7,6, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,86 (t, J = 8,0, 1H), 7,73 (d, J = 6,9, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,48 (t, J = 7,7, 1H), 7,45 - 7,34 (m, 3H), 5,01 (d, J = 5,6, 2H), 3,94 (s, 3H).

Exemplo 618

15 Amida de ácido 4-[5-(4-metóxi-benzoilamino)-2-metil-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico

Amida de ácido 4-[5-(4-metóxi-benzoilamino)-2-metil-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico foi preparado de acordo com o exemplo Amida de ácido 4-[3-[(4-metóxi-benzoil)-metil-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico, iniciando de 5-amino-2-metil-benzonitrila e ácido 4-metóxi-benzoíco:

20 41 mg, sólido branco, Tr = 2,27 min (método C), LCMS: 442 (M+H).

O produto é o sal de cloridrato.

25 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,61 (b, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,96 (b, 1H), 8,86 - 8,74 (m, 2H), 8,56 (d, J = 7,5, 1H), 8,14 (b, 1H), 7,87 (d, J = 8,8, 3H), 7,65 (d, J = 4,5, 2H), 7,19 (d, J = 8,9, 1H), 7,01 (d, J = 8,8, 2H), 4,90 (t, J = 10,0, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Exemplo 619

30 Amida de ácido 4-[3-(pirimidin-2-ilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo

684 iniciando de cloridrato de Amida de ácido 4-(3-amino-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico e 2-cloro-pirimidina a 120°C:

4 mg, Tr = 1,90 min (método C), LCMS: 372 (M+H).

O produto é o sal de cloridrato.

5 Exemplo 622

Amida de ácido 4-[3-[2-(5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acetilamino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico.

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. (M+1) 484

10 Exemplo 624

Amida de ácido 4-[3-[5-cloro-1H-indazol-3-carbonil]-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico :

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

15 12,5 mg, sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido trifluoroacético.

Tr = 2,51 min (método C), LCMS: 472/474 (M+H).

Exemplo 625

Amida de ácido 4-(1-[3-[(2-morfolin-4-ilmetil-furan-3-carbonil)-amino]-fenil]-2-amilino)-quinazolina-8-carboxílico .

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. MS (M+1) 501

Exemplo 626

Amida de ácido 4-[3-(4-metóxi-benzoilamino)-benzilamino]-6-morfolin-4-ilmetil-quinazolina-8-carboxílico .

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 590. MS (M+1) 527.

Exemplo 628

Amida de ácido 4-[1-[3-(piridin-2-ilamino)-fenil]-3-pirrolidin-1-il-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 549 iniciando com Amida de ácido 4-[1-(3-amino-fenil)-3-pirrolidin-1-il-

propilamino]-quinazolina-8-carboxílico e 2-cloro-piridina:. LCMS [468,1 (M+1)].

Exemplo 629

Amida de ácido 4-[3-(1-isopropil-piperidina-4-carbonil)-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico .

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. (M+1) 447

Exemplo 630

Amida de ácido 4-[3-(quinolin-2-ilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico:

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 684 iniciando de cloridrato de Amida de ácido 4-(3-amino-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico e 2-cloro-quinolina a 120°C:

26 mg, o produto é o sal de cloridrato.

15 Tr = 1,94 min (método C), LCMS: 421 (M+H).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) δ 14,30 (b, 1H), 11,29 (s, 1H), 9,10 - 8,75 (m, 3H), 8,58 (d, J = 7,1, 1H), 8,26 (b, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,90 (t, J = 7,9, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,57 (s, 3H), 7,42 (d, J = 7,3, 2H), 7,22 (s, 2H), 5,02 (d, J = 5,8, 2H).

20 Exemplo 631

Amida de ácido 4-(1-[3-(5-oxo-pirrolidina-3-carbonil)-amino]-fenil)-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico .

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. MS (M+1) 419

25 Exemplo 634

Amida de ácido 4-[3-[2-(2-dietilamino-etóxi)-benzoilamino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico :

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 609.

30 27 mg, sólido esbranquiçado.

Tr = 1,94 min (método C), LCMS: 513 (M+H).

Exemplo 635

Amida de ácido 4-[3-[3-(3-dimetilamino-propóxi)-benzoilamino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico :

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 609.

5           3 mg, sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido trifluoroacético.

Tr = 1,94 min (método C), LCMS: 499 (M+H).

Exemplo 636

Amida de ácido 4-[3-[4-(2-dietilamino-etóxi)-benzoilamino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico :

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

21,4 mg, sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido trifluoroacético.

15           Tr = 2,01 min (método C), LCMS: 513 (M+H).

Exemplo 637

Amida de ácido 4-[3-[5-bromo-1H-indazol-3-carbonil]-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico :

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 20 667.

8,5 mg, sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido trifluoroacético.

Tr = 2,54 min (método C), LCMS: 516/518 (M+H).

Exemplo 638

25           Amida de ácido 4-[3-(4-metóxi-benzoilamino)-benzilamino]-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-quinazolina-8-carboxílico .

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 590. MS (M+1) 540.

Exemplo 642

30           Amida de ácido 4-[1-[3-(4-metil-piridin-2-ilamino)-fenil]-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico .

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo

549. LC MS (M+1) 399.Exemplo 645

Amida de ácido 4-[3-[(5-isopropil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico :

5 O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo  
667.

20,3 mg, sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido trifluoroacético.

Tr = 2,24 min (método C), LCMS: 430 (M+H).

10 Exemplo 646

Amida de ácido 4-[3-(3-metilamino-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico :

a) terc-Butila éster de ácido (3-{3-[(8-carbamoil-quinazolin-4-ilamino)-metil]-fenilcarbamoil}-fenil)-metil-carbâmico :

15 O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo  
667.

59 mg, sólido esbranquiçado.

Tr = 2,49 min (método C), LCMS: 527 (M+H).

b) Amida de ácido 4-[3-(3-metilamino-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico :

59 mg (0,11 mmol) de *terc*-butila éster de ácido (3-{3-[(8-carbamoil-quinazolin-4-ilamino)-metil]-fenilcarbamoil}-fenil)-metil-carbâmico foram dissolvidos em 3 ml de dioxano e 560 µl HCl a 4 N em dioxano foram adicionados. A mistura foi agitada durante a noite, filtrada e lavada com dioxano.

25 50 mg, sólido esbranquiçado. O produto é o sal de cloridrato.

Tr = 1,80 min (método C), LCMS: 427 (M+H).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,35 (b, 1H), 8,80 (b, 2H), 8,63 - 8,54 (m, 1H), 8,39 (b, 3H), 8,20 - 8,08 (m, 2H), 7,92 - 7,82 (m, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,75 (d, J = 9,0, 1H), 7,67 (d, J = 7,7, 1H), 7,56 (t, J = 7,7, 1H), 7,34 (t, J = 7,9, 1H), 7,18 (d, J = 7,8, 1H), 4,96 (d, J = 5,4, 2H), 4,11 (q, J = 5,8, 3H).

Exemplo 649

Amida de ácido 4-[3-(2-metil-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico :

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

5 15,5 mg, sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido trifluoroacético.

Tr = 2,26 min (método C), LCMS: 412 (M+H).

Exemplo 650

10 Amida de ácido 4-[3-(3-dimetilamino-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico :

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

5,6 mg, sólido esbranquiçado. Tr = 1,90 min (método C), O produto é o sal de cloridrato. Tr = 1,90 min (método C), LCMS: 441 (M+H).

15 Exemplo 651

Amida de ácido 4-[3-(3-metil-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico :

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

20 15,7 mg, sólido esbranquiçado.

Tr = 2,37 min (método C), LCMS: 412 (M+H).

Exemplo 653

Amida de ácido 4-[3-(2-fluoro-4-trifluorometil-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico :

25 O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

58 mg, sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido trifluoroacético.

Tr = 2,56 min (método C), LCMS: 484 (M+H).

30 Exemplo 655

Amida de ácido 4-[3-(4-etóxi-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico :

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

24,7 mg, sólido esbranquiçado.

Tr = 2,41 min (método C), LCMS: 442 (M+H).

**5 Exemplo 656**

Amida de ácido 4-[3-(cicloexanocarbonil-amino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico :

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

10 11,2 mg, sólido esbranquiçado. O produto é o sal de cloridrato.

Tr = 2,30 min (método C), LCMS: 404 (M+H).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,77 (b, 1H), 9,78 (s, 1H), 9,10 - 8,75 (b, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,72 (d, J = 7,7, 1H), 8,55 (d, J = 6,8, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,87 (t, J = 7,9, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,1, 1H), 7,25 (t, J = 7,9, 1H), 7,07 (d, J = 7,6, 1H), 4,91 (d, J = 5,6, 2H), 2,33 - 2,21 (m, 1H), 1,80 - 1,60 (m, 5H), 1,43 - 1,13 (m, 5H).

Exemplo 657

Amida de ácido 4-[3-(4-acetilamino-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico :

20 O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

5,2 mg, sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido trifluoroacético.

Tr = 2,05 min (método C), LCMS: 455 (M+H).

**25 Exemplo 659**

Amida de ácido 4-[3-[(6-trifluorometil-piridina-3-carbonil)-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico :

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

30 7,8 mg, sólido esbranquiçado.

Tr = 2,33 min (método C), LCMS: 467 (M+H).

Exemplo 660

Amida de ácido 4-[3-(3-bromo-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico :

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

5 10,2 mg, sólido esbranquiçado. O produto é o sal de cloridrato.

Tr = 2,43 min (método C), LCMS: 476/478 (M+H).

Exemplo 661

Amida de ácido 4-[3-(3-cloro-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico :

10 O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

17,2 mg, sólido esbranquiçado.

Tr = 2,44 min (método C), LCMS: 432/434 (M+H).

15  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,35 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,58 (d, J = 6,1, 2H), 8,53 (d, J = 8,3, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,87 (d, J = 7,8, 1H), 7,79 (d, J = 3,4, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,73 - 7,60 (m, 3H), 7,54 (t, J = 7,9, 1H), 7,32 (t, J = 7,9, 1H), 7,14 (d, J = 7,6, 1H), 4,84 (d, J = 5,7, 2H).

Exemplo 663

Amida de ácido 4-{3-[(piperidina-3-carbonil)-amino]-benzilamino}-quinazolina-8-carboxílico :

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667. O grupo de proteção de Boc foi removido por tratamento com HCl em metanol. Após desproteção de Boc o produto bruto foi purificado usando HPLC preparativa.

