



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

(11) PI 0410563-0 B1

(22) Data do Depósito: 27/04/2004

(45) Data de Concessão: 01/12/2020



(54) Título: COMPOSTOS DE PIRAZOL-QUINAZOLINA, SEUS PROCESSOS DE PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

(51) Int.Cl.: C07D 487/04; C07D 487/14; A61K 31/519; A61P 35/00.

(30) Prioridade Unionista: 22/05/2003 US 60/472,661.

(73) Titular(es): NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L..

(72) Inventor(es): GABRIELLA TRAQUANDI; MARIA GABRIELLA BRASCA; ROBERTO D'ALESSIO; PAOLO POLUCCI; FULVIA ROLETTI; ANNA VULPETTI; PAOLO PEVARELLO; ACHILLE PANZERI; FRANCESCA QUARTIERI; RON FERGUSON; PAOLA VIANELLO; DANIELE FANCELLI.

(86) Pedido PCT: PCT EP2004050612 de 27/04/2004

(87) Publicação PCT: WO 2004/104007 de 02/12/2004

(85) Data do Início da Fase Nacional: 22/11/2005

(57) Resumo: DERIVADOS DE PIRAZOL-QUINAZOLINA, PROCESSO PARA SUA PREPARAÇÃO E SEU USO COMO INIBIDORES DE QUINASE. A presente invenção refere-se aos derivados de pirazol-quinazolina de fórmula (Ia) ou (Ib) como definidos no relatório, e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, processo para sua preparação e composições farmacêuticas compreendendo os mesmos são descritos, os compostos da invenção podem ser utilizáveis, em terapia, no tratamento de doenças associadas com uma atividade de proteína quinase desregulada, como câncer

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
**"COMPOSTOS DE PIRAZOL-QUINAZOLINA, SEUS PROCESSOS
DE PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS".**

Antecedentes da Invenção

Campo da Invenção

[0001] A presente invenção refere-se aos derivados de pirazol-quinazolina, a um processo para sua preparação, a composições farmacêuticas compreendendo os mesmos, e ao seu uso como agentes terapêuticos, particularmente no tratamento de câncer e distúrbios de proliferação celular.

Discussão do Antecedente

[0002] Várias drogas citotóxicas como, por exemplo, fluorouracil (5-FU), doxorrubicina e camptotecinas, danificam o DNA ou afetam as vias metabólicas celulares e assim causam, em muitos casos, um bloqueio indireto do ciclo celular. Assim, ao produzir um dano irreversível a tanto células normais como de tumor, estes agentes resultam em uma toxicidade e efeitos laterais significantes.

[0003] Neste aspecto, os compostos capazes de funcionar como agentes antitumor altamente específicos ao levarem seletivamente a uma parada e apoptose das células de tumor, com eficácia comparável mas reduzida toxicidade do que as drogas atualmente disponíveis, são desejáveis.

[0004] Sabe-se bem que a progressão através do ciclo celular é governada por uma série de controles de pontos de verificação, de outra forma referidos como pontos de restrição, que são regulados por uma família de enzimas conhecida com as quinases dependentes de ciclina (cdk). Por sua vez, cdks são reguladas, elas mesmas, em muitos níveis como, por exemplo, ligação a ciclinas.

[0005] A ativação e a inativação coordenadas de diferentes complexos ciclina/cdk são necessárias para uma progressão normal

através do ciclo celular. As transições críticas tanto G1-S como G2-M são controladas pela ativação de diferentes atividades de ciclina/cdk. Em G1, pensa-se que tanto ciclina D/cdk4 como ciclina E/cdk2 mediam o início da fase S. A progressão através de fase S requer a atividade de ciclina A/cdk2 enquanto a ativação de ciclina A/cdk2 (cdk1) e ciclina B/cdk2 é requerida para o início de mitose. Para uma referência geral a ciclinas e quinases dependentes de ciclina ver, por exemplo, Kevin R. Webster et al, in Exp. Opin. Invest. Drugs, 1998, vol 7 (6), 865 - 887. Os controles de pontos de verificação são defeituosos em células de tumor devido em parte, à desregulação da atividade de cdk. Por exemplo, a expressão alterada de ciclina E e cdks foi observada em células de tumor, e a deleção do gene KIP p27 inibidor de cdk em camundongos foi mostrada para resultar em uma maior incidência de câncer.

[0006] O aumento de provas sustenta a idéia de que cdks são enzimas limitadoras de taxa em progressão do ciclo celular e, como tal, representam marcações moleculares para intervenção terapêutica. Particularmente, a inibição direta de atividade de quinase cdk/ciclina deve auxiliar na limitação da proliferação não regulada de uma célula de tumor.

[0007] Outras proteína quinases bem conhecidas na técnica como sendo implicadas no crescimento de células de câncer são as Aurora quinases, particularmente Aurora-2.

[0008] Aurora-2 foi verificada como superexpressada em vários tipos de tumor diferentes. Seu *locus* de gene mapeia em 20q13, uma região cromossômica com frequência amplificada em muitos cânceres, incluindo mama [Cancer Res. 1999, 59 (9) 2041 - 4] e cólon.

[0009] A amplificação de 20q13 está correlacionada com um fraco prognóstico em pacientes com câncer de mama negativo para nodos e aumenta expressão de Aurora-2 é indicativa de um fraco prognóstico e diminuído tempo de sobrevivência em pacientes com câncer de bexiga

[J. Natl. Cancer Inst, 2002, 94 (17) 1320 - 9]. Para uma referência geral ao papel de Aurora 2 na função de centrosoma anormal em câncer, ver também Molecular Cancer Therapeutics, 2003, 2, 589 - 595.

Sumário da Invenção

[00010] É um objeto da invenção prover compostos que são utilizáveis no tratamento de distúrbios proliferativos de células causados por e/ou associados com uma atividade de proteína quinase alterada, por exemplo, atividade inibidora de Aurora 2 e atividade de quinase dependente de ciclo celular. É outro objeto prover compostos que têm atividade inibidora de proteína quinase.

[00011] Os presentes inventores agora descobriram que algumas pirazol-quinazolininas são dotadas de atividade inibidora de proteína quinase e são, assim, utilizáveis na terapia como agentes antitumor e não apresentam, em termos de tanto toxicidade como efeitos laterais, os inconvenientes acima mencionados com as drogas antitumor atualmente disponíveis.

[00012] Mais especificamente, as pirazol-quinazolininas da invenção são utilizáveis no tratamento de vários cânceres incluindo, mas não limitados a : carcinoma como câncer de bexiga, mama, cólon, rim, fígado, pulmão, incluindo pulmão de célula pequena, esôfago, vesícula biliar, ovários, pâncreas, estômago, cérvix, tireóide, próstata e pele, incluindo carcinoma de célula escamosa, tumores hematopoiéticos de linhagem linfóide incluindo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de célula B, linfoma de célula T, linfoma de Hodgkin, linfoma não de Hodgkin, linfoma de célula pilosa, e linfoma de Burkett, tumores hematopoiéticos de linhagem mielóide, incluindo leucemias mielogenosas agudas e crônicas, síndrome mielodisplásica, e leucemia promielocítica, tumores de origem mesenquimal, incluindo fibrossarcoma e rabdomiossarcoma, tumores do sistema nervoso central e periférico, incluindo neuroblastoma

astrocitoma, glioma e schwannomas, outros tumores, incluindo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteossarcoma, xeroderma pigmentosa, ceratoxantoma, câncer folicular da tireóide, e sarcoma de Kaposi.

[00013] Devido ao papel chave de quinases de ciclo celular como Aurora ou cdks na regulação de proliferação celular, estes derivados de pirazol-quinazolina são também utilizáveis no tratamento de vários distúrbios proliferativos de células como, por exemplo, hiperplasia de próstata benigna, adenomatose familiar, polipose, neurofibromatose, psoríase, proliferação de células lisas vasculares, associada com aterosclerose, fibrose pulmonar, artrite, glomerulonefrite e restenose e estenose pós-cirúrgica.

[00014] Os compostos da invenção podem ser utilizáveis no tratamento de mal de Alzheimer, como sugerido pelo fato de que cdk5 está envolvido na fosforilação de proteína tau (J. Biochem. 117, 741 - 749, 1995).

[00015] Os compostos desta invenção, como moduladores de apoptose, também podem ser utilizáveis no tratamento de câncer, infecções virais, prevenção de desenvolvimento AIDS em indivíduos infectados com HIV, doenças auto-imunes e distúrbios neurodegenerativos.

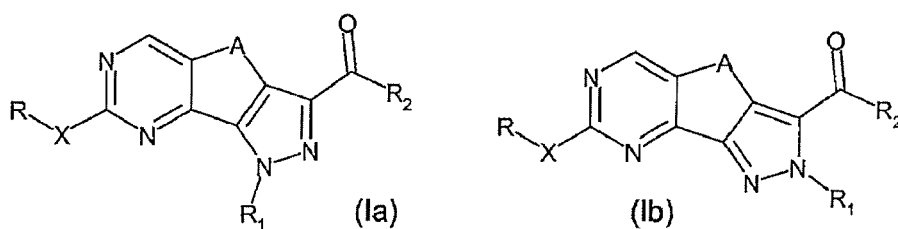
[00016] Os compostos desta invenção podem ser utilizáveis na inibição de angiogenese de tumor e metástase, assim como no tratamento de rejeição de transplante de órgãos e doença de hospedeiro versus enxerto.

[00017] Os compostos da invenção também podem atuar como inibidor de outras proteína quinases, por exemplo, proteína quinase C em isoformas diferentes, Met, PAK-4, PAK-5, ZC-1, STK-2, DDR-2, Bub-1, PLK, Chk1, Chk2, HER2, raf1, MEK1, MAPK, EGF-R, PDGF-R, FGF-R, IGF-R, PI3K, quinase weel, Src, Abl, Akt, MAPK, ILK, MK-2,

IKK-2, Cdc7, Nek, e assim ser eficazes no tratamento de doenças associadas com outras proteína quinases.

[00018] Os compostos da invenção também são utilizáveis no tratamento e prevenção de alopecia induzida por radioterapia ou induzida por quimioterapia.

[00019] Consequentemente, em uma primeira modalidade, a presente invenção provê um método para tratar distúrbios proliferativos de células causados por e/ou associados com atividade de proteína quinase alterada, como, por exemplo, atividade de Aurora 2 e atividade de quinase dependente de ciclo celular, por administração a um mamífero em necessidade da mesma de uma quantidade eficaz de um derivado de pirazol-quinazolina representado pela fórmula (Ia) ou (Ib)



em que

R é hidrogênio ou um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre amina, C₁-C₆ alquila reta ou ramificada, C₃-C₁₀ cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heterociclila ou heterocicilalquila;

X é uma ligação única ou um radical divalente selecionado dentre -NR'-, -CONR'-, -NH-CO-NH-, -O-, -S- ou -SO₂-, em que R' é hidrogênio ou um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre C₁-C₆ alquila reta ou ramificada, C₃-C₆ cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heterociclila, heterocicilalquila ou, junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, R e R' podem formar um grupo heteroarila ou heterociclila de 5 a 6 membros opcionalmente contendo um heteroátomo adicional selecionado dentre N, O ou S;

R₁, ligado em qualquer um dos átomos de nitrogênio do anel

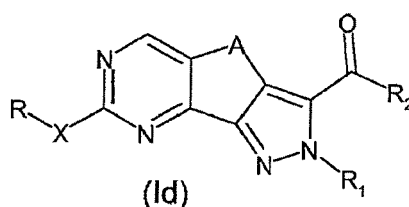
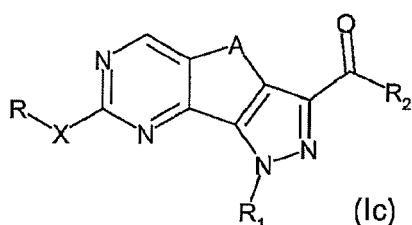
pirazol como pela fórmula (Ia) ou (Ib), representa um átomo de hidrogênio ou um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre C₁-C₆ alquila reta ou ramificada, C₃-C₆ cicloalquila, arila, arilalquila, heterociclila ou heterociclilalquila ou, na fórmula (Ib), R₁ é um grupo - (CH₂)_n-NH- divalente sendo ligado a R₂, em que n é 2 ou 3;

R₂ é um grupo selecionado dentre -NR''R''', -N(OH)R'', -OR'' ou -R'', em que R'' e R''' são, cada independentemente, hidrogênio ou um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre C₁-C₆ alquila reta ou ramificada, C₃-C₆ cicloalquila ou cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heterociclila ou heterociclilalquila ou, junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, R'' e R''' podem formar um grupo heteroarila ou heterociclila de 5 a 6 membros, opcionalmente contendo um heteroátomo adicional selecionado dentre N, O ou S;

A é um grupo divalente selecionado dentre -CH₂-, -(CH₂)₂-, -CH₂-C(CH₃)₂-, -C(CH₃)₂-CH₂- ou -CH=CH-;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00020] Em outra modalidade, a presente invenção também provê um método para tratar distúrbios proliferativos de células causados por e/ou associados com uma atividade de proteína quinase alterada, como atividade de quinase dependente do ciclo celular, por administração a um mamífero em necessidade do mesmo de uma quantidade eficaz de um derivado de pirazol-quinazolina representado pela fórmula (Ia) ou (Ib).



[00021] Em uma modalidade preferida dos métodos descritos acima, o distúrbio proliferativo celular é selecionado dentre o grupo consistindo em câncer, mal de Alzheimer, infecções virais, doenças auto-imunes e

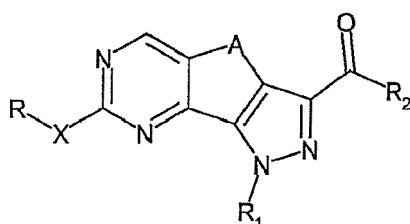
distúrbios neurodegenerativos.

[00022] Os tipos específicos de câncer que podem ser tratados incluem carcinoma, carcinoma de célula escamosa, tumores hematopoiéticos de linhagem mielóide, ou linhagem linfóide, tumores de origem mesenquimal, tumores do sistema nervoso central e periférico, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteossarcoma, xeroderma pigmentosa, ceratioxantoma, câncer folicular da tireóide, e sarcoma de Kaposi.

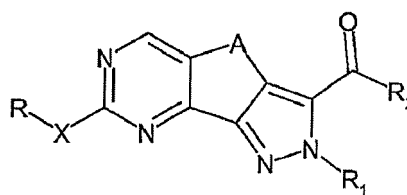
[00023] Em uma outra modalidade preferida do método acima descrito, o distúrbio proliferativo celular é selecionado dentre o grupo consistindo em hiperplasia de próstata benigna, polipose, adenomatose familiar, neuro-fibromatose, psoríase, proliferação de célula lisa vascular associada com aterosclerose, fibrose pulmonar, artrite, glomerulonefrite, e estenose e restenose pós-cirúrgica. Além disso, o método da invenção provê inibição de angiogênese e metástase de tumor assim como tratamento de rejeição ao transplante de órgãos e doença de hospedeiro versus enxerto. Os métodos da invenção também podem prover inibição de ciclo celular ou inibição dependente de cdk/ciclina.

[00024] Além do acima, os métodos objetos da presente invenção provêem tratamento e prevenção de alopecia induzida por radioterapia ou induzida por quimioterapia.

[00025] A presente invenção também provê um derivado de pirazol-quinazolina representado pela fórmula (Ia) ou (Ib)



(Ia)



(Ib)

em que

R é hidrogênio ou um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre amina, C₁-C₆ alquila reta ou ramificada, C₃-C₁₀ cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heterociclila ou heterocicilalquila;

X é uma ligação única ou um radical divalente selecionado dentre -NR'-, -CONR'-, -NH-CO-NH-, -O-, -S- ou -SO₂-, em que R' é hidrogênio ou um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre C₁-C₆ alquila reta ou ramificada, C₃-C₆ cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heterociclila, heterocicilalquila ou, junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, R e R' podem formar um grupo heteroarila ou heterociclila de 5 a 6 membros opcionalmente contendo um heteroátomo adicional selecionado dentre N, O ou S;

R₁, ligado em qualquer um dos átomos de nitrogênio do anel pirazol como pela fórmula (Ia) ou (Ib), representa um átomo de hidrogênio ou um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre C₁-C₆ alquila reta ou ramificada, C₃-C₆ cicloalquila, arila, arilalquila, heterociclila ou heterocicilalquila ou, na fórmula (Ib), R₁ é um grupo -(CH₂)_n-NH- divalente sendo ligado a R₂, em que n é 2 ou 3;

R₂ é um grupo selecionado dentre -NR''R''', -N(OH)R'', -OR'' ou -R'', em que R'' e R''' são, cada independentemente, hidrogênio ou um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre C₁-C₆ alquila reta ou ramificada, C₃-C₆ cicloalquila ou cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heterociclila ou heterocicilalquila ou, junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, R'' e R''' podem formar um grupo heteroarila ou heterociclila de 5 a 6 membros, opcionalmente contendo um heteroátomo adicional selecionado dentre N, O ou S;

A é um grupo divalente selecionado dentre -CH₂-, -(CH₂)₂-, -CH₂-C(CH₃)₂-, -C(CH₃)₂-CH₂- ou -CH=CH-;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00026] A presente invenção também inclui métodos de sintetizar os

derivados de pirazol-quinazolina representados pela fórmula (Ia) ou (Ib) que, salvo indicado em contrário, podem ser convenientemente agrupados e definidos como compostos de fórmula (I). As composições farmacêuticas compreendendo os derivados de pirazol-quinazolina de fórmula (I) também estão incluídas na presente invenção.

[00027] Uma precisão mais completa da invenção e muitas de suas vantagens esperadas serão prontamente obtidos na medida da melhor compreensão da mesma por referência à seguinte descrição detalhada.

Descrição Detalhada da Invenção

[00028] Os vários compostos heterocíclicos são conhecidos na técnica como inibidores de proteína quinase. Como um exemplo, 2-carboxamido-pirazóis e 2-ureído-pirazóis, e derivados dos mesmos, foram descritos como inibidores de proteína quinase nos pedidos de patente internacional WO 01/12189, WO 01/12188, WO 02/48114 e WO 02/70515, todos no nome da presente requerente.

[00029] Os compostos bicíclicos fundidos compreendendo as porções pirazóis e possuindo atividade inibidora quinase também foram descritos em WO 00/69846, WO 02/12242 assim como WO 03/028720 e ainda pedido de patente US não publicado 60/381092 (depositado em 17 de maio de 2002), todos no nome da presente requerente.

[00030] Os derivados tricíclicos fundidos possuindo atividade inibidora de quinase também foram descritos em dois pedidos co-pendentes PCT/EP03/01594 e PCT/US03/04844 (ambos reivindicando prioridade em 19 de fevereiro de 2002 de pedidos US número 60/357918 e número 60/357960, respectivamente) e aqui incorporados por referência, nenhum dos referidos pedidos especificamente descreve os derivados em re.

[00031] Além disso, os derivados de pirimidina policíclicos fundidos como inibidores proteína quinase também são descritos nos pedidos de patente internacional WO 98/58926 e WO 98/28221, ambos no nome

de Celltech Therapeutics Ltd; apesar de compreendidos na fórmula geral de ambos os pedidos, não são exemplificados exemplos específicos de pirazol-quinazolininas da presente invenção nos mesmos.

[00032] Finalmente, os derivados de pirimidina fundidos de anel heterocíclico para o tratamento de doenças hiperproliferativas são descritos em WO 96/40142 no nome de Pfizer Inc.

[00033] Os compostos de fórmula (I) da invenção podem ter átomos de carbono assimétricos e podem assim existir como isômeros ópticos individuais, como misturas racêmicas ou como qualquer outra mistura compreendendo uma maioria de um dos dois isômeros ópticos, que se destinam, todos, a estarem no escopo da presente invenção.

[00034] Do mesmo modo, o uso como um agente antitumor de todos os isômeros possíveis e suas misturas e de ambos os metabólitos e os bioprecursores farmacologicamente aceitáveis (de outra forma referidos como pró-drogas) dos compostos de fórmula (I) também estão no escopo da presente invenção.

[00035] Pró-drogas são quaisquer compostos ligados covalentemente que liberam a droga parental ativa, de acordo com a fórmula (I), in vivo.

[00036] Em casos quando os compostos podem existir nas formas tautoméricas, por exemplo, tautômeros de ceto-enol, cada forma tautomérica é contemplada como estando incluída na invenção, seja existindo em equilíbrio ou seja predominantemente em uma forma.

[00037] Na presente descrição, salvo indicado em contrário, com o termo C₁-C₆ alquila reta ou ramificada, pretende-se incluir quaisquer dos grupos como, por exemplo, metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, terc-butila, sec-butila, n-pentila, n-hexila, e outros.

[00038] Com o termo C₃-C₁₀ cicloalquila as requerentes pretendem, salvo indicado em contrário, incluir um anel cicloalifático como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e ciclohexila, assim como qualquer

grupo cicloalquila ligado em ponte com até 10 átomos de carbono.

[00039] O termo arila inclui hidrocarbonetos carbocíclicos ou heterocíclicos com de 1 a 2 porções de anel, fundidos ou ligados cada outro por ligações únicas, em que pelo menos um dos anéis é aromático; se presente, qualquer hidrocarboneto heterocíclico aromático também referido como grupo heteroarila, compreende um anel de 5 a 6 membros com de 1 a 3 heteroátomos selecionados dentre N, O ou S.

[00040] Exemplos de grupos arila de acordo com a invenção são, por exemplo, fenila, bifenila, α - ou β -naftila, dihidronaftila, tienila, benzotienila, furila, benzofuranila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, tiazolila, isotiazolila, oxazolila, isoxazolila, piridila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, indolila, isoindolila, purinila, quinolila, isoquinolila, dihidroquinolinila, quinoxalinila, benzodioxolila, indanila, indenila, triazolila, e outros. Salvo indicado em contrário, o termo heterociclila inclui heterociclos de 5 a 6 membros saturados, parcialmente insaturados ou completamente insaturados com de 1 a 3 heteroátomos selecionados dentre N, O ou S. Além dos heterociclos completamente insaturados, previamente referidos como heterociclos aromáticos e englobados pelo termo arila, exemplos de heterociclos saturados ou parcialmente insaturados de acordo com a invenção são, por exemplo, pirano, pirrolidina, pirrolina, imidazolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, tiazolina, tiazolidina, dihidrofurano, tetrahydrofurano, 1,3-dioxolano, piperidina, piperazina, morfolina e outros.

[00041] Dentre todos os acima, é evidente para o versado na técnica que qualquer composto da invenção em que X representa uma ligação única deve ser entendido como tendo o grupo R diretamente ligado na porção pirimidina.

[00042] De acordo com os significados de substituinte acima indicados e salvo indicado em contrário, qualquer dentre o grupo R, R',

R₁, R" e R''' acima pode ser opcionalmente substituído em qualquer uma de suas posições livres por um ou mais grupos, por exemplo, 1 a 6 grupos, independentemente selecionados dentre: halogênio, nitro, grupos oxo (=O), ciano, azido, alquila, alquila polifluorada, hidroxialquila, arila, arilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, cicloalquila, alquilarila, alquilheterociclila, hidróxi, alcóxi, alcóxi polifluorado, arilóxi, arilalquilalcóxi, heterocicililóxi, heterociclilalquilóxi, metilenodióxi, alquilcarbonilóxi, alquilcarboniloxialquila, arilcarbonilóxi, carbóxi, alcoxicarbonila, alcoxicarbonilalquila, ariloxicarbonila, cicloalquiloxicarbonila, amina, aminoalquila, alquilaminoalquila, alquilaminoalquilóxi, ureído, alquilamina, dialquilamina, arilamina, diarilamina, formilamina, alquilcarbonilamina, arilcarbonilamina, heterocicililcarbonilamina, alcoxicarbonilamina, alcoximino, alquilsulfonilamina, arilsulfonilamina, formila, alquilcarbonila, arilcarbonila, heterocicililcarbonila, cicloalquilcarbonila, heterocicililcarbonila, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, arilaminocarbonila, alquilsulfonila, arilsulfonila, heterocicililsulfonila, aminossulfonila, alquilaminossulfonila, dialquilaminossulfonila, ariltio e alquiltio.

[00043] Nesta relação, com o termo átomo de halogênio, as requerentes pretendem incluir um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo.

[00044] Com o termo alquila perfluorada, as requerentes pretendem incluir qualquer um dos grupos C₁-C₆ alquila reta ou ramificada acima que são substituídos por mais do que um átomo de flúor como, por exemplo, trifluorometila, trifluoroetila, 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropila, e outros.

[00045] Com o termo alcóxi, arilóxi, heterocicililóxi e derivados dos mesmos, por exemplo, alcóxi perfluorado, as requerentes pretendem incluir qualquer um dos grupos alquila, arila ou heterociclila ligados ao resto da molécula através de um átomo de oxigênio (-O-).

[00046] De todos os acima, é evidente para o versado na técnica que qualquer grupo cujo nome é um nome composto como, por exemplo, arilalquila ou heterociclilalquila, foi destinado a ser convencionalmente construído pelas partes do qual ele deriva, por exemplo, por um grupo alquila que é ainda substituído por arila ou heterociclila, em que alquila, arila ou heterociclila são como definidas acima.

[00047] Do mesmo modo, qualquer um dos termos como, por exemplo, alquiltio, alquilamina, dialquilamina, alcóxicarbonila, alcóxicarbonilamina, heterociclilcarbonila, heterociclilcarbonilamina, cicloalquiloxycarbonila e outros, inclui grupos em que as porções alquila, alcóxi, arila, cicloalquila e heterociclila são como definidas acima.

[00048] Sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos de fórmula (I) incluem os sais de adição de ácido com ácidos orgânicos ou inorgânicos, por exemplo, ácido nítrico, clorídrico, bromídrico, sulfúrico, perclórico, fosfórico, acético, trifluoroacético propiônico, glicólico, láctico, oxálico, malônico, málico, maléico, tartárico, cítrico, benzóico, cinâmico, mandélico, metanossulfônico, isotiônico e salicílico, assim como os sais com bases orgânicas ou inorgânicas, por exemplo, metais alcalinos ou alcalino-terrosos, especialmente hidróxidos de sódio, potássio, cálcio ou magnésio, carbonatos ou bicarbonatos, aminas cíclicas ou acíclicas, preferivelmente metilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, piperidina e outros.

[00049] De acordo com a primeira modalidade da invenção destinada aos compostos de fórmula (Ia) ou (Ib), os derivados preferidos são os em que X é um grupo -NH- e R₂ é um grupo selecionado dentre -NHR", -N(OH)R", -OR" ou -R", em que R" é um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre C₃-C₆ cicloalquila ou cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heterociclila ou heterociclilalquila; e R, R₁ e A são como definidos acima.

[00050] Também preferidos são os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib)

em que X é um grupo -O- e R₂ é um grupo selecionado dentre -NHR", -N(OH)R", -OR" ou -R", em que R" é um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre C₃-C₆ cicloalquila ou cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heterociclila ou heterocicilalquila; e R, R₁ e A são como definidos acima. Também preferidos são os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) em que X é um grupo -S- e R₂ é um grupo selecionado dentre -NHR", -N(OH)R", -OR" ou -R", em que R" é um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre C₃-C₆ cicloalquila ou cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heterociclila ou heterocicilalquila; e R, R₁ e A são como definidos acima. Ainda mais preferidos, nas classes acima de compostos (Ia) ou (Ib) são os mesmos derivados em que A é um grupo -(CH₂)₂-.

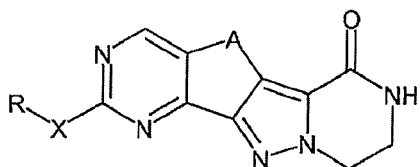
[00051] De acordo com outra modalidade da invenção destinada aos compostos de fórmula (Ia) ou (Ib), uma classe de compostos preferidos é representada pelos derivados em que X é um grupo -NH- e R₂ é um grupo -NHR" ou -N(OH)R" em que R" é um átomo de hidrogênio ou um grupo C₁-C₄ alquila reto ou ramificado; e em que A, R e R₁ são como definidos acima.

[00052] Outra classe de compostos preferidos da invenção de fórmula (Ia) ou (Ib) é representada pelos derivados em que X é um grupo -O- e R₂ é um grupo -NHR" ou -N(OH)R" em que R" é um átomo de hidrogênio ou um grupo C₁-C₄ alquila reto ou ramificado; e em que A, R e R₁ são como definidos acima.

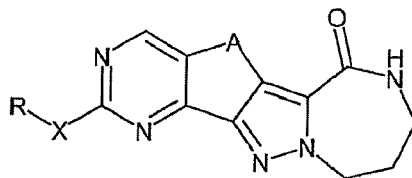
[00053] Outra classe de compostos preferidos da invenção de fórmula (Ia) ou (Ib) é representada pelos derivados em que X é um grupo -S- e R₂ é um grupo -NHR" ou -N(OH)R" em que R" é um átomo de hidrogênio ou um grupo C₁-C₄ alquila reto ou ramificado; e em que A, R e R₁ são como definidos acima.

[00054] Outra classe de compostos preferidos da invenção de fórmula (Ib) é representada pelos derivados em que R, X e A são como

definidos acima e R_1 e R_2 são ligados juntos através de um grupo - $(CH_2)_n-NH-$ de modo a dar lugar a:



$n = 2$



$n = 3$

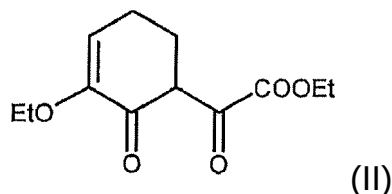
[00055] Também preferida, em uma classe acima de derivados de fórmula (Ia) e (Ib), são os compostos em que A é um grupo selecionado dentre $-CH_2C(CH_3)_2-$ ou $-C(CH_3)_2-CH_2-$. Para uma referência a qualquer composto específico de fórmula (Ia) ou (Ib) da invenção, opcionalmente na forma de um sal farmacologicamente aceitável, ver a seção experimental e reivindicações.

[00056] Como primeiramente indicado, um objeto ainda da presente invenção é representado pelo processo para preparar os compostos de fórmula (I) cuja fórmula, salvo indicado especificamente em contrário, se destina a compreender os derivados de fórmula (Ia) e (Ib).

[00057] Assim, os compostos de fórmula (I) ou os sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos podem ser obtidos por um processo compreendendo:

(1) quando A é um grupo $-(CH_2)_2-$:

[00058] Etapa 1) reagir 2-etóxi-2-ciclohexen-1-ona com oxalato de dietila, na presença de lítio (bis-trimetilsilil) amida $[LiN(TMS)_2]$, de modo a obter um composto de fórmula (II)



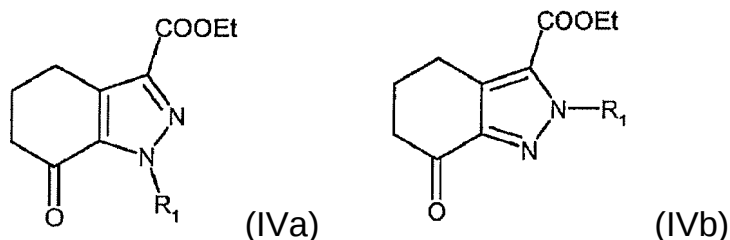
e tratar o mesmo com um derivado de hidrazina de fórmula

(III)

R_1-NHNH_2 (III)

em que R_1 tem os significados registrados acima, de acordo com as condições operativas especificadas em qualquer uma das etapas (etapa 2a), (etapa 2b) ou (etapa 2c)

[00059] Etapa 2a) na presença de um álcool inferior de modo a obter uma mistura dos compostos de fórmula (IVa) e (IVb)



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

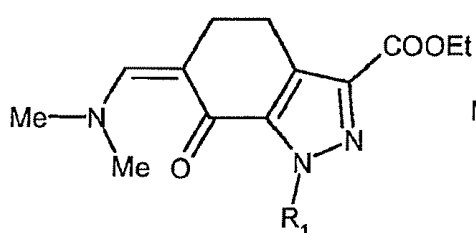
[00060] Etapa 2b) na presença de ácido acético de modo a obter um composto de fórmula (IVa);

[00061] Etapa 2c) por alquilação de um composto de fórmula (IVa) sendo obtido na etapa (etapa 2a) ou (etapa 2b) e em que R_1 é hidrogênio com os compostos de fórmula (IVc)

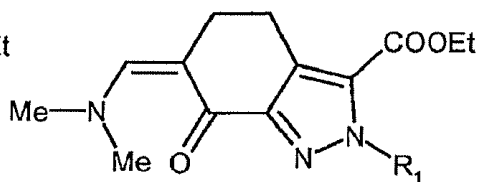
R_1Y (IVc)

em que Y é um grupo de saída apropriado como mesila, toсила, halogênio, de modo a obter uma mistura de compostos de fórmula (IVa) e (IVb) em que R_1 é como registrado acima e separar sua mistura nos compostos (IVa) e (IVb);

[00062] Etapa 3) reagir o composto de fórmula (IVa) preparado de acordo com qualquer uma das etapas (etapa 2a), (etapa 2b) ou (etapa 2c), ou de fórmula (IVb) preparado de acordo com as etapas (etapa 2a) ou (etapa 2c), com dimetilformamida-di-terc-butilacetal de modo a obter um composto de fórmula (Va) ou (Vb)



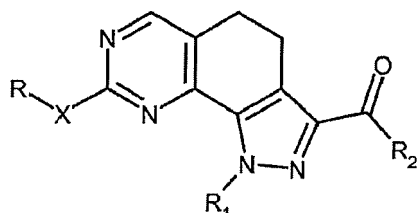
(Va)



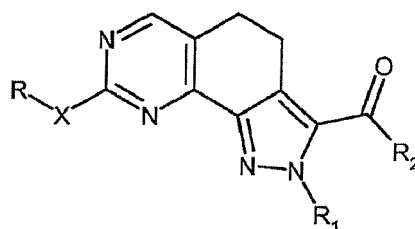
(Vb)

em que R_1 é como registrado acima; e reagir o composto de fórmula (Va) ou (Vb) de acordo com qualquer uma das etapas alternativas (etapa 4a), (etapa 4b) ou (etapa 4c)

[00063] Etapa 4a) com guanidina de modo a obter um composto de fórmula (Ia) ou (Ib)



(Ia)



(Ib)

em que R-X- é amina, R_2 é etóxi, e R_1 é como definido acima; e opcionalmente converter os mesmos em outros derivados de fórmula (I);

[00064] Etapa 4b) com um derivado de guanidina de fórmula (VI)
 $R-NH-C(=NH)NH_2$ (VI)

em que R é como registrado acima, de modo a obter um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R e R_1 são como registrados acima, X é -NH-, e R_2 é etóxi; e opcionalmente converter os mesmos em outros derivados de fórmula (I);

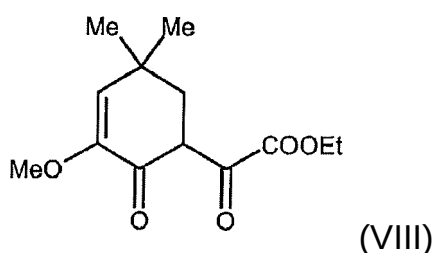
[00065] Etapa 4c) com um alquilisotiouréia de fórmula (VII)
 $R-S-C(=NH)NH_2$ (VII)

em que R é como registrado acima, de modo a obter um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R e R_1 são como registrados acima, X é -S- e R_2 é etóxi; e opcionalmente converter os mesmos em outros derivados de fórmula (I);

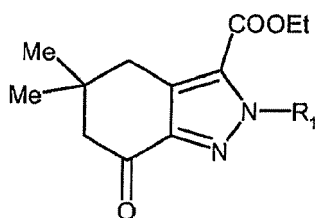
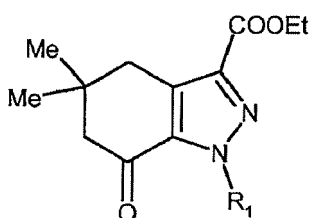
[00066] Etapa 4d) com metilisouréia de modo a obter um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R_1 é como registrado acima R é metila, X é -O- e R_2 é etóxi; e opcionalmente converter os mesmos em outros derivados de fórmula (I);

(2) quando A é um grupo $-C(CH_3)_2-CH_2-$;

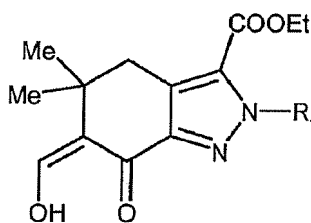
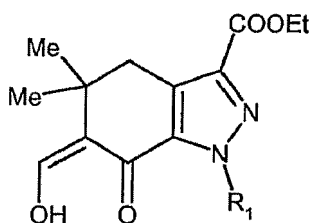
[00067] Etapa 5) reagir 2-metóxi-4,4-dimetil-2-ciclohexen-1-ona com oxalato de dietila, na presença de $[LiN(TMS)_2]$, de modo a obter um composto de fórmula (VIII)



[00068] Etapa 6) reagir o composto de fórmula (VIII) com um derivado de hidrazina de fórmula (III) de acordo com qualquer uma das etapas prévias (etapa 2a) ou (etapa 2b) de modo a obter o composto de fórmula (IXa) ou (IXb)

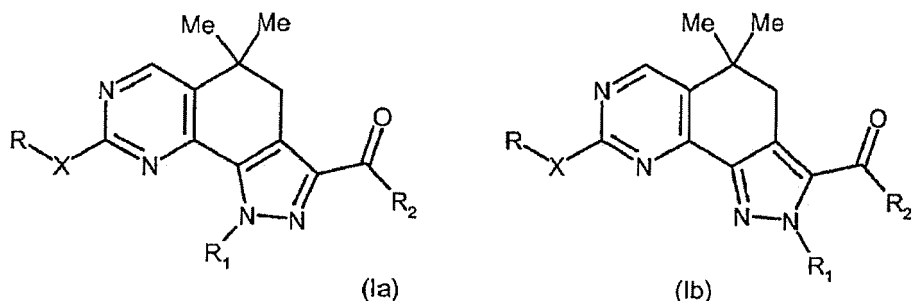


[00069] Etapa 7) reagir o composto de fórmula (IXa) ou (IXb) com formiato de etila sob condições básicas, de modo a obter o composto de fórmula (Xa) ou (Xb)



[00070] Etapa 8) reagir o composto de fórmula (Xa) ou (Xb) com

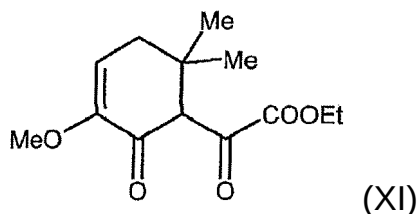
guanidina ou um derivado de guanidina de fórmula (VI), de modo a obter um composto de fórmula (Ia) ou (Ib)



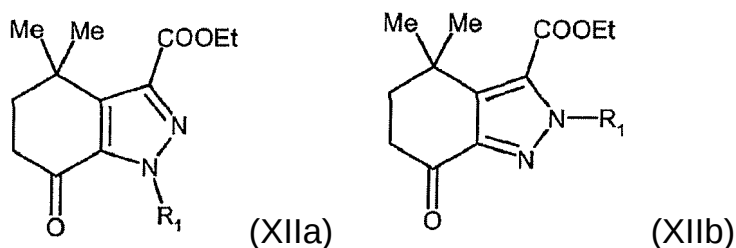
em que R e R₁ são como registrados acima, X é -NH-, e R₂ é etóxi; e opcionalmente converter os mesmos em outros derivados de fórmula (I);

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

[00071] Etapa 9) reagir 2-metóxi-5,5-dimetil-2-ciclohexen-1-ona com oxalato de dietila na presença de hidreto de sódio, de modo a obter o composto de fórmula (XI)



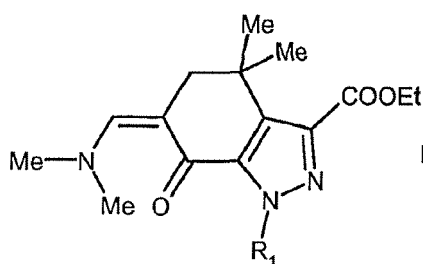
[00072] Etapa 10) reagir o composto de fórmula (XI) com um derivado de hidrazina de fórmula (III) de acordo com qualquer uma das etapas prévias (etapa 2a) ou (etapa 2b) de modo a obter o composto de fórmula (XIIa) ou (XIIb)



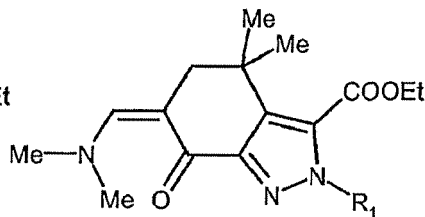
em que R₁ é como registrado acima;

[00073] Etapa 11) reagir o composto de fórmula (XIIa) ou (XIIb) com dimetilformamida-di-ter-butilacetal de modo a obter um composto de

fórmula (XIIIa) ou (XIIIb)

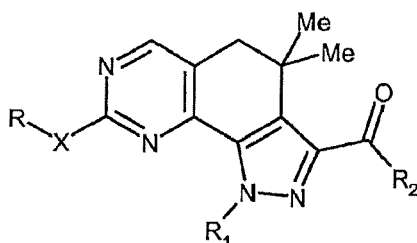


(XIIIa)

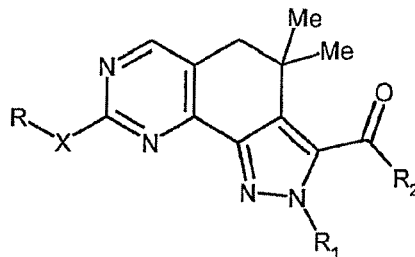


(XIIIb)

[00074] Etapa 12) reagir o composto de fórmula (XIIIa) ou (XIIIb) com guanidina ou um derivado de guanidina de fórmula (VI), de modo a obter um composto de fórmula (Ia) ou (Ib)



(Ia)

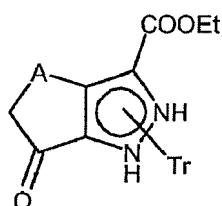


(Ib)

em que R e R₁ são como registrados acima, X é -NH-, e R₂ é etóxi; e opcionalmente converter os mesmos em outros derivados de fórmula (I);

[00075] (4) quando, na fórmula (Ib), A é um grupo -(CH₂)₂-, um grupo -CH₂-C(CH₃)₂-, um grupo -C(CH₃)₂-CH₂-, R₁ é diretamente ligado a R₂ de modo a dar uma estrutura de anel tetracíclico:

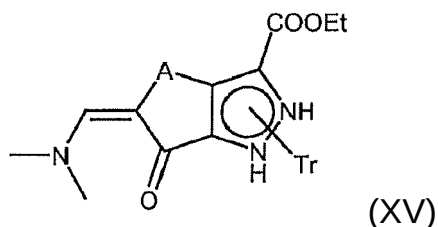
[00076] Etapa 13) reagir um composto de fórmula (IV), (IX), (XII) em que R₁ é hidrogênio, obtido de acordo com (etapa 2), (etapa 6), (etapa 10) do processo, com cloreto de trifetilmetila de modo a obter um composto de fórmula (XIV)



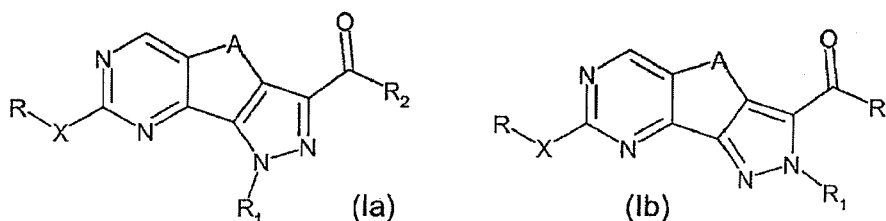
(XIV)

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

[00077] Etapa 14) reagir o composto de fórmula (XIV) com dimetilformamida-di-terc-butilacetal, como especificado na etapa (etapa 3), de modo a obter um composto de fórmula (XV)



[00078] Etapa 15) reagir o composto de fórmula (XV) com um derivado de guanidina apropriado de fórmula (VI), como especificado na etapa (etapa 4b), de modo a obter um composto de fórmula (Ia) ou (Ib)



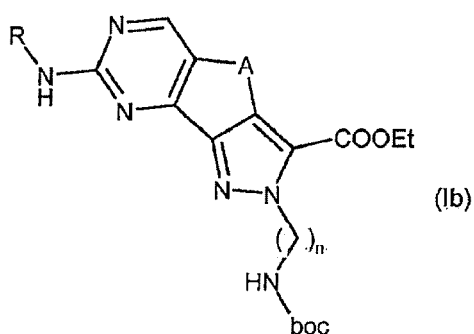
em que R é como definido acima, A é um grupo $-(CH_2)_2-$, um grupo $-CH_2-C(CH_3)_2-$, um grupo $-C(CH_3)_2-CH_2-$, X é NH, R_1 é tritila e R_2 é etóxi;

[00079] Etapa 16) reagir o composto acima de fórmula (Ia) ou (Ib) sob condições ácidas, de modo a obter o composto correspondente de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R_1 é hidrogênio;

[00080] Etapa 17) reagir o composto acima de fórmula (Ia) ou (Ib) com um agente alquilante apropriado de fórmula (XVI) na presença de terc-butilato de lítio

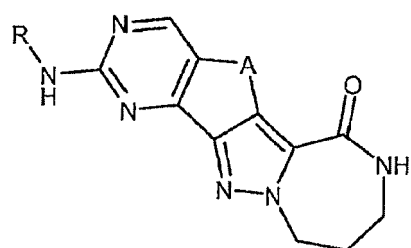
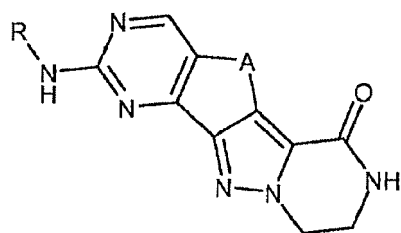
$Br-(CH_2)_n-NH-BOC$ (XVI)

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



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

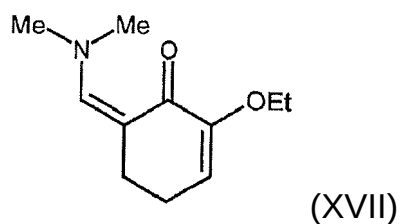
[00081] Etapa 18) reagir o composto acima de fórmula (Ib) sob condições ácidas, de modo a converter o grupo terc-butoxicarbonilamino em amino (desproteção) e reagir o mesmo com carbonato de cézio (CsCO_3) de modo a obter qualquer um dos dois compostos de fórmula (Ib)



em que A e R é como definido acima, e opcionalmente converter os mesmos em outros derivados de fórmula (I);

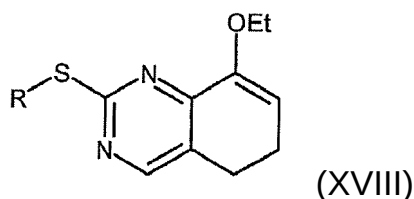
[00082] (5) quando R_2 é um grupo volumoso:

[00083] Etapa 19) reagir 2-etóxi-2-ciclohexenona com dimetilformamida-di-terc-butilacetal, como registrado na etapa (etapa 3), de modo a obter um composto de fórmula (XVII)

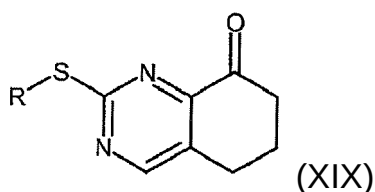


[00084] Etapa 20) reagir o composto de fórmula (XVII) com um derivado de fórmula (VII), de acordo com a etapa (etapa 4c), de modo a

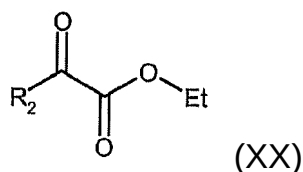
obter um composto de fórmula (XVIII)



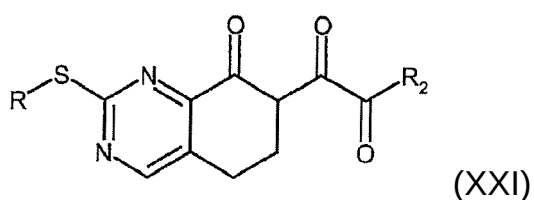
em que R é como definido acima; e subsequentemente tratar o mesmo sob condições ácidas de modo a obter um composto de fórmula (XIX)



[00085] Etapa 21) reagir o composto de fórmula (XIX) com um composto de fórmula (XX)



em que R₂ é um grupo volumoso, de modo a obter um composto de fórmula (XXI)



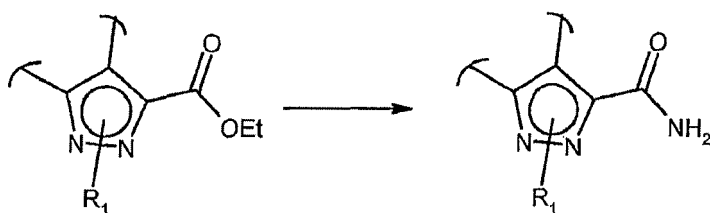
[00086] Etapa 22) reagir o composto de fórmula (XXI) com um derivado de hidrazina de fórmula (III), como pela etapa (etapa 1) do processo, de modo a obter um composto de fórmula (I) em que R e R₁ são como definidos acima, X é -S- e R₂ é um grupo volumoso; e opcionalmente converter os mesmos em outros derivados de fórmula (I).

[00087] Como registrado acima, os compostos de fórmula (I) que são preparados de acordo com o processo da presente invenção, por

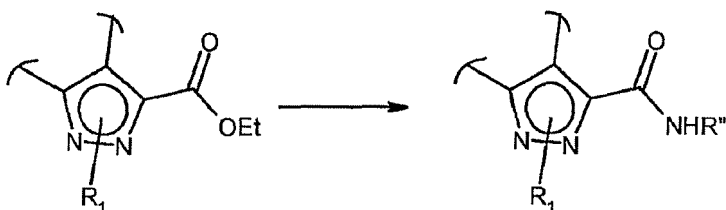
exemplo, como especificado nas etapas (etapa 4a), (etapa 4b), (etapa 4c), (etapa 8), (etapa 12), (etapa 18), (etapa 18) e (etapa 22), podem ser convenientemente convertidos em outros compostos de fórmula (I) por operar de acordo com as condições operativas bem conhecidas.

[00088] Como um exemplo, os compostos de fórmula (I):

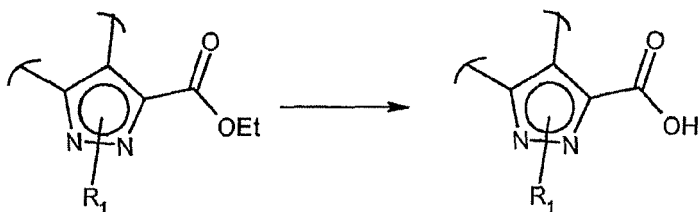
[00089] Etapa 23) em que R_2 é etóxi pode ser convertido nos compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R_2 é amino por tratamento com hidróxido de amônio



[00090] Etapa 24) em que R_2 é etóxi pode ser convertido nos compostos de fórmula (I) em que R_2 é um grupo $-NHR''$ por tratamento com uma amina de fórmula $R''-NH_2$ (XXII)

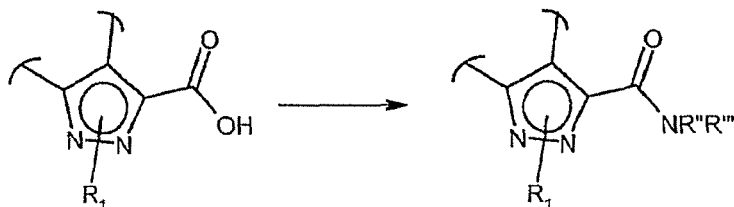


[00091] Etapa 25) em que R_2 é etóxi pode ser convertido nos compostos de fórmula (I) em que R_2 é um grupo $-OH$ através de hidrólise ácida ou básica



[00092] Etapa 26) em que R_2 é $-OH$ pode ser convertido nos compostos de fórmula (I) em que R_2 é um grupo $-NR''R'''$ ou $-N(OH)R''$, através da reação com um derivado de fórmula (XXIII) ou (XXIV)
 $R''R'''NH$ (XXIII) $R''NHOH$ (XXIV)

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



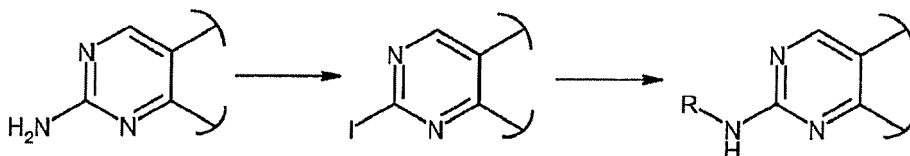
[00093] Etapa 27) em que R é hidrogênio e X é -NH- pode ser convertido nos compostos de fórmula (I) em que R é diferente de hidrogênio, como definido acima, e X é -CONH-, através da reação com um halogeneto ácido, por exemplo, cloreto, de fórmula R-COCl (XXV)



[00094] Etapa 28) em que R é hidrogênio e X é -NH- pode ser convertido nos compostos de fórmula (I) em que R é diferente de hidrogênio, como definido acima, e X é -NH-CO-NH-, através da reação com um isocianato de fórmula R-NCO (XXVI)

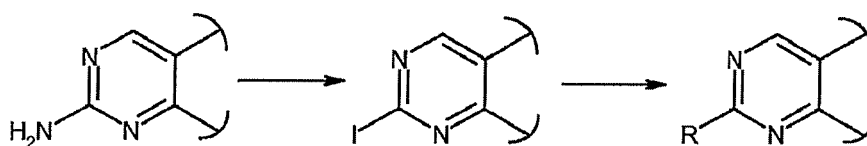


[00095] Etapa 29) em que R é hidrogênio e X é -NH- pode ser convertido nos compostos de fórmula (I) em que R é arila e X é -NH-, por primeiro converter o grupo amino para iodo com iso-amilnitrito e diiodometano ou iodeto de cério, na presença de iodo e CuI, e por subsequentemente reagir o derivado de iodo com um arilamina de fórmula R-NH₂ (XXVII), na presença de acetato de paládio e (2,2'-bis(difenilfosfino))-1,1'-binaftaleno (BINAP)

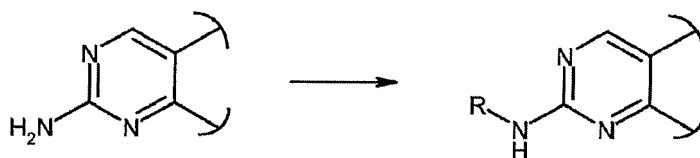


[00096] Etapa 29a) em que R é hidrogênio e X é -NH- pode ser convertido nos compostos de fórmula (I) em que R é alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, e X é -NH-, por primeiro converter o grupo amino para iodo, como descrito na etapa anterior (etapa 29), e por subsequentemente reagir o derivado iodo com uma alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arilalquila, heterociclila ou heterociclilalquil amina de fórmula RNH_2 (XXVII), em que R é como definido aqui;

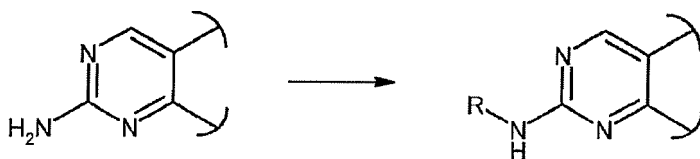
[00097] Etapa 30) em que R é hidrogênio e X é -NH- pode ser convertido nos compostos de fórmula (I) em que R é arila e X é uma ligação única, por primeiro converter o grupo amino para iodo, como pela etapa acima (etapa 29), e subsequentemente reagir o derivado iodo com um ácido arilborônico de fórmula $R-B(OH)_2$ (XXVIII), na presença de um derivado paládioq



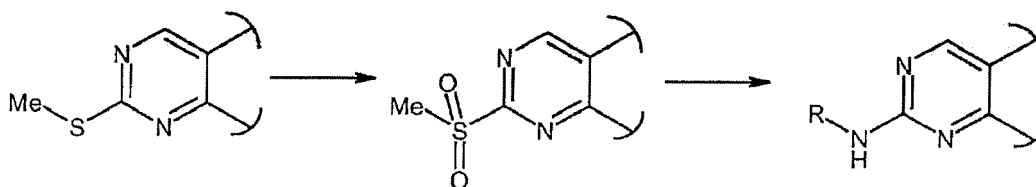
[00098] Etapa 31) em que R é hidrogênio e X é -NH- pode ser convertido nos compostos de fórmula (I) em que R é alquila ou arilmetila, por reação com um alquil aldeído ou aril-aldeído de fórmula $R-CHO$ (XXIX) na presença de cianoborohidreto de sódio ($NaBH_3CN$) e ácido acético



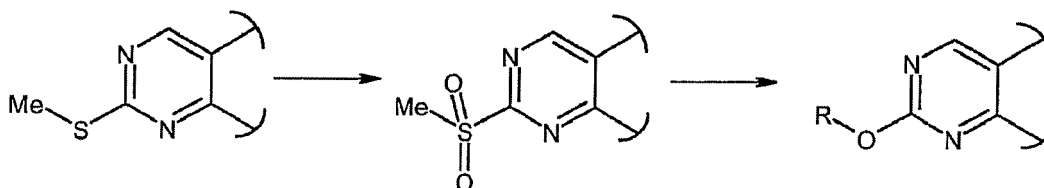
[00099] Etapa 31a) em que R é hidrogênio e X é -NH- pode ser convertido nos compostos de fórmula (I) em que R é cicloalquila ou heterocicloalquila, por reação com uma cicloalquil cetona ou heterocicloalquilcetona na presença de triacetoxiborohidreto de sódio ($NaBH(OAc)_3$) e ácido trifluoroacético.



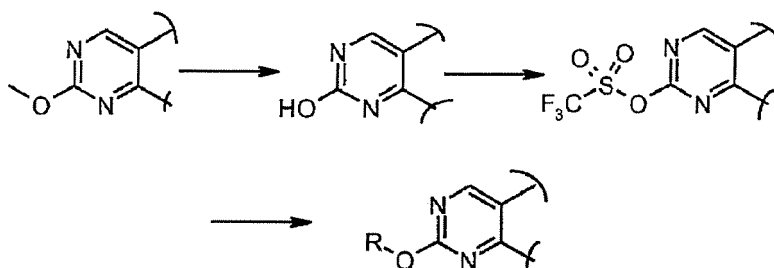
[000100] Etapa 32) em que R é como definido acima, por exemplo, metila, e X é -S- pode ser convertido nos compostos de fórmula (I) em que R é um grupo alquila, cicloalquila, heterociclila, cicloalquilalquila, arilalquila ou heterocicilalquila opcionalmente substituído, por primeiro converter o grupo RS- em RSO₂- sob condições oxidantes, e então reagir o derivado sulfonila com uma amina de fórmula R-NH₂ (XXVII) em que R é um grupo alquila, cicloalquila, heterociclila, cicloalquilalquila, arilalquila ou heterocicilalquila opcionalmente substituído



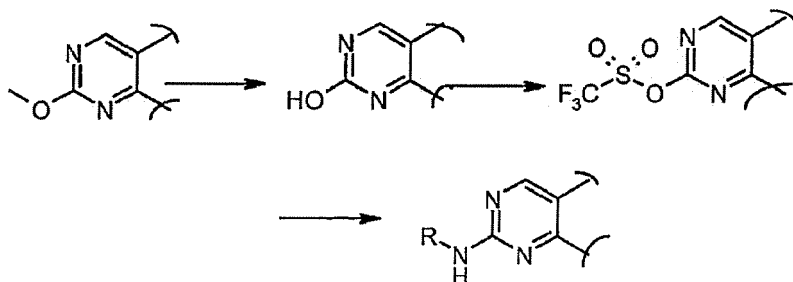
[000101] Etapa 33) em que R é como definido acima, por exemplo, metila, e X é -S- pode ser convertido nos compostos de fórmula (I) em que R é como definido na fórmula (I) e X é -O-, por primeiro converter o grupo RS- em RSO₂- como pela etapa (etapa 32) e então reagir o derivado sulfonila com um composto de fórmula R-OH (XXX)



[000102] Etapa 33a) em que R é metila, e X é -O- pode ser convertido nos compostos de fórmula (I) em que R é como definido na fórmula (I) e X é -O-, por primeiro converter o grupo MeO- em HO-, então por reagir o mesmo com um agente de triflatação de modo a obter o trifluorometanossulfonato correspondente e finalmente reagir o mesmo com um composto de fórmula R-OH (XXX)



[000103] Etapa 33b) em que R é metila e X é -O- pode ser convertido nos compostos de fórmula (I) em que R é um grupo alquila, cicloalquila, heterociclila, cicloalquilalquila, heterocicilalquila opcionalmente substituído, e X é -NH-, por primeiro converter o grupo MeO- em HO-, então por reagir o mesmo com um agente de triflatação de modo a obter o trifluorometansulfonato correspondente e finalmente reagir o mesmo com uma amina de fórmula R-NH₂ (XXVII) em que R é um grupo alquila, cicloalquila, heterociclila, cicloalquilalquila, arilalquila ou heterocicilalquila opcionalmente substituído



[000104] Etapa 33c) em que R é metila e X é -O- pode ser convertido nos compostos de fórmula (I) em que R é uma arila e X é -NH-, por primeiro converter o grupo MeO- em -OH, então reagir o mesmo com um agente de triflatação de modo a obter o trifluorometanossulfonato correspondente e finalmente reagir o mesmo com uma amina de fórmula RNH₂ (XXVII) em que R é uma arila opcionalmente substituída na presença de acetato de paládio e BINAP;

[000105] Etapa 34) em que A é um grupo -(CH₂)₂- pode ser convertido nos compostos de fórmula (I) em que A é um grupo -CH=CH-, sob condições operativas de desidrogenação na presença de um catalisador de Pd ou Pt.

[000106] O processo acima, em qualquer uma das variantes acima mencionada, é um processo de analogia que pode ser realizado de acordo com os métodos bem conhecidos na técnica.

[000107] De acordo com as etapas (etapa 1) do processo, 2-etóxi-2-ciclohexen-1-ona é reagido com oxalato de dietila na presença de $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ e de um solvente apropriado como, por exemplo, dioxano, tetrahidrofurano ou éter dietílico.

[000108] De acordo com a etapa (etapa 2a), o composto de fórmula (II) é reagido com um derivado de hidrazina apropriado de fórmula (III), na presença de um álcool inferior como metanol, etanol ou misturas dos mesmos. Preferivelmente, a reação acima é realizada em etanol à temperatura de refluxo, de modo a obter uma mistura de ambos compostos de fórmula (IVa) e (IVb) em que o formador está presente em quantidades maiores. Sua separação nos compostos únicos (IVa) e (IVb) é realizada sob métodos convencionais, por exemplo, através de HPLC preparativo.

[000109] Trabalhando de acordo com a etapa (etapa 2b) do processo, em vez de, isto é por reação do composto de fórmula (II) com o derivado de hidrazina de fórmula (III) na presença de ácido acético, um composto único de fórmula (IVa) é obtido. A reação é preferivelmente realizada em temperatura ambiente.

[000110] De acordo com a etapa (etapa 2c) do processo, o composto de fórmula (IVa) em que R_1 é hidrogênio, é reagido com um composto apropriado de fórmula (IVc) na presença de uma base como hidreto de sódio em um solvente apropriado, por exemplo, tetrahidrofurano, dioxano ou dimetilformamida, em temperatura ambiente na faixa de temperatura ambiente a 100°C , de modo a obter uma mistura de compostos (IVa) e (IVb) em que o formador está presente em quantidades maiores, e por separação dos mesmos sob métodos convencionais, por exemplo, através de HPLC preparativo.

[000111] De acordo com a etapa (etapa 3) do processo, o composto de fórmula (IVa) ou (IVb) é reagido com dimetilformamida-di-terc-butilacetal, na presença de um solvente apropriado como, por exemplo, dimetilformamida, de modo a obter os compostos de fórmula (Va) ou (Vb), respectivamente. Preferivelmente, a reação é realizada em temperatura na faixa de temperatura ambiente a cerca de 70°C.

[000112] De acordo com qualquer uma das etapas alternativas (etapa 4a), (etapa 4b), (etapa 4c) ou (etapa 4d) do processo, o composto de fórmula (Va) ou (Vb) é reagido com guanidina, sais de guanidina ou derivados dos mesmos, alquilisotiouréia ou metilisouréia de modo a obter o composto correspondente de fórmula (Ia) ou (Ib) através da formação de anel pirimidina. Qualquer uma das reações acima é realizada de acordo com os métodos convencionais. Como um exemplo, as reações com guanidina ou sais dos mesmos como cloridrato, carbonato ou nitrato, ou com o derivado de guanidina de fórmula (VI), como especificado nas etapas (etapa 4a) ou (etapa 4b), são realizadas em um solvente alcoólico inferior sob condições básicas ou neutras, preferivelmente com etanol e etilato de sódio ou com diazabicycloundeceno (DBU) em temperatura de refluxo ou, alternativamente, em dimetilformamida em uma temperatura na faixa de 80°C em temperatura de refluxo na presença de carbonato de potássio. A reação com alquilisotiouréia (VII), em (etapa 4c), é realizada na presença de acetato de potássio e em um solvente apropriado como dimetilformamida em temperatura de refluxo.

[000113] A reação com metilisouréia (etapa 4d) é realizada em um solvente apropriado como acetonitrila e na presença de uma base como carbonato de potássio em temperatura de refluxo.

[000114] As reações de etapas (etapa 5) e (etapa 6) são realizadas sob as condições operativas especificadas nas etapas (etapa 1), (etapa 2a) ou (etapa 2b) e levam os compostos desejados de fórmula (IXa) ou

(IXb), respectivamente.

[000115] Etapa (etapa 7) do processo é preferivelmente realizada por reação do derivado de fórmula (IXa) ou (IXb) com formiato de etila sob condições básicas, preferivelmente na presença de etilato de sódio ou hidreto de sódio e de um solvente apropriado como, por exemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano ou dioxano, em uma temperatura na faixa de temperatura ambiente em temperatura de refluxo.

[000116] As condições de reação de etapa (etapa 8) são as previamente registradas para etapas (etapa 4a e etapa 4b).

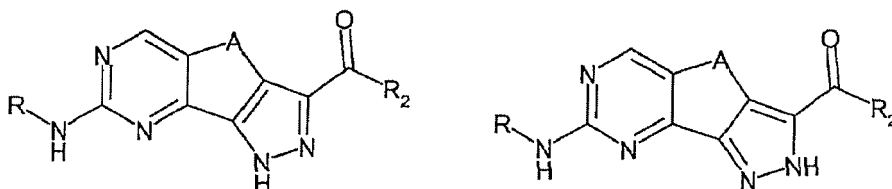
[000117] De acordo com a etapa (etapa 9), 2-metóxi-5,5-dimetil-2-ciclohexen-1-ona é reagido com oxalato de dietila na presença de hidreto de sódio e em um solvente apropriado como éter dietílico, tetrahidrofurano ou dioxano, em temperatura de refluxo.

[000118] As condições de reação subsequente de etapas (etapa 10) são essencialmente as previamente registradas para etapas (etapa 2a) ou (etapa 2b), e as de etapas (etapa 11) e (etapa 12) correspondem às de (etapa 3) e (etapa 4a e etapa 4b), respectivamente.

[000119] De acordo com a etapa (etapa 13) do processo, é evidente para o versado na técnica que ambos compostos de fórmula (IVa) ou (IVb) em que R₁ é um átomo de hidrogênio são formas tautoméricas de um composto dado que pode ser convenientemente identificado como tendo a fórmula (IV). Neste aspecto, este mesmo derivado é reagido com cloreto de trifenilmetila de modo a obter um composto de fórmula (XIV) em que um dos dois átomos de nitrogênio pirazol é alquilado com um grupo tritila (por exemplo, trifenilmetila).

[000120] As condições operativas nas etapas (etapa 14) e (etapa 15) do processo essencialmente correspondem às já registradas para etapas (etapa 3) e (etapa 4a e etapa 4b). De acordo com a etapa (etapa 16), o grupo tritila dos compostos de fórmula (I) é removido sob condições ácidas, por exemplo, com ácido trifluoroacético e na presença

de um solvente apropriado como diclorometano, de modo a dar lugar ao composto correspondente de fórmula (I) em que R_1 é hidrogênio, em ambas as formas:



[000121] Sua alquilação subsequente com um derivado de fórmula (XVI), de acordo com a (etapa 17) do processo, permite seletivamente alquilar o átomo de nitrogênio pirazol que está na proximidade do grupo -COOEt; esta reação pode ser realizada com terc-butilato de lítio e em um solvente apropriado, como dioxano, éter dietílico ou tetrahidrofurano.

[000122] De acordo com a etapa (etapa 18), o composto acima é primeiro convertido no derivado amino livre trabalhando de acordo com os métodos convencionais, por exemplo, sob condições ácidas, preferivelmente com ácido clorídrico, em um solvente apropriado como dioxano em temperatura de refluxo, e subsequentemente ciclizado o derivado tetracíclico desejado na presença de uma base como carbonato de cério (CsCO_3) e em um solvente apropriado como um álcool inferior, preferivelmente metanol, na faixa de temperatura ambiente para refluxo.

[000123] As condições operativas de etapas (etapa 19) e (etapa 20) do processo essencialmente correspondem às já registradas para etapas (etapa 3) e (etapa 4c); o tratamento ácido subsequente do composto de fórmula (XVIII) para o composto de fórmula (XIX) é preferivelmente realizado com uma solução aquosa de ácido acético, a uma temperatura cerca de 100°C .

[000124] De acordo com a etapa (etapa 21), o composto de fórmula (XIX) é reagido com um derivado apropriado de fórmula (XX) na presença de hidreto de sódio e em um solvente apropriado, por

exemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano ou dioxano, a uma temperatura na faixa cerca de -50°C em temperatura ambiente.

[000125] As condições operativas de etapa (etapa 22) essencialmente correspondem às de etapa (etapa 1) do processo.

[000126] Como anteriormente indicado, os compostos de fórmula (I) assim preparados podem ser facilmente convertidos em outros vários compostos de fórmula (I) da invenção.

[000127] Como um exemplo, os compostos de fórmula (I) contendo R₂ como um grupo etóxi, ou mesmo como um grupo alcóxi, podem ser convertidos em uma variedade de derivados de acordo com os métodos bem conhecidos na técnica para converter grupos carboxiéster (-COOR₂) em carboxamidas (-CONH₂), carboxamidas (-CONHR") N-substituídas e ácidos carboxílicos (-COOH), por exemplo, como registrado nas etapas (etapa 23), (etapa 24) e (etapa 25).

[000128] As condições operativas são as amplamente conhecidas na técnica e podem compreender, por exemplo, a conversão de um grupo carboxiéster em um grupo carboxamida, a reação com amônia ou hidróxido de amônia na presença de um solvente apropriado como álcool inferior, dimetilformamida ou misturas dos mesmos; preferivelmente a reação é realizada com hidróxido de amônio em um mistura de metanol/dimetilformamida, em uma temperatura na faixa cerca de 50°C a cerca de 100°C.

[000129] As condições operativas análogas se aplicam à preparação de carboxamidas N-substituídas em que uma amina primária apropriada é usada no lugar de amônia ou hidróxido de amônia. Do mesmo modo, grupos carboxiéster podem ser convertidos em derivados de ácido carboxílicos através das condições de hidrólise básica ou ácida, amplamente conhecidas na técnica.

[000130] De acordo com a etapa (etapa 26) do processo, os compostos de fórmula (I) em que R₂ é hidróxi (-COOH) podem ser

convertidos em derivados carboxamido (-CONR"R''') ou [-CON(OH)R''] em que R'' e R''' são como anteriormente indicados, também inclusive de compostos em que R'' e R''' formam, juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, um grupo heteroarila ou heterociclila de 5 ou 6 membros opcionalmente contendo um heteroátomo adicional selecionado dentre N, O ou S.

[000131] A reação é realizada na presença de uma amina de fórmula (XXIII) ou de um composto de fórmula (XXIV), como o caso pode ser, sob condições básicas, preferivelmente com N,N-diisopropil-N-etilamina ou trietilamina, em um solvente apropriado como diclorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, ou dioxano, e na presença de um agente de condensação apropriado como N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) ou tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il) -N,N,N',N'-tetrametilisourônio (TBTU); quantidades catalíticas de hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-ilóxi) tripirrolidionofosfônio (PyBOP) também podem ser requeridas.