25 5,6 mg, sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido trifluoroacético. Tr = 1,72 min (método C), LCMS: 405 (M+H).

Exemplo 664

Amida de ácido 4-{3-dimetilamino-1-[3-(benzoilamino)-fenil]-propilamino}-quinazolina-8-carboxílico

30 O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [469 (M+1)].

Exemplo 665

Amida de ácido 4-[3-(4-morfolin-4-il-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico :

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

5 13,5 mg, sólido esbranquiçado. O produto é o sal de cloridrato.  
Tr = 2,20 min (método C), LCMS: 483 (M+H).

Exemplo 666

Amida de ácido 4-[3-(3,4-dimetóxi-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico :

10 O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

33 mg, sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido trifluoroacético.

Tr = 2,18 min (método C), LCMS: 458 (M+H).

15 Exemplo 667

Amida de ácido 4-[3-(3-trifluorometóxi-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico:

20 22,3 mg (0,1 mmol) ácido 4-trifluorometóxi-benzoico foram dissolvidos em 1 ml de DMF. 41,8 mg (0,2 mmol) de EDCI, 15,0 mg (0,1 mmol) de HOBt e 48,5 µl (0,4 mmol) de 4-metilmorfolina foram adicionados e a mistura foi agitada durante 15 minutos. Subsequentemente, 50 mg (0,1 mmol) de Amida de ácido 4-(2-amino-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico foram adicionados e a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura reacional foi purificada usando HPLC preparativa e convertida 25 no sal de cloridrato por tratamento com excesso de HCl em metanol. 18,3 mg, sólido esbranquiçado.

Tr = 2,61 min (método C), LCMS: 482 (M+H).

Exemplo 668

Amida de ácido 4-[3-(2-metóxi-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

24,3 mg, sólido esbranquiçado. O produto é o sal de cloridrato.  
 Tr = 2,32 min (método C), LCMS: 428 (M+H).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,88 (b, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,90 (b, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,78 (d, J = 8,4, 1H), 8,55 (dd, J = 7,6, 0,9, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,91 - 7,82 (m, 2H), 7,63 (d, J = 8,0, 1H), 7,58 (dd, J = 7,5, 1,6, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 1H), 7,31 (t, J = 7,9, 1H), 7,15 (t, J = 7,4, 2H), 7,05 (t, J = 7,4, 1H), 4,96 (d, J = 5,7, 2H), 3,87 (s, 3H).

Exemplo 670

Amida de ácido 4-[3-(4-ciano-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico :

10 O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

6,9 mg, sólido esbranquiçado. O produto é o sal de cloridrato.

Tr = 2,19 min (método C), LCMS: 423 (M+H).

Exemplo 671

15 Amida de ácido 4-[3-(4-cloro-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

9,9 mg, sólido esbranquiçado. O produto é o sal de cloridrato.

20 Tr = 2,39 min (método C), LCMS: 432 (M+H).

Exemplo 672

Amida de ácido 4-[1-[3-(3-fluoro-4-hidróxi-benzoilamino)-fenil]-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico .

25 O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. MS (M+1) 446

Exemplo 673

Amida de ácido 4-[3-[2-(2-hidróxi-etóxi)-benzoilamino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico :

30 O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 609. O produto foi purificado usando HPLC preparativa. O produto foi tratado com HCl em metanol e concentrado no SpeedVac.

7,7 mg, sólido esbranquiçado. O produto é o sal de cloridrato.

Tr = 2,19 min (método C), LCMS: 458 (M+H).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,82 (b, 1H), 10,33 (s, 1H), 8,5 - 9,0 (m, 3H), 8,15 (b, 1H), 7,95 - 7,77 (m, 3H), 7,70 (d, J = 7,9, 1H), 7,56 - 7,46 (m, 1H), 7,33 (t, J = 7,9, 1H), 7,21 (d, J = 8,3, 1H), 7,16 (d, J = 7,7, 1H), 5 7,10 (t, J = 7,5, 1H), 4,97 (d, J = 5,6, 2H), 4,27 - 4,13 (m, 2H), 3,76 - 3,66 (m, 2H).

#### Exemplo 674

Amida de ácido 4-[2-fluoro-5-(4-metóxi-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico :

10 Amida de ácido 4-[2-fluoro-5-(4-metóxi-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico foi preparado de acordo com o exemplo

15 Amida de ácido 4-{3-[(4-metóxi-benzoil)-metil-amino]-benzilamino}-quinazolina-8-carboxílico, iniciando de 5-amino-2-fluorobazonitrila e ácido 4-metóxi-benzoico:

5 mg, sólido branco, Tr = 2,26 min (método C), LCMS: 446 (M+H).

O produto é o sal de cloridrato.

#### Exemplo 677

20 Amida de ácido 4-{1-[3-(4-dimetilaminometil-benzoilamino)-fenil]-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico .

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. MS (M+1) 469

#### Exemplo 678

25 Amida de ácido 4-[3-(2-ciano-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico :

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

30 22,2 mg, sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido trifluoroacético.

Tr = 2,11 min (método C), LCMS: 423 (M+H).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,62 (s, 1H), 8,73 (b, 1H), 8,62 (d,

$J = 7,4, 1\text{H}$ , 8,55 (d,  $J = 6,6, 1\text{H}$ ), 8,00 (b, 1H), 7,97 (d,  $J = 7,5, 1\text{H}$ ), 7,87 (d,  $J = 7,4, 1\text{H}$ ), 7,84 - 7,74 (m, 3H), 7,72 (t,  $J = 7,6, 1\text{H}$ ), 7,65 (d,  $J = 8,3, 1\text{H}$ ), 7,36 (t,  $J = 7,9, 1\text{H}$ ), 7,19 (d,  $J = 7,7, 1\text{H}$ ), 4,93 (d,  $J = 4,0, 2\text{H}$ ).

Exemplo 679

- 5 Amida de ácido 4-[3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico :

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. ( $M+1$ ) 510

Exemplo 681

- 10 Amida de ácido 4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico :

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

- 15 59 mg, sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido trifluoroacético.

$T_r = 2,69 \text{ min}$  (método C), LCMS: 500 ( $M+H$ ).

Exemplo 682

- Amida de ácido 4-[3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico :

- 20 O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

30,8 mg, sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido trifluoroacético.

$T_r = 1,90 \text{ min}$  (método C), LCMS: 497 ( $M+H$ ).

- 25 Exemplo 684

- Amida de ácido 4-[3-(5-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-ilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico :

- 33 mg (0,11 mmol) cloridrato de Amida de ácido 4-(3-amino-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico e 24 mg (0,11 mmol) 2-Cloro-5-trifluorometil-1H-benzoimidazol foram dissolvidos em 500  $\mu\text{l}$  de DMF e agitado a 100°C durante 15 horas. A mistura reacional foi diretamente purificada usando HPLC preparativa. O produto foi tratado com HCl em metanol e con-

centrado no SpeedVac.

11,0 mg, sólido esbranquiçado. Tr = 2,15 min (método C), LCMS: 478 (M+H).

O produto é o sal de cloridrato.

5           <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,99 (b, 2H), 8,89 (d, J = 7,9, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,56 (d, J = 7,0, 1H), 8,16 (d, J = 5,5, 1H), 7,88 (t, J = 7,9, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,55 - 7,39 (m, 5H), 7,31 - 7,19 (m, 1H), 5,01 (d, J = 5,6, 2H).

Exemplo 685

10       Amida de ácido de 4-[3-[(1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico :

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

15       3,6 mg, sólido esbranquiçado. O produto é o sal de cloridrato. Tr = 1,99 min (método C), LCMS: 388 (M+H).

Exemplo 686

Amida de ácido 4-[3-[(5-ciclopropil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico :

20       O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

15,5 mg, sólido esbranquiçado. O produto é o sal de cloridrato. Tr = 2,14 min (método C), LCMS: 428 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,90 (b, 1H), 9,89 (s, 1H), 8,95 - 8,80 (m, 2H), 8,77 (d, J = 8,2, 1H), 8,55 (d, J = 6,9, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,90 (t, J = 8,0, 1H), 7,85, s, 1H), 7,72 (d, J = 8,0, 1H), 7,30 (t, J = 7,9, 1H), 7,13 (d, J = 7,6, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,96 (d, J = 5,8, 2H), 1,99 - 1,89 (m, 1H), 0,99 - 0,92 (m, 2H), 0,77 - 0,69 (m, 2H).

Exemplo 689

Amida de ácido 4-[3-(2-fluoro-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico :

30       O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

18,3 mg, sólido esbranquiçado. O produto é o sal de cloridrato..

$T_r = 2,20$  min (método C), LCMS: 416 (M+H).

Exemplo 693

Amida de ácido 4-[(R)-1-[3-(3-fluoro-4-trifluorometóxi-benzoilamino)-fenil]-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico .

5 O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. MS (M+1) 514.

Exemplo 694

Amida de ácido 4-[1-[3-(4-pirrolidin-1-ilmetil-benzoilamino)-fenil]-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico .

10 O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. MS (M+1) 495

Exemplo 695

Amida de ácido 4-[1-[3-benzoilamino-fenil]-3-piperidin-1-il-propilamino}-quinazolina--8-carboxílico

15 O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [509,2 (M+1)].

Exemplo 697

Amida de ácido 4-[1-[3-(4-metóxi-benzoilamino)-fenil]-3-pirrolidin-1-il-propilamino}-quinazolina--8-carboxílico

20 O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [525,2 (M+1)].  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): 1,8532 (m, 2H), 2,0043 (m, 2H), 2,3111 (m, 2H), 3,0432 (m, 2H), 3,2892 (m, 4H), 3,8656 (s, 3H), 5,6823 (m, 1H), 6,8784 (m, 2H), 7,2756 (d, 1H), 7,3512 (t, 1H), 7,5442 (m, 2H), 7,5745 (m, 1H), 7,6326 (m, 1H), 7,8225 (m, 1H), 7,9382 (d, 2H), 8,5804 (d, 1H), 8,6714 (s, 1H), 8,7852 (m, 1H), 9,7171 (br, 1H), 10,2322 (s, 1H).

Exemplo 698

Amida de ácido 4-[1-[3-(4-metóxi-benzoilamino)-fenil]-3-azetidin-1-il-propilamino}-quinazolina--8-carboxílico

30 O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [511 (M+1)].

Exemplo 701

Amida de ácido 6-cloro-4-[1-[3-(3-fluoro-4-metóxi-benzoilamino)-fenil]-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 425. MS (M+1) 495

5    Exemplo 703

Amida de ácido 4-[1-[3-(4-metóxi-benzoilamino)-fenil]-3-piperidin-1-il-propilamino]-quinazolina-8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [539,2 (M+1)].

10    Exemplo 712

Amida de ácido 4-[1-[3-(4-bromo-benzoilamino)-fenil]-2-metóxi-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de exemplo 462. LCMS [521 (M+1)].

15    Exemplo 714

Amida de ácido 4-[3-(4-cloro-2,6-difluoro-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico:

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

20                58 mg, sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido trifluoroacético.

Tr = 2,42 min (método C), LCMS: 468 (M+H).

Exemplo 715

Amida de ácido 4-[3-(2,6-difluoro-4-metóxi-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico:

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

44 mg, sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido trifluoroacético.

30                Tr = 2,31 min (método C), LCMS: 464 (M+H).

Exemplo 717

Amida de ácido 4-[3-(4-trifluorometil-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-

8-carboxílico

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 667.

10,1 mg, sólido esbranquiçado. O produto é o sal de cloridrato.

5 Tr = 2,51 min (método C), LCMS: 466 (M+H).

Exemplo 718

Amida de ácido 4-[3-(2-trifluorometil-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico:

O composto do título foi preparado de acordo com o exemplo 10 667.

28,0 mg, sólido esbranquiçado. O produto é o sal de cloridrato.

Tr = 2,31 min (método C), LCMS: 466 (M+H).

Exemplo 731

6-Fenil-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]quinazolina-8-carboxamida

15 Etapa 1: 6-íodo-4-oxo-1,4-di-hidroquinazolina-8-carboxilato de metila

A uma solução de 4-oxo-1,4-di-hidroquinazolina-8-carboxilato de metila (6,0 g, 0,0294 mol) em ácido sulfúrico (48 mL) foi adicionado N-iodossuccinimida (53 g, 0,2382 mol; 4 equiv. de NIS foram adicionados no início da reação e o NIS restante foi adicionado no dia 2, dia 3 e dia 4 da reação em porções iguais). A mistura reacional foi agitada a 40 °C durante 8 dias e resfriada para a temperatura ambiente. (A conclusão da reação foi monitorada por LCMS). A mistura reacional foi cuidadosamente vertida sobre solução gelada de carbonato de potássio saturado e mantida em um pH básico. O precipitado foi filtrado, lavado com água e secado. Este sólido foi também suspenso em bicarbonato de sódio saturado (100 mL) contendo metanol (20 mL). Após agitar durante 30 minutos, o sólido insolúvel foi coletado por filtração. Este material foi também suspenso em uma mistura de clorofórmio e metanol (1:1) e filtrado e secado sob vácuo para fornecer (5,5 g, 56%) do composto do título como um sólido esbranquiçado. TLC-: Clorofórmio/Metanol :( 9/1): R<sub>f</sub> = 0,25. LCMS: Massa encontrada (M+1, 331,0).

30 Etapa 2: 4-Cloro-6-íodoquinazolina-8-carboxilato de metila

Adicionado DMF (1,00 ml) a cloreto de oxalila (50,00 ml). Em

seguida adicionado 6-iodo-4-oxo-1,4-Di-hidroquinazolina-8-carboxilato de metila (2.500,00 mg; 7,57 mmols; 1,00 eq.) . Agitada esta mistura heterogênea em um tubo selado a 55°C durante 17,5 horas.

- Reação resfriada para a temperatura ambiente. Reação saciada
- 5 com carbonato de potássio saturado frio. Filtrados os sólidos resultantes e lavados com 10% de carbonato de potássio. Secados para fornecer um sólido castanho. LCMS: M+1 = 330, 345 e 348 presente (devido à adição MeOH e de água ao cloreto sob condições de LCMS). Obtevem-se 2,54 gramas de produto como um sólido castanho.
- 10 Etapa 3: 4-[(3S)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-il]amino}-6-iodoquinazolina-8-carboxilato de metila
- Dissolvidos (3S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (632,11 mg; 3,16 mmols; 1,10 eq.) em MeCN (18,00 ml) e TEA (1,00 ml). Adicionado esta mistura a 4-cloro-6-iodoquinazolina-8-carboxilato de metila
- 15 (1000,00 mg; 2,87 mmols; 1,00 eq.). Reação agitada em temperatura ambiente durante 45 horas. CMS indicou M+1 = 513 presente Reação diluída com água e NaOH a 1N. Filtrado o precipitado resultante. Lavada com água e secada para fornecer um sólido amarelado (210 mg). Material levado sem outra purificação. LCMS: M+1 = 513
- 20 Etapa 4: (3S)-3-[(8-(aminocarbonil)-6-iodoquinazolin-4-il]amino}piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila.

Dissolvido 4-[(3S)-1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-3-il]amino}-6-iodoquinazolina-8-carboxilato de metila (380,00 mg; 0,74 mmols; 1,00 eq.) em iPrOH (2,00 ml) e DMSO (2,00 ml) e em seguida adicionado hidróxido de

25 amônio (5,00 ml). Mistura agitada em temperatura ambiente durante 2,5 dias. LCMS: M+1 = 498 maior pico. Reação parcialmente concentrada. Diluída com água e filtrados os sólidos resultantes. Lavada com água e secada para fornecer um sólido esbranquiçado (110 mg). LCMS: M+1 = 498.

Etapa 5: (3S)-3-[(8-(aminocarbonil)-6-fenilquinazolin-4-il]amino}piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila

Ácido fenilborônico combinado (16,18 mg; 0,13 mmols; 1,20 eq.), (3S)-3-[(8-(aminocarbonil)-6-iodoquinazolin-4-il]amino}piperidina-1-

carboxilato de *terc*-butila (55,00 mg; 0,11 mmols; 1,00 eq.), e bis(*tri-terc*-butilfosforanil)paládio (5,67 mg; 0,01 mmols; 0,10 eq.) em um tubo de micro-ondas. Em seguida, THF adicionado (0,70 ml) seguido por carbonato de cé-sio (0,22 ml; 2,00 M; 0,44 mmols; 4,00 eq.) . Reação aquecida no micro-  
5 ondas a 130°C durante 20 minutos. LCMS: M+1 = 448 maior pico (266 presente). Reação concentrada. Purificada por cromatografia de silica-gel (Biotage; 10 g coluna; 15 mL/min; 1-10% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Produto concentrado para fornecer um óleo. LCMS: M+1 = 448 maior pico.

Etapa 6: 6-fenil-4-[(3S)-piperidin-3-ilamino]quinazolina-8-carboxamida

10 Dissolvido (3S)-3-{{[8-(aminocarbonil)-6-fenilquinazolin-4- il]amino}piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (30,00 mg; 0,07 mmols; 1,00 eq.) em metanol (3,00 ml) e em seguida adicionado cloreto de hidrogênio (2,00 ml) (2,0 M em dietil éter) com agitação. A reação agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. LCMS: M+1 = 348 maior pico. Reação par-  
15 cialmente concentrada. Adicionado água e extraída com dietil éter. Congelar a camada de água e colocada sobre o liofilizador. Obtido o produto como um sólido esbranquiçado (13 mg).

Exemplo 739

Amida de ácido 4-[(S)-1-(3-fluoro-fenil)-2-metilamino-etylamino]-quinazolina-20 8-carboxílico

O composto do título foi sintetizado de acordo com o procedimento de Exemplo 279. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,36 (s, 3 H) 2,87 - 3,01 (m, 1 H) 3,06 -3,22 (m, 1 H) 5,60 - 5,72 (m, 1 H) 7,00 - 7,13 (m, 1 H) 7,23 - 7,42 (m, 3 H) 7,69 (d, J = 8,10 Hz, 1 H) 7,76 - 7,88 (m, 1 H) 8,54 (s, 1 H) 8,59 (dd, J = 7,49, 1,44 Hz, 1 H) 8,68 (dd, J = 8,27, 1,49 Hz, 1 H) 10,30 (brs, 1H). LCMS (ESI) 340 (M+H)

Exemplo 742

Amida de ácido 4-((S)-2-amino-1-fenil-etylamino)-quinolina-8-carboxílico

Etapa 1. Uma solução de 4-cloro-quinolina-8-carbonitrila (200 mg, 1,1 mmol), (S)-fenilglicinol (160 mg, 1,2 mmol), cloridrato de piridínio (138 mg, 1,2 mmol) em 2-metoxietanol (3,5 mL) foi colocada em um micro-ondas a 150 °C, 50 Watts durante 2 horas. A solução foi diluída com acetato

de etila e lavada com solução salmoura. Purificação por sílica-gel (20 a 80% de acetato de etila /heptano) forneceu 4-((S)-2-Hidróxi-1-feniletilamino)-quinolina-8-carbonitrila (320 mg, 33%) como um sólido branco. LCMS (ESI) 290 (M+H).

5           Etapa 2. Uma suspensão de 4-((S)-2-hidróxi-1-fenil-etylamino)-quinolina-8-carbonitrila (34 mg, 0,12 mmol), TEA (0,04 mL, 0,24 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,2 mL) foi resfriada para 0 °C antes da adição de MsCl (0,01 mL, 0,13 mmol). A solução foi agitada durante 20 minutos. Antes diluir com cloreto de metíleno e lavagem com cloreto de amônio aquoso. A amostra foi levada adiante crua. LCMS (ESI) 368 (M+H)

10           Etapa 3. NaN<sub>3</sub> (16 mg, 0,24 mmol) foi adicionado a uma solução do composto acima em DMF (1,0 mL). A solução foi aquecida para 60 °C durante 18 horas. A solução foi diluída com EtOAc e lavada com H<sub>2</sub>O. A amostra foi levada adiante bruta.

15           Etapa 4. 4-((S)-2-Azido-1-fenil-etylamino)-quinolina-8-carbonitrila (165 mg, 0,52 mmol) foi dissolvido em EtOH e NaOH aquoso (1,0 M, 0,79 mL) foi adicionado seguido por H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0,079 mL, 2,6 mmol) e aquecido para 50 °C. Após 6 horas a reação foi diluída com acetato de etila e lavada com HCl aquoso a 1%. Purificação por sílica-gel (0 a 10% de MeOH/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) forneceu Amida de ácido -((S)-2-Azido-1-fenil-etylamino)-quinolina-8-carboxílico (88 mg, 50%) como um pó branco. LCMS (ESI) 333 (M+H).