[000132] Além disso, os compostos de fórmula (I) em que R-NH- é um grupo amino (-NH₂) podem ser facilmente convertidos nos derivados de carboxamido (-NHCOR) ou ureído (-NHCONHR), como especificado nas etapas (etapa 27) ou (etapa 28) do processo, respectivamente. Tipicamente, a reação com isocianato é realizada com hidreto de sódio em dimetilformamida enquanto uma com o cloreto de ácido pode ser realizado em um solvente apropriado como piridina, tetrahidrofurano, acetato de etila ou dioxano, ou uma mistura dos mesmos em temperatura ambiente.

[000133] Os compostos de fórmula (I) em que R-NH- representa um grupo arilamino ou heteroarilamina, podem ser obtidos pelos derivados de iodo correspondentes que, por sua vez, podem ser preparados pelos compostos correspondentes de fórmula (I) em que R-NH- é amina,

como pela etapa (etapa 29) do processo.

[000134] A preparação dos derivados de iodo pode ser realizada em um solvente apropriado como tetrahidrofurano, éter dietílico ou dimetoxietano, em uma temperatura na faixa de temperatura ambiente a cerca de 70°C, e durante um período cerca de 8 horas a cerca de 48 horas.

[000135] A conversão subsequente do derivado de iodo pode ser realizada em um solvente apropriado como dimetilformamida, dimetoxietano ou acetonitrila e na presença de quantidades catalíticas de acetato de paládio, (2,2'-bis (difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (BINAP) e uma base como carbonato de potássio, fosfato de potássio ou carbonato de cério, a uma temperatura na faixa de temperatura ambiente a 110°C e durante um período na faixa de cerca de 2 a cerca de 24 horas.

[000136] Os compostos de fórmula (I) em que R é arila e X é uma ligação única podem ser obtidos, como registrado na etapa (etapa 30), a partir de derivado de iodo mencionado acima pela reação com ácidos arilborônicos de fórmula (XXVIII) em um solvente apropriado como dimetilformamida, diclorometano, metanol, dimetoxietano ou acetonitrila, na presença de tris (dibenzilidenoacetona) dipaládio (0) ou tetraquis trifenilfosfino paládio $[Pd(PPh_3)_4]$, opcionalmente na presença de fluoreto de cério, em uma temperatura na faixa de temperatura ambiente a 100°C.

[000137] Os compostos de fórmula (I) em que RNH- representa um alquilamina, cicloalquilamina, cicloalquilalquilamina, heterocicilamina, heterocicilalquilamino podem ser obtidos a partir do derivado de iodo correspondente como especificado na etapa (etapa 29a) do processo. A reação pode ser realizada em um solvente apropriado como dimetilformamida, dioxano ou acetonitrila ou sem solvente em uma temperatura na faixa de 40°C a 120°C durante um período na faixa de 3 a 18 horas.

[000138] Os compostos de fórmula (I) em que R-NH- é amino também podem ser convertidos no alquilamino correspondente ou derivados de arilmetilamino de fórmula (I) como registrado na (etapa 31), por operação em um solvente apropriado ou em uma de solventes, por exemplo, compreendendo uma mistura 1:1:1 de ácido acético, metanol e água.

[000139] Os compostos de fórmula (I) em que R-NH- é amino também podem ser convertidos no cicloalquilamino correspondente ou derivados de heterocicloalquilamino de fórmula (I) como registrado na (etapa 31a), por operação em um solvente apropriado como cloreto de metileno, acetonitrila, dimetilformamida.

[000140] Os compostos de fórmula (I) em que R-X- representa um grupo alquiltio (R-S-) podem ser convertidos em uma variedade de compostos de fórmula (I) em que X é -NH-, por primeiro oxidar o grupo alquiltio em alquilsulfonila e substituindo o mesmo com um grupo R-NH-, como registrado na (etapa 32). A etapa oxidante pode ser realizada com oxona na presença de um solvente apropriado, preferivelmente dimetilformamida ou dimetilsulfóxido em temperatura ambiente; a substituição subsequente do grupo alquilsulfonila com um derivado amino apropriado é preferivelmente realizada na presença de dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dimetoxietano, dioxano, acetonitrila, N-metil-pirrolidona ou diglima, a uma temperatura na faixa de temperatura ambiente cerca de 100°C.

[000141] De modo interessante, quando a próxima etapa é realizada na presença de dimetilsulfóxido como um solvente apropriado, este mesmo solvente também pode agir como agente oxidante capaz de fornecer os compostos desejados em que A representa um grupo -CH=CH-. Estes últimos derivados são então separados da mistura de reação de acordo com os métodos convencionais, por exemplo, por cromatografia ou por HPLC preparativa.

[000142] De acordo com a etapa (etapa 33) do processo, os compostos de fórmula (I) em que X é -O- pode ser facilmente obtido por reação do derivado sulfonila com um álcool ou derivado de fenol de fórmula (XXX) em que R é como na fórmula (I). A reação pode ser realizada na presença de uma base como carbonato de potássio ou sódio, butil lítio, lítio amida, hidreto de sódio ou outros, em um solvente apropriado como dimetilformamida ou tetrahidrofurano, e por trabalho em uma temperatura na faixa de temperatura ambiente cerca de 100°C.

[000143] Alternativamente, de acordo com as etapas (etapa 4d) e (etapa 33a), os compostos de fórmula (I) em que X é -O- podem ser obtidos por reação dos compostos de fórmula (Va) e (Vb) com sulfato de metilissouréia por operação em um solvente apropriado como dioxano, dimetilformamida ou acetonitrila na presença de uma base como carbonato de sódio ou potássio em uma temperatura na faixa de 50°C a 100°C. Os compostos de fórmula (I) em que X é -O- e R é hidrogênio podem ser obtidos por reação dos compostos de fórmula (I) em que X é -O- e R é metila com cloreto de trimetilsilila na presença de iodeto de sódio e em um solvente apropriado como dioxano, tetrahidrofurano ou acetonitrila em temperatura ambiente. Os compostos de fórmula (I) em que X é -O- e R é um grupo trifluorossulfonila podem ser obtidos por reação dos compostos de fórmula (I) em que X é -O- e R é hidrogênio com um agente de triflatação como anidrido de trifluorometanossulfônico, cloreto de trifluorometanossulfonila ou N-fenil-bis(trifluorometanossulfonimida), opcionalmente na presença de uma base como trietilamina ou N,N-diisopropil-N-etilamina (DIPEA), em um solvente apropriado como diclorometano, tetrahidrofurano ou dioxano em uma temperatura na faixa de -78°C em temperatura ambiente.

[000144] Os compostos de fórmula (I) em que X é -O- e R é como descrito acima podem ser obtidos por reação dos compostos de fórmula

(I) em que X é -O- e R é um grupo trifluorometanossulfonila com um álcool ou fenol de fórmula (XXX) em que R é como na fórmula (I), por operação em um solvente apropriado como dioxano, tetrahydrofurano, dimetoxietano, acetonitrila, dimetilformamida ou dimetilsulfóxido, em uma temperatura na faixa de temperatura ambiente cerca de 90°C, opcionalmente na presença de uma base como carbonato de potássio, tercbutóxido de potássio ou hidreto de sódio.

[000145] Alternativamente a reação pode ser realizada em um solvente apropriado como tolueno, dimetilformamida, dimetoxietano ou acetonitrila, na presença de acetato de paládio, (±)-BINAP e uma base como fosfato de potássio (K_3PO_4) ou carbonato de potássio ou cério (K_2CO_3 ou $CsCO_3$) em uma temperatura na faixa de 0°C a 100°C (etapa 33c).

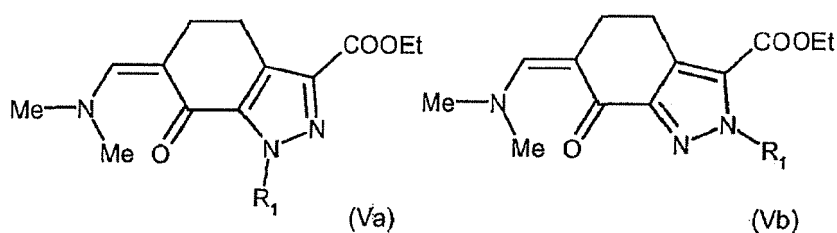
[000146] Os compostos de fórmula (I) em que X é -NH- e R é um grupo alquila, cicloalquila, heterociclila, cicloalquilalquila ou um heterociclilalquila opcionalmente substituído podem ser obtidos por reação dos compostos de fórmula (I) em que X é -O- e R é um grupo trifluorometanossulfonila com uma amina de fórmula $R-NH_2$ (XXVII) em que R é como na fórmula (I), por operação em um solvente apropriado como dioxano, tetrahydrofurano, dimetoxietano, acetonitrila, dimetilformamida ou dimetilsulfóxido, em uma temperatura na faixa de temperatura ambiente a 90°C, opcionalmente na presença de uma base como carbonato de potássio ou trietilamina.

[000147] Finalmente, qualquer um dos compostos acima de fórmula (I) em que A representa um grupo $-CH_2-CH_2-$ pode sofrer desidrogenação na presença de um catalisador de paládio ou platina opcionalmente suportado, de modo a dar lugar ao derivado aromático correspondente em que A é $-CH=CH-$, como pela (etapa 34) do processo.

[000148] Ver a seção experimental para qualquer exemplo específico

com relação à preparação dos compostos de fórmula (I) da invenção e sua conversão em outros compostos de fórmula (I).

[000149] Os compostos intermediários de fórmula (Va) ou (Vb) de acordo com a etapa (etapa 3) do processo



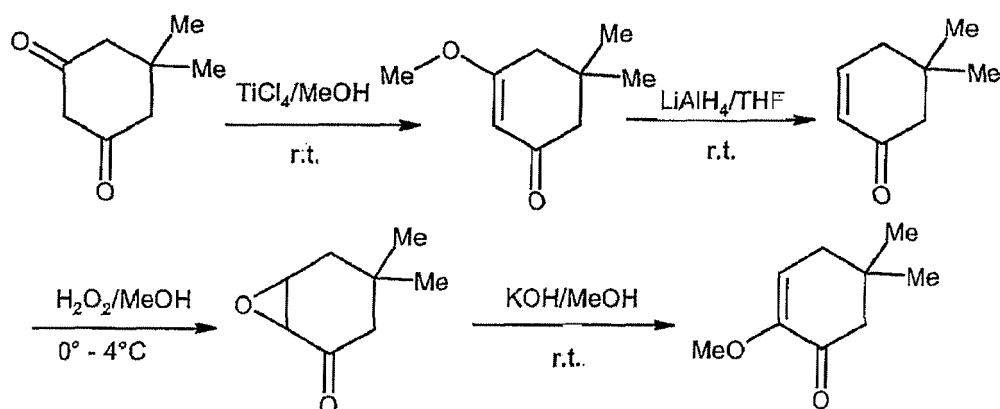
e em que R_1 é um átomo de hidrogênio ou um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre C_1 - C_6 alquila reta ou ramificada, C_3 - C_6 cicloalquila, arila, arilalquila, heterociclila ou heterocicliclilalquila são novos e, assim, representam um outro objeto da invenção.

[000150] De acordo com qualquer variante do processo para preparar os compostos de fórmula (I), o material de partida e qualquer outro reagente é conhecido ou facilmente preparado de acordo com os métodos conhecidos.

[000151] Como um exemplo, 2-etóxi-2-ciclohexen-1-ona é um composto conhecido que pode ser facilmente obtido por refluxo de ciclohexan-1,2-diona com etanol em tolueno, na presença de quantidades catalíticas de ácido p-toluenossulfônico (TsOH).

[000152] Do mesmo modo, 2-metóxi-4,4-dimetil-2-ciclohexen-1-ona é um composto conhecido que pode ser preparado através de epoxidação de 4,4-dimetil-2-ciclohexen-1-ona comercialmente disponível e tratamento subsequente do epóxido com hidróxido de potássio em metanol.

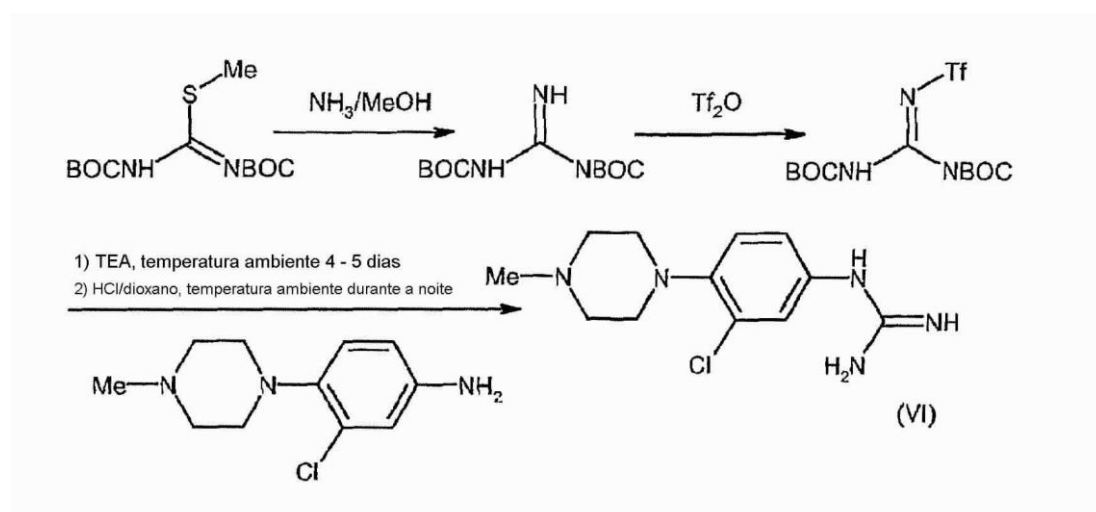
[000153] Finalmente, 2-metóxi-5,5-dimetil-2-ciclohexen-1-ona pode ser preparado de acordo com o seguinte esquema de 5,5-dimetil-ciclohexan-1,3-diona comercialmente disponível:



rt = ta

[000154] Os compostos de fórmula (III), (VI), (VII), (XVI), (XXII), (XXIII), (XXIV), (XXV), (XXVI), (XXVII), (XXVIII), (XXIX) e (XXX) são conhecidos ou facilmente preparados de acordo com os métodos conhecidos.

[000155] Apenas como um exemplo, quando se preparam os dados derivados de guanidino de fórmula (VI) em que R é uma porção química bastante complexa, o seguinte esquema pode ser seguido:



[000156] Dentre todos os acima, é evidente para o versado na técnica quando preparando os compostos de fórmula (I), de acordo com qualquer uma das variantes de processo acima mencionadas, grupos funcionais opcionais dentro dos materiais de partida ou os seus intermediários e que devem dar lugar a reações laterais indesejadas, precisam ser protegidos de modo apropriado de acordo com as técnicas

convencionais. Do mesmo modo, a conversão destes últimos nos compostos desprotegidos livres pode ser realizada de acordo com os procedimentos conhecidos.

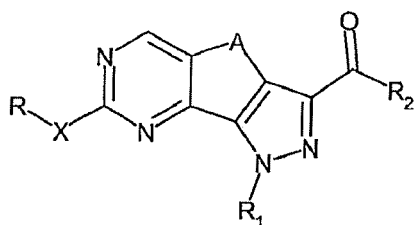
[000157] Como será prontamente apreciado, se os compostos de fórmula (I) preparados de acordo com o processo descrito acima forem obtidos como uma mistura de isômeros, sua separação nos isômeros únicos de fórmula (I), de acordo com as técnicas convencionais, está dentro do escopo da presente invenção.

[000158] Técnicas convencionais para resolução de racemato incluem, por exemplo, cristalização dividida de derivados de sal diastereoisomérico ou HPLC preparativa quiral.

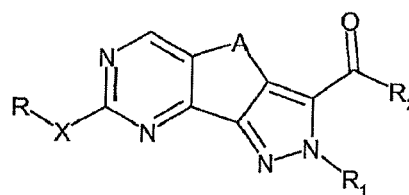
[000159] Além disso, os compostos de fórmula (I) da invenção também podem ser preparados de acordo com as técnicas químicas combinatórias amplamente conhecidas na técnica, por exemplo, ao realizar as reações acima mencionadas entre os vários intermediários em um modo em série e por trabalho sob condições de síntese em fase sólida (SPS).

[000160] Para uma referência geral para a preparação dos compostos de fórmula (I) da invenção de acordo com as técnicas químicas combinatórias, ver a seção experimental.

[000161] Assim, é um objeto ainda da presente invenção uma biblioteca de dois ou mais compostos de fórmula (Ia) ou (Ib)



(Ia)



(Ib)

em que

R é hidrogênio ou um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre amina, C₁-C₆ alquila reta ou ramificada, C₃-C₁₀

cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heterociclila ou heterocicilalquila;

X é uma ligação única ou um radical divalente selecionado dentre -NR'-, -CONR'-, -NH-CO-NH-, -O-, -S- ou -SO₂-, em que R' é hidrogênio ou um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre C₁-C₆ alquila reta ou ramificada, C₃-C₆ cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heterociclila, heterocicilalquila ou, junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, R e R' podem formar um grupo heteroarila ou heterociclila de 5 a 6 membros opcionalmente contendo um heteroátomo adicional selecionado dentre N, O ou S;

R₁, ligado em qualquer um dos átomos de nitrogênio do anel pirazol como pela fórmula (Ia) ou (Ib), representa um átomo de hidrogênio ou um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre C₁-C₆ alquila reta ou ramificada, C₃-C₆ cicloalquila, arila, arilalquila, heterociclila ou heterocicilalquila ou, na fórmula (Ib), R₁ é um grupo - (CH₂)_n-NH- divalente sendo ligado a R₂, em que n é 2 ou 3;

R₂ é um grupo selecionado dentre -NR''R''', -N(OH)R'', -OR'' ou -R'', em que R'' e R''' são, cada independentemente, hidrogênio ou um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre C₁-C₆ alquila reta ou ramificada, C₃-C₆ cicloalquila ou cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heterociclila ou heterocicilalquila ou, junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, R'' e R''' podem formar um grupo heteroarila ou heterociclila de 5 a 6 membros, opcionalmente contendo um heteroátomo adicional selecionado dentre N, O ou S;

A é um grupo divalente selecionado dentre -CH₂-, -(CH₂)₂-, -CH₂-C(CH₃)₂-, -C(CH₃)₂-CH₂- ou -CH=CH-;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

FARMACOLOGIA

[000162] Os compostos de fórmula (I) são ativos como inibidores de proteína quinase e são assim utilizáveis, por exemplo, para limitar a

proliferação não regulada de células de tumor. Na terapia, eles podem ser usados no tratamento de vários tumores, como os anteriormente registrados, assim como no tratamento de outros distúrbios proliferativos de célula como psoríase, proliferação de células lisas vasculares, associada com aterosclerose e estenose e restenose pós-cirúrgica, e no tratamento de mal de Alzheimer.

[000163] A atividade de inibição de inibidores de cdk/ciclina putativos e a potência de compostos selecionados é determinada através de um método de teste baseado no uso da tecnologia SPA (Amersham Pharmacia Biotech).

[000164] O teste consiste na transferência de porção fosfato rotulada com radioatividade pela quinase em um substrato biotinilado. O produto biotinilado rotulado ^{33}P resultante é deixado se ligar a contas de SPA revestidas com estreptavidina (capacidade de biotina 130 pmoles/mg) e luz emitida foi medida em um contato de cintilação.

Teste de inibição de atividade de cdk2/ciclina A

[000165] Reação de quinase: 4 μM em substrato de histona biotinizada no laboratório H1 (Sigma nº H-5505), 10 μM de ATP (0,1 microCi $\text{P}^{33}\gamma\text{-ATP}$), 1,1 nM complexo ciclina A/CDK2, inibidor em um volume final de 30 μl de tampão (TRIS HCl 10 mM pH 7,5, MgCl_2 10 mM, DTT 7,5 mM + 0,2 mg/ml de BSA) foram adicionados em cada cavidade de uma placa de fundo em U de 96 cavidades. Após incubação durante 60 minutos em temperatura ambiente, a reação foi parada por adição de 100 μl de tampão PBS contendo 32 mM de EDTA, 500 μM de ATP frio, 0,1% de Triton X100 e 10 mg/ml de contas de SPA revestidas com estreptavidina. Após 20 minutos de incubação, 110 μl de suspensão foram retirados e transferidos em placas OPTIPLATE de 96 cavidades contendo 100 μl de 5M de CsCl. Após 4 horas, as placas foram lidas durante 2 minutos em uma leitora de radioatividade Packard TOP-Count.

[000166] Determinação de IC₅₀: inibidores foram testados a concentrações diferentes na faixa de 0,0015 a 10 µM. Dados experimentais foram analisados pelo programa de computador GraphPad Prizm usando os quatro parâmetros de equações logísticas:

$$y = \text{fundo} + (\text{topo} - \text{fundo}) / (1 + 10^{((\log \text{IC}_{50} - x) * \text{curva}))}$$

onde x é o logaritmo do inibidor de concentração, y é a resposta; y inicia no fundo e vai para o topo com uma forma sigmóide.

Cálculo Ki:

[000167] Método experimental: A reação foi realizada em tampão (10 mM Tris, pH 7,5, 10 mM de MgCl₂, 0,2 mg/ml de BSA, 7,5 mM de DTT) contendo 3,7 nM de enzima, histona e ATP (relação constante de ATP frio/rotulado 1/3000). A reação foi parada com EDTA e o substrato capturado em fosfomembrana (placas de 96 cavidades Multiscreen de Millipore). Após lavagem longa, as placas Multiscreen foram lidas em um contador de topo. Controle (tempo zero) para cada ATP e as concentrações de histona foram medidas.

[000168] Projeto experimental: As velocidades de reação foram medidas em quatro concentrações de ATP, substrato (histona) e de inibidor. Uma matriz de concentração de 80 pontos foi projetada em torno dos valores Km de ATP e substrato e os valores IC₅₀ de inibidor (0,3, 1, 3, 9 vezes os valores de Km ou IC₅₀). Uma experiência no curso de tempo preliminar na ausência de inibidor e em diferentes concentrações de ATP e substrato permite a seleção de um tempo de ponto final único (10 min) na faixa linear da reação para a experiência de determinação de Ki.

[000169] Estimativas de parâmetro cinético: Os parâmetros cinéticos foram estimados por regressão de menos-quadrado não linear, simultânea, usando (equação 1) (inibidor competitivo com relação a ATP, mecanismo aleatório) usando o conjunto de dados completo (80 pontos):

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

onde A = [ATP], B = [substrato], I = [inibidor], V_m = velocidade máxima, K_a, K_b, K_i as dissociações constantes de ATP, substrato e inibidor respectivamente. α e β o fator cooperativo entre substrato e ligação de ATP e ligação de substrato e inibidor respectivamente.

[000170] Além disso os compostos selecionados são caracterizados em um painel de quinases ser/thre estritamente relacionadas com o ciclo celular (cdk2/ciclina E, cdk1/ciclina B1, cdk5/p25, cdk4/ciclina D1), e também para especificidade em MAPK, PKA, EGFR, IGF1-R, Aurora-2 e Cdc 7.

Teste de inibição de atividade de cdk2/ciclina E

[000171] Reação quinase: 10 μM em substrato de histona biotinilada no laboratório H1 (Sigma nº H-5505), 30 μM de ATP (0,3 microCi P³³γ-ATP), 4 ng de complexo GST-ciclina E/CDK2, inibidor em um volume final de 30 μl de tampão (TRIS HCl 10 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, DTT 7,5 mM + 0,2 mg/ml de BSA) foram adicionados em cada cavidade de uma placa de fundo em U de 96 cavidades. Após incubação durante 60 minutos em temperatura ambiente, a reação foi parada por adição de 100 μl de tampão PBS contendo 32 mM de EDTA, 500 μM de ATP frio, 0,1% de Triton X100 e 10 mg/ml de contas de SPA revestidas com estreptavidina. Após 20 minutos de incubação, 110 μl de suspensão foram retirados e transferidos em placas OPTIPLATE de 96 cavidades contendo 100 μl de 5M de CsCl. Após 4 horas, as placas foram lidas durante 2 minutos em uma leitora de radioatividade Packard TOP-Count.

Determinação de IC₅₀: ver acima

Teste de inibição de atividade de cdk1/ciclina B1

[000172] Reação quinase: 4 μM de substrato de histona biotinilada no

laboratório H1 (Sigma nº H-5505), 20 µM de ATP (0,2 microCi P³³γ-ATP), complexo 3 ng ciclina B/CDK1, inibidor em um volume final de 30 µl de tampão (TRIS HCl 10 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, DTT 7,5 mM + 0,2 mg/ml de BSA) foram adicionados em cada cavidade de uma placa de fundo em U de 96 cavidades. Após 20 minutos de incubação em temperatura ambiente, a reação foi parada por 100 µl de PBS + 32 mM de EDTA, 0,1% de Triton X-100 + 500 µM de ATP, contendo 1 mg de contas de SPA. Então o volume de 110 µl foi transferido para Optiplate. Após 20 minutos de incubação para captura de substrato, 100 µl de 5M de CsCl foram adicionados para permitir a estratificação de contas no topo da Optiplate e deixados 4 h antes da contagem de radioatividade no instrumento Top-Count.

Determinação de IC₅₀: ver acima

Teste de inibição de cdk5/atividade p25

[000173] O teste de inibidor de atividade de cdk5/p25 é realizado de acordo com o seguinte protocolo.

[000174] Reação quinase: 10 µM de substrato de histona biotilada H1 (Sigma nº H-5505), 30 µM de ATP (0,3 microCi P³³γ-ATP), 15 ng complexo CDK5/p25, inibidor em um volume final de 30 µl de tampão (TRIS HCl 10 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, DTT 7,5 mM + 0,2 mg/ml de BSA) foram adicionados em cada cavidade de uma placa de fundo em U de 96 cavidades. Após incubação durante 35 minutos em temperatura ambiente, a reação foi parada por adição de 100 µl de tampão PBS contendo 32 mM de EDTA, 500 µM de ATP frio, 0,1% de Triton X100 e 10 mg/ml de contas de SPA revestidas com estreptavidina. Após 20 minutos de incubação, 110 µL de suspensão foram retirados e transferidos em placas OPTIPLATE de 96 cavidades contendo 100 µl de 5M de CsCl. Após 4 horas, as placas foram lidas durante 2 minutos em uma leitora de radioatividade Packard TOP-Count.

Determinação de IC₅₀: ver acima

Teste de inibição de cdk4/atividade ciclina D1

[000175] Reação quinase: 0,4 μ M de substrato GST-Rb de camundongo (769-921) (nº sc-4112 de Santa Cruz), 10 μ M de ATP (0,5 μ Ci $P^{33}\gamma$ -ATP), 100 ng de GST-cdk4/GST-ciclina D1 expressado em baculovírus, concentrações apropriadas de inibidor em um volume final de 50 μ l de tampão (TRIS HCl 10 mM pH 7,5, $MgCl_2$ 10 mM, 7,5 mM de DTT+ 0,2 mg/ml de BSA) foram adicionados em cada cavidade de uma placa de fundo em U de 96 cavidades. Após 40 minutos a 37 °C de incubação, a reação foi parada por 20 μ l de EDTA 120 mM.

[000176] Captura: 60 μ l foram transferidos de cada cavidade para placa MultiScreen, para permitir a ligação do substrato para filtro de fosfocelulose. As placas foram então lavadas 3 vezes com 150 μ l/cavidade PBS Ca^{++}/Mg^{++} livres e filtradas por sistema de filtração MultiScreen.

[000177] Deteção: filtros foram deixados secar a 37°C, então 100 μ l de cintilante/cavidade foram adicionados e fragmento Rb rotulado com ^{33}P foi detectado por contagem de radioatividade no instrumento de Top-Count.

Determinação de IC_{50} : ver acima

Teste de inibição de atividade MAPK

[000178] Reação de quinase: 10 μ M em substrato de MBP biotilado no laboratório (Sigma nº M-1891), 15 μ M de ATP (0,15 microCi $P^{33}\gamma$ -ATP), 30 ng GST-MAPK (Upstate Biothecnology nº 14-173), inibidor em um volume final de 30 μ l de tampão (TRIS HCl 10 mM pH 7,5, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 7,5 mM + 0,2 mg/ml de BSA) foram adicionados em cada cavidade de uma placa de fundo em U de 96 cavidades. Após incubação durante 35 minutos em temperatura ambiente, a reação foi parada por adição de 100 μ l de tampão PBS contendo 32 mM de EDTA, 500 μ M de ATP frio, 0,1% de Triton X100 e 10 mg/ml de contas de SPA revestidas com estreptavidina. Após 20 minutos de incubação, 110 μ L de

suspensão foram retirados e transferidos em placas OPTIPLATE de 96 cavidades contendo 100 µl de 5M de CsCl. Após 4 horas, as placas foram lidas durante 2 minutos em leitora de radioatividade Packard TOP-Count.

Determinação de IC₅₀: ver acima

Teste de inibição de atividade PKA

[000179] Reação quinase: 10 µM em substrato de histona biotinilada no laboratório H1 (Sigma nº H-5505), 10 µM de ATP (0,2 microM P³³_γ-ATP), 0,45 U PKA (Sigma nº 2645), inibidor em um volume final de 30 µl de tampão (TRIS HCl 10 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, DTT 7,5 mM + 0,2 mg/ml de BSA) foram adicionados em cada cavidade de uma placa de fundo em U de 96 cavidades. Após incubação durante 90 minutos em temperatura ambiente, a reação foi parada por adição de 100 µl de tampão PBS contendo 32 mM de EDTA, 500 µM de ATP frio, 0,1% de Triton X100 e 10 mg/ml de contas de SPA revestidas com estreptavidina. Após 20 minutos de incubação, 110 µL de suspensão foram retirados e transferidos em placas OPTIPLATE de 96 cavidades contendo 100 µl de 5M de CsCl. Após 4 horas, as placas foram lidas durante 2 minutos em leitora de radioatividade Packard TOP-Count.

Determinação de IC₅₀: ver acima

Teste de inibição de atividade EGFR

[000180] Reação de quinase: 10 µM em substrato de MBP biotinilado no laboratório (Sigma nº M-1891) substrato, 2 µM de ATP (0,04 microCi P³³_γ-ATP), 36 ng de GST-EGFR expressado em célula de inseto, inibidor em um volume final de 30 µl de tampão (Hepes 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 3 mM, MnCl₂ 3 mM, DTT 1 mM, NaVO₃ 3 µM, + 0,2 mg/ml de BSA) foram adicionados em cada cavidade de uma placa de fundo em U de 96 cavidades. Após incubação durante 20 minutos em temperatura ambiente, a reação foi parada por adição de 100 µl de tampão PBS

contendo 32 mM de EDTA, 500 μ M de ATP frio, 0,1% de Triton X100 e 10 mg/ml de contas de SPA revestidas com estreptavidina. Após 20 minutos de incubação, 110 μ L de suspensão foram retirados e transferidos em placas OPTIPLATE de 96 cavidades contendo 100 μ l de 5M de CsCl. Após 4 horas, as placas foram lidas durante 2 minutos em leitora de radioatividade Packard TOP-Count

Determinação de IC₅₀: ver acima

Teste de inibição de atividade IGF1-R

[000181] O teste de inibição de atividade IGF1-R é realizado de acordo com o seguinte protocolo.

[000182] Ativação de enzima: IGF1-R deve ser ativado por autofosforilação antes de iniciar a experiência. Logo antes do teste, uma solução de enzima concentrada (694 nM) é incubada por meia-hora a 28°C na presença de 100 μ M de ATP e então levada à diluição de trabalho no tampão indicado.

[000183] Reação de quinase: 10 μ M de substrato de peptídeo IRS1 biotilado (PRIMM), 0 - 20 μ M de inibidor, 6 μ M de ATP, 1 microCi ³³P-ATP, e 6 nM de GST-IGF1-R (pré-incubado durante 30 minutos em temperatura ambiente com 60 μ M ATP frio) em um volume final de 30 μ l de tampão (50 mM HEPES pH 7,9, 3 mM de MnCl₂, 1 mM de DTT, 3 μ M de NaVO₃) foram adicionados em cada cavidade de uma placa de fundo em U de 96 cavidades. Após incubação durante 35 minutos em temperatura ambiente, a reação foi parada por adição de 100 μ l de tampão PBS contendo 32 mM de EDTA, 500 μ M de ATP frio, 0,1% de Triton X100 e 10 mg/ml de contas de SPA revestidas com estreptavidina. Após 20 minutos de incubação, 110 μ L de suspensão foram retirados e transferidos em placas OPTIPLATE de 96 cavidades contendo 100 μ l de 5M de CsCl. Após 4 horas, as placas foram lidas durante 2 minutos em leitora de radioatividade Packard TOP-Count.

Teste de inibição de atividade Aurora-2

[000184] Reação quinase: 8 μ M de peptídeo biotinilado (4 repetições de LRRWSLG), 10 μ M de ATP (0,5 uCi $P^{33}\gamma$ -ATP), 7,5 ng de Aurora 2, inibidor em um volume final de 30 μ l tampão (HEPES 50 mM pH 7,0, $MgCl_2$ 10 mM, 1 mM de DTT, 0,2 mg/ml de BSA, 3 μ M de ortovanadato) foram adicionados em cada cavidade de uma placa de fundo em U de 96 cavidades. Após 60 minutos de incubação em temperatura ambiente, a reação foi parada e o peptídeo biotinilado capturado por adição de 100 μ l de contas em suspensão.

[000185] Estratificação: 100 μ l de $CsCl_2$ 5 M foram adicionados em cada cavidade e deixados permanecer 4 h antes da radioatividade ser contada no instrumento Top-Count.

Determinação de IC_{50} : ver acima

Teste de inibição de atividade de Cdc7/dbf4

[000186] O teste de inibição de atividade de Cdc7/dbf4 é realizado de acordo com o seguinte protocolo.

[000187] O substrato de biotina-MCM2 é transformado pelo complexo Cdc/dbf4 na presença de ATP marcado com γ^{33} -ATP. O substrato de biotina-MCM2 fosforilado é então capturado por contas de SPA revestidas com estreptavidina e a extensão da fosforilação, avaliada pela contagem β .

[000188] O teste de inibição de atividade Cdc7/dbf4 foi realizado em placa de 96 cavidades de acordo com o seguinte protocolo.

[000189] Para cada cavidade da placa foram adicionados:

- 10 μ l de substrato (MCM2 biotinilado, 6 μ M de concentração final)
- 10 μ l de enzima (Cdc7/Dbf4, 17,9 nM de concentração final)
- 10 μ l do composto de teste (12 concentrações crescentes na faixa de nM a μ M para gerar uma curva de resposta de dose)
- 10 μ l de uma mistura de ATP frio (2 μ M de concentração final) e ATP radioativo (1/5000 relação molar com ATP frio) foi então

usado para iniciar a reação que foi deixada ocorrer a 37 °C.

[000190] Substrato, enzima e ATP foram diluídos em 50 mM de HEPES pH 7,9 contendo 15 mM de $MgCl_2$, 2 mM de DTT, 3 μM de $NaVO_3$, 2 mM de glicerofosfato e 0,2 mg/ml de BSA. O solvente para os compostos de teste também continha 10% de DMSO.

[000191] Após incubação durante 60 minutos, a reação foi parada por adição em cada cavidade de 100 μl de PBS pH 7,4 contendo 50 mM de EDTA, 1 mM de ATP frio, 0,1% de Triton X100 e 10 mg/ml de contas de SPA revestidas com estreptavidina.

[000192] Após 20 minutos de incubação, 110 μL de suspensão foram retirados e transferidos em placas OPTIPLATE de 96 cavidades contendo 100 μl de 5M de CsCl. Após 4 horas, as placas foram lidas durante 2 minutos em uma leitora de radioatividade Packard TOP-Count.

Determinação de IC_{50} : ver acima.

[000193] Os compostos da presente invenção podem ser administrados ou como agentes únicos ou, alternativamente, em combinação com tratamentos anticâncer conhecidos como terapia de radiação ou regime de quimioterapia em combinação com agentes citotóxicos ou citoestáticos, agentes do tipo de antibióticos, agentes alquilantes, agentes antimetabólitos, agentes hormonais, agentes imunológicos, agentes de tipo de interferon, inibidores de ciclooxigenase (por exemplo, inibidores de COX-2), inibidores de metaloprotease de matriz, inibidores de telomerase, inibidores de quinase tirosina, agentes receptores de fator anticrescimento, agentes anti-HER, agentes anti-EGFR, agentes antiangiogênese (por exemplo, inibidores de angiogênese), inibidores de farnesil transferase, inibidores de via de transdução de sinal ras-raf, inibidores de ciclo celular, outros inibidores de cdk, agentes de ligação de tubulina, inibidores de topoisomerase I, inibidores de topoisomerase II, e outros.

[000194] Se formulado como uma dose fixa, estes produtos de combinação empregam os compostos desta invenção na faixa de dosagem descrita abaixo e o outro agente farmaceuticamente ativo na faixa de dosagem aprovada.

[000195] Os compostos de fórmula (I) podem ser usados sequencialmente com agentes anticâncer conhecidos quando uma formulação de combinação é inadequada.

[000196] Os compostos de fórmula (I) da presente invenção, apropriados para administração em mamíferos, por exemplo, seres humanos, podem ser administrados pelas vias usuais e o nível de dosagem depende da idade, peso, condições do paciente e via de administração.

[000197] Por exemplo, uma dosagem apropriada adotada para administração oral de um composto de fórmula (I) pode estar na faixa cerca de 10 a cerca de 500 mg por dose, de 1 a 5 vezes diariamente.

[000198] Os compostos da invenção podem ser administrados em uma variedade de formas de dosagem, por exemplo, oralmente, na forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos revestidos com película ou açúcar, soluções líquidas ou suspensões; retalmente na forma de supositórios; parenteralmente, por exemplo, intramuscularmente, ou através de injeção ou infusão intravenosa e/ou intratecal e/ou intra-espinhal.

[000199] A presente invenção também inclui composições farmacêuticas compreendendo um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em associação com um excipiente farmaceuticamente aceitável, que pode ser um veículo ou diluente.

[000200] As composições farmacêuticas contendo os compostos da invenção são geralmente preparadas seguindo métodos convencionais e são administradas em uma forma farmacêutica apropriada.

[000201] Por exemplo, as formas orais sólidas podem conter, junto com o composto ativo, diluentes, por exemplo, lactose, dextrose, sacarose, celulose, amido de milho ou amido de batata; lubrificantes, por exemplo, sílica, talco, ácido esteárico, estearato de cálcio ou magnésio, e/ou polietileno glicóis; agentes aglutinantes, por exemplo, amidos, goma arábica, gelatina, metilcelulose, carboximetilcelulose ou polivinil pirrolidona; agentes desintegrantes, por exemplo, amido, ácido algínico, alginatos ou glicolato de amido de sódio; misturas efervescentes; corantes; adoçantes; agentes umectantes como lecitina, polissorbatos, laurilsulfatos; e, em geral, substâncias não tóxicas e farmacologicamente inativas usadas em formulações farmacêuticas. Estas preparações farmacêuticas podem ser fabricadas em modo conhecido, por exemplo, por meio de misturação, granulação, formação de comprimidos, revestimento de açúcar, ou processos de revestimento –película.

[000202] As dispersões líquidas para administração oral podem ser, por exemplo, xaropes, emulsões e suspensões.

[000203] Como um exemplo, os xaropes podem conter, como veículo, sacarose ou sacarose com glicerina e/ou manitol e sorbitol.

[000204] As suspensões e as emulsões podem conter, como exemplos de veículos, goma natural, ágar, alginato de sódio, pectina, metilcelulose, carboximetilcelulose, ou álcool polivinílico.

[000205] As suspensões ou soluções para injeções intramusculares podem conter, junto com o composto ativo, um veículo farmacêuticamente aceitável, por exemplo, água estéril, azeite de oliva, oleato de etila, glicóis, por exemplo, propileno glicol e, se desejado, uma quantidade apropriada de cloridrato de lidocaína.

[000206] As soluções para injeções intravenosas ou infusões podem conter, como um veículo, água estéril ou preferivelmente elas podem estar na forma de soluções salinas estéreis, aquosas, isotônicas ou elas

podem conter propileno glicol como um veículo.

[000207] Os supositórios podem conter, junto com o composto ativo, um veículo farmaceuticamente aceitável, por exemplo, manteiga de cacau, polietileno glicol, um tensoativo de éster de ácido graxo polioxietileno sorbitano ou lecitina.

[000208] Com o objetivo de ainda ilustrar a presente invenção, sem colocar qualquer limitação à mesma, os seguintes exemplos são dados agora.

Exemplos

[000209] Os vários compostos de fórmula (I), assim incluindo os de fórmula (Ia) e (Ib) da invenção, foram preparados. Apesar de alguns não terem sido especificamente nomeados e listados na seguinte seção, a maior parte foi convenientemente identificada como pelo sistema de codificação das tabelas relatadas na seção de experiência, junto com seus dados analíticos.

[000210] Cada código, que identifica não ambigualmente um composto específico único de fórmula (I) somente, consiste em cinco unidades B-X-M(C)-D.

[000211] Código B representa qualquer substituinte R, como pela fórmula (I), sendo fixado no resto da molécula através de uma ligação X; cada grupo B é representado pela fórmula química apropriada na seguinte tabela I, também indicando seu ponto de fixação no resto da molécula X-M.

[000212] Código X apenas representa o grupo X na fórmula (I); seus significados são representados na seguinte tabela II, também indicando seu ponto de fixação para o resto da molécula M.

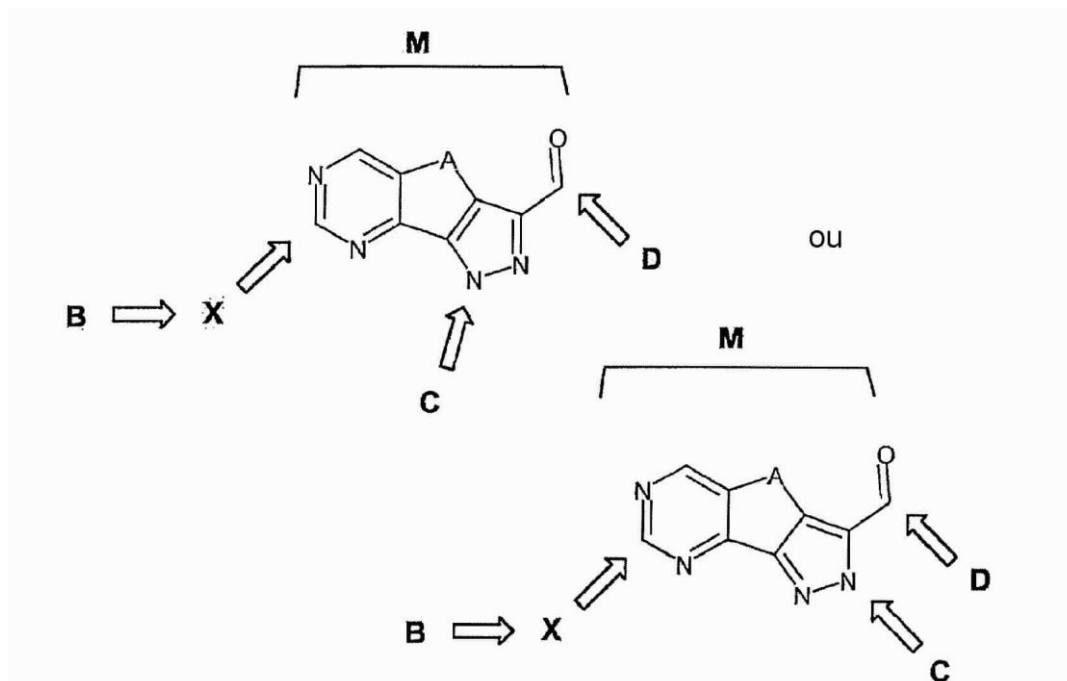
[000213] Código C representa o grupo R₁ sendo fixado no resto da molécula através de qualquer um dos átomos de nitrogênio pirazol, como pela fórmula (I). Cada grupo C é representado através da fórmula química apropriada na seguinte tabela III, também indicando seu ponto

de fixação no resto da molécula M.

[000214] Código D representa o grupo R_2 sendo fixado no resto da molécula através do grupo carbonila, como pela fórmula (I). Cada grupo D é representado através da fórmula química apropriada na seguinte tabela IV, também indicando seu ponto de fixação no resto da molécula M.

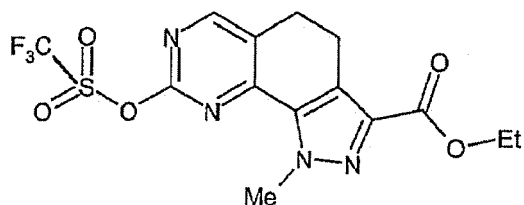
[000215] Finalmente, o código M refere-se ao núcleo central da molécula (I) contendo um grupo carbonila na posição 3. De todo o acima, é evidente para o versado na técnica que M é substituído por grupos -X- (código X), R_1 (código C) e R_2 (código D), como registrado na fórmula (I); cada grupo M é representado através da fórmula química apropriada, na tabela V, também indicando as posições dos outros substituintes.

[000216] Assim, o sistema de codificação atualmente usado para alguns compostos de fórmula (I) pode ser resumido brevemente como:



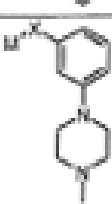
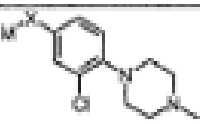
[000217] Apenas como um exemplo, que não se destina a limitar o escopo da presente invenção, o composto B66-X03-M00(C01)-D01 (ver exemplo 36) representa o derivado de pirazol-quinazolina de fórmula (Ia) em que o núcleo central é representado pela porção M00 da tabela

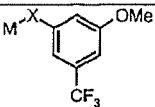
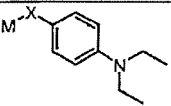
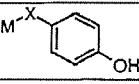
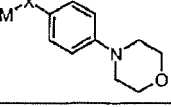
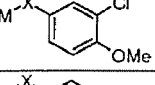
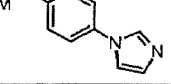
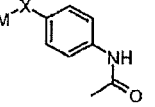
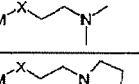
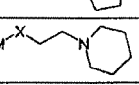
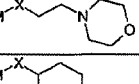
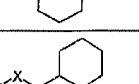
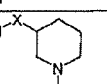
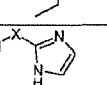
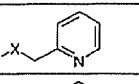
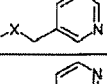
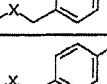
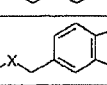
V, R é o grupo de fórmula B66 da tabela I, X é o grupo divalente X03 da tabela II, R₁ é o grupo C01 da tabela III e R₂ é o grupo D01 da tabela IV, tendo a fórmula

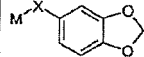
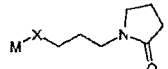
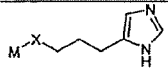
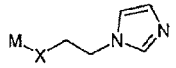
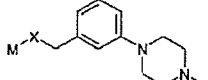
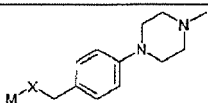
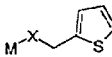
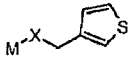
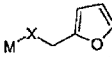
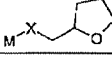
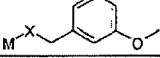
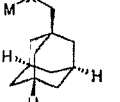
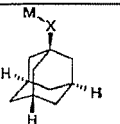
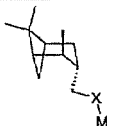
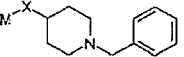
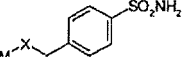
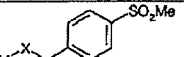
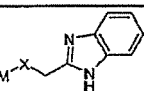
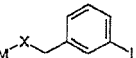


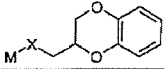
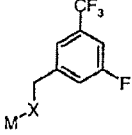
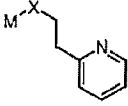
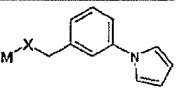
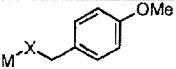
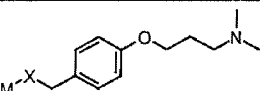
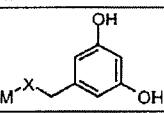
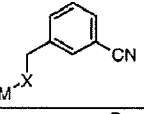
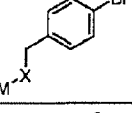
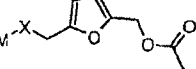
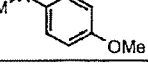
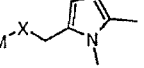
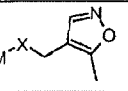
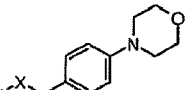
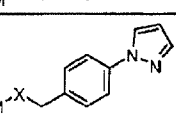
B66-X03-M00(C01)-D01

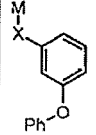
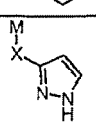
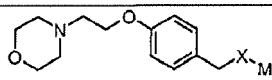
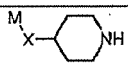
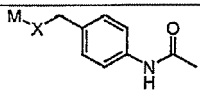
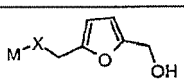
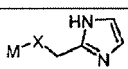
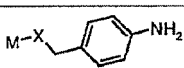
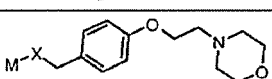
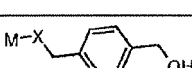
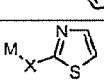
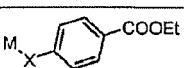
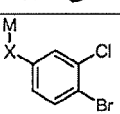
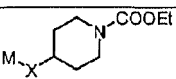
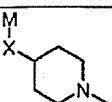
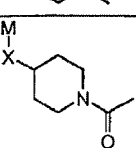
[000218] De todo o acima, é evidente para o versado na técnica que quando R₁ e R₂ são ligados juntos como pela fórmula (Ib), então este ciclo adicional já está incluído na estrutura da porção M e, assim, os códigos C e D estão faltando.

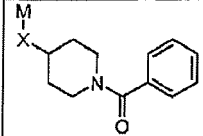
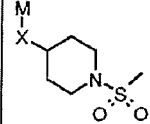
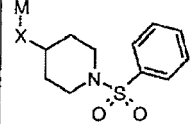
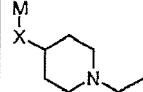
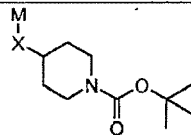
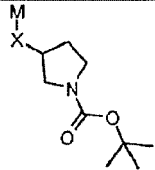
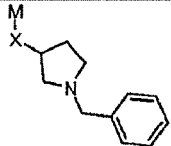
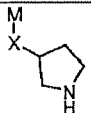
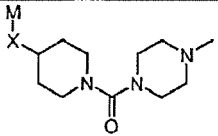
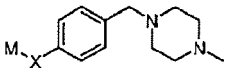
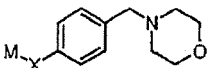
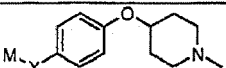
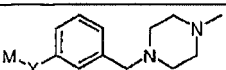
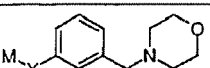
TABELA DOS GRUPOS B	
Fragmento	Código
	B00
	B01
	B02
	B03
	B04
	B05
	B06
	B07
	B08
	B09
	B10
	B11
	B12
	B13
	B14
	B15

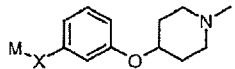
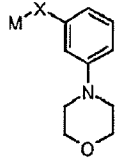
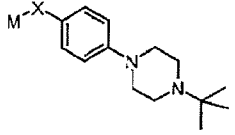
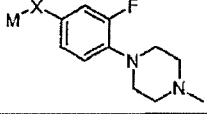
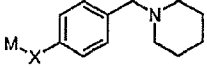
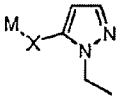
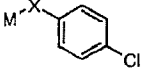
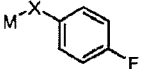
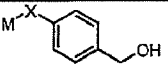
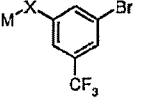
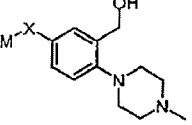
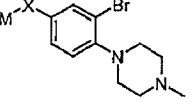
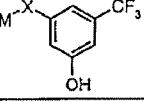
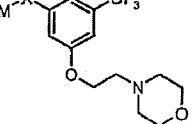
	B16
	B17
	B18
	B19
	B20
	B21
	B22
	B23
	B24
	B25
	B26
	B27
	B28
	B29
	B30
	B31
	B32
	B33
	B34
	B35

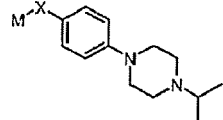
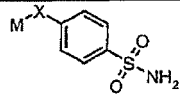
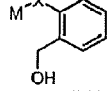
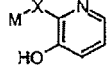
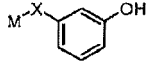
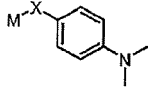
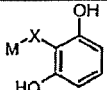
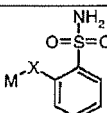
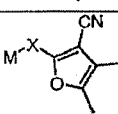
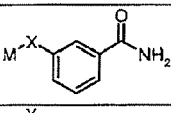
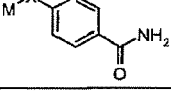
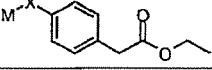
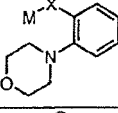
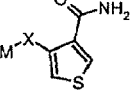
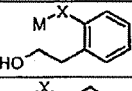
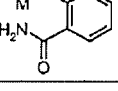
	B36
	B37
	B38
	B39
	B40
	B41
	B42
	B43
	B44
	B45
	B46
	B47
	B48
	B49
	B50
	B51
	B52
	B53
	B54
	B55

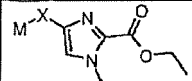
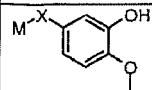
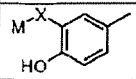
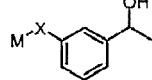
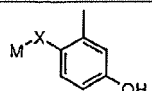
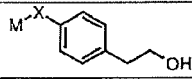
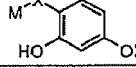
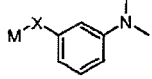
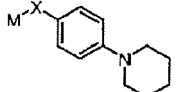
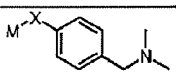
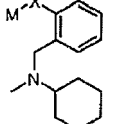
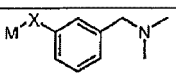
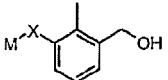
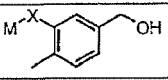
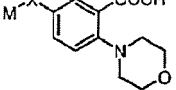
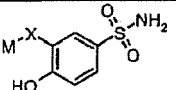
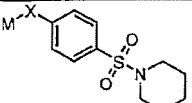
	B56
	B57
	B58
	B59
	B60
	B61
	B62
	B63
	B64
	B65
	B66
	B67
	B68
	B69
	B70
	B71
	B72
	B73

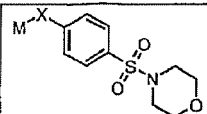
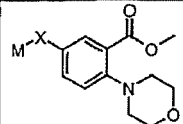
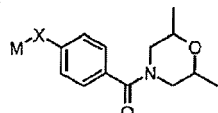
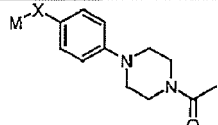
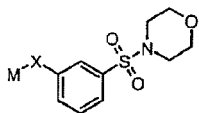
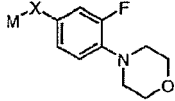
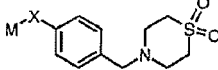
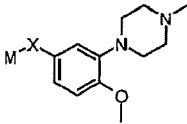
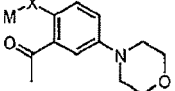
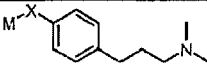
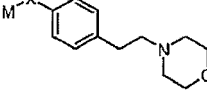
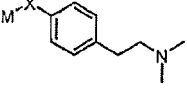
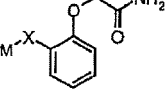
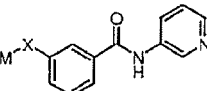
	B74
	B75
	B76
	B77
	B78
	B79
	B80
	B81
	B82
	B83
	B84
	B85
	B86
	B87
	B88
	B89
	B90
	B91

	B92
	B93
	B94
	B95
	B96
	B97
	B98
	B99
	B100
	B101
	B102
	B103
	B104
	B105

	B106
	B107
	B108
	B109
	B110
	B111
	B112
	B113
	B114
	B115
	B116
	B117
	B118
	B119

	B120
	B121
	B122
	B123
	B124
	B125
	B126
	B127
	B128
	B129
	B130
	B131
	B132
	B133
	B134
	B135

	B136
	B137
	B138
	B139
	B140
	B141
	B142
	B143
	B144
	B145
	B146
	B147
	B148
	B149
	B150
	B151
	B152

	B153
	B154
	B155
	B156
	B157
	B158
	B159
	B160
	B161
	B162
	B163
	B164
	B165
	B166

	B167
	B168
	B169
	B170
	B171
	B172
	B173

Tabela II

TABLE OF X LINKERS	
Fragment	Code
-NH-M	X00
-CONH-M	X01
-NHCONH-M	X02
-O-M	X03
-S-M	X04
-SO ₂ -M	X05
-M	X06

Tabela III

TABLE OF C GROUPS	
Fragment	Code
M-H	C00
M-Me	C01
M-tBu	C02
	C03
	C04
	C05
	C06
	C07

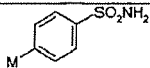
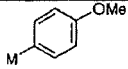
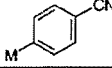
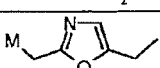
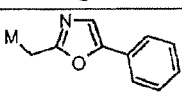
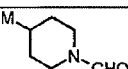
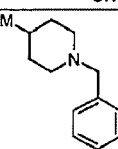
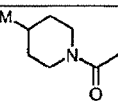
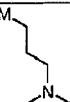
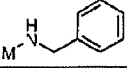
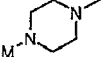
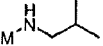
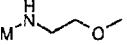
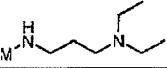
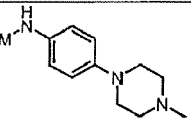
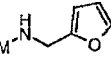
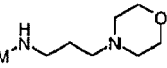
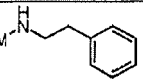
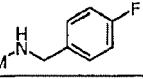
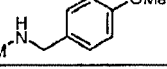
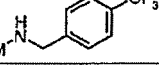
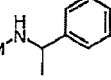
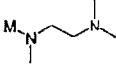
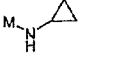
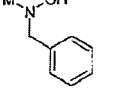
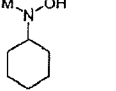
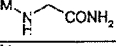
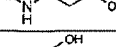
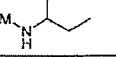
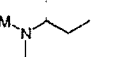
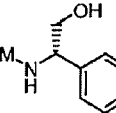
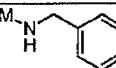
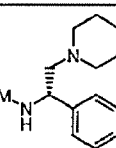
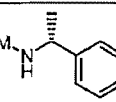
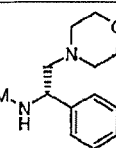
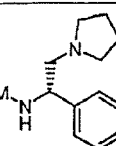
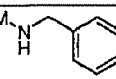
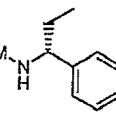
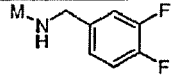
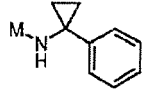
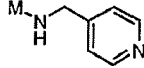
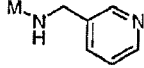
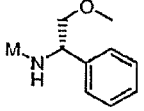
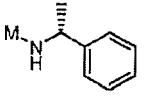
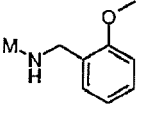
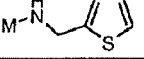
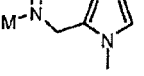
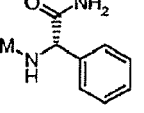
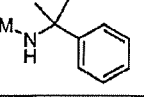
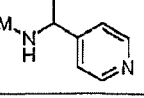
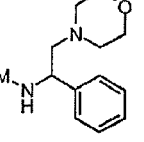
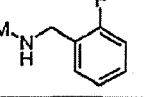
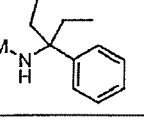
	C08
	C09
	C10
	C11
	C12
	C13
	C14
	C15
	C16
	C17
	C18
	C19
	C20
	C21
	C22
	C23
	C24

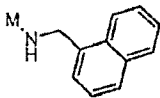
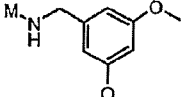
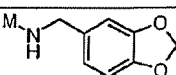
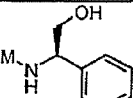
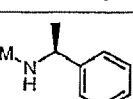
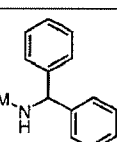
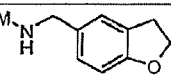
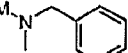
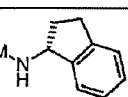
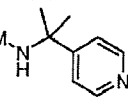
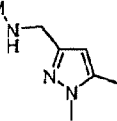
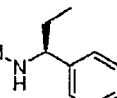
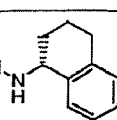
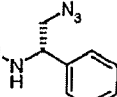
Tabela IV

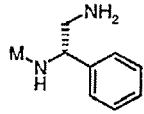
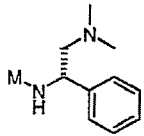
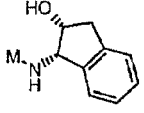
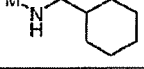
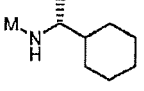
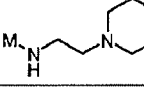
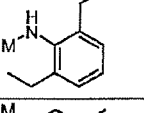
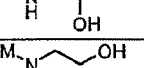
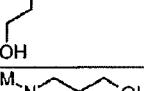
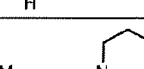
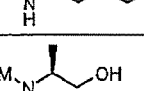
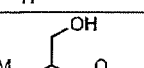
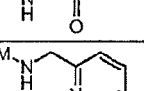
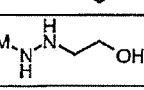
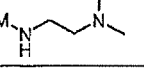
TABLE OF D GROUPS	
Fragment	Code
M-OMe	D00
M-OEt	D01
M-OH	D02

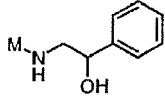
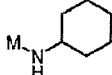
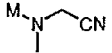
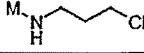
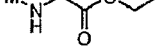
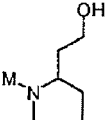
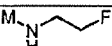
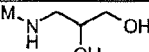
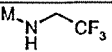
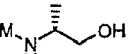
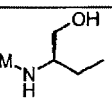
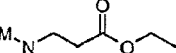
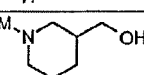
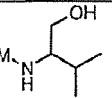
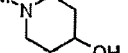
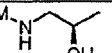
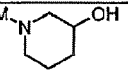
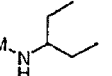
M-NH ₂	D03
	D04
M-NH-OH	D05
	D06
M-Ph	D07
	D08
	D09
	D10
	D11
	D12
	D13
	D14
	D15
	D16
	D17
	D18
	D19
	D20
	D21
	D22
	D23
	D24
	D25

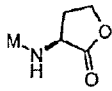
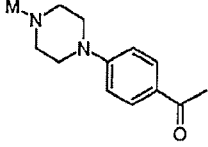
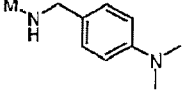
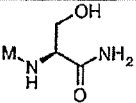
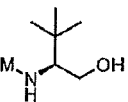
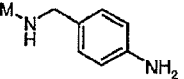
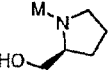
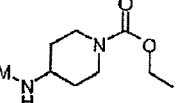
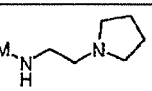
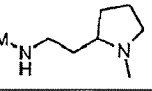
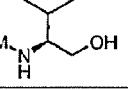
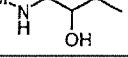
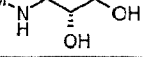
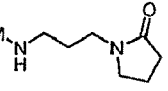
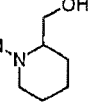
	D26
	D27
	D28
	D29
	D30
	D31
	D32
	D33
	D34
	D35
	D36
	D37
	D38
	D39
	D40
	D41

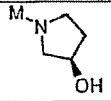
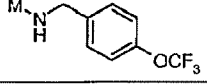
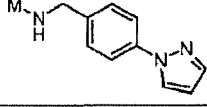
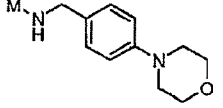
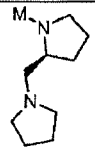
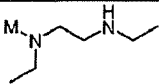
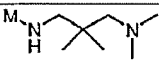
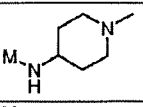
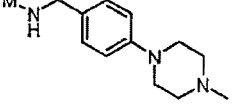
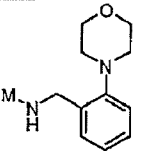
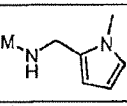
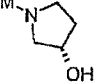
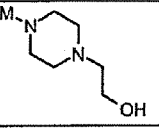
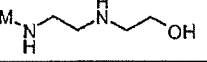
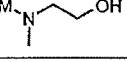
	D42
	D43
	D44
	D45
	D46
	D47
	D48
	D49
	D50
	D51
	D52
	D53
	D54
	D55
	D56

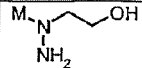
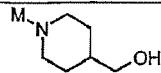
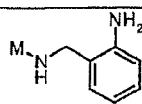
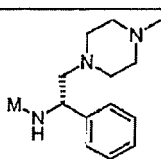
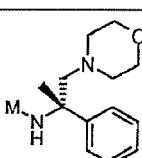
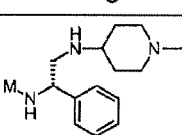
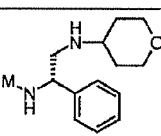
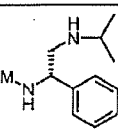
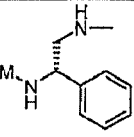
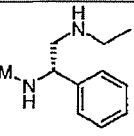
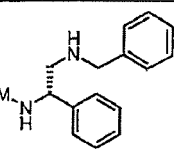
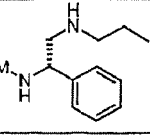
	D57
	D58
	D59
	D60
	D61
	D62
	D63
	D64
	D65
	D66
	D67
	D68
	D69
	D70

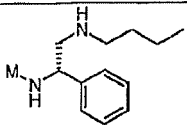
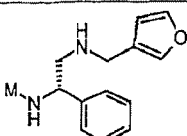
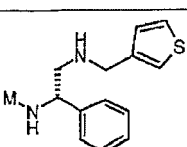
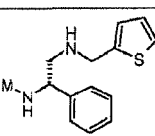
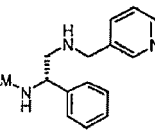
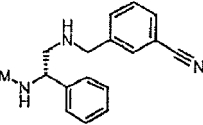
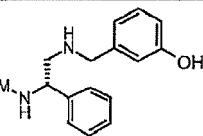
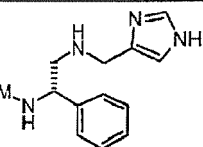
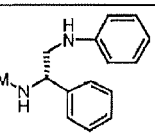
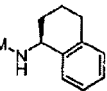
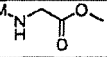
	D71
	D72
	D73
	D74
	D75
	D76
	D77
	D78
	D79
	D80
	D81
	D82
	D83
	D84
	D85
	D86

	D87
	D88
	D89
	D90
	D91
	D92
	D93
	D94
	D95
	D96
	D97
	D98
	D99
	D100
	D101
	D102
	D103
	D104
	D105
	D106

	D107
	D108
	D109
	D110
	D111
	D112
	D113
	D114
	D115
	D116
	D117
	D118
	D119
	D120
	D121
	D122

	D123
	D124
	D125
	D126
	D127
	D128
	D129
	D130
	D131
	D132
	D133
	D134
	D135
	D136
	D137
	D138

	D139
	D140
	D141
	D142
	D143
	D144
	D145
	D146
	D147
	D148
	D149
	D150
	D151

	D152
	D153
	D154
	D155
	D156
	D157
	D158
	D159
	D160
	D161
	D162
	D163

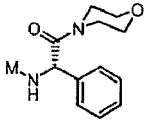
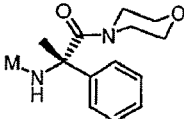
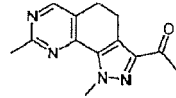
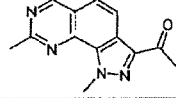
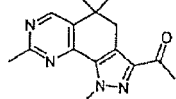
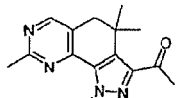
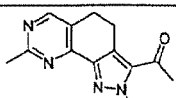
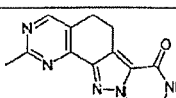
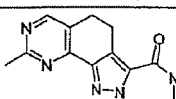
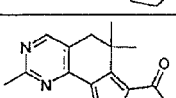
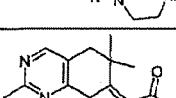
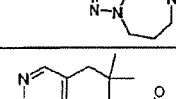
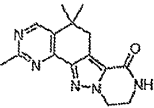
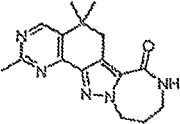
	D164
	D165

Tabela V

TABLE OF M CORE	
Structure	Code
	M00
	M01
	M02
	M03
	M04
	M05
	M06
	M07
	M08
	M09

	M10
	M11

[000219] Os compostos da presente invenção, como preparado de acordo com os seguintes exemplos, também foram caracterizados por dados analíticos ^1H RMN e/ou por HPLC/MS;

[000220] Dados HPLC/MS foram coletados seguindo qualquer um dos métodos 1, 2 ou 3.

Método HPLC/MS 1

[000221] O equipamento HPLC consistiu em um sistema HPLC Waters 2790 equipado com um detector PDA 996 Waters e espectrômetro de massa quádruplo único ZQ modelo Micromass, equipado com fonte de íons *eletrospray* (ESI). Controle de instrumentos, aquisição de dados e processamento de dados foram providos pelo software Empower e MassLynx 4.0.

[000222] HPLC foi realizado a 25°C a uma taxa de fluxo de 1 mL/min usando um Terra X Waters RP18 (4,6 x 50 mm, 3,5 μm). A fase móvel A foi tampão de acetato de amônio 5 mM (pH 5,5 com ácido acético/acetonitrila 95:5), e fase móvel B foi H_2O /acetonitrila (5:95); o gradiente foi de 10 a 90% B em 8 minutos então mantido 90% B durante 2 minutos. O volume de injeção foi 10 μl .

[000223] O espectrômetro de massa foi operado em modo íon positivo e em negativo, a voltagem capilar foi fixada a 2,5 KV; a fonte de temperatura foi 120°C; cone foi 10 V; escaner total; na faixa de massa de 100 a 800 amu foi configurado.

Método HPLC/MS 2

[000224] O equipamento HPLC consistiu em um sistema HPLC Waters 2790 equipado com um detector PDA 996 Waters e

espectrômetro de massa quádruplo único ZQ modelo Micromass, equipado com fonte de íons *eletrospray* (ESI). Controle de instrumentos, aquisição de dados e processamento de dados foram providos pelo software Empower e MassLynx 4.0.

[000225] HPLC foi realizado a 25°C a uma taxa de fluxo de 1 mL/min usando uma coluna RP18 Waters X Terra (3,0 x 30 mm, 3,5 µm). Fase móvel A foi tampão de acetato acetato de amônio 5 mM (pH 5,5 com ácido acético/acetonitrila 95:5), e fase móvel B foi H₂O/acetonitrila (5:95); o gradiente foi de 10 a 90% B em 4 minutos então mantido a 90% B durante 1 minuto. O volume de injeção foi 10 µl.

[000226] O espectrômetro de massa foi operado em modo íon positivo e em negativo, a voltagem capilar foi fixada a 2,5 KV; a fonte de temperatura foi 120°C; cone foi 10 V; escaner total; na faixa de massa de 100 a 800 amu foi configurado.

Método HPLC/MS 3

[000227] Os espectros de massa foram registrados em um espectrômetro de massa de coletor de íons LCQ Finnigan usando a técnica de ionização *electrospray* (ESI) com detecção de íons positivo e negativo. O espectrômetro de massa está diretamente conectado a um sistema HPLC SSP4000 (Thermo Separation), equipado com um amostrador LcPal (CTC Analytics) e um detector de PDA 6000LP UV (Thermo Separation). O controle dos instrumentos, aquisição de dados, e processamento foram realizados por uso de software Xcalibur 1.2. As análises de HPLC foram realizadas em temperatura ambiente a uma taxa de fluxo de 1 mL/min usando uma coluna C18 Zorbax SB Water RP C18 (4,6 x 50 mm; 1,8 µm).