20           Etapa 5. Amida de ácido -((S)-2-azido-1-fenil-etylamino)-quinolina-8-carboxílico foi dissolvido em EtOAc (5 mL) e 5% de Pd/C foram adicionados antes da adição de hidrogênio (1 atm). A reação agitada durante 25 a noite antes de filtrar através de uma almofada de celite. O composto desejado foi obtido por precipitação com heptano de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. LCMS (ESI) 307 (M+H) 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,86 (1 H, d, J = 3,51 Hz) 8,74 (1 H, dd, J = 8,49, 1,46 Hz) 8,53 (1 H, dd, J = 7,22, 1,37 Hz) 8,33 (1 H, d, J = 5,47 Hz) 7,57 - 7,72 (2 H, m) 7,42 (1 H, d, J = 7,03 Hz) 7,32 (1 H, t, J = 7,52 Hz) 7,19 - 7,26 (1 H, m) 6,31 (1 H, d, J = 5,86 Hz) 4,61 (1 H, brs) 2,89 - 3,10 (2 H, m)

#### Exemplo 743

Amida de ácido 4-{3-[4-metóxi-benzoil]-metil-amino]-benzilamino}-quinazolina-8-carboxílico :

Etapa a: N-(3-Ciano-fenil)-4-metóxi-benzamida

5        5,0 g (33 mmols) de ácido 4-metoxibenzoico foram dissolvidos em 50 ml de DMF. 12,8 g (66 mmols) de EDCI, 9,2 g (66 mmol) de HOBr e 14,8 ml (132 mmols) de 4-metilmorfolina foram adicionados e a mistura foi agitada durante 15 minutos. Subsequentemente, 3,9 g (33 mmols) de 3-aminobenzonitrila foram adicionados e a mistura foi agitada durante 48 horas em temperatura ambiente e 6 horas a 80°C. A mistura reacional foi vertida 10 em 500 ml de água e o precipitado foi filtrado, lavado e secado. 6,0 g (72%) sólido esbranquiçado, Tr = 2,66 minutos (método c), LCMS: 253 (M+H).

Etapa b: N-(3-Ciano-fenil)-4-metóxi-N-metil-benzamida

15        500 mg (1,9 mmol) de N-(3-ciano-fenil)-4-metóxi-benzamida foram dissolvidos em 25 ml de THF e 150 mg de hidreto de sódio (60% em óleo, 3,7 mmol) foram adicionados. A reação foi agitada durante 1 hora em temperatura ambiente, 172 µl (2,8 mmols) iodeto de metila foram adicionados e a mistura foi agitada durante 2 horas a 60°C. À mistura reacional água foi adicionada e subsequentemente extraída com acetato de etila, secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporada até a secura.

20        450 mg (83%) de óleo amarelo, Tr = 2,54 minutos (método C), LCMS: 267 (M+H).

Etapa c: N-(3-Aminometil-fenil)-4-metóxi-N-metil-benzamida

25        450 mg (1,7 mmol) de N-(3-ciano-fenil)-4-metóxi-N-metil-benzamida foram dissolvidos em 10 ml de NH<sub>3</sub> em metanol (10%) e 10 ml de THF. 500 mg de catalisador de níquel esponja foram adicionados e a mistura foi hidrogenada durante 14 horas em pressão de 500 KPa (5 bar). A mistura foi filtrada e o filtrado foi evaporado.

30        450 mg, óleo cinza, Tr = 1,86 min (método C), LCMS: 271 (M+H).

Etapa d: metil éster de ácido 4-{3-[4-metóxi-benzoil]-metil-amino}-benzilamino}-quinazolina-8-carboxílico

101 mg (0,37 mmol) de N-(3-aminometil-fenil)-4-metóxi-N-metil-

benzamida foram dissolvidos em 3 ml de acetonitrila e 260  $\mu$ l (1,87 mmol) de trietilamina. 130 mg (0,37 mmol) de metil éster de ácido 4-cloro-quinazolina-8-carboxílico foram adicionados e a mistura foi agitada durante a noite. O solente foi removido, água foi adicionada e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e evaporada até a secura. O produto bruto foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

5  $\text{Tr} = 2,26$  min (método C), LCMS: 457 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

Etapa e: Amida de ácido 4-[3-[(4-metóxi-benzoil)-metil-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico :

10 Metil éster de ácido 4-[3-[(4-metóxi-benzoil)-metil-amino]-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico de Etapa d foi dissolvido em 1 ml de  $\text{NH}_3$  a 7N em metanol em um vaso selado e agitado durante 24 horas em temperatura ambiente. A mistura reacional foi evaporada e purificada usando HPLC preparativa. O produto foi tratado com  $\text{HCl}$  em metanol e concentrado

15 no SpeedVac.

27 mg, sólido branco,  $\text{Tr} = 2,11$  min (método C), LCMS: 442 ( $\text{M}+\text{H}$ ). O produto é o sal de cloridrato.

20  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8,78 (s, 1H), 8,58 (t,  $J = 7,9, 2\text{H}$ ),  
 7,88 (t,  $J = 8,0, 1\text{H}$ ), 7,30 (t,  $J = 7,8, 1\text{H}$ ), 7,19 (dd,  $J = 26,3, 7,8, 2\text{H}$ ), 7,14 -  
 7,02 (m, 3H), 6,46 (d,  $J = 8,8, 2\text{H}$ ), 4,82 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,33 (s, 3H).

Exemplo 744

Amida de ácido 4-(1-{3-[(5-ciclopropil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-fenil}-3-morfolin-4-il-propilamino)-quinazolina-8-carboxílico:

25 Etapa a: Amida de ácido 4-(1-{3-[(5-ciclopropil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-fenil}-3-oxo-propilamino)-quinazolina-8-carboxílico: 227 mg (0,46 mmol) de amida de ácido 4-(1-{3-[(5-ciclopropil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-fenil}-3-hidróxi-propilamino)-quinazolina-8-carboxílico foram dissolvidos em 2,5 ml DMSO e 1,98 ml (0,59 mmol) periodinano Dess-Martin a 0,3 M em diclorometano foram adicionados à mistura. A mistura foi agitada durante 2 horas em temperatura ambiente, 20 ml de água e 2 ml de  $\text{NaOH}$  a 1N foram adicionados e o precipitado foi filtrado, lavado com água e secado em vácuo.

245 mg, sólido esbranquiçado.

$T_r = 2,02$  min (método C), LCMS: 470 (M+H).

Etapa b: Amida de ácido 4-(1-{3-[5-ciclopropil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-fenil)-3-morfolin-4-il-propilamino)-quinazolina-8-carboxílico:

5           20 mg (0,043 mmol) de amida de ácido 4-(1-{3-[5-ciclopropil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-fenil)-3-oxo-propilamino)-quinazolina-8-carboxílico, 7,5  $\mu$ l (0,086 mmol), 20  $\mu$ l de ácido acético e 1 ml de THF foram agitados durante 10 minutos em temperatura ambiente. Subsequentemente, 18,2 mg (0,086 mmol) de boroidreto de triacetóxi de sódio foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 dias. A mistura reacional foi purificada usando HPLC preparativa.

10           5 mg, sólido esbranquiçado. O produto é o sal de ácido trifluoroacético.

$T_r = 1,96$  min (método C), LCMS: 541 (M+H).

15           Atividade Biológica

Ensaio de enzima de P70S6K

Compostos inibidores de P70S6K são diluídos e semeados em placas de 96 cavidades. A mistura reacional incluindo os seguintes componentes é então adicionada à placa de composto para iniciar a reação da enzima; P70S6K (3 nM, mutante de T412E, Millipore) é misturado com 24  $\mu$ M de ATP em um tampão de ensaio contendo Hepes a 100 mM (pH 7,5), MgCl<sub>2</sub> a 5 mM, DTT a 1 mM, 0,015% Brij e 1  $\mu$ M do peptídeo substrato FITC-AHA-AKRRRLSSLRA-OH (derivado da sequência de proteína ribossômica S6, FITC = isotiocianato de fluoresceína, AHA = ácido 6-aminoexanoico). A reação é incubada durante 90 minutos a 25°C, antes da adição de EDTA a 10 mM para interromper a reação. A proporção de peptídeo substrato e de produto (fosforilado) é analisada em um Caliper Life Sciences Lab Chip 3000, usando uma pressão de 9,61 KPa (1,4psi), e voltagens a montante e a jusante de - 3000 e - 700 respectivamente. Picos de produto são resolvidos antes de picos de substrato nos cromatogramas resultantes.

Ensaio de Enzima Aurora Quinase

Os ensaios Aurora descritos aqui são realizados em dois Caliper

Life Sciences systems: o LC3000 e o Desktop Profiler. Estes dados fornecem dados sobre a atividade de enzima por meio de medição das quantidades relativas de peptídeo substrato fluorescentemente rotulado fosforilado ou não fosforilado ao término de uma reação enzimática. Estes diferentes estados de peptídeo são resolvidos aplicando-se uma diferença potencial por meio da amostra. A presença do grupo de fosfato carregado no produto (quando oposto ao substrato) causa uma diferente mobilidade de peptídeo entre os dois peptídeos. Isto é visualizado por excitação do rótulo fluorescente nos peptídeos substrato e de produto e representados como picos dentro do software de análise.

#### Método LC3000

A fim de medir a atividade inibidora de inibidores de Aurora A no Caliper Life Sciences LC3000, um instrumento de manipulação de líquido TTP Mosquito é usado para colocar 0,25 ul da concentração apropriada de inibidor em DMSO a 100% (para um cálculo de curva de resposta de dose) em cada cavidade de uma placa de 384 cavidades. A esta reação são adicionados componentes para um volume final de 25 ul:

0,067 ng/ul GST-Aurora A (Carna Biosciences 05-101. Fusão de GST de terminal N com Aurora A de tamanho natural (1-403 aminoácidos), número de acesso NP\_940835,1).

ATP a 15 uM (Fluka, 02055)

DTT a 1 mM (Sigma, D0632)

MgCl<sub>2</sub> a 1 mM (Sigma, M1028)

peptídeo substrato a 1 uM (sequência FITC-LRRASLG-CONH<sub>2</sub>), sintetizado por Tufts Peptide Synthesis service.

HEPES a 100 mM, pH 7,5 (Calbiochem, 391338)

0,015% de Brij-35 (Sigma, B4184)

A reação é incubada durante 90 minutos a 25°C, e em seguida interrompida pela adição de 70 ul de tampão de Interrupção (HEPES a 100 mM, pH 7,5, 0,015% de Brij-35, EDTA a 10 mM (Sigma, E7889)).