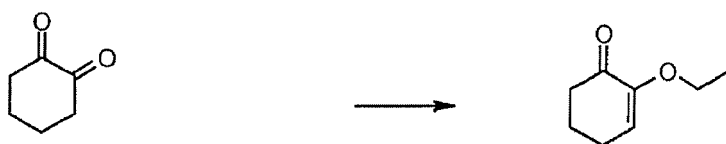
[000228] Fase móvel A foi tampão de acetato acetato de amônio 5 mM (pH 5,5 com ácido acético):acetonitrila 90:10, e fase móvel B foi tampão de acetato acetato de amônio 5 mM (pH 5,5 com ácido acético):acetonitrila 10:90; o gradiente foi de 0 a 100% B em 7 minutos então

mantido a 100% B durante 2 minutos antes de reequilíbrio. Tempo LC total é de 12 minutos. O volume de injeção foi 10 µl. Detecção UV foi realizada entre 215 e 400 nm. Íons foram gerados sob as seguintes condições: voltagem do pulverizador ESI 4,0 kV, temperatura capilar aquecida 255°C, gás nitrogênio de proteção com pressão de 5,0 Bar. Um modo de detecção de escaner total (de 50 a 100 amu) foi usado com uma análise MS/MS do íon mais intenso (energia de colisão normalizada: 35%).

[000229] Detecção UV: 215 - 400 nm.

Exemplo 1

2-etoxiciclohex-2-en-1-ona

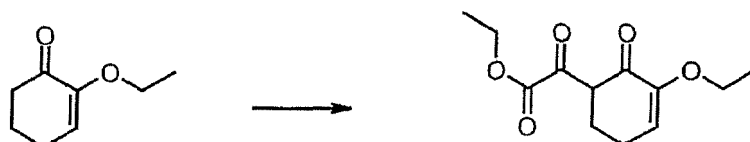


[000230] 50 g (0,45 mol) de 1,2-diciclohexandiona foram dissolvidos em uma mistura de 1 L de tolueno e 0,5 L de etanol. 10 g de ácido p-toluenos-sulfônico foram adicionados e a solução aquecida a refluxo durante 2 dias. (clorofórmio TLC/metanol 6/1). O solvente foi então evaporado, o resíduo redissolvido com diclorometano e lavado com uma solução saturada de NaHCO₃. A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada. O bruto foi purificado por cromatografia em uma coluna de sílica-gel por eluição com uma mistura de ciclohexano/acetato de etila 98/2 (66% de rendimento como um óleo).

[000231] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,20 (t, 3 H) 2,33 - 2,39 (m, 6 H), 3,67 (q, 2 H) 5,97 (t, 1 H).

Exemplo 2

(3-etóxi-2-oxociclohex-3-en-1-il) (oxo) acetato de etila



[000232] 41,40 g (0,29 mol) de 2-etoxiciclohex-2-en-1-ona foram dissolvidos em 310 mL de éter dietílico e 325 mL de 1M de $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ em tetrahidrofurano foram adicionados em gotas a -50°C . Após 30 minutos na mesma temperatura, 44,2 mL de dietiloxalato também foram adicionados sob agitação. A solução foi mantida em temperatura ambiente durante a noite (clorofórmio TLC). 300 mL de água foram então adicionados, o pH ajustado a 4 - 5 por adição de 1 N de HCl e a solução resultante extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e evaporada até secura. O bruto foi purificado por cromatografia em uma coluna de sílica-gel eluída por clorofórmio (76% de rendimento como um óleo).

[000233] ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,12 (t, 3 H) 1,51 (t, 3 H) 2,06 - 2,58 (m, 4 H) 3,57 (m, 1 H) 3,86 (q, 2 H) 4,38 (q, 2 H) 6,09 (m, 1 H).

Exemplo 3

1-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila



[000234] 30 g (0,125 mol) de (3-etóxi-2-oxociclohex-3-en-1-il) (oxo) acetato de etila foram dissolvidos em 150 mL de ácido acético glacial e 6,5 mL de metilhidrazina foram adicionados. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 6 horas. O solvente foi então evaporado e o bruto redissolvido com água, a solução tornada básica com 30% de NH_4OH e extraída com clorofórmio. A camada orgânica foi então seca sobre Na_2SO_4 e concentrada. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de sílica-gel (eluente:clorofórmio) e cristalizado de uma mistura de n-hexano/éter dietílico (clorofórmio TLC; 63% de rendimento como um sólido branco).

[000235] ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,12 (t, J 6,89 Hz, 3 H)

1,51 (t, *J* 6,94 Hz, 3 H) 2,06 - 2,58 (m, 4 H) 3,57 (m, 1 H) 3,86 (q, *J* 6,83 Hz, 2 H) 4,38 (q, *J* 6,94 Hz, 2 H); 6,09 (m, 1 H).

[000236] De acordo com o mesmo método, mas empregando o derivado de hidrazina substituído apropriado, os seguintes compostos foram preparados:

[000237] 1-terc-butil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-carboxilato de etila

[000238] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,16 (t, *J* 6,83 Hz, 3 H) 1,58 (s, 9 H) 2,30 - 2,93 (3 m, 6 H) 4,18 (q, *J* 6,83 Hz, 2 H);

[000239] 1-(2-hidroxietil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-carboxilato de etila

[000240] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,3 (t, *J* 7,20 Hz, 3 H) 1,9 - 2,9 (3 m, 6 H) 3,7 (m, 2 H) 4,3 (q, *J* 7,20 Hz, 2 H) 4,53 (t, *J* 5,85, 2 H) 4,77 (t, *J* 5,73, OH);

[000241] 1-(2-etóxi-2-oxoetil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-carboxilato de etila

[000242] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,18 (t, *J* 7,20 Hz, 3 H) 1,29 (t, *J* 7,20 Hz, 3 H) 2,04 (m, 2 H); 2,52 (m, 2 H) 2,93 (t, *J* 6,10 Hz, 2 H) 4,04 (q, *J* 7,07 Hz, 2 H) 4,37 (q, *J* 7,20 Hz, 2 H) 5,26 (s, 1 H);

[000243] 7-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-carboxilato de etila

[000244] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,20 (t, *J* 7,07 Hz, 3 H) 2,05 (m, 2 H) 2,57 (m, 2 H) 2,95 (m, 2 H) 4,2 (q, *J* 7,07 Hz, 2 H) 5,3 (2 d, 2 H);

[000245] 7-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-carboxilato de etila

[000246] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,29 (t, *J* 7,08 Hz, 3 H) 2,05 (m, 2 H) 2,57 (t, *J* 7,44 Hz, 2 H) 2,94 (m, 2 H) 4,30 (q, *J* 7,19 Hz, 2 H) 5,46 (2 d, 2 H);

[000247] 7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-carboxilato de etila

[000248] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,28 (t, $J = 7,07$ Hz, 3 H) 2,04 (m, 2 H) 2,51 (m, 2 H) 2,87 (t, $J = 6,10$ Hz, 2 H) 4,27 (q, $J = 7,11$ Hz, 2 H) 14,39 (s, 1 H);

[000249] 1-[4-(aminossulfonil) fenil]-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila

[000250] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,34 (t, $J = 7,13$ Hz, 3 H) 2,10 - 2,19 (m, 2 H) 2,57 - 2,63 (m, 2 H) 3,05 (t, $J = 6,10$ Hz, 2 H) 4,37 (q, $J = 7,07$ Hz, 2 H) 7,54 (s, 2 H) 7,77 (d, $J = 8,78$ Hz, 2 H) 7,96 (d, $J = 8,90$ Hz, 2 H);

[000251] 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila

[000252] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,33 (t, $J = 7,07$ Hz, 3 H) 2,05 - 2,17 (m, 2 H) 2,56 (dd, $J = 7,26, 5,55$ Hz, 2 H) 3,03 (t, $J = 6,10$ Hz, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,34 (q, $J = 7,07$ Hz, 2 H) 7,05 (d, $J = 9,02$ Hz, 2 H) 7,44 (d, $J = 9,02$ Hz, 2 H);

[000253] 1-(4-cianofenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila

[000254] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,34 (t, $J = 7,07$ Hz, 3 H) 2,09 - 2,19 (m, 2 H) 2,60 (dd, $J = 7,32, 5,49$ Hz, 2 H) 3,04 (t, $J = 6,16$ Hz, 2 H) 4,36 (q, $J = 7,11$ Hz, 2 H) 7,80 (d, $J = 8,90$ Hz, 2 H) 8,03 (d, $J = 8,78$ Hz, 2 H);

[000255] 7-oxo-1-piridin-2-il-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila

[000256] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,34 (t, $J = 7,13$ Hz, 3 H) 2,10 - 2,21 (m, 2 H) 2,58 (dd, $J = 7,32, 5,61$ Hz, 2 H) 3,05 (t, $J = 6,16$ Hz, 2 H) 4,36 (q, $J = 7,07$ Hz, 2 H) 7,61 (ddd, $J = 7,41, 4,73, 1,04$ Hz, 1 H) 7,64 (dt, $J = 7,93, 0,98$ Hz, 1 H) 8,07 (td, $J = 7,74, 1,83$ Hz, 1 H) 8,57 (ddd, $J = 4,79, 1,86, 0,79$ Hz, 1 H);

[000257] 7-oxo-1-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila

[000258] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,30 (t, 3 H, J 7,08) 2,08 (m, 2 H) 2,54 (m, 2 H) 4,30 (q, 2 H, J 7,08) 7,49 (m, 5 H);

[000259] 1-benzil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila

[000260] 1-(1-metilpiperidin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila

[000261] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,32 (t, J = 7,07 Hz, 3 H) 1,84 - 2,11 (m, 6 H) 2,28 (s, 3 H) 2,48 - 2,53 (m, 2 H) 2,52 - 2,60 (m, 2 H) 2,91 - 3,00 (m, 2 H) 2,94 (t, J = 6,16 Hz, 2 H) 4,32 (q, J = 7,15 Hz, 2 H) 4,93 - 5,11 (m, 1 H)

[000262] (O derivado hidrazino sendo empregado não foi comercialmente disponível (CAS número 53242-78-7) e foi assim sintetizado como descrito na literatura: WO 02/085906).

[000263] 7-oxo-1-piperidin-4-il-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila

[000264] (O derivado hidrazino sendo empregado não foi comercialmente disponível e foi assim sintetizado como descrito na literatura: DE 3634942 A1).

[000265] 1-(1-benzilpiperidin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila

[000266] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,32 (t, 3 H, J 7,07 Hz) 3,34 (s, 2 H) 4,31 (q, 2 H, J 7,07 Hz) 5,06 (m, 1 H) 7,35 (m, 5 H);

[000267] 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila

[000268] (O derivado hidrazino sendo empregado não foi comercialmente disponível e foi assim sintetizado como registrado no exemplo 69).

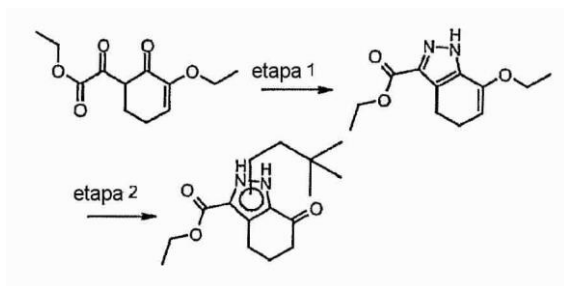
[000269] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,32 (bs, 3 H) 2,59 (m, 1 H) 2,71 (m, 1 H) 2,95 (m, 1 H) 3,29 (m, 1 H) 3,94 (m, 1 H) 4,30 (m, 2 H) 4,48 (m, 1 H) 5,29 (m, 1 H)

[000270] 1-(2-dimetilaminoetil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila

[000271] 1-(2-dimetilaminopropil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila

Exemplo 4

1(2)-(3,3-dimetilbutil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila



Etapa 1. 7-etóxi-4,5-dihidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila

[000272] 1,2 g (5 mmoles) de (3-etóxi-2-oxociclohex-3-en-1-il) (oxo) acetato de etila foram dissolvidos em 20 mL de etanol e 25 mL (5,2 mmoles) de hidrato de hidrazina 98% foram adicionados em gotas. A solução foi agitada em temperatura ambiente durante 5 horas, então aquecida a 60°C durante mais 5 horas. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo tomado com éter dietílico e o precipitado resultante coletado por filtração dando 0,8 g do composto de título, que foi empregado na próxima etapa sem qualquer outra purificação.

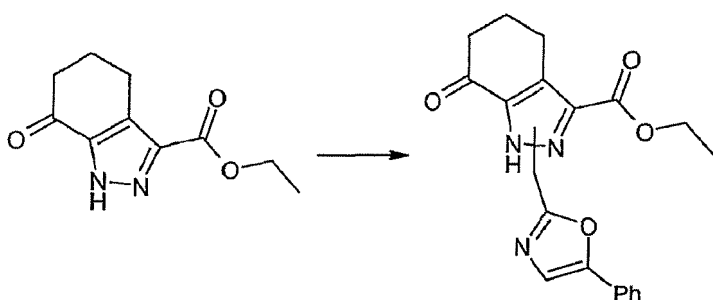
Etapa 2. 1(2)-(3,3-dimetilbutil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila

[000273] 0,28 g (1,17 mmol) de 7-etóxi-4,5-dihidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila foram dissolvidos em 12 mL de dimetilformamida seco e 0,25 g (1,40 mmol) de metanossulfonato de 3,3-dimetilbutila foram adicionados. A solução resultante foi tratada com 0,06 g (1,40 mmol) de hidreto de sódio 60% em óleo mineral e a mistura de reação agitada a 65°C durante 4 horas. Foi adicionado água na reação e a solução extraída com acetato de etila. O solvente foi evaporado a vácuo

e o resíduo redissolvido com 10 mL de metanol. Algumas gotas e 1 N de HCl foram então adicionadas e após 3 horas a reação foi dividida entre água e acetato de etila, dando um bruto que, após secagem sobre Na_2SO_4 , foi purificado por cromatografia em uma coluna de sílica-gel (eluente hexano/acetato de etila 95/5) (75% de rendimento).

Exemplo 5

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



[000274] 900 mg (4,3 mmoles) de 7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila foram dissolvidos em 26 mL de DMF e 712 mg (5,16 mmoles) de K_2CO_3 e 995 mg (5,16 mmoles) de 2-(clorometil)-5-fenil-1,3-oxazol foram adicionados. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 5 horas então o solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi dissolvido em diclorometano e lavado com água. A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e evaporada até secar. Por cromatografia, 405 mg (30% de rendimento) dos dois regioisômeros foram recuperados.

[000275] 7-oxo-1-[(5-fenil-1,3-oxazol-2-il) metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila

[000276] ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,29 (t, 3 H) 2,09 (m, 2 H) 2,59 (m, 2 H) 2,97 (m, 2 H) 4,31 (q, 2 H) 6,04 (s, 2 H) 7,39 (m, 1 H) 7,49 (m, 2 H) 7,63 (s, 1 H) 7,66 (m, 2 H)

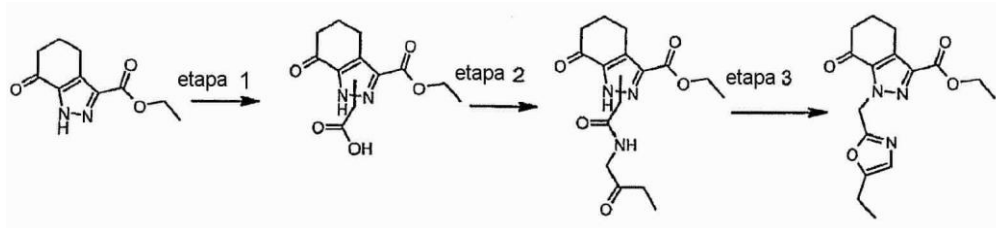
[000277] 7-oxo-2-[(5-fenil-1,3-oxazol-2-il) metil]-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-carboxilato de etila

[000278] ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,32 (t, 3 H) 2,09 (m, 2

H) 2,60 (m, 2 H) 2,99 (m, 2 H) 4,31 (q, 2 H) 5,98 (s, 2 H) 7,39 (m, 1 H) 7,49 (m, 2 H) 7,62 (s, 1 H) 7,66 (m, 2 H).

Exemplo 6

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



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

[000279] 1 g (4,8 mmoles) de 7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila foi dissolvido em 30 mL de DMF seco e tratado com 1,59 g (11,52 mmoles) de K_2CO_3 e 800 mg (5,76 mmoles) de ácido bromoacético em temperatura ambiente. Após aquecimento a 80°C durante a noite a mistura foi resfriada e o solvente foi removido sob vácuo. O bruto foi dissolvido em água e neutralizado com 37% de HCl. Três extrações com diclorometano deram 1,7 g de bruto que foi purificado por cromatografia instantânea (eluente diclorometano) dando 783 mg (61%) do produto como mistura de regioisômeros.

Etapa 2. 7-oxo-1(2)-{2-oxo-2-[(2-oxobutil) amino] etil}-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila

[000280] 743 mg (2,79 mmoles) de ácido [3-(etoxicarbonil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1(2)-il] acético como mistura de isômeros foram dissolvidos em 28 mL de DMF e 2,18 g (4,18 mmoles) de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris (pirrolidino) fosfônio (PyBOP), 690 mg (5,58 mmoles) de cloridrato de 1-aminobutan-2-ona e 2,4 mL (13,95 mmoles) de N-etil-N,N-diisopropilamina foram adicionados. Após duas horas o solvente foi evaporado sob vácuo, o bruto foi dissolvido em diclorometano e lavado com $NaHCO_3$ saturado,

salmoura e água. A purificação por cromatografia instantânea (eluente hexano/acetato de etila 8/2) deu 511 mg de 7-oxo-1-{2-oxo-2-[(2-oxobutil) amino] etil}-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila e 20 mg de 7-oxo-2-{2-oxo-2-[(2-oxobutil) amino] etil}-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila (57% de rendimento global).

[000281] 7-oxo-1-{2-oxo-2-[(2-oxobutil) amino] etil}-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila

[000282] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,94 (t, 3 H) 1,32 (t, 3 H) 2,09 (m, 2 H) 2,44 (q, 2 H) 2,52 (t, 2 H) 2,96 (t, 2 H) 3,98 (d, 2 H) 4,31 (q, 2 H) 5,26 (s, 2 H) 8,44 (t, 1 H);

[000283] 7-oxo-2-{2-oxo-2-[(2-oxobutil) amino] etil}-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila

[000284] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,94 (t, 3 H) 1,31 (t, 3 H) 2,08 (m, 2 H) 2,44 (q, 2 H) 2,53 (t, 2 H) 2,94 (t, 2 H) 3,99 (d, 2 H) 4,29 (q, 2 H) 5,32 (s, 2 H) 8,48 (t, 1 H).

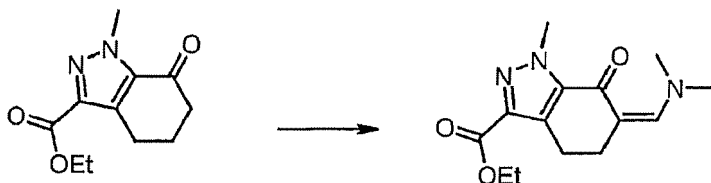
Etapas 3. 1-[(5-etil-1,3-oxazol-2-il) metil]-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila

[000285] Uma solução de 506 mg (1,51 mmol) de 7-oxo-1-{2-oxo-2-[(2-oxobutil) amino] etil}-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila em tolueno (45 mL) foi tratada com 0,422 mL (4,53 mmoles) de tricloreto fosfórico e aquecida a 90°C durante 15 horas. A mistura foi resfriada em temperatura ambiente, despejada em gelo e neutralizada com NaOH 5N. A fase aquosa foi extraída com diclorometano e a camada orgânica deu 425 mg de bruto que foi purificado em sílica-gel (eluente hexano/acetato de etila 7/3). 285 mg do composto de título foram assim isolados (60% de rendimento).

[000286] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,16 (t, 3 H) 1,32 (t, 3 H) 2,08 (m, 2 H) 2,63 (m, 4 H) 2,97 (t, 2 H) 4,31 (q, 2 H) 5,84 (s, 2 H) 6,79 (s, 1 H).

Exemplo 7

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



[000287] 16 g (0,07 mol) de 1-metil- 7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila foram dissolvidos em 100 mL de dimetilformamida e 32 mL de dimetilformamida de ditercbutil acetal foram adicionados. A mistura foi agitada a 60°C durante 8 horas. O solvente foi então evaporado a vácuo e o produto cristalizado de etanol (90% de rendimento).

[000288] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,72 - 2,95 (m, 4 H) 3,04 - 3,14 (m, 6 H) 4,10 (s, 3 H) 4,24 (q, J 7,20 Hz, 2 H) 7,46 (m, 1 H).

[000289] Trabalhando de acordo com o mesmo método os seguintes compostos foram preparados:

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

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

[000290] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,80 (t, J 6,34 Hz, 2 H) 2,88 (t, J 6,21, 2 H) 3,70 (m, 2 H) 4,24 (q, J 7,07 Hz, 3 H) 4,58 (t, J 5,97 Hz, 2 H) 4,79 (bs, OH) 7,47 (bs, 1 H);

6-[(dimetilamino) metileno]-1-(2-etóxi-2-oxoetil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila

[000291] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,17 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 1,28 (t, J 7,13 Hz, 3 H) 2,86 (m, 4 H) 3,10 (s, 6 H) 4,10 (q, J 7,11 Hz, 2 H) 4,26 (q, J 7,11 Hz, 2 H) 5,33 (s, 2 H) 7,43 (s, 1 H);

1-[4-(aminossulfonil) fenil]-6-[(dimetilamino) metileno]-7-oxo-

4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila;

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

[000292] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,32 (t, $J = 7,07$ Hz, 3 H) 2,87 - 2,93 (m, 2 H) 2,95 - 3,00 (m, 2 H) 3,12 (s, 6 H) 3,83 (s, 3 H) 4,32 (q, $J = 7,07$ Hz, 2 H) 7,00 (d, $J = 9,02$ Hz, 2 H) 7,39 (d, $J = 9,02$ Hz, 2 H) 7,42 (s, 1 H);

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

[000293] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,33 (t, $J = 7,13$ Hz, 3 H) 2,88 - 2,94 (m, 2 H) 2,97 - 3,03 (m, 2 H) 3,14 (s, 6 H) 4,34 (q, $J = 7,15$ Hz, 2 H) 7,48 (s, 1 H) 7,73 (d, $J = 8,90$ Hz, 2 H) 7,96 (d, $J = 8,78$ Hz, 2 H);

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

[000294] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,33 (t, $J = 7,07$ Hz, 3 H) 2,87 - 2,93 (m, 2 H) 3,00 (t, $J = 6,71$ Hz, 2 H) 3,13 (s, 6 H) 4,33 (q, $J = 7,07$ Hz, 2 H) 7,40 (s, 1 H) 7,54 (ddd, $J = 7,47, 4,79, 1,04$ Hz, 1 H) 7,56 (dt, $J = 8,02, 0,93$ Hz, 1 H) 7,99 - 8,04 (m, 1 H) 8,52 (ddd, $J = 4,82, 1,89, 0,85$ Hz, 1 H);

6-(dimetilamino) metileno-1-(3,3-dimetilaminobutil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila;

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

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

[000295] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,30 (t, $J 7,07$ Hz, 3 H) 2,88 (2 m, 4 H) 3,10 (s, 6 H) 4,33 (q, $J 7,07$ Hz, 2 H) 5,45 (q, $J 8,90$ Hz, 2 H) 7,50 (bs, 1 H);

6-[(dimetilamino) metileno]-7-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-

4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-carboxilato de etila

[000296] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,28 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 2,82 (2 m, 4 H) 3,12 (s, 3 H) 4,29 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 5,57 (q, J 9,02 Hz, 2 H) 7,53 (bs, 1 H);

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

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

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

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

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

[000297] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,31 (t, J = 7,07 Hz, 3 H) 1,76 - 2,15 (m, 4 H) 2,79 - 3,01 (m, 4 H) 3,13 (s, 6 H) 3,24 - 3,64 (m, 6 H) 4,29 (q, J = 7,07 Hz, 2 H) 5,30 (dd, J = 17,01, 7,26 Hz, 1 H) 7,14 - 7,40 (m, 6 H);

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

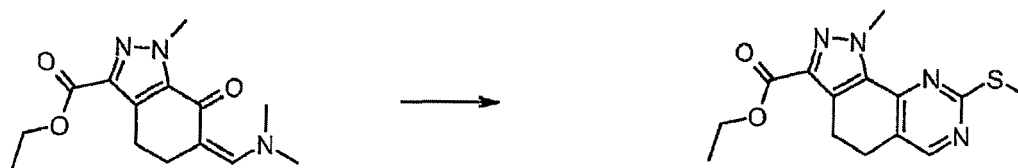
6-[(dimetilamino) metileno]-1-(1-formilpiperidin-4-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila

1-(2-dimetilaminoetil)-6-dimetilaminometileno-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila

1-(2-dimetilaminopropil)-6-dimetilaminometileno-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila

Exemplo 8

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



[000298] 9 g (69 mmoles) de 6-[(dimetilamino) metileno]-1-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila foram dissolvidos em 350 mL de dimetilformamida anidro e 13,4 g de acetato de potássio anidro (138 mmoles) e 19,18 g (69 mmoles) de sulfato de metilisotioréia foram adicionados. A mistura foi mantida a 90°C sob agitação durante 8 horas. O solvente foi então evaporado, o resíduo redissolvido com diclorometano e lavado com água. A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e evaporada. O bruto foi finalmente triturado com éter dietílico e coletado por filtração para dar 15,5 g (74% de rendimento) do composto de título.

[000299] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,29 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 2,54 (s, 3 H) 2,84 - 3,00 (m, 4 H) 4,26 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 4,31 (s, 3 H) 8,53 (m, 1 H).

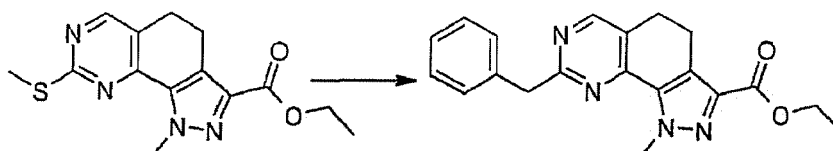
[000300] Seguindo o mesmo método, mas empregando o derivado de isotioréia substituído apropriado, os seguintes compostos podem ser preparados:

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

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

Exemplo 9

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

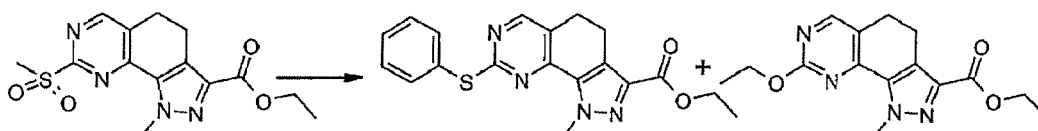


[000301] Sob uma atmosfera de nitrogênio, uma solução de 0,5 M de brometo de benzilzinco em THF (3,11 mL, 1,556 mmol) foi adicionada a uma mistura de 1-metil-8-(metiltio)-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila (237 mg, 0,778 mmol) e Pd(PPh₃)₄ (9 mg, 0,0078 mmol, 1%). Após 20 horas de aquecimento a 60°C sob nitrogênio, a mistura foi resfriada em temperatura ambiente, agitada com bicarbonato de sódio aquoso e acetato de etila e então filtrada. A fase orgânica foi então separada e a fase aquosa foi extraída duas vezes com acetato de etila. A fase orgânica combinada foi seca sobre Na₂SO₄, evaporada e o bruto foi purificado em sílica-gel (eluente diclorometano/metanol 97/3). 20 mg do composto de título foram isolados.

[000302] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,32 (t, 3 H) 2,99 (m, 4 H) 4,23 (s, 2 H) 4,27 (m, 5 H) 7,23 (m, 1 H) 7,32 (m, 2 H) 7,36 (m, 2 H) 8,66 (s, 1 H)

Exemplo 10

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



[000303] A uma suspensão agitada de 1-metil-8-(metilsulfonil)-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila (46 mg, 0,137 mmol) e feniltiol (16 µl, 17 mg, 0,15 mmol) em etanol (1 mL), 1N de hidróxido de sódio (150 µl, 0,15 mmol) foi adicionado em temperatura ambiente sob uma atmosfera de argônio. Depois a mistura foi agitada durante 3 dias, 1N de ácido clorídrico (150 µl, 0,15 mmol) foi adicionado e o solvente removido sob vácuo. Por cromatografia em sílica-gel (eluente: diclorometano/metanol 97/3), 13 mg de 1-metil-8-(feniltio)-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila e 10 mg de

8-etóxi-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila foram isolados.

B04-X04-M00(C01)-D01

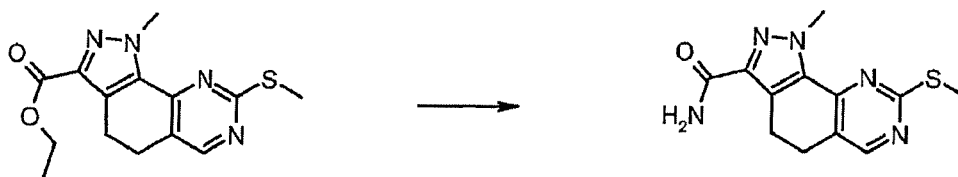
[000304] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,26 (t, 3 H) 2,86 (t, 2 H) 2,93 (t, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 4,25 (q, 2 H) 7,48 (m, 3 H) 7,64 (m, 2 H) 8,53 (s, 1 H);

B03-X03-M00(C01)-D01

[000305] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,33 (t, 3 H) 1,38 (t, 3 H) 2,91 (t, 2 H) 3,01 (t, 2 H) 4,33 (m, 5 H) 4,41 (q, 2 H).

Exemplo 11

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



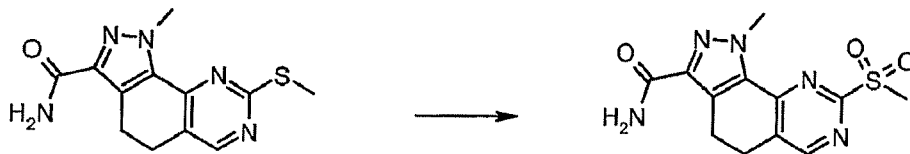
[000306] 13,00 g (0,043 mol) de 1-metil-8-(metiltio)-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila foram colocados em suspensão em uma mistura de 200 mL de metanol, 200 mL de dimetilformamida e 200 mL de hidrato de amônio 30%. A mistura foi agitada a 65°C em um frasco fechado durante cerca de 8 horas. O solvente foi então evaporado até securo, o resíduo redissolvido com diclorometano e lavado com água. A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e evaporada. O bruto foi purificado por cromatografia em uma coluna de sílica-gel eluída por uma mistura de ciclohexano/acetato de etila, dando 6,16 g (52% de rendimento) do composto de título.

[000307] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,54 (s, 3 H) 2,75 - 3,05 (m, 4 H) 4,28 (s, 3 H) 7,47 (bs, 2 H) 8,51 (m, 1 H).

Exemplo 12

1-metil-8-(metilsulfonil)-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-

carboxamida [B67-X05-M00(C01)-D03]



[000308] 6,00 g (0,022 mol) de 1-metil-8-(metiltio)-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida foram dissolvidos em 1000 mL de dimetilformamida e 40,18 g de oxona foram adicionados. A mistura foi agitada 16 horas em temperatura ambiente. Água e acetato de etila foram então adicionados e as camadas separadas. A camada orgânica foi finalmente seca sobre Na₂SO₄ e evaporada. O resíduo foi triturado com éter dietílico e 5,40 g (80% de rendimento) do composto de título foram coletados por filtração.

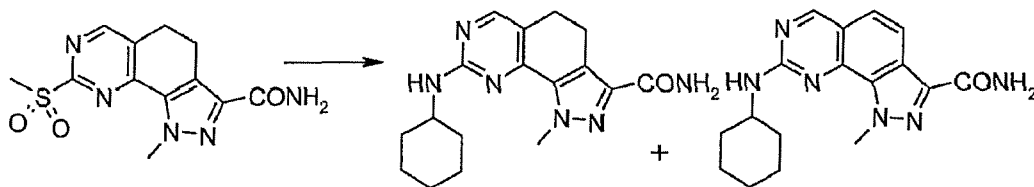
[000309] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,06 (m, 4 H) 3,43 (s, 3 H) 4,29 (s, 3 H) 7,45 (bs, 2 H) 8,91 (m, 1 H).

[000310] Trabalhando de acordo com esta metodologia, o seguinte composto foi preparado:

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

Exemplo 13

8-(ciclohexilamino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida [B27-X00-M00(C01)-D03] e 8-(ciclohexilamino)-1-metil-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida [B27-X00-M01(C01)-D03]



[000311] 1,5 g de 1-metil-8-(metilsulfonil)-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida foram dissolvidos em 100 mL de dimetilsulfóxido seco e 1,15 mL de ciclohexilamina foram adicionados. Após 16 horas a 80°C sob nitrogênio o solvente foi evaporado à pressão

reduzida. O resíduo foi então redissolvido com diclorometano e lavado com água. A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e evaporada até secar. Por cromatografia em uma coluna de sílica-gel (eluente diclorometano/acetona 9/1) 300 mg de 8-(ciclohexilamino)-1-metil-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida e 200 mg de 8-(ciclohexilamino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida e foram obtidos (30% de rendimento global).

B27-X00-M00(C01)-D03

[000312] ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,63 (m, 10 H) 2,73 (m, 2 H) 2,94 (m, 2 H) 3,69 (m, 1 H) 4,31 (m, 3 H) 6,94 (d, J 6,58 Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H);

B27-X00-M01(C01)-D03

[000313] ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,63 (m, 10 H) 3,88 (m, 1 H) 4,66 (s, 3 H) 7,40 (s, 1 H) 7,47 (d, J 8,66 Hz, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,87 (d, J 8,66 Hz, 1 H) 9,13 (s, 1 H)

[000314] Trabalhando de acordo com esta metodologia, e considerando que quando a amina é disponível como um sal, quantidades estequiométricas de carbonato de potássio foram empregados, os seguintes compostos foram preparados como codificado na Tabela VI:

Tabela VI

B76-X06-M00(C01)-D03	^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,60 (m, 6H) 2,75 (m, 2H) 2,96 (m, 2H) 3,76 (m, 4H) 4,29 (s, 3H) 7,24 (s, 1H) 7,44 (s, 1H) 8,29 (s, 1H)
----------------------	---

B23-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.21 (s, 6 H) 2.46 (m, 2 H) 2.74 (m, 2 H) 2.95 (m, 2 H) 3.41 (m, 2 H) 4.32 (s, 3 H) 6.90 (t, <i>J</i> 5.73 Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H).
B24-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.69 (m, 4 H); 2.49 (m, 4 H); 2.95 and 2.61 (2m, 4 H); 3.40 (m, 2 H); 4.32 (s, 3 H); 6.95 (bs, NH); 7.2-7.4 (2s, 2 H); 8.21 (s, 1 H).
B25-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.51 (m, 6 H) 2.52 (m, 6 H) 2.70 (m, 2 H,) 2.95 (m, 2 H,) 3.42 (m, 2 H) 4.32 (s, 3 H) 7.2-7.4 (2s, 2 H) 8.21 (s, 1 H).
B26-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.37-2.54 (m, 6 H) 2.74 (m, 2 H,) 2.95 (m, 2 H,) 3.45 (m, 2 H) 3.59 (m, 4 H) 4.32 (s, 3 H) 6.93 (bs, NH) 8.22 (s, 1 H).
B28-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.18 (m, 11 H) 2.72 (m, 2 H) 2.94 (m, 2 H,) 3.16 (m, 2 H) 4.31 (s, 3 H) 7.14-7.49 (3bs, 3 H) 8.19 (s, 1 H).
B29-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.00 (m, 3 H) 2.60-3.20 (m, 10H) 2.73 (m, 2 H) 2.95 (m, 2 H) 3.88 (m, 1 H) 4.31 (s, 3 H) 6.88 (bs, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H).
B30-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.98 (m, 2 H) 3.07 (m, 2 H) 4.34 (s, 3 H) 6.60 (m, 2 H) 7.44 (m, 2 H) 7.32 (s, 1 H) 8.71 (s, 1 H).
B31-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.74 (m, 2 H) 2.94 (m, 2 H) 4.62 (d, <i>J</i> 6.10 Hz, 2 H) 7.23 (m, 2 H) 7.34 (m, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 7.73 (m, 2 H) 8.24 (s, 1 H) 8.50 (m, 1 H).
B32-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.86 (m, 4 H) 4.17 (s, 3 H) 4.56 (d, <i>J</i> 6.22 Hz, 2 H) 7.23 (s, 1 H) 7.34 (dd, <i>J</i> 7.87, 4.69 Hz, 1 H) 7.42 (s, 1 H) 7.74 (m, 1 H) 7.74 (dt, <i>J</i> 7.68, 1.83 Hz, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 8.44 (dd, <i>J</i> 4.76, 1.46 Hz, 1 H) 8.57 (d, <i>J</i> 1.83 Hz, 1 H).
B33-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.73 (m, 2 H) 2.93 (m, 2 H) 4.55 (d, <i>J</i> 6.22 Hz, 2 H) 7.22 (s, 1 H) 7.32 (m, 2 H) 7.41 (s, 1 H) 7.78 (bs, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 8.49 (m, 2 H).
B34-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.73 (m, 2 H) 2.94 (m, 2 H) 4.62 (d, <i>J</i> 6.22 Hz, 2 H) 7.23 (s, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 7.54-7.76 (2m, 4 H) 7.82 (bs, 1 H) 8.24 (s, 1 H).
B35-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.74 (m, 2 H) 2.94 (m, 2 H) 4.23 (s, 3 H) 4.44 (d, <i>J</i> 6.22 Hz, 2 H) 5.97 (s, 2 H) 6.83 (m, 2 H) 6.91 (s, 1 H) 7.23 (s, 1 H); 7.42 (s, 1 H) 7.63 (bs, 1 H) 8.23 (s, 1 H).

B37-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.73 (m, 2 H) 1.93 (m, 2 H) 2.22 (m, 2 H) 2.73 (m, 2 H) 2.95 (m, 2 H) 3.34 (m, 4 H) 4.32 (s, 3 H) 7.09 (bs, 1 H) 7.22 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H).
B38-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.74 (m, 2 H) 2.81 (t, <i>J</i> 7.38 Hz, 2 H) 2.95 (t, <i>J</i> 7.62 Hz, 2 H) 3.54 (m, 2 H) 4.32 (s, 3 H) 6.86 (s, 1 H) 7.16 (t, <i>J</i> 5.55 Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 7.61 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 12.00 (s, 1 H)
B39-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.00 (m, 2 H) 2.73 (m, 2 H) 2.94 (m, 2 H) 3.33 (m, 4 H) 4.25 (s, 3 H) 6.99 (s, 1 H) 7.27 (m, 3 H) 7.24 (s, 3 H) 7.43 (s, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H).
B40-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.22 (s, 3 H) 2.44 (m, <i>J</i> 4.39 Hz, 4 H) 2.83 (m, 4 H) 3.10 (m, 4 H) 4.20 (s, 3 H) 4.47 (d, <i>J</i> 6.22 Hz, 2 H) 6.78 (m, 2 H) 6.94 (m, 1 H) 7.13 (m, 1 H) 7.22 (s, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 7.63 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H)
B41-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.28 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.83 (m, 4 H) 3.11 (s, 4 H) 4.22 (s, 3 H) 4.43 (d, <i>J</i> 6.22 Hz, 2 H) 6.88 (d, <i>J</i> 8.78 Hz, 2 H) 7.20 (d, <i>J</i> 8.66 Hz, 2 H) 7.23 (s, 1 H) 7.41 (t, 1 H) 7.57 (t, <i>J</i> 6.10 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H)
B42-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.75 (m, 2 H) 2.95 (m, 2 H) 4.27 (s, 3 H) 4.71 (d, <i>J</i> 6.22 Hz, 2 H) 6.96 (m, 1 H) 7.32 (m, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 7.73 (s, 1 H) 8.26 (s, 1 H).
B44-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.85 (m, 4 H) 4.27 (s, 3 H) 4.52 (d, <i>J</i> 5.97 Hz, 2 H) 6.24 (d, <i>J</i> 2.68 Hz, 1 H) 6.38 (dd, <i>J</i> 3.11, 1.89 Hz, 1 H) 7.23 (m, <i>J</i> 0.49 Hz, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 7.56 (m, <i>J</i> 0.98 Hz, 2 H) 8.24 (s, 1 H)
B45-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.5-1.9 (3m, 4 H) 2.73 (m, 2 H) 2.94 (m, 2 H) 3.33 (m, 2 H) 3.6-3.8 (2m, 2 H) 4.05 (m, 1 H) 4.31 (s, 3 H) 7.10 (bs, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H).
B46-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.73 (t, <i>J</i> =7.62 Hz, 2 H) 2.93 (t, <i>J</i> =7.68 Hz, 2 H) 3.73 (s, 3 H) 4.19 (s, 3 H) 4.51 (d, <i>J</i> =6.34 Hz, 2 H) 6.74 - 6.82 (m, 1 H) 6.87 - 6.96 (m, 2 H) 7.16 - 7.30 (m, 2 H) 7.41 (s, 1 H) 7.68 (t, <i>J</i> =6.65 Hz, 1 H) 8.23 (s, 1 H)
B47-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.68 (none, 2 H) 2.81 (m, 4 H) 3.10 (none, 1 H) 4.34 (s, 3 H) 7.00 (s, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 8.18 (s, 1 H)
B48-X00-M01(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.72 (s, 6 H) 2.14 (s, 3 H) 2.22 (m, <i>J</i> 2.07 Hz, 6 H) 4.70 (s, 3 H) 7.19 (s, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 7.48 (d, <i>J</i> 8.66 Hz, 1 H)

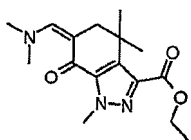
	7.76 (s, 1 H) 7.91 (d, <i>J</i> 8.66 Hz, 1 H) 9.13 (s, 1 H)
B49-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.99 (s, 3 H) 1.04 (d, <i>J</i> 7.07 Hz, 3 H) 1.19 (s, 3 H) 1.4-2.4 (5m, 8H) 2.70-3.00 (2t, 4 H) 3.34 (bs, 2 H) 4.35 (s, 3 H) 7.23-7.42 (3bs, 3 H) 8.20 (s, 1 H)
B50-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.54 (m, 2 H) 1.91 (d, <i>J</i> 11.71 Hz, 2 H) 2.06 (m, 2 H) 2.73 (m, <i>J</i> 7.93, 7.44 Hz, 2 H) 2.83 (d, <i>J</i> 11.34 Hz, 2 H) 2.94 (t, <i>J</i> 7.62 Hz, 2 H) 3.48 (s, 2 H) 3.70 (m, 1 H) 4.30 (s, 3 H) 7.01 (d, <i>J</i> 4.51 Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.30 (m, 5 H) 7.43 (s, 1 H) 8.20 (s, 1 H)
B51-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.73 (t, <i>J</i> =7.62 Hz, 2 H) 2.93 (t, <i>J</i> =7.68 Hz, 2 H) 4.10 (s, 3 H) 4.60 (d, <i>J</i> =6.10 Hz, 2 H) 7.22 (s, 1 H) 7.27 (s, 2 H) 7.41 (s, 1 H) 7.51 (d, <i>J</i> =8.54 Hz, 2 H) 7.77 (d, <i>J</i> =8.41 Hz, 2 H) 7.78 - 7.83 (m, 1 H) 8.23 (s, 1 H)
B52-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.73 (m, 2 H) 2.93 (m, 2 H) 3.18 (s, 3 H) 4.63 (d, <i>J</i> 6.22 Hz, 2 H) 7.23 (s, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 7.59 (m, 2 H) 7.86 (m, 3 H) 8.24 (s, 1 H).
B53-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.11 (m, 4 H) 4.37 (s, 3 H) 4.43 (s, 3 H) 7.37 (m, 4 H) 7.57 (s, 1 H) 7.74 (m, 2 H) 8.20 (m, 2 H) 8.92 (s, 1 H).
B54-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.73 and 2.93 (2t, 4 H, <i>J</i> 8.04 Hz) 4.18 (s, 3 H) 4.49 (d, 2 H, 6.34 Hz) 7.13 (m, 1 H) 7.36 (m, 1 H) 7.42 and 7.23 (2s, 2 H) 7.58 (m, 1 H) 7.73 (bs, 2 H) 8.23 (s, 1 H).
B55-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.24 (m, 2 H) 0.44 (m, 2 H) 1.13 (m, 1 H) 2.74 (m, 2 H) 2.95 (t, <i>J</i> 7.68 Hz, 2 H) 3.20 (m, 2 H) 4.32 (s, 3 H) 7.17 (t, <i>J</i> 5.79 Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H)
B56-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.75 (t, <i>J</i> =7.68 Hz, 2 H) 2.95 (t, <i>J</i> =7.80 Hz, 2 H) 3.51 - 3.75 (m, 2 H) 4.04 (dd, <i>J</i> =11.52, 6.77 Hz, 1 H) 4.27 (s, 3 H) 4.34 (dd, <i>J</i> =11.58, 2.19 Hz, 1 H) 4.38 - 4.48 (m, 1 H) 6.74 - 6.94 (m, 4 H) 7.24 (s, 1 H) 7.36 (t, <i>J</i> =5.97 Hz, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 8.25 (s, 1 H)
B57-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.74 (m, 2 H) 2.94 (m, 2 H) 4.14 (bs, 3 H) 4.62 (d, <i>J</i> 6.22 Hz, 2 H) 7.23 (s, 1 H) 7.42 (s, 1 H) 7.51 (m, 2 H) 7.60 (m, 1 H) 7.83 (bs, 1 H) 9.26 (s, 1 H).
B58-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.74 (m, 2 H) 2.95 (m, 2 H) 3.05 (m, 2 H) 3.69 (m, 2 H) 4.33 (s, 3 H) 7.24 (3m, 3 H) 7.32 (m, 1 H), 7.43 /m, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.51 (m, 1 H).
B59-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.73 and 2.93 (2t, 4 H, <i>J</i> 7.56) 4.18 (s, 3 H) 6.27 (2s, 2 H) 7.22 (m,

	1 H) 7.31 (2s, 2 H) 7.37-7.43 (2m, 2 H) 7.55 (s, 1 H) 7.74 (bs, 1 H) 8.24 (s, 1 H).
B30-X00-M01(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 4.72 (s, 3 H) 6.67 (m, 1 H) 7.56 (m, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.63 (s, 1 H) 8.33 (m, 1 H) 8.35 (m, 1 H) 9.73).
B45-X00-M01(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.50-2.00 (2m, 4 H) 3.34 (m, 2 H) 3.67-3.69 (2m, 2 H) 4.18 (m, 1 H) 4.67 (s, 3 H) 7.42 (m, 1 H) 7.74 (m, 2 H) 7.88 (m, 1 H) 7.88 (m, 1 H) 9.15 (s, 1 H).
B28-X00-M01(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.90-2.00 (6m, 11 H) 3.34 (m, 2 H) 4.67 (s, 3 H) 7.41 (bs, 1 H) 7.48 (m, 2 H) 7.86 (m, 1 H) 9.12 (s, 1 H).
B29-X00-M01(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 4.04 (m, 1 H) 4.66 (s, 3 H) 7.42 (bs, 1 H) 7.50 (m, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 7.88 (m, 1 H) 9.15 (s, 1 H).
B50-X00-M01(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 4.65 (s, 3 H) 7.00-8.00 (m, 9H) 9.14 (s, 1 H).
B55-X00-M01(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.31 (m, 2 H) 0.49 (m, 2 H) 1.25 (m, 1 H) 3.33 (m, 2 H) 4.68 (s, 3 H) 7.41 (s, 1 H) 7.49 (m, 2 H) 7.73 (s, 1 H) 7.75 (s, 1 H) 9.14 (s, 1 H).
B01-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.84 (m, 4 H) 3.40 (m, 4 H) 4.31 (s, 3 H) 4.66 (s, 1 H) 6.96 (t, <i>J</i> 5.67 Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H)
B02-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.72 (m, 2 H) 2.73 (m, 2 H) 2.95 (m, 2 H) 3.50 (m, 2 H) 4.32 (s, 3 H) 4.45 (m, 1 H) 7.05 (bs, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.42 (s, 1 H) 8.20 (s, 1 H).
B05-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.73 (m, 2 H) 2.93 (m, 2 H) 4.17 (bs, 3 H) 4.55 (d, <i>J</i> 6.22 Hz, 2 H) 7.15-7.40 (m, 7H) 7.70 (bs, 1 H) 8.23 (s, 1 H).
B69-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.15 (s, 3 H) 2.74 (t, <i>J</i> =7.68 Hz, 2 H) 2.95 (t, <i>J</i> =7.68 Hz, 2 H) 3.44 (s, 3 H) 4.32 (s, 3 H) 4.46 (d, <i>J</i> =5.73 Hz, 2 H) 5.66 (dd, <i>J</i> =3.41, 0.73 Hz, 1 H) 5.84 (d, <i>J</i> =3.29 Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.28 (t, <i>J</i> =4.94 Hz, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 8.24 (s, 1 H)
B70-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.75 and 2.95 (2t, 4 H, <i>J</i> 7.32 Hz) 4.24 (s, 3 H) 4.57 (d, 2 H, <i>J</i> 6.22 Hz) 6.13 (s, 1 H) 7.23 and 7.43 (2s, 2 H) 7.64 (bs, 1 H) 8.25 (s, 1 H)
B71-X00-M00(C01)-D03	
B72-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.74 (t, <i>J</i> =7.62 Hz, 2 H) 2.94 (t, <i>J</i> =7.62 Hz, 2 H) 4.20 (s, 3 H) 4.58 (d, <i>J</i> =6.22 Hz, 2 H) 6.53 (dd, <i>J</i> =2.50, 1.77

	Hz, 1H) 7,22 (s, 1H) 7,41 (s, 1H) 7,46 (d, J = 8,66Hz, 2H) 7,72 (dd, J = 1,71, 0,49 Hz, 1H) 7,74 – 7,77 (m, 1H) 7,77 (d, J = 8,66 Hz, 2H) 8,24 (s, 1H) 8,43 (dd, J = 2,50, 0,55 Hz, 1H)
B74-X00-M00(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,73 (m, 2H) 2,96 (m, 2H) 3,16 (s, 6H) 4,43 (s, 3H) 7,23 (bs, 1H) 7,43 (bs, 1H) 8,28 (s, 1H)

Exemplo 14

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

Etapa 1. 3-metóxi-5,5-dimetil-ciclohex-2-enona

[000315] Uma solução de 5,5-dimetil-ciclohexano-1,3-diona (80,0 g, 0,57 mol) em metanol anidro (600 mL) foi tratada com uma solução de 1 M de cloreto de titânio (TiCl₄) em diclorometano (17,2 mL). Após agitação uma hora em temperatura ambiente, a mistura foi despejada lentamente em 5% de uma solução de NaHCO₃ frio e extraída com éter dietílico (450 mL x 6). As camadas orgânicas foram coletadas, lavadas com salmoura, secas em Na₂SO₄ e evaporadas até secura dando o composto de título (81,5 g, 92% de rendimento) como um óleo amarelo pálido.

[000316] ¹H RMN (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1,05 (s, 6 H) 2,19 (s, 2

H) 2,26 (s, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 5,35 (s, 1 H).

Etapa 2. 5.5-dimetil-ciclohex-2-enona



[000317] Uma solução de 3-metóxi-5.5-dimetil-ciclohex-2-enona (80 g, 0,52 mol) em tetrahidrofurano anidro (270 mL) foi tratada em gotas com uma solução de 1 M de LiAlH_4 em tetrahidrofurano (182 mL), sob atmosfera de argônio e mantendo a temperatura da reação entre 0°C e 5°C . A temperatura foi deixada se elevar a 25°C e a mistura foi agitada durante 4 horas. A suspensão resultante foi resfriada com um banho de gelo, resfriada bruscamente com acetato de etila (30 mL) e despejada com cuidado em uma solução de 2 M de H_2SO_4 resfriado. A solução aquosa foi então extraída com éter dietílico (300 mL x 3), seca em Na_2SO_4 e evaporada sob pressão reduzida para remover a maior parte do solvente. O material bruto continha o composto de título como um óleo em ponto de ebulição baixo que foi usado na próxima etapa sem outra purificação.

[000318] ^1H RMN (300 MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ ppm 1,04 (s, 6 H) 2,23 (dd, J 4,10, 2,05 Hz, 2 H) 2,27 (s, 2 H) 6,02 (dt, J 9,96, 2,05 Hz, 1 H) 6,85 (dt, J 9,96, 4,10 Hz, 1 H).

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



[000319] 5,5-dimetil-ciclohex-2-enona de etapa anterior (0,52 mol teoricamente) foi dissolvida em metanol (500 mL), resfriada a 0°C e tratada com 30% de peróxido de hidrogênio (265 mL, 2,6 moles). A solução resultante foi tratada em gotas com uma solução de 2% de NaOH (142 mL, 0,067 mol) mantendo a temperatura de reação em torno de 0°C . A mistura foi deixada permanecer a 4°C durante vinte horas e

foi então diluída com água (900 mL) e extraída com éter etílico (450 mL x 4).

[000320] Os extratos foram coletados, lavados com 5% de uma solução de Na₂SO₄, com salmoura, secos em Na₂SO₄ e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por destilação sob vácuo para obter o composto de título (56,8 g, 78,3% de rendimento) como um óleo incolor.

[000321] ¹H RMN (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 0,91 (s, 3 H) 1,01 (s, 3 H) 1,82 (m, 2 H) 2,03 (d, J 15,53 Hz, 1 H) 2,64 (d, J 13,77 Hz, 1 H) 3,20 (dt, J 3,74, 0,92 Hz, 1 H) 3,49 (t, J 4,10 Hz, 1 H).

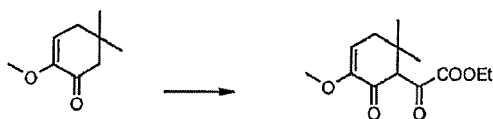
Etapa 4. 2-metóxi-5,5-dimetil-ciclohex-2-enona



[000322] Uma solução de 4,4-dimetil-7-oxa-biciclo [4.1.0] heptan-2-ona (44,0 g, 0,31 mol) em metanol (150 mL) foi adicionado em uma solução de 85% de hidróxido de potássio (20,7 g, 0,31 mol) em metanol (450 mL) em temperatura ambiente. A mistura foi mantida nesta temperatura durante 20 horas e foi então aquecida a refluxo durante 30 minutos. Após resfriamento, a solução foi diluída com água (1,2 L) e extraída com éter etílico (350 mL x 5). Os extratos orgânicos foram coletados, lavados com salmoura, secos em Na₂SO₄ e evaporados sob vácuo para remover a maior parte do solvente. O material bruto foi purificado por destilação para obter o composto de título puro (32,8 g, 68% de rendimento) como um óleo.

[000323] ¹H RMN (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1,04 (s, 6 H) 2,30 (d, J 4,69 Hz, 2 H) 2,35 (s, 2 H) 3,59 (t, 3 H) 5,67 (t, J 4,54 Hz, 1 H).

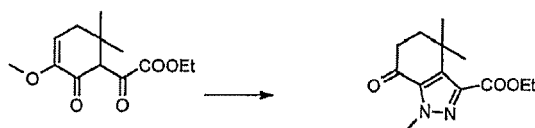
Etapa 5. (3-metóxi-6,6-dimetil-2-oxociclohex-3-en-1-il) (oxo) acetato de etila



[000324] 60% de hidreto de sódio em óleo mineral (2,41 g, 60,3 mmoles) foram colocados em suspensão em tetrahydrofurano anidro (60 mL) sob atmosfera de argônio e tratado com uma solução de 2-metóxi-5.5-dimetil-ciclohex-2-enona (6,20 g, 40,2 mmoles) em tetrahydrofurano anidro (50 mL). Após 15 minutos, uma solução de oxalato de dietila (8,17 mL, 60,3 mmoles) em tetrahydrofurano anidro (50 mL) foi adicionado e a mistura foi refluxada durante uma hora. A suspensão foi diluída com água (800 mL), acidulada com 1 N de HCl (50 mL) e extraída com acetato de etila (500 mL x 2). As camadas orgânicas foram coletadas, lavadas com salmoura, secas em Na₂SO₄ e evaporadas até secura para obter o composto de título bruto (10,60 g) como um óleo laranja, que foi usado sem outra purificação.

[000325] ¹H RMN (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1,41 (t, 3 H) 2,77 (s, 2 H) 3,13 (s, 6 H) 4,23 (s, 3 H) 4,40 (q, J 7,13 Hz, 2 H) 7,58 (s, 1 H).

Etapa 6. 1,4,4-trimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila

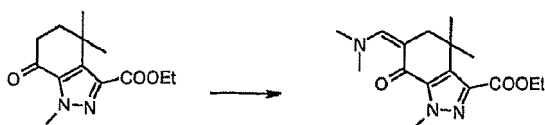


[000326] Uma solução de (3-metóxi-6,6-dimetil-2-oxociclohex-3-en-1-il) (oxo) acetato de etila de etapa anterior (40,2 mmoles teoricamente) em ácido acético (65 mL) foi tratada em gotas com uma solução de hidrazina de metila (2,14 mL, 40,2 mmoles) em ácido acético (20 mL) e deixada permanecer em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi então diluída com água (800 mL) e extraída com acetato de etila (500 mL x 2). Os extratos orgânicos foram lavados com salmoura, secos em Na₂SO₄ e evaporados até secura. O material bruto foi cromatografado em sílica-gel eluído com diclorometano/acetato de etila

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

[000327] ^1H RMN (300 MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ ppm 1,42 (t, J 7,18 Hz, 3 H) 1,49 (s, 3 H) 1,98 (t, J 6,45 Hz, 2 H) 2,61 (t, J 6,45 Hz, 2 H) 4,19 (s, 3 H) 4,43 (q, J 7,03 Hz, 2 H)

Etapa 7. 6-[(dimetilamino) metileno]-1,4,4-trimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila

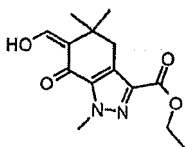


[000328] Uma solução de 1,4,4-trimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila (4,8 g, 19,18 mmoles) em dimetilformamida anidro (30 mL) foi tratada com di-terc-butilacetal dimetilformamida (9,19 mL, 38,35 mmoles) a 65°C durante duas horas. A mistura foi evaporada até seca e o material bruto foi cristalizado de hexano para dar o composto de título (5,1 g, 87% de rendimento).

[000329] ^1H RMN (300 MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ ppm 1,21 (m, 9 H) 2,76 (s, 2 H) 3,15 (s, 6 H) 4,22 (s, 3 H) 4,41 (q, 2 H).

Exemplo 15

6-(hidroximetileno)-1,5,5-trimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila



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



[000330] Uma solução de 4,4-dimetil-ciclohex-2-enona (32,0 g, 0,26 mol) e 30% de peróxido de hidrogênio (132 mL, 1,29 mol) em metanol (250 mL) foi tratada em gotas com uma solução de 2% de hidróxido de sódio (70 mL, 0,035 mol) mantendo a temperatura de reação em torno

de 0°C. A mistura foi deixada permanecer a 4°C durante 20 horas e foi então diluída com água (400 mL) e extraída com éter dietílico (250 mL x 4).

[000331] Os extratos foram coletados, lavados com 5% de uma solução de Na₂SO₄, com salmoura, secos em Na₂SO₄ e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por destilação sob vácuo para obter o composto de título (27,6 g, 76,4% de rendimento) como um óleo.

[000332] ¹H RMN (300 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1,05 (s, 3 H) 1,21 (s, 3 H) 1,20 - 2,50 (m, 5 H) 3,20 (m, 1 H).

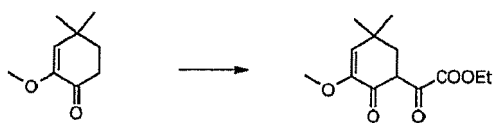
Etapa 2. 2-metóxi-4,4-dimetilciclohex-2-en-1-ona



[000333] Uma solução de 5,5-dimetil-7-oxabicyclo [4.1.0] heptan-2-ona (19,4 g, 138,4 mmoles) em metanol (95 mL) foi adicionada a uma solução de 85% de hidróxido de potássio (9,1 g, 138,4 mmoles) em metanol (285 mL) em temperatura ambiente. A mistura foi mantida nesta temperatura durante 20 horas e foi então aquecida a refluxo durante 30 minutos. Após resfriamento, a solução foi diluída com água (750 mL) e extraída com éter dietílico (350 mL x 4). Os extratos orgânicos foram coletados, lavados com salmoura, secos em Na₂SO₄ e evaporados até secura. O material bruto foi tomado com hexano (380 mL), mantido sob agitação vigorosa durante 30 minutos e filtrado para remover o material sólido. O filtrado foi evaporado sob vácuo para obter o composto de título puro (9,8 g, 45,9% de rendimento) como um óleo amarelo pálido.

[000334] ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz) δ ppm 1,23 (s, 6 H) 1,87 (t, 2 H) 2,61 (t, 2 H) 3,60 (s, 3 H) 5,57 (s, 1 H)

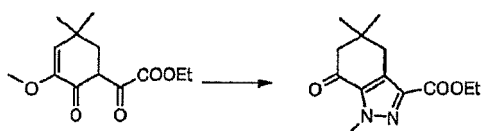
Etapa 3. (3-metóxi-5,5-dimetil-2-oxociclohex-3-en-1-il) (oxo) acetato de etila



[000335] Uma solução de 2-metóxi-4,4-dimetil-ciclohex-2-enona (12,5 g, 81,1 mmoles) e oxalato de dietila (12,1 mL, 89,2 mmoles) em éter etílico foi tratada com uma solução de 1 M de bis (trimetilsilil) amida de lítio em tetrahydrofurano sob atmosfera de argônio. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante duas horas, despejada em uma solução de 10% de NaH_2PO_4 (500 mL) e extraída com éter dietílico (300 mL x 2). Os extratos orgânicos foram lavados com salmoura, secos em Na_2SO_4 e evaporados até secura. O material bruto foi tomado com hexano, agitado e filtrado para dar o composto de título (16,8 g, 81,5% de rendimento) como um sólido cristalino amarelo.

[000336] ^1H RMN (300 MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ ppm 1,15 (s, 6 H) 1,38 (t, 3 H) 2,77 (s, 2 H) 3,63 (s, 3 H) 4,35 (q, 2 H) 5,62 (s, 1 H).

Etapas 4. 1,5,5-trimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila

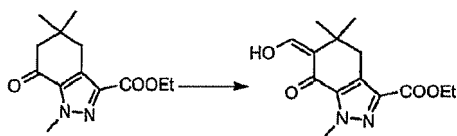


[000337] Uma solução de (3-metóxi-5,5-dimetil-2-oxociclohex-3-en-1-il) (oxo) acetato de etila (15,50 g, 0,061 mol) em ácido acético (100 mL) foi tratada em gotas com uma solução de hidrazina de metila (3,49 mL, 0,066 mol) dissolvido em ácido acético (50 mL). Após 24 horas em temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com água (2 L) sob agitação vigorosa. O precipitado resultante foi filtrado e lavado com água para obter o composto de título (10,30 g, 67,6% de rendimento) como um sólido amarelo.

[000338] ^1H RMN (300 MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ ppm 1,20 (s, 6 H) 1,42 (t, 3 H) 2,43 (s, 2 H) 2,93 (s, 2 H) 4,21 (s, 3 H) 4,41 (q, 2 H).

Etapas 5. 6-(hidroximetileno)-1,5,5-trimetil-7-oxo-4,5,6,7-

tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila



[000339] Uma solução de 1,5,5-trimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila (1,00 g, 4 mmoles) em formiato de etila anidro (10 mL) foi tratada com etóxido de sódio (0,54 g, 8 mmoles) e refluxada durante 3 horas. A mistura foi resfriada em temperatura ambiente e despejada em água gelada (40 mL). A camada aquosa foi lavada com éter dietílico (40 mL) para remover o material de partida não reagido, acidulada com uma solução de 20% de NaH_2PO_4 e extraída com acetato de etila (50 mL x 2). Os extratos orgânicos foram coletados, secos em Na_2SO_4 e evaporados até secura para obter o composto de título (0,88 g, 78,8% de rendimento) como um sólido marrom.

[000340] ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,21 (s, 6 H) 1,32 (t, 3 H) 2,87 (s, 2 H) 4,19 (s, 3 H) 4,30 (q, 2 H) 7,74 (s, 1 H) 14,00 (br, 1 H)

Exemplo 16

8-amino-1-metil-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila

[B00-X00-M00(C01)-D01]



[000341] 16,00 g (0,06 mol) de 6-[(dimetilamino) metileno]-1-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila foram dissolvidos em 600 mL de etanol e 3,90 g de etilato de sódio, e 5,44 g de cloridrato de guanidina foram adicionados consecutivamente. A solução foi agitada a refluxo durante 12 horas. O solvente foi então evaporado, o resíduo redissolvido com diclorometano e lavado com água. A camada orgânica foi então seca sobre Na_2SO_4 anidro e concentrada. O resíduo foi triturado com éter dietílico e o produto coletado por filtração (85% de rendimento como um sólido branco).

[000342] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,28 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 2,68 - 2,93 (m, 4 H) 4,25 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 4,30 (s, 3 H) 6,54 (bs, 2 H) 8,15 (m, 1 H).