A placa é lida em um Caliper LC3000 em uma forma de ensaio de mudança de mobilidade *Off-Chip*, usando os seguintes parâmetros para

um *chip* 12-sipper: pressão de avaliação - 11,7 KPa (1,8psi), voltagem a montante - 2700, voltagem a jusante - 1000. Estas condições causam peptídeo substrato não fosforilado e de produto fosforilado resolver como picos separados permitindo medição direta de percentagem de conversão de substrato em produto. O percentual de conversão pode ser plotado em oposição à concentração de inibidor para produzir uma curva de resposta de dose sigmoidal, da qual uma IC<sub>50</sub> pode ser calculada usando XLFit para o Microsoft Excel.

#### Método Desktop Profiler

O Desktop Profiler utiliza o mesmo princípio do LC3000 para calcular a percentagem de conversão de um substrato em produto. Caliper Life Sciences fornece placas de 384 cavidades pré-preparadas congeladas instantaneamente proprietárias contendo quinases selecionadas. Cada coluna na placa de 384 cavidades contém uma quinase selecionada particular. Uma segunda placa, a "placa substrato" contém uma mistura de substrato de peptídeo fluorescentemente rotulado e ATP. Estes são dispostos em colunas de modo que a transferência de placa substrato para placa enzima fornece a enzima correta com a concentração correta de substrato/ATP. Compostos são adicionados a uma placa de enzima descongelada no formato desejado, em concentrações simples. As reações são iniciadas por transferência da mistura de substrato/ATP da placa substrato. A placa de enzima é incubada durante 90 minutos a 25 C. A reação é interrompida pela adição de 70 ul de Tampão de Interrupção (HEPES a 100 mM, pH 7,5, 0,015% de Brij-35, EDTA a 10 mM (Sigma, E7889)).

Leitura da placa no Profiler é idêntica ao LC3000, e a proporção entre os picos de substrato e produto fornece a atividade da enzima naquela cavidade. Isto é melhor representado por um mapa de aquecimento de placa que colore cada cavidade por inibição percentual, quando comparado aos controles positivos e negativos (nenhum inibidor e nenhum ATP respectivamente).

#### Ensaio de enzima PDK1

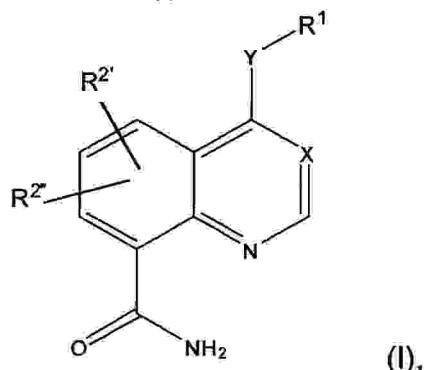
O ensaio de quinase é realizado como ensaio Rápida plate de

384 cavidades (PerkinElmer LAS Germany GmbH). His6-PDK1(Delta 1-50) 3,4 nM (PDK1 que tem um rótulo His que consiste em seis histidinas e não tem os primeiros cinquenta aminoácidos), PDKtide a 400 nM (Biotina-bA-  
bAKTFCGTPEYLAPEVRREPRILSEEEQEMFRDFDYIADWC como o subs-  
• 5 trato, e ATP a 4 µM (atingiram o máximo com 0,25 µCi 33P-ATP/cavidade)  
são incubados em um volume total de 50 µl (TRIS a 50 mM, Mg-acetato a 10  
mM, 0,1 % de Mercaptoetanol, 0,02 % de Brij35, 0,1 % de BSA, pH 7,5) com  
ou sem o composto de teste (5 a 10 concentrações) durante 60 minutos a  
30°C. A reação é interrompida com 25 µl de EDTA a 200 mM. Após 30 minu-  
10 tos em temperatura ambiente o líquido é removido e cada cavidade lavada  
três vezes com 100 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9%. Reação não  
específica é determinada na presença de 100 nM do inibidor de proteína  
quinase de alta afinidade Estaurosporina. A radioatividade é medida em um  
Topcount (PerkinElmer LAS Germany GmbH). Os resultados são calculados  
15 com o programa RS1 (Brooks Automation, Inc.).

Para estimar o potencial inibitório dos compostos, valores IC<sub>50</sub> fo-  
ram determinados, como mostrado nas Tabelas 1, 2 e 3 acima.

## REIVINDICAÇÕES

### 1. Composto de fórmula (I)



e sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos ou profármacos dos mesmos,

5

em que:

X é N ou C-R<sup>3</sup>,

Y é NH, O ou ausente,

R<sup>1</sup> é L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>-L<sup>2</sup>-R<sup>5</sup>-L<sup>3</sup>-R<sup>6</sup>, L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>-L<sup>2</sup>-R<sup>5</sup> ou L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>,

R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup> cada, independentemente um do outro, são H, A, Hal,

10 OH, OA, SH, CN, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NHA, NH-L<sup>1</sup>-Ar, NHCOA, NHCO-L<sup>1</sup>-Ar, NH-SO<sub>2</sub>A, NSO<sub>2</sub>-L<sup>1</sup>-Ar, NHCONHA ou NHCONH-L<sup>1</sup>-Ar, L<sup>1</sup>-Ar, O- L<sup>1</sup>-Ar, L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>,

15 L<sup>1</sup>, L<sup>3</sup> cada, independentemente um do outro, é uma ligação simples, alquíleno não ramificado ou ramificado tendo 1, 2, 3, 4 ou 5 átomos de carbono, que podem ser não substituídos ou mono- ou dissustituídos com Hal, OH, CN, NH<sub>2</sub>, NH(LA), N(LA)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, COOH, N<sub>3</sub>, etenila ou etinila, e/ou monossustituído com R<sup>4</sup>, e em que um ou dois grupos CH<sub>2</sub> podem ser substituídos por um átomo de O ou S ou por um grupo -NH-, -N(LA)-, -CONH-, -N(LA)COO-, -SO<sub>2</sub>- ou -NHCO-,

20 R<sup>3</sup> é H, A, Hal, OH, COOH, SH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub> ou CN,

25 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> cada, independentemente um do outro, são Ar, ou *alquila monocíclica* tendo 3, 4, 5, 6 ou 7 átomos de anel, em que um ou dois grupos CH<sub>2</sub> podem ser substituídos por um átomo de O ou S e/ou por um grupo -NH-, -NA-, -CHA-, -CO-, -CH=N- ou -CH=CH-, e/ou em que o grupo CH de conexão pode ser substituído por um átomo de N, e que podem ser mono- ou dissustituído por Hal ou LA,

L<sup>2</sup> é -NHCO-, -NHCOO-, -NHCONH-, -NHCONA-, -NHCOA-, -O-,

-S-, -NH-, -NHSO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NH-, -CONH-, -CONHCONH-, -NHCONHCO-, ou -A-.

Ar é um homo- ou heterociclo aromático mono- ou bicíclico tendo 0, 1, 2, 3 ou 4 átomos de N, O e/ou S e 5, 6, 7, 8, 9, ou 10 átomos de esqueleto, que podem ser não substituídos ou, independentemente um do outro, mono-, di- ou trissubstituídos por Hal, A, OH, SH, OA, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCN, SCN, COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub>, NHCOA, NHCO-NHA, NHCONH<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>A, CHO, COA, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>A e/ou SO<sub>2</sub>Hal.

e em que um átomo de N do anel pode ser substituído por um átomo de O para formar um grupo de óxido de N.

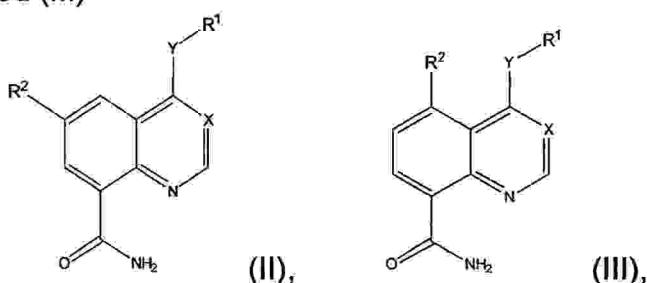
e em que no caso de um ciclo aromático bicíclico um dos dois anéis pode ser parcialmente saturado.

A é alquila linear ou cíclica não ramificada ou ramificada tendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que um ou dois grupos CH<sub>2</sub> podem ser substituídos por um átomo de O ou S e/ou por um grupo -NH-, -CO-, -NHCOO-, -NHCONH-, -N(LA)-, -CONH-, -NHCO- ou -CH=CH-, e em que 1 a 3 átomos de H podem ser substituídos por Hal, e em que um ou dois grupos CH<sub>3</sub> podem ser substituídos por OH, SH, NH<sub>2</sub>, NH(LA), N(LA)<sub>2</sub>, NHCO-OH, NHCONH<sub>2</sub>, ou CN.

20 LA é não ramificado ou ramificado, alquila linear tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono.

Halé F, Cl, Br ou I.

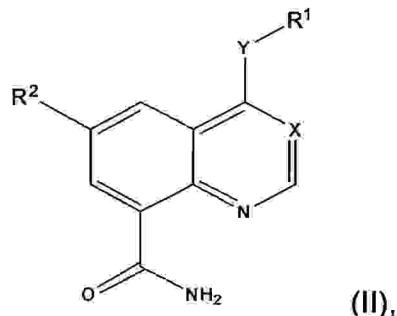
2. Compostos de acordo com a reivindicação 1, que se adaptam às fórmulas (II) ou (III)



e sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos ou profármacos dos mesmos.

em que  $R^2$  tem o significado indicado para  $R^2$ ,  $R^{2''}$  de fórmula (I), e  $R^1$  e  $X$  têm o significado indicado para a fórmula (I).

3. Compostos de acordo com a reivindicação 2, que se adapta à fórmula (II)



e sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos ou profármacos dos mesmos,

5 em que R<sup>2</sup> tem o significado indicado para R<sup>2</sup>, R<sup>2"</sup> de fórmula (I), e R<sup>1</sup> e X têm o significado indicado para a fórmula (I).

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 3, em que os resíduos não designados em maiores detalhes têm o significado indicado para a fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, porém em que

10 na Subfórmula 1

X é C-R<sup>3</sup>,

Y é NH,

R<sup>3</sup> é H,

na Subfórmula 2

15 X é C-R<sup>3</sup>,

Y é O,

R<sup>3</sup> é H,

na Subfórmula 3

X é C-R<sup>3</sup>,

20 Y é NH,

R<sup>3</sup> é H,

R<sup>1</sup> é L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>,

R<sup>2</sup>, R<sup>2"</sup> são H,

L<sup>1</sup> é metíleno,

25 na Subfórmula 4

X é N,

Y é NH,

- na Subfórmula 5  
X é N,  
Y é O,  
na Subfórmula 6  
• 5 X é N,  
Y é NH,  
R<sup>1</sup> é L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>-L<sup>2</sup>-R<sup>5</sup> ou L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>,  
L<sup>1</sup> é uma ligação,  
na Subfórmula 7  
10 X é N,  
Y é NH,  
L<sup>1</sup> é metíleno,  
na Subfórmula 8  
X é N,  
15 Y é NH,  
L<sup>1</sup> é metíleno,  
R<sup>2</sup> é H, metóxi, etóxi ou amino,  
na Subfórmula 9  
X é N,  
20 Y é NH,  
L<sup>1</sup> é metíleno que é não substituído ou substituído com metila, aminometila, metoximetila, azidometila ou triazolilmetila,  
R<sup>2</sup> é H, metóxi, etóxi ou amino,  
na Subfórmula 10  
25 X é N,  
Y é NH,  
L<sup>1</sup> é metíleno que é substituído com aminometila,  
na Subfórmula 11  
X é N,  
30 Y é NH,  
L<sup>1</sup> é metíleno que é substituído com aminometila,  
R<sup>2</sup> é H, metóxi, etóxi ou amino,

- na Subfórmula 12  
 X é N,  
 Y é NH,  
 $R^1$  é  $L^1-R^4$ ,  
 - 5 L<sup>1</sup> é metileno que é substituído com aminometila,  
 $R^2$  é H, metóxi, etóxi ou amino,  
 na Subfórmula 13  
 X é N,  
 Y é NH,  
 10  $R^1$  é  $L^1-R^4-L^2-R^5$  ou  $L^1-R^4$ ,  
 L<sup>1</sup> é metileno que é não substituído ou substituído com amino-  
 metila,  
 $R^2$  é H, metóxi, etóxi ou amino,  
 na Subfórmula 14  
 15 X é N,  
 Y é NH,  
 $R^1$  é  $L^1-R^4-L^2-R^5$  ou  $L^1-R^4$ ,  
 L<sup>1</sup> é metileno,  
 $R^2$  é H, metóxi, etóxi ou amino,  
 20 na Subfórmula 15  
 X é N,  
 Y é NH,  
 $R^1$  é  $L^1-R^4-L^2-R^5$  ou  $L^1-R^4$ ,  
 L<sup>1</sup> é metileno,  
 25  $R^2$  é H, metóxi ou amino,  
 na Subfórmula 16  
 X é N,  
 Y é NH,  
 $R^1$  é  $L^1-R^4$ ,  
 30 L<sup>1</sup> é metileno,  
 $R^2$  é H, metóxi ou amino,  
 na Subfórmula 17

- X é N,  
 Y é NH,  
 R<sup>1</sup> é L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>,  
 L<sup>1</sup> é metíleno,  
 5 R<sup>4</sup> é fenila que é não substituída ou monossubstituída com Hal ou CF<sub>3</sub>, ou dissustituída com Hal,  
 R<sup>2</sup> é H, metóxi ou amino,  
 na Subfórmula 18
- X é N,  
 10 Y é NH,  
 R<sup>1</sup> é L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>,  
 L<sup>1</sup> é metíleno,  
 R<sup>4</sup> é fenila que é não substituída ou monossubstituída com Hal ou CF<sub>3</sub>, ou dissustituída com Hal,
- 15 R<sup>2</sup> é H,  
 na Subfórmula 19
- X é N,  
 Y é NH,  
 R<sup>1</sup> é L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>-L<sup>2</sup>-R<sup>5</sup>,  
 20 L<sup>1</sup> é metíleno,  
 R<sup>4</sup> é feníleno,  
 L<sup>2</sup> é NHCO ou NHCONH,  
 R<sup>2</sup> é H ou metóxi,  
 na Subfórmula 20
- 25 X é N,  
 Y é NH,  
 R<sup>1</sup> é L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>-L<sup>2</sup>-R<sup>5</sup>,  
 L<sup>1</sup> é metíleno,  
 R<sup>4</sup> é feníleno,  
 30 L<sup>2</sup> é NHCO ou NHCONH,  
 R<sup>5</sup> é fenila que é não substituída ou mono- ou dissustituída com Hal,

- R<sup>2</sup> é H ou metóxi,  
na Subfórmula 21
- X é N,  
Y é NH,  
R<sup>1</sup> é L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>-L<sup>2</sup>-R<sup>5</sup>,  
L<sup>1</sup> é metíleno,  
R<sup>4</sup> é feníleno,  
L<sup>2</sup> é NHCO,  
R<sup>5</sup> é fenila que é não substituída ou mono- ou dissustituída com
- 10 Hal,  
R<sup>2</sup> é H ou metóxi,  
na Subfórmula 22
- X é N,  
Y é NH,  
R<sup>1</sup> é L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>-L<sup>2</sup>-R<sup>5</sup>,  
L<sup>1</sup> é metíleno,  
R<sup>4</sup> é feníleno,  
L<sup>2</sup> é NHCO ou NHCONH,  
R<sup>5</sup> é fenila que é não substituída , ou mono- ou dissustituída
- 20 com Hal,  
R<sup>2</sup> é H,  
na Subfórmula 23
- X é N,  
R<sup>1</sup> é L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>-L<sup>2</sup>-R<sup>5</sup>,  
R<sup>4</sup> é feníleno,  
R<sup>5</sup> benzo-1,3-dioxolila,  
na Subfórmula 24
- X é N,  
Y é NH,
- 30 L<sup>1</sup> é metíleno que é não substituído ou substituído com amino-metila, (metil-amino)metila, (dimetil-amino)metila, metila, etila, 2-hidroxietila, metoximetila, 2-(dimetil-amino)etila, (etil-amino)metila, 2-(metóxi)etila, 2-(alil-

- metil-amino)etila, ((terc. butil-óxi-carbonil)-metil-amino)metila, 2-(pirrolidin-1-il)etila, 2-(azetidin-1-il)etila, 2-(piperidin-1-il)etila ou 2-(piperazin-1-il)etila,  
 na Subfórmula 25
- X é N,
- 5 Y é NH,  
 L<sup>1</sup> é metíleno que é não substituído ou substituído com (metil-amino)metila, (dimetil-amino)metila, metila ou 2-(dimetil-amino)etila,  
 na Subfórmula 26
- X é N,
- 10 Y é NH,  
 R<sup>1</sup> é L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>-L<sup>2</sup>-R<sup>5</sup>,  
 R<sup>4</sup> é feníleno,  
 L<sup>2</sup> é -NHCO-, -NH-, -NHCH<sub>2</sub>-, NHCOOCH<sub>2</sub>- ou -NHCONH-,  
 na Subfórmula 27
- 15 X é N,  
 Y é NH,  
 R<sup>1</sup> é L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>-L<sup>2</sup>-R<sup>5</sup>,  
 R<sup>4</sup> é feníleno,  
 L<sup>2</sup> é -NHCO-, -NH-, -NHCH<sub>2</sub>-, NHCOOCH<sub>2</sub>- ou -NHCONH-,  
 20 R<sup>5</sup> é Ar que é não substituído ou substituído como definido para  
 Ar na reivindicação 1,  
 na Subfórmula 28
- X é N,
- Y é NH,
- 25 R<sup>1</sup> é L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>-L<sup>2</sup>-R<sup>5</sup>,  
 R<sup>4</sup> é feníleno,  
 L<sup>2</sup> é -NHCO-, -NH-, -NHCH<sub>2</sub>-, NHCOOCH<sub>2</sub>- ou -NHCONH-,  
 R<sup>5</sup> é fenila, piridila, benzo-1,3-dioxolila, pirazolila ou tiazolila, to-  
 dos os quais são não substituídos ou substituídos como definido para Ar na  
 30 reivindicação 1,  
 na Subfórmula 29
- X é N,

Y é NH,

L<sup>1</sup> é metileno que é não substituído ou substituído com amino-metila, (metil-amino)metila, (dimetil-amino)metila, metila, etila, 2-hidroxietila, metoximetila, 2-(dimetil-amino)etila, (etyl-amino)metila, 2-(metóxi)etila, 2-(alil-metil-amino)etila, ((terc. butil-óxi-carbonil)-metil-amino)metila, 2-(pirrolidin-1-il)etila, 2-(azetidin-1-il)etila, 2-(piperidin-1-il)etila ou 2-(piperazin-1-il)etila,

R<sup>2</sup> é H ou metóxi,

na Subfórmula 30

X é N,

10 Y é NH,

L<sup>1</sup> é metileno que é não substituído ou substituído com (metil-amino)metila, (dimetil-amino)metila, metila ou 2-(dimetil-amino)etila,

R<sup>2</sup> é H ou metóxi,

na Subfórmula 31

15 X é N,

Y é NH,

R<sup>1</sup> é L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>-L<sup>2</sup>-R<sup>5</sup>,

R<sup>4</sup> é fenileno,

L<sup>2</sup> é -NHCO-, -NH-, -NHCH<sub>2</sub>-, NHCOOCH<sub>2</sub>- ou -NHCONH-,

20 R<sup>2</sup> é H ou metóxi,

na Subfórmula 32

X é N,

Y é NH,

R<sup>1</sup> é L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>-L<sup>2</sup>-R<sup>5</sup>,

25 R<sup>4</sup> é fenileno,

L<sup>2</sup> é -NHCO-, -NH-, -NHCH<sub>2</sub>-, NHCOOCH<sub>2</sub>- ou -NHCONH-,

R<sup>5</sup> é Ar que é não substituído ou substituído como definido para

Ar na reivindicação 1,

R<sup>2</sup> é H ou metóxi,

30 na Subfórmula 33

X é N,

Y é NH,

- R<sup>1</sup> é L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>-L<sup>2</sup>-R<sup>5</sup>,  
 R<sup>4</sup> é fenileno,  
 L<sup>2</sup> é -NHCO-, -NH-, -NHCH<sub>2</sub>-, NHCOOCH<sub>2</sub>- ou -NHCONH-,  
 R<sup>5</sup> é fenila, piridila, benzo-1,3-dioxolila, pirazolila ou tiazolila, to-
- 5 dos os quais são não substituídos ou substituídos como definido para Ar na reivindicação 1,
- R<sup>2</sup> é H ou metóxi,  
 na Subfórmula 34
- X é N,
- 10 Y é NH,  
 R<sup>1</sup> é L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>-L<sup>2</sup>-R<sup>5</sup>,  
 L<sup>1</sup> é metileno que é não substituído ou substituído com (metil-amino)metila, (dimetil-amino)metila, metila ou 2-(dimetil-amino)etila,  
 R<sup>4</sup> é fenileno,
- 15 R<sup>2</sup> é -NHCO-, -NH-, -NHCH<sub>2</sub>-, NHCOOCH<sub>2</sub>- ou -NHCONH-,  
 R<sup>5</sup> é Ar que é não substituído ou substituído como definido para Ar na reivindicação 1,
- R<sup>2</sup> é H ou metóxi,  
 na Subfórmula 35
- 20 X é N,  
 Y é NH,  
 R<sup>1</sup> é L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>,  
 R<sup>2</sup> é L<sup>1</sup>-Ar,  
 na Subfórmula 36
- 25 X é N,  
 Y é NH,  
 R<sup>1</sup> é L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>,  
 L<sup>1</sup> é uma ligação,  
 na Subfórmula 37
- 30 X é N,  
 Y é NH,  
 R<sup>1</sup> é L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>,