[000343] De acordo com esta mesma metodologia, mas empregando um derivado de guanidina substituído apropriado, os seguintes compostos foram preparados, como registrado na tabela VII:

Tabela VII

B04-X00-M00(C01)-D01	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.29 (t, J 7.07 Hz, 3 H) 2.82 (m, 2 H) 2.95 (m, 2 H) 4.27 (q, J 7.07 Hz, 2 H) 4.32 (s, 3 H) 6.93 (m, 2 H) 7.37 (m, 2 H) 7.77 (m, 2 H) 8.39 (s, 1 H) 9.49 (s, 1 H).
B06-X00-M00(C01)-D01	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.29 (t, J 7.07 Hz, 3 H) 2.84 (m, 2 H) 2.96 (m, 2 H) 4.27 (q, J 7.07 Hz, 2 H) 6.97 (m, 1 H) 7.30 (m, 1 H) 7.54 (m, 1 H) 7.97 (m, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 9.74 (s, 1 H).
B07-X00-M00(C01)-D01	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.29 (t, J 7.07 Hz, 3 H) 2.85 (m, 2 H) 2.97 (m, 2 H) 4.28 (q, J 7.07 Hz, 2 H) 4.33 (s, 3 H) 7.28 (m, 1 H) 7.51 (m, 1 H) 7.89 (m, 2 H) 8.18 (bs, 1 H) 8.47 (s, 1 H) 9.88 (s, 1 H).
B08-X00-M00(C01)-D01	
B09-X00-M00(C01)-D01	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.29 (t, J 7.07 Hz, 3 H) 2.21 (s, 3 H,) 2.45 (m, 2 H) 2.81 (m, 2 H) 2.95 (m, 2 H) 3.69 (m, 4 H) 4.26 (q, J 7.07 Hz, 2 H) 4.33 (s, 3 H) 6.65 (m, 1 H) 7.10 (m, 1 H) 7.19 (m, 1 H) 7.21 (m, 1 H) 8.38 (s, 1 H) 9.31 (bs, 1 H).
B10-X00-M00(C01)-D01	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.34 (t, J =7.19 Hz, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 2.48 (m, 4 H) 2.84 (t, J =7.74 Hz, 2 H) 2.99 (t, J =7.74 Hz, 2 H) 3.10 (m, 4 H) 4.32 (q, J =7.19 Hz, 2 H) 4.36 (s, 3 H) 6.93 (d, J =9.34 Hz, 2 H) 7.53 (d, J =9.34 Hz, 2 H) 8.37 (s, 1 H) 9.29 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C02)-D01	
B04-X00-M00(C04)-D01	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.30 (t, J 7.07 Hz, 3 H) 2.82 (m, 2 H) 2.96 (m, 2 H) 3.79 (m, 2 H) 4.28 (q, J 7.07 Hz, 2 H) 4.78 (t, J 5.25 Hz, OH) 4.88

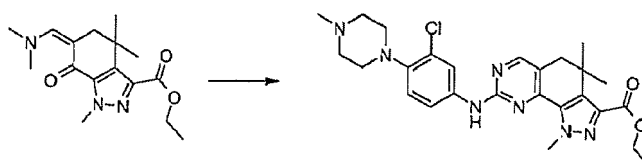
	(t, J 5.73 Hz, 2 H) 6.95 (m, 1 H) 7.29 (m, 2 H) 7.65 (m, 2 H) 8.39 (s, 1 H) 9.44 (bs, 1 H).
B04-X00-M00(C06)-D01	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.12 (t, 3 H, J =7.07 Hz) 1.33 (t, 3 H, J =7.07 Hz) 2.90 (m, 2 H) 3.03 (m, 2 H) 4.07 (q, 2 H, J =7.07 Hz) 4.31 (q, 2 H, J =7.07 Hz) 5.73 (s, 2 H) 7.01 (m, 1 H) 7.31 (m, 2 H) 7.57 (m, 2 H) 8.44 (s, 1 H) 9.49 (bs, 1 H).
B04-X00-M00(C08)-D01	
B04-X00-M00(C09)-D01	
B04-X00-M00(C10)-D01	
B04-X00-M00(C05)-D01	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.33 (t, J 7.07 Hz, 3 H) 2.87 (m, 2 H) 3.02 (m, 2 H) 4.36 (q, J 7.07 Hz, 2 H) 5.53 (q, J 8.90 Hz, 2 H) 6.90 (m, 1 H) 7.24 (m, 2 H) 7.79 (m, 2 H) 8.42 (s, 1 H) 9.74 (bs, 1 H).
B04-X00-M04(C05)-D01	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.30 (t, J 7.07 Hz, 3 H) 2.87 (m, 2 H) 2.98 (m, 2 H) 4.29 (q, J 7.07 Hz, 2 H) 5.85 (q, J 8.90 Hz, 2 H) 6.80-7.60 (3m, 5 H) 8.43 (s, 1 H) 9.58 (bs, 1 H).
B04-X00-M00(C11)-D01	
B36-X00-M00(C01)-D01	
B12-X00-M00(C01)-D01	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.33 (t, J 7.07 Hz, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.93 (m, 8 H) 4.31 (q, J 7.07 Hz, 2 H) 4.36 (s, 3 H) 7.54 (d, J 8.90 Hz, 1 H) 7.93 (dd, J 8.84, 2.50 Hz, 1 H) 8.07 (d, J 2.56 Hz, 1 H) 8.46 (s, 1 H) 9.78 (s, 1 H)
B13-X00-M00(C01)-D01	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.33 (t, J 7.07 Hz, 3 H) 2.28 (s, 3 H) 2.53 (m, 4 H) 2.94 (m, 8 H) 4.31 (q, J 7.15 Hz, 2 H) 4.38 (s, 3 H) 7.14 (d, J 8.90 Hz, 1 H) 7.53 (dd, J 8.72, 2.50 Hz, 1 H) 7.96 (d, J 2.44 Hz, 1 H) 8.44 (s, 1 H) 9.60 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C00)-D01	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.33 (t, J =7.2 Hz, 3 H) 2.78 (m, 2 H) 2.96 (m, 2 H) 4.31 (q, J =7.2 Hz, 2 H) 6.64 (m, 2 H) 8.19 (bs, 1 H)
B00-X00-M00(C03)-D01	
B00-X00-M04(C03)-D01	
B00-X00-M00(C04)-D01	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.32 (t, J =7.07 Hz, 3 H) 2.76 (t, J =7.68 Hz, 2 H) 2.94 (t, J =7.50 Hz, 2 H) 3.79 - 3.88 (m, 2 H) 4.30 (q, J =7.07 Hz, 2 H) 4.80 (t, J =5.79 Hz, 1 H) 4.84 (t, J =5.97 Hz, 2 H) 6.55 (s, 2 H) 8.19 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C05)-D01	
B00-X00-M00(C08)-D01	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.35 (t, J =7.07 Hz, 3 H) 2.83 (t, J =7.56 Hz, 2 H) 3.02 (t, J =7.38 Hz, 2 H) 4.36 (q, J =7.07 Hz, 2 H) 6.14 (s, 2 H) 7.44 (s, 2 H) 7.83 (d, J =8.78 Hz, 2 H) 7.92 - 7.99 (m, 2 H) 8.25 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C09)-D01	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.34 (t,

	$J=7.13$ Hz, 3 H) 2.80 (t, $J=7.50$ Hz, 2 H) 3.00 (t, $J=7.38$ Hz, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 4.34 (q, $J=7.11$ Hz, 2 H) 6.10 (s, 2 H) 7.03 (d, $J=9.02$ Hz, 2 H) 7.50 (d, $J=9.02$ Hz, 2 H) 8.20 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C10)-D01	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.34 (t, $J=7.07$ Hz, 3 H) 2.83 (t, $J=7.56$ Hz, 2 H) 3.01 (t, $J=7.68$ Hz, 2 H) 4.36 (q, $J=7.15$ Hz, 2 H) 6.24 (s, 2 H) 7.83 (d, $J=8.78$ Hz, 2 H) 7.97 (d, $J=8.78$ Hz, 2 H) 8.23 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C10)-D01	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.34 (t, $J=7.07$ Hz, 3 H) 2.83 (t, $J=7.50$ Hz, 2 H) 3.01 (t, $J=7.56$ Hz, 2 H) 4.35 (q, $J=7.07$ Hz, 2 H) 6.02 (s, 2 H) 7.57 (ddd, $J=7.53, 4.85, 1.04$ Hz, 1 H) 7.68 (dt, $J=7.99, 0.95$ Hz, 1 H) 8.05 (td, $J=7.74, 1.95$ Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 8.53 (ddd, $J=4.88, 1.83, 0.85$ Hz, 1 H)
B00-X00-M00(C16)-D01	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.34 (t, 3 H, $J=7.07$ Hz) 2.82 and 3.01 (2t, 4 H, $J=7.68$ Hz) 4.34 (q, 2 H, $J=7.68$ Hz) 6.06 (s, 2 H) 7.46-7.60 (2m, 5 H) 8.22 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C17)-D01	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.32 (t, 3 H, $J=7.20$ Hz) 2.76 and 2.96 (2t, 4 H, $J=7.31$ Hz) 4.29 (q, 2 H, $J=7.20$ Hz) 6.09 (s, 2 H) 6.64 (s, 2 H) 7.34 (m, 5 H) 8.19 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C20)-D01	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.32 (t, 3 H, $J=7.19$ Hz) 2.09 (m, 4 H) 3.85 (m, 4 H) 4.31 (q, 2 H, $J=7.19$ Hz) 5.88 (m, 1 H) 6.67 (bs, 2 H) 8.08 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H).
B00-X00-M00(C19)-D01	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.32 (t, $J=7.07$ Hz, 3 H) 1.93 - 2.16 (m, 4 H) 2.24 - 2.43 (m, 5 H) 2.74 (t, $J=7.62$ Hz, 2 H) 2.88 - 3.02 (m, 4 H) 4.31 (q, $J=7.07$ Hz, 2 H) 5.48 - 5.69 (m, 1 H) 6.56 (s, 2 H) 8.20 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C21)-D01	
B00-X00-M00(C22)-D01	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.32 (t, $J=7.07$ Hz, 3 H) 1.74 - 2.06 (m, 4 H) 2.08 (s, 3 H) 2.73 - 2.78 (m, 2 H) 2.74 - 2.86 (m, 1 H) 2.94 (t, $J=7.62$ Hz, 2 H) 3.28 - 3.36 (m, 1 H) 3.91 - 4.04 (m, 1 H) 4.30 (q, $J=7.11$ Hz, 2 H) 4.48 - 4.59 (m, 1 H) 5.78 - 5.97 (m, 1 H) 6.61 (s, 2 H) 8.20 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C23)-D01	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.32 (t, $J=7.07$ Hz, 3 H) 2.32 (s, 6 H) 2.76 (t, $J=7.68$ Hz, 2 H) 2.94 (t, $J=7.50$ Hz, 2 H) 3.34 (m, 2 H) 4.30 (q, $J=7.07$ Hz, 2 H) 4.61 (m, 2 H) 6.55 (s, 2 H) 8.19 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C24)-D01	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.32 (t,

	$J=7.07$ Hz, 3 H) 1.71 (m, 2 H) 2.32 (s, 6 H) 2.76 (t, $J=7.68$ Hz, 2 H) 2.94 (t, $J=7.50$ Hz, 2 H) 3.34 (m, 2 H) 4.30 (q, $J=7.07$ Hz, 2 H) 4.61 (m, 2 H) 6.55 (s, 2 H) 8.19 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C19)-D01	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.33 (m, 3 H) 2.53-2.51 (m, 6 H) 2.97 and 2.51 (2t, 4 H J 7.44 Hz) 3.13 (m, 4 H) 4.30 (m, 2 H) 6.96 (m, 2 H) 7.37 (m, 2 H) 8.37 (s, 1 H) 9.14 (s, 1 H).
B04-X00-M00(C21)-D01	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.34 (t, $J=7.07$ Hz, 3 H) 1.89 - 1.96 (m, 2 H) 2.00 - 2.15 (m, 4 H) 2.79 - 2.89 (m, 4 H) 2.98 (t, $J=7.87$ Hz, 2 H) 3.52 (s, 2 H) 4.32 (q, $J=7.15$ Hz, 2 H) 5.48 - 5.66 (m, 1 H) 6.99 - 7.09 (m, 1 H) 7.21 - 7.43 (m, 7 H) 7.59 (dd, $J=8.60$, 1.04 Hz, 2 H) 8.43 (s, 1 H) 9.45 (s, 1 H)
B10-X00-M04(C15)-D01	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.32 (t, 3 H) 2.26 (m, 7 H) 2.98 (m, 6 H) 3.33 (m, 2 H) 4.30 (q, 2 H) 6.32 (s, 2 H) 6.70 (d, 2 H) 7.33 (d, 2 H) 7.39 (m, 1 H) 7.47 (m, 2 H) 7.67 (m, 3 H) 8.42 (m, 1 H) 9.29 (m, 1 H)
B10-X00-M00(C15)-D01	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.31 (t, 3 H) 2.30 (m, 4 H) 2.52 (m, 5 H) 2.86 (m, 2 H) 3.07 (m, 4 H) 4.33 (q, 2 H) 6.03 (s, 1 H) 6.88 (d, 2 H) 7.39 (m, 1 H) 7.51 (m, 2 H) 7.65 (m, 5 H) 8.36 (s, 1 H) 9.42 (s, 1 H)

Exemplo 17

Etapa 8. 8-[[3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il) fenil] amino}-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila [B13-X00-M03(C01)-D01]



[000344] Uma solução de 6-[(dimetilamino) metileno]-1,4,4-trimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila (0,50 g, 1,6 mmol) e N-[3-cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil] -guanidina (0,48 g, 1,8 mmol) em dimetilformamida anidro foi aquecida a 100°C e mantida nesta temperatura durante 37 horas. Após resfriamento, a mistura foi diluída com água (50 mL) e o precipitado resultante foi coletado por filtração e seco para dar o composto de título (0,72 g, 85% de rendimento) como um sólido amarelo.

[000345] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,33 (m, 9 H) 2,75 (s, 2 H) 2,84 (s, 3 H) 3,33 (m, 8 H) 4,32 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 4,37 (s, 3 H) 7,20 (d, J 8,78 Hz, 1 H) 7,57 (dd, J 8,84, 2,50 Hz, 1 H) 8,01 (d, J 2,44 Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 9,68 (s, 1 H).

[000346] Trabalhando de acordo com esta metodologia, e considerando que quando o derivado de guanidina é disponível como um sal, quantidades estequiométricas de carbonato de potássio foram empregadas, os seguintes compostos foram preparados:

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

[000347] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,33 (t, J 7,13 Hz, 3 H) 1,34 (s, 6 H) 2,24 (s, 3 H) 2,46 (s, 4 H) 2,75 (s, 2 H) 2,84 (t, J 4,63 Hz, 4 H) 4,32 (q, J 7 11 Hz, 2 H) 4,34 (s, 3 H) 7,54 (d, J 8 78 Hz, 1 H) 7,93 (dd, J 8,84, 2,50 Hz, 1 H) 8,06 (d, J 2,44 Hz, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 9,78 (s, 1 H);

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

[000348] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,33 (m, 9 H) 2,74 (s, 2 H) 4,32 (q, J 7,15 Hz, 2 H) 4,36 (s, 3 H) 6,98 (tt, J 7,36, 1,07, 1,04 Hz, 1 H) 7,31 (dd, J 8,47, 7,38 Hz, 2 H) 7,71 (dd, J 8,60, 0,91 Hz, 2 H) 8,42 (s, 1 H) 9,54 (s, 1 H);

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

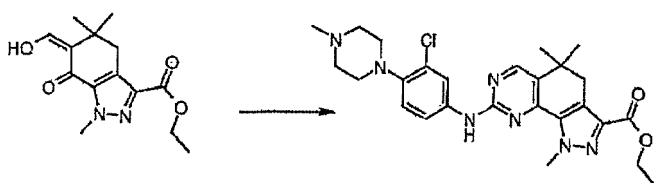
[000349] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,33 (t, J = 7,07 Hz, 3 H) 1,33 (s, 6 H) 2,27 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,71 (s, 2 H) 3,03 - 3,15 (m, 4 H) 4,32 (q, J = 7,07 Hz, 2 H) 4,33 (s, 3 H) 6,91 (d, J = 9,02 Hz, 2 H) 7,53 (d, J = 9,02 Hz, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 9,28 (s, 1 H);

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

[000350] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,32 (t, $J = 7,07$ Hz, 3 H) 1,31 (s, 6 H) 2,64 (s, 2 H) 4,31 (q, $J = 7,07$ Hz, 2 H) 4,33 (s, 3 H) 6,61 (s, 2 H) 8,18 (s, 1 H).

Exemplo 18

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



[000351] Uma solução de 6-(hidroximetileno)-1,5,5-trimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-carboxilato de etila (400 mg, 1,44 mmol) e N-[3-cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil] -guanidina (424 mg, 1,58 mmol) em dimetilformamida anidra (5 mL) foi aquecida a 100°C durante 3 horas. Após resfriamento, a mistura de reação foi despejada em salmoura (50 mL) e extraída com acetato de etila (50 mL x 2). Os extratos foram coletados, secos em Na_2SO_4 e evaporados até secura. O material bruto foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel eluído com diclorometano/metanol 9:1 para dar o composto de título puro (240 mg, 33% de rendimento).

[000352] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,33 (m, 9 H) 2,27 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,92 (s, 2 H) 2,95 (t, J 4,63 Hz, 4 H) 4,31 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 4,39 (s, 3 H) 7,14 (d, J 8,78 Hz, 1 H) 7,52 (dd, J 8,78, 2,44 Hz, 1 H) 7,98 (d, J 2,44 Hz, 1 H) 8,54 (s, 1 H) 9,63 (s, 1 H).

[000353] Trabalhando de acordo com esta metodologia, e considerando que quando o derivado de guanidina é disponível como um sal, quantidades estequiométricas de carbonato de potássio foram empregadas, os seguintes compostos foram preparados:

1,5,5-trimetil-8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)

fenil] amino}-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila [B12-X00-M02(C01)-D01]

[000354] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,32 (m, 9 H) 2,27 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,86 (t, J 4,51 Hz, 4 H) 2,93 (s, 2 H) 4,32 (q, J 7,15 Hz, 2 H) 4,37 (s, 3 H) 7,54 (d, J 8,66 Hz, 1 H) 7,93 (dd, J 8,78, 2,56 Hz, 1 H) 8,09 (d, J 2,44 Hz, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 9,81 (s, 1 H);

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

[000355] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,32 (m, 9 H) 2,93 (s, 2 H) 4,31 (q, J 7,15 Hz, 2 H) 4,38 (s, 3 H) 6,98 (tt, J 7,36, 1,07, 1,04 Hz, 1 H) 7,32 (dd, J 8,47, 7,50 Hz, 2 H) 7,72 (dd, J 8,60, 1,04 Hz, 2 H) 8,53 (s, 1 H) 9,57 (s, 1 H);

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

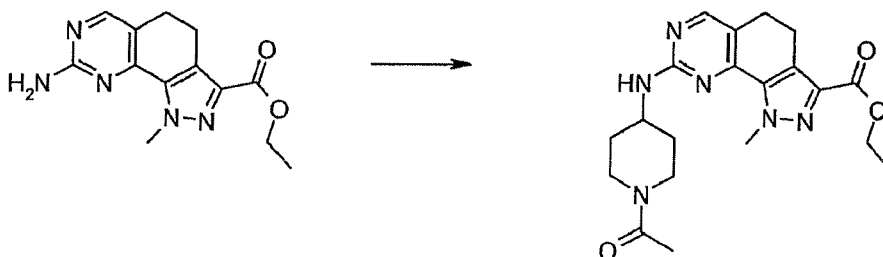
[000356] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,30 (s, 6 H) 1,34 (t, J = 7,07 Hz, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,48 (m, 4 H) 2,91 (s, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 4,31 (q, J = 7,19 Hz, 2 H) 4,35 (s, 3 H) 6,92 (d, J = 9,29 Hz, 2 H) 7,52 (d, J = 9,29 Hz, 2 H) 8,46 (s, 1 H) 9,30 (s, 1 H);

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

[000357] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,25 (s, 6 H) 1,32 (t, J = 7,13 Hz, 3 H) 2,86 (s, 2 H) 4,30 (q, J = 7,07 Hz, 2 H) 4,35 (s, 3 H) 6,61 (s, 2 H) 8,29 (s, 1 H).

Exemplo 19

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



[000358] A uma suspensão de 5,187 g (19 mmoles) de 8-amino-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila em dimetilformamida seca (120 mL), foram adicionados 1-acetil-4-piperidona (4,7 mL, 38 mmoles), CF_3COOH (10 mL, 128 mmoles) e $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (8,862g, 42 mmoles). Após 18 horas, NaOH 0,33N (800 mL, 264 mmoles) foi adicionado em gotas na mistura. O precipitado foi filtrado, lavado com água e seco em forno até secura para dar 5,3 g (70% de rendimento) do composto de título.

[000359] ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,34 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 1,47 (m, 2 H) 1,95 (m, 2 H) 2,02 (s, 3 H) 2,73 (m, 1 H) 2,77 (m, 2 H) 3,17 (m, 1 H) 3,83 (m, 1 H) 3,95 (m, 1 H) 4,30 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 4,31 (m, 1 H) 4,33 (s, 3 H) 7,14 (m, 1 H) 8,24 (s, 1 H)

[000360] Trabalhando de acordo com o método acima, os seguintes compostos foram preparados:

Tabela VIII

B73-X00-M00(C01)-D01	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (t, J 7.13 Hz, 3 H) 1.54 (m, 4 H) 1.70 (m, 2 H) 1.94 (m, 2 H) 2.77 (m, 2 H) 2.94 (t, J 7.74 Hz, 2 H) 4.17 (m, 1 H) 4.30 (q, J 7.07 Hz, 2 H) 4.35 (s, 3 H) 7.11 (d, J 6.34 Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H)
B89-X00-M00(C01)-D01	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.20 (t, J 7.07 Hz, 3 H) 1.32 (t, J 7.13 Hz, 3 H) 1.41 (m, 2 H) 1.92 (dd, J 12.62, 2.99 Hz, 2 H) 2.89 (m, 6 H) 3.94 (m, 3

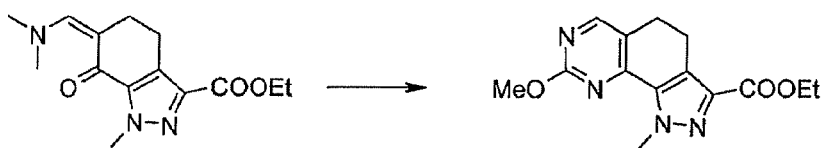
	H) 4.05 (q, J 7.07 Hz, 2 H) 4.30 (q, J 7.19 Hz, 2 H) 4.33 (s, 3 H) 7.13 (d, J 5.85 Hz, 1 H) 8.24 (s, 1 H)
B27-X00-M00(C01)-D01	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.08 - 1.37 (m, 5 H) 1.32 (t, J =7.07 Hz, 3 H) 1.53 - 1.99 (m, 5 H) 2.76 (t, J =7.62 Hz, 2 H) 2.94 (t, J =7.50 Hz, 2 H) 3.62 - 3.77 (m, 1 H) 4.30 (q, J =7.15 Hz, 2 H) 4.34 (s, 3 H) 6.98 (d, J =5.37 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H)
B90-X00-M00(C01)-D01	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.32 (t, J =7.07 Hz, 3 H) 1.54 (m, 2 H) 1.89 (d, J =12.80 Hz, 2 H) 1.96 (m, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 2.77 (m, 4 H) 2.94 (t, J =7.74 Hz, 2 H) 3.66 (m, 1 H) 4.30 (q, J =7.19 Hz, 2 H) 4.33 (s, 3 H) 7.03 (d, J =6.46 Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H)
B94-X00-M00(C01)-D01	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.31 (t, J =7.2 Hz, 3 H); 1.58 (m, 2 H); 1.98 (m, 2 H); 2.75 (m, 2 H); 2.92 (m, 2 H); 3.30 (m, 2 H); 3.59 (m, 2 H); 3.72 (m, 1 H); 4.26 (s, 3 H); 4.29 (q, J =7.2 Hz, 2 H); 7.13 (d, J =7.2 Hz, 1 H); 7.68 (m, 2 H); 7.75 (m, 1 H); 7.78 (m, 2 H); 8.20 (s, 1 H)
B100-X00-M00(C01)-D01	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.32 (t, J =7.2 Hz, 3 H); 1.45 (m, 2 H); 1.90 (m, 2 H); 2.19 (m, 3 H); 2.31 (m, 4 H); 2.77(m, 2 H); 2.87(m, 2 H), 2.94 (m, 2 H); 3.15(m, 4 H); 3.60 (m, 2 H); 3.87 (m, 1 H); 4.30 (q, J =7.2 Hz, 2 H); 4.33 (s, 3 H), 7.13 (bs, 1 H); 8.23 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C09)-D01	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.10 - 1.24 (m, 4 H) 1.34 (t, J =7.13 Hz, 3 H) 1.40 - 1.62 (m, 4 H) 2.83 (t, J =7.62 Hz, 2 H) 3.03 (t, J =7.44 Hz, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 3.85 - 3.87 (m, 1 H) 4.34 (q, J =7.15 Hz, 2 H) 6.94 (s, 1 H) 7.05 (d, J =8.90 Hz, 2 H) 7.46 (d, J =9.02 Hz, 2 H) 8.18 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C10)-D01	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.06 - 1.67 (m, 8 H) 1.34 (t, J =7.13 Hz, 3 H) 2.85 (t, J =7.68 Hz, 2 H) 3.03 (t, J =7.68 Hz, 2 H) 3.28 - 3.44 (m, 1 H) 4.35 (q, J =7.07 Hz, 2 H) 6.93 (s, 1 H) 7.82 (d, J =8.78 Hz, 2 H) 8.04 (d, J =8.66 Hz, 2 H) 8.22 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C08)-D01	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.05 - 1.54 (m, 8 H) 1.34 (t, J =7.13 Hz, 3 H) 2.85 (t, J =7.62 Hz, 2 H) 3.03 (t, J =7.44 Hz, 2 H) 3.25 - 3.42 (m, 1 H) 4.30 - 4.41 (m, J =7.07, 7.07, 7.07 Hz, 2 H) 6.87 (s, 1 H) 7.48 (s, 2 H) 7.79 (d, J =8.78 Hz, 2 H) 7.95 (d, J =8.78 Hz, 2 H) 8.22 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C11)-D01	
B73-X00-M00-(C19)-D01	
B91-X00-M00(C19)-D01	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.32 (t, 3 H, J = 7.08) 2.04 (s, 3 H) 2.75 and 2.94 (2t, 4 H, J =7.32) 4.31 (q, 2 H, J = 7.08) 8.26 (s, 1 H)

B73-X00-M00 (C20)-D01	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.29 - 1.35 (m, 3 H) 1.50 - 1.63 (m, 4 H) 1.66 - 2.17 (m, 8 H) 2.72 - 2.86 (m, 1 H) 2.76 - 2.81 (m, 2 H) 2.94 (t, <i>J</i> =7.74 Hz, 2 H) 3.11 - 3.27 (m, 1 H) 3.86 - 3.97 (m, 1 H) 4.12 - 4.23 (m, 1 H) 4.30 (q, <i>J</i> =7.15 Hz, 2 H) 4.34 - 4.44 (m, 1 H) 5.82 - 5.98 (m, 1 H) 7.14 (s, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 8.24 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C22)-D01	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.32 (t, 3H, <i>J</i> =7.07) 2.09 (s, 3H) 2.94 and 2.76 (2t, 4H, <i>J</i> =7.68) 3.18 (m, 1H) 4.02 (m, 1H) 4.18 (m, 1H) 4.30 (q, 2H, <i>J</i> =7.07 Hz) 4.56 (m, 1H) 5.88 (m, 1H) 7.13 (bs, 1H) 8.24 (s, 1H)
B91-X00-M00(C22)-D01	
B73-X00-M00(C023)-D01	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.32 (t, <i>J</i> =7.07 Hz, 3 H) 1.65 (m, 6 H) 1.94 (m, 2 H) 2.32 (s, 6 H) 2.73 (m, 2 H) 2.95 (t, <i>J</i> 7.62 Hz, 2 H) 3.34 (m, 2 H) 4.17 (m, 1 H) 4.31 (q, <i>J</i> =7.03 Hz, 2 H) 4.61 (m, 2 H) 8.20 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C024)-D01	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.32 (t, <i>J</i> =7.07 Hz, 3 H) 1.65 (m, 6 H) 1.94 (m, 2 H) 2.29 (s, 6 H) 2.50 (m, 2 H) 2.73 (m, 2 H) 2.95 (t, <i>J</i> 7.62 Hz, 2 H) 4.17 (m, 1 H) 4.31 (q, <i>J</i> =7.03 Hz, 2 H) 4.54 (m, 2 H) 8.20 (s, 1 H)
B95-X00-M00(C01)-D01	
B91-X00-M03(C01)-D01	¹ H NMR (400 MHz), DMSO-d ₆) δ ppm 1.31 (s, 6 H) 1.32 (t, <i>J</i> =7.07 Hz, 3 H) 1.49 (m, 2 H) 1.96 (m, 2 H) 2.02 (s, 3 H) 2.65 (s, 2 H) 2.76 (m, 1 H) 3.16 (m, 1 H) 3.83 (m, 1 H) 3.95 (m, 1 H) 4.30 (m, 1 H) 4.31 (q, <i>J</i> =7.03 Hz, 2 H) 4.32 (s, 3 H) 7.17 (s, 1 H) 8.24 (s, 1 H)
B89-X00-M03(C01)-D01	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.23 (t, <i>J</i> =7.07 Hz, 3 H) 1.33 (s, 6 H) 1.35 (t, <i>J</i> =7.14 Hz, 3 H) 1.43 (m, 2 H) 1.95 (dd, <i>J</i> =12.43, 2.54 Hz, 2 H) 2.67 (s, 2 H) 2.98 (m, 2 H) 3.92 (m, 1 H) 3.99 (m, 2 H) 4.08 (q, <i>J</i> =7.00 Hz, 2 H) 4.33 (q, <i>J</i> =7.10 Hz, 2 H) 4.34 (s, 3 H) 7.17 (s, 1 H) 8.25 (s, 1 H)
B73-X00-M03(C01)-D01	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.31 (s, 6 H) 1.32 (t, <i>J</i> =7.13 Hz, 3 H) 1.55 (m, 4 H) 1.70 (m, 2 H) 1.94 (m, 2 H) 2.64 (s, 2 H) 4.17 (m, 1 H) 4.31 (q, <i>J</i> =7.11 Hz, 2 H) 4.34 (s, 3 H) 7.12 (d, <i>J</i> =7.19 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H)
B92-X00-M03(C01)-D01	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.32 (t, <i>J</i> =7.07 Hz, 3 H) 1.31 (s, 6 H) 1.46 (m, 2 H) 1.96 (m, 2 H) 2.65 (s, 2 H) 3.18 (m, 2 H) 3.62 (m, 1 H) 4.01 (m, 1 H) 4.31 (q, <i>J</i> =7.03 Hz, 2 H) 4.32 (s, 3 H) 4.40 (m, 1 H) 7.18 (s, 1 H) 7.34 - 7.49 (m, 5 H) 8.23 (s, 1 H)

B93-X00-M03(C01)-D01	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.29 (s, 6 H) 1.31 (t, <i>J</i> =7.19 Hz, 3 H) 1.59 (m, 2 H) 2.01 (m, 2 H) 2.89 (s, 3 H) 2.90 (m, 2 H) 3.56 (m, 2 H) 3.87 (m, 1 H) 4.30 (q, <i>J</i> =7.03 Hz, 2 H) 4.32 (s, 3 H) 8.24 (s, 1 H)
B94-X00-M03(C01)-D01	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.29 (s, 6 H) 1.31 (t, <i>J</i> =7.19 Hz, 3 H) 1.59 (m, 2 H) 1.99 (m, 2 H) 2.56 (m, 2 H) 2.63 (s, 2 H) 3.59 (m, 2 H) 3.73 (m, 1 H) 4.25 (s, 3 H) 4.30 (q, <i>J</i> =7.03 Hz, 2 H) 7.14 (d, <i>J</i> =6.83 Hz, 1 H) 7.68 (m, 2 H) 7.73 (m, 1 H) 7.77 (m, 2 H) 8.19 (s, 1 H)
B91-X00-M05	¹ H NMR (400 MHz), DMSO-d ₆) δ ppm 1.37 (m, 2 H) 1.89 (m, 2 H) 2.02 (s, 3 H) 2.75 (m, 1 H) 2.93 (m, 2 H) 3.17 (m, 1 H) 3.64 (m, 2 H) 3.81 (m, 1 H) 4.01 (m, 1 H) 4.26 (m, 1 H) 4.36 (m, 2 H) 6.54 (bs, 1 H) 7.17 (s, 1 H) 8.23 (s, 1 H)

Exemplo 20

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

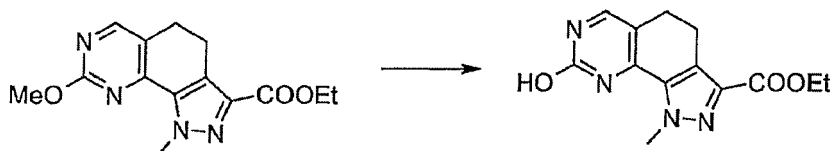


[000361] 2,0 g (7,2 mmoles) de 6-[(dimetilamino) metileno]-1-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila foram dissolvidos em 200 mL de acetonitrila e 17,4 g (70,6 mmoles) de sulfato de metilisouréia e 10,0 g (72,4 mmoles) de carbonato de potássio foram adicionados. A mistura de reação foi agitada a refluxo durante 16 horas. O solvente foi então evaporado, o resíduo redissolvido com diclorometano e lavado com água. A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada. Depois uma cromatografia em uma coluna de sílica-gel (eluente diclorometano) 1,7 g do produto foram obtidos (86% de rendimento).

[000362] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,33 (t, *J* 7,07 Hz, 3 H) 2,98 (m, 4 H) 3,97 (s, 3 H) 4,31 (q, *J* 7,07 Hz, 2 H) 4,34 (s, 3 H) 8,54 (s, 1 H).

Exemplo 21

8-hidróxi-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila [B00-X03-M00(C01)-D01]

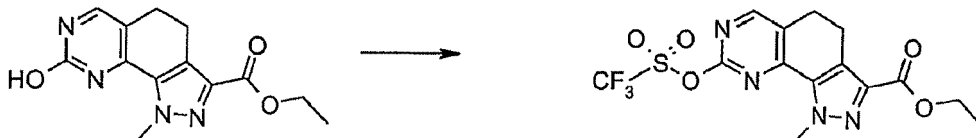


[000363] 1,5 g (5,2 mmoles) de 8-metóxi-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila foram dissolvidos em 90 mL de acetonitrila e 1,6 g (10,6 mmoles) de iodeto de sódio e 1,5 mL de cloreto de trimetilsilila foram adicionados. Após um dia sob agitação e atmosfera de nitrogênio em temperatura ambiente, o solvente foi evaporado, o resíduo redissolvido com uma mistura de diclorometano/metanol 4/1 e lavado com uma solução aquosa saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e evaporada até seca. O resíduo cristalizado de metanol levando a 1,1 g do composto de título (78% de rendimento).

[000364] ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,32 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 2,84 (m, 4 H) 4,31 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 4,29 (s, 3 H) 7,87 (s, 1 H) 11,70 (s, 1 H).

Exemplo 22

1-metil-8-[[[(trifluorometil) sulfonil] óxi]-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila [B66-X03-M00(C01)-D01]



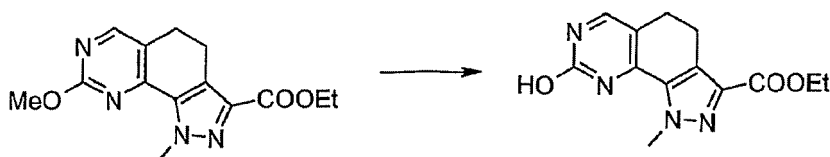
[000365] 0,60 g (2,19 mmoles) de 8-hidróxi-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila e 0,31 mL (2,19 mmoles) de trietilamina foram dissolvidos em 60 mL de diclorometano e agitado durante 5 horas a -78°C ; então, 0,72 mL (2,19 mmoles) de anidrido tríflico foram adicionados. A reação foi agitada durante a noite e deixada chegar à temperatura ambiente, lavada com NaHCO_3 aquoso,

seca sobre Na₂SO₄ e evaporada até secura. O resíduo foi triturado com éter dietílico/acetona e o produto coletado por filtração dando 0,60 g (67% de rendimento) do composto de título.

[000366] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,33 (t, J 7,13 Hz, 3 H) 3,09 (s, 4 H) 4,28 (s, 3 H) 4,32 (q, J 7,11 Hz, 2 H) 8,86 (s, 1 H).

Exemplo 23

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

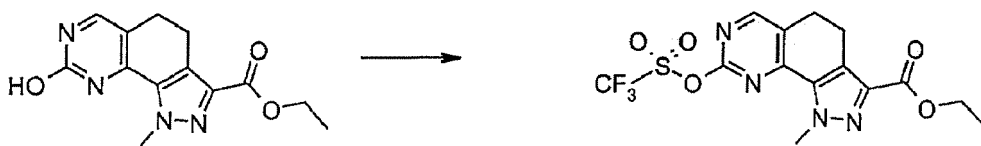


[000367] 1,5 g (5,2 mmoles) de 8-metóxi-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila foram dissolvidos em 90 mL de acetonitrila e 1,6 g (10,6 mmoles) de iodeto de sódio e 1,5 mL de cloreto de trimetilsilila foram adicionados. Após um dia sob agitação e atmosfera de nitrogênio em temperatura ambiente, o solvente foi evaporado, o resíduo redissolvido com uma mistura de diclorometano/metanol 4/1 e lavado com uma solução aquosa saturada de Na₂S₂O₃. A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e evaporada até secura. O resíduo cristalizado de metanol levando a 1,1 g do composto de título (78% de rendimento).

[000368] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,32 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 2,84 (m, 4 H) 4,31 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 4,29 (s, 3 H) 7,87 (s, 1 H) 11,70 (s, 1 H).

Exemplo 22

1-metil-8-[[trifluorometil] sulfonyl] óxi}-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila [B66-X03-M00(C01)-D01]

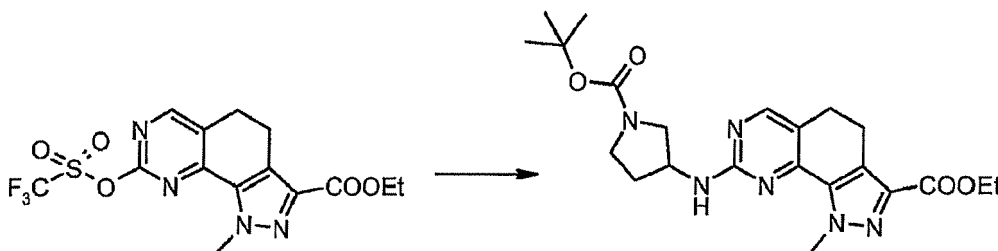


[000369] 0,60 g (2,19 mmoles) de 8-hidróxi-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila e 0,31 mL (2,19 mmoles) de trietilamina foram dissolvidos em 60 mL de diclorometano e agitado durante 5 horas a -78°C ; então, 0,72 mL (2,19 mmoles) de anidrido tríflico foram adicionados. A reação foi agitada durante a noite e deixada chegar à temperatura ambiente, lavada com NaHCO_3 aquoso, seca sobre Na_2SO_4 e evaporada até securo. O resíduo foi triturado com éter dietílico/acetona e o produto coletado por filtração dando 0,60 g (67% de rendimento) do composto de título.

[000370] ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,33 (t, J 7,13 Hz, 3 H) 3,09 (s, 4 H) 4,28 (s, 3 H) 4,32 (q, J 7,11 Hz, 2 H) 8,86 (s, 1 H).

Exemplo 23

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



[000371] A uma solução de 1,5 g (3,7 mmoles) de 1-metil-8-[[[(trifluorometil) sulfonyl] óxi] -4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila em 150 mL de dioxano anidro, 756 mg (4,1 mmoles) de 3-aminopirrolidina-1-carboxilato de terc-butila foram adicionados. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi então removido sob pressão reduzida, o resíduo redissolvido com diclorometano e lavado com água. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e evaporada. 1,2 g (88% de

rendimento) do composto de título foi coletado por filtração após trituração com éter dietílico.

[000372] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,32 (t, $J = 7,07$ Hz, 3 H) 1,38 - 1,44 (m, 9 H) 1,81 - 1,99 (m, 1 H) 2,09 - 2,23 (m, 1 H) 2,79 (t, $J = 7,68$ Hz, 2 H) 2,95 (t, $J = 7,80$ Hz, 2 H) 3,13 - 3,66 (m, 4 H) 4,30 (q, $J = 7,07$ Hz, 2 H) 4,32 - 4,41 (m, 1 H) 4,34 (s, 3 H) 7,40 (s, 1 H) 8,27 (s, 1 H)

[000373] Analogamente, mas empregando o derivado amino apropriado, os seguintes compostos foram preparados:

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

[000374] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,32 (t, 3 H, J 7,07 Hz) 2,21 e 1,79 (2 m, 2 H) 2,51 e 2,69 (2 m, 4 H) 2,93 e 2,74 (2 t, 4 H, J 7,68 Hz) 4,30 (m, 5 H) 7,33 (m, 6 H) 8,23 (s, 1 H).

Exemplo 24

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



[000375] 2,5 g de 8-amino-1-metil-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila (9,16 mmoles) foram dissolvidos em 40 mL de metanol, 40 mL de dimetilformamida e 50 mL de NH_4OH 30% de mistura. A mistura foi mantida a 65°C sob agitação durante um dia. O solvente foi então evaporado até securo, o resíduo redissolvido com diclorometano e lavado com água. A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e evaporada. O bruto foi triturado com éter dietílico e o produto coletado por filtração (50% de rendimento).

[000376] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,68 e 2,90 (2 m, 4 H)

4,28 (s, 3 H) 6,50 (bs, 2 H) 7,13 - 7,42 (bs, 2 H) 8,15 (s, 1 H).

[000377] Trabalhando de acordo com este método, os seguintes compostos foram preparados:

Tabela IX

B04-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.79 (m, 2 H) 2.96 (m, 2 H) 4.31 (s, 3 H) 6.94 (m, 1 H) 7.22 (bs, 1 H) 7.28 (m, 2 H) 7.68 (m, 2 H) 8.88 (s, 1 H) 9.48 (bs, 1 H).
B06-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.81 (m, 2 H) 2.97 (m, 2 H) 4.33 (s, 3 H) 6.97 (m, 1 H) 7.29 (m, 1 H) 7.44 (bs, 1 H) 7.66 (m, 1 H) 7.98 (m, 1 H) 8.43 (s, 1 H) 9.73 (bs, 1 H).
B07-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.81 (t, <i>J</i> 7.68 Hz, 2 H) 2.98 (t, <i>J</i> 7.74 Hz, 2 H) 4.30 (s, 3 H) 7.24 (s, 1 H) 7.26 (dd, <i>J</i> 8.66, 0.85 Hz, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.51 (t, <i>J</i> 7.93 Hz, 1 H) 7.90 (d, <i>J</i> 8.05 Hz, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 8.45 (s, 1 H) 9.87 (s, 1 H)
B08-X00-M00(C01)-D03	
B09-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.73 (m, 2 H) 2.97 (m, 2 H) 4.31 (s, 3 H) 6.58 (m, 1 H) 7.00-7.40 (3m, 4 H) 8.37 (s, 1 H) 9.32 (bs, 1 H).
B10-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.64 (s, 3 H) 2.76 (m, 2 H) 2.95 (m, 2 H) 4.29 (s, 3 H) 6.92 (m, 2 H) 7.23 (bs, 1 H) 7.41 (bs, 1 H) 7.54 (m, 2 H) 8.32 (s, 1 H) 9.27 (bs, 1 H).
B36-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.76 (m, 2 H) 2.95 (m, 2 H) 4.28 (s, 3 H) 5.95 (s, 2 H) 6.84 (m, 1 H) 7.06 (m, 1 H) 7.34 (m, 1 H) 7.22 (bs, 1 H) 7.42 (bs, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.34 (bs, 1 H).
B04-X00-M00(C02)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.77 (s, 9H) 2.72 (m, 2 H) 2.96 (m, 2 H) 7.02 (m, 1 H) 7.20-7.40 (m, 3 H) 7.65 (m, 1 H) 7.67 (m, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 9.21 (bs, 1 H).
B04-X00-M00(C04)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.78 (t, <i>J</i> 7.68 Hz, 2 H) 2.96 (t, <i>J</i> 7.74 Hz, 2 H) 3.83 (q, <i>J</i> 5.69

	Hz, 2 H) 4.78 (t, <i>J</i> 5.49 Hz, 1 H) 4.84 (t, <i>J</i> 5.79 Hz, 2 H) 6.94 (t, <i>J</i> 7.38 Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.28 (m, 2 H) 7.43 (s, 1 H) 7.67 (d, <i>J</i> 7.68 Hz, 2 H) 8.37 (s, 1 H) 9.42 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C07)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.98 (m, 4 H) 5.47 (s, 2 H) 6.97 (t, <i>J</i> 7.32 Hz, 1 H) 7.31 (t, 4 H) 7.49 (s, 1 H) 7.65 (t, <i>J</i> 7.68 Hz, 3 H) 8.41 (s, 1 H) 9.48 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C08)-D03	
B04-X00-M00(C09)-D03	
B04-X00-M00(C10)-D03	
B04-X00-M00(C05)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.86 (m, 2 H) 2.92 (m, 2 H) 5.44 (q, <i>J</i> 9.02, 2 H) 6.90 (m, 1 H) 7.24 (m, 2 H) 7.80 (m, 3 H) 7.93 (bs, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 9.72 (bs, 1 H).
B04-X00-M04(C05)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.83 (m, 2 H) 3.00 (m, 2 H) 5.75 (q, <i>J</i> 8.90 Hz, 2 H) 6.97 (m, 1 H) 7.28 (m, 2 H) 7.40 (bs, 1 H) 7.56 (m, 2 H) 8.42 (s, 1 H) 9.56 (bs, 1 H)
B04-X00-M00(C11)-D03	
B04-X00-M00(C00)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.86 (m, 2 H) 3.03 (m, 2 H) 6.95 (m, 1 H) 7.30 (m, 3 H) 7.51 (bs, 1 H) 7.89 (m, 2 H) 8.40 (s, 1 H) 9.45 (bs, 1 H) 14.03 (bs, 1 H).
B12-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.90 (m, 8 H) 4.33 (s, 3 H) 7.27 (s, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 7.53 (d, <i>J</i> 8.78 Hz, 1 H) 7.93 (dd, <i>J</i> 8.90, 2.44 Hz, 1 H) 8.08 (d, <i>J</i> 2.56 Hz, 1 H) 8.45 (s, 1 H) 9.76 (s, 1 H)
B13-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.26 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.92 (m, 8 H) 4.35 (s, 3 H) 7.14 (d, <i>J</i> 8.78 Hz, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 7.53 (dd, <i>J</i> =8.78, 2.44 Hz, 1 H) 7.97 (d, <i>J</i> =2.56 Hz, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 9.58 (s, 1 H)
B27-X00-M00(C03)-D03	
B27-X00-M04(C03)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.79 (s, 3 H) 1.64 (m, 2 H) 4.85 (m, 2 H) 6.67 (m, 1 H) 7.16-7.24 (m, 3 H) 7.25-7.42 (2 bs, 2 H) 9.25 (bs, 1 H).

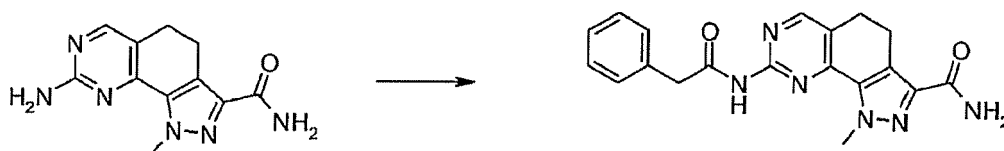
B04-X00-M00(C21)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.92 (dd, <i>J</i> =11.58, 4.15 Hz, 2 H) 2.01 - 2.10 (m, 2 H) 2.12 - 2.23 (m, 2 H) 2.80 (t, <i>J</i> =7.56 Hz, 2 H) 2.88 (d, <i>J</i> =11.10 Hz, 2 H) 2.98 (t, <i>J</i> =7.50 Hz, 2 H) 3.52 (s, 2 H) 5.48 - 5.61 (m, 1 H) 6.99 - 7.07 (m, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 7.27 - 7.39 (m, 7 H) 7.43 (s, 1 H) 7.60 (dd, <i>J</i> =8.54, 1.10 Hz, 2 H) 8.41 (s, 1 H) 9.43 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C21)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.94 (d, <i>J</i> =11.95 Hz, 2 H) 2.10 - 2.33 (m, 4 H) 2.70 (t, <i>J</i> =7.74 Hz, 2 H) 2.93 (t, <i>J</i> =7.56 Hz, 4 H) 3.55 (s, 2 H) 5.41 - 5.69 (m, 1 H) 6.51 (s, 2 H) 7.15 - 7.43 (m, 7 H) 8.17 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C19)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.51 (m, 4 H) 2.79 (m, 4 H) 3.13 (m, 4 H) 5.46 (m, 1 H) 6.95 (m, 2 H) 7.38 (m, 2 H) 7.36 and 7.26 (2s, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 9.12 (s, 1 H).
B04-X00-M04(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.83 (t, <i>J</i> =7.68 Hz, 2 H) 3.00 (t, <i>J</i> =7.62 Hz, 2 H) 4.34 (s, 3 H) 6.92 - 7.03 (m, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 7.31 (dd, <i>J</i> =8.41, 7.44 Hz, 2 H) 7.47 (s, 1 H) 7.72 (dd, <i>J</i> =8.60, 0.91 Hz, 2 H) 8.42 (s, 1 H) 9.51 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C05)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.42 - 1.78 (m, 6 H) 1.84 - 2.00 (m, 2 H) 2.78 (t, <i>J</i> =7.74 Hz, 2 H) 2.98 (t, <i>J</i> =7.74 Hz, 2 H) 4.02 - 4.20 (m, 1 H) 5.81 (q, <i>J</i> =8.82 Hz, 2 H) 7.22 (d, <i>J</i> =6.95 Hz, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 8.25 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C04)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.41 - 1.77 (m, 6 H) 1.84 - 2.01 (m, 2 H) 2.73 (t, <i>J</i> =7.74 Hz, 2 H) 2.95 (t, <i>J</i> =7.56 Hz, 2 H) 3.85 (t, <i>J</i> =6.10 Hz, 2 H) 4.09 - 4.25 (m, 1 H) 4.73 - 4.90 (m, 1 H) 4.82 (t, <i>J</i> =6.16 Hz, 2 H) 7.04 (d, <i>J</i> =5.98 Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 8.20 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C21)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.71 AND 2.94 (2t, 4 H, <i>J</i> 7.80 Hz) 3.55 (s, 2 H) 4.15 (m, 1 H) 5.62 (m, 1 H) 7.25-7.36 (m, 5 H) 7.23 and 7.39 (2s, 2 H) 8.20 (s, 1 H).
B97-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.4 (s, 9H) 1.8-2.2 (2m, 2 H) 2.75 and 2.96 (2t, 4 H) 3.2-3.7 (m, 4 H) 4.2-4.4 (m, 4 H) 7.38 (s, 1 H) 7.24 and 7.44 (2s, 2 H) 8.25 (s, 1 H).
B98-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.6-2.2 (m, 2 H) 2.72 (m, 4 H) 2.94 (m, 4 H) 4.27 (s, 3 H) 4.32 (m, 1 H) 7.33 (m, 6 H) 7.43 (2s, 2 H) 8.21 (s, 1 H).
B95-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.02 (t, <i>J</i> =7.19 Hz, 3 H) 1.44 - 1.58 (m, 2 H) 1.87 - 1.94 (m, 2 H) 1.95 - 2.03 (m, 2 H) 2.35 (q, <i>J</i> =7.07 Hz, 2 H) 2.73 (t, <i>J</i> =7.56 Hz, 2 H) 2.89 (d, <i>J</i> =11.71 Hz, 2 H)

	2.94 (t, $J=7.62$ Hz, 2 H) 3.59 - 3.78 (m, 1 H) 4.30 (s, 3 H) 7.00 (d, $J=7.93$ Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C19)-D03	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.72 and 2.94 (2t, 4 H, $J=7.94$ Hz) 4.20 (m, 1 H) 5.60 (m, 1 H) 7.25 (s, 1 H) 1.10 and 7.35 (2s, 2 H) 8.21 (s, 1 H).
B91-X00-M00(C19)-D03	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.04 (s, 3 H) 2.28 (s, 3 H) 3.18 (m, 4 H) 4.30 (m, 4 H) 5.50 (m, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 7.10 and 7.36 (2s, 2 H) 8.24 (s, 1 H).
B91-X00-M00(C22)-D03	
B73-X00-M00(C22)-D03	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.07 (s, 3H) 2.94 and 2.72 (2t, 4H, $J=7.93$) 4.18 (m, 1H) 5.83 (m, 1H) 7.09 (s, 1H) 7.42 and 7.23 (2s, 2H) 8.22 (s, 1H)
B73-X00-M00(C20)-D03	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.48 - 1.63 (m, 4 H) 1.66 - 2.15 (m, 8 H) 2.66 - 2.84 (m, 1 H) 2.72 (t, $J=7.62$ Hz, 2 H) 2.94 (t, $J=7.68$ Hz, 2 H) 3.08 - 3.39 (m, 1 H) 3.86 - 3.97 (m, 1 H) 4.10 - 4.25 (m, 1 H) 4.31 - 4.42 (m, 1 H) 5.77 - 5.95 (m, 1 H) 7.08 (s, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C16)-D03	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.03 - 1.64 (m, 8 H) 2.80 (t, $J=7.62$ Hz, 2 H) 3.03 (t, $J=7.62$ Hz, 2 H) 3.27 - 3.33 (m, 1 H) 6.77 (s, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 7.44 - 7.57 (m, 5 H) 7.61 (s, 1 H) 8.17 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C17)-D03	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.31 - 1.87 (m, 8 H) 2.76 (t, $J=7.68$ Hz, 2 H) 2.99 (t, $J=7.62$ Hz, 2 H) 3.99 (s, 1 H) 6.07 (s, 2 H) 7.06 (d, $J=7.44$ Hz, 1 H) 7.13 - 7.35 (m, 6 H) 7.44 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C09)-D03	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.00 - 1.68 (m, 8 H) 2.79 (t, $J=7.62$ Hz, 2 H) 3.02 (t, $J=7.62$ Hz, 2 H) 3.21 - 3.44 (m, 1 H) 3.82 (s, 3 H) 6.79 (d, $J=5.85$ Hz, 1 H) 7.04 (d, $J=9.02$ Hz, 2 H) 7.31 (s, 1 H) 7.46 (d, $J=8.90$ Hz, 2 H) 7.58 (s, 1 H) 8.16 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C10)-D03	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.05 - 1.65 (m, 8 H) 2.82 (t, $J=7.62$ Hz, 2 H) 3.03 (t, $J=7.68$ Hz, 2 H) 3.25 - 3.44 (m, 1 H) 6.90 (s, 1 H) 7.42 (s, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 7.84 (d, $J=8.66$ Hz, 2 H) 8.03 (d, $J=8.78$ Hz, 2 H) 8.21 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C11)-D03	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.06 - 1.65 (m, 8 H) 2.82 (t, $J=7.62$ Hz, 2 H) 3.03 (t, $J=7.68$ Hz, 2 H) 3.13 - 3.62 (m, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 7.37 (s, 1 H) 7.58 (ddd, $J=7.53, 4.85, 1.04$ Hz, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 7.68 (dt, $J=7.93, 0.91$ Hz, 1 H) 8.04 - 8.10 (m, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 8.57 (ddd, $J=4.85, 1.86, 0.85$ Hz, 1 H)

B73-X00-M00(C08)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1,07 – 1,55 (m, 8H) 2,82 (t, J = 7,62 Hz, 2H) 3,03 (t, J = 7,56 Hz, 2H) 3,26 – 3,42 (m, 1H) 6,82 (s, 1H) 7,41 (s, 1H) 7,44 (s, 2H) 7,64 (s, 1H) 7,80 (d, J = 8,66 hz, 2H) 7,93 (d, J = 8,78 Hz, 2H) 8,21 (s, 1H)
----------------------	--

Exemplo 25

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



[000378] 0,40 g (1,47 mmol) de 8-amino-1-metil-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida foi colocado em suspensão em 20 mL de tetrahydrofurano e 5 mL de piridina e 0,42 mL (3,22 mmoles) de cloreto de fenilacetila foram adicionados. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. O solvente foi evaporado, o resíduo redissolvido com diclorometano, lavado com NaHCO₃ aquoso e então com água. Após secagem sobre Na₂SO₄ anidro o solvente foi removido sob pressão reduzida e o bruto purificado por cromatografia em uma coluna de sílica-gel (eluente ciclohexano/acetona) dando 0,35 mg do composto de título (60% de rendimento).

[000379] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,62 - 3,02 (2 m, 4 H) 3,76 (m, 2 H) 4,3 (s, 3 H) 7,00 - 7,50 (m, 7 H) 8,50 (s, 1 H) 10,80 (bs, 1 H).

[000380] Trabalhando de acordo com este método, o seguinte composto foi preparado:

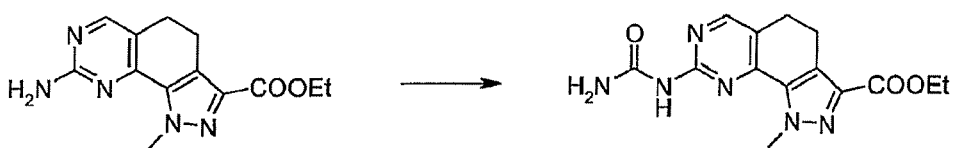
8-(benzoilamino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h]

quinazolina-3-carboxamida [B04-X01-M00(C01)-D03]

[000381] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,87 - 3,04 (2 m, 4 H) 4,33 (s, 3 H) 7,20 - 7,46 (bs, 2 H) 7,47 - 7,53 (m, 3 H) 7,90 - 8,00 (m, 2 H) 8,60 (s, 1 H) 10,97 (m, 1 H).

Exemplo 26

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

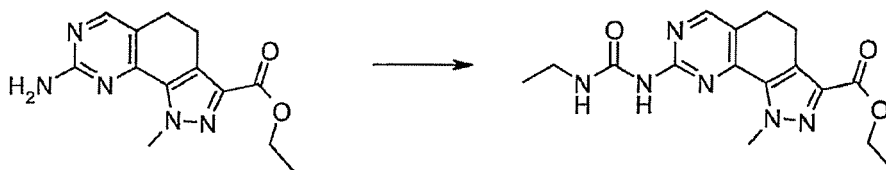


[000382] 1,00 g (3,7 mmoles) de 8-amino-1-metil-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila foi dissolvido em 50 mL de piridina e 1 mL (8,0 mmoles) de isocianato de tricloroacetila foram adicionados. A mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. O solvente foi então evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi tratado com 50 mL de metanol. Após duas horas sob agitação o solvente foi removido, o resíduo redissolvido com diclorometano e lavado com uma solução diluída de hidrato de amônio. Após secagem sobre Na_2SO_4 anidro a camada orgânica foi evaporada até secar e o resíduo purificado por cromatografia em uma coluna de sílica-gel (eluente diclorometano :acetona 4/1) levando a 0,40 g (34% de rendimento) do composto de título.

[000383] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,28 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 2,8 - 3,0 (2 m, 4 H) 4,19 - 4,34 (1 s e 1 q, J 7,07 Hz, 3 H) 7,04 (bs, 2 H) 8,44 (bs, 1 H) 9,91 (bs, 1 H).

Exemplo 27

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

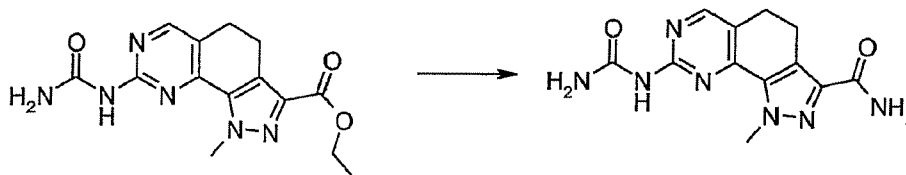


[000384] A uma suspensão de 18 mg (0,44 mmol) de hidreto de sódio 60% em óleo mineral (0,37 mmol) em dimetilformamida seco, uma solução de 100 mg de 8-amino-1-metil-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila (0,37 mmol) em 5 mL do mesmo solvente foi adicionada em gotas a 0°C sob agitação. Após 5 minutos, 0,070 mL (0,88 mmol) de isocianato de etila foi adicionado à mistura e a reação deixada chegar à temperatura ambiente. Após 8 horas o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, o resíduo redissolvido com diclorometano e lavado com água. Após secagem sobre Na₂SO₄ o solvente foi removido e o produto purificado por cromatografia em uma coluna de sílica-gel (eluente diclorometano/acetona) levando a 64 mg (50% de rendimento) do composto de título.

[000385] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,10 (t, J 7,20 Hz, 3 H) 1,29 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 2,76 - 3,04 (2 m, 4 H) 3,12 (m, 2 H) 4,21 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 4,32 (s, 3 H) 8,45 (m, 1 H) 8,71 (t, 1 H) 9,70 (bs, 1 H).

Exemplo 28

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



[000386] Uma suspensão de 0,20 g (0,63 mmol) de 8-[(aminocarbonil) amino]-1-metil-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila em 15 mL de uma mistura de metanol/dimetilformamida/hidróxido de amônio 30% 1/1/1 foi agitada em um frasco fechado a 65°C durante 48 horas. O solvente foi então evaporado sob pressão reduzida, o resíduo

redissolvido com uma mistura de diclorometano/metanol 9/1 e lavado com água. A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro e evaporada até secar. O produto foi purificado por cromatografia em uma coluna de sílica-gel (eluente diclorometano/acetona/metanol) dando 0,09 g (50% de rendimento) do composto de título.

[000387] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 2,91 - 3,09 (m, 4 H) 3,81 (s, 3 H) 6,47 (m, 3 H) 7,83 (bs, 2 H) 8,58 (m, 1 H).

[000388] Trabalhando de acordo com o método acima, o seguinte composto foi preparado:

[000389] 8-[[[(etilamino) carbonil] amino] -1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida [B03-X02-M00(C01)-D03]

[000390] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,10 (t, J 7,19 Hz, 3 H) 2,82 (t, J 7,62 Hz, 2 H) 2,97 (t, J 7,74 Hz, 2 H) 3,23 (m, 2 H) 4,28 (s, 3 H) 7,24 (s, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 8,75 (t, J 5,61 Hz, 1 H) 9,67 (s, 1 H).

Exemplo 29

8-iodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila



[000391] Em uma suspensão quente, bem agitada, de 8-amino-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida de etila (8,8 g, 0,032 mol) em dimetoxietano (1,2 L) mantido em uma atmosfera inerte de argônio, iodeto de cério (9,13 g, 0,035 mol), iodo sublimado duas vezes (4,45 g, 0,018 mol), iodeto de cobre (2,01 g, 0,01 mol) e nitrito de isopentila (7,00 mL, 6,14 g, 0,052 mol) foram adicionados em sequência. A mistura de reação foi vigorosamente agitada a 65 - 70°C durante 18 horas. Após resfriamento em um banho de água gelada, o sólido foi filtrado e o filtrado foi diluído com diclorometano (2,0 L), lavado

com 30% de hidróxido de amônio (150 mL), tiosulfato de sódio (300 mL), salmoura e seco sobre Na₂SO₄ anidro. Concentrando um volume a cerca de 100 mL de dimetoxietano, o precipitado de 8-iodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila bruto; ele foi então filtrado e lavado com dimetoxietano.

[000392] Cromatografia instantânea em sílica-gel (eluente: diclorometano/metanol 98:2) deu 5,69 g do composto de título. (46% de rendimento).

[000393] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 1,28 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 2,81 - 3,07 (2 t, J 8,90 Hz, 4 H) 4,24 (s, 3 H) 4,27 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 8,5 (bs, 1 H).

[000394] Trabalhando de acordo com este método, os seguintes compostos foram preparados:

[000395] 8-iodo-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h]
quinazolina-3-carboxilato de etila

[000396] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,3 (t, J 7,1 Hz, 3 H) 1,3 (s, 6 H) 2,8 (s, 2 H) 4,3 (s, 3 H) 4,3 (q, J 7,1 Hz, 2 H) 8,5 (s, 1 H);

[000397] 8-iodo-1,5,5-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h]
quinazolina-3-carboxilato de etila

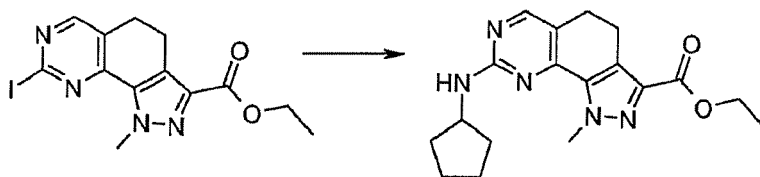
[000398] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,32 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,32 (s, 6 H) 2,96 (s, 2 H) 4,31 (q, J = 7,07 Hz, 2 H) 4,28 (s, 3 H) 8,58 (s, 1 H);

[000399] 1-(3,3-dimetilbutil)-8-iodo-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h]
quinazolina-3-carboxilato de etila;

[000400] 2-(3,3-dimetilbutil)-8-iodo-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h]
quinazolina-3-carboxilato de etila.

Exemplo 30

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



[000401] 8-iodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila (0,5 g, 1,3 mmol) e ciclopentilamina (0,65 mL, 6,5 mmoles) foram aquecidos a 100°C sob nitrogênio durante 3 horas. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em uma coluna de sílica-gel (eluente: acetato de etila/ciclohexano 70/30) para dar 0,24 g de 8-(ciclopentilamino)-1-metil-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato (54% de rendimento).

[000402] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,32 (t, J 7,13 Hz, 3 H) 1,54 (m 4 H) 1,70 (m, 2 H) 1,94 (m, 2 H) 2,77 (m, 2 H) 2,94 (t, J 7,74 Hz, 2 H) 4,17 (m, 1 H) 4,30 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 4,35 (s, 3 H) 7,11 (d, J 6,34 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H)

[000403] Trabalhando de acordo com este método, os seguintes compostos foram preparados:

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

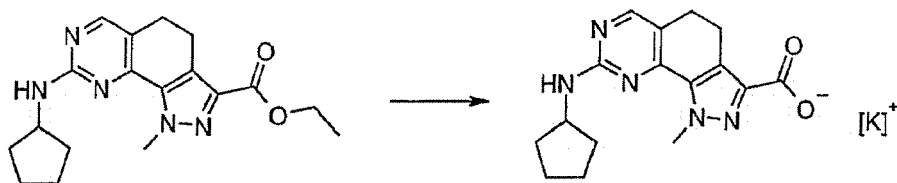
[000404] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,20 (t, J 7,07 Hz, 3 H) 1,32 (t, J 7,13 Hz, 3 H) 1,41 (m, 2 H) 1,92 (dd, J 12,62, 2,99 Hz, 2 H) 2,89 (m, 6 H) 3,94 (m, 3 H) 4,05 (q, J 7,07 Hz, 2 H) 4,30 (q, J 7,19 Hz, 2 H) 4,33 (s, 3 H) 7,13 (d, J 5,85 Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H);

B27-X00-M00(C03)-D01

B27-X00-M04(C03)-D01

Exemplo 31

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



[000405] 8-(ciclopentilamino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila (230 mg, 0,67 mmol) foi colocado em suspensão em etanol anidro (5 mL) e tratado com uma solução de 1,5 M de hidróxido de potássio em etanol (1,33 mL, 3 eq.) em temperatura refluxo durante 1,5 hora. Após resfriamento em banho de gelo, o precipitado resultante foi coletado por filtração para dar o composto de título (193 mg, 82% de rendimento) como um sólido cristalino.

[000406] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,61 (m, 6 H) 1,94 (m, 2 H) 2,67 (m, 2 H) 2,90 (m, 2 H) 4,16 (m, 1 H) 4,21 (s, 3 H) 6,90 (d, J 6,83 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H)

[000407] Trabalhando de acordo com o método acima os seguintes compostos foram preparados:

Tabela X

B89-X00-M00(C01)-D02	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.20 (t, <i>J</i> 7.07 Hz, 3 H) 1.41 (m, 2 H) 1.92 (dd, <i>J</i> 12.62, 2.99 Hz, 2 H) 2.66 (m, 4 H) 2.91 (m, 2 H) 3.94 (m, 3 H) 4.04 (q, <i>J</i> 7.07 Hz, 2 H) 4.18 (s, 3 H) 7.13 (d, 1 H, <i>J</i> 5.85 Hz, 2 H) 8.24 (s, 1 H).
B04-X00-M00(C01)-D02	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.78 - 2.98 (m, 1 H) 6.91 - 6.97 (m, 1 H) 7.25 - 7.30 (m, 1 H) 7.66 - 7.71 (m, 1 H)
B04-X00-M04(C01)-D02	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.74 (t, <i>J</i> =7.62 Hz, 2 H) 2.95 (t, <i>J</i> =7.68 Hz, 2 H) 4.23 (s, 3 H) 6.95 (tt, <i>J</i> =7.35, 1.13 Hz, 1 H) 7.30 (dd, <i>J</i> =8.60, 7.38 Hz, 2 H) 7.73 (dd, <i>J</i> =8.72, 1.04 Hz, 2 H) 8.32 (s, 1 H) 9.39 (s, 1 H)
B91-X00-M00(C01)-D02	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.41 (m, 2 H) 1.92 (m, 2 H) 2.02 (s, 3 H) 2.67 (m, 1 H) 2.75 (m, 1 H) 2.90 (m, 2 H) 3.16 (m, 1 H) 3.82 (m, 1 H) 3.94 (m, 1 H) 4.19 (s, 3 H) 4.28 (m, 1 H) 6.94 (m, 1 H) 8.14 (s, 1 H)
B94-X00-M00(C01)-D02	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.57 (m, 2 H) 1.99 (m, 2 H) 2.55 (m, 2 H) 2.63 (m, 2 H) 2.88 (m, 2 H) 3.58 (m, 2 H) 3.70 (m, 1 H) 4.11 (s, 3 H) 6.92 (d, <i>J</i> =6.95 Hz, 1 H) 7.68 (t, <i>J</i> =7.32 Hz, 2 H) 7.72 - 7.76 (m, 1 H) 7.76 - 7.80 (m, 2 H) 8.09 (s, 1 H)
B94-X00-M03(C01)-D02	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.29 (s, 6 H) 1.59 (m, 2 H) 1.99 (m, 2 H) 2.56 (m, 2 H) 3.58 (m, 2 H) 3.70 (m, 1 H) 4.08 (s, 3 H) 6.93 (s, 1 H) 7.68 (m, 2 H) 7.77 (m, 3 H) 8.08 (m, 1 H) 8.18 (s, 1 H)
B93-X00-M03(C01)-D02	
B73-X00-M00(C04)-D02	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.46 - 1.99 (m, 8 H) 2.75 (t, <i>J</i> =7.68 Hz, 2 H) 2.93 (t, <i>J</i> =7.50 Hz, 2 H) 3.83 (t, 2 H) 4.10 - 4.22 (m, 1 H) 4.77 - 4.87 (m, 3 H) 7.04 (d, <i>J</i> =5.97 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 12.61 (s, 1 H)
B90-X00-M00(C01)-D02	
B00-X00-M00(C21)-D02	
B04-X00-M00(C21)-D02	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.81 - 1.90 (m, 2 H) 2.00 - 2.20 (m, 4 H) 2.72 (t, <i>J</i> =7.68 Hz, 2 H) 2.88 (d,

	<i>J</i> =10.00 Hz, 2 H) 2.94 (t, <i>J</i> =7.50 Hz, 2 H) 3.53 (s, 2 H) 5.40 - 5.54 (m, 1 H) 6.96 - 7.04 (m, 1 H) 7.21 - 7.39 (m, 5 H) 7.26 - 7.31 (m, 2 H) 7.62 (dd, <i>J</i> =8.54, 0.98 Hz, 2 H) 8.32 (s, 1 H) 9.31 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C19)-D02	

Exemplo 32

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



[000408] Uma suspensão de 8-(ciclopentilamino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de potássio (180 mg, 0,51 mmol) em dimetilformamida anidro (3,0 mL) e tetrahydrofurano anidro (3,0 mL) foi tratada com N-etil-N,N-diisopropilamina (0,175 mL, 2 eq.) e cloridrato de carbodiimida de N-etil-N',N'-diisopropila (EDCI) (195 mg, 2 eq). A mistura foi então resfriada a 0°C e tratada com 1H-1,2,3-benzotriazol-1-ato de amônio (137 mg, 2 eq). Após 5 minutos, a reação foi aquecida em temperatura ambiente e mantida nesta temperatura durante a noite. A reação foi diluída com água e o precipitado resultante foi coletado por filtração para dar o composto de título (143 mg, 90% de rendimento).

[000409] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,65 (m, 6 H) 1,94 (m, 2 H) 2,73 (m, 2 H) 2,95 (t, J 7,62 Hz, 2 H) 4,17 (m, 1 H) 4,32 (s, 3 H) 7,08 (d, J 6,83 Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H)

[000410] Trabalhando de acordo com o método acima os seguintes compostos foram preparados:

Tabela XI

B89-X00-M00(C01)-D03	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.20 (t, J 7.07 Hz, 3 H) 1.41 (m, 2 H) 1.92 (dd, J 12.62, 2.99, 2 H) 2.74 (m, 2 H) 2.91 (m, 2 H) 2.95 (m, 4 H) 3.94 (m, 3 H) 4.04 (q, J 7.07 Hz, 2 H) 4.30 (s, 3 H) 7.09 (bs, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H).
B91-X00-M00(C01)-D03	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.37 (m, 2 H) 1.92 (m, 2 H) 2.02 (s, 3 H), 2.74 (m, 2 H) 2.76 (m, 1 H) 2.95 (m, 2 H) 3.16 (m, 1 H) 3.81 (m, 1 H) 3.94 (m, 1 H) 4.27 (m, 1 H) 4.31 (s, 3 H) 7.11 (d, J 6.83 Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 8.23 (s, 1 H)

B100-X00-M00(C01)-D03 dihydrochloride	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.44 - 1.57 (m, 2 H) 1.95 (d, <i>J</i> =12.19 Hz, 2 H) 2.74 - 2.83 (m, 5 H) 2.89 - 3.53 (m, 10 H) 3.65 (dd, <i>J</i> =12.50, 7.87 Hz, 4 H) 3.96 (t, <i>J</i> =10.61 Hz, 1 H) 4.30 (s, 3 H) 7.29 (s, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 8.26 (s, 1 H) 10.39 (s, 1 H)
B93-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.60 (m, 2 H) 2.01 (m, 2 H) 2.74 (m, 2 H) 2.89 (m, 7H,) 3.55 (m, 2 H,) 3.86 (m, 1 H) 4.31 (s, 3 H) 7.15 (bd, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 8.24 (s, 1 H)
B92-X00-M00(C01)-D03 hydrochloride	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.52 (s, 2 H) 1.99 (s, 2 H) 2.78 (t, <i>J</i> =7.56 Hz, 2 H) 2.98 (t, <i>J</i> =7.62 Hz, 2 H) 3.01 - 3.76 (m, 3 H) 4.05 (m, 1 H) 4.30 (s, 3 H) 4.41 (m, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.40 (m, 2 H) 7.47 (m, 4 H) 7.60 (s, 1 H) 8.25 (s, 1 H)
B95-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.02 (t, <i>J</i> =7.19 Hz, 3 H) 1.52 (m, 2 H) 1.90 (m, 2 H) 1.98 (m, 2 H) 2.35 (q, <i>J</i> =7.07 Hz, 2 H) 2.73 (t, <i>J</i> =7.56 Hz, 2 H) 2.89 (d, <i>J</i> =11.71 Hz, 2 H) 2.94 (t, <i>J</i> =7.62 Hz, 2 H) 3.66 (m, 1 H) 4.30 (s, 3 H) 7.00 (d, <i>J</i> =7.93 Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C00)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.65 (m, 6 H) 1.94 (m, 2 H) 2.73 (m, 2 H) 2.95 (t, <i>J</i> 7.62 Hz, 2 H) 4.17 (m, 1 H) 7.08 (d, <i>J</i> 6.83 Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 8.20 (s, 1 H)
B91-X00-M00(C00)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.36 (m,1 H); 1.46 (m, 1 H); 1.90 (m, 1 H);1.96 (m, 1 H); 2.02 (s,3 H); 2.74 (d, <i>J</i> =5 Hz, 3 H); 2.74 (m, 2 H); 2.75 (m, 1 H); 2.95 (m, 2 H); 3.16 (m, 1 H); 3.82 (m, 1 H); 3.95 (m,1 H); 4.29 (m, 1 H); 4.31 (s, 3 H); 7.11(bs, 1 H); 8.05 (q, <i>J</i> =4.5 Hz, 1 H); 8.23(s, 1 H)
B94-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.53 - 1.68 (m, 2 H) 1.92 - 2.05 (m, 2 H) 2.52 - 2.62 (m, 2 H) 2.71 (t, <i>J</i> =7.62 Hz, 2 H) 2.89 - 2.98 (m, 2 H) 3.53 - 3.63 (m, 2 H) 3.65 - 3.79 (m, 1 H) 4.24 (s, 3 H) 7.10 (d, <i>J</i> =7.32 Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 7.65 - 7.70 (m, 2 H) 7.72 - 7.78 (m, 1 H) 7.76 - 7.80 (m, 2 H) 8.19 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C023)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.65 (m, 6 H) 1.94 (m, 2 H) 2.32 (s, 6 H) 2.73 (m, 2 H) 2.95 (t, <i>J</i> 7.62 Hz, 2 H) 3.34 (m, 2 H) 4.17 (m, 1 H) 4.61 (m, 2 H) 7.08 (d, <i>J</i> 6.83 Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 8.20 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C024)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.65 (m, 6 H) 1.94 (m, 2 H) 2.29 (s, 6 H) 2.50 (m, 2 H) 2.73 (m, 2 H) 2.95 (t, <i>J</i> 7.62 Hz, 2 H) 4.17 (m, 1 H) 4.54 (m, 2 H) 7.08 (d, <i>J</i> 6.83 Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 8.20 (s, 1 H)
B79-X00-M00(C01)-D04	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.65 - 1.82 (m, 2 H) 2.05 - 2.16 (m, 2 H) 2.75 (m, 2 H) 2.76 (m, 2 H) 2.75 (m, 2 H) 2.95 (m, 2 H) 3.16 (m, 1 H) 3.82 (m, 1 H) 3.95 (m, 1 H) 4.29 (m, 1 H) 4.31 (s, 3 H) 7.11 (bs, 1 H) 8.05 (q, <i>J</i> =4.5 Hz, 1 H) 8.23 (s, 1 H)

	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.05 - 2.16 (m, 2 H) 2.75 (d, <i>J</i> =4.76 Hz, 3 H) 2.75 - 2.80 (m, 2 H) 2.97 (t, <i>J</i> =7.68 Hz, 2 H) 3.01 - 3.09 (m, 2 H) 3.27 - 3.49 (m, 2 H) 3.93 - 4.10 (m, 1 H) 4.31 (s, 3 H) 7.59 (s, 1 H) 8.07 (q, <i>J</i> =4.47 Hz, 1 H) 8.26 (s, 1 H) 8.44 - 8.63 (m, 1 H) 8.69 - 8.90 (m, 1 H)
B90-X00-M00(C01)-D04	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.48 - 1.62 (m, 2 H) 1.90 (d, <i>J</i> =13.05 Hz, 2 H) 2.00 - 2.08 (m, 2 H) 2.21 (s, 3 H) 2.70 - 2.76 (m, 2 H) 2.74 (d, <i>J</i> =4.76 Hz, 3 H) 2.78 - 2.84 (m, 2 H) 2.95 (t, <i>J</i> =7.56 Hz, 2 H) 3.62 - 3.75 (m, 1 H) 4.31 (s, 3 H) 7.01 (d, <i>J</i> =7.68 Hz, 1 H) 8.06 (q, <i>J</i> =4.59 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H)
B90-X00-M00(C01)-D27	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.68-2.82 (m, 4 H) 2.73 and 2.95 (2t, 4 H <i>J</i> 7.44 Hz) 3.67 (m, 1 H) 4.30 (s, 3 H) 7.01 (bs, 1 H) 8.11 (d, 1 H, <i>J</i> 4.51 Hz) 8.21 (s, 1 H)
B89-X00-M00(C01)-D04	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.20 (t, <i>J</i> =7.07 Hz, 3 H) 1.41 (m, 2 H) 1.92 (dd, <i>J</i> =12.68, 2.68 Hz, 2 H) 2.70 - 2.79 (m, 5 H) 2.95 (t, <i>J</i> =7.68 Hz, 4 H) 3.84 - 3.99 (m, 3 H) 4.05 (q, <i>J</i> =7.07 Hz, 2 H) 4.30 (s, 3 H) 7.09 (d, <i>J</i> =5.98 Hz, 1 H) 8.06 (q, <i>J</i> =4.39 Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H)
B91-X00-M00(C01)-D04	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.40 (m, 2 H) 1.94 (m, 2 H) 2.02 (s, 3 H) 2.74 (m, 5 H) 2.96 (m, 2 H) 3.16 (m, 1 H) 3.83 (m, 1 H) 3.94 (m, 1 H) 4.27 (m, 1 H) 4.31 (s, 3 H) 7.11 (d, <i>J</i> 6.83 Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 8.23 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C01)-D04 hydrochloride	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.58 (m, 4 H) 1.73 (m, 2 H) 1.97 (m, 2 H) 2.75 (d, <i>J</i> =4.76 Hz, 3 H) 2.79 (t, <i>J</i> =7.62 Hz, 2 H) 2.99 (t, <i>J</i> =7.68 Hz, 2 H) 4.21 (s, 1 H) 4.32 (s, 3 H) 7.68 - 7.92 (m, 1 H) 8.12 (q, <i>J</i> =4.39 Hz, 1 H) 8.24 (s, 1 H)
B100-X00-M00(C01)-D04	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.43 - 1.51 (m, 2 H) 1.91 (dd, <i>J</i> =12.68, 3.17 Hz, 2 H) 2.21 (s, 3 H) 2.33 (s, 4 H) 2.71 - 2.76 (m, 2 H) 2.75 (d, <i>J</i> =4.76 Hz, 3 H) 2.82 - 2.91 (m, 2 H) 2.95 (t, <i>J</i> =7.62 Hz, 2 H) 3.12 - 3.18 (m, 4 H) 3.60 (dt, <i>J</i> =13.32, 3.34 Hz, 2 H) 3.80 - 3.95 (m, 1 H) 4.30 (s, 3 H) 7.09 (s, 1 H) 8.06 (q, <i>J</i> =4.63 Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H)
B92-X00-M00(C01)-D04 hydrochloride	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.52 (s, 2 H) 1.99 (s, 2 H) 2.75 (d, <i>J</i> =4.76 Hz, 3 H) 2.78 (m, 2 H) 2.98 (t, <i>J</i> =7.68 Hz, 2 H) 3.06 - 3.79 (m, 3 H) 4.05 (m, 1 H) 4.30 (s, 3 H) 4.41 (m, 1 H) 7.37 - 7.43 (m, 2 H) 7.45 - 7.49 (m, 3 H) 7.60 (s, 1 H) 8.10 (q, <i>J</i> =4.63 Hz, 1 H) 8.25 (s, 1 H)
B93-X00-M00(C01)-D04	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.60 (m, 2 H) 2.01 (m, 2 H) 2.74 (m, 5 H) 2.89 (m, 3 H) 2.95 (m, 4 H) 3.56 (m, 2 H) 3.86 (m, 1 H) 4.31 (s, 3 H) 7.15 (bd, 1 H) 8.05 (m, 1 H) 8.24 (s, 1 H)

B96-X00-M00(C01)-D04	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.34 - 1.46 (m, 2 H) 1.42 (s, 9 H) 1.84 - 1.94 (m, 2 H) 2.71 - 2.77 (m, 2 H) 2.75 (d, <i>J</i> =4.76 Hz, 3 H) 2.93 (m, 4 H) 3.94(m, 3 H) 4.30 (s, 3 H) 7.09 (d, <i>J</i> =4.15 Hz, 1 H) 8.07 (m, 1 H) 8.22 (s, 1 H)
B94-X00-M00(C01)-D04	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.60 (m, 2 H) 1.98 (m, 2 H) 2.53 - 2.61 (m, 2 H) 2.67 - 2.77 (m, 2 H) 2.74 (d, <i>J</i> =4.76 Hz, 3 H) 2.93 (m, 2 H) 3.58 (d, <i>J</i> =13.90 Hz, 2 H) 3.72 (m, 1 H) 4.24 (s, 3 H) 7.10 (d, <i>J</i> =7.07 Hz, 1 H) 7.64 - 7.71 (m, 2 H) 7.72 - 7.77 (m, 1 H) 7.76 - 7.80 (m, 2 H) 8.04 (q, <i>J</i> =4.59 Hz, 1 H) 8.19 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C01)-D26 dihydrochloride	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.58 (m, 4 H) 1.72 (m, 2 H) 1.97 (m, 2 H) 2.79 (m, 2 H) 2.86 (m, 11 H) 3.01 (m, 2 H) 3.81 (s, 1 H) 4.03 (s, 1 H) 4.21 (m, 1 H) 4.33 (m, 3 H) 7.70 (m, 1 H) 8.25 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C01)-D10 dihydrochloride	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.58 (m, 4 H) 1.72 (m, 2 H) 1.96 (m, 2 H) 2.79 (m, 2 H) 2.82 (d, <i>J</i> =2.2 Hz, 3 H) 2.87 (m, 2 H) 3.0-3.7 (m, 6 H) 4.21 (m, 1 H) 4.32 (s, 3 H) 4.60 (m, 1 H) 4.80 (m, 1 H) 7.70 (m, 1 H) 8.26 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C01)-D25	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.55 (m, 4 H) 1.71 (m, 2 H) 1.94 (m, 2 H) 2.76 (m, 2 H) 2.94 (m, 2 H) 4.17 (m, 1 H) 4.22 (d, <i>J</i> =5.68 Hz, 2 H) 4.36 (s, 3 H) 7.10 (bd, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.35 (t, <i>J</i> =5.68 Hz, 1 H)
B73-X00-M00(C01)-D30	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.55 (m, 4 H) 1.71 (m, 2 H) 1.93 (m, 2 H) 2.74 (m, 2 H) 2.96 (m, 2 H) 3.81 (d, <i>J</i> =5.68 Hz, 2 H) 4.17 (m, 1 H) 4.35 (s, 3 H) 7.07 (m, 2 H) 7.38 (bs, 1 H) 8.015 (t, <i>J</i> =5.68 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C01)-D05	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.46 - 1.61 (m, 4 H) 1.64 - 1.78 (m, 2 H) 1.87 - 2.01 (m, 2 H) 2.67 - 2.89 (m, 4 H) 3.35 (s, 3 H) 4.11 - 4.23 (m, 1 H) 4.31 (s, 3 H) 7.06 (d, <i>J</i> =6.58 Hz, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 9.88 (s, 1 H)
B73-X00-M00(C01)-D72	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.55 (m, 4 H) 1.71 (m, 2 H) 1.92 (m, 2 H) 2.23 (s, 6 H) 2.52 (m, 2 H) 2.71 (m, 2 H) 2.91 (m, 4 H) 4.17 (m, 1 H) 4.37 (s, 3 H) 5.09 (m, 1 H) 7.07 (d, <i>J</i> 6.83 Hz, 1 H) 7.24 (m, 1 H) 7.33 (m, 2 H) 7.42 (m, 2 H) 8.20 (s, 1 H) 8.28 (m, 1 H)
B73-X00-M00(C01)-D163	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.08 (m, 3 H) 1.65 (m, 6 H) 1.94 (m, 2 H) 2.17 (s, 6 H) 2.45 (m, 2 H) 2.73 (m, 2 H) 2.95 (m, 2 H) 4.04 (m, 1 H) 4.17 (m, 1 H) 4.32 (s, 3 H) 7.08 (d, <i>J</i> 6.83 Hz, 1 H) 7.91 (d, 1 H) 8.20 (s, 1 H)
B94-X00-M00(C01)-D72	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.61 (m, 2 H) 1.97 (m, 2 H) 2.23 (s, 6 H) 2.52 (m, 2 H) 2.55 (m, 2 H) 2.70 (m, 2 H) 2.90 (m, 4 H) 3.56 (m, 2 H) 3.72 (m, 1 H) 4.28 (s, 3 H) 5.10 (m, 1 H) 7.11 (d, <i>J</i> 6.83 Hz, 1 H) 7.24

	(m, 1 H) 7.33 (m, 2 H) 7.40 (m, 2 H) 7.68 (m, 2 H) 7.77 (m, 3 H) 8.18 (s, 1 H) 8.27 (m, 1 H)
B94-X00-M00(C01)-D163	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.14 (m, 3 H) 1.61 (m, 2 H) 2.00 (m, 2 H) 2.19 (s, 6 H) 2.52 (m, 2 H) 2.55 (m, 2 H) 2.72 (m, 2 H) 2.94 (m, 2 H) 3.57 (m, 2 H) 3.73 (m, 1 H) 4.10 (m, 1 H) 4.25 (s, 3 H) 7.09 (m, 1 H) 7.68 (m, 2 H) 7.77 (m, 3 H) 8.19 (s, 1 H)
B91-X00-M03(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.32 (s, 6 H) 1.43 (m, 2 H) 1.94 (m, 2 H) 2.02 (s, 3 H) 2.62 (s, 2 H) 2.76 (m, 1 H) 3.16 (m, 1 H) 3.83 (m, 1 H) 3.94 (m, 1 H) 4.28 (m, 1 H) 4.29 (s, 3 H) 7.12 (d, <i>J</i> =4.15 Hz, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H)
B89-X00-M03(C01)-D03 hydrochloride	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.20 (t, <i>J</i> =7.07 Hz, 3 H) 1.34 (s, 6 H) 1.38 - 1.49 (m, 2 H) 1.89 - 1.99 (m, 2 H) 2.65 (s, 2 H) 2.90 - 3.04 (m, 2 H) 3.90 - 4.00 (m, 3 H) 4.06 (q, <i>J</i> =7.07 Hz, 2 H) 4.29 (s, 3 H) 7.31 (s, 1 H) 7.57 (s, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 8.41 (s, 2 H)
B73-X00-M03(C01)-D03 hydrochloride	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.35 (s, 6 H) 1.51 - 1.77 (m, 6 H) 1.85 - 2.04 (m, 2 H) 2.67 (s, 2 H) 4.14 - 4.25 (m, 1 H) 4.31 (s, 3 H) 7.34 (s, 1 H) 7.60 (s, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 8.23 (s, 1 H)
B92-X00-M03(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.32 (s, 6 H) 1.50 (m, 2 H) 1.99 (m, 2 H) 2.62 (s, 2 H) 3.10 (m, 2 H) 3.62 (m, 1 H) 4.01 (m, 1 H) 4.29 (s, 3 H) 4.40 (m, 1 H) 7.15 (s, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.38 (m, 2 H) 7.47 (m, 3 H) 7.53 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H)
B94-X00-M03(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.29 (s, 6 H) 1.60 (m, 2 H) 1.99 (m, 2 H) 2.52 (s, 2 H) 2.59 (m, 2 H) 2.75 (d, <i>J</i> =4.51 Hz, 3 H) 3.57 (m, 2 H) 3.71 (m, 1 H) 4.22 (s, 3 H) 7.11 (s, 1 H) 7.68 (m, 2 H) 7.77 (m, 3 H) 8.11 (m, 1 H) 8.18 (s, 1 H)
B93-X00-M03(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.32 (s, 6 H) 1.60 (m, 2 H) 2.02 (m, 2 H) 2.62 (s, 2 H) 2.89 (m, 5 H) 3.55 (m, 2 H) 3.85 (m, 1 H) 4.30 (s, 3 H) 7.15 (bd, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H)
B91-X00-M03(C01)-D04	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.32 (s, 6 H) 1.34 - 1.52 (m, 2 H) 1.87 - 2.00 (m, 2 H) 2.02 (s, 3 H) 2.62 (s, 2 H) 2.71 - 2.84 (m, 1 H) 2.76 (d, <i>J</i> =4.76 Hz, 3 H) 3.10 - 3.22 (m, 1 H) 3.83 (d, <i>J</i> =12.93 Hz, 1 H) 3.89 - 4.02 (m, 1 H) 4.23 - 4.35 (m, 1 H) 4.30 (s, 3 H) 7.13 (d, <i>J</i> =4.88 Hz, 1 H) 8.13 (q, <i>J</i> =4.72 Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H)
B73-X00-M03(C01)-D04 hydrochloride	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.34 (s, 6 H) 1.50 - 1.65 (m, 4 H) 1.67 - 1.78 (m, 2 H) 1.88 - 2.08 (m, 2 H) 2.67 (s, 2 H) 2.76 (d, <i>J</i> =4.63 Hz, 3 H) 4.09 - 4.24 (m, 1 H) 4.31 (s, 3 H) 7.84 (s, 1 H) 8.20 (q, <i>J</i> =4.51 Hz, 1 H) 8.23 (s, 1 H)
B92-X00-M03(C01)-D04	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.31 (s, 6 H)

	1.50 (m, 2 H) 1.99 (m, 2 H) 2.62 (s, 2 H) 2.75 (d, $J=4.51$ Hz, 3 H) 3.14 (m, 2 H) 3.63 (m, 1 H) 4.01 (m, 1 H) 4.29 (s, 3 H) 4.43 (m, 1 H) 7.15 (s, 1 H) 7.39 (m, 2 H) 7.47 (m, 3 H) 8.13 (m, 1 H) 8.22 (s, 1 H)
B94-X00-M03(C01)-D04	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.29 (s, 6 H) 1.60 (m, 2 H) 1.99 (m, 2 H) 2.52 (s, 2 H) 2.59 (m, 2 H) 2.75 (d, $J=4.51$ Hz, 3 H) 3.57 (m, 2 H) 3.71 (m, 1 H) 4.22 (s, 3 H) 7.11 (s, 1 H) 7.68 (m, 2 H) 7.77 (m, 3 H) 8.11 (m, 1 H) 8.18 (s, 1 H)
B93-X00-M03(C01)-D04	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.32 (s, 6 H) 1.60 (m, 2 H) 2.02 (m, 2 H) 2.62 (s, 2 H) 2.75 (d, 3 H) 2.89 (m, 5 H) 3.55 (m, 2 H) 3.85 (m, 1 H) 4.30 (s, 3 H) 7.16 (bd, 1 H) 8.13 (d, 1 H) 8.22 (s, 1 H)
B89-X00-M03(C01)-D25	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.20 (t, $J=7.13$ Hz, 3 H) 1.33 (s, 6 H) 1.35 - 1.50 (m, 2 H) 1.93 (m, 2 H) 2.64 (s, 2 H) 2.86 - 3.06 (m, 2 H) 3.84 - 4.00 (m, 3 H) 4.05 (q, $J=7.07$ Hz, 2 H) 4.25 (d, $J=5.73$ Hz, 2 H) 4.33 (s, 3 H) 7.14 (s, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 8.92 (t, $J=5.79$ Hz, 1 H)
B89-X00-M03(C01)-D138	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.20 (t, $J=7.13$ Hz, 3 H) 1.22 (s, 6 H) 1.42 (m, 2 H) 1.94 (m, 2 H) 2.62 (s, 2 H) 3.0 (m, 5 H) 3.54 (m, 2 H) 3.63 (m, 2 H) 3.95 (m, 3 H) 4.05 (q, $J=7.07$ Hz, 2 H) 4.33 (s, 3 H) 7.14 (s, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 8.92 (t, $J=5.79$ Hz, 1 H)

[000411] Na tabela XII abaixo ver os dados de HPLC/massa para alguns compostos representativos da invenção.

Tabela XII

	M+H	Time	Method
B89-X00-M03(C01)-D05	444.23	2.07	2
B89-X00-M03(C01)-D31	500.29	2.6	2
B89-X00-M03(C01)-D32	500.29	2.44	2
B89-X00-M03(C01)-D33	498.24	2.85	2
B89-X00-M03(C01)-D136	541.32	1.73	2
B89-X00-M03(C01)-D137	515.3	1.79	2
B89-X00-M03(C01)-D17	555.33	1.88	2
B89-X00-M03(C01)-D76	541.32	2	2
B89-X00-M03(C01)-D78	486.28	2.29	2
B89-X00-M03(C01)-D79	516.29	1.91	2
B89-X00-M03(C01)-D14	496.3	3.16	2
B89-X00-M03(C01)-D80	486.28	2.21	2
B89-X00-M03(C01)-D44	519.28	2.49	2
B89-X00-M03(C01)-D81	539.34	1.98	2

B89-X00-M03(C01)-D12	486.28	2.55	2
B89-X00-M03(C01)-D25	467.24	2.66	2
B89-X00-M03(C01)-D82	486.28	2.27	2
B89-X00-M03(C01)-D83	530.26	2.41	2
B89-X00-M03(C01)-D84	519.28	2.66	2
B89-X00-M03(C01)-D85	487.27	2.18	2
B89-X00-M03(C01)-D60	548.29	2.83	2
B89-X00-M03(C01)-D86	499.31	1.8	2
B89-X00-M03(C01)-D87	548.29	2.94	2
B89-X00-M03(C01)-D88	510.31	3.37	2
B89-X00-M03(C01)-D89	481.26	2.51	2
B89-X00-M03(C01)-D90	504.24	3.03	2
B89-X00-M03(C01)-D91	514.27	2.82	2
B89-X00-M03(C01)-D92	498.28	2.25	2
B89-X00-M03(C01)-D93	540.32	2.49	2
B89-X00-M03(C01)-D94	474.26	2.65	2
B89-X00-M03(C01)-D04	442.25	2.48	2
B89-X00-M03(C01)-D95	502.27	2	2
B89-X00-M03(C01)-D34	548.29	2.8	2
B89-X00-M03(C01)-D96	510.24	3.09	2
B89-X00-M03(C01)-D97	486.28	2.27	2
B89-X00-M03(C01)-D45	519.28	2.52	2
B89-X00-M03(C01)-D98	500.29	2.43	2
B89-X00-M03(C01)-D99	528.29	2.86	2
B89-X00-M03(C01)-D100	526.31	2.22	2
B89-X00-M03(C01)-D06	472.26	2.15	2
B89-X00-M03(C01)-D101	514.31	2.62	2
B89-X00-M03(C01)-D102	456.26	2.67	2
B89-X00-M03(C01)-D103	512.29	2.03	2
B89-X00-M03(C01)-D104	486.28	2.27	2
B89-X00-M03(C01)-D105	512.2	2.15	2
B89-X00-M03(C01)-D106	498.31	3.22	2
B89-X00-M03(C01)-D107	512.25	2.52	2
B89-X00-M03(C01)-D108	615.33	2.98	2
B89-X00-M03(C01)-D109	561.32	3.4	2
B89-X00-M03(C01)-D110	515.27	1.99	2
B89-X00-M03(C01)-D111	528.32	2.76	2
B89-X00-M03(C01)-D112	533.29	2.76	2
B89-X00-M03(C01)-D113	512.29	2.27	2
B89-X00-M03(C01)-D114	583.33	2.9	2
B89-X00-M03(C01)-D115	525.32	1.91	2

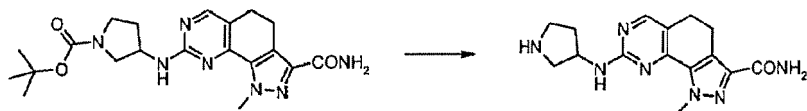
B89-X00-M03(C01)-D116	539.34	1.95	2
B89-X00-M03(C01)-D117	514.31	2.64	2
B89-X00-M03(C01)-D118	500.29	2.52	2
B89-X00-M03(C01)-D119	502.27	2.02	2
B89-X00-M03(C01)-D120	482.28	3.06	2
B89-X00-M03(C01)-D121	553.32	2.32	2
B89-X00-M03(C01)-D122	526.31	2.38	2
B89-X00-M03(C01)-D123	498.28	2	2
B89-X00-M03(C01)-D124	456.26	2.25	2
B89-X00-M03(C01)-D125	602.26	3.64	2
B89-X00-M03(C01)-D126	584.3	3.2	2
B89-X00-M03(C01)-D127	603.33	3.08	2
B89-X00-M03(C01)-D128	565.35	1.99	2
B89-X00-M03(C01)-D129	527.34	1.91	2
B89-X00-M03(C01)-D130	541.35	1.93	2
B89-X00-M03(C01)-D131	525.32	1.78	2
B89-X00-M03(C01)-D132	616.36	2.25	2
B89-X00-M03(C01)-D133	603.33	3.37	2
B89-X00-M03(C01)-D134	521.29	3.11	2
B89-X00-M03(C01)-D135	498.28	2.03	2

Tempo

Método

Exemplo 33

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



[000412] Uma solução de 110 mg (0,27 mmol) de 8-[[1-(terc-butoxicarbonil) pirrolidin-3-il] amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila em uma mistura de diclorometano-ácido trifluoroacético 9/1 foi agitada em temperatura ambiente durante 6 horas. O solvente foi então removido a vácuo e o óleo resultante tomado com diclorometano e lavado com NaHCO₃ aquoso. A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e evaporada. O resíduo foi triturado com éter dietílico dando 83 mg (60% de rendimento) do composto de título.

[000413] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,98 - 2,11 (m, 1 H)

2,22 (s, 1 H) 2,77 (t, $J = 7,62$ Hz, 2 H) 2,92 - 3,02 (m, 2 H) 3,14 - 3,55 (m, 4 H) 4,31 (s, 3 H) 4,44 - 4,57 (m, 1 H) 7,27 (s, 2 H) 8,29 (s, 1 H) 8,76 (s, 1 H)

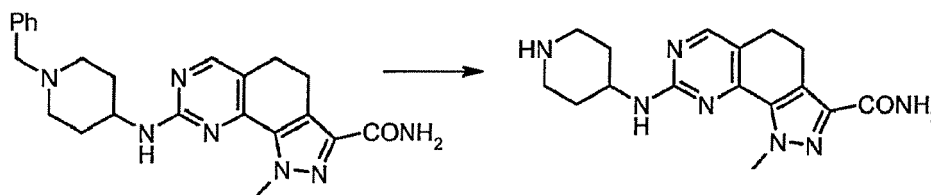
[000414] Analogamente o seguinte composto foi preparado:

[000415] N,1-dimetil-8-(piperidin-4-ilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida [B79-X00-M00(C01)-D03]

[000416] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,65 - 1,82 (m, 2 H) 2,05 - 2,16 (m, 2 H) 2,75 (d, $J = 4,76$ Hz, 3 H) 2,75 - 2,80 (m, 2 H) 2,97 (t, $J = 7,68$ Hz, 2 H) 3,01 - 3,09 (m, 2 H) 3,27 - 3,49 (m, 2 H) 3,93 - 4,10 (m, 1 H) 4,31 (s, 3 H) 7,59 (s, 1 H) 8,07 (q, $J = 4,47$ Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,44 - 8,63 (m, 1 H) 8,69 - 8,90 (m, 1 H).

Exemplo 34

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

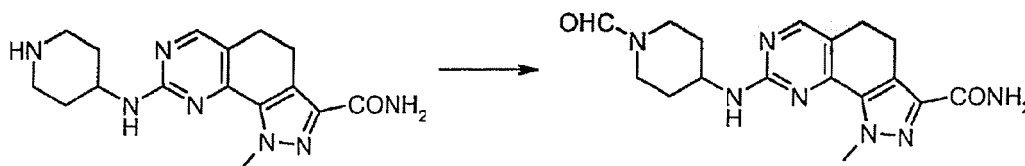


[000417] A uma solução de 1 g (2,4 mmoles) de 8-[(1-benzilpiperidin-4-il) amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida em 90 mL de etanol absoluto 1 g de paládio em carvão 10% em peso e 30 mL de 98% de ácido fórmico foram adicionados. A mistura resultante foi agitada a 60°C durante 12 horas. O catalisador foi então filtrado em celite e o filtrado evaporado. O bruto foi purificado por cromatografia em uma coluna de sílica-gel com uma mistura de CH_2Cl_2 -MeOH- Et_3N , dando 350 mg (45% de rendimento) do composto de título.

[000418] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,65 - 1,77 (m, 2 H) 2,04 - 2,17 (m, 2 H) 2,75 (t, $J = 7,56$ Hz, 2 H) 2,96 (t, $J = 7,56$ Hz, 2 H) 2,99 - 3,09 (m, 2 H) 3,28 - 3,44 (m, 2 H) 3,93 - 4,08 (m, 1 H) 4,31 (s, 3 H) 7,25 (s, 1 H) 7,31 (d, $J = 7,56$ Hz, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 8,25 (s, 1 H).

Exemplo 35

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

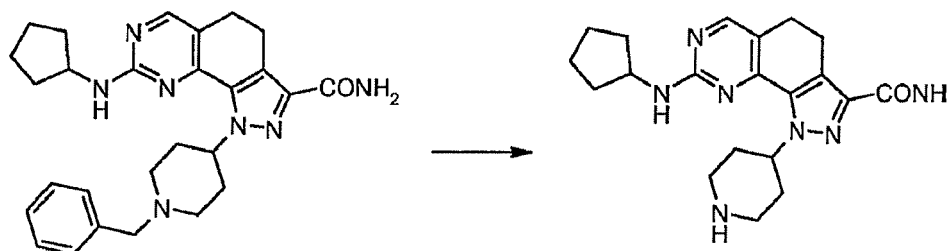


[000419] 500 mg (1,53 mmol) de 1-metil-8-(piperidin-4-ilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida foram dissolvidos em 10 mL de dimetilformamida, contendo 253 mg (1,68 mmol) de cloreto de terc-butildimetilsilila, 0,26 mL de trietilamina e 7 mg de 4-dimetilaminopiridina (0,06 mmol), e a mistura agitada a 35 - 40°C durante 25 horas sob nitrogênio. A mistura foi então dividida entre diclorometano e água, a camada orgânica foi separada, lavada com salmoura e seca sobre sulfato de sódio. Evaporação dos voláteis a vácuo deu 435 mg (80% de rendimento) do composto de título.

[000420] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,25 - 1,48 (m, 2 H) 1,88 - 2,03 (m, 2 H) 2,74 (t, J = 7,68 Hz, 2 H) 2,77 - 2,87 (m, 1 H) 2,95 (t, J = 7,62 Hz, 2 H) 3,10 - 3,20 (m, 1 H) 3,66 - 3,79 (m, 1 H) 3,93 - 4,05 (m, 1 H) 4,09 - 4,17 (m, 1 H) 4,31 (s, 3 H) 7,13 (d, J = 6,83 Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,23 (s, 1 H).

Exemplo 36

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

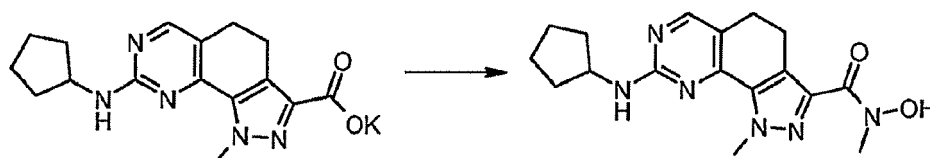


[000421] 500 mg (1,1 mmol) de 1-(1-benzilpiperidin-4-il)-8-(ciclopentilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-

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

Exemplo 37

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



[000422] A uma suspensão de 400 mg (1,14 mmol) de 8-(ciclopentilamino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de potássio em 80 mL de diclorometano e algumas gotas de dimetilformamida 0,11 mL (0,13 mmol) de cloreto de oxalila foram adicionados a 0°C. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 6 horas e então evaporada, redissolvida em diclorometano anidro e gotejada em uma solução de 344 mg (2,28 mmoles) de cloridrato de N-metilhidroxilamina e 0,33 mL de trietilamina em 20 mL do mesmo solvente, resfriada a 0°C. Após 4 horas a mistura foi lavada com uma solução saturada de hidrogeno-carbonato de sódio, seca sobre sulfato de sódio e evaporada até secura. O resíduo foi triturado com éter dietílico e filtrado para dar 780 mg (60% de rendimento) do composto de título.

[000423] ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,46 - 1,61 (m, 4 H) 1,64 - 1,78 (m, 2 H) 1,87 - 2,01 (m, 2 H) 2,67 - 2,89 (m, 4 H) 3,35 (s, 3 H) 4,11 - 4,23 (m, 1 H) 4,31 (s, 3 H) 7,06 (d, $J = 6,58$ Hz, 1 H) 8,20 (s, 1

H) 9,88 (s, 1 H).

[000424] Analogamente, mas empregando os derivados hidroxilamino apropriados, os seguintes compostos foram preparados:

N-ciclohexil-8-(ciclopentilamino)-N-hidróxi-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida [B73-X00-M00(C01)-D29]

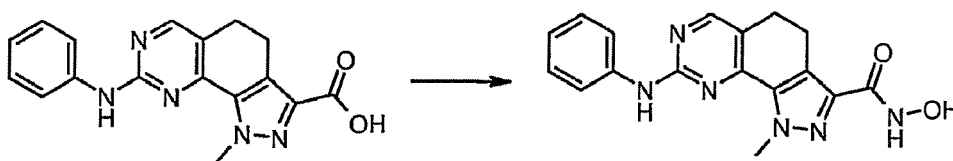
[000425] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,96 - 2,04 (m, 18 H) 2,67 - 2,81 (m, 4 H) 4,04 - 4,45 (m, 2 H) 4,30 (s, 3 H) 6,97 - 7,10 (m, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 9,45 (s, 1 H);

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

[000426] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,51 - 1,61 (m, 4 H) 1,64 - 1,79 (m, 2 H) 1,87 - 2,00 (m, 2 H) 2,70 - 2,88 (m, 4 H) 4,08 - 4,22 (m, 1 H) 4,31 (s, 3 H) 5,01 (s, 2 H) 7,06 (d, $J = 6,58$ Hz, 1 H) 7,22 - 7,43 (m, 5 H) 8,21 (s, 1 H) 9,89 (s, 1 H).

Exemplo 38

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



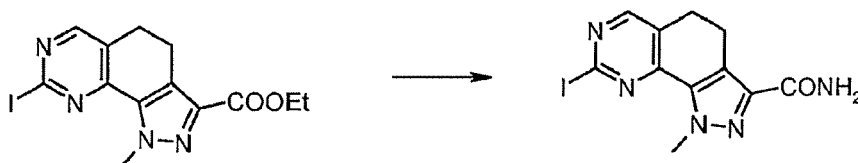
[000427] A uma solução de 260 mg (0,81 mmol) de ácido 8-anilino-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxílico em 50 mL de dimetilformamida anidro 111 mg de N-hidroxibenzotriazol (0,81 mmol), 0,16 mL de N-metilmorfolina, 205 mg (1,07 mmol) de cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida e 585 mg (2,13 mmoles) de trifenilmetilhidroxilamina foram adicionados consecutivamente. Após 48 horas em temperatura ambiente o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo tomado com diclorometano e lavado com água. A camada orgânica foi então seca sobre sulfato de sódio e evaporada. O

bruto foi tratado com 10 mL de uma mistura de diclorometano-ácido trifluoroacético e após 4 horas os voláteis foram removidos a vácuo. O resíduo foi redissolvido com diclorometano e lavado com NaHCO₃ aquoso e o produto purificado por cromatografia em uma coluna de sílica-gel, eluído com CH₂Cl₂-CH₃COCH₃ 4/1, para dar 180 mg (66% de rendimento) do composto de título.

[000428] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,80 - 2,91 (m, 2 H) 2,93 - 3,06 (m, 2 H) 4,33 (s, 3 H) 6,97 (tt, *J* = 7,35, 1,07 Hz, 1 H) 7,31 (dd, *J* = 8,47, 7,38 Hz, 2 H) 7,72 (dd, *J* = 8,66, 1,10 Hz, 2 H) 8,42 (s, 1 H) 8,91 (s, 1 H) 9,52 (s, 1 H) 10,93 (s, 1 H)

Exemplo 39

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

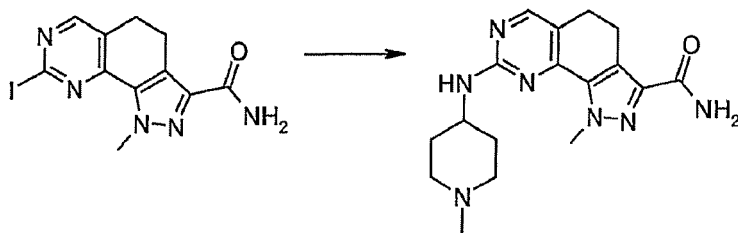


[000429] 1,0 g (2,6 mmoles) de 8-iodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila foram dissolvidos em uma mistura de 100 mL de metanol e 100 mL de 33% de hidrato de amônio. A solução foi agitada em um frasco fechado a 60°C durante 4 horas. O precipitado resultante foi coletado dando 0,5 g (54% de rendimento) do composto de título.

[000430] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,99 (m, 4 H) 4,25 (s, 3 H) 7,31 (s, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 8,47 (s, 1 H)

Exemplo 40

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

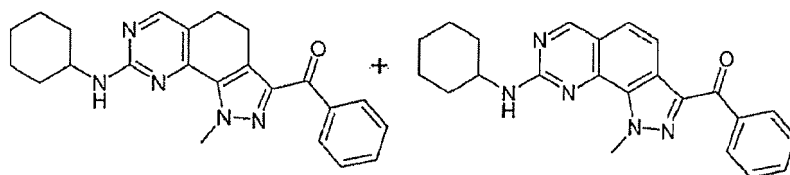


[000431] 8-iodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida (0,10 g, 0,28 mmol) e 1-metilpiperidin-4-amina (0,19 g, 1,7 mmol) foram aquecidos a 80°C sob nitrogênio durante 3 horas. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em uma coluna de sílica-gel (eluente: diclorometano/etanol/hidróxido de amônio 90/10/1) para dar 0,047 mg de 1-metil-8-[(1-metilpiperidin-4-il) amino]-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida (50% de rendimento).

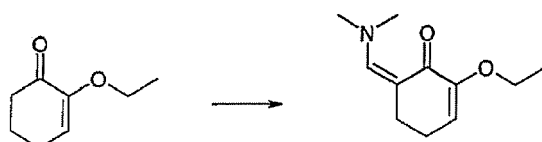
[000432] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,54 (m, 2 H) 1,91 (m, 2 H) 2,06 (m, 2 H) 2,4 (s, 3 H) 2,73 (m, 2 H) 2,83 (m, 2 H) 2,94 (m, 2 H) 3,70 (m, 1 H) 4,30 (s, 3 H) 7,01 (m, 1 H) 7,25 (s, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 8,29 (s, 1 H)

Exemplo 41

[8-(ciclohexilamino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolin-3-il] (fenil) metanona [B27-X00-M01(C01)-D07] e [8-(ciclohexilamino)-1-metil-1H-pirazol [4,3-h] quinazolin-3-il] (fenil) metanona [B27-X00-M01(C01)-D07]

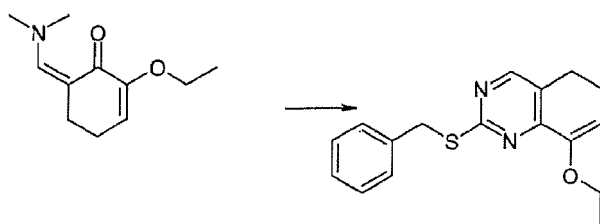


Etapa 1. 6-[(dimetilamino) metileno] -2-etoxiciclohex-2-en-1-ona



[000433] 3,4 g (0,02 mmol) de 2-etoxiciclohex-2-en-1-ona foram dissolvidos em 30 mL de dimetilformamida seco e 30 mL (0,05 mmol) de dimetilformamida dimetil acetal foram adicionados. A solução foi agitada a 60°C durante duas horas. O solvente foi então evaporado sob vácuo, o resíduo triturado com éter dietílico e coletado por filtração para dar 6,6 g do composto de título (80% de rendimento).

Etapa 2. 2-(benziltio)-8-etóxi-5,6-dihidroquinazolina



[000434] A uma solução de 2,0 g (0,01 mol) de 6-[(dimetilamino) metileno]-2-etoxiciclohex-2-en-1-ona em 20 mL de dimetilformamida 2,6 g de S-benzilisotiouréia (2 eq. mol.) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada a 95°C durante 4 horas. O solvente foi então evaporado sob pressão reduzida e o bruto purificado por cromatografia em uma coluna de sílica-gel (eluente diclorometano/metanol 9/1) levando a 1,5 g (50% de rendimento) do composto de título.

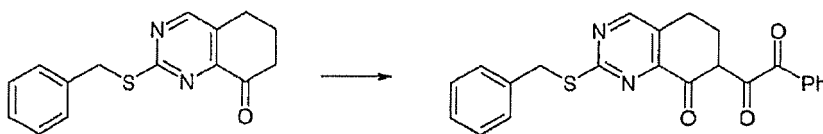
Etapa 3. 2-(benziltio)-6,7-dihidroquinazolin-8(5 H)-ona



[000435] 1,5 g (5 mmoles) de 2-(benziltio)-8-etóxi-5,6-dihidroquinazolina foram dissolvidos em 50 mL de ácido acético e 3 mL de água. A solução foi agitada em temperatura de refluxo durante 4 horas. O solvente foi então removido sob vácuo, o resíduo dividido entre diclorometano e uma solução de NaHCO₃ saturada. A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada, dando 1,0 g (74% de rendimento) do composto de título.

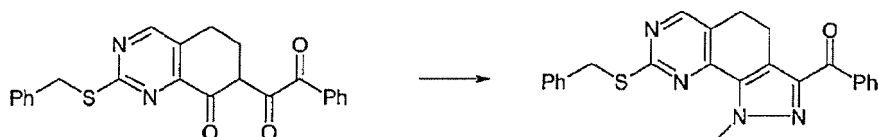
Etapa 4. 1-[2-(benziltio)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-7-

il]-2-feniletano-1,2-diona



[000436] A uma solução de 0,22 g (0,81 mmol) de 2-(benziltio)-6,7-dihidroquinazolin-8(5 H)-ona em 5 mL de tetrahidrofurano seco resfriado a -50°C, 0,10 g de hidreto de sódio 60% em óleo mineral foram adicionados. A suspensão resultante foi mantida na mesma temperatura durante 30 minutos e então 0,59 mL de α -oxobenzenoacetato de etila (PhCOCOOEt) foram adicionados e a mistura de reação deixada para chegar a temperatura ambiente. Após 16 horas a mistura foi dividida entre água e acetato de etila e a camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e evaporada até secar. O resíduo foi purificado por cromatografia em uma coluna de sílica-gel (eluente hexano/acetato de etila 7/3) dando 0,22 g (68% de rendimento) do composto de título.

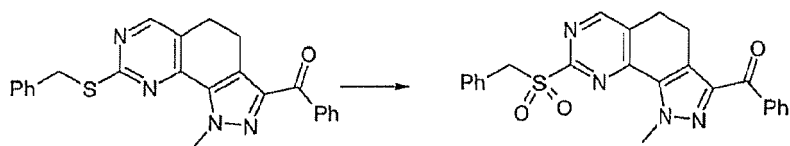
Etapa 5. [8-(benziltio)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h]quinazolin-3-il] (fenil) metanona [B05-X04-M00(C01)-D07]



[000437] 0,22 g (0,55 mmol) de 1-[2-(benziltio)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-7-il]-2-feniletano-1,2-diona foram dissolvidos em 6 mL de etanol e 0,03 g (0,66 mmol) de hidrazina de metila foram adicionados. A mistura de reação foi mantida sob agitação a temperatura de refluxo durante 5 horas. Após esta vez, o solvente foi removido sob pressão reduzida, o resíduo redissolvido com diclorometano e lavado com água. A camada orgânica foi seca sob Na₂SO₄ e concentrada, dando 0,16 g do composto de título (70% de rendimento).

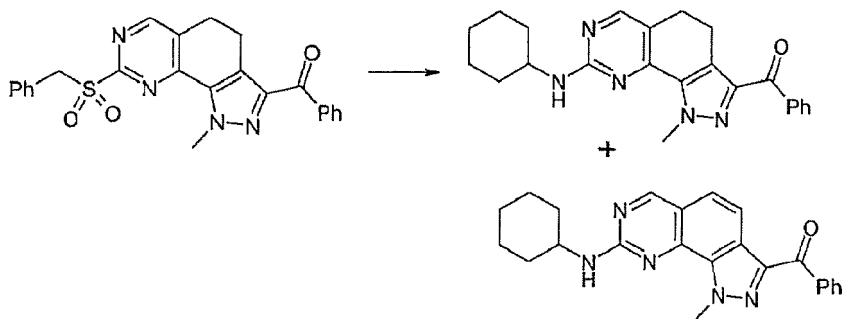
Etapa 6. [8-(benzilsulfonil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol

[4,3-h] quinazolin-3-il] (fenil) metanona [B05-X05-M00(C01)-D07]



[000438] A uma solução de 70 mg (0,17 mmol) de [8-(benziltio)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolin-3-il] (fenil) metanona em 3 mL de diclorometano, 115 mg (0,34 mmol) de ácido m-cloroperbenzóico foram adicionados. A mistura de reação foi mantida em temperatura ambiente durante uma hora. A solução foi então lavada com NaHCO₃ aquoso e a camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e evaporada a vácuo, dando 70 mg (93% de rendimento) do composto de título.

Etapa 7. [8-(ciclohexilamino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolin-3-il] (fenil) metanona [B27-X00-M00(C01)-D07] e [8-(ciclohexilamino)-1-metil-1H-pirazol [4,3-h] quinazolin-3-il] (fenil) metanona [B27-X00-M01(C01)-D07]



[000439] 83 mg (0,19 mmol) de [8-(benzilsulfonil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolin-3-il] (fenil) metanona foram dissolvidos em 3 mL de dimetilsulfóxido e ciclohexilamina (0,033 mL, 0,29 mmol) e a solução foi aquecida a 100°C sob agitação durante 16 horas. O solvente foi então removido sob pressão reduzida e o bruto purificado por cromatografia em uma coluna de sílica-gel (eluente diclorometano/acetona) dando 31 mg de [8-(ciclohexilamino)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolin-3-il] (fenil) metanona e 15 mg de [8-(ciclohexilamino)-1-metil-1H-pirazol [4,3-h] quinazolin-3-il] (fenil)

metanona (70% de rendimento global).

B27-X00-M00(C01)-D07

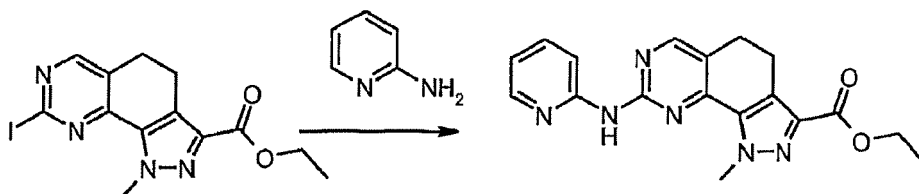
[000440] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,00 - 2,00 (5 m, 11 H) 2,61 (m, 2 H) 2,66 (m, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 7,17(bs, 1 H) 7,34 - 7,37 (m, 3 H) 7,41 - 7,51 (m, 3 H) 8,27 (s, 1 H);

B27-X00-M01(C01)-D07

[000441] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,20 - 2,20 (5 m, 11 H) 4,02 (bs, 3 H) 6,69 (m, 1 H) 7,37 - 7,58 (2 m, 6 H) 7,93 (bs, 1 H) 8,83 (bs, 1 H).

Exemplo 42

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



[000442] Acetato de paládio [$\text{Pd}(\text{OAc})_2$] (15,3 mg, 0,07 mmol, 10%), ($\pm$)-BINAP (42,6 mg, 0,07 mmol, 10%) e dimetilformamida (12 mL) foram carregados em um frasco de fundo redondo varrido com argônio. A mistura foi agitada sob argônio durante 30 minutos. Então 2-aminopiridina (70,4 mg, 0,75 mmol), 8-iodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila (250 mg, 0,65 mmol), carbonato de potássio (1,89 g, 13,67 mmoles) e dimetilformamida (5 mL) foram adicionados. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante uma hora e então aquecida a 120°C em um banho de óleo sob argônio com boa agitação durante 18 horas.

[000443] Após resfriamento em temperatura ambiente, a mistura de reação foi despejada em água e extraída com diclorometano. Os extratos orgânicos foram lavados com salmoura e secos sobre Na_2SO_4 . O solvente foi removido sob vácuo, o sólido bruto foi tomado com éter dietílico, filtrado, lavado com éter dietílico e purificado por cromatografia

instantânea em sílica-gel (eluente: diclorometano/metanol 97,5:2,5) para dar 145 mg (63,8% de rendimento) do composto de título.

[000444] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,3 (t, J 7,1 Hz, 3 H) 3,0 (m, 4 H) 4,3 (q, J 7,2 Hz, 2 H) 4,4 (s, 3 H) 7,0 (ddd, J 7,2, 4,9, 1,0 Hz, 1 H) 7,8 (ddd, 1 H) 8,2 (d, J 8,4 Hz, 1 H) 8,3 (ddd, J 4,8, 2,0, 0,9 Hz, 1 H) 8,5 (s, 1 H) 9,9 (s, 1 H).

[000445] Trabalhando de acordo com o método acima, os seguintes compostos foram preparados:

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

[000446] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,3 (t, J 7,1 Hz, 3 H) 2,9 (m, 4 H) 4,3 (q, J 7,2 Hz, 2 H) 4,4 (s, 3 H) 7,1 (m, 1 H) 7,4 (m, 2 H) 8,5 (s, 1 H) 10 (s, 1 H);

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

[000447] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,3 (t, J 7,1 Hz, 3 H) 2,9 (m, 4 H) 3,8 (s, 3 H) 4,3 (q, J 7,2 Hz, 2 H) 4,4 (s, 3 H) 6,8 (s, 1 H) 7,6 (s, 1 H) 7,8 (s, 1 H) 8,5 (s, 1 H) 9,9 (s, 1 H);

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

[000448] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,3 (t, J 7,1 Hz, 3 H) 2,9 (m, 4 H) 4,3 (m, 5 H) 6,7 (d, J 8,8 Hz, 2 H) 7,4 (d, J 8,9 Hz, 2 H) 8,3 (s, 1 H) 9,1 (s, 1 H) 9,2 (s, 1 H);

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

[000449] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,3 (m, 3 H) 2,9 (m, 4 H) 4,3 (d, J 7,1 Hz, 2 H) 4,4 (s, 3 H) 7,1 (s, 1 H) 7,6 (d, J 8,9 Hz, 2 H) 7,7 (s, 1 H) 7,9 (d, J 8,9 Hz, 2 H) 8,2 (s, 1 H) 8,5 (s, 1 H) 9,7 (s, 1 H);

1-metil-8-(1,3-tiazol-2-ilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h]

quinazolina-3-carboxilato de etila [B86-X00-M00(C01)-D01]

[000450] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,3 (m, 3 H) 3,0 (m, 4 H) 4,3 (q, J 7,1 Hz, 2 H) 4,4 (s, 3 H) 7,1 (d, J 3,5 Hz, 1 H) 7,5 (d, J 3,7 Hz, 1 H) 8,6 (s, 1 H) 11,6 (s, 1 H);

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

[000451] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,3 (t, J 7,1 Hz, 3 H) 2,9 (m, 4 H) 4,3 (q, J 7,1 Hz, 2 H) 4,4 (s, 3 H) 6,5 (s, 1 H) 7,6 (s, 1 H) 8,4 (s, 1 H) 9,6 (s, 1 H) 12,2 (s, 1 H);

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

[000452] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,3 (t, J 7,1 Hz, 3 H) 2,9 (m, 4 H) 3,1 (m, 4 H) 3,8 (m, 4 H) 4,3 (q, J 7,2 Hz, 2 H) 4,3 (s, 3 H) 6,9 (d, J 9,0 Hz, 2 H) 7,6 (d, J 9,0 Hz, 2 H) 8,4 (s, 1 H) 9,3 (s, 1 H);

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

[000453] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,3 (t, J 7,1 Hz, 6 H) 3,0 (m, 4 H) 4,3 (m, 4 H) 4,4 (s, 3 H) 7,9 (m, 4 H) 8,5 (s, 1 H) 10,0 (s, 1 H);

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

[000454] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,1 (t, J 7,0 Hz, 6 H) 1,3 (t, J 7,1 Hz, 3 H) 2,9 (m, 4 H) 3,3 (m, 4 H) 4,3 (q, J 7,1, 7,1 Hz, 2 H) 4,3 (s, 3 H) 6,7 (d, J 9,1 Hz, 2 H) 7,4 (d, J 9,0 Hz, 2 H) 8,3 (s, 1 H) 9,1 (s, 1 H);

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

[000455] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,3 (t, J 7,1 Hz, 3 H) 2,0

(s, 3 H) 2,9 (m, 4 H) 4,3 (q, J 7,1 Hz, 2 H) 4,4 (s, 3 H) 7,5 (d, J 9,0 Hz, 2 H) 7,6 (d, J 9,0 Hz, 2 H) 8,4 (s, 1 H) 9,4 (s, 1 H) 9,8 (s, 1 H);

8-[[3-(hidroximetil) fenil] amino]-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila [B11-X00-M00(C01)-D01]

[000456] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,3 (t, J 7,1 Hz, 3 H) 2,9 (m, 4 H) 4,3 (q, J 7,1 Hz, 2 H) 4,4 (s, 3 H) 4,5 (s, 2 H) 6,9 (m, 1 H) 7,3 (t, J 7,8 Hz, 1 H) 7,5 (m, 1 H) 7,8 (s, 1 H) 8,4 (s, 1 H) 9,5 (s, 1 H);

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

[000457] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,3 (t, J 7,1 Hz, 3 H) 2,9 (m, 4 H) 3,7 (s, 3 H) 4,3 (q, J 7,1 Hz, 2 H) 4,3 (s, 3 H) 6,9 (d, J 9,0 Hz, 2 H) 7,6 (d, J 9,0 Hz, 2 H) 8,4 (s, 1 H) 9,3 (s, 1 H);

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

[000458] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,3 (t, J 7,1 Hz, 3 H) 2,9 (m, 4 H) 4,3 (q, J 7,1 Hz, 2 H) 4,4 (s, 3 H) 7,6 (dd, J 8,8, 2,4 Hz, 1 H) 7,7 (d, J 8,8 Hz, 1 H) 8,2 (d, J 2,4 Hz, 1 H) 8,5 (s, 1 H) 9,9 (s, 1 H);

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

[000459] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3 H) 2,95 (m, 4 H) 4,31 (q, J = 7,2 Hz, 2 H) 4,39 (s, 3 H) 7,49 (s, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,54 (s, 1 H) 10,11 (s, 1 H);

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

[000460] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,33 (t, J = 7,07 Hz, 3 H) 2,28 (s, 3 H) 2,42 - 2,61 (m, 4 H) 2,79 - 2,88 (m, 6 H) 2,98 (t, J = 7,80

Hz, 2 H) 4,31 (q, $J = 7,15$ Hz, 2 H) 4,36 (s, 3 H) 4,56 (d, $J = 5,24$ Hz, 2 H) 5,06 (t, $J = 5,30$ Hz, 1 H) 7,03 (d, $J = 8,66$ Hz, 1 H) 7,50 (dd, 1 H) 7,81 (d, $J = 2,68$ Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 9,42 (s, 1 H);

1-metil-8-([4-(morfolin-4-ilmetil) fenil] amino)-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila [B102-X00-M00(C01)-D01]

[000461] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,33 (t, $J = 7,13$ Hz, 3 H) 2,35 (s, 4 H) 2,86 (t, $J = 7,62$ Hz, 2 H) 2,99 (t, $J = 7,80$ Hz, 2 H) 3,42 (s, 2 H) 3,55 - 3,61 (m, 4 H) 4,31 (q, $J = 7,07$ Hz, 2 H) 4,37 (s, 3 H) 7,24 (d, $J = 8,41$ Hz, 2 H) 7,66 (d, $J = 8,41$ Hz, 2 H) 8,42 (s, 1 H) 9,52 (s, 1 H);

1-metil-8-([4-[(1-metilpiperidin-4-il) óxi] fenil] amino)-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila [B103-X00-M00(C01)-D01]

[000462] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,32 (t, 3 H) 2,09 (m, 4 H) 2,86 (m, 5 H) 2,98 (t, 2 H) 3,37 (m, 5 H) 4,30 (q, 2 H) 4,34 (s, 3 H) 7,03 (m, 2 H) 7,61 (m, 2 H) 8,39 (s, 1 H) 9,40 (s, 1 H);

1-metil-8-([3-[(4-metilpiperazin-1-il) metil] fenil] amino)-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila [B104-X00-M00(C01)-D01]

[000463] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,33 (t, 3 H) 2,21 (m, 3 H) 2,40 (m, 8 H) 2,86 (t, 2 H) 2,99 (t, 2 H) 3,44 (s, 2 H) 4,30 (q, 2 H) 4,39 (s, 3 H) 6,91 (m, 1 H) 7,24 (m, 1 H) 7,56 (m, 1 H) 7,75 (dd, 1 H) 8,43 (m, 1 H) 9,54 (s, 1 H);

8-([3-flúor-4-(4-metilpiperazin-1-il) fenil] amino) -1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila [B109-X00-M00(C01)-D01]

[000464] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,33 (t, 3 H) 2,28 (s, 3 H) 2,85 (t, 2 H) 2,99 (m, 6 H) 4,30 (q, 2 H) 4,37 (s, 3 H) 7,01 (t, 1 H) 7,35 (dd, 1 H) 7,64 (dd, 1 H) 8,42 (m, 1 H) 9,56 (s, 1 H);

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

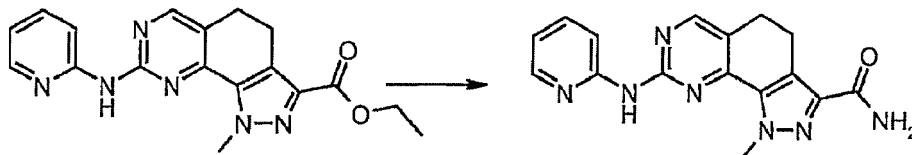
[000465] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,33 (t, 3 H) 2,86 (t, 2 H) 2,99 (t, 2 H) 4,30 (q, 2 H) 4,37 (s, 3 H) 7,38 (d, 2 H) 7,74 (d, 2 H) 8,45 (s, 1 H) 9,70 (s, 1 H);

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

[000466] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,33 (t, 3 H) 2,86 (t, 2 H) 2,99 (t, 2 H) 4,30 (q, 2 H) 4,37 (s, 3 H) 4,45 (s, 2 H) 7,27 (d, 2 H) 7,65 (d, 2 H) 8,42 (s, 1 H) 9,50 (s, 1 H).

Exemplo 43

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



[000467] A uma solução de 1-metil-8-(piridin-2-ilamino) -4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila (220 mg, 0,63 mmol) em metanol (250 mL), 33% de hidróxido de amônio aquoso (100 mL) foi adicionado e a solução foi agitada a 65°C durante 8 horas.

[000468] Por concentração da solução, o composto final que precipitou foi coletado por filtração sob sucção, lavado com água e cristalizado duas vezes a partir de metanol contendo hidróxido de sódio, e seco a 40°C sob vácuo. Foram assim obtidos 60 mg do composto de título.

[000469] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,0 (m, 4 H) 4,4 (s, 3 H) 7,0 (ddd, J 7,2, 4,9, 1,0 Hz, 1 H) 7,3 (s, 1 H) 7,5 (s, 1 H) 7,8 (ddd, 1 H) 8,2 (d, J 8,4 Hz, 1 H) 8,3 (ddd, J 4,8, 2,0, 0,9 Hz, 1 H) 8,5 (s, 1 H) 9,9 (s, 1 H)

[000470] Trabalhando de acordo com o mesmo procedimento, os seguintes compostos foram preparados:

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

[000471] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,0 (m, 4 H) 4,4 (s, 3 H) 7,1 (t, J 1,8 Hz, 1 H) 7,3 (s, 1 H) 7,5 (s, 1 H) 7,9 (d, J 1,8 Hz, 2 H) 8,5 (s, 1 H) 10,0 (s, 1 H);

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

[000472] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,9 (m, 4 H) 3,8 (s, 3 H) 4,3 (s, 3 H) 6,8 (s, 1 H) 7,3 (s, 1 H) 7,5 (s, 1 H) 7,6 (s, 1 H) 7,8 (s, 1 H) 8,5 (s, 1 H) 9,9 (s, 1 H);

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

[000473] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,9 (m, 4 H) 4,3 (s, 3 H) 6,7 (d, J 8,8 Hz, 2 H) 7,2 (s, 1 H) 7,4 (d, J 8,9 Hz, 2 H) 7,5 (s, 1 H) 8,3 (s, 1 H) 9,1 (s, 1 H) 9,2 (s, 1 H);

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

[000474] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,9 (m, 4 H) 4,4 (s, 3 H) 7,1 (s, 1 H) 7,3 (s, 1 H) 7,5 (s, 1 H) 7,6 (d, J 8,9 Hz, 2 H) 7,7 (t, J 1,2 Hz, 1 H) 7,9 (d, J 9,0 Hz, 2 H) 8,2 (s, 1 H) 8,4 (s, 1 H) 9,7 (s, 1 H);

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

[000475] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,0 (m, 4 H) 4,4 (s, 3 H) 7,1 (d, J 3,7 Hz, 1 H) 7,3 (s, 1 H) 7,5 (d, J 3,7 Hz, 1 H) 7,5 (s, 1 H) 8,6 (s, 1 H) 11,8 (s, 1 H);

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

[000476] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,9 (m, 4 H) 4,3 (s, 3 H) 6,5 (bs, 1 H) 7,25 (s, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,6 (bs, 1 H) 8,4 (s, 1 H) 9,9 (s, 1 H);

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

[000477] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,9 (m, 4 H) 3,1 (m, 4 H) 3,8 (m, 4 H) 4,3 (s, 3 H) 6,9 (d, J 9,1 Hz, 2 H) 7,2 (s, 1 H) 7,5 (s, 1 H) 7,6 (d, J 9,0 Hz, 2 H) 8,4 (s, 1 H) 9,3 (s, 1 H);

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

[000478] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,1 (t, J 7,0 Hz, 6 H) 2,9 (m, 4 H) 3,3 (m, 4 H) 4,3 (s, 3 H) 6,7 (d, J 9,0 Hz, 2 H) 7,2 (s, 1 H) 7,4 (m, J 9,0 Hz, 1 H) 7,4 (d, J 9,0 Hz, 2 H) 8,3 (s, 1 H) 9,1 (s, 1 H);

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

[000479] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,0 (s, 3 H) 2,9 (m, 4 H) 4,3 (s, 3 H) 7,3 (s, 1 H) 7,5 (s, 1 H) 7,5 (d, J 8,9 Hz, 2 H) 7,6 (d, J 9,0 Hz, 2 H) 8,4 (s, 1 H) 9,4 (s, 1 H) 9,8 (s, 1 H);

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

[000480] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,9 (m, 4 H) 4,3 (s, 3 H) 4,5 (s, 2 H) 5,2 (s, 1 H) 6,9 (d, J 8,0 Hz, 1 H) 7,2 (m, 2 H) 7,5 (s, 1 H) 7,5 (dd, J 8,1, 1,4 Hz, 1 H) 7,8 (t, J 1,8 Hz, 1 H) 8,4 (s, 1 H) 9,5 (s, 1 H);

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

[000481] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,9 (m, 4 H) 3,7 (s, 3 H) 4,3 (s, 3 H) 6,9 (d, J 9,1 Hz, 2 H) 7,3 (s, 1 H) 7,5 (s, 1 H) 7,6 (d, J 9,0 Hz, 2 H) 8,4 (s, 1 H) 9,3 (s, 1 H);

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

[000482] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,9 (m, 4 H) 4,4 (s, 3 H) 7,3 (s, 1 H) 7,5 (s, 1 H) 7,6 (dd, J 8,8, 2,4 Hz, 1 H) 7,7 (d, J 8,8 Hz, 1 H) 8,2 (d, J 2,4 Hz, 1 H) 8,5 (s, 1 H) 9,9 (s, 1 H);

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

[000483] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,29 (s, 3 H) 2,45 - 2,61 (m, 4 H) 2,73 - 2,87 (m, 6 H) 2,99 (t, J = 7,56 Hz, 2 H) 4,34 (s, 3 H) 4,56 (d, J = 5,24 Hz, 2 H) 5,06 (t, J = 5,37 Hz, 1 H) 7,03 (d, J = 8,66 Hz, 1 H) 7,26 (s, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 7,50 (dd, J = 8,23, 2,99 Hz, 1 H) 7,83 (d, J = 2,68 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 9,40 (s, 1 H);

metilamida de ácido 8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-3-(hidroximetil) fenilamino] -1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxílico [B116-X00-M00(C01)-D04]

[000484] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 2,45 - 2,55 (m, 4 H) 2,75 (d, J = 4,63 Hz, 3 H) 2,81 (t, J = 7,19 Hz, 2 H) 2,83 (t, J = 4,63 Hz, 4 H) 2,99 (t, J = 7,56 Hz, 2 H) 4,34 (s, 3 H) 4,56 (d, J = 5,24 Hz, 2 H) 5,05 (t, J = 5,37 Hz, 1 H) 7,03 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 7,50 (d, J = 8,41, 2,56 Hz, 1 H) 7,83 (d, J = 2,68 Hz, 1 H) 8,07 (q, J = 4,63 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 9,40 (s, 1 H);

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

[000485] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,83 (m, 2 H) 2,88 (d, J = 4,68 Hz, 3 H) 3,01 (m, 4 H) 3,19 (m, 2 H) 3,53 (m, 2 H) 4,37 (s, 3 H) 7,23 (m, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 7,63 (m, 1 H) 8,21 (m, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 9,67 (s, 1 H) 10,13 (s, 1 H);

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

[000486] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 2,44 (s, 4 H) 2,78 - 3,03 (m, 4 H) 3,04 - 3,40 (m, 4 H) 3,45 (s, 2 H) 4,37 (s, 3 H) 6,90 (d, $J = 7,32$ Hz, 1 H) 7,25 (t, $J = 7,68$ Hz, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 7,57 (dd, $J = 7,68, 1,59$ Hz, 1 H) 7,76 (t, $J = 1,77$ Hz, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 9,52 (s, 1 H);

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

[000487] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,77 - 3,07 (m, 4 H) 3,84 (s, 3 H) 4,35 (s, 3 H) 6,84 (s, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 9,86 (s, 1 H);

metilamida de ácido 8-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino] -1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxílico [B10-X00-M00(C01)-D04]

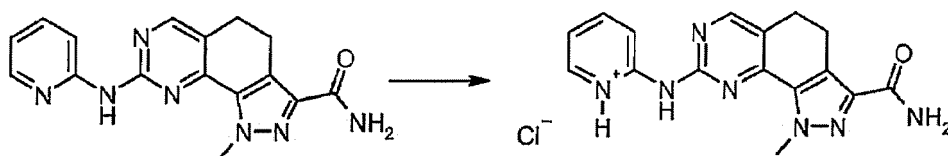
[000488] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,75 (d, $J = 4,76$ Hz, 3 H) 2,81 (t, $J = 7,68$ Hz, 2 H) 2,85 (d, $J = 4,39$ Hz, 3 H) 2,94 - 3,07 (m, 4 H) 3,11 - 3,25 (m, 2 H) 3,51 (d, $J = 11,83$ Hz, 2 H) 3,73 (d, $J = 13,66$ Hz, 2 H) 4,33 (s, 3 H) 6,99 (d, $J = 9,15$ Hz, 2 H) 7,60 (d, $J = 9,02$ Hz, 2 H) 8,08 (q, $J = 4,67$ Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 9,40 (s, 1 H) 10,36 (s, 1 H);

metilamida de ácido 8-anilino-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxílico [B04-X00-M00(C01)-D04]

[000489] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,72 (d, $J = 4,76$ Hz, 3 H) 2,79 (t, $J = 7,68$ Hz, 2 H) 2,97 (t, $J = 7,68$ Hz, 2 H) 4,31 (s, 3 H) 6,94 (t, $J = 7,38$ Hz, 1 H) 7,21 - 7,32 (m, 2 H) 7,68 (d, $J = 7,56$ Hz, 2 H) 8,06 (q, $J = 4,35$ Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 9,48 (s, 1 H).

Exemplo 44

Cloridrato de 1-metil-8-(piridin-2-ilamino) -4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida



[000490] A uma solução de 1-metil-8-(piridin-2-ilamino) -4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida em uma mistura 1:1 de metanol e diclorometano, 4 N de HCl em dioxano (1 mL) foi adicionado. Após uma hora em temperatura ambiente o solvente foi removido sob vácuo e o sólido foi triturado com éter dietílico dando o composto de título.

[000491] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,0 (m, 4 H) 4,4 (s, 3 H) 7,3 (m, 2 H) 7,5 (s, 1 H) 7,8 (d, J 8,8 Hz, 1 H) 8,2 (t, J 7,7 Hz, 1 H) 8,4 (dd, J 5,9, 1,0 Hz, 2 H) 8,6 (s, 1 H) 11,6 (s, 1 H).

[000492] Trabalhando de acordo com este método, os seguintes compostos foram preparados:

cloridrato de 1-metil-8-(tiazol-2-ilamino) -4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida

[000493] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,0 (m, 4 H) 4,4 (s, 3 H) 7,1 (d, J 3,7 Hz, 1 H) 7,3 (s, 1 H) 7,5 (d, J 3,7 Hz, 1 H) 7,5 (s, 1 H) 8,6 (s, 1 H) 11,8 (s, 1 H);

tricloridrato de 8-[4(N-metilpiperazino) -3-clorofenilamino] -1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida

[000494] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,1 (m, 15 H) 4,4 (s, 3 H) 7,2 (d, J 8,9 Hz, 1 H) 7,3 (s, 1 H) 7,5 (s, 1 H) 7,6 (dd, J 8,8, 2,4 Hz, 1 H) 8,0 (d, J 2,6 Hz, 1 H) 8,4 (s, 1 H) 9,7 (s, 1 H) 10,5 (s, 1 H);

tricloridrato de 8-[4(N-metilpiperazino) -3-bromofenilamino] -1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida

[000495] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,1 (m, 15 H) 4,4 (s, 3 H) 7,2 (d, J 8,8 Hz, 1 H) 7,3 (s, 1 H) 7,5 (s, 1 H) 7,6 (dd, J 8,6, 2,4 Hz, 1 H) 8,0 (d, J 2,6 Hz, 1 H) 8,2 (s, 1 H) 9,7 (s, 1 H) 10,5 (s, 1 H);

(L)-tartrato de N-benzil-1-metil-8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)

fenil] amino} -4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida
 [000496] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,40 (s, 3 H) 2,70 (m, 4 H) 2,80 (t, $J = 7,62$ Hz, 2 H) 3,00 (t, $J = 7,62$ Hz, 2 H) 3,14 (m, 4 H) 4,20 (s, 2 H) 4,34 (s, 3 H) 4,43 (d, $J = 6,34$ Hz, 2 H) 6,93 (d, $J = 9,15$ Hz, 2 H) 7,27 (m, 5 H) 7,55 (d, $J = 9,02$ Hz, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,69 (t, $J = 6,34$ Hz, 1 H) 9,28 (s, 1 H);

cloridrato de 1-metil-8-[(4-morfolin-4-ilfenil) amino]-N-[(1R)-1-feniletil] -4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida
 [000497] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,51 (m, 3 H) 2,97 (m, 4 H) 3,21 (m, 4 H) 3,84 (m, 4 H) 4,37 (m, 3 H) 5,15 (m, 1 H) 7,28 (m, 7 H) 7,63 (m, 2 H) 8,40 (m, 1 H) 8,44 (m, 1 H) 9,50 (m, 1 H);

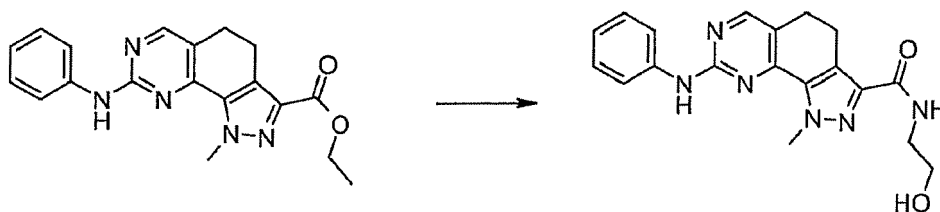
cloridrato de N-(3-fluorobenzil)-1-metil-8-[(4-morfolin-4-ilfenil) amino] -4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida
 [000498] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,91 (m, $J = 73,53$ Hz, 4 H) 3,16 (m, 4 H) 3,81 (m, 4 H) 4,35 (s, 3 H) 4,43 (m, 2 H) 7,07 (m, 6 H) 7,61 (m, 2 H) 8,37 (m, 1 H) 8,80 (m, 1 H) 9,44 (m, 1 H);

metanossulfonato de N-(3-fluorobenzil)-1-metil-8-[(4-morfolin-4-ilfenil) amino] -4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida

[000499] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,33 (s, 3 H) 3,00 (s, 4 H) 3,17 (s, 4 H) 3,80 (s, 4 H) 4,35 (s, 3 H) 4,43 (m, 2 H) 7,07 (m, 6 H) 7,61 (m, 2 H) 8,37 (m, 1 H) 8,80 (m, 1 H) 9,46 (m, 1 H).

Exemplo 45

8-anilino-N-(2-hidroxietil) -1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida [B04-X00-M00(C01)-D06]



[000500] A uma suspensão de 0,30 g (0,86 mmol) de 8-anilino-1-metil-

4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida de etila em uma mistura de 10 mL de metanol e 10 mL de dimetilformamida, 5 mL de etanolamina foram adicionados. A mistura foi aquecida em um frasco fechado sob agitação a 65°C. Após 5 horas o solvente foi removido, o resíduo redissolvido com diclorometano e lavado com água. A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e evaporada. O resíduo foi triturado com éter dietílico e o produto coletado por filtração (60% de rendimento).

[000501] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,7 - 3,0 (2 m, 4 H) 3,47 (m, 4 H) 4,32 (s, 3 H) 4,71 (t, 1 H) 6,94 - 7,67 (3 m, 5 H) 7,91 (t, J 5,73 Hz, 1 H) 8,38 (bs, 1 H) 9,48 (bs, 1 H).