- R<sup>4</sup> é piperidinila,  
na Subfórmula 38
- X é N,  
Y é NH,
- 5 R<sup>1</sup> é L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>,  
R<sup>4</sup> é piperidinila,  
R<sup>2</sup> é L<sup>1</sup>-Ar,  
L<sup>1</sup> é uma ligação,  
na Subfórmula 39
- 10 X é CH,  
Y é NH,  
R<sup>1</sup> é L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>,  
L<sup>1</sup> é metíleno que é substituído com aminometila, (metil-amino)metila, (dimetil-amino)metila ou 2-aminoprop-2-ila,
- 15 R<sup>4</sup> é fenila que é não substituído ou substituído como definido para Ar na reivindicação 1,  
R<sup>2</sup> é H, metóxi, metila, etila, hidroximetila, metoximetila ou ciano, e sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos ou profármacos dos mesmos.
5. Compostos de acordo com a reivindicação 4, Subfórmulas 19, 20, 21, 22, 23, 26, 27, 28, 31, 32, 33 ou 34, em que R<sup>4</sup> é meta-feníleno, e sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos ou profármacos dos mesmos.
6. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é selecionado do grupo que consiste em :
- Amida de ácido 4-[2-amino-1-(3,4-dicloro-fenil)-etilamino] quina-  
25 zolina-8-carboxílico,
- Amida de ácido 4-[2-amino-1-(3-fluoro-fenil)-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico,
- Amida de ácido 4-[2-amino-1-(3,4-dimetóxi-fenil)-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico,
- 30 Amida de ácido 4-(2-Amino-1-p-tolil-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico,
- Amida de ácido 4-((S)-2-amino-1-fenil-etilamino)-quinazolina-8-

- carboxílico,
- Amida de ácido 4-[2-amino-1-(4-metóxi-fenil)-etilamino] quinazolina-8-carboxílico,
- Amida de ácido 6-metóxi-4-(2-metilamino-1-fenil-etilamino)-
- 5 quinazolina-8-carboxílico ,
- Amida de ácido 4-[2-dimetilamino-1-(4-trifluorometil-fenil)-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico,
- Amida de ácido 4-((R)-2-metilamino-1-fenil-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico,
- 10 Amida de ácido 4-[1-(3,4-dicloro-fenil)-2-metilamino-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico,
- Amida de ácido 4-((S)-2-amino-1-fenil-etilamino)-6-metóxi-quinazolina-8-carboxílico,
- Amida de ácido 4-{1-[3-(3,4-difluoro-benzoilamino)-fenil]-2-
- 15 metilamino-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico,
- Amida de ácido 4-[1-(3-fluoro-fenil)-2-metilamino-etilamino]-6-metóxi-quinazolina-8-carboxílico,
- Amida de ácido 4-[2-amino-1-(3-fluoro-fenil)-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico,
- 20 Amida de ácido 4-[2-amino-1-(3,4-dicloro-fenil)-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico,
- Amida de ácido 4-(3,4-dimetil-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico,
- Amida de ácido 4-{2-dimetilamino-1-[3-(4-trifluorometil-
- 25 benzoilamino)-fenil]-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico,
- Amida de ácido 4-{2-dimetilamino-1-[3-(2-fluoro-benzoilamino)-fenil]-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico,
- Amida de ácido 4-{1-[3-(4-bromo-benzoilamino)-fenil]-2-
- metilamino-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico,
- 30 Amida de ácido 4-{1-[3-(4-bromo-benzoilamino)-fenil]-2-dimetilamino-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico,
- Amida de ácido 4-(2-amino-1-p-tolil-etilamino)-quinazolina-8-

- carboxílico,
- Amida de ácido 4-[1-(3-cloro-fenil)-2-metilamino-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico,
- Amida de ácido 4-[2-amino-1-(4-metóxi-fenil)-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico,
- Amida de ácido 4-(2-dimetilamino-1-{3-[(2-pirrolidin-1-il-piridina-4-carbonil)-amino]-fenil}-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico ,
- Amida de ácido 4-[(S)-1-(3-fluoro-fenil)-2-metilamino-etilamino]-6-metóxi-quinazolina-8-carboxílico,
- Amida de ácido 4-((S)-2-amino-1-fenil-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico,
- Amida de ácido 4-[1-(3-cloro-fenil)-2-metilamino-etilamino]-6-metóxi-quinazolina-8-carboxílico,
- Amida de ácido 4-[1-(3,4-dicloro-fenil)-2-dimetilamino-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico,
- Amida de ácido 4-(2-dimetilamino-1-{3-[(3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,2']bipiridinil-4'-carbonil)-amino]-fenil}-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico,
- Amida de ácido 4-(1-{3-[(2-cloro-piridina-4-carbonil)-amino]-fenil}-2-dimetilamino-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico,
- Amida de ácido 4-[1-(3-benzoilamino-fenil)-2-metilamino-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico,
- Amida de ácido 4-{1-[3-(2,6-difluoro-benzoilamino)-fenil]-2-metilamino-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico,
- Amida de ácido 4-[1-(3-bromo-fenil)-2-dimetilamino-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico,
- Amida de ácido 4-[1-(3-fluoro-fenil)-2-metilamino-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico,
- Amida de ácido 4-{1-[3-(3-fluoro-4-metóxi-benzoilamino)-fenil]-2-metilamino-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico,
- Amida de ácido 4-{2-dimetilamino-1-[3-(2-fluoro-4-trifluorometil-benzoilamino)-fenil]-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico,
- Amida de ácido 4-(2-dimetilamino-1-{3-[(2-dimetilamino-piridina-

- 4-carbonil)-amino]-fenil}-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico,  
Amida de ácido 4-[1-[3-(4-metóxi-benzoilamino)-fenil]-2-metilamino-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico,  
Amida de ácido 4-(2-dimetilamino-1-{3-[(5-pirrolidin-1-il-piridina-3-carbonil)-amino]-fenil}-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico,  
5 Amida de ácido 4-[1-(3-cloro-fenil)-2-dimetilamino-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico,  
Amida de ácido 4-(4-cloro-3-trifluorometil-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico,  
Amida de ácido 4-[2-dimetilamino-1-[3-(4-metóxi-benzoilamino)-fenil]-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico,  
10 Amida de ácido 4-[2-amino-1-(3-cloro-fenil)-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico,  
Amida de ácido 5-metóxi-4-(2-metilamino-1-fenil-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico,  
15 Amida de ácido 4-[1-(4-metóxi-fenil)-2-metilamino-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico,  
Amida de ácido 4-[2-metilamino-1-[3-(4-trifluorometóxi-benzoilamino)-fenil]-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico,  
20 Amida de ácido 4-[1-(4-cloro-fenil)-2-dimetilamino-etilamino]-6-metóxi-quinazolina-8-carboxílico,  
Amida de ácido 4-[2-amino-1-[3-(4-fluoro-benzoilamino)-fenil]-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico,  
25 Amida de ácido 4-(3,4-dicloro-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico,  
Amida de ácido 4-[2-amino-1-(3,4-dimetóxi-fenil)-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico,  
Amida de ácido 4-{1-[3-(2-fluoro-4-metóxi-benzoilamino)-fenil]-2-metilamino-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico,  
30 Amida de ácido 4-[2-dimetilamino-1-(3-[[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-piridina-4-carbonil]-amino]-fenil)-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico,  
Amida de ácido 6-metóxi-4-((S)-2-metilamino-1-fenil-etilamino)-

quinazolina-8-carboxílico,

Amida de ácido 4-[1-(3-{[2-(3-dietilamino-pirrolidin-1-il)-piridina-4-carbonil]-amino}-fenil)-2-dimetilamino-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico,

Amida de ácido 4-(4-trifluorometil-benzilamino)-quinazolina-8-  
5 carboxílico,

Amida de ácido 4-{2-cimetilamino-1-[3-(3-fluoro-4-metóxi-benzoilamino)-fenil]-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico,

Amida de ácido 4-{(R)-1-[3-(2-fluoro-4-trifluorometil-benzoilamino)-fenil]-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico,

10 Amida de ácido 4-((S)-2-etilamino-1-fenil-etilamino)-6-metóxi-quinazolina-8-carboxílico,

Amida de ácido 4-[(S)-2-dimetilamino-1-(3-fluoro-fenil)-etilamino]-6-metóxi-quinazolina-8-carboxílico,

15 Amida de ácido 4-[(S)-2-etilamino-1-(3-fluoro-fenil)-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico,

Amida de ácido 4-{3-(alil-metil-amino)-1-[3-(4-bromo-benzoilamino)-fenil]-propilamino}-quinazolina-8-carboxílico,

Amida de ácido 4-((R)-1-{3-[(6-metóxi-piridina-3-carbonil)-amino]-fenil}-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico,

20 Amida de ácido 4-(1-{3-[(benzo[1,3]dioxol-5-carbonil)-amino]-fenil}-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico,

Amida de ácido 4-((R)-1-{3-[(5-isopropil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-fenil}-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico,

25 Amida de ácido 4-[2-amino-1-(3-metóxi-fenil)-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico,

[2-{{[8-(aminocarbonil)quinazolin-4-il]amino}-2-(3-nitrofenil)etil]metilcarbamato de *terc*-butila,

Amida de ácido 4-[3-(2,4-difluoro-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico,

30 Amida de ácido 4-((S)-2-dimetilamino-1-fenil-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico Amida de ácido ,