[000502] Trabalhando analogamente, o seguinte composto foi preparado:

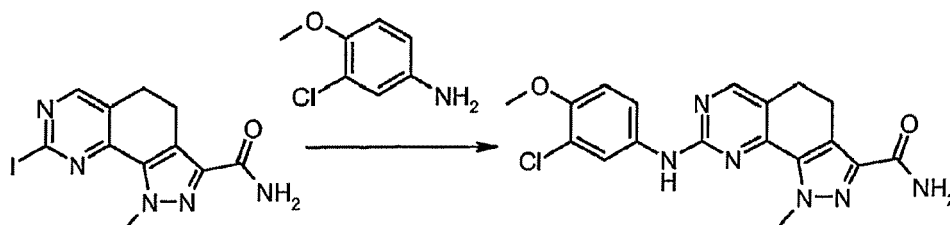
8-anilino-N,1-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h]

quinazolina-3-carboxamida [B04-X00-M00(C01)-D04]

[000503] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,72 (d, J 4,76 Hz, 3 H) 2,79 (t, J 7,68 Hz, 2 H) 2,97 (t, J 7,68 Hz, 2 H) 4,31 (s, 3 H) 6,94 (t, J 7,38 Hz, 1 H) 7,28 (m, 2 H) 7,68 (d, J 7,56 Hz, 2 H) 8,06 (q, J 4,35 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 9,48 (s, 1 H).

Exemplo 46

8-[(4-metóxi-3-clorofenil) amino] -1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida [B20-X00-M00(C01)-D03]



[000504] Pd(OAc)₂ (20 mg, 0,09 mmol, 10%), (±)-BINAP (55 mg, 0,09 mmol, 10%) e dimetilformamida (15 mL) foram carregados em um frasco de fundo redondo varrido com argônio. A mistura foi agitada sob argônio durante 30 minutos. Então 3-cloro-*p*-anisidina (153 mg, 0,97 mmol), 8-iodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida

(300 mg, 0,84 mmol), K_2CO_3 (2,45 g, 17,8 mmoles) e dimetilformamida (6 mL) foram adicionados. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante uma hora e então aquecida a 120°C em um banho de óleo sob argônio com boa agitação durante 18 horas.

[000505] Após resfriamento em temperatura ambiente, a mistura de reação foi despejada em água (300 mL) e extraída com diclorometano (5 x 60 mL). Os extratos orgânicos foram lavados com água (2 x 20 mL) e secos sobre Na_2SO_4 anidro. O solvente foi removido sob vácuo, o sólido bruto foi tomado com éter dietílico, filtrado, lavado com éter dietílico e purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel (eluente: diclorometano/metanol 97,5:2,5) para dar 95 mg do composto de título puro.

[000506] 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 2,9 (m, 4 H) 3,8 (s, 3 H) 4,3 (s, 3 H) 7,1 (d, J 9,0 Hz, 1 H) 7,3 (s, 1 H) 7,5 (s, 1 H) 7,5 (dd, J 9,0, 2,6 Hz, 1 H) 7,9 (d, J 2,6 Hz, 1 H) 8,4 (s, 1 H) 9,5 (s, 1 H)

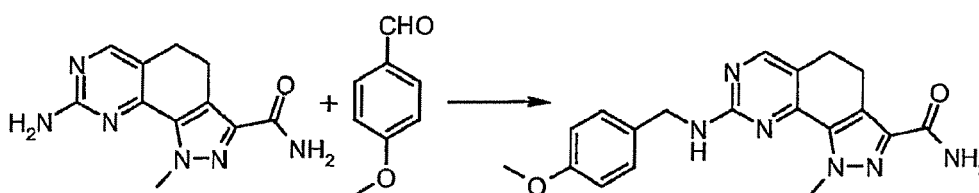
[000507] Trabalhando de acordo com o mesmo procedimento o seguinte composto foi preparado:

8-[4(N-metil-N-piperazinil)-3-clorofenilamino] -1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida [B13-X00-M00(C01)-D03]

[000508] 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 2,3 (s, 3 H) 2,5 (m, 4 H) 2,9 (m, 8 H) 4,4 (s, 3 H) 7,1 (d, J 8,8 Hz, 1 H) 7,3 (s, 1 H) 7,5 (s, 1 H) 7,5 (dd, J 8,8, 2,4 Hz, 1 H) 8,0 (d, J 2,6 Hz, 1 H) 8,4 (s, 1 H) 9,6 (s, 1 H).

Exemplo 47

8-[(4-metoxibenzil) amino] -1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida [B60-X00-M00(C01)-D03]



[000509] A uma solução de 8-amino-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida (244 mg, 1,0 mmol) em uma mistura de ácido acético glacial/metanol/água (1:1:1) (30 mL) em um frasco de fundo redondo foram adicionados p-metoxibenzaldeído (0,44 mL, 450 mg, 3,0 mmoles) e então 85% de cianoborohidreto de sódio (210 mg, 2,0 mmoles). A solução foi agitada em temperatura ambiente durante 7 horas. Neste momento, uma outra quantidade de aldeído (0,44 mL) e cianoborohidreto de sódio (210 mg) foram adicionados e a agitação foi continuada durante a noite.

[000510] A mistura de reação foi despejada em água gelada (200 mL), o pH foi ajustado a 10 por adição de carbonato de sódio saturado e a solução extraída com acetato de etila (4 x 20 mL). Os extratos orgânicos coletados foram lavados com salmoura até neutro, com e secos sobre Na₂SO₄.

[000511] Evaporação do solvente sob vácuo deixou um resíduo sólido amarelo que foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel (eluente: diclorometano/metanol 95:5) para dar 250 mg do composto amarelo puro. Cristalização a partir de metanol deu 225 mg do composto de título cristalino.

[000512] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,8 (m, 4 H) 3,7 (s, 3 H) 4,2 (s, 3 H) 4,5 (d, J 6,1 Hz, 2 H) 7,2 (s, 1 H) 6,8 (d, J 8,8 Hz, 2 H) 7,4 (s, 1 H) 7,3 (d, J 8,8 Hz, 2 H) 7,6 (m, 1 H) 8,2 (s, 1 H)

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

1-metil-8-[(3,5-dimetil) amino] -4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida [B43-X00-M00(C01)-D03]

[000513] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,8 (m, 4 H) 4,2 (s, 3 H) 4,5 (d, J 6,1 Hz, 2 H) 7,1 (m, 1 H) 7,2 (s, 1 H) 7,3 (m, 1 H) 7,4 (s, 1 H) 7,5 (m, 1 H) 7,6 (m, 1 H) 8,2 (s, 1 H);

8-[(3,5-dihidroxibenzil) amino] -1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol

[4,3-h] quinazolina-3-carboxamida [B62-X00-M00(C01)-D03]

[000514] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,8 (m, 4 H) 4,2 (m, 2 H) 4,3 (s, 3 H) 4,4 (d, J 6,2 Hz, 2 H) 6,0 (m, 1 H) 6,2 (m, 2 H) 7,2 (s, 1 H) 7,4 (s, 1 H) 7,6 (m, 1 H) 8,2 (s, 1 H);

8-([4-[3-(dimetilamino) propóxi] benzil] amino) -1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida [B61-X00-M00(C01)-D03]

[000515] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,8 (m, 2 H) 2,2 (s, 6 H) 2,4 (t, 2 H) 2,8 (m, 4 H) 4,0 (t, 2 H) 4,3 (s, 3 H) 4,5 (d, J 6,5 Hz, 2 H) 6,9 (m, J 9,0 Hz, 2 H) 7,2 (d, J 8,7 Hz, 2 H) 7,2 (s, 1 H) 7,4 (s, 1 H) 7,6 (m, 1 H) 8,2 (s, 1 H);

acetato de [5-([3-(aminocarbonil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolin-8-il] amino) metil] -2-furil] metila [B65-X00-M00(C01)-D03]

[000516] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,0 (s, 3 H) 2,8 (m, 4 H) 4,3 (s, 3 H) 4,5 (d, J 6,1 Hz, 2 H) 5,0 (s, 2 H) 6,2 (d, J 3,2 Hz, 1 H) 6,4 (d, J 3,2 Hz, 1 H) 7,2 (s, 1 H) 7,4 (s, 1 H) 7,6 (t, J 6,0 Hz, 1 H) 8,2 (s, 1 H);

8-[(3-cianobenzil) amino] -1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida [B63-X00-M00(C01)-D03]

[000517] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,8 (m, 4 H) 4,1 (s, 3 H) 4,6 (d, J 6,1 Hz, 2 H) 7,2 (s, 1 H) 7,4 (s, 1 H) 7,5 (t, J 7,7 Hz, 1 H) 7,7 (m, 4 H) 8,2 (s, 1 H);

8-[(4-bromobenzil) amino] -1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida [B64-X00-M00(C01)-D03]

[000518] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,8 (m, 4 H) 4,2 (s, 3 H) 4,5 (d, J 6,3 Hz, 2 H) 7,2 (s, 1 H) 7,3 (d, J 8,5 Hz, 2 H) 7,4 (s, 1 H) 7,5 (d, J 8,5 Hz, 2 H) 7,7 (m, 1 H) 8,2 (s, 1 H);

8-([4-(acetilamino) benzil] amino) -1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida [B80-X00-M00(C01)-D03]

[000519] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,0 (s, 3 H) 2,7 (m, 2 H) 2,9 (t, J 7,7 Hz, 2 H) 4,2 (s, 3 H) 4,5 (d, J 6,2 Hz, 2 H) 7,2 (s, 1 H) 7,3 (d, J 8,5 Hz, 2 H) 7,4 (s, 1 H) 7,5 (d, J 8,5 Hz, 2 H) 7,6 (t, J 7,4 Hz, 1 H) 8,2 (s, 1 H) 9,9 (s, 1 H);

B81-X00-M00(C01)-D03

[000520] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,7 (m, 2 H) 2,9 (t, J 7,6 Hz, 2 H) 4,3 (s, 3 H) 4,3 (s, 2 H) 4,5 (d, J 6,0 Hz, 2 H) 5,1 (s, 1 H) 6,2 (m, 2 H) 7,2 (s, 1 H) 7,4 (s, 1 H) 7,6 (t, J 5,9 Hz, 1 H) 8,2 (s, 1 H);

8-[(1-metilimidazol-2-il) metilamino] -1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida [B82-X00-M00(C01)-D03]

[000521] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,8 (m, 4 H) 3,7 (s, 3 H) 4,3 (s, 3 H) 4,6 (m, 2 H) 6,9 (s, 1 H) 7,17 (s, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,5 (m, 1 H) 8,3 (s, 1 H);

8-[(4-aminobenzil) amino] -1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida [B83-X00-M00(C01)-D03]

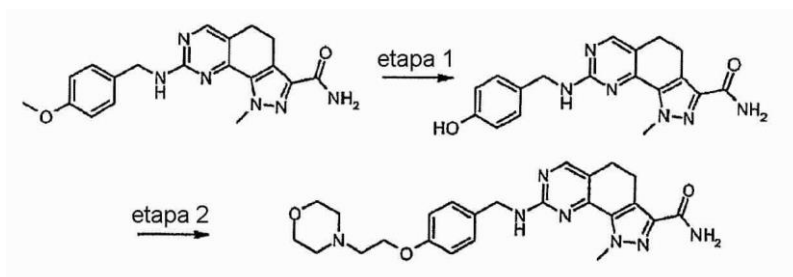
[000522] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,7 (m, 2 H) 2,9 (t, J 7,7 Hz, 2 H) 4,3 (s, 3 H) 4,4 (d, J 6,1 Hz, 2 H) 5,1 (s, 2 H) 6,5 (d, J 8,4 Hz, 2 H) 7,0 (d, J 8,3 Hz, 2 H) 7,2 (s, 1 H) 7,4 (m, 2 H) 8,2 (s, 1 H);

8-[(4-fluorobenzil) amino] -1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida

[000523] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,73 (t, J = 7,74 Hz, 2 H) 2,94 (t, J = 7,56 Hz, 2 H) 4,18 (s, 3 H) 4,52 (d, J = 6,22 Hz, 2 H) 7,13 (t, J = 8,90 Hz, 2 H) 7,23 (s, 1 H) 7,38 (dd, J = 8,66, 5,61 Hz, 2 H) 7,42 (t, 1 H) 7,71 (t, J = 5,97 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H).

Exemplo 48

8-[[4-(2-morfolinoetóxi) benzil] amino] -1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida [B84-X00-M00(C01)-D03]



Etapa 1. 8-[(4-hidroxibenzil) amino] -1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida [B85-X00-M00(C01)-D03]

[000524] A uma solução bem agitada de 8-[(4-metoxibenzil) amino] -1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida (242 mg, 0,7 mmol) em clorofórmio (30 mL) tribrometo de boro (1 M em diclorometano, 5,12 mL, 5,1 mmoles) foi adicionado em gotas sobre um período de 5 minutos, em temperatura ambiente. A mistura foi aquecida a refluxo durante 8 horas. Uma solução de 10% de hidróxido de amônio aquoso (30 mL) foi adicionada em gotas a 0°C sobre um período de 10 minutos. Um precipitado foi formado e, após duas horas, filtrado e lavado com água e seco a 40°C sob vácuo. Foram obtidos 130 mg do composto de título.

[000525] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,8 (m, 4 H) 4,2 (s, 3 H) 4,5 (m, 2 H) 6,7 (d, J 8,65 Hz, 2 H) 7,2 (d, J 8,5 Hz, 2 H) 7,25 (s, 1 H) 7,4 (s, 1 H) 7,8 (m, 1 H) 8,2 (s, 1 H)

Etapa 2. 8-[[4-(2-morfolinoetóxi) benzil] amino] -1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida [B84-X00-M00(C01)-D03]

[000526] A uma solução de 8-[(4-hidroxibenzil) amino] -1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida (70 mg, 0,2 mmol) em dimetilformamida anidro (3 mL), cloridrato de cloreto de N-morfolinoetila (47 mg, 0,3 mmol) e carbonato de potássio em pó (45 mg, 3,3 mmoles) foram adicionados. A mistura foi aquecida a refluxo durante uma hora. A mistura de reação foi despejada em água gelada (70 mL) e extraída com diclorometano; os extratos orgânicos foram lavados com

salmoura até pH neutro, então com água e secos sobre Na₂SO₄. O bruto foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel (eluente: diclorometano/metanol 96:4) para dar um sólido branco que foi cristalizado de metanol, dando 47,0 mg do composto de título.

[000527] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,5 (m, 4H) 2,7 (t, 2 H) 2,8 (m, 4 H) 3,6 (m, 4 H) 4,0 (t, 2 H) 4,2 (s, 3 H) 4,5 (m, 2 H) 6,9 (d, J 8,42 Hz, 2 H) 7,2 (s, 1 H) 7,25 d, J 8,54 Hz, 2 H) 7,4 (s, 1 H) 7,6 (m, 1 H) 8,2 (s, 1 H).

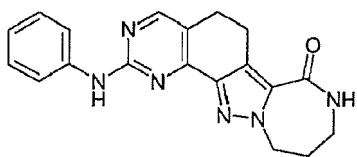
Analogamente o seguinte composto foi preparado:

8-[[3-(2-morfolinoetóxi)-5-trifluorometil] fenilamino] -1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida [B119-X00-M00(C01)-D03]

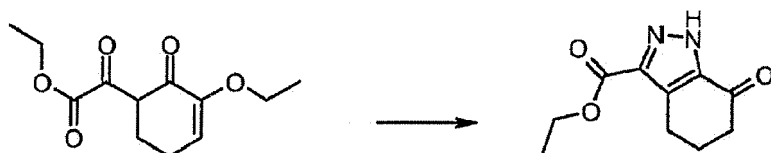
[000528] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,47 - 2,56 (m, 4 H) 2,73 (t, J = 7,26 Hz, 2 H) 2,85 (t, J = 7,80 Hz, 2 H) 3,01 (t, J = 7,80 Hz, 2 H) 3,57 - 3,64 (m, 4 H) 4,17 (t, J = 5,49 Hz, 2 H) 4,35 (s, 3 H) 6,86 (t, J = 1,83 Hz, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,48 (s, 1 H) 7,61 (t, J = 2,32 Hz, 1 H) 7,80 (t, J = 1,46 Hz, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 9,85 (s, 1 H).

Exemplo 49

2-anilino-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-[1,4] diazepino [1',2':1,5] pirazol [4,3-h] quinazolin-7-ona [B04-X00-M06]



Etapa 1. 7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila



[000529] 1 g (4,2 mmoles) de (3-etóxi-2-oxociclohex-3-en-1-il) (oxo) acetato de etila foram dissolvidos em 10 mL de etanol, 0,21 mL de

hidrato de hidrazina foram adicionados e a solução agitada a refluxo durante um dia. O solvente foi então evaporado e o resíduo redissolvido com diclorometano. A camada orgânica foi lavada com água, seca sobre Na_2SO_4 e concentrada. O bruto foi triturado com éter dietílico e filtrado para dar (70% de rendimento) do composto de título.

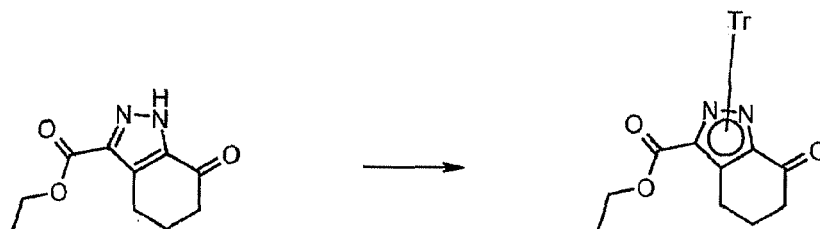
[000530] ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,16 (t, J 6,83 Hz 3 H) 2,25 - 3,27 (3 m, 6 H) 4,18 (q, J 6,83 Hz, 2 H) 8,45 (bs, 1 H).

[000531] Analogamente o seguinte composto foi preparado:

4,4-dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila

[000532] ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,33 (t, J = 6,95 Hz, 3 H) 1,42 (s, 6 H) 1,90 - 2,02 (m, 2 H) 2,55 - 2,63 (m, 2 H) 4,33 (q, J = 6,95 Hz, 2 H) 14,34 (s, 1 H).

Etapa 2. 7-oxo-1(e 2)-tritol-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila



[000533] 1,20 g (4,8 mmoles) de 7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila foram dissolvidos em 40 mL de diclorometano e 0,76 mL de trietilamina e 1,47 g (5,3 mmoles) de cloreto de trifetilmetila foram adicionados. A solução foi agitada em temperatura ambiente durante 6 horas. Então a solução foi diluída com ainda diclorometano e lavada com água. A camada orgânica foi tratada com Na_2SO_4 anidro e evaporada até secura. O produto, como uma mistura de regioisômeros, foi finalmente obtido por cristalização de éter dietílico (80% de rendimento).

[000534] ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,25 (t, 3 H) 1,94 - 2,98 (3 m, 6 H) 4,25 (q, 2 H) 6,85 - 7,36 (2 m, 15 H).

[000535] Analogamente os seguintes compostos foram preparados:

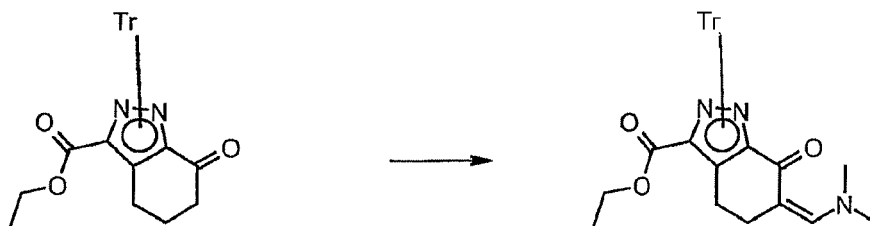
1-tritil-4,4-dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila

[000536] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,26 (t, $J = 7,07$ Hz, 3 H) 1,45 (s, 6 H) 1,79 - 1,88 (m, 2 H) 2,18 - 2,26 (m, 2 H) 4,27 (q, $J = 7,15$ Hz, 2 H) 6,84 - 7,01 (m, 6 H) 7,14 - 7,33 (m, 9 H);

2-tritil-4,4-dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila

[000537] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,88 (t, $J = 7,13$ Hz, 3 H) 1,27 (s, 6 H) 1,92 - 1,99 (m, 2 H) 2,56 - 2,63 (m, 2 H) 3,44 (q, $J = 7,15$ Hz, 2 H) 6,99 - 7,05 (m, 6 H) 7,31 - 7,37 (m, 9 H).

Etapa 3. -6-[(dimetilamino) metileno] -7-oxo-1(2)-tritil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila



[000538] 3,0 g (6,6 mmoles) de 7-oxo-1(2)-tritil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila foram dissolvidos em 20 mL de dimetilformamida e 3,2 mL (13,2 mmoles) de dtercbutilacetal de dimetilformamida foram adicionados. A solução foi aquecida a 65°C sob agitação durante um dia e então evaporada até securo. O produto foi obtido por cristalização de uma mistura de éter dietílico/acetato de etila (90% de rendimento).

[000539] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,24 e 0,79 (2 t, $J 7,07$ Hz, 3 H) 2,70 - 2,90 (2 t, $J 6,71$ Hz, 6 H) 2,94 e 2,99 (2 m, 6 H) 4,21 (q, $J 7,07$ Hz, 2 H) 6,90 - 7,30 (m, 15 H).

[000540] Analogamente os seguintes compostos foram preparados:

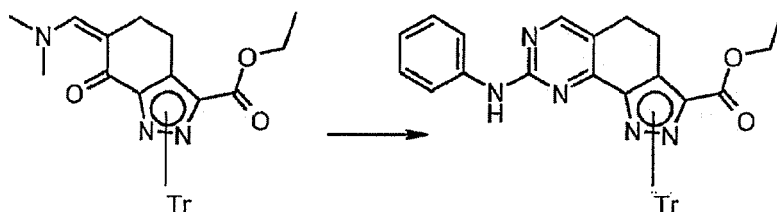
6-[(dimetilamino) metileno] -1-tritil-4,4-dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila

[000541] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,26 (t, $J = 7,13$ Hz, 3 H) 1,36 (s, 6 H) 2,66 (s, 2 H) 2,98 (s, 6 H) 4,25 (q, $J = 7,15$ Hz, 2 H) 6,96 (t, 7 H) 7,15 - 7,29 (m, 9 H);

6-[(dimetilamino) metileno] -2-tritil-4,4-dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila

[000542] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,90 (t, $J = 7,19$ Hz, 3 H) 1,19 (s, 6 H) 2,78 (s, 2 H) 3,11 (s, 6 H) 3,42 (q, $J = 7,23$ Hz, 2 H) 6,97 - 7,09 (m, 6 H) 7,30 - 7,37 (m, 9 H) 7,48 (s, 1 H).

Etapa 4. 8-anilino-1(e 2) -tritil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila



[000543] A uma solução de 636 mg de 6-[(dimetilamino) metileno] -7-oxo-1(2)-tritil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etila (1,18 mmol) e 440 mg (1,18 mmol) de carbonato de fenilguanidina em 100 mL de etanol absoluto, 0,5 mL de diazabicycloundeceno foram adicionados. A mistura foi agitada a refluxo durante 48 horas e então o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi redissolvido com diclorometano e lavado com água. A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e purificada por cromatografia em uma coluna de sílica-gel (eluente ciclohexano/acetato de etila 8/2) para dar 240 mg do composto de título (35% de rendimento).

[000544] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,81 (t, $J 7,20$ Hz, 3 H) 2,80 - 2,95 (m, 4 H) 3,58 (q, $J 7,20$ Hz, 2 H) 6,85 - 7,80 (5 m, 20 H) 8,38 (bs, 1 H) 9,49 (bs, 1 H).

[000545] De acordo com o mesmo método mas empregando os derivados de guanidina apropriados, os seguintes compostos foram preparados:

8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil) fenil] amino}-1(e 2)-tritol-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila

8-[[3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il) fenil] amino}-1(e 2)-tritol-4,5-dihidro-2H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila

8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il) fenil] amino}-1(e 2)-tritol-4,5-dihidro-2H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila

8-amino-1 (e 2)-tritol-4,5-dihidro-2H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila

8-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]-1-tritol-4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila

[000546] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,24 (t, J 7,20 Hz, 3 H) 1,31 (s, 6 H) 2,20 (s, 3 H) 2,43 (m, 4 H) 2,56 (m, 2 H) 2,99 (m, 4 H) 4,24 (q, J 7,20 Hz, 2 H) 6,61 (d, J = 8,79 Hz, 2 H) 6,92 - 7,37 (m, 17 H) 8,07 (bs, 1 H);

8-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino] -2-tritol-4,4 dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila

[000547] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,89 (t, J 7,20 Hz, 3 H) 1,17 (s, 6 H) 2,21 (s, 3 H) 2,46 (m, 4 H) 2,71 (m, 2 H) 3,04 (m, 4 H) 3,40 (q, J 7,20 Hz, 2 H) 6,80 (d, J = 8,79 Hz, 2 H) 6,96 - 7,43 (m, 15 H) 7,60 (d, J = 8,79 Hz, 2 H) 8,31 (bs, 1 H) 9,31 (bs, 1 H);

8-anilino-1 (e 2)-tritol-4,4 dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila;

8-amino-1-tritol-4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila

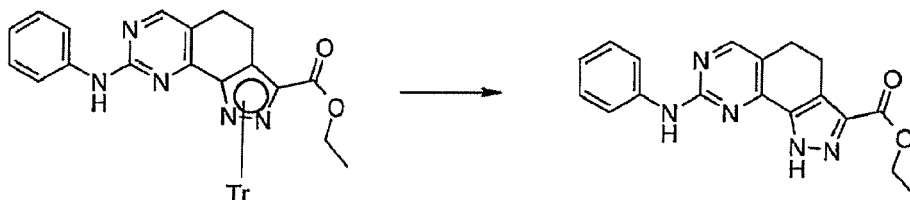
[000548] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,27 (t, J = 7,13 Hz, 3 H) 1,31 (s, 6 H) 2,52 (s, 2 H) 4,27 (q, J = 7,07 Hz, 2 H) 5,20 (s, 2 H) 7,03 - 7,09 (m, 6 H) 7,16 - 7,34 (m, 9 H) 7,93 (s, 1 H);

8-amino-2-tritol-4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila

[000549] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,95 (t, J = 7,13 Hz, 3

H) 1,16 (s, 6 H) 2,63 (s, 2 H) 3,46 (q, $J = 7,07$ Hz, 2 H) 6,47 (s, 2 H) 7,09 - 7,16 (m, 6 H) 7,24 - 7,41 (m, 9 H) 8,14 (s, 1 H).

Etapa 5. 8-anilino-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila [B04-X00-M00(C01)-D01]



[000550] 1,50 g (2,6 mmoles) de 8-anilino-1 (2)-tritol-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila foram dissolvidos em 50 mL de diclorometano e 5 mL de ácido trifluoroacético foram adicionados. A solução foi agitada durante a noite e o solvente removido a vácuo. O resíduo foi redissolvido em diclorometano e lavado com uma solução saturada de NaHCO_3 . A camada orgânica foi então seca sobre Na_2SO_4 e o solvente evaporado até secar. Por cristalização de éter diisopropílico 0,70 mg do composto de título foram obtidos (80% de rendimento).

[000551] ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,17 (t, 3 H, J 7,07 Hz) 3,05 - 3,28 (2 m, 4 H) 4,18 (q, 2 H, J 7,07 Hz) 6,83 - 7,63 (3 m, 5 H) 8,31 (bs, 1 H) 9,10 (m, 2 H).

[000552] De acordo com o mesmo método os seguintes compostos foram preparados:

8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil) fenil] amino} - 4,5-dihidro-2H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila [B12-X00-M00(C00)-D01]

8-[[3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il) fenil] amino} - 4,5-dihidro-2H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila [B13-X00-M00(C00)-D01]

8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il) fenil] amino} - 4,5-dihidro-2H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila [B10-X00-M00(C00)-

D01]

[000553] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,35 (t, J 7,20 Hz, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 2,50 - 2,60 (m, 4 H) 2,86 (m, 2 H) 2,99 (m, 2 H) 3,10 (m, 4 H) 4,33 (q, J 7,20 Hz, 2 H) 6,90 (d, J = 8,90 Hz, 2 H) 7,71 (d, J = 8,90 Hz, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 9,27 (bs, 1 H) 14,22 (bs, 1 H)

8-amino-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila [B00-X00-M00(C00)-D01]

[000554] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,33 (t, 3 H, J 7,2 Hz) 2,78 (m, 2 H) 2,96 (m, 2 H) 4,31 (q, 2 H, J 7,2 Hz) 6,64 (m, 2 H) 8,19 (bs, 1 H);

8-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]-4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila [B10-X00-M03(C00)-D01]

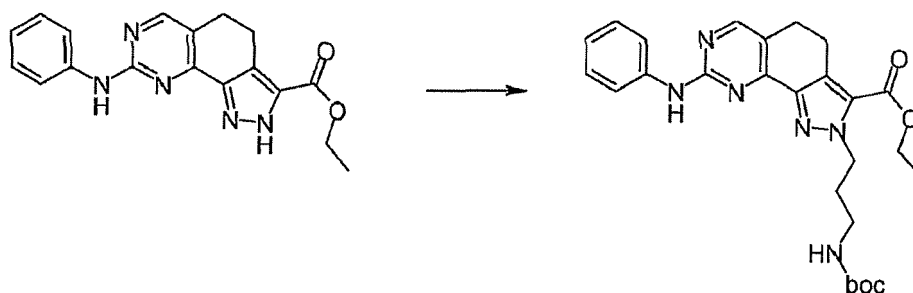
[000555] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,31 (t, J 7,20 Hz, 3 H) 1,33 (s, 6 H) 2,22 (s, 3 H) 2,40 - 2,50 (m, 4 H) 2,73 (m, 2 H) 3,07 (m, 4 H) 4,35 (q, J 7,20 Hz, 2 H) 6,91 (d, J = 9,02 Hz, 2 H) 7,70 (d, J = 9,02 Hz, 2 H) 8,33 (bs, 1 H) 9,30 (bs, 1 H) 14,13 (bs, 1 H);

8-amino-4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila [B00-X00-M03(C00)-D01]

[000556] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,32 (m, 9 H) 2,66 (s, 2 H) 4,22 - 4,42 (m, 2 H) 6,36 (d, 2 H) 8,19 (d, 1 H) 14,11 (d, 1 H);

8-anilino-4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila [B04-X00-M03(C00)-D01].

Etapa 6. 8-anilino-2-{3-[(terc-butoxicarbonil) amino] propil} - 4,5-dihidro-2H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila



[000557] 500 mg de 8-anilino-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila (1,5 mmol) foram dissolvidos em 10 mL de dimetilformamida seco e 1,63 mL de 1 M de terc-butoxido de lítio em tetrahidrofurano foram adicionados na solução resfriada. Após 30 minutos sob agitação a 0°C uma solução de 432 mg de brometo de terc-butoxicarbonilaminopropila em 8 mL de tetrahidrofurano seco foram adicionados em gotas. Após uma noite em temperatura ambiente a mistura foi despejada em uma solução de NaH₂PO₄ e extraída com diclorometano. A camada orgânica foi então seca sobre Na₂SO₄ e o solvente evaporado, dando um óleo que foi tratado de acordo com a seguinte etapa 7, sem qualquer ainda purificação.

[000558] Analogamente os seguintes compostos podem ser preparados:

2-{3-[(terc-butoxicarbonil) amino] propil}-8-{[4-(4-metilpiperazin-1-il) fenil] amino} -4,5-dihidro-2H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila

2-{3-[(terc-butoxicarbonil) amino] propil}-8-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil) fenil] amino} -4,5-dihidro-2H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila

2-{3-[(terc-butoxicarbonil) amino] propil}-8-{[3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il) fenil] amino} -4,5-dihidro-2H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila

8-amino-2-{3-[(terc-butoxicarbonil) amino] propil} -4,5-dihidro-2H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila;

8-amino-2-{3-[(terc-butoxicarbonil) amino] propil} -4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila;

8-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]-2-{3-[(terc-butoxicarbonil) amino] propil} -4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila;

8-anilino-2-{3-[(terc-butoxicarbonil) amino] propil} -4,4-dimetil-4,5-

dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila;

[000559] Seguindo o método acima, mas empregando brometo de terc-butoxicarbonilaminoetila, os seguintes compostos foram preparados:

8-anilino-2-{2-[(terc-butoxicarbonil) amino] etil} -4,5-dihidro-2H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila;

2-{2-[(terc-butoxicarbonil) amino] etil} -8-{[4-(4-metilpiperazin-1-il) fenil] amino} -4,5-dihidro-2H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila;

2-{2-[(terc-butoxicarbonil) amino] etil} -8-{[4-(4-metilpiperazin-1-il) -3-(trifluorometil) fenil] amino} -4,5-dihidro-2H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila

2-{2-[(terc-butoxicarbonil) amino] etil} -8-{[3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il) fenil] amino} -4,5-dihidro-2H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila;

8-amino-2-{2-[(terc-butoxicarbonil) amino] etil} -4,5-dihidro-2H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila

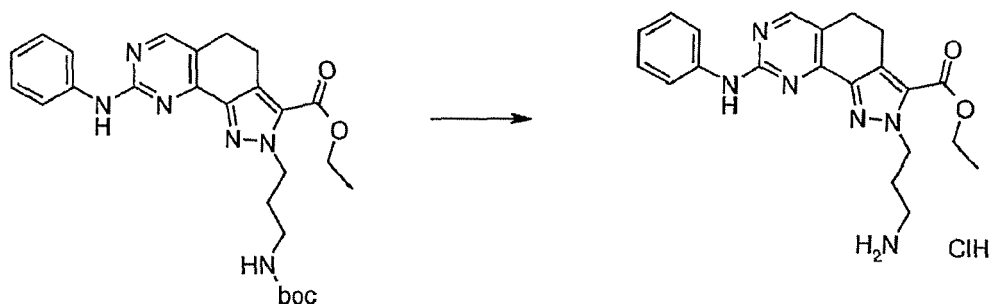
[000560] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,31 (s, 9 H) 1,36 (t, 3 H, J 7,2 Hz) 2,74 (m, 2 H) 2,94 (m, 2 H) 3,34 (m, 2 H) 4,33 (q, 2 H, J 7,2 Hz) 4,57 (t, 2 H) 6,50 (m, 2 H) 6,86 (t, 1 H) 8,15 (bs, 1 H);

8-amino-2-{2-[(terc-butoxicarbonil) amino] etil} -4,4-dimetil-4,5-dihidro-2H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila;

8-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino] -2-{2-[(terc-butoxicarbonil) amino] etil} -4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila;

8-anilino-2-{2-[(terc-butoxicarbonil) amino] etil} -4,4-dimetil-4,5-dihidro-2H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila.

Etapas 7. cloridrato de 2-(3-aminopropil) -8-anilino-4,5-dihidro-2H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato [B04-X00-M04(C13)-D01]



[000561] O bruto de etapa 6 anterior foi dissolvido em 20 mL de dioxano e 8 mL de HCl 37% foram adicionados. Após 6 horas sob agitação em temperatura ambiente o solvente foi removido a vácuo, o resíduo triturado com etanol e o produto coletado por filtração (80% de rendimento).

[000562] Trabalhando de acordo com o método acima, os seguintes compostos foram preparados:

B04-X00-M04(C12)-D01

B00-X00-M04(C12)-D01

[000563] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,37 (t, 3 H, J 7,2 Hz) 2,85 (m, 2 H) 3,02 (m, 2 H) 3,50 (m, 2 H) 4,37 (q, 2 H, J 7,2 Hz) 4,84 (t, 2 H) 7,47 (m, 1 H) 8,08 (m, 3 H) 8,29 (s, 1 H);

B12-X00-M04(C12)-D01

B13-X00-M04(C12)-D01

B10-X00-M04(C12)-D01

B12-X00-M04(C13)-D01

B13-X00-M04(C13)-D01

B10-X00-M04(C13)-D01

cloridrato de 8-amino-2-(3-aminopropil) -4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato B00-X00-M04(C13)-D01;

cloridrato de 8-amino-2-(3-aminopropil) -4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato B00-X00-M09(C13)-D01;

cloridrato de 2-(3-aminopropil)-8-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino] -4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-

carboxilato B10-X00-M09(C13)-D01;

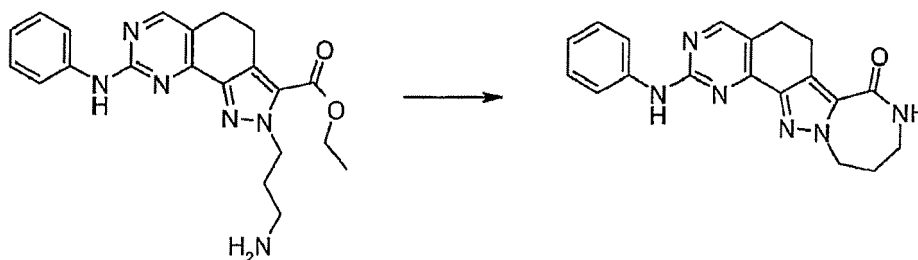
cloridrato de 8-anilino-2-(3-aminopropil) -4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato B04-X00-M09(C13)-D01;

cloridrato de 8-amino-2-(3-aminoetil) -4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato B00-X00-M09(C12)-D01;

cloridrato de 2-(3-aminoetil)-8-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino] -4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato B10-X00-M09(C12)-D01;

cloridrato de 8-anilino-2-(3-aminoetil) -4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato B04-X00-M09(C12)-D01.

Etapa 8. 2-anilino-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-[1,4] diazepino [1',2':1,5] pirazol [4,3-h] quinazolin-7-ona [B04-X00-M06]



[000564] 185 mg (0,43 mmol) de cloridrato de 2-(3-aminopropil) -8-anilino-4,5-dihidro-2H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato foram dissolvidos em 10 mL de metanol e 400 mg de carbonato de césio foram adicionados. Após 3 horas sob agitação em temperatura ambiente o solvente foi removido a pressão reduzida. Água foi então adicionado no resíduo e o sólido coletado por filtração e lavado com água e acetona para dar 100 mg (70% de rendimento) do composto de título.

[000565] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,18 (ddd, J 13,02, 6,65, 6,55 Hz, 2 H) 2,88 (m, 4 H) 3,21 (q, J 5,89 Hz, 2 H) 4,50 (t, J 6,77 Hz, 2 H) 6,93 (t, J 7,32 Hz, 1 H) 7,28 (dd, J 8,29, 7,56 Hz, 2 H) 7,85 (d, J 7,68 Hz, 2 H) 8,27 (t, J 5,18 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 9,62 (s, 1 H)

[000566] Trabalhando de acordo com este método os seguintes

compostos foram preparados:

2-anilino-5,6,9,10-tetrahidropirazino [1',2':1,5] pirazol [4,3-h] quinazolin-7(8H)-ona [B04-X00-M05]

[000567] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,92 (m, 4 H) 3,65 (m, 2 H) 4,41 (m, 2 H) 6,93 (m, 1 H) 7,28 (m, 2 H) 7,85 (m, 2 H) 8,26 (m, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 9,61 (s, 1 H);

2-{{[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil) fenil] amino} - 5,6,9,10-tetrahidropirazino [1',2':1,5] pirazol [4,3-h] quinazolin-7(8H)-ona [B12-X00-M05]

2-{{[3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il) fenil] amino} -5,6,9,10-tetrahidropirazino [1',2':1,5] pirazol [4,3-h] quinazolin-7(8H)-ona [B13-X00-M05]

2-{{[4-(4-metilpiperazin-1-il) fenil] amino} -5,6,9,10-tetrahidropirazino [1',2':1,5] pirazol [4,3-h] quinazolin-7(8H)-ona [B10-X00-M05]

2-amino-5,6,9,10-tetrahidropirazino [1',2':1,5] pirazol [4,3-h] quinazolin-7(8H)-ona [B00-X00-M05]

[000568] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,74 (t, J = 7,56 Hz, 2 H) 2,88 - 2,98 (m, 2 H) 3,60 - 3,68 (m, 2 H) 4,29 - 4,42 (m, 2 H) 6,48 (s, 2 H) 8,15 (s, 1 H) 8,21 - 8,32 (m, 1 H);

2-amino-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-[1,4] diazepino [1',2':1,5] pirazol [4,3-h] quinazolin-7-ona [B00-X00-M06]

[000569] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,18 (ddd, J 13,02, 6,65, 6,55 Hz, 2 H) 2,74 (m, 2 H) 2,92 (m, 2 H) 3,21 (q, J 5,89 Hz, 2 H) 4,50 (t, J 6,77 Hz, 2 H) 6,48 (m, 2 H) 8,17 (s, 1 H) 8,23 (m, 1 H);

2-{{[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil) fenil] amino} - 5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-[1,4] diazepino [1',2':1,5] pirazol [4,3-h] quinazolin-7-ona [B12-X00-M06]

2-{{[3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il) fenil] amino} - 5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-[1,4] diazepino [1',2':1,5] pirazol [4,3-h]

quinazolin-7-ona [B13-X00-M06]

2-{[4-(4-metilpiperazin-1-il) fenil] amino} -5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-[1,4] diazepino [1',2':1,5] pirazol [4,3-h] quinazolin-7-ona [B10-X00-M06]

2-amino-6,6-dimetil-5,9,10-trihidropirazino [1',2':1,5] pirazol [4,3-h] quinazolin-7(8H)-ona [B00-X00-M07];

2-anilino-6,6-dimetil-5,9,10-trihidropirazino [1',2':1,5] pirazol [4,3-h] quinazolin-7(8H)-ona [B04-X00-M07];

2-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino] -6,6-dimetil-5,9,10-trihidropirazino [1',2':1,5] pirazol [4,3-h] quinazolin-7(8H)-ona [B10-X00-M07]

[000570] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,33 (s, 6 H) 2,23 (s, 3 H) 2,47 (m, 4 H) 2,92 (m, 2 H) 3,07 (m, 4 H) 3,65 (m, 2 H) 4,41 (m, 2 H) 6,91 (d, $J = 9,02$ Hz, 2 H) 7,53 (d, $J = 9,02$ Hz, 2 H) 8,23 (m, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 9,12 (s, 1 H);

2-amino-6,6-dimetil-5,8,9,10,11-pentahidro-7H-[1,4] diazepino [1',2':1,5] pirazol [4,3-h] quinazolin-7-ona [B00-X00-M08];

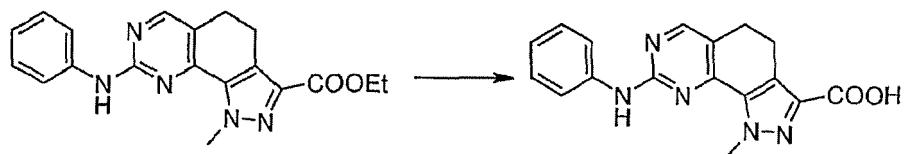
2-anilino-6,6-dimetil-5,8,9,10,11-pentahidro-7H-[1,4] diazepino [1',2':1,5] pirazol [4,3-h] quinazolin-7-ona [B04-X00-M08];

2-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino] -6,6-dimetil-5,8,9,10,11-pentahidro-7H-[1,4] diazepino [1',2':1,5] pirazol [4,3-h] quinazolin-7-ona [B10-X00-M08]

[000571] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,33 (s, 6 H) 2,18 (ddd, J 13,02, 6,65, 6,55 Hz, 2 H) 2,23 (s, 3 H) 2,47 (m, 4 H) 2,92 (m, 2 H) 3,07 (m, 4 H) 3,21 (q, J 5,89 Hz, 2 H) 4,50 (t, J 6,77 Hz, 2 H) 6,91 (d, $J = 9,02$ Hz, 2 H) 7,53 (d, $J = 9,02$ Hz, 2 H) 8,27 (m, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 9,12 (s, 1 H).

Exemplo 50

Ácido 8-anilino-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxílico [B04-X00-M00(C01)-D02]



[000572] 0,63 g (1,80 mmol) de 8-anilino-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila foram dissolvidos em 100 mL de uma mistura de tetrahidrofurano/metanol/água 8/1/1 e 0,19 g (4,53 mmoles) de hidrato de hidróxido de lítio foram adicionados. A solução foi agitada a 60°C durante 1,5 hora. A mistura foi então resfriada em temperatura ambiente e 1 N de HCl adicionado até pH neutro. Água foi adicionada e o precipitado resultante coletado por filtração (87% de rendimento).

[000573] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,85 (t, J 7,74 Hz, 2 H) 2,99 (m, 2 H) 4,36 (s, 3 H) 6,98 (tt, J 7,35, 1,07 Hz, 1 H) 7,31 (dd, J 8,47, 7,50 Hz, 2 H) 7,72 (dd, J 8,60, 0,91 Hz, 2 H) 8,42 (s, 1 H) 9,52 (s, 1 H) 12,68 (s, 1 H)

[000574] Trabalhando de acordo com o mesmo procedimento os seguintes compostos foram preparados:

B00-X00-M00(C01)-D02

[000575] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,48 e 3,64 (2t, J 7,25 Hz, 4 H) 3,84 (s, 3 H) 8,04 (bs, 2 H) 8,46 (bs, 1 H);

B09-X00-M00(C03)-D02

[000576] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 Hz) 6,49 (m, 1 H) 7,07 (m, 2 H) 7,94 (bs, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 9,35 (bs, 1 H);

B09-X00-M04(C03)-D02

[000577] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,80 (s, 9 H) 1,62 (m, 2 H) 2,26 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 3,13 (m, 4 H) 4,86 (m, 2 H) 6,58 (m, 1 H) 7,13 (m, 1 H) 7,20 (m, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 9,20 (bs, 1 H);

B10-X00-M00(C01)-D02

[000578] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,89 (s, 3 H) 2,74 (m, 2 H) 2,95 (m, 2 H) 4,30 (s, 3 H) 6,93 (m, 2 H) 7,52 (m, 2 H) 8,33 (s, 1 H)

9,28 (bs, 1 H);

B103-X00-M00(C01)-D02

[000579] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,09 (m, 4 H) 2,83 (m, 5 H) 2,97 (t, 2 H) 4,33 (s, 3 H) 7,02 (m, 2 H) 7,61 (m, 2 H) 8,38 (s, 1 H) 9,39 (s, 1 H);

B09-X00-M00(C01)-D02

[000580] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,81 (m, 5 H) 2,93 (t, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 3,71 (m, 4 H) 4,32 (s, 3 H) 6,64 (m, 1 H) 7,17 (m, 1 H) 7,29 (m, 2 H) 8,38 (s, 1 H) 9,42 (s, 1 H) 10,33 (s, 1 H);

B04-X04-M00(C01)-D02

[000581] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,89 (t, 2 H) 2,97 (t, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 7,51 (m, 3 H) 7,67 (m, 2 H) 8,56 (s, 1 H) 12,81 (bs, 1 H);

B05-X06-M00(C01)-D02

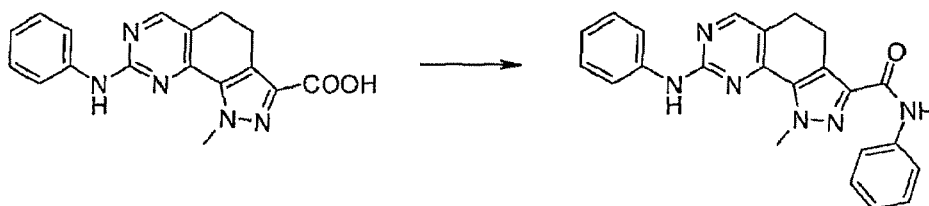
[000582] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,92 (t, 2 H) 2,97 (t, 2 H) 4,23 (s, 2 H) 4,26 (s, 3 H) 7,23 (m, 1 H) 7,32 (m, 2 H) 7,36 (m, 2 H) 8,65 (s, 1 H) 12,82 (bs, 1 H);

B10-X00-M04(C15)-D02

[000583] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,60 (m, 5 H) 2,89 (m, 2 H) 3,04 (m, 4 H) 3,33 (m, 4 H) 6,31 (s, 2 H) 6,78 (d, 2 H) 7,39 (m, 3 H) 7,47 (m, 2 H) 7,63 (m, 2 H) 7,67 (s, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 9,33 (s, 1 H) 13,55 (s, 1 H).

Exemplo 51

8-anilino-1-metil-N-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida [B04-X00-M00(C01)-D20]



[000584] 45 mg (0,14 mmol) de ácido 8-anilino-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxílico foram dissolvidos em 7 mL de

dimetilformamida e 145,6 mg (0,28 mmol) de hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-ilóxi) tripirrolidino-fosfônio (PyBOP); 0,12 mL (0,70 mmol) de N,N-diisopropil-N-etil amina e 0,08 mL (0,70 mmol) de anilina foram então adicionados. Após 6 horas o solvente foi removido, o resíduo foi redissolvido com diclorometano e lavado com água. A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e evaporada até seca. O produto cristalizado de metanol (60% de rendimento).

[000585] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,88 (m, 2 H) 3,07 (m, 2 H) 4,43 (s, 3 H,) 6,97 - 7,85 (6 m, 10 H) 8,45 (s, 1 H) 9,55 (s, 1 H) 10,09 (s, 1 H).

[000586] Trabalhando analogamente, os seguintes compostos foram preparados:

Tabela XIII

B04-X00-M00(C01)-D04	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.72 (d, <i>J</i> =4.76 Hz, 3 H) 2.79 (t, <i>J</i> =7.68 Hz, 2 H) 2.97 (t, <i>J</i> =7.68 Hz, 2 H) 4.31 (s, 3 H) 6.94 (t, <i>J</i> =7.38 Hz, 1 H) 7.21 - 7.32 (m, 2 H) 7.68 (d, <i>J</i> =7.56 Hz, 2 H) 8.06 (q, <i>J</i> =4.35 Hz, 1 H) 8.38 (s, 1 H) 9.48 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C01)-D08	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.89 (m, 4 H) 2.83 (m, 2 H) 2.94 (m, 2 H) 3.49 (t, <i>J</i> 6.77 Hz, 2 H) 3.83 (t, <i>J</i> 6.58 Hz, 2 H) 4.34 (s, 3 H) 6.97 (t, <i>J</i> 7.32 Hz, 1 H) 7.31 (dd, <i>J</i> 8.29, 7.56 Hz, 2 H) 7.73 (d, <i>J</i> 7.44 Hz, 2 H) 8.42 (s, 1 H) 9.51 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C01)-D09	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.65 (m, 2 H) 3.01 (m, 2 H) 4.36 (s, 3 H) 4.43 (d, <i>J</i> 6.34 Hz, 2 H) 6.97 (t, <i>J</i> 7.32 Hz, 1 H) 7.31 (m, 7 H) 7.72 (d, <i>J</i> 7.5 Hz, 2 H) 8.42 (s, 1 H) 8.71 (t, <i>J</i> 6.4 Hz, 1 H) 9.52 (s, 1 H)

B04-X00-M00(C01)-D10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.65-3.5 (m, 15 H) 4.35 (s, 3 H) 6.98 (t, <i>J</i> 7.4 Hz, 1 H) 7.32 (dd, <i>J</i> 8.29, 7.56 Hz, 2 H) 7.73 (d, <i>J</i> 7.5 Hz, 2 H) 8.44 (s, 1 H) 9.55 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C01)-D11	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.88 (d, <i>J</i> 6.71 Hz, 6 H) 1.86 (m, 1 H) 2.83 (dd, <i>J</i> 8.05, 7.19 Hz, 2 H) 3.00 (t, <i>J</i> 7.74 Hz, 2 H) 3.07 (t, <i>J</i> 6.58 Hz, 2 H) 4.36 (s, 3 H) 6.97 (tt, <i>J</i> 7.32, 1.10 Hz, 1 H) 7.31 (dd, <i>J</i> 8.47, 7.50 Hz, 2 H) 7.72 (dd, <i>J</i> 8.54, 0.98 Hz, 2 H) 8.09 (t, <i>J</i> 6.16 Hz, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 9.52 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C01)-D12	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.83 (m, 2 H) 3.01 (m, 2 H) 3.28 (s, 3 H) 3.43 (m, 4 H) 4.36 (s, 3 H) 6.98 (m, 1 H) 7.31 (dd, <i>J</i> 8.41, 7.44 Hz, 2 H) 7.72 (dd, <i>J</i> 8.66, 0.98 Hz, 2 H) 7.99 (t, <i>J</i> 5.49 Hz, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 9.52 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C01)-D13	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.16 (m, 6 H) 1.83 (m, 2 H) 2.83 (m, 2 H) 3.01 (m, 2 H) 2.9-3.5 (m, 8 H) 4.36 (s, 3 H) 6.97 (m, 1 H) 7.31 (m, 2 H) 7.72 (dd, <i>J</i> 8.54, 0.98 Hz, 2 H) 8.09 (t, <i>J</i> 6.16 Hz, 1 H) 8.43 (s, 1 H) 9.53 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C01)-D14	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.54 (m, 4 H) 1.70 (m, 2 H) 1.85 (m, 2 H) 2.83 (m, 2 H) 3.0 (m, 2 H) 4.21 (m, 1 H) 4.35 (s, 3 H) 6.97 (t, <i>J</i> 7.32 Hz, 1 H) 7.31 (dd, <i>J</i> 8.29, 7.56 Hz, 2 H) 7.73 (d, <i>J</i> 7.44 Hz, 2 H) 8.42 (s, 1 H) 9.51 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C01)-D15	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.65 (s, 3 H) 2.83 (m, 2 H) 3.01 (m, 2 H) 3.06 (m, 8 H) 4.42 (s, 3 H) 6.75 (m, 1 H) 6.99 (t, <i>J</i> 7.32 Hz, 1 H) 7.20 (t, <i>J</i> 8.05 Hz, 1 H) 7.32 (m, 3 H) 7.55 (bs, 1 H) 7.72 (dd, <i>J</i> 8.66, 0.98 Hz, 2 H) 8.45(s, 1 H) 9.55 (s, 1 H) 9.91 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C01)-D16	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.84 (m, 2 H) 3.01 (m, 2 H) 4.35 (s, 3 H) 4.43 (d, <i>J</i> 6.10 Hz, 2 H) 6.25 (dd, <i>J</i> 3.17, 0.85 Hz, 1 H) 6.40 (dd, <i>J</i> 3.17, 1.83 Hz, 1 H) 6.97 (m, 1 H) 7.31 (dd, <i>J</i> 8.54, 7.44 Hz, 2 H) 7.57 (dd, <i>J</i> 1.83, 0.85 Hz, 1 H) 7.72 (dd, <i>J</i> 8.60, 1.04 Hz, 2 H) 8.42 (s, 1 H) 8.54 (t, <i>J</i> 6.04 Hz, 1 H) 9.52 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C01)-D17	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.7 (m, 2 H) 2.83 (m, 2 H) 3.01 (m, 2 H) 3.2-3.7 (m, 12 H) 4.35 (s, 3 H) 6.98 (m, 1 H) 7.32 (dd, <i>J</i> 8.54, 7.44 Hz, 2 H) 7.72 (dd, <i>J</i> 8.54, 0.98 Hz, 2 H) 8.38 (m, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 9.52 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C21)-D04]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.94 (d, <i>J</i> =10.73 Hz, 2 H) 2.11 - 2.31 (m, 4 H) 2.70 (t, <i>J</i> =7.93 Hz, 2 H) 2.76 (d, <i>J</i> =4.76 Hz, 3 H) 2.86 - 3.02 (m, <i>J</i> =7.56, 7.56 Hz, 4 H) 3.55 (s, 2 H) 5.50 - 5.62 (m, 1 H) 6.51 (s, 2 H) 7.19 - 7.39 (m, 5 H) 7.93 - 8.04 (m, 1 H) 8.17 (s, 1 H)
B00-X00-M00(C01)-D18	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.79 (m, 2 H) 3.03

	(m, 2 H) 4.40 (s, 3 H) 6.61 (bs, 2 H) 7.18 (m, 1 H) 7.87 (m, 1 H) 8.18 (m, 1 H) 8.22 (m, 1 H) 8.37 (m, 1 H) 9.46 (s, 1 H).
B04-X00-M00(C01)-D27	
B04-X00-M04(C01)-D27	
B04-X00-M00(C21)-D09	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.93 (d, <i>J</i> =9.76 Hz, 2 H) 2.00 - 2.10 (m, 2 H) 2.13 - 2.28 (m, 2 H) 2.81 (t, <i>J</i> =7.44 Hz, 2 H) 2.88 (d, <i>J</i> =11.22 Hz, 2 H) 3.00 (t, <i>J</i> =7.62 Hz, 2 H) 3.51 (s, 2 H) 4.42 - 4.50 (m, <i>J</i> =6.46 Hz, 2 H) 5.49 - 5.62 (m, 1 H) 6.99 - 7.40 (m, 13 H) 7.61 (d, <i>J</i> =8.66 Hz, 2 H) 8.42 (s, 1 H) 8.68 (t, <i>J</i> =6.16 Hz, 1 H) 9.44 (s, 1 H)
B04-X00-M00(C01)-D19	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.85 (m, 4 H) 3.01 (m, 2 H) 3.49 (m, 2 H) 4.35 (s, 3 H) 6.97 (m, 1 H) 7.31 (m, 7 H) 7.72 (dd, <i>J</i> 8.60, 1.04 Hz, 2 H) 8.18 (m, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 9.52 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D04	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.75 (d, <i>J</i> =4.76 Hz, 3 H) 2.81 (t, <i>J</i> =7.68 Hz, 2 H) 2.85 (d, <i>J</i> =4.39 Hz, 3 H) 2.94 - 3.07 (m, 4 H) 3.11 - 3.25 (m, 2 H) 3.51 (d, <i>J</i> =11.83 Hz, 2 H) 3.73 (d, <i>J</i> =13.66 Hz, 2 H) 4.33 (s, 3 H) 6.99 (d, <i>J</i> =9.15 Hz, 2 H) 7.60 (d, <i>J</i> =9.02 Hz, 2 H) 8.08 (q, <i>J</i> =4.67 Hz, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 9.40 (s, 1 H) 10.36 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D09	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 2.55 (m, 4 H) 2.80 (m, 2 H) 2.99 (m, 2 H) 3.10 (m, 2 H) 4.34 (s, 3 H) 4.44 (d, <i>J</i> 6.34 Hz, 2 H) 6.92 (d, <i>J</i> 9.02 Hz, 2 H) 7.25 (m, 1 H) 7.32 (m, 4 H) 7.72 (d, <i>J</i> 7.5 Hz, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.69 (t, <i>J</i> 6.4 Hz, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D21	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.27 (s, 3 H), 2.80 (t, 2 H), 2.99 (t, 2 H), 3.09 (bs, 4 H), 3.34 (m, 4 H), 4.34 (s, 3 H), 4.40 (d, 2 H), 6.93 (d, 2 H), 7.15 (t, 2 H), 7.37 (t, 2 H), 7.53 (d, 2 H), 8.35 (s, 1 H), 8.74 (t, 1 H), 9.26 (s, 1 H).
B10-X00-M00(C01)-D22	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.27 (s, 3 H), 2.80 (t, 2 H), 2.99 (t, 2 H), 3.09 (bs, 4 H), 3.34 (m, 4 H), 3.74, (s, 3 H), 4.33 (d+s, 5 H), 6.90 (t, 4 H), 7.25 (d, 2 H), 7.53 (d, 2 H), 8.35 (s, 1 H), 8.60 (t, 1 H), 9.26 (s, 1 H).
B10-X00-M00(C01)-D23	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.27 (s, 3 H), 2.52 (m, 4 H), 2.80 (t, 2 H), 2.99 (t, 2 H), 3.09 (bs, 4 H), 4.35 (s, 3 H), 4.50 (d, 2 H), 6.93 (d, 2 H), 7.55 (m, 4 H), 7.69 (d, 2 H), 8.35 (s, 1 H), 8.87 (t, 1 H), 9.26 (s, 1 H).
B10-X00-M00(C01)-D24	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.50 (d, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 2.47 (m, 4 H), 2.78 (t, 2 H), 2.96 (t, 2 H), 3.08 (m, 4 H), 4.35 (s, 3 H), 5.15 (m, 1 H), 6.91 (d, 2 H), 7.24 (m, 1 H), 7.33 (t, 2 H), 7.42 (m, 2 H), 7.53 (d, 2 H), 8.34 (s, 1 H), 8.43 (d, 1 H), 9.25 (s, 1 H).
B10-X00-M00(C19)-D04	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.23 (s, 3 H) 2.24

	(s, 3 H) 2.48 (m, 4 H) 3.12 (m, 4 H) 5.44 (m, 1 H) 6.95 (m, 2 H) 7.38 (m, 2 H) 7.94 (s, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.12 (s, 1 H).
B10-X00-M00(C01)-D40	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.26 (s, 3 H) 2.80 (t, 2 H) 2.99 (t, 3 H) 3.09 (m, 4 H) 4.35 (s, 3 H) 4.43 (d, 2 H) 6.93 (d, 2 H) 7.07 (m, 1 H) 7.14 (m, 1 H) 7.18 (m, 1 H) 7.37 (m, 1 H) 7.53 (d, 2 H) 8.35 (m, 1 H) 8.79 (t, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D16	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.95 (m, 15 H) 4.33 (s, 3 H) 4.43 (d, <i>J</i> =5.97 Hz, 2 H) 6.25 (dd, <i>J</i> =3.17, 0.85 Hz, 1 H) 6.40 (dd, <i>J</i> =3.23, 1.89 Hz, 1 H) 6.94 (d, <i>J</i> =9.02 Hz, 2 H) 7.56 (d, <i>J</i> =9.02 Hz, 2 H) 7.57 (dd, <i>J</i> =1.83, 0.85 Hz, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 8.52 (t, <i>J</i> =6.16 Hz, 1 H) 9.29 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D76	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.26 (s, 3 H) 2.52 (m, 12 H) 2.80 (t, 2 H) 2.99 (t, 2 H) 3.08 (m, 4 H) 3.59 (m, 4 H) 4.33 (s, 3 H) 6.92 (d, 2 H) 7.52 (d, 2 H) 7.99 (t, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D47	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.36 (s, 3 H) 2.64 (m, 4 H) 2.78 (t, 2 H) 2.96 (t, 2 H) 3.13 (m, 4 H) 4.35 (s, 3 H) 5.15 (m, 1 H) 6.94 (d, 2 H) 7.24 (m, 1 H) 7.33 (m, 2 H) 7.41 (m, 2 H) 7.54 (d, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 8.42 (d, 1 H) 9.27 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D61	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.49 (d, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.78 (t, 2 H) 2.96 (t, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 4.35 (s, 3 H) 5.15 (m, 1 H) 6.93 (d, 2 H) 7.24 (m, 1 H) 7.33 (m, 2 H) 7.41 (m, 2 H) 7.52 (d, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 8.42 (d, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D50	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.25 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.80 (t, 2 H) 2.99 (t, 2 H) 3.08 (m, 4 H) 3.60 (s, 3 H) 4.32 (s, 3 H) 4.39 (d, 2 H) 5.89 (m, 1 H) 5.97 (m, 1 H) 6.64 (m, 1 H) 6.92 (d, 2 H) 7.52 (d, 2 H) 8.26 (t, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D44	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.26 (s, 3 H) 2.49 (m, 4 H) 2.82 (t, 2 H) 3.01 (t, 2 H) 3.10 (m, 4 H) 4.38 (s, 3 H) 4.46 (d, 2 H) 6.94 (d, 2 H) 7.33 (d, 2 H) 7.55 (d, 2 H) 8.37 (s, 1 H) 8.52 (d, 2 H) 8.88 (t, 1 H) 9.29 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D45	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 2.80 (t, 2 H) 2.99 (t, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 4.34 (s, 3 H) 4.44 (d, 2 H) 6.93 (d, 2 H) 7.38 (m, 1 H) 7.53 (d, 2 H) 7.72 (m, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 8.46 (m, 1 H) 8.55 (m, 1 H) 8.83 (t, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D34	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.28 (m, 3 H) 2.53 (m, 4 H) 2.78 (m, 2 H) 2.94 (m, 2 H) 3.10 (m, 4 H) 3.74 (m, 2 H) 4.37 (m, 3 H) 5.00 (t, 1 H) 5.03 (m, 1 H) 6.92 (m, 2 H) 7.25 (m, 1 H) 7.33 (m, 2 H) 7.39 (m, 2 H) 7.54 (m, 2 H) 8.27 (d, 1 H) 8.34 (m, 1 H) 9.26 (m, 1 H)

B10-X00-M00(C01)-D60	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.78 (t, <i>J</i> =7.74 Hz, 2 H) 2.95 (t, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 3.74 (m, 2 H) 4.37 (s, 3 H) 5.01 (m, 2 H) 6.92 (d, 2 H) 7.30 (m, 5 H) 7.53 (d, 2 H) 8.27 (d, <i>J</i> =8.29 Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D42	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.80 (t, 2 H) 2.99 (s, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 4.34 (s, 3 H) 4.39 (d, 2 H) 6.93 (d, 2 H) 7.18 (m, 1 H) 7.37 (m, 2 H) 7.53 (d, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.81 (t, 1 H) 9.26 (m, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D41	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.89 (t, <i>J</i> =7.32 Hz, 3 H) 1.87 (m, 2 H) 2.27 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.77 (m, 2 H) 2.95 (m, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 4.35 (s, 3 H) 4.88 (td, <i>J</i> =8.75, 6.40 Hz, 1 H) 6.91 (d, <i>J</i> =9.15 Hz, 2 H) 7.23 (m, 1 H) 7.33 (t, <i>J</i> =7.50 Hz, 2 H) 7.42 (m, 2 H) 7.54 (d, <i>J</i> =9.02 Hz, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 8.41 (d, <i>J</i> =8.78 Hz, 2 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D54	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.24 (s, 3 H) 2.52 (m, 10 H) 2.78 (t, 2 H) 2.95 (m, 4 H) 3.08 (m, 4 H) 3.59 (m, 4 H) 4.37 (s, 3 H) 5.16 (m, 1 H) 6.92 (d, 2 H) 7.24 (m, 1 H) 7.33 (m, 2 H) 7.42 (m, 2 H) 7.53 (d, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 8.40 (d, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D67	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.20 (s, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 2.51 (m, 4 H) 2.80 (t, <i>J</i> =7.68 Hz, 2 H) 2.99 (t, <i>J</i> =7.68 Hz, 2 H) 3.08 (m, 4 H) 3.66 (s, 3 H) 4.30 (d, <i>J</i> =5.97 Hz, 2 H) 4.32 (s, 3 H) 5.94 (s, 1 H) 6.91 (d, <i>J</i> =9.15 Hz, 2 H) 7.54 (d, <i>J</i> =9.02 Hz, 2 H) 8.23 (t, <i>J</i> =5.97 Hz, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D49	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.25 (s, 3 H) 2.51 (m, 4 H) 2.80 (t, <i>J</i> =7.68 Hz, 2 H) 3.00 (t, <i>J</i> =7.68 Hz, 2 H) 3.08 (m, 4 H) 4.33 (s, 3 H) 4.58 (d, <i>J</i> =6.22 Hz, 2 H) 6.91 (d, <i>J</i> =9.02 Hz, 2 H) 6.96 (dd, <i>J</i> =5.06, 3.48 Hz, 1 H) 7.01 (dd, <i>J</i> =3.41, 1.10 Hz, 1 H) 7.37 (dd, <i>J</i> =5.06, 1.28 Hz, 1 H) 7.53 (d, <i>J</i> =9.15 Hz, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.74 (t, <i>J</i> =6.22 Hz, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D68	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.89 (t, <i>J</i> =7.26 Hz, 3 H) 1.86 (m, 2 H) 2.25 (s, 3 H) 2.49 (m, 4 H) 2.78 (m, 2 H) 2.95 (m, 2 H) 3.08 (m, 4 H) 4.35 (s, 3 H) 4.88 (m, 1 H) 6.91 (d, <i>J</i> =9.15 Hz, 2 H) 7.23 (m, 1 H) 7.33 (m, 2 H) 7.42 (m, 2 H) 7.53 (d, <i>J</i> =9.02 Hz, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 8.41 (d, <i>J</i> =8.78 Hz, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D64	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.83 (m, 4 H) 2.90 (m, 3 H) 3.09 (m, 4 H) 3.18 (s, 3 H) 4.30 (d, <i>J</i> =17.68 Hz, 6 H) 4.69 (s, 2 H) 4.97 (s, 2 H) 6.91 (m, <i>J</i> =9.02 Hz, 2 H) 7.29 (m, 5 H) 7.52 (m, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 9.27 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D53	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.50 (d, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.78 (t, 2 H) 2.95 (t, 2 H) 3.09 (m,

	4 H) 4.37 (s, 3 H) 5.13 (m, 1 H) 6.93 (d, 2 H) 7.41 (d, 2 H) 7.53 (d, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.51 (m, 2 H) 8.66 (d, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D52	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.72 (s, 6 H) 2.26 (s, 3 H) 2.50 (m, 4 H) 2.79 (t, 2 H) 2.92 (t, 2 H) 3.10 (m, 4 H) 4.38 (s, 3 H) 6.94 (d, 2 H) 7.22 (m, 1 H) 7.34 (m, 2 H) 7.43 (m, 2 H) 7.54 (d, 2 H) 7.81 (s, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 9.28 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D57	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.26 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.81 (t, 2 H) 3.01 (t, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 4.33 (s, 3 H) 4.92 (d, 2 H) 6.92 (d, 2 H) 7.57 (m, 6 H) 7.85 (m, 1 H) 7.96 (m, 1 H) 8.24 (m, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 8.69 (t, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D59	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.80 (t, J=7.68 Hz, 2 H) 2.99 (t, J=7.62 Hz, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 4.32 (d, J=5.85 Hz, 2 H) 4.33 (s, 3 H) 5.98 (s, 2 H) 6.80 (dd, J=7.93, 1.59 Hz, 1 H) 6.86 (d, J=7.80 Hz, 1 H) 6.91 (d, J=2.56 Hz, 1 H) 6.91 (d, J=8.05 Hz, 2 H) 7.54 (d, J=9.15 Hz, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.63 (t, J=6.40 Hz, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D37	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.49 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.51 (m, 4 H) 2.78 (t, J=7.68 Hz, 2 H) 2.95 (t, J=7.74 Hz, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 4.35 (s, 3 H) 5.15 (m, 1 H) 6.91 (d, J=9.15 Hz, 2 H) 7.15 (t, J=8.96 Hz, 2 H) 7.46 (dd, J=8.54, 5.61 Hz, 2 H) 7.53 (d, J=9.15 Hz, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 8.49 (d, J=8.41 Hz, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D74	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.92 (m, 2 H) 1.18 (m, 4 H) 1.67 (m, 5 H) 2.27 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.79 (t, 2 H) 2.98 (t, 2 H) 3.08 (m, 6 H) 4.33 (s, 3 H) 6.92 (d, 2 H) 7.53 (d, 2 H) 8.05 (t, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D39	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.68 (m, 4 H) 2.24 (s, 3 H) 2.52 (m, 8 H) 2.78 (t, 2 H) 2.95 (t, 2 H) 3.08 (m, 4 H) 4.36 (s, 3 H) 5.11 (m, 1 H) 6.92 (d, 2 H) 7.33 (m, 3 H) 7.41 (m, 2 H) 7.52 (d, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D51	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.79 (t, J=7.80 Hz, 2 H) 2.95 (m, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 4.37 (s, 3 H) 5.53 (d, J=7.80 Hz, 1 H) 6.92 (d, J=9.15 Hz, 2 H) 7.31 (m, 1 H) 7.38 (m, 2 H) 7.38 (m, 1 H) 7.47 (m, 2 H) 7.54 (d, J=9.15 Hz, 2 H) 7.86 (s, 1 H) 8.12 (d, J=7.80 Hz, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 9.27 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D38	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.26 (s, 3 H) 2.53 (m, 10 H) 2.80 (t, 2 H) 2.95 (m, 4 H) 3.10 (m, 4 H) 3.58 (m, 4 H) 4.39 (s, 3 H) 5.18 (m, 1 H) 6.94 (d, 2 H) 7.26 (m, 1 H) 7.35 (m, 2 H) 7.44 (m, 2 H) 7.55 (d, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 8.42 (d, 1 H) 9.28 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D62	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.80 (t, J=7.68 Hz, 2 H) 2.98 (t, J=7.56 Hz, 2 H)

	3.09 (m, 4 H) 4.35 (s, 3 H) 6.36 (d, $J=8.78$ Hz, 1 H) 6.91 (d, $J=9.15$ Hz, 2 H) 7.28 (m, 2 H) 7.36 (t, $J=7.50$ Hz, 4 H) 7.41 (m, 4 H) 7.54 (d, $J=9.15$ Hz, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.70 (d, $J=8.90$ Hz, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D75	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.33 (m, 11 H) 1.12 (d, $J=6.83$ Hz, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 2.51 (m, 4 H) 2.80 (t, $J=7.62$ Hz, 2 H) 2.95 (m, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 3.82 (m, 1 H) 4.33 (s, 3 H) 6.91 (d, $J=9.02$ Hz, 2 H) 7.54 (d, $J=9.02$ Hz, 2 H) 7.65 (d, $J=9.27$ Hz, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D46	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.26 (s, 3 H) 2.50 (m, 4 H) 2.78 (t, $J=7.80$ Hz, 2 H) 2.96 (m, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 3.30 (s, 3 H) 3.60 (dd, $J=9.94, 5.18$ Hz, 1 H) 3.78 (dd, $J=10.00, 7.93$ Hz, 1 H) 4.37 (s, 3 H) 5.23 (m, 1 H) 6.92 (d, $J=9.15$ Hz, 2 H) 7.30 (m, 3 H) 7.43 (m, 2 H) 7.54 (d, $J=9.02$ Hz, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 8.41 (d, $J=8.54$ Hz, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D56	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.68 (m, 6 H) 2.04 (m, 4 H) 2.25 (s, 3 H) 2.49 (m, 4 H) 2.78 (t, $J=7.68$ Hz, 2 H) 2.91 (t, $J=7.80$ Hz, 2 H) 3.08 (m, 4 H) 4.37 (s, 3 H) 6.91 (d, $J=9.15$ Hz, 2 H) 7.28 (m, 5 H) 7.42 (s, 1 H) 7.54 (d, $J=9.02$ Hz, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D69	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.86 (m, 4 H) 2.25 (s, 3 H) 2.49 (m, 4 H) 2.77 (m, 2 H) 2.83 (t, $J=7.68$ Hz, 2 H) 3.03 (m, 2 H) 3.08 (m, 4 H) 4.31 (s, 3 H) 5.20 (m, 1 H) 6.91 (d, $J=9.15$ Hz, 2 H) 7.16 (m, 4 H) 7.53 (d, $J=9.15$ Hz, 2 H) 8.14 (d, $J=9.02$ Hz, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D63	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.25 (s, 3 H) 2.49 (m, 4 H) 2.80 (t, $J=7.68$ Hz, 2 H) 2.99 (t, $J=7.68$ Hz, 2 H) 3.08 (m, 4 H) 3.15 (t, $J=8.66$ Hz, 2 H) 4.33 (m, 2 H) 4.33 (s, 3 H) 4.50 (t, $J=8.72$ Hz, 2 H) 6.69 (d, $J=8.17$ Hz, 1 H) 6.91 (d, $J=9.15$ Hz, 2 H) 7.05 (dd, $J=8.11, 1.89$ Hz, 1 H) 7.20 (d, $J=1.22$ Hz, 1 H) 7.53 (d, $J=9.02$ Hz, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.56 (t, $J=6.34$ Hz, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D65	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.60 (m, 4 H) 2.25 (s, 3 H) 2.48 (m, 4 H) 2.93 (m, 4 H) 3.08 (m, 4 H) 4.32 (s, 3 H) 5.52 (q, $J=8.17$ Hz, 1 H) 6.91 (d, $J=9.02$ Hz, 2 H) 7.24 (m, 4 H) 7.54 (d, $J=9.15$ Hz, 2 H) 8.27 (d, $J=8.66$ Hz, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D43	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.28 (m, 4 H) 2.26 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.79 (t, 2 H) 2.96 (t, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 4.35 (s, 3 H) 6.93 (d, 2 H) 7.16 (m, 1 H) 7.25 (m, $J=10.00$ Hz, 4 H) 7.53 (d, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.86 (s, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D66	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.67 (s, 6 H) 2.24 (s, 3 H) 2.50 (m, 4 H) 2.76 (t, 2 H) 2.88 (t, 2 H) 3.08 (m,

	4 H) 4.37 (s, 3 H) 6.93 (d, 2 H) 7.37 (m, 2 H) 7.52 (d, 2 H) 8.04 (s, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 8.48 (m, 2 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D55	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.25 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.80 (t, 2 H) 2.99 (t, 2 H) 3.08 (m, 4 H) 4.35 (s, 3 H) 4.48 (d, 2 H) 6.93 (d, 2 H) 7.18 (m, 2 H) 7.31 (m, 2 H) 7.53 (d, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.68 (t, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D35	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.24 (s, 3 H) 2.51 (m, 4 H) 2.80 (t, 2 H) 2.99 (t, 2 H) 3.08 (m, 4 H) 3.75 (s, 3 H) 4.34 (s, 3 H) 4.39 (d, 2 H) 6.83 (m, 1 H) 6.90 (m, 4 H) 7.24 (t, 1 H) 7.53 (d, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.67 (t, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D48	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.24 (s, 3 H) 2.47 (m, 4 H) 2.80 (t, 2 H) 2.99 (t, 2 H) 3.08 (m, 4 H) 3.85 (s, 3 H) 4.35 (s, 3 H) 4.41 (d, 2 H) 6.92 (m, 3 H) 7.01 (m, 1 H) 7.17 (m, 1 H) 7.24 (m, 1 H) 7.53 (d, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.38 (t, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D77	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.12 (t, <i>J</i> =7.56 Hz, 6 H) 2.29 (s, 3 H) 2.55 (m, 4 H) 2.56 (q, <i>J</i> =7.68 Hz, 4 H) 2.83 (t, <i>J</i> =7.62 Hz, 2 H) 3.00 (t, <i>J</i> =7.62 Hz, 2 H) 3.11 (m, 4 H) 4.40 (s, 3 H) 6.93 (d, <i>J</i> =9.15 Hz, 2 H) 7.14 (d, <i>J</i> =7.68 Hz, 2 H) 7.22 (dd, <i>J</i> =8.29, 6.83 Hz, 1 H) 7.56 (d, <i>J</i> =9.02 Hz, 2 H) 8.37 (s, 1 H) 9.28 (s, 1 H) 9.57 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D58	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.26 (s, 3 H) 2.51 (m, 4 H) 2.80 (t, <i>J</i> =7.74 Hz, 2 H) 2.99 (t, <i>J</i> =7.62 Hz, 2 H) 3.08 (m, 4 H) 3.73 (s, 6 H) 4.34 (s, 3 H) 4.36 (d, <i>J</i> =6.71 Hz, 2 H) 6.38 (t, <i>J</i> =2.32 Hz, 1 H) 6.50 (d, <i>J</i> =2.19 Hz, 2 H) 6.91 (d, <i>J</i> =9.15 Hz, 2 H) 7.54 (d, <i>J</i> =9.15 Hz, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.64 (t, <i>J</i> =6.28 Hz, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.26 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.84 (t, <i>J</i> =7.74 Hz, 2 H) 3.05 (t, <i>J</i> =7.74 Hz, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 4.41 (s, 3 H) 6.92 (d, <i>J</i> =9.15 Hz, 2 H) 7.10 (tt, <i>J</i> =7.39, 1.14 Hz, 1 H) 7.34 (dd, <i>J</i> =8.29, 7.56 Hz, 2 H) 7.55 (d, <i>J</i> =9.02 Hz, 2 H) 7.83 (dd, <i>J</i> =8.66, 1.10 Hz, 2 H) 8.38 (s, 1 H) 9.28 (s, 1 H) 10.07 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D36	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.49 (m, 6 H) 2.27 (s, 3 H) 2.52 (m, 10 H) 2.78 (t, 2 H) 2.95 (t, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 4.37 (s, 3 H) 5.12 (m, 1 H) 6.93 (d, 2 H) 7.24 (m, 1 H) 7.33 (m, 2 H) 7.39 (m, 2 H) 7.53 (d, 2 H) 8.34 (m, 2 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D70	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.28 (s, 3 H) 2.79 (t, 2 H) 2.97 (t, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 3.35 (m, 4 H) 3.65 (dd, 1 H) 3.90 (dd, 1 H) 4.37 (s, 3 H) 5.25 (m, 1 H) 6.92 (d, <i>J</i> =8.78 Hz, 2 H) 7.29 (m, 1 H) 7.37 (m, 2 H) 7.47 (m, 2 H) 7.53 (d, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.82 (d, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D73	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 2.81 (m, 4 H) 3.11 (m, 6 H) 3.34 (m, 4 H) 4.33 (s, 3 H) 4.52 (m, 1 H) 5.38 (m, 1 H) 5.44 (d, 1 H) 6.92 (d, 2 H) 7.22

	(m, 3 H) 7.53 (d, 2 H) 7.70 (m, 1 H) 8.38 (s, 1 H) 9.27 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D165	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.04 (s, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.74 (t, 2 H) 2.87 (t, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 3.35 (m, 8 H) 4.34 (s, 3 H) 6.92 (d, 2 H) 7.31 (m, 1 H) 7.43 (m, 4 H) 7.52 (d, 2 H) 8.32 (s, 1 H) 9.10 (s, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D144	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.81 (s, 3 H) 2.24 (m, 7 H) 2.47 (m, 4 H) 2.78 (m, 6 H) 3.08 (m, 4 H) 3.46 (m, 2 H) 3.55 (m, 2 H) 4.37 (s, 3 H) 6.93 (d, 2 H) 7.21 (m, 1 H) 7.35 (m, 4 H) 7.54 (d, 2 H) 8.35 (m, 2 H) 9.27 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C01)-D164	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.78 (t, 2 H) 2.96 (t, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 3.55 (m, 8 H) 4.34 (s, 3 H) 6.00 (d, 1 H) 6.92 (d, 2 H) 7.34 (m, 1 H) 7.43 (m, 4 H) 7.52 (d, 2 H) 8.24 (d, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B109-X00-M00(C01)-D09	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.28 (s, 3 H) 2.53 (m, 4 H) 2.83 (m, 2 H) 3.00 (m, 6 H) 4.36 (s, 3 H) 4.44 (d, <i>J</i> =6.34 Hz, 2 H) 7.01 (dd, <i>J</i> =9.94, 8.96 Hz, 1 H) 7.27 (m, 5 H) 7.37 (dd, <i>J</i> =8.29, 2.19 Hz, 1 H) 7.67 (dd, <i>J</i> =15.36, 2.44 Hz, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 8.71 (t, <i>J</i> =6.34 Hz, 1 H) 9.55 (s, 1 H)
B109-X00-M00(C01)-D21	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 2.54 (m, 4 H) 2.82 (t, <i>J</i> =7.68 Hz, 2 H) 2.99 (m, 6 H) 4.36 (s, 3 H) 4.41 (d, <i>J</i> =6.34 Hz, 2 H) 7.01 (dd, <i>J</i> =9.94, 8.96 Hz, 1 H) 7.15 (t, <i>J</i> =8.96 Hz, 2 H) 7.37 (m, 3 H) 7.67 (dd, <i>J</i> =15.43, 2.38 Hz, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 8.75 (t, <i>J</i> =6.28 Hz, 1 H) 9.55 (s, 1 H)
B108-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.08 (s, 9 H) 2.71 (m, 4 H) 2.80 (t, 2 H) 2.99 (t, 2 H) 3.06 (m, 4 H) 4.34 (s, 3 H) 6.91 (d, 2 H) 7.25 (s, 1 H) 7.46 (s, 1 H) 7.51 (d, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 9.24 (s, 1 H)
B108-X00-M00(C01)-D09	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.07 (s, 9 H) 2.71 (m, 4 H) 2.80 (t, 2 H) 2.99 (t, 2 H) 3.06 (m, 4 H) 4.34 (s, 3 H) 4.42 (d, 2 H) 6.91 (d, 2 H) 7.34 (m, 5 H) 8.35 (s, 1 H) 8.69 (t, 1 H) 9.24 (s, 1 H)
B108-X00-M00(C01)-D44	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.08 (s, 9 H) 2.69 (m, 4 H) 2.80 (t, 2 H) 2.99 (t, 2 H) 3.06 (m, 4 H) 4.36 (s, 3 H) 4.44 (d, 2 H) 6.92 (d, 2 H) 7.31 (m, 2 H) 7.54 (d, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.50 (m, 2 H) 8.86 (t, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B108-X00-M00(C01)-D52	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.08 (s, 9 H) 1.70 (s, 6 H) 2.69 (m, 4 H) 2.77 (t, 2 H) 2.90 (t, 2 H) 3.06 (m, 4 H) 4.36 (s, 3 H) 6.92 (d, 2 H) 7.20 (m, 1 H) 7.32 (m, 2 H) 7.41 (m, 2 H) 7.51 (d, 2 H) 7.79 (s, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B108-X00-M00(C01)-D51	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.09 (s, 9 H) 2.69

	(s, 4 H) 2.79 (t, $J=7.68$ Hz, 2 H) 2.95 (t, $J=7.86$ Hz, 2 H) 3.08 (s, 4 H) 4.37 (s, 3 H) 5.53 (d, $J=7.80$ Hz, 1 H) 6.91 (d, $J=9.15$ Hz, 2 H) 7.31 (m, 1 H) 7.38 (m, 3 H) 7.47 (d, $J=7.19$ Hz, 2 H) 7.53 (d, $J=9.15$ Hz, 2 H) 7.87 (s, 1 H) 8.12 (d, $J=7.68$ Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B108-X00-M00(C01)-D38	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.09 (s, 9 H) 2.52 (m, 4 H) 2.68 (m, 4 H) 2.78 (t, 2 H) 2.92 (m, 4 H) 3.07 (m, 4 H) 3.56 (m, 4 H) 4.37 (s, 3 H) 5.16 (m, 1 H) 6.92 (d, 2 H) 7.24 (m, 1 H) 7.33 (m, 2 H) 7.42 (m, 2 H) 7.51 (d, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 8.40 (d, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B108-X00-M00(C01)-D35	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.07 (s, 9 H) 2.66 (s, 4 H) 2.80 (t, $J=7.68$ Hz, 2 H) 2.99 (t, $J=7.62$ Hz, 2 H) 3.06 (s, 4 H) 3.75 (s, 3 H) 4.34 (s, 3 H) 4.40 (d, $J=6.22$ Hz, 2 H) 6.82 (ddd, $J=8.20, 2.59, 0.91$ Hz, 1 H) 6.90 (m, 4 H) 7.24 (t, $J=8.05$ Hz, 1 H) 7.53 (d, $J=8.90$ Hz, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.67 (t, $J=6.34$ Hz, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D09	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.80 (t, 2 H) 3.00 (t, 2 H) 3.05 (m, 4 H) 3.75 (m, 4 H) 4.34 (s, 3 H) 4.44 (d, 2 H) 6.94 (d, 2 H) 7.34 (m, 5 H) 7.55 (d, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.69 (t, 1 H) 9.28 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D21	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.80 (t, 2 H) 2.99 (t, 2 H) 3.05 (m, 4 H) 3.75 (m, 4 H) 4.34 (s, 3 H) 4.41 (d, 2 H) 6.94 (d, 2 H) 7.15 (m, 2 H) 7.36 (m, 2 H) 7.55 (d, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.74 (t, 1 H) 9.28 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D24	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.51 (d, 3 H) 2.79 (t, 2 H) 2.96 (t, 2 H) 3.05 (m, 4 H) 3.75 (m, 4 H) 4.35 (s, 3 H) 5.15 (m, 1 H) 6.94 (d, 2 H) 7.23 (m, 1 H) 7.33 (m, 2 H) 7.41 (m, 2 H) 7.55 (d, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.42 (d, 1 H) 9.27 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D47	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.51 (m, 3 H) 2.78 (m, 2 H) 2.96 (m, 2 H) 3.05 (m, 4 H) 3.75 (m, 4 H) 4.35 (s, 3 H) 5.15 (m, 1 H) 6.94 (m, 2 H) 7.24 (t, 1 H) 7.33 (t, 2 H) 7.41 (m, 2 H) 7.55 (m, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 9.27 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D42	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.90 (m, 4 H) 3.05 (m, 4 H) 3.76 (m, 4 H) 4.35 (s, 3 H) 4.40 (m, 2 H) 6.94 (m, 2 H) 7.37 (m, 3 H) 7.55 (m, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 8.81 (m, 1 H) 9.28 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D41	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.89 (m, 3 H) 1.81 (m, 2 H) 2.78 (m, 4 H) 3.05 (m, 4 H) 3.76 (m, 4 H) 4.36 (s, 3 H) 4.88 (m, 1 H) 6.93 (m, 2 H) 7.23 (m, 1 H) 7.33 (m, 2 H) 7.41 (m, 2 H) 7.55 (m, 2 H) 8.34 (m, 1 H) 8.37 (d, 1 H) 9.27 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D68	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.81 (m, 2 H) 2.78 (m, 4 H) 3.05 (m, 4 H) 3.75 (m, 4 H) 4.36 (s, 3 H) 4.88 (m, 1 H) 6.93 (m, 2 H) 7.33 (m, 5 H) 7.55 (m, 2 H) 8.34 (m, 1 H) 8.40 (m, 1 H) 9.27 (m, 1 H)

B19-X00-M00(C01)-D61	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.51 (m, 3 H) 2.96 (m, 4 H) 3.05 (m, 4 H) 3.75 (m, 4 H) 4.35 (s, 3 H) 5.15 (m, 1 H) 6.94 (m, 2 H) 7.33 (m, 5 H) 7.55 (m, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.42 (m, 1 H) 9.27 (m, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D40	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.91 (m, 4 H) 3.05 (m, 4 H) 3.75 (m, 4 H) 4.35 (s, 3 H) 4.43 (m, 2 H) 6.94 (d, 2 H) 7.18 (m, 4 H) 7.55 (d, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 8.79 (s, 1 H) 9.28 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D34	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.79 (t, <i>J</i> =7.68 Hz, 2 H) 2.96 (t, <i>J</i> =7.74 Hz, 2 H) 3.05 (m, 4 H) 3.74 (m, 6 H) 4.37 (s, 3 H) 5.02 (m, 2 H) 6.93 (d, <i>J</i> =9.15 Hz, 2 H) 7.24 (m, 1 H) 7.33 (m, 2 H) 7.39 (m, 2 H) 7.56 (d, <i>J</i> =9.02 Hz, 2 H) 8.27 (d, <i>J</i> =8.29 Hz, 1 H) .35 (s, 1 H) 9.28 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D44	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.01 (m, 4 H) 3.07 (s, 4 H) 3.77 (m, 4 H) 4.38 (m, 3 H) 4.46 (m, 2 H) 6.95 (m, 1 H) 7.33 (m, 2 H) 7.57 (m, 2 H) 8.38 (s, 1 H) 8.58 (m, 2 H) 8.88 (m, 1 H) 9.31 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D52	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.70 (s, 6 H) 2.77 (t, <i>J</i> =7.80 Hz, 2 H) 2.90 (m, 2 H) 3.06 (m, 4 H) 3.76 (m, 4 H) 4.36 (s, 3 H) 6.93 (d, <i>J</i> =9.15 Hz, 2 H) 7.20 (m, 1 H) 7.32 (t, <i>J</i> =7.68 Hz, 2 H) 7.42 (m, 2 H) 7.56 (d, <i>J</i> =9.15 Hz, 2 H) 7.79 (s, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.27 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D38	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.52 (m, 5 H) 2.78 (m, 5 H) 3.05 (m, 4 H) 3.56 (m, 4 H) 3.76 (m, 4 H) 4.37 (s, 3 H) 5.17 (m, 1 H) 7.30 (m, 9 H) 8.34 (m, 1 H) 8.40 (m, 1 H) 9.28 (s, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D51	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.87 (m, 4 H) 3.06 (m, 4 H) 3.76 (m, 4 H) 4.37 (s, 3 H) 5.54 (m, 1 H) 6.94 (m, 2 H) 7.42 (m, 8 H) 7.86 (m, 1 H) 8.11 (d, 1 H) 8.35 (m, 1 H) 9.28 (m, 1 H)
B19-X00-M00(C01)-D39	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.69 (m, 4 H) 2.52 (s, 6 H) 2.87 (d, 4 H) 3.05 (s, 4 H) 3.76 (s, 4 H) 4.37 (s, 3 H) 5.10 (m, 1 H) 7.30 (m, 9 H) 8.35 (m, 2 H) 9.28 (m, 1 H)
B09-X00-M00(C01)-D35	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.82 (t, 2 H) 3.00 (t, 2 H) 3.13 (m, 4 H) 3.75 (s, 3 H) 4.36 (s, 3 H) 4.40 (d, 2 H) 6.59 (m, 1 H) 6.83 (m, 1 H) 6.90 (m, 2 H) 7.14 (m, 1 H) 7.24 (m, 3 H) 8.40 (s, 1 H) 8.67 (t, 1 H) 9.33 (s, 1 H)
B09-X00-M00(C01)-D34	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.26 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.80 (t, 2 H) 2.97 (t, 2 H) 3.13 (m, 4 H) 3.73 (m, 2 H) 4.39 (s, 3 H) 5.00 (m, 2 H) 6.59 (m, 1 H) 7.14 (m, 1 H) 7.25 (m, 7 H) 8.26 (d, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 9.33 (s, 1 H)
B09-X00-M00(C01)-D43	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.29 (m, 4 H) 2.28 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.81 (t, 2 H) 2.97 (t, 2 H) 3.14 (m, 4 H) 4.37 (s, 3 H) 6.59 (m, 1 H) 6.71 (m, 1 H) 7.24 (m, 7

	H) 8.40 (s, 1 H) 8.86 (s, 1 H) 9.33 (s, 1 H)
B09-X00-M00(C01)-D39	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.70 (m, 4 H) 2.25 (s, 3 H) 2.48 (m, 4 H) 2.83 (m, 10 H) 3.12 (m, 4 H) 4.38 (s, 3 H) 5.10 (m, 1 H) 6.58 (ddd, <i>J</i> =8.14, 2.29, 0.67 Hz, 1 H) 7.14 (t, <i>J</i> =7.99 Hz, 1 H) 7.24 (m, 3 H) 7.33 (m, 2 H) 7.42 (m, 2 H) 8.35 (d, <i>J</i> =8.66 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 9.33 (s, 1 H)
B09-X00-M00(C01)-D51	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.28 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.81 (t, <i>J</i> =7.80 Hz, 2 H) 2.97 (m, 2 H) 3.14 (m, 4 H) 4.39 (s, 3 H) 5.53 (d, <i>J</i> =7.68 Hz, 1 H) 6.58 (dd, <i>J</i> =8.11, 2.26 Hz, 1 H) 7.14 (t, <i>J</i> =8.05 Hz, 1 H) 7.26 (m, 2 H) 7.31 (m, 1 H) 7.38 (m, 3 H) 7.48 (m, 2 H) 7.87 (s, 1 H) 8.12 (d, <i>J</i> =7.68 Hz, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 9.34 (s, 1 H)
B09-X00-M00(C01)-D36	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.49 (m, 6 H) 2.29 (s, 3 H) 2.49 (m, 8 H) 2.80 (t, <i>J</i> =7.68 Hz, 3 H) 2.97 (m, 3 H) 3.14 (m, 4 H) 4.39 (s, 3 H) 5.14 (m, 1 H) 6.58 (dd, <i>J</i> =8.17, 1.83 Hz, 1 H) 7.15 (t, <i>J</i> =8.11 Hz, 1 H) 7.26 (m, 3 H) 7.33 (t, <i>J</i> =7.50 Hz, 2 H) 7.41 (m, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 9.34 (s, 1 H)
B101-X00-M00(C01)-D09	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.16 (s, 3 H) 2.34 (m, 8 H) 2.83 (t, 2 H) 3.01 (t, 2 H) 3.40 (s, 2 H) 4.36 (s, 3 H) 4.43 (d, 2 H) 7.23 (m, 3 H) 7.34 (m, 3 H) 7.65 (d, 2 H) 8.41 (s, 1 H) 8.71 (t, 1 H) 9.50 (s, 1 H)
B101-X00-M00(C01)-D44	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.16 (s, 3 H) 2.34 (m, 8 H) 2.83 (t, 2 H) 3.00 (t, 2 H) 3.40 (s, 2 H) 4.38 (s, 3 H) 4.44 (d, 2 H) 7.23 (d, 2 H) 7.30 (m, 2 H) 7.65 (d, 2 H) 8.41 (s, 1 H) 8.50 (m, 2 H) 8.87 (t, 1 H) 9.51 (s, 1 H)
B101-X00-M00(C01)-D52	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.70 (s, 6 H) 2.16 (s, 3 H) 2.34 (m, 8 H) 2.79 (t, 2 H) 2.91 (t, 2 H) 3.40 (s, 2 H) 4.38 (s, 3 H) 7.21 (m, 3 H) 7.32 (m, 2 H) 7.42 (m, 2 H) 7.64 (d, 2 H) 7.80 (s, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 9.50 (s, 1 H)
B101-X00-M00(C01)-D37	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.50 (d, 3 H) 2.16 (s, 3 H) 2.34 (m, 8 H) 2.81 (t, 2 H) 2.97 (t, 2 H) 3.41 (m, 2 H) 4.37 (s, 3 H) 5.15 (m, 1 H) 7.15 (dd, 2 H) 7.23 (d, 2 H) 7.46 (dd, 2 H) 7.64 (d, 2 H) 8.40 (s, 1 H) 8.50 (d, 1 H) 9.49 (s, 1 H)
B101-X00-M00(C01)-D51	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.16 (s, 3 H) 2.34 (m, 8 H) 2.81 (t, 2 H) 2.97 (t, 2 H) 3.40 (s, 2 H) 4.39 (s, 3 H) 5.52 (d, 1 H) 7.23 (d, 2 H) 7.31 (m, 1 H) 7.38 (m, 4 H) 7.46 (m, 2 H) 7.64 (d, 2 H) 7.87 (s, 2 H) 8.12 (d, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 9.50 (s, 1 H)
B102-X00-M00(C01)-D09	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.36 (m, 4 H) 2.83 (t, <i>J</i> =7.74 Hz, 2 H) 3.01 (t, <i>J</i> =7.68 Hz, 2 H) 3.43 (m, 2 H) 3.59 (m, 4 H) 4.36 (s, 3 H) 4.44 (d, <i>J</i> =6.46 Hz, 2 H) 7.25 (m, 3 H) 7.32 (m, 4 H) 7.68 (d, <i>J</i> =8.17 Hz, 2 H) 8.41 (s, 1 H) 8.71 (t, <i>J</i> =6.28 Hz, 1 H) 9.52 (s, 1 H)
B102-X00-M00(C01)-D38	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.52 (m, 10 H)

	2.81 (t, 2 H) 2.95 (t, 2 H) 3.43 (s, 2 H) 3.59 (m, 8 H) 4.39 (s, 3 H) 5.18 (m, 1 H) 7.25 (m, 3 H) 7.33 (m, 2 H) 7.42 (m, 2 H) 7.66 (d, 2 H) 8.40 (m, 2 H) 9.51 (s, 1 H)
B102-X00-M00(C01)-D52	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.70 (s, 6 H) 2.36 (m, 4 H) 2.79 (t, 2 H) 2.91 (t, 2 H) 3.42 (s, 2 H) 3.59 (m, 4 H) 4.38 (s, 3 H) 7.25 (m, 3 H) 7.32 (m, 2 H) 7.42 (m, 2 H) 7.66 (d, 2 H) 7.80 (s, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 9.51 (s, 1 H)
B102-X00-M00(C01)-D51	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.37 (m, 4 H) 2.81 (t, 2 H) 2.97 (t, 2 H) 3.42 (s, 2 H) 3.59 (m, 4 H) 4.39 (s, 3 H) 5.54 (d, 1 H) 7.25 (d, 2 H) 7.31 (m, 1 H) 7.38 (m, 2 H) 7.46 (m, 2 H) 7.66 (d, 2 H) 7.87 (s, 2 H) 8.12 (d, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 9.52 (s, 1 H)
B102-X00-M00(C01)-D43	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.26 (m, 4 H) 2.37 (m, 4 H) 2.82 (t, 2 H) 2.97 (t, 2 H) 3.44 (m, 2 H) 3.59 (m, 4 H) 4.37 (s, 3 H) 7.16 (m, 1 H) 7.24 (m, 6 H) 7.66 (d, 2 H) 8.40 (s, 1 H) 8.87 (s, 1 H) 9.51 (s, 1 H)
B102-X00-M00(C01)-D39	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.71 (m, 4 H) 2.36 (m, 4 H) 2.81 (t, 2 H) 2.97 (t, 2 H) 3.35 (m, 6 H) 3.42 (s, 2 H) 3.59 (m, 4 H) 4.39 (s, 3 H) 5.11 (m, 1 H) 7.25 (m, 3 H) 7.35 (m, 2 H) 7.43 (m, 2 H) 7.66 (d, 2 H) 8.40 (m, 2 H) 9.51 (s, 1 H)
B102-X00-M00(C01)-D36	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.49 (m, 6 H) 2.38 (m, 10 H) 2.81 (t, 2 H) 2.97 (t, 2 H) 3.42 (s, 2 H) 3.59 (m, 4 H) 4.39 (s, 3 H) 5.11 (m, 1 H) 7.25 (m, 3 H) 7.33 (m, 2 H) 7.40 (m, 2 H) 7.66 (d, 2 H) 8.35 (d, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 9.51 (s, 1 H)
B105-X00-M00(C01)-D35	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.38 (m, 4 H) 2.92 (m, 4 H) 3.44 (m, 2 H) 3.59 (m, 4 H) 3.75 (s, 3 H) 4.39 (m, 5 H) 6.90 (m, 4 H) 7.25 (m, 2 H) 7.57 (m, 1 H) 7.77 (m, 1 H) 8.42 (m, 1 H) 8.68 (s, 1 H) 9.54 (m, 1 H)
B105-X00-M00(C01)-D51	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.38 (m, 4 H) 2.90 (m, 4 H) 3.44 (m, 2 H) 3.59 (m, 4 H) 4.42 (s, 3 H) 5.53 (m, 1 H) 6.93 (m, 1 H) 7.47 (m, 8 H) 7.82 (m, <i>J</i> =39.51 Hz, 2 H) 8.12 (m, 1 H) 8.42 (m, 1 H) 9.55 (m, 1 H)
B105-X00-M00(C01)-D39	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.09 (m, 4 H) 2.38 (m, 4 H) 2.90 (m, 4 H) 3.45 (m, 4 H) 3.59 (m, 4 H) 4.42 (s, 3 H) 6.93 (m, 1 H) 7.25 (m, 7 H) 7.57 (m, 1 H) 7.76 (m, 1 H) 8.42 (m, 1 H) 9.54 (m, 1 H)
B105-X00-M00(C01)-D34	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.38 (m, 4 H) 2.90 (m, 4 H) 3.45 (m, 2 H) 3.60 (m, 4 H) 3.73 (m, 2 H) 4.42 (m, 3 H) 5.00 (m, 2 H) 6.92 (m, 1 H) 7.32 (m, 6 H) 7.57 (m, 1 H) 7.77 (m, 1 H) 8.27 (m, 1 H) 8.42 (m, 1 H) 9.54 (m, 1 H)
B105-X00-M00(C01)-D43	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.29 (m, 4 H) 2.38 (m, 4 H) 2.98 (m, 4 H) 3.44 (m, 2 H) 3.60 (m, 4 H) 4.40 (s, 3 H) 6.92 (m, 1 H) 7.20 (m, 6 H) 7.58 (m, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 9.20 (m, 2 H)

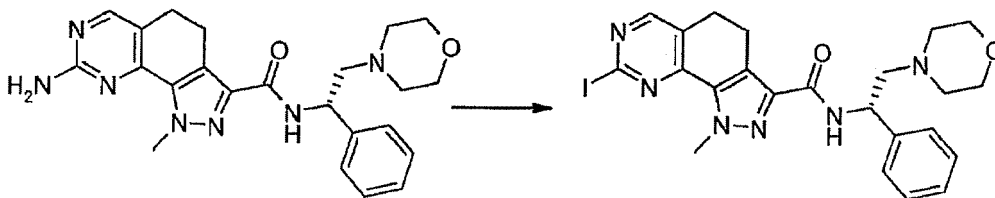
B105-X00-M00(C01)-D36	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.49 (m, 6 H) 2.52 (m, 8 H) 2.81 (m, 4 H) 3.45 (m, 2 H) 3.60 (s, 4 H) 4.42 (s, 3 H) 5.11 (m, 1 H) 6.92 (m, 1 H) 7.25 (m, 6 H) 7.57 (m, 1 H) 7.76 (m, 1 H) 8.34 (m, 1 H) 8.42 (m, 1 H) 9.54 (m, 1 H)
B104-X00-M00(C01)-D52	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.71 (s, 6 H) 2.21 (s, 3 H) 2.40 (m, 8 H) 2.80 (t, 2 H) 2.92 (t, 2 H) 3.44 (s, 2 H) 4.40 (s, 3 H) 6.91 (m, 1 H) 7.32 (m, 4 H) 7.42 (m, 2 H) 7.55 (m, 1 H) 7.75 (m, 1 H) 7.81 (m, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 9.53 (s, 1 H)
B104-X00-M00(C01)-D43	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.29 (m, 4 H) 2.20 (m, 3 H) 2.40 (m, 8 H) 2.82 (t, 2 H) 2.98 (t, 2 H) 3.44 (s, 2 H) 4.39 (s, 3 H) 6.90 (m, 1 H) 7.25 (m, 6 H) 7.56 (m, 1 H) 7.76 (m, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 8.87 (s, 1 H) 9.53 (s, 1 H)
B104-X00-M00(C01)-D51	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.22 (s, 3 H) 2.42 (m, 8 H) 2.82 (t, 2 H) 2.97 (t, 2 H) 3.44 (s, 2 H) 4.41 (s, 3 H) 5.53 (d, 1 H) 6.91 (d, 1 H) 7.24 (m, 1 H) 7.38 (m, 3 H) 7.46 (m, 2 H) 7.56 (m, 1 H) 7.75 (m, 1 H) 7.87 (s, 2 H) 8.12 (m, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 9.54 (s, 1 H)
B104-X00-M00(C01)-D35	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.19 (s, 3 H) 2.39 (m, 8 H) 2.83 (t, 2 H) 3.01 (t, 2 H) 3.43 (s, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 4.38 (s, 3 H) 4.41 (d, 2 H) 6.83 (m, 1 H) 6.90 (m, 3 H) 7.24 (m, 2 H) 7.56 (m, 1 H) 7.76 (m, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 8.68 (t, 1 H) 9.53 (s, 1 H)
B103-X00-M00(C01)-D09	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.74 (m, 1 H) 1.95 (m, 1 H) 2.09 (m, 1 H) 2.26 (m, 1 H) 2.82 (m, 5 H) 3.00 (t, 2 H) 3.34 (m, 4 H) 4.34 (s, 3 H) 4.43 (d, 2 H) 4.65 (m, 1 H) 7.02 (m, 2 H) 7.25 (m, 1 H) 7.33 (m, 4 H) 7.62 (m, 2 H) 8.38 (s, 1 H) 8.67 (t, 1 H) 9.39 (s, 1 H)
B103-X00-M00(C01)-D52	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.70 (s, 6 H) 1.79 (m, 2 H) 2.00 (m, 2 H) 2.56 (s, 3 H) 2.68 (m, 2 H) 2.78 (t, 2 H) 2.90 (t, 2 H) 2.99 (m, 2 H) 4.35 (s, 3 H) 4.42 (m, 1 H) 6.97 (d, 2 H) 7.21 (m, 1 H) 7.32 (m, 2 H) 7.41 (m, 2 H) 7.58 (d, 2 H) 7.78 (s, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 9.34 (s, 1 H)
B103-X00-M00(C01)-D37	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.48 (d, 3 H) 1.84 (m, 2 H) 2.01 (m, 2 H) 2.79 (m, 4 H) 2.96 (m, 4 H) 4.34 (s, 3 H) 4.43 (m, 1 H) 5.15 (m, 1 H) 6.97 (d, 2 H) 7.15 (m, 2 H) 7.46 (m, 2 H) 7.58 (d, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 8.47 (d, 1 H) 9.34 (s, 1 H)
B103-X00-M00(C01)-D51	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.71 (m, 2 H) 1.96 (m, 2 H) 2.34 (s, 3 H) 2.42 (m, 2 H) 2.79 (m, 6 H) 4.36 (m, 4 H) 5.52 (d, 1 H) 6.94 (d, 2 H) 7.31 (m, 1 H) 7.38 (m, 2 H) 7.46 (m, 2 H) 7.56 (d, 2 H) 7.87 (s, 2 H) 8.11 (d, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 9.34 (s, 1 H)
B103-X00-M00(C01)-D44	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.69 (m, 2 H) 1.94 (m, 2 H) 2.32 (s, 3 H) 2.39 (m, 2 H) 2.80 (m, 4 H) 2.99 (t, 2 H) 4.35 (m, 4 H) 4.44 (d, 2 H) 6.94 (d, 2 H) 7.31 (m, 2

	H) 7.57 (d, 2 H) 8.37 (s, 1 H) 8.50 (m, 2 H) 8.85 (t, 1 H) 9.34 (s, 1 H)
B103-X00-M00(C01)-D36	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.91 (m, 4 H) 2.20 (m, 3 H) 2.37 (m, 4 H) 2.55 (m, 4 H) 2.88 (m, <i>J</i> =59.63 Hz, 6 H) 4.28 (m, 1 H) 4.35 (s, 3 H) 5.10 (m, 1 H) 5.35 (none, 1 H) 6.93 (m, 2 H) 7.31 (m, 5 H) 7.56 (m, 2 H) 8.35 (m, 2 H) 9.32 (m, 6 H)
B103-X00-M00(C01)-D39	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.68 (s, 4 H) 1.91 (m, 4 H) 2.20 (m, 3 H) 2.52 (m, 8 H) 2.87 (m, <i>J</i> =66.33 Hz, 4 H) 3.04 (m, 2 H) 4.28 (m, 1 H) 4.35 (s, 3 H) 5.08 (m, 1 H) 6.93 (m, 2 H) 7.38 (m, 7 H) 8.35 (m, 2 H) 9.32 (m, 1 H)
B103-X00-M00(C01)-D34	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.78 (m, <i>J</i> =106.57 Hz, 4 H) 2.41 (m, 7 H) 2.87 (m, <i>J</i> =68.16 Hz, 4 H) 3.73 (m, 2 H) 4.28 (m, 1 H) 4.36 (s, 3 H) 5.00 (m, 2 H) 6.93 (m, 2 H) 7.32 (m, 5 H) 7.56 (m, 2 H) 8.26 (m, 1 H) 8.36 (m, 1 H) 9.32 (m, 1 H)
B103-X00-M00(C01)-D43	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.28 (m, 4 H) 1.79 (m, <i>J</i> =107.43 Hz, 4 H) 2.43 (m, 7 H) 2.88 (m, <i>J</i> =66.33 Hz, 4 H) 4.29 (m, 1 H) 4.34 (m, 3 H) 6.93 (m, 2 H) 7.22 (m, 5 H) 7.56 (m, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 8.86 (m, 1 H) 9.32 (m, 1 H)
B00-X00-M00(C01)-D38	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.52 (m, 6 H) 2.71 (t, 2 H) 2.90 (t, 2 H) 3.57 (m, 4 H) 4.36 (m, 3 H) 5.15 (m, 1 H) 6.55 (s, 2 H) 7.24 (m, 1 H) 7.33 (m, 2 H) 7.41 (m, 2 H) 8.17 (s, 1 H) 8.36 (d, 1 H).
B00-X00-M00(C01)-D44	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.71 (t, 2 H) 2.94 (t, 2 H) 4.35 (s, 3 H) 4.43 (d, 2 H) 6.56 (s, 2 H) 7.31 (m, 2 H) 8.18 (s, 1 H) 8.50 (m, 2 H) 8.82 (t, 1 H).
B113-X00-M00(C01)-D44	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.83 (t, 2 H) 3.00 (t, 2 H) 4.35 (s, 3 H) 4.44 (d, 2 H) 7.16 (m, 2 H) 7.30 (m, 2 H) 7.71 (m, 2 H) 8.41 (s, 1 H) 8.50 (m, 2 H) 8.87 (t, 1 H) 9.55 (s, 1 H)
B112-X00-M00(C01)-D09	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.84 (t, <i>J</i> =7.68 Hz, 2 H) 3.01 (t, <i>J</i> =7.68 Hz, 2 H) 4.35 (s, 3 H) 4.44 (d, <i>J</i> =6.34 Hz, 2 H) 7.26 (m, 5 H) 7.36 (d, <i>J</i> =9.02 Hz, 2 H) 7.76 (d, <i>J</i> =9.02 Hz, 2 H) 8.44 (s, 1 H) 8.72 (t, <i>J</i> =6.40 Hz, 1 H) 9.68 (s, 1 H)
B04-X04-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.87 (t, 2 H) 2.99 (t, 2 H) 3.71 (s, 3 H) 7.25 (m, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.51 (m, 3 H) 7.66 (m, 2 H) 8.55 (s, 1 H)
B10-X00-M04(C15)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.85 (m, 6 H) 3.05 (m, 4 H) 3.33 (m, 5 H) 6.28 (s, 2 H) 6.80 (d, 2 H) 7.33 (s, 2 H) 7.47 (m, 7 H) 7.63 (d, 2 H) 7.66 (s, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 9.34 (s, 1 H)
B09-X00-M04(C03)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.79 (m, 9 H) 1.64 (t, 2 H) 2.86 (m, 15 H) 4.84 (t, 2 H) 6.67 (m, 1 H) 7.21

	(m, 3 H) 7.39 (s, 2 H) 8.41 (s, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C14)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.13 (t, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.61 (q, 2 H) 2.84 (t, 2 H) 3.03 (m, 6 H) 6.16 (s, 2 H) 6.75 (d, 2 H) 6.83 (s, 1 H) 7.29 (br. s, 2 H) 7.36 (d, 2 H) 7.45 (br. s, 1 H) 8.38 (s, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B10-X00-M00(C14)-D09	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.12 (t, 3 H) 2.24 (s, 3 H) 2.46 (m, 4 H) 2.60 (q, 2 H) 2.85 (t, 2 H) 3.02 (m, 6 H) 4.41 (d, 2 H) 6.18 (s, 2 H) 6.74 (d, 2 H) 6.83 (s, 1 H) 7.23 (m, 1 H) 7.31 (m, 4 H) 7.37 (d, 2 H) 8.38 (s, 1 H) 8.69 (t, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B08-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.79 (m, 2 H) 2.96 (m, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 4.23 (s, 3 H) 6.96 (m, 3 H) 7.22 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 8.00 (m, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 8.35 (s, 1 H)
B36-X00-M00(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.78 (t, 2 H) 2.95 (t, 2 H) 4.28 (s, 3 H) 5.95 (s, 2 H) 6.84 (d, 1 H) 7.06 (dd, 1 H) 7.22 (s, 1 H) 7.34 (d, 1 H) 7.42 (s, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.34 (s, 1 H)

Exemplo 52

8-iodo-1-metil-N-[(1S)-2-morfolin-4-il-1-feniletil] -4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida



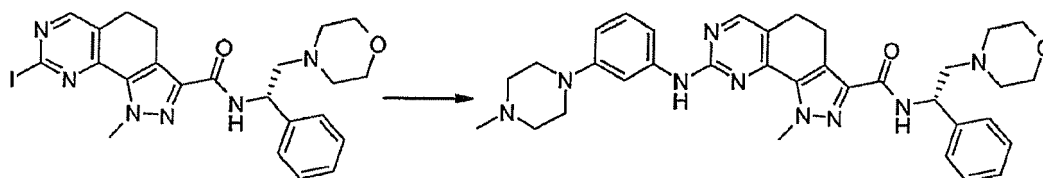
[000587] A uma suspensão quente e bem agitada de 8-amino-1-metil-N-[(1S)-2-morfolin-4-il-1-feniletil] -4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida (3 g, 6,92 mmoles) em dimetoxietano (240 mL), mantido em uma atmosfera inerte de argônio, iodeto de cério (2,16 g, 8,3 mmoles), iodo de bisublimado (870 mg, 3,46 mmoles), iodeto de cobre (460 mg, 2,42 mmoles) e nitrito de isopentila (1,71 mL, 1,5 g, 12,46 mmoles) foram adicionados, em sequência. A mistura de reação foi agitada vigorosamente a 65 - 70°C durante 18 horas. Após resfriamento em um banho de água gelada, o sólido foi filtrado e o filtrado foi diluído com diclorometano (100 mL), lavado com 30% de hidróxido de amônio (50 mL), tiosulfato de sódio (100 mL), salmoura e seco sobre Na₂SO₄ anidro. O bruto foi purificado por cromatografia

instantânea em sílica-gel (eluente: diclorometano/metanol 95:59) e 1,48 g do composto de título foi isolado (40% de rendimento).

[000588] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,52 (m, 6 H) 2,89 (t, 2 H) 2,99 (t, 2 H) 4,30 (s, 3 H) 5,17 (m, 1 H) 7,22 (m, 1 H) 7,34 (m, 2 H) 7,41 (m, 2 H) 8,47 (s, 1 H)

Exemplo 53

1-metil-8-[[3-(4-metilpiperazin-1-il) fenil] amino] -N-[(1S)-2-morfolin-4-il-1-feniletil] -4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida [B09-X00-M00(C01)-D38]



[000589] Acetato de paládio [$\text{Pd}(\text{OAc})_2$] (10 mg, 0,022 mmol, 10%), ($\pm$)-BINAP (14 mg, 0,022 mmol, 10%) e dimetilformamida (4 mL) foram carregados em um frasco de fundo redondo varrido com argônio. A mistura foi agitada sob argônio durante 30 minutos. Então, 3-(4-metilpiperazin-1-il) fenilamina (84 mg, 0,44 mmol), 8-iodo-1-metil-N-[(1S)-2-morfolin-4-il-1-feniletil] -4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida (120 mg, 0,22 mmol), carbonato de potássio (670 g, 4,85 mmoles) e dimetilformamida (1,5 mL) foram adicionados. A mistura resultante foi aquecida a 80°C em um banho de óleo sob argônio com boa agitação durante 1,5 horas.

[000590] Após resfriamento em temperatura ambiente, a mistura de reação foi despejada em água e extraída com diclorometano. Os extratos orgânicos foram lavados com salmoura e secos sobre Na_2SO_4 . O solvente foi removido sob vácuo, o bruto foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel (eluente: diclorometano/metanol 95:5) para dar 40 mg (30% de rendimento) do composto de título.

[000591] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 2,52 (m, 8 H) 2,80 (t, 2 H) 2,94 (m, 4 H) 3,13 (m, 4 H) 3,56 (m, 4 H) 4,39 (s, 3 H) 5,16 (m, 1 H) 6,59 (m, 1 H) 7,14 (m, 1 H) 7,24 (m, 2 H) 7,33 (m, 2 H) 7,42 (m, 2 H) 8,39 (m, 2 H) 9,33 (s, 1 H).

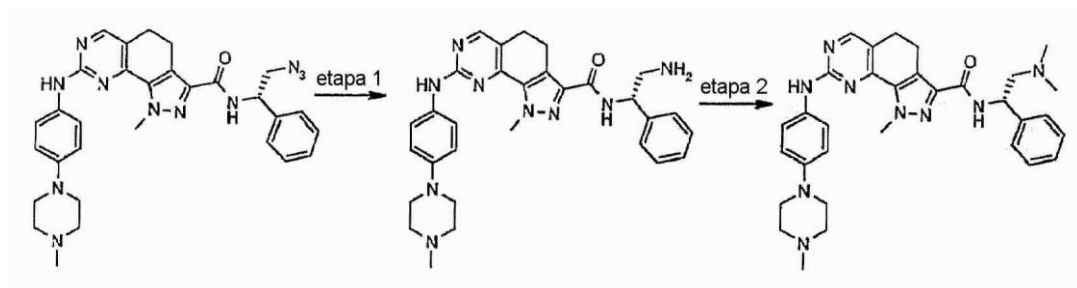
[000592] Trabalhando analogamente, os seguintes compostos foram preparados:

Tabela XIV

B107-X00-M00(C01)-D38	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.52 (m, 6 H) 2.80 (t, 2 H) 2.97 (m, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 3.57 (m, 4 H) 3.76 (m, 4 H) 4.39 (s, 3 H) 5.18 (m, 1 H) 6.60 (m, 1 H) 7.16 (m, 1 H) 7.42 (m, 6 H) 8.40 (m, 2 H) 9.35 (s, 1 H)
B105-X00-M00(C01)-D38	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.52 (m, 10 H) 2.81 (t, 2 H) 2.97 (t, 2 H) 3.34 (m, 10 H) 4.41 (s, 3 H)

	5.17 (m, 1 H) 6.93 (m, 1 H) 7.34 (m, 4 H) 7.42 (m, 2 H) 7.58 (m, 1 H) 7.77 (m, 1 H) 8.41 (m, 2 H) 9.54 (s, 1 H)
B103-X00-M00(C01)-D38	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.66 (m, 2 H) 1.92 (m, 2 H) 2.21 (m, 5 H) 2.52 (m, 4 H) 2.65 (m, 2 H) 2.79 (t, 2 H) 2.95 (m, 4 H) 3.56 (m, 4 H) 4.29 (m, 1 H) 4.36 (s, 3 H) 5.17 (m, 1 H) 6.93 (d, 2 H) 7.24 (m, 1 H) 7.33 (m, 2 H) 7.42 (m, 2 H) 7.56 (d, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.40 (d, 1 H) 9.32 (s, 1 H)
B101-X00-M00(C01)-D38	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.19 (s, 3 H) 2.52 (m, 8 H) 2.80 (t, 2 H) 2.95 (m, 4 H) 3.33 (m, 6 H) 3.56 (m, 4 H) 4.39 (s, 3 H) 5.17 (m, 1 H) 7.23 (m, 3 H) 7.33 (m, 2 H) 7.42 (m, 2 H) 7.65 (d, 2 H) 8.40 (m, 2 H) 9.50 (s, 1 H)
B104-X00-M00(C01)-D38	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.21 (s, 3 H) 2.42 (m, 13 H) 2.81 (t, <i>J</i> =7.80 Hz, 2 H) 2.95 (m, 3 H) 3.44 (s, 2 H) 3.57 (m, 4 H) 4.41 (s, 3 H) 5.17 (m, 1 H) 6.90 (d, <i>J</i> =7.56 Hz, 1 H) 7.24 (t, <i>J</i> =7.68 Hz, 2 H) 7.33 (t, <i>J</i> =7.50 Hz, 2 H) 7.43 (m, 2 H) 7.57 (dd, <i>J</i> =8.29, 0.98 Hz, 1 H) 7.76 (t, <i>J</i> =1.95 Hz, 1 H) 8.41 (d, <i>J</i> =7.68 Hz, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 9.53 (s, 1 H)
B110-X00-M00(C01)-D38	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.45 (m, 6 H) 2.73 (m, 16 H) 3.57 (m, 4 H) 4.39 (s, 3 H) 5.17 (m, 1 H) 7.26 (m, 2 H) 7.25 (m, 1 H) 7.33 (t, <i>J</i> =7.56 Hz, 2 H) 7.43 (m, 2 H) 7.70 (s, 2 H) 8.42 (m, 2 H) 9.55 (s, 1 H)
B106-X00-M00(C01)-D38	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.74 (m, 2 H) 1.98 (m, 2 H) 2.52 (m, 7 H) 2.81 (m, 8 H) 3.56 (m, 4 H) 4.41 (m, 4 H) 5.17 (m, 1 H) 6.60 (m, 1 H) 7.26 (m, 5 H) 7.44 (m, 3 H) 8.42 (m, 2 H) 9.50 (s, 1 H)
B111-X00-M00(C01)-D38	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.30 (t, <i>J</i> =7.19 Hz, 3 H) 2.46 (m, 5 H) 2.80 (t, <i>J</i> =7.74 Hz, 2 H) 2.93 (m, 3 H) 3.56 (q, 4 H) 4.03 (q, <i>J</i> =7.19 Hz, 2 H) 4.20 (s, 3 H) 5.16 (m, 1 H) 6.20 (d, <i>J</i> =1.71 Hz, 1 H) 7.24 (t, <i>J</i> =7.32 Hz, 1 H) 7.33 (t, <i>J</i> =7.44 Hz, 2 H) 7.42 (m, 3 H) 8.36 (s, 1 H) 8.41 (d, <i>J</i> =6.95 Hz, 1 H) 9.23 (s, 1 H)

Exemplo 54



Etapa 1. N-[(1S)-2-amino-1-feniletil] -1-metil-8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il) fenil] amino} -4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida [B10-X00-M00(C01)-D71]

[000593] A uma solução de 129 mg (0,228 mmol) de N-[(1S)-2-azido-1-feniletil] -1-metil-8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il) fenil] amino} -4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida em 16 mL de metanol, 65 mg (1,2 mmol) de NH₄Cl dissolvido em 3,2 mL de água e 39 mg de ferro (0,7 mmol) foram adicionados e a mistura refluxada durante a noite. A suspensão foi resfriada em temperatura ambiente e filtrada. Após remoção de metanol, Na₂CO₃ sólido foi adicionado em porções na fase aquosa até pH 10 e o produto foi então extraído com diclorometano. Cromatografia instantânea do bruto (eluente diclorometano/metanol 95/5) deu 94 mg do composto de título.

[000594] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,24 (s, 3 H) 2,47 (m, 4 H) 2,78 (t, J = 7,68 Hz, 2 H) 2,96 (m, 3 H) 3,08 (m, 5 H) 4,37 (s, 3 H) 5,01 (m, 1 H) 6,91 (d, J = 9,15 Hz, 2 H) 7,31 (m, 5 H) 7,54 (d, J = 9,02 Hz, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 8,54 (d, J = 8,17 Hz, 1 H) 9,26 (s, 1 H).

[000595] Trabalhando de acordo com o método acima, o seguinte composto foi preparado:

B10-X00-M03(C01)-D71

[000596] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,21 (s, 3 H) 1,34 (s, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 2,45 - 2,49 (m, 4 H) 2,62 - 2,72 (m, 2 H) 2,90 - 3,05 (m, 2 H) 3,06 - 3,10 (m, 4 H) 4,35 (s, 3 H) 5,01 (td, J = 8,20, 5,67 Hz, 1 H) 6,91 (d, J = 9,15 Hz, 2 H) 7,24 - 7,29 (m, 1 H) 7,33 - 7,38 (m, 2 H) 7,38 - 7,41 (m, 2 H) 7,53 (d, J = 9,15 Hz, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 8,65 (d, J = 8,29 Hz, 1 H) 9,26 (s, 1 H).

Etapa 2. N-[(1S)-2-(dimetilamino) -1-feniletil] -1-metil-8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il) fenil] amino} -4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida [B10-X00-M00(C01)-D72]

[000597] A uma solução de 50 mg (0,091 mmol) de N-[(1S)-2-amino-1-feniletil] -1-metil-8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il) fenil] amino} -4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida em metanol (5 mL), 0,027 mL de formaldeído (40% de solução aquosa 0,364 mmol) e ácido

acético (0,02 mL) foram adicionados. Após 30 minutos, 77 mg (0,364 mmol) de borohidreto triacetóxi de sódio foram adicionados e a mistura foi agitada durante 5 horas. O solvente foi removido sob vácuo, o bruto foi dissolvido em água e Na₂CO₃ foi adicionado em porções até pH básico. O produto foi extraído com diclorometano como o único composto (34 mg, 66% de rendimento).

[000598] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,26 (s, 9 H) 2,52 (m, 4 H) 2,78 (t, 2 H) 2,95 (t, 2 H) 3,09 (m, 4 H) 4,37 (s, 3 H) 5,11 (m, 1 H) 6,93 (d, 2 H) 7,24 (m, 1 H) 7,33 (m, 2 H) 7,41 (m, 2 H) 7,53 (d, 2 H) 8,34 (m, 2 H) 9,26 (s, 1 H).

[000599] Trabalhando analogamente, os seguintes compostos foram preparados:

1-metil-8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il) fenil] amino} -N-[(1S)-2-[(1-metilpiperidin-4-il) amino] -1-feniletil} -4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida [B10-X00-M00(C01)-D145]

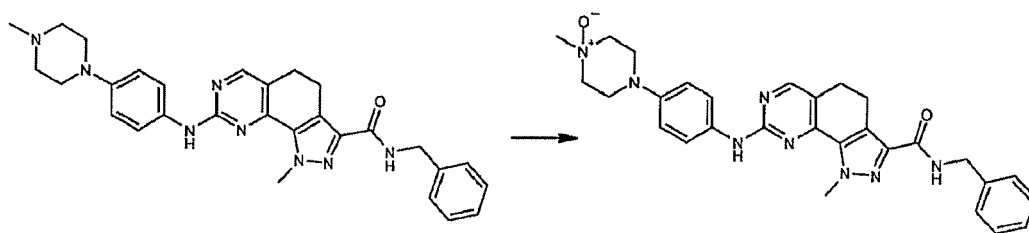
[000600] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,76 (m, 4 H) 2,73 (m, 24 H) 4,39 (s, 3 H) 5,34 (m, 1 H) 6,98 (d, 2 H) 7,30 (m, 1 H) 7,38 (m, 2 H) 7,43 (m, 2 H) 7,57 (d, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 8,75 (s, 1 H) 9,33 (bs, 1 H)

B10-X00-M03(C01)-D72

[000601] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,21 (s, 3 H) 1,32 (s, 3 H) 2,24 (s, 6 H) 2,25 (s, 3 H) 2,49 (m, 4 H) 2,67 (m, 2 H) 2,80 (m, 2 H) 3,08 (m, 4 H) 4,34 (s, 3 H) 5,12 (td, J = 8,20, 5,67 Hz, 1 H) 6,91 (d, J = 9,15 Hz, 2 H) 7,25 (m, 1 H) 7,34 (m, 2 H) 7,42 (m, 2 H) 7,53 (d, J = 9,15 Hz, 2 H) 8,33 (s, 1 H) 8,45 (d, J = 8,29 Hz, 1 H) 9,26 (s, 1 H)

Exemplo 55

N-benzil-1-metil-8-[[4-(4-metil-4-oxidopiperazin-1-il) fenil] amino} -4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida

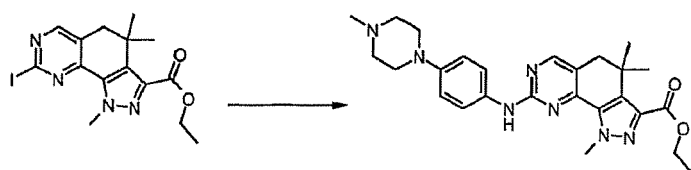


[000602] A uma solução de 39,4 mg (0,0774 mmol) de N-benzil-1-metil-8-[[4-(4-metilpiperazin-1-il) fenil] amino] -4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazo-lina-3-carboxamida, 17,4 mg (0,0774 mg) de ácido 3-clorobenzenocarbo-peroxóico foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente. Após 45 minutos uma solução aquosa de NaHCO_3 foi adicionado e o solvente removido. Tratamento com metanol e filtração deu 26,6 mg do composto de título (66% de rendimento).

[000603] ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,81 (t, $J = 7,74$ Hz, 2 H) 3,00 (t, $J = 7,62$ Hz, 2 H) 3,37 (m, 8 H) 3,15 (s, 3 H) 4,34 (s, 3 H) 4,43 (d, $J = 6,34$ Hz, 2 H) 6,98 (d, $J = 9,15$ Hz, 2 H) 7,24 (m, 1 H) 7,33 (m, 4 H) 7,57 (d, $J = 9,15$ Hz, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 8,70 (t, $J = 6,34$ Hz, 1 H) 9,30 (s, 1 H).

Exemplo 56

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



[000604] $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (762,34 mg, 3,395 mmoles), ($\pm$)-BINAP (2,145 mg, 3,395 mmoles) e dimetilformamida (250 mL) foram carregados em um frasco de fundo redondo varrido com argônio. A mistura foi agitada sob argônio durante 30 minutos. Então 4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamina (19,493 g, 101,908 mmoles), 8-iodo-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazo-lina-3-carboxilato de etila (14,00 g, 33,961 mmoles),

K₂CO₃ (60,00 g, 434,112 mmoles) e dimetilformamida (250 mL) foram adicionados. A mistura resultante foi aquecida em temperatura ambiente durante uma hora e então aquecida a 80°C em um banho de óleo sob argônio com boa agitação durante 3 horas.

[000605] Após resfriamento em temperatura ambiente, a mistura de reação foi filtrada por filtração por sucção, lavando com diclorometano e o filtrado foi evaporado até secura. O bruto foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel (eluente: diclorometano/metanol 94:6) para dar 11,60 g (72% de rendimento) do composto de título puro.

[000606] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,33 (t, J = 7,07 Hz, 3 H) 1,33 (s, 6 H) 2,27 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,71 (s, 2 H) 3,03 - 3,15 (m, 4 H) 4,32 (q, J = 7,07 Hz, 2 H) 4,33 (s, 3 H) 6,91 (d, J = 9,02 Hz, 2 H) 7,53 (d, J = 9,02 Hz, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 9,28 (s, 1 H).

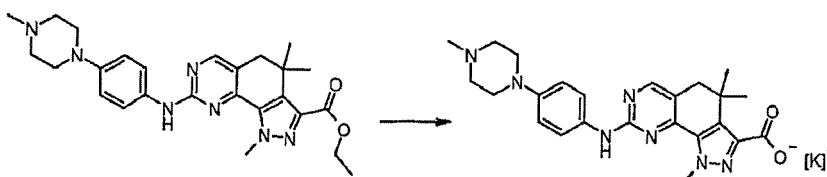
[000607] Trabalhando de acordo com o método acima o seguinte composto foi preparado:

Tabela XV

B19-X00-M03(C01)-D01	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.33 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 1.33 (s, 6 H) 2.71 (s, 2 H) 3.01 - 3.08 (m, 4 H) 3.70 - 3.80 (m, 4 H) 4.32 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 4.33 (s, 3 H) 6.93 (d, J=9.15 Hz, 2 H) 7.55 (d, J=9.02 Hz, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 9.30 (s, 1 H)
----------------------	--

Exemplo 57

Sal de potássio de ácido 8-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino] -1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxílico [B10-X00-M03(C01)-D02]



[000608] A uma suspensão de 8-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino] -1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de

etila (11,60 g, 24,390 mmoles) em etanol anidro (450 mL), 1,5 M de hidróxido de potássio em 95% de etanol (63 mL) foi adicionado sob boa agitação e a mistura foi aquecida a refluxo durante 3 horas. Após resfriamento em um banho de gelo, um sólido foi formado, que foi filtrado lavando com etanol, seco a 40°C sob vácuo para dar 11,8 g (rendimento quantitativo) do composto de título como um sólido branco.

[000609] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,31 (s, 6 H) 2,23 (s, 3 H) 2,47 (m, 4 H) 2,58 (s, 2 H) 3,03 - 3,15 (m, 4 H) 4,17 (s, 3 H) 6,91 (d, $J = 9,02$ Hz, 2 H) 7,54 (d, $J = 9,02$ Hz, 2 H) 8,24 (s, 1 H) 9,12 (s, 1 H)

[000610] Trabalhando de acordo com o método acima os seguintes compostos foram preparados:

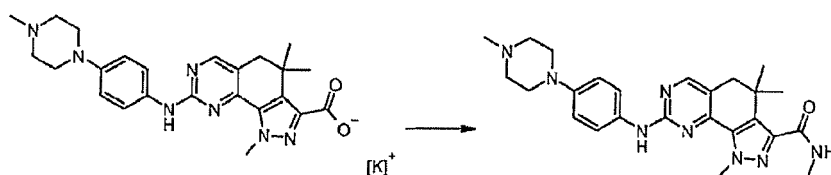
Tabela XVI

B04-X00-M03(C01)-D02	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.35 (s, 6 H) 2.73 (s, 2 H) 4.34 (s, 3 H) 6.98 (tt, J 7.36, 1.13, 1.10 Hz, 1 H) 7.31 (dd, J 8.47, 7.38 Hz, 2 H) 7.71 (dd, J 8.66, 0.98 Hz, 2 H) 8.42 (s, 1 H) 9.53 (s, 1 H) 12.84 (s, 1 H)
B12-X00-M03(C01)-D02	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.31 (s, 6 H) 2.24 (s, 3 H) 2.45 (s, 4 H) 2.61 (s, 2 H) 2.84 (t, J 4.51 Hz, 4 H) 4.18 (s, 3 H) 7.52 (d, J 9.02 Hz, 1 H) 7.94 (dd, J 8.90, 2.44 Hz, 1 H) 8.09 (d, J 2.56 Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.63 (s, 1 H)
B13-X00-M03(C01)-D02	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.32 (s, 6 H) 2.25 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.61 (s, 2 H) 2.94 (t, J 4.51 Hz, 4 H) 4.20 (s, 3 H) 7.12 (d, J 8.90 Hz, 1 H) 7.53 (dd, J 8.78, 2.56 Hz, 1 H) 7.99 (d, J 2.56 Hz, 1 H) 8.31 (s, 1 H) 9.45 (s, 1 H)
B00-X00-M03(C01)-D02	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.28 (s, 6 H) 2.51 (s, 2 H) 4.16 (s, 3 H) 6.37 (s, 2 H) 8.07 (s, 1 H)
B19-X00-M03(C01)-D02	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.31 (s, 6 H) 2.58 (s, 2 H) 3.01 - 3.09 (m, 4 H) 3.71 - 3.79 (m, 4 H) 4.18 (s, 3 H) 6.91 (d, $J=9.15$ Hz, 2 H) 7.57 (d, $J=9.15$

	Hz, 2 H) 8.25 (s, 1 H) 9.14 (s, 1 H)
B109-X00-M00(C01)-D02	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.24 (s, 3 H) 2.48 (m, 4 H) 2.76 (t, <i>J</i> =7.68 Hz, 2 H) 2.96 (m, 6 H) 4.27 (s, 3 H) 6.99 (dd, <i>J</i> =10.00, 8.90 Hz, 1 H) 7.38 (ddd, <i>J</i> =8.87, 2.47, 0.85 Hz, 1 H) 7.68 (dd, <i>J</i> =15.49, 2.44 Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.45 (s, 1 H)
B13-X00-M02(C01)-D02	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.27 (s, 6 H) 2.25 (s, 3 H) 2.51 (m, 4 H) 2.91 (s, 2 H) 2.94 (t, <i>J</i> 4.39 Hz, 4 H) 4.25 (s, 3 H) 7.13 (d, <i>J</i> 8.78 Hz, 1 H) 7.53 (dd, <i>J</i> 8.78, 2.56 Hz, 1 H) 8.00 (d, <i>J</i> 2.44 Hz, 1 H) 8.43 (s, 1 H) 9.49 (s, 1 H)
B12-X00-M02(C01)-D02	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.27 (s, 6 H) 2.24 (s, 3 H) 2.45 (s, 4 H) 2.84 (t, <i>J</i> 4.63 Hz, 4 H) 2.91 (s, 2 H) 4.23 (s, 3 H) 7.52 (d, <i>J</i> 8.78 Hz, 1 H) 7.93 (dd, <i>J</i> 8.78, 2.32 Hz, 1 H) 8.11 (d, <i>J</i> 2.56 Hz, 1 H) 8.44 (s, 1 H) 9.67 (s, 1 H)
B04-X00-M02(C01)-D02	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.31 (s, 6 H) 2.92 (s, 2 H) 4.37 (s, 3 H) 6.98 (tt, <i>J</i> 7.33, 1.10, 1.07 Hz, 1 H) 7.32 (dd, <i>J</i> 8.41, 7.44 Hz, 2 H) 7.72 (dd, <i>J</i> 8.66, 0.98 Hz, 2 H) 8.52 (s, 1 H) 9.56 (s, 1 H) 12.80 (s, 1 H)
B10-X00-M02(C01)-D02	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.25 (s, 6 H) 2.23 (s, 3 H) 2.47 (m, 4 H) 2.89 (s, 2 H) 3.07 (m, 4 H) 4.21 (s, 3 H) 6.89 (d, <i>J</i> =9.17 Hz, 2 H) 7.54 (d, <i>J</i> =9.17 Hz, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 9.14 (s, 1 H)

Exemplo 58

Metilamida de ácido 8-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino] -1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxílico [B10-X00-M03(C01)-D04]



[000611] A uma suspensão de sal de potássio de ácido 8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxílico (9,5 g, 19,561 mmoles) em uma mistura 1:1 de tetrahydrofurano anidro e dimetilformamida (50 mL), 2 M de metilamina em tetrahydrofurano (21,12 mL, 42,24 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (5,332 g, 39,458 mmoles) e 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) (7,567 g, 39,473 mmoles) foram adicionados nesta ordem, e a mistura de reação agitada em temperatura ambiente

durante 18 horas.

[000612] A mistura de reação foi despejada em água (2,5 L) e extraída com diclorometano (4 x 250 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água, dessecados sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O bruto foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel (eluente: cloreto de metileno/metanol 94:6) para dar 8,20 g (92% de rendimento) do composto de título puro.