Amida de ácido 4-{1-[3-(3-fluoro-4-metil-benzoilamino)-fenil]-

- etilamino}-quinazolina-8-carboxílico,
- Amida de ácido 4-{1-[3-(4-fluoro-3-hidróxi-benzoilamino)-fenil]-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico,
- Amida de ácido 4-(2-metilamino-1-fenil-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico,
- Amida de ácido 4-{1-[3-(2,4-difluoro-benzoilamino)-fenil]-3-dimetilamino-propilamino}-quinazolina-8-carboxílico,
- Amida de ácido 4-[3-(2,4-dicloro-benzoilamino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico,
- 10 Amida de ácido 4-(1-{3-[(6-metóxi-piridina-3-carbonil)-amino]-fenil}-propilamino)-quinazolina-8-carboxílico,
- Amida de ácido 4-{2-metilamino-1-[3-(4-trifluorometil-benzoilamino)-fenil]-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico,
- Amida de ácido 4-((R)-1-{3-[(6-metil-piridina-3-carbonil)-amino]-fenil}-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico,
- 15 Amida de ácido 4-{3-dimetilamino-1-[3-(4-trifluorometil-benzoilamino)-fenil]-propilamino}-quinazolina-8-carboxílico,
- Amida de ácido 4-{1-[3-(2,4-difluoro-benzoilamino)-fenil]-3-metóxi-propilamino}-quinazolina-8-carboxílico,
- 20 4-{{2-(dimetilamino)-1-(3-nitrofenil)etil]amino}quinazolina-8-carboxamida,
- Amida de ácido 4-[2-(1H-indol-3-il)-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico
- Amida de ácido 4-{3-[(5-Pirrolidin-1-il-piridina-3-carbonil)-amino]-benzilamino}-quinazolina-8-carboxílico,
- Amida de ácido 6-ciclopropilmétoxi-4-[2-dimetilamino-1-(3-fluorofenil)-etilamino]-quinazolina-8-carboxílico,
- Amida de ácido 6-metóxi-4-(4-trifluorometil-benzilamino)-quinazolina-8-carboxílico,
- 25 30 Amida de ácido 4-((R)-1-{3-(3,4-dimetil-benzoilamino)-fenil}-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico,
- Amida de ácido 6-benzilóxi-4-[1-(3-cloro-fenil)-2-metilamino-

- etilamino]-quinazolina-8-carboxílico,  
 Amida de ácido 4-<{(R)-1-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-benzoilamino)-fenil]-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico,  
 Amida de ácido 4-[3-({2-[(2-hidróxi-etyl)-metil-amino]-piridina-4-carbonil}-amino)-benzilamino]-quinazolina-8-carboxílico,  
 Amida de ácido 4-{1-[3-(4-bromo-benzoilamino)-fenil]-3-dimetilamino-propilamino}-quinazolina-8-carboxílico,  
 Amida de ácido 4-((R)-1-{3-[(6-ciano-piridina-3-carbonil)-amino]-fenil}-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico,  
 10 Amida de ácido 4-((R)-1-{3-[(5-cloro-6-metóxi-piridina-3-carbonil)-amino]-fenil}-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico,  
 Amida de ácido 4-((R)-1-{3-[(5-*terc*-butil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-fenil}-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico,  
 Amida de ácido 4-((R)-1-{3-[(2-metóxi-piridina-4-carbonil)-amino]-fenil}-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico,  
 15 Amida de ácido 4-((R)-1-{3-[(benzo[1,3]dioxol-5-carbonil)-amino]-fenil}-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico,  
 Amida de ácido 4-(1-{3-[(5-*terc*-butil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-fenil}-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico,  
 20 Amida de ácido 4-{1-[3-(4-bromo-benzoilamino)-fenil]-etilamino}-quinazolina-8-carboxílico,  
*terc*-Butil éster de ácido [2-(3-benzoilamino-fenil)-2-(8-carbamoi-quinazolin-4-ilamino)-etyl]-metil-carbâmico,  
 Amida de ácido 4-[2-dimetilamino-1-(3-metóxi-fenil)-etilamino]-  
 25 quinazolina-8-carboxílico,  
 Amida de ácido 4-{1-[3-(2,6-Difluoro-benzoilamino)-fenil]-3-metóxi-propilamino}-quinazolina-8-carboxílico,  
 Amida de ácido 4-((R)-1-[3-(4-cloro-3-metil-benzoilamino)-fenil]-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico,  
 30 Amida de ácido 4-[2-dimetilamino-1-(3-fluoro-fenil)-etilamino]-6-etóxi-quinazolina-8-carboxílico,  
 Amida de ácido 4-((R)-1-{3-[(5,6-dimetóxi-piridina-3-carbonil)-

amino]-fenil}-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico,  
Amida de ácido 4-((S)-2-etilamino-1-fenil-etilamino)-quinazolina-  
8-carboxílico,  
Amida de ácido 4-[(S)-1-(3-cloro-fenil)-2-metilamino-etilamino]-6-  
5 metóxi-quinazolina-8-carboxílico,  
Amida de ácido 4-[(S)-1-(3-fluoro-fenil)-2-metilamino-etilamino]-  
quinazolina-8-carboxílico,  
Amida de ácido 4-[(E)-(R)-1-(2-amino-etyl)-2-vinyl-penta-2,4-  
dienilamino]-quinazolina-8-carboxílico,  
10 Amida de ácido 6-cloro-4-[(S)-1-(3-fluoro-fenil)-2-metilamino-  
etilamino]-quinazolina-8-carboxílico,  
Amida de ácido 4-((S)-2-amino-1-fenil-etilamino)-quinolina-8-  
carboxílico,  
Amida de ácido 4-((R)-1-{3-[2,2-difluoro-ciclopropanocarbonil])-  
15 amino]-fenil}-etilamino)-quinazolina-8-carboxílico,  
e sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos ou profármacos  
dos mesmos.

7. Composição farmacêutica compreendendo um composto co-  
mo definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, ou um sal farmaceu-  
20 ticamente aceitável, solvato ou profármaco do mesmo, como ingrediente ati-  
vo, juntamente com um veículo farmaceuticamente aceitável.

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1  
a 6, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou profármaco do mes-  
mo, para uso como um medicamento.

25 9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1  
a 6, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou profármaco do mes-  
mo, para tratar doenças hiperproliferativas.

10. Composto de acordo com a reivindicação 9, ou um sal far-  
maceuticamente aceitável, solvato ou profármaco do mesmo, em que a do-  
30 ença é selecionada do grupo que consiste em câncer, inflamação, pancreati-  
te ou doença hepática, dor, hiperplasia benigna da pele, restenose, próstata,  
doenças relacionadas com vasculogênese ou angiogênese, angiogênese de

tumor, doenças de pele selecionadas de psoríase, eczema, e esclerodema, diabetes, retinopatia diabética, retinopatia de prematuridade, degeneração macular relacionada com a idade, hemangioma, glioma, melanoma e sarcoma de Kaposi.

\* 5                11. Uso de composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou profármaco do mesmo, para a preparação de um medicamento para o tratamento de doenças hiperproliferativas.

10                12. Uso de acordo com a reivindicação 11, em que a doença é selecionada do grupo que consiste em câncer, inflamação, pancreatite ou doença hepática, dor, hiperplasia benigna da pele, restenose, próstata, doenças relacionadas com vasculogênese ou angiogênese, angiogênese de tumor, doenças de pele selecionadas de psoríase, eczema, e esclerodema, diabetes, retinopatia diabética, retinopatia de prematuridade, degeneração macular relacionada com a idade, hemangioma, glioma, melanoma e sarcoma de Kaposi.

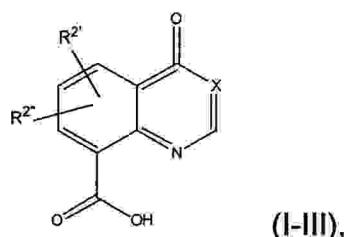
15                13. Método para o tratamento de doenças hiperproliferativas, compreendendo administrar a um indivíduo composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou profármaco do mesmo.

20                14. Método de acordo com a reivindicação 13, em que a doença é selecionada do grupo que consiste em câncer, inflamação, pancreatite ou doença hepática, dor, hiperplasia benigna da pele, restenose, próstata, doenças relacionadas com vasculogênese ou angiogênese, angiogênese de tumor, doenças de pele selecionadas de psoríase, eczema, e esclerodema, diabetes, retinopatia diabética, retinopatia de prematuridade, degeneração macular relacionada com a idade, hemangioma, glioma, melanoma e sarcoma de Kaposi.

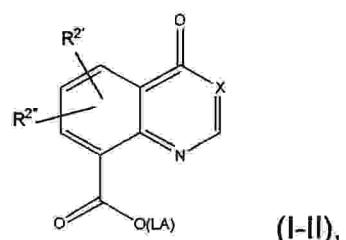
25                15. Grupo (kit) compreendido de pacotes separados de  
30                a) uma quantidade eficaz de um composto de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 a 6, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou profármaco do mesmo, e

b) uma quantidade eficaz de um outro ingrediente ativo de medicamento.

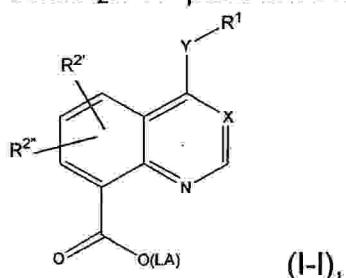
16. Processo para a preparação de compostos de fórmula (I), em que X é N e Y é NH, e todos os outros substituintes têm o significado como definido para fórmula (I) na reivindicação 1, em que um composto de ácido carboxílico de fórmula (I-III)



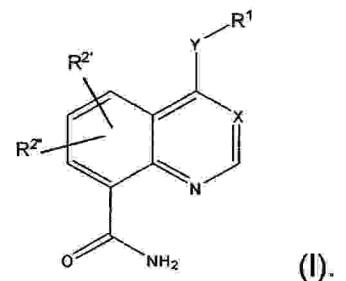
é reagido com LA-OH para o correspondente éster de LA carboxílico de fórmula (I-II)



que é em seguida reagido com  $\text{H}_2\text{N}-\text{R}^1$  para um composto de fórmula (I-I)



que é finalmente convertido na amida carboxílica de fórmula I



## RESUMO

Patente de Invenção: "**CARBOXAMIDAS AZAETEROCÍCLICAS DE AMINO**".

A invenção refere-se a novos compostos de carboxamida azaeterocíclica de amino substituído de acordo com a fórmula (I), sua preparação e uso para o tratamento de doenças hiperproliferativas, tal como o câncer.