[000613] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,33 (s, 6 H) 2,26 (s, 3 H) 2,44 - 2,54 (m, 4 H) 2,68 (s, 2 H) 2,76 (d, $J = 4,76$ Hz, 3 H) 3,04 - 3,13 (m, 4 H) 4,31 (s, 3 H) 6,91 (d, $J = 9,02$ Hz, 2 H) 7,53 (d, $J = 9,02$ Hz, 2 H) 8,15 (q, $J = 4,84$ Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 9,25 (s, 1 H)

[000614] Trabalhando de acordo com o método acima, os seguintes compostos foram preparados:

Tabela XVII

B19-X00-M03(C01)-D04	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.33 (s, 6 H) 2.68 (s, 2 H) 2.76 (d, <i>J</i> =4.76 Hz, 3 H) 3.02 – 3.09 (m, 4 H) 3.72 – 3.79 (m, 4 H) 4.31 (s, 3 H) 6.93 (d, <i>J</i> =9.02 Hz, 2 H) 7.55 (d, <i>J</i> =9.02 Hz, 2 H) 8.15 (q, <i>J</i> =4.63 Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.28 (s, 1 H)
B10-X00-M03(C01)-D25	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.35 (s, 6 H) 2.28 (s, 3 H) 2.50 – 2.57 (m, 4 H) 2.70 (s, 2 H) 3.04 – 3.13 (m, 4 H) 4.26 (d, <i>J</i> =5.85 Hz, 2 H) 4.34 (s, 3 H) 6.92 (d, <i>J</i> =9.02 Hz, 2 H) 7.53 (d, <i>J</i> =9.02 Hz, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 8.94 (t, <i>J</i> =5.85 Hz, 1 H) 9.28 (s, 1 H)
B10-X00-M03(C01)-D30	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.35 (s, 6 H) 2.28 (s, 3 H) 2.47 – 2.59 (m, 4 H) 2.69 (s, 2 H) 3.02 – 3.16 (m, 4 H) 3.83 (d, <i>J</i> =5.73 Hz, 2 H) 4.34 (s, 3 H) 6.92 (d, <i>J</i> =9.15 Hz, 2 H) 7.08 (s, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.53 (d, <i>J</i> =9.02 Hz, 2 H) 8.12 (t, <i>J</i> =5.67 Hz, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 9.27 (s, 1 H)
B10-X00-M03(C01)-D162 tri hydrochloride salt	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.33 (s, 6 H) 2.70 (s, 2 H) 2.85 (d, <i>J</i> =4.63 Hz, 3 H) 2.95 – 3.05 (m, 2 H) 3.11 – 3.25 (m, 2 H) 3.52 (d, <i>J</i> =11.46 Hz, 2 H) 3.67 (s, 3 H) 3.74 (d, <i>J</i> =13.66 Hz, 2 H) 4.00 (d, <i>J</i> =5.97 Hz, 2 H) 4.34 (s, 3 H) 6.99 (d, <i>J</i> =9.15 Hz, 2 H) 7.60 (d, <i>J</i> =9.02 Hz, 2 H) 8.37 (s, 1 H) 8.54 (t, <i>J</i> =6.04 Hz, 1 H) 9.39 (s, 1 H) 10.23 (s, 1 H)
B10-X00-M03(C01)-D20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.36 (s, 6 H) 2.27 (s, 3 H) 2.50 – 2.57 (m, 4 H) 2.71 (s, 2 H) 3.07 – 3.13 (m, 4 H) 4.38 (s, 3 H) 6.92 (d, <i>J</i> =9.15 Hz, 2 H) 7.06 – 7.15 (m, 1 H) 7.31 – 7.40 (m, 2 H) 7.55 (d, <i>J</i> =9.15 Hz, 2 H) 7.80 (dd, <i>J</i> =8.54, 0.98 Hz, 2 H) 8.37 (s, 1 H) 9.29 (s, 1 H) 10.29 (s, 1 H)
B10-X00-M03(C01)-D09	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.33 (s, 6 H) 2.70 (s, 2 H) 2.84 (d, <i>J</i> =4.15 Hz, 3 H) 3.03 (t, <i>J</i> =12.56 Hz, 2 H) 3.10 – 3.25 (m, 2 H) 3.36 – 3.55 (m, 2 H)

	3.74 (d, $J=13.05$ Hz, 2 H) 4.32 (s, 3 H) 4.45 (d, $J=6.34$ Hz, 2 H) 7.00 (d, $J=9.02$ Hz, 2 H) 7.21 – 7.29 (m, 1 H) 7.31 – 7.36 (m, 4 H) 7.59 (d, $J=9.02$ Hz, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 8.77 (t, $J=6.34$ Hz, 1 H) 9.46 (s, 1 H) 10.46 (s, 1 H)
B10-X00-M03(C01)-D34	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.23 (s, 3 H) 1.33 (s, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.48 – 2.56 (m, 4 H) 2.67 (s, 2 H) 3.04 – 3.14 (m, 4 H) 3.71 (t, $J=6.04$ Hz, 2 H) 4.35 (s, 3 H) 4.96 (t, $J=5.61$ Hz, 1 H) 5.02 (dt, $J=7.83$, 6.20 Hz, 1 H) 6.92 (d, $J=9.15$ Hz, 2 H) 7.22 – 7.28 (m, 1 H) 7.34 (t, $J=7.44$ Hz, 2 H) 7.38 – 7.42 (m, 2 H) 7.53 (d, $J=9.15$ Hz, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 8.42 (d, $J=8.17$ Hz, 1 H) 9.26 (s, 1 H)
B10-X00-M03(C01)-D70	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.23 (s, 3 H) 1.36 (s, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.45 – 2.54 (m, 4 H) 2.61 – 2.72 (m, 2 H) 3.07 – 3.12 (m, 4 H) 3.61 – 3.68 (m, $J=12.44$, 5.12 Hz, 1 H) 3.80 (dd, $J=12.44$, 9.51 Hz, 1 H) 4.35 (s, 3 H) 5.27 (td, $J=9.21$, 5.00 Hz, 1 H) 6.92 (d, $J=9.15$ Hz, 2 H) 7.27 – 7.33 (m, 1 H) 7.38 (t, $J=7.44$ Hz, 2 H) 7.48 (d, $J=7.07$ Hz, 2 H) 7.53 (d, $J=9.02$ Hz, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 8.93 (d, $J=9.02$ Hz, 1 H) 9.27 (s, 1 H)
B10-X00-M03(C01)-D163	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.08 (d, $J=6.54$ Hz, 3 H) 1.31 (s, 6 H) 2.17 (s, 6 H) 2.22 (s, 3 H) 2.45 (m, 6 H) 2.65 (s, 2 H) 3.04 (m, 4 H) 4.04 (m, 1 H) 4.29 (s, 3 H) 6.90 (d, $J=9.02$ Hz, 2 H) 7.49 (d, $J=9.02$ Hz, 2 H) 7.91 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 9.27 (s, 1 H)
B10-X00-M02(C01)-D04	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.28 (s, 6 H) 2.26 (s, 3 H) 2.47 (m, 4 H) 2.93 (s, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 4.33 (s, 3 H) 6.93 (d, $J=9.32$ Hz, 2 H) 7.25 (s, 1 H) 7.46 (s, 1 H) 7.53 (d, $J=9.32$ Hz, 2 H) 8.44 (s, 1 H) 9.28 (s, 1 H)

[000615] São registrados abaixo os dados de HPLC/Massa analíticos para alguns compostos representativos da invenção.

Tabela XVIII

	M+H	Time 1	Method
B10-X00-M03(C01)-D136	560.34	2.2	1
B10-X00-M03(C01)-D26	532.34	2.25	1
B10-X00-M03(C01)-D86	518.33	2.43	1
B10-X00-M03(C01)-D137	534.32	2.34	1
B10-X00-M03(C01)-D116	558.36	2.45	1
B10-X00-M03(C01)-D79	535.31	2.5	1
B10-X00-M03(C01)-D123	517.3	2.67	1
B10-X00-M03(C01)-D135	517.3	2.64	1
B10-X00-M03(C01)-D138	505.3	2.63	1
B10-X00-M03(C01)-D139	506.29	2.45	1

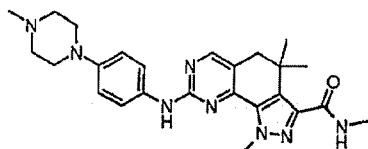
B10-X00-M03(C01)-D95	521.29	2.77	1
B10-X00-M03(C01)-D119	521.29	2.77	1
B10-X00-M03(C01)-D81	558.36	2.6	1
B10-X00-M03(C01)-D115	544.34	2.45	1
B10-X00-M03(C01)-D105	531.31	2.9	1
B10-X00-M03(C01)-D140	545.33	2.87	1
B10-X00-M03(C01)-D100	545.33	3.05	1
B10-X00-M03(C01)-D82	505.3	3.1	1
B10-X00-M03(C01)-D97	505.3	3.19	1
B10-X00-M03(C01)-D121	572.34	3.23	1
B10-X00-M03(C01)-D06	491.28	2.93	1
B10-X00-M03(C01)-D104	505.3	3.21	1
B10-X00-M03(C01)-D113	531.31	3.07	1
B10-X00-M03(C01)-D83	549.29	3.45	1
B10-X00-M03(C01)-D131	519.31	3.47	1
B10-X00-M03(C01)-D102	475.29	3.54	1
B10-X00-M03(C01)-D122	545.33	3.32	1
B10-X00-M03(C01)-D85	506.29	3.24	3
B10-X00-M03(C01)-D93	559.34	3.61	1
B10-X00-M03(C01)-D94	493.28	3.58	1
B10-X00-M03(C01)-D60	567.31	3.92	1
B10-X00-M03(C01)-D117	533.33	3.77	1
B10-X00-M03(C01)-D34	567.31	3.99	1
B10-X00-M03(C01)-D87	567.31	4.21	1
B10-X00-M03(C01)-D108	634.35	4.07	1
B10-X00-M03(C01)-D91	533.29	4.01	1
B10-X00-M03(C01)-D114	602.35	4.1	1
B10-X00-M03(C01)-D14	515.32	4.64	1
B10-X00-M03(C01)-D141	552.31	4.34	1
B10-X00-M03(C01)-D109	580.34	4.89	1
B10-X00-M03(C01)-D107	531.28	3.56	1

Tempo 1

Método

Exemplo 59

Sal de tri-cloridrato de metilamida de ácido 8-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino] -1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxílico [B10-X00-M03(C01)-D04]



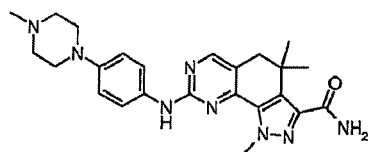
3 HCl

[000616] Para metilamida de ácido 8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-

carboxílico (7,00 g, 15,192 mmoles) dissolvida em uma mistura 1:1 de metanol/diclorometano (149 mL), ácido clorídrico 4M em dioxano (12,12 mL, 48,48 mL) foi adicionado e a solução agitada em temperatura ambiente durante duas horas. Após remover o solvente sob pressão reduzida, o sólido avermelhado foi seco a 43 °C sob vácuo durante 10 horas. Foram obtidos 8,11 g do composto de título como um sólido vermelho.

[000617] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,34 (s, 6 H) 2,69 (s, 2 H) 2,76 (d, $J = 4,76$ Hz, 3 H) 2,85 (d, $J = 3,54$ Hz, 3 H) 2,95 - 3,08 (m, 2 H) 3,10 - 3,26 (m, 2 H) 3,39 - 3,55 (m, 2 H) 3,74 (d, $J = 13,41$ Hz, 2 H) 4,30 (s, 3 H) 7,00 (d, $J = 9,02$ Hz, 2 H) 7,59 (d, $J = 8,90$ Hz, 2 H) 8,16 (q, $J = 4,51$ Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 9,44 (s, 1 H) 10,37 (s, 1 H)

Exemplo 60



8-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino] -1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida [B10-X00-M03(C01)-D03]

[000618] A uma suspensão de sal de potássio de ácido 8-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino] -1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxílico (185,5 mg, 0,382 mmol) em uma mistura 1:1 de tetrahidrofurano anidro e dimetilformamida (4,8 mL), N-etildiisopropilamina (0,13 mL, 0,760 mmol), sal de amônio 1-hidroxibenzotriazol (102 mg, 0,760 mmol) foram adicionados nesta ordem. A mistura de reação foi resfriada a 0°C, tratada com 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) (146 mg, 0,760 mmol) e então agitada em temperatura ambiente durante 18 horas.

[000619] A mistura de reação foi despejada em água (10 mL) e o precipitado foi filtrado, lavado com água, seco sob vácuo a 40°C durante

4 horas. Foram obtidos 130 mg (76% de rendimento) do composto de título puro.

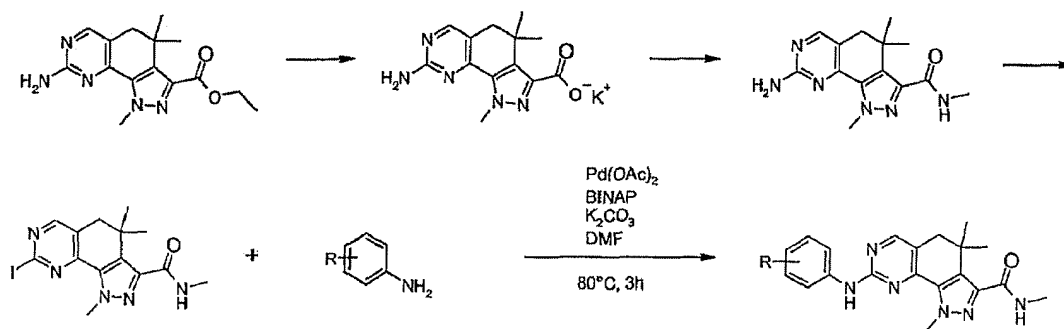
[000620] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,34 (s, 6 H) 2,26 (s, 3 H) 2,46 - 2,56 (m, 4 H) 2,68 (s, 2 H) 3,04 - 3,14 (m, 4 H) 4,31 (s, 3 H) 6,91 (d, $J = 9,15$ Hz, 2 H) 7,29 (s, 1 H) 7,53 (d, $J = 9,15$ Hz, 2 H) 7,55 (s, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 9,25 (s, 1 H)

[000621] Trabalhando de acordo com o método acima, os seguintes compostos foram preparados:

Tabela XIX

B04-X00-M03(C01)-D03	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 1,35 (s, 6H) 2,71 (s, 2H) 4,33 (s, 3H) 6,97 (tt, J 7,38, 1,10 Hz, 1H) 7,31 (m, 3H) 7,56 (s, 1H) 7,71 (dd, J 8,60, 1,04 Hz, 2H) 8,41 (s, 1H) 9,52 (s, 1H)
B12-X00-M03(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.35 (s, 6 H) 2.72 (s, 2 H) 2.87 (d, J 4.63 Hz, 3 H) 3.35 (m, 8 H) 4.34 (s, 3 H) 7.21 (d, J 8.78 Hz, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.56 (s, 1 H) 7.59 (dd, J 8.78, 2.56 Hz, 1 H) 8.01 (d, J 2.44 Hz, 1 H) 8.43 (s, 1 H) 9.68 (s, 1 H) 10.39 (s, 1 H)
B13-X00-M03(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.35 (s, 6 H) 2.73 (s, 2 H) 2.88 (d, J 4.63 Hz, 3 H) 3.32 (m, 8 H) 4.32 (s, 3 H) 7.33 (s, 1 H) 7.54 (d, J 8.90 Hz, 1 H) 7.56 (s, 1 H) 8.01 (dd, J 8.72, 2.38 Hz, 1 H) 8.12 (d, J 2.56 Hz, 1 H) 8.45 (s, 1 H) 9.86 (s, 1 H) 10.35 (s, 1 H)
B19-X00-M03(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.34 (s, 6 H) 2.68 (s, 2 H) 3.00 – 3.13 (m, 4 H) 3.70 – 3.80 (m, 4 H) 4.31 (s, 3 H) 6.92 (d, J=9.02 Hz, 2 H) 7.29 (s, 1 H) 7.51 – 7.59 (m, 3 H) 8.34 (s, 1 H) 9.27 (s, 1 H)
B13-X00-M02(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.29 (m, 6 H) 2.86 (d, J 4.39 Hz, 3 H) 2.95 (s, 2 H) 3.34 (m, 8 H) 4.37 (s, 3 H) 7.21 (d, J 8.78 Hz, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 7.58 (dd, J 8.84, 2.50 Hz, 1 H) 8.04 (d, J 2.44 Hz, 1 H) 8.53 (s, 1 H) 9.71 (s, 1 H) 10.49 (s, 1 H)
B12-X00-M02(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.32 (m, 6 H) 2.88 (d, J 4.39 Hz, 3 H) 2.96 (s, 2 H) 3.38 (m, 8 H) 4.35 (s, 3 H) 7.29 (s, 1 H) 7.46 (s, 1 H) 7.54 (d, J 8.90 Hz, 1 H) 8.00 (dd, J 8.66, 2.32 Hz, 1 H) 8.15 (d, J 2.44 Hz, 1 H) 8.55 (s, 1 H) 9.89 (s, 1 H) 10.32 (s, 1 H)
B04-X00-M02(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.30 (s, 6 H) 2.95 (s, 2 H) 4.35 (s, 3 H) 6.98 (tt, J 7.35, 1.04, 0.98 Hz, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.31 (dd, J 8.35, 7.50 Hz, 2 H) 7.47 (s, 1 H) 7.72 (dd, J 8.54, 0.98 Hz, 2 H) 8.51 (s, 1 H) 9.55 (s, 1 H)
B10-X00-M02(C01)-D03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.28 (s, 6 H) 2.26 (s, 3 H) 2.47 (m, 4 H) 2.93 (s, 2 H) 3.09 (m, 4 H) 4.33 (s, 3 H) 6.93 (d, J=9.32 Hz, 2 H) 7.25 (s, 1 H) 7.46 (s, 1 H) 7.53 (d, J=9.32 Hz, 2 H) 8.44 (s, 1 H) 9.28 (s, 1 H)

Exemplo 61



Etapa 1. Sal de potássio de ácido 8-amino-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxílico [B00-X00-M03(C01)-D02]

[000622] Uma suspensão de 8-amino-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato de etila (20,00 g, 66,368 mmoles) em etanol anidro (250 mL), 1,5M de hidróxido de potássio em etanol (150 mL) foi adicionado sob boa agitação e a mistura foi aquecida a refluxo durante 1,5 horas. Após resfriamento em um banho de gelo, um sólido foi formado; este foi filtrado lavando com etanol, seco a 40°C sob vácuo para dar 17,34 g (84% de rendimento) do composto sólido branco.

[000623] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,28 (s, 6 H) 2,51 (s, 2 H) 4,16 (s, 3 H) 6,37 (s, 2 H) 8,07 (s, 1 H)

Etapa 2. Metilamida de ácido 8-amino-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxílico [B00-X00-M03(C01)-D04]

[000624] A uma suspensão de sal de potássio de ácido 8-amino-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxílico (17,00 g, 54,594 mmoles) em uma mistura 1:1 de tetrahydrofurano anidro e dimetilformamida (340 mL), 2 M de metilamina em tetrahydrofurano (40,80 mL, 81,60 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (8,840 g, 65,418 mmoles) e 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) (12,540 g, 65,418 mmoles) foram adicionados nesta ordem, e a suspensão espessa foi agitada em temperatura ambiente durante 20 horas.

[000625] A mistura de reação foi despejada em água (2,5 L) e extraída com diclorometano (4 x 250 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água (50 mL), secos sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. Foram obtidos 17,0 g do sólido amarelado que foram triturados com éter dietílico para dar 13,05 g (87% de rendimento) do composto desejado.

[000626] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,31 (s, 6 H) 2,60 (s, 2 H) 2,75 (d, $J = 4,76$ Hz, 3 H) 4,30 (s, 3 H) 6,55 (s, 2 H) 8,12 (q, $J = 4,39$ Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H).

[000627] Trabalhando em um modo análogo, os seguintes compostos foram preparados:

metilamida de ácido 8-amino-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxílico [B00-X00-M00(C01)-D04]

[000628] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,69 - 2,74 (m, 2 H) 2,74 (d, $J = 4,76$ Hz, 3 H) 2,94 (t, $J = 7,56$ Hz, 2 H) 4,31 (s, 3 H) 6,54 (s, 2 H) 7,99 - 8,08 (m, 1 H) 8,18 (s, 1 H);

8-amino-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida [B00-X00-M03(C01)-D03]

[000629] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,32 (s, 6 H) 2,61 (s, 2 H) 4,30 (s, 3 H) 6,57 (s, 2 H) 7,27 (s, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 8,17 (s, 1 H)

Etapas 3. Metilamida de ácido 8-iodo-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxílico

[000630] Em um frasco de fundo redondo mantido sob atmosfera de argônio, metilamida de ácido 8-amino-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxílico de etila (13,00 g, 45,400 mmoles) foi dissolvida em dimetoxietano anidro (800 mL); iodeto de cério (11,795 g, 45,400 mmoles), iodo bisublimado (5,761 g, 22,698 mmoles), iodeto de cobre (I) (2,594 g, 13,621 mmoles), e nitrito de *iso*-amila (9,107 mL, 68,100 mmoles) foram adicionados nesta ordem e a mistura foi aquecida a 70°C durante 22 horas.

[000631] Após resfriamento em temperatura ambiente, os materiais sólidos foram removidos por filtração sob sucção, lavando com diclorometano. O filtrado foi concentrado a 400 mL, diluído com diclorometano (1000 mL), lavado com 30% de hidróxido de amônio (100 mL), 5% de tiosulfato de sódio (50 mL), água (4 x 100 mL), e seco sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido sob vácuo para dar 11,00 g de óleo escuro que foi triturado com éter dietílico para dar 4,300 g do composto de título como um sólido amarelo. A purificação dos licores-mãe por cromatografia instantânea em sílica-gel (eluente diclorometano/metanol 97:3) deu ainda 2,04 g de composto sólido amarelado (35% de rendimento global).

[000632] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,34 (s, 6 H) 2,76 (d, J = 4,76 Hz, 3 H) 2,80 (s, 2 H) 4,24 (s, 3 H) 8,16 - 8,25 (m, 1 H) 8,48 (s, 1 H)

Etapas 4. metilamida de ácido 8-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil) -fenilamino] -1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxílico [B104-X00-M03(C01)-D04]

[000633] $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (16,34 mg, 0,0728 mmol), ($\pm$)-BINAP (45,33 mg, 0,0728 mmol) e dimetilformamida (12 mL) foram carregados em um frasco de fundo redondo varrido com argônio. A mistura foi agitada sob argônio durante 30 minutos. Então 3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil) -fenilamina (448,4 mg, 2,184 mmoles), metilamida de ácido 8-iodo-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxílico (300 mg, 0,728 mmol), K_2CO_3 (1,508 g, 10,910 mmol) e dimetilformamida (10 mL) foram adicionados. A mistura resultante foi aquecida a 80°C em um banho de óleo sob argônio com boa agitação durante 3 horas.

[000634] Após resfriamento em temperatura ambiente, a mistura de reação foi filtrada por filtração sob sucção lavando com diclorometano e o filtrado foi evaporado até securo. O bruto foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel (eluente:

diclorometano/metanol 95:5) para dar 215 mg (62% de rendimento) do composto de título puro.

[000635] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,35 (s, 6 H) 2,25 (s, 3 H) 2,42 (m, 4 H) 2,71 (s, 2 H) 2,77 (d, $J = 4,76$ Hz, 3 H) 3,44 (m, 4 H) 3,48 (s, 2 H) 4,35 (s, 3 H) 6,91 (d, $J = 7,31$ Hz, 1 H) 7,26 (t, $J = 7,68$ Hz, 1 H) 7,56 (d, $J = 8,78$ Hz, 1 H) 7,76 (s, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 9,5 (s, 1 H)

[000636] Trabalhando de acordo com o método acima os seguintes compostos foram preparados:

Tabela XX

B10-X00-M03(C01)-D04	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.33 (s, 6 H) 2.26 (s, 3 H) 2.44 - 2.54 (m, 4 H) 2.68 (s, 2 H) 2.76 (d, $J=4.76$ Hz, 3 H) 3.04 - 3.13 (m, 4 H) 4.31 (s, 3 H) 6.91 (d, $J=9.02$ Hz, 2 H) 7.53 (d, $J=9.02$ Hz, 2 H) 8.15 (q, $J=4.84$ Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.25 (s, 1 H)
B09-X00-M03(C01)-D04	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.34 (s, 6 H) 2.27 (s, 3 H) 2.52 (m, 4 H) 2.70 (s, 2 H) 2.76 (d, $J=4.76$ Hz, 3 H) 3.13 (m, 4 H) 4.33 (s, 3 H) 6.59 (d, $J=7.31$ Hz, 1 H) 7.14 (t, $J=7.68$ Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.26 (d, $J=8.78$ Hz, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 9.33 (s, 1 H)
B101-X00-M03(C01)-D04	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.34 (s, 6 H) 2.55 - 3.62 (m, 13 H) 2.71 (s, 2 H) 2.75 - 2.79 (m, $J=4.76$ Hz, 3 H) 4.33 (s, 3 H) 7.25 (d, $J=10.24$ Hz, 2 H) 7.69 (d, $J=7.80$ Hz, 2 H) 8.10 - 8.18 (m, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 9.55 (s, 1 H)
B19-X00-M03(C01)-D04	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.33 (s, 6 H) 2.68 (s, 2 H) 2.76 (d, $J=4.76$ Hz, 3 H) 3.02 - 3.09 (m, 4 H) 3.72 - 3.79 (m, 4 H) 4.31 (s, 3 H) 6.93 (d, $J=9.02$ Hz, 2 H) 7.55 (d, $J=9.02$ Hz, 2 H) 8.15 (q, $J=4.63$ Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.28 (s, 1 H)

B107-X00-M03(C01)-D04	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.34 (s, 6 H) 2.70 (s, 2 H) 2.76 (d, <i>J</i> =4.76 Hz, 3 H) 3.06 - 3.13 (m, 4 H) 3.73 - 3.78 (m, 4 H) 4.33 (s, 3 H) 6.59 (dd, <i>J</i> =7.93, 2.07 Hz, 1 H) 7.16 (t, <i>J</i> =8.11 Hz, 1 H) 7.23 (t, <i>J</i> =2.01 Hz, 1 H) 7.30 (dd, <i>J</i> =7.74, 1.40 Hz, 1 H) 8.16 (q, <i>J</i> =4.59 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 9.35 (s, 1 H)
B102-X00-M03(C01)-D04	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.34 (s, 6 H) 2.35 (s, 4 H) 2.70 (s, 2 H) 2.76 (d, <i>J</i> =4.76 Hz, 3 H) 3.43 (s, 2 H) 3.58 (s, 4 H) 4.33 (s, 3 H) 7.25 (s, 2 H) 7.66 (s, 2 H) 8.40 (s, 1 H) 9.51 (s, 1 H)
B105-X00-M03(C01)-D04	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.35 (s, 7 H) 2.38 (s, 4 H) 2.71 (s, 2 H) 2.77 (d, <i>J</i> =4.76 Hz, 3 H) 3.44 (s, 2 H) 3.58 (s, 5 H) 4.36 (s, 3 H) 6.87 - 6.99 (m, 1 H) 7.25 (t, <i>J</i> =7.56 Hz, 1 H) 7.58 (d, <i>J</i> =6.71 Hz, 1 H) 7.76 (s, 1 H) 8.41 (s, 1 H)
B103-X00-M03(C01)-D04	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.33 (s, 6 H) 1.64 - 2.07 (m, 4 H) 2.37 - 2.62 (m, 5 H) 2.68 (s, 2 H) 2.76 (d, <i>J</i> =4.63 Hz, 3 H) 2.81 - 3.00 (m, 2 H) 4.30 (s, 3 H) 4.34 - 4.46 (m, 1 H) 6.94 (d, <i>J</i> =9.02 Hz, 2 H) 7.58 (d, <i>J</i> =9.02 Hz, 2 H) 8.15 (q, <i>J</i> =4.55 Hz, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 9.34 (s, 1 H)
B106-X00-M03(C01)-D04	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.34 (s, 6 H) 1.70 - 2.18 (m, 4 H) 2.59 (s, 3 H) 2.71 (s, 2 H) 2.77 (d, <i>J</i> =4.76 Hz, 3 H) 2.93 - 3.50 (m, 4 H) 4.35 (s, 3 H) 4.40 - 4.57 (m, 1 H) 6.61 (dd, <i>J</i> =7.93, 2.07 Hz, 1 H) 7.21 (t, <i>J</i> =8.11 Hz, 1 H) 7.26 - 7.32 (m, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 8.12 - 8.19 (m, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 9.51 (s, 1 H)
B120-X00-M03(C01)-D04	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.04 - 1.24 (m, 6 H) 1.33 (s, 6 H) 2.68 (s, 2 H) 2.76 (d, <i>J</i> =4.76 Hz, 3 H) 2.79 - 3.52 (m, 9 H) 4.31 (s, 3 H) 6.94 (d, <i>J</i> =8.78 Hz, 2 H) 7.55 (d, <i>J</i> =8.78 Hz, 2 H) 8.15 (q, <i>J</i> =4.63 Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.28 (s, 1 H)
B173-X00-M03(C01)-D04	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.31 (s, 6 H) 2.40 - 2.50 (m, 4 H) 2.68 (s, 2 H) 2.74 (d, <i>J</i> =4.76 Hz, 3 H) 3.53 (s, 2 H) 3.60 (m, 4 H) 4.30 (s, 3 H) 6.98 (d, 1 H) 7.06 (dd, 1 H) 7.23 (d, 1 H) 8.14 (q, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 9.39 (s, 1 H) 10 (bs, 1 H)

[000637] São registrados acima os dados analíticos de HPLC/Massa para alguns compostos representativos da invenção

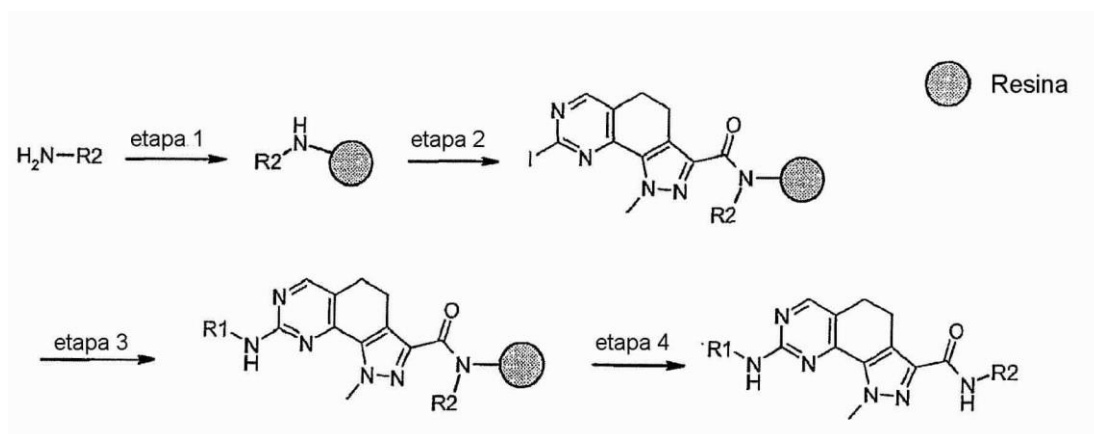
Tabela XXI

	M+H	TA	Método
B121-X00-M03(C01)-D04	442,514	4,40	1
B122-X00-M03(C01)-D04	393,461	4,70	1
B123-X00-M03(C01)-D04	380,422	3,42	1

B124-X00-M03(C01)-D04	379.434	4.86	1
B125-X00-M03(C01)-D04	406.503	5.60	1
B126-X00-M03(C01)-D04	395.433	4.37	1
B127-X00-M03(C01)-D04	442.514	4.90	1
B128-X00-M03(C01)-D04	406.46	5.40	1
B114-X00-M03(C01)-D04	393.461	4.35	1
B129-X00-M03(C01)-D04	406.46	4.10	1
B11-X00-M03(C01)-D04	393.461	4.50	1
B130-X00-M03(C01)-D04	406.46	4.10	1
B131-X00-M03(C01)-D04	449.524	6.10	1
B168-X00-M03(C01)-D04	420.487	4.50	1
B132-X00-M03(C01)-D04	448.54	6.14	1
B133-X00-M03(C01)-D04	412.488	4.90	1
B134-X00-M03(C01)-D04	407.487	4.90	1
B135-X00-M03(C01)-D04	406.46	4.80	1
B21-X00-M03(C01)-D04	429.498	4.66	1
B136-X00-M03(C01)-D04	439.489	4.76	1
B137-X00-M03(C01)-D04	409.46	4.7	1
B138-X00-M03(C01)-D04	393.461	5.02	1
B139-X00-M03(C01)-D04	407.487	4.77	1
B140-X00-M03(C01)-D04	393.46	4.62	1
B141-X00-M03(C01)-D04	407.487	4.60	1
B142-X00-M03(C01)-D04	395.433	4.05	1
B143-X00-M03(C01)-D04	406.503	6.10	1
B144-X00-M03(C01)-D04	446.568	6.27	1
B145-X00-M03(C01)-D04	420.53	3.41	1
B17-X00-M03(C01)-D04	434.557	5.27	1
B146-X00-M03(C01)-D04	488.648	4.6	1
B147-X00-M03(C01)-D04	420.53	3.58	1
B148-X00-M03(C01)-D04	407.487	4.33	1
B149-X00-M03(C01)-D04	407.487	4.50	1
B150-X00-M03(C01)-D04	492.549	3.85	1
B151-X00-M03(C01)-D04	486.566	5.38	1
B152-X00-M03(C01)-D04	510.632	6.60	1
B153-X00-M03(C01)-D04	512.604	5.55	1
B154-X00-M03(C01)-D04	506.576	5.34	1
B155-X00-M03(C01)-D04	504.604	5.03	1
B156-X00-M03(C01)-D04	489.593	4.45	1
B13-X00-M03(C01)-D04	496.028	4.28	1
B117-X00-M03(C01)-D04	540.479	4.38	1
B157-X00-M03(C01)-D04	512.604	5.60	1
B158-X00-M03(C01)-D04	466.53	5.73	1
B159-X00-M03(C01)-D04	510.632	4.94	1
B160-X00-M03(C01)-D04	491.609	3.71	1
B161-X00-M03(C01)-D04	490.577	5.41	1
B162-X00-M03(C01)-D04	448.584	3.95	1
B163-X00-M03(C01)-D04	476.594	3.82	1
B164-X00-M03(C01)-D04	434.557	3.69	1
B165-X00-M03(C01)-D04	436.486	4.44	1
B109-X00-M03(C01)-D04	479.573	3.93	1

B166-X00-M03(C01)-D04	483,545	5,07	1
B12-X00-M03(C01)-D04	529,58	4,66	1
B167-X00-M03(C01)-D04	505,635	3,75	1

Exemplo 62



Etapa 1. Carga de amins primárias em um suporte sólido (resina)

A: Caso onde a "resina" é aminometilpoliestireno-1% de DVB enxertado com 4-(4-formil-3-metoxifenóxi) butiril polietileno glicol:

[000638] Para cada variante de amina primária R2, 1 grama (0,39 mmol) da resina acima mencionada foi carregada em um tubo de reação de 10 mL de Argonaut Quest 210. Ortoformato de trimetila (7 mL) foi adicionado no tubo junto com 5 equivalentes (1,95 mmol) de cada amina primária (indicado como R2 no esquema). A reação foi misturada no Quest a 25°C durante 16 horas seguido por um período de duas horas de aquecimento a 70°C. Após resfriamento e remoção da solução de reação, a resina foi lavada uma vez com ortoformato de trimetila (7 mL cada) e três vezes com metanol anidro (7 mL). Metanol anidro (5 mL) foi então adicionado na resina, seguido pela adição de 148 mg (3,9 mmoles, 10 equivalentes) de borohidreto de sódio. Após evolução de gás vigoroso ter cessado, o tubo foi tampado e misturado durante 8 horas em temperatura ambiente. A resina foi lavada 3 vezes com metanol (5 mL), três vezes com metanol/água (1:1, 5 mL), e três vezes com DMF (5 mL). A resina foi então tratada com 20% de piperidina em DMF durante uma hora em temperatura ambiente. Novamente, a resina foi lavada três vezes com DMF (5 mL), três vezes com metanol (5 mL), e três vezes com diclorometano (5 mL). Uma amostra da resina foi testada para carga de amina quantitativa por uso do método

espectrométrico UV Fmoc descrito abaixo. Qualitativamente, a resina foi analisada usando o método de teste cloranil descrito abaixo.

B: Caso onde a "resina" é amida Rink, 4-(2',4'-dimetoxifenil-fmoc-aminometil) fenóxi (copoliestireno-1% de DVB):

[000639] 1 g (0,39 mmol) da resina acima mencionada foi carregado em um tubo de reação de 10 mL de Argonaut Quest 210. A resina foi tratada com 20% de piperidina em DMF durante 5 minutos e então um segundo tratamento ocorreu durante 30 minutos em temperatura ambiente. A resina foi lavada com DMF (3 x 5 mL), com metanol (3 x 5 mL) e com diclorometano (3 x 5 mL).

[000640] Carga de amina quantitativa por uso do método espectrométrico UV Fmoc:

[000641] Uma quantidade precisamente pesada (25 mg $\pm$ 5 mg) de resina carregada seca, foi carregada em 3 mL de uma seringa de polipropileno, equipada com um filtro de disco. Para a seringa, 3 equivalentes de cloroformato de 9-fluorenilmetila dissolvido em 1 mL de diclorometano foram carregados e 1,5 equivalentes de N,N-diisopropiletilamina foram então adicionados. A resina foi agitada por meio de um agitador orbital, durante uma hora. A resina foi lavada com DMF (3 x 2 mL, 5 min.), com metanol (3 x 2 mL, 5 min.), e com DCM (3 x 2 mL, 5 min.).

[000642] 1 mL de 20% de uma solução piperidina em DMF foi retirado da seringa e agitada durante 5 minutos em temperatura ambiente. A solução foi distribuída em frasco volumétrico de 10 mL. Uma segunda alíquota de 20% de solução piperidina em DMF foi retirada e agitada durante 30 minutos em temperatura ambiente. Novamente, a solução foi distribuída no mesmo frasco volumétrico de 10 mL (solução de carga). DMF foi adicionado no frasco volumétrico para obter um volume total de 10 mL. Este frasco volumétrico contendo a solução de carga foi agitado completamente e exatamente 0,5 mL foram transferidos em um

segundo frasco volumétrico de 10 mL (solução de teste). Novamente, DMF foi adicionado no frasco volumétrico até um volume total de 10 mL. A absorção desta solução de teste foi medida através de *Amerasham Pharmacia Biotech Ultrospec 3000 Pro*, UV-Vis espectrômetro a $\lambda = 302$ nm contra DMF como controle em branco. A substituição de resina de reação foi calculada usando a seguinte fórmula:

$$\text{carga (mmol/g)} = (A_{302} \times 20 \text{ vezes} \times 10 \text{ mL}) / 8100 \times \text{peso}$$

onde A_{302} é a absorção UV a $\lambda = 302$ nm, $\varepsilon = 8100$ é o coeficiente de extinção de aduto piperidina-fluorenona e *peso* é a tara da resina em miligramas.

[000643] Teste qualitativo de cloranil (3,4,5,6-tetracloro-1,2-benzoquinona) para aminas secundárias ligadas na resina: Uma pequena alíquota de resina pré-lavada contendo a amina fixada foi colocada em um tubo de teste micro. As contas foram lavadas uma vez com acetona e o solvente foi removido por decantação. Uma gota da solução de teste de cloranil foi adicionada no tubo de teste e deixada permanecer em temperatura ambiente durante 5 minutos. Uma cor verde escuro a marrom foi uma indicação positiva de uma amina secundária. A intensidade da cor foi uma indicação não quantitativa de concentração de amina secundária.

[000644] Solução de teste: uma solução saturada de 3,4,5,6-tetracloro-1,2-benzoquinona em tolueno em temperatura ambiente.

Etapa 2. Acilação da amina em suporte sólido com fluoreto de 8-iodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carbonila

[000645] Para cada variante de amina primária R2 carregada sobre 1 g (0,39 mmol) da resina na etapa 1 acima, o seguinte reagente de fluoreto de ácido pré-ativado carboxílico foi adicionado. Em 5 mL de diclorometano, 166 mg (0,47 mmol, 1,2 equivalentes) de 8-iodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxilato, 155 mg (0,585 mmol, 1,5 equivalentes) de hexafluorofosfato de

tetrametilfluoroformamidínio e 0,102 mL (0,585 mmol, 1,5 equivalentes) de N,N-diisopropiletilamina foram dissolvidos, N,N-dimetilacetamida foi adicionado em gotas na solução até todos reagentes estarem em solução com sonicação. O sistema de reação foi agitado em temperatura ambiente durante 30 minutos. 0,102 mL adicional (0,585 mmol, 1,5 equivalentes) de N,N-diisopropiletilamina foram adicionados na solução, em 30 minutos, e o teor completo foi carregado da resina no sintetizador Quest 210. A resina foi misturada durante 18 horas em temperatura ambiente. A resina foi drenada do coquetel de acilação e lavada com DMF (3 x 5 mL, 5 min.), com metanol (3 x 5 mL, 5 min.) e com DCM (3 x 5 mL, 5 min.). A resina foi seca de DCM sob vácuo. A resina foi testada qualitativamente para completar a reação de acilação usando o método de teste cloranil. Uma amostra de cada resina seca foi submetida à análise espectrométrica de UV Fmoc quantitativa para determinar a extensão de acilação ligada a resina.

Etapa 3 Aminação catalítica de 8-iodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida em suporte sólido

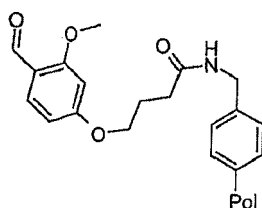
[000646] Usando um cassete de sintetizador Argonaut Trident de 4 mL, 200 mg (0,078 mmol) de cada resina tipo da etapa 2 acima, foram carregados em frascos separados. Para cada um dos frascos do reator varrido com argônio, carbonato de potássio (0,158 g, 1,56 mmol), acetato de paládio [Pd(OAc)₂] (1,8 mg, 0,008 mmol, 10%), (±)-BINAP (5,0 mg, 0,008 mmol, 10%) e a amina R1 correspondente (0,156 mmol, 2 equivalentes) em dimetilacetamida (2 mL) foram adicionados. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante uma hora e então aquecida a 60°C durante 16 horas no posto de síntese de unidade térmica de agitação externa Trident de Argonaut (EATU).

[000647] A resina foi drenada do coquetel de síntese e lavada usando o posto de síntese EATU Trident Argonaut com DMF (1 x 2 mL, 5 min.), com água (1 x 2 mL, 5 min.), com DMF/água (1:1) (3 x 2 mL, 5 min.),

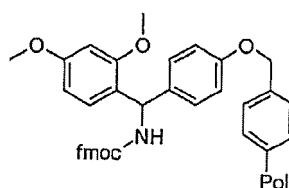
com DMF (3 x 2 mL, 5 min.), com metanol (3 x 2 mL, 5 min.) e com DCM (3 x 2 mL, 5 min.).

Etapa 4 Clivagem de 8-amino-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxamida diferencialmente substituído do suporte sólido

[000648] A cada frasco do reator Trident Argonaut, 2 mL do seguinte coquetel de clivagem de resina foi adicionado: diclorometano (50 mL), ácido trifluoroacético (49 mL) e água (1 mL). A resina colocada em suspensão no coquetel de clivagem foi agitada durante uma hora em temperatura ambiente no posto de síntese EATU Trident Argonaut. A solução contendo os produtos brutos foi capturada em frascos separados onde três resinas adicionais lavando com diclorometano (2 mL cada) também foram capturadas nos mesmos frascos correspondentes.



aminometilpoliestireno-1% de DVB
enxertado com 4-(4-formil-3-metoxi-
fenóxi) butiril polietileno glicol



4-(2',4'-dimetoxifenil-fmoc-
aminometil) fenóxi
(copoliestireno-1% de

Exemplo 63

N-[3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il) fenil] guanidina

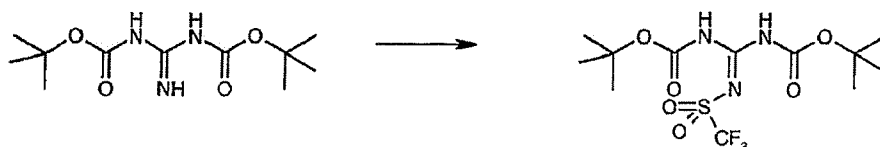
Etapa 1. 1,3-bis(terc-butoxicarbonil) guanidina



[000649] 15 g de 1,3-bis(terc-butoxicarbonil)-2-metil-2-tiopseudouréia (0,052 mol) foram colocados em suspensão em 150 mL de amônia gasosa em metanol e a mistura foi agitada em temperatura ambiente

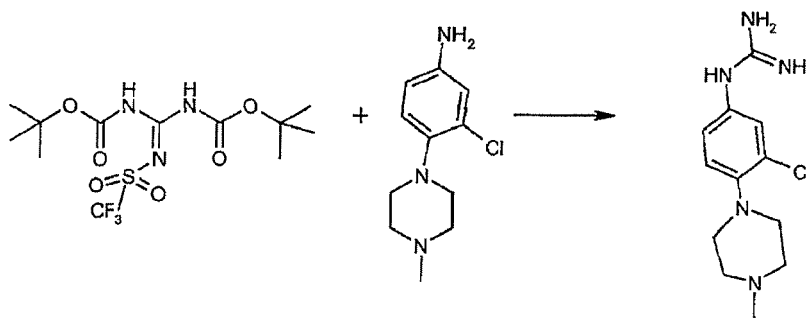
em um frasco fechado em temperatura ambiente. A solução resultante foi concentrada a vácuo até 10 g (74% de rendimento) do precipitado do composto de título que foi coletado por filtração.

Etapa 2. 1,3-bis(terc-butoxicarbonil)-2-trifluorometanossulfonil guanidina



[000650] Uma solução de 5,2 g (20 mmoles) de 1,3-bis(terc-butoxicarbonil) guanidina em 100 mL de diclorometano seco foi resfriada a -78°C sob agitação e 5,6 g (20 mmoles) de anidrido de trifluorometanossulfônico foram adicionados em gotas. A mistura de reação foi deixada chegar em temperatura ambiente e agitada durante 5 horas. Uma solução aquosa de NaHSO_4 foi adicionada e a camada orgânica seca sobre Na_2SO_4 e evaporada até secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em uma coluna de sílica-gel (eluente éter de petróleo/acetato de etila 7/3) para dar 4,0 g (51% de rendimento) do composto de título.

Etapa 3. N-[3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il) fenil] guanidina



[000651] A uma solução de 3,0 g (13,3 mmoles) de 4-(3-cloro-4-metilpiperazin-1-il) anilina e 2,22 mL (16,0 mmoles) de trietilamina em 36 mL de diclorometano, 6,0 g (15,3 mmoles) de 1,3-bis(terc-butoxicarbonil)-2-trifluorometanossulfonilguanidina foram adicionados. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 72

horas. A solução foi diluída com ainda diclorometano, lavada com água e o solvente seco sobre Na_2SO_4 e evaporado a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em uma coluna de sílica-gel (eluente diclorometano/metanol 92/8) dando 5,4 g (86,2% de rendimento) de um intermediário protegido, que foi tratado com 60 mL de 4 N de HCl em dioxano. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida, o resíduo redissolvido em água, a solução resultante neutralizada e o produto extraído com acetato de etila. O solvente foi removido sob pressão reduzida para dar 2,4 g (78,7% de rendimento) do composto de título.

[000652] ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,23 (s, 3 H) 2,48 (m, 4 H) 2,90 (m, 4 H) 5,38 (bs, 4 H) 6,72 (dd, J 2,44, 8,42 Hz, 1 H) 6,82 (d, J 2,44, 1 H) 7,01 (d, J 8,42 Hz, 1 H).

[000653] Trabalhando analogamente, mas empregando o derivado anilina apropriado substituído, os seguintes compostos foram preparados:

N-[3-(4-metilpiperazin-1-il) fenil] guanidina;

N-[4-(4-metilpiperazin-1-il) fenil] guanidina;

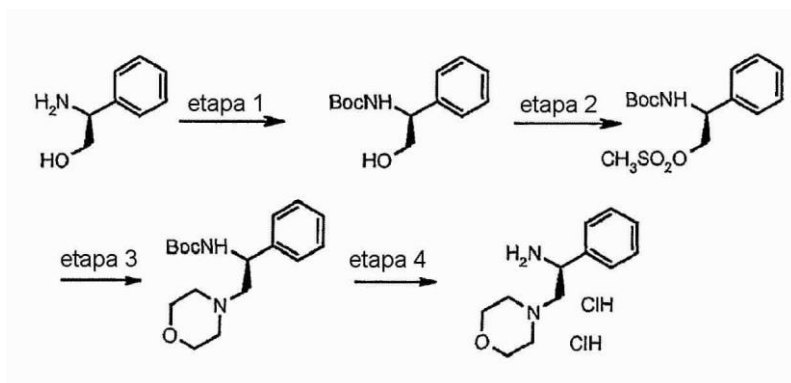
[000654] ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,80 (s, 3 H) 7,09 (m, 4 H) 7,41 (s, 2 H) 9,85 (s, 1 H) 11,39 (s, 1 H) (como dicloridrato):

N-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil) fenil] guanidina;

[000655] ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,22 (s, 3 H) 2,43 (m, 4 H) 2,80 (m, 4 H) 5,46 (bs, 4 H) 7,02 (m, 2 H) 7,37 (d, 1 H, J 8,42 Hz);

N-(3-clorofenil) guanidina.

Exemplo 64



Etapa 1 (1S)-2-hidróxi-1-feniletilcarbamato de terc-butila

[000656] Uma solução de 40 g (0,291 mol) de (2S)-2-amino-2-feniletanol em 1250 mL de acetato de etila e 99,83 mL (0,583 mol) de N-etil-N,N-diisopropilamina foi resfriada a 0°C e 76,21 g (0,349 mol) de dicarbonato de di-terc-butila foram adicionados em porções. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas então foi lavada com 400 mL de 1M de KHSO₄. A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ assim dando 69,88 g do composto de título.

Etapa 2. metanossulfonato de (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil) amino]-2-feniletila

[000657] A solução de 68,9 g (0,29 mol) de (1S)-2-hidróxi-1-feniletilcarbamato de terc-butila e trietilamina (40,36 mL, 0,29 mol) em 700 mL de diclorometano seco sob atmosfera inerte foi resfriada a -10°C e 24,79 mL (0,319 mol) de cloreto de mesila foram adicionados em gotas. Após 2 horas a 0°C a mistura foi despejada em gelo e água e extraída com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com HCl diluído, NaHCO₃ aquoso, salmoura e seca sobre Na₂SO₄ dando 89,8 g do produto (98% de rendimento).

Etapa 3. (1S)-2-morfolin-4-il-1-feniletilcarbamato de terc-butila

[000658] A mistura de 25 g (0,0792 mol) de metanossulfonato de (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil) amino]-2-feniletila e morfolina (69,37 mL, 0,792 mol) em 250 mL de THF seco sob atmosfera inerte foi refluxada durante 8 horas. A reação foi então resfriada em temperatura ambiente, tratada

com éter dietílico e o sólido filtrado. A solução foi evaporada dando o bruto como um óleo amarelo que foi purificado através de cromatografia de sílica-gel (eluente hexano/acetato de etila 6/4). 11,59 g do produto titular foram isolados (48% de rendimento).

Etapa 4. dicloridrato de (1S)-2-morfolin-4-il-1-feniletanamina [000659] Uma solução de 11,58 g (0,0378 mol) de (1S)-2-morfolin-4-il-1-feniletilcarbamato de terc-butila em 100 mL de diclorometano foi tratada com 120 mL de 4M de HCl em dioxano e agitada durante 18 horas. A mistura foi diluída com éter dietílico e o produto filtrado (9,48 g, 90% de rendimento).

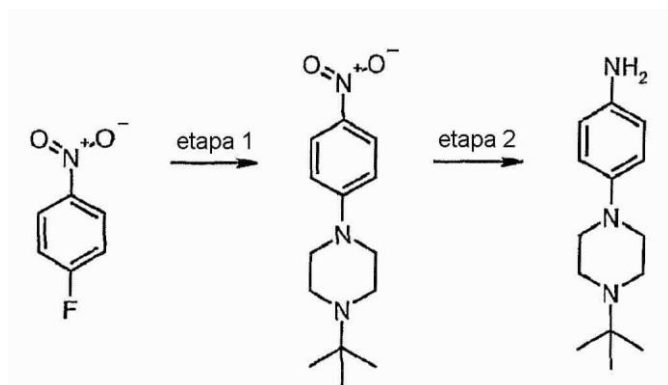
[000660] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,37 (m, 6 H) 3,83 (m, 4 H) 4,90 (m, 1 H) 7,51 (m, 5 H) 8,84 (bs, 3 H).

[000661] Trabalhando analogamente, os seguintes compostos foram preparados:

tri-cloridrato de (1S)-2-(4-metilpiperazin-1-il) -1-feniletanamina

[000662] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,78 (m, 13 H) 4,47 (m, 1 H) 7,46 (m, 5 H) 8,45 (bs, 3 H) 10,40 (bs, 1 H).

Exemplo 65



Etapa 1 1-terc-butil-4-(4-nitrofenil) piperazina

[000663] Uma solução de 800 mg (5,67 mmoles) de 1-flúor-4-nitrobenzeno, 2,07 g (1,2 mmol) de dihidrobrometo de 1-terc-butilpiperazina e 3,2 mL (20,41 mmoles) de trietilamina, em 22 mL de acetonitrila, foi refluxada durante 10 horas. A mistura foi resfriada em temperatura

ambiente, diluída com água e extraída com diclorometano. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca sobre Na_2SO_4 e evaporada. Purificação por cromatografia instantânea (eluente diclorometano/metanol 7/3) deu 860 mg do composto de título como um sólido amarelo.

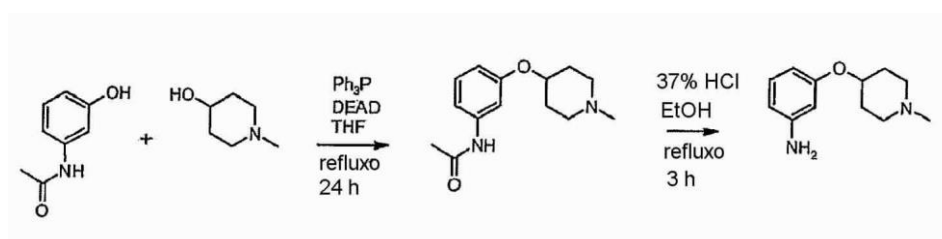
[000664] ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,05 (s, 9 H) 2,63 (m, 4 H) 3,43 (m, 4 H) 7,03 (d, 2 H) 8,05 (d, 2 H).

Etapa 2. 4-(4-terc-butilpiperazin-1-il) fenilamina

[000665] A uma solução de 840 mg (3,189 mmoles) de 1-terc-butil-4-(4-nitrofenil) piperazina em 24 mL de metanol, 904 mg (16,9 mmoles) de cloreto de amônio dissolvido em 6 mL de água e 552 mg (9,886 mmoles) de ferro foram adicionados. Após 7 horas, a suspensão foi resfriada e filtrada. O pH foi ajustado a 10 através de adição em porções de Na_2CO_3 para a fase aquosa. Extração com diclorometano deu 667 mg da amina titular.

[000666] ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,05 (s, 9 H) 2,62 (m, 4 H) 2,89 (m, 4 H) 4,52 (s, 2 H) 6,50 (d, $J = 8,78$ Hz, 2 H) 6,67 (d, $J = 8,78$ Hz, 2 H).

Exemplo 66



N-[3-(1-metil-piperidin-4-ilóxi) -fenil] -acetamida

[000667] Uma suspensão de N-(3-hidróxi-fenil) -acetamida (30,2 g) em tetrahidrofurano anidro (600 mL) foi tratada com 4-hidróxi-N-metilpiperidina (30,54 mL) e trifenilfosfina (68,18 g); uma solução de azadicarboxilato de dietila em tetrahidrofurano anidro (THF) (40,94 mL em 60 mL de THF) foi adicionado em gotas e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante duas horas e então aquecida a 50°C

durante a noite. Outras quantidades de trifenilfosfina (28,00 g) e azadicarboxilato de dietila (14 mL) foram adicionadas e o aquecimento foi continuado durante adicional de 24 horas.

[000668] O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi tomado com acetato de etila (600 mL), e extraído com 2N de ácido clorídrico (3 x 200 mL). A camada aquosa foi lavada com acetato de etila e o pH foi levado a 10 por adição de 20% de hidróxido de sódio. Extração com acetato de etila (4 x 100 mL) foi realizada e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura e secos sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido sob vácuo e o bruto foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel (eluente diclorometano/metanol 85:15 então + 0,1% de trietilamina) para dar 21 g do composto desejado.

[000669] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,52 - 1,68 (m, 2 H) 1,83 - 1,96 (m, 2 H) 2,01 (s, 3 H) 2,14 (s, 3 H) 2,46 - 2,52 (m, 2 H) 2,52 - 2,63 (m, 2 H) 4,18 - 4,20 (m, 1 H) 6,59 (d, 1 H) 7,05 (d, 1 H) 7,14 (t, 1 H) 7,26 (s, 1 H) 9,83 (s, 1 H).

3-(1-metil-piperidin-4-ilóxi) -fenilamina

[000670] Uma solução de N-[3-(1-metil-piperidin-4-ilóxi) -fenil] - acetamida (2,604 g) em etanol absoluto (40 mL) foi tratada com 37% de ácido clorídrico e a solução foi aquecida a refluxo durante 3 horas.

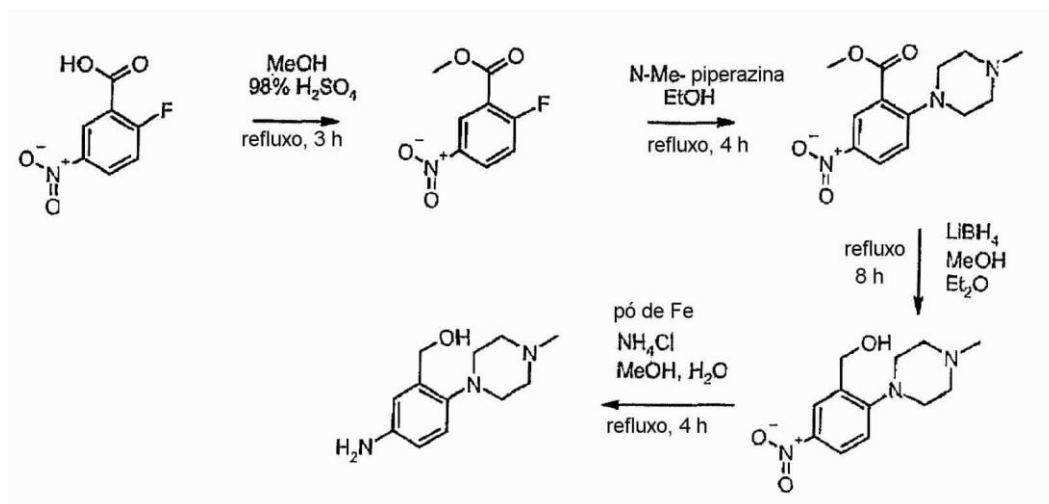
[000671] Após remover o solvente sob vácuo, o resíduo foi dissolvido em água e lavado com acetato de etila (30 mL). A solução aquosa foi tornada básica por 20% de hidróxido de sódio e extraída com acetato de etila (4 x 50 mL); as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (4 x 20 mL), com água (2 x 10 mL) e secas sobre sulfato de sódio anidro. Após remover o solvente, o bruto (2,00 g) foi cristalizado de n-hexano e acetato de etila para dar 1,00 g do composto puro.

[000672] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,54 - 1,68 (m, 2 H) 1,82 - 1,94 (m, 2 H) 2,12 - 2,27 (m, 2 H) 2,21 (s, 3 H) 2,58 - 2,71 (m, 2

H) 4,14 - 4,29 (m, 1 H) 4,98 (s, 2 H) 6,09 (ddd, $J = 8,11, 2,32, 0,79$ Hz, 1 H) 6,14 (ddd, $J = 7,83, 2,04, 0,98$ Hz, 1 H) 6,16 (t, $J = 2,19$ Hz, 1 H) 6,88 (t, $J = 7,99$ Hz, 1 H)

Exemplo 67

5-amino-2-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil] –metanol



2-Flúor-5-nitro-benzoato de metila

[000673] Uma solução de ácido 2-flúor-5-nitro-benzóico (3,702 g, 20 mmoles) em metanol anidro (10,00 mL) foi tratada com 98% de ácido sulfúrico e a solução foi aquecida a refluxo durante 4 horas. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila (50 mL).

[000674] A solução foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado (3 x 10 mL), salmoura até neutralidade e então água, e seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido sob vácuo para dar um óleo espessa que começou a cristalizar. Após adicionar n-hexano (3 mL) o bruto foi armazenado durante 2 dias no refrigerador. O composto cristalino foi filtrado e lavado com n-hexano para dar 3,147 g do composto puro.

[000675] Por concentração dos licores-mãe uma segunda cultura foi obtida (390 mg) ($y = 89\%$).

[000676] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,94 (s, 3 H) 7,69 (m, 1 H) 8,55 (m, 1 H) 8,65 (m, 1 H).

2-(4-metil-piperazin-1-il) -5-nitro-benzoato de metila

[000677] Uma solução de 2-flúor-5-nitro-benzoato de metila (3,487 g, 17,511 mmoles) e N-metilpiperazina (3,855 mL, 3,508 g, 35,022 mmoles) em 30 mL de metanol anidro foi aquecida a refluxo durante 5 horas.

[000678] Após remover os voláteis em pressão reduzida, o óleo laranja bruto foi tratado lentamente com água (cerca de 20 mL) e agitado em um banho de gelo durante uma hora. O composto cristalino formado foi filtrado por filtração por sucção, lavado com água e seco a 40°C sob vácuo durante 24 horas. Foram obtidos 4,627 g de composto amarelo ($y = 96\%$).

[000679] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,25 (s, 3 H) 2,46 (m, 4 H) 3,27 (m, 4 H) 3,87 (s, 3 H) 7,22 (d $J = 9,27$ Hz, 1 H) 8,08 (ddd $J = 9,27$ Hz $J = 2,80$ Hz, 1 H) 8,33 (d $J = 2,80$ Hz, 1 H).

2-(4-metil-piperazin-1-il) -5-nitro-fenil] -metanol

[000680] Uma suspensão de 2-(4-metil-piperazin-1-il) -5-nitro-benzoato de metila (1,40 g, 5,00 mmoles) em éter dietílico anidro (60 mL) foi tratada com hidreto de boro lítio (190,5 mg, 8,75 mmoles) e a formação de um precipitado foi observada. Metanol anidro (0,350 mL, 280,3 mg, 8,75 mmoles) foi então adicionado e a solução aquecida a refluxo durante duas horas. Como a reação não foi completa, mais hidreto de boro lítio (190,5 mg) e metanol (0,350 mL) foram adicionados duas vezes a cada 4 horas.

[000681] Após resfriamento em banho de gelo, a mistura de reação foi tratada com água, com 1N de HCl (6 mL) e agitada em temperatura ambiente durante 15 minutos. A solução foi então basificada para pH 11 por 1N de hidróxido de sódio e extraída com diclorometano; os extratos orgânicos foram lavados com salmoura e com água e secos sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado até secura para dar 1.35 g de um sólido acastanhado que foi purificado por cromatografia

instantânea em sílica-gel (eluente diclorometano/metanol 95:5) para dar 1.10 g do composto desejado ($y = 87\%$).

[000682] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 3,03 (m, 4 H) 4,54 (m, 2 H) 5,53 (t, 1 H) 7,17 (d $J = 8,90$ Hz, 1 H) 8,08 (dd $J = 8,90$ Hz $J = 2,92$ Hz, 1 H) 8,33 (d $J = 2,92$ Hz, 1 H).

5-amino-2-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil] -metanol

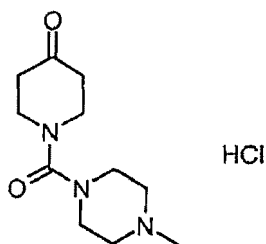
[000683] A uma solução de [2-(4-metil-piperazin-1-il) -5-nitro-fenil] -metanol bruto (437 mg, 1,74 mmol) em metanol (1,5 mL), cloreto de amônio (NH_4Cl) (465 mg), água (4,9 mL) e pó de Fe (290 mg) foram adicionados e a mistura foi aquecida a 100°C durante 3 horas.

[000684] A mistura de reação foi filtrada e o precipitado preto lavado com MeOH/água 1:1 (10 mL). Metanol foi removido sob vácuo e a água restante foi basificada com carbonato de sódio (Na_2CO_3) e extraída com acetato de etila (5 x 20 mL). Os extratos orgânicos foram lavados com salmoura (2 x 10 mL) e com água (2 x 5 mL) e secos sobre sulfato de sódio anidro. Após evaporação, o sólido laranja bruto resultante foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel (eluente diclorometano/metanol/trietilamina 90:10:0,1) para dar 357 mg do composto de título puro ($y = 92\%$).

[000685] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 2,52 (m, 4 H) 2,73 (m, 4 H) 4,48 (m, 2 H) 4,75 (bs, 2 H) 4,95 (t, 1 H) 6,43 (dd $J = 8,42$ Hz $J = 2,68$ Hz, 1 H) 6,67 (d $J = 2,68$ Hz, 1 H) 6,80 (d $J = 8,42$ Hz, 1 H).

Exemplo 68

Cloridrato de 1-(4-metil-piperazina-1-carbonil) -piperidin-4-ona



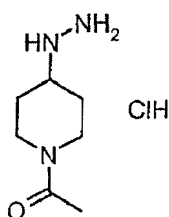
[000686] Para uma suspensão de cloridrato de cloreto de 4-metilpipe-

razina-1-carbonila (19,9 g 0,1 mol) e cloridrato de piperidona monoidratado (15,3 g 0,1 mol), em 200 mL de diclorometano, trietilamina seco (45 mL, 0,33 mol) foi adicionado em gotas. A mistura foi agitada durante duas horas. A fase orgânica foi lavada com salmoura (2 x 20 mL) e seca sobre sulfato de sódio. Após filtração, o solvente foi evaporado a vácuo e o produto bruto foi dissolvido em EtOH (50 mL) e éter dietílico (100 mL) e tratado com 4N de HCl em dioxano (25 mL). Após 1 hora, o precipitado foi filtrado e seco em forno para dar 13 g (50% de rendimento) do composto de título.

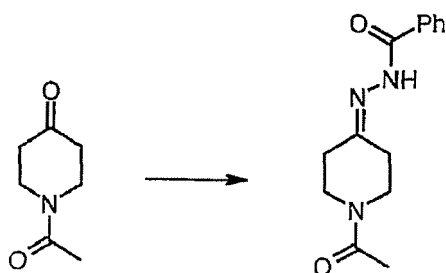
[000687] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2,40 (t, $J = 6,16$ Hz, 4 H) 2,81 (s, 3 H) 3,00 - 3,11 (m, 2 H) 3,12 - 3,23 (m, 2 H) 3,28 - 3,42 (m, 2 H) 3,51 (t, $J = 6,16$ Hz, 4 H) 3,73 (d, $J = 14,27$ Hz, 2 H) 10,12 (s, 1 H)

Exemplo 69

Cloridrato de 1-acetil-4-hidrazinopiperidina



Etapa 1: N'-(1-acetilpiperidin-4-ilideno) benzohidrazida

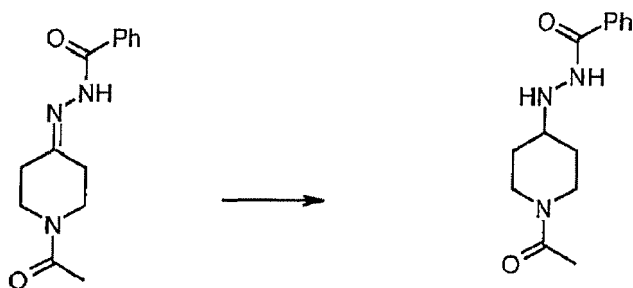


[000688] 20 g (0,142 mol) de 1-acetil-4-piperidona foram dissolvidos em 400 mL de etanol absoluto e 21,2 g (0,156 mol) de benzoilhidrazina foram adicionados. A solução resultante foi refluxada durante 6 horas sob agitação. O solvente foi então removido a vácuo e o resíduo dividido entre diclorometano e água. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e evaporada até secura. O resíduo foi triturado com éter

dietílico e 30 g (83% de rendimento) do composto de título foram coletados por filtração.

[000689] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,07 (s, 3 H) 2,43 - 2,62 (m, 4 H) 3,45 - 3,74 (m, 4 H) 7,51 (m, 3 H) 7,84 (m, 2 H) 10,7 (bs, 1 H).

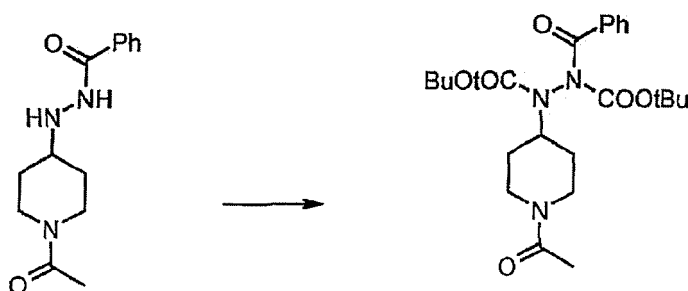
Etapa 2: N'-(1-acetilpiperidin-4-il) benzohidrazida



[000690] 30 g (0,12 mol) de N'-(1-acetilpiperidin-4-ilideno) benzohidrazida foram dissolvidos em 500 mL de ácido acético glacial e 1 g de PtO_2 foram adicionados. A mistura foi hidrogenada a 275,8 kPa (40 psi) durante 12 horas em temperatura ambiente. O catalisador foi então filtrado em celite e o filtrado evaporado a vácuo. O resíduo foi redissolvido com diclorometano e lavado com NaHCO_3 aquoso. O solvente foi seco sobre sulfato de sódio e removido sob pressão reduzida para dar, após trituração com éter dietílico, 28,6 g (92% de rendimento) do composto de título.

[000691] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,25 (m, 2 H) 1,81 (m, 2 H) 2,00 (s, 3 H) 3,75 (m, 2 H) 4,10 (m, 2 H) 4,19 (s, 1 H) 7,49 - 7,51 (m, 3 H) 7,84 (m, 2 H) 10,01 (s, 1 H).

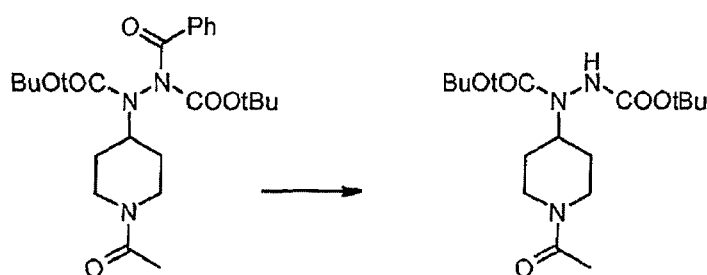
Etapa 3: 1-(1-acetilpiperidin-4-il) -2-benzoilhidrazina-1,2-dicarboxilato de di-terc-butila



[000692] A uma solução de 28,6 g (0,11 mol) de N'-(1-acetilpiperidin-4-il) benzohidrazida em 700 mL de acetonitrila, 53,19 g (0,44 mol) de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) e 77,2 g (0,35 mol) de dicarbonato de di-terc-butila foram adicionados. A mistura foi agitada durante a noite, o solvente removido e o resíduo tomado com diclorometano e lavado com KHSO₄ aquoso para remover DMAP. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e evaporado para dar 45 g do composto de título como um óleo.

[000693] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,18 e 1,40 (2s, 18 H) 1,97 (s, 3 H) 4,28 (m, 1 H) 7,51 - 7,53 (m, 4 H).

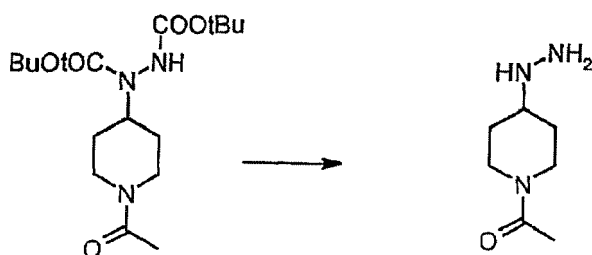
Etapa 4: 1-(1-acetilpiperidin-4-il) hidrazina-1,2-dicarboxilato de di-terc-butila



[000694] 45 g (0,1 mol) de 1-(1-acetilpiperidin-4-il) -2-benzoilhidrazina-1,2-dicarboxilato de di-terc-butila foram dissolvidos em 1 L de tetrahydrofurano e uma solução de 5,8 g (0,14 mol) de hidróxido de lítio monoidratado em 1 L de água foram adicionados. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas, o tetrahydrofurano removido a vácuo e a camada aquosa extraída várias vezes com diclorometano. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e evaporada até seca, dando 32 g (84% de rendimento) do composto de título.

[000695] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,41 e 1,42 (2s, 18 H) 1,99 (s, 3 H) 4,09 (m, 1 H) 2,52 e 3,05/2m, 4 H) 3,95 e 4,41 (2m, 4 H) 8,81 (bs, 1 H).

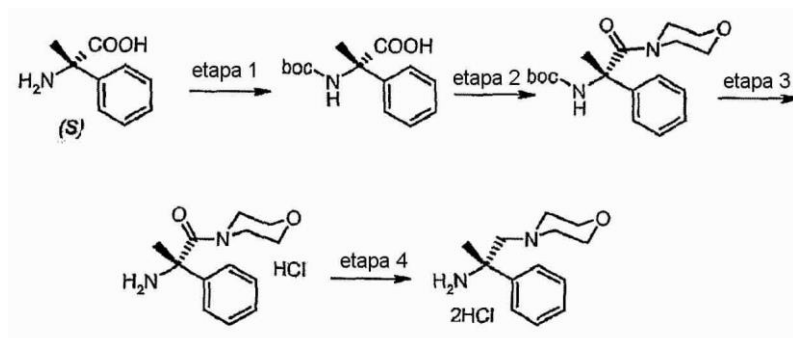
Etapa 5: cloridrato de 1-acetil-4-hidrazinopiperidina



[000696] 32 g (0,09 mol) de 1-(1-acetilpiperidin-4-il) hidrazina-1,2-dicarboxilato de di-terc-butila foram dissolvidos em 300 mL de metanol e 30 mL de 4 M de HCl em dioxano foram adicionados. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi então evaporado e o resíduo cristalizado de metanol, dando 14 g (77% de rendimento) do composto de título.

Exemplo 70

Dicloridrato de (1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-1-feniletilamina



Etapa 1. N-(terc-butoxicarbonil) -2-fenil-D-alanina

[000697] A uma suspensão de 500 mg de 2-fenil-D-alanina (3,02 mmoles) e hidróxido de trimetilamônio (10% de solução aquosa, 2,8 mL, 3,02 mmoles) em 15 mL de acetonitrila, carbonato de ditercbutila (1,047 g, 4,8 mmoles) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 dias. O solvente foi então removido sob vácuo, o resíduo foi dissolvido em água e lavado com éter dietílico. A camada aquosa foi acidificada a pH = 3,4 com ácido cítrico e o produto foi extraído com acetato de etila (3 x 20 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com água, seca sobre Na₂SO₄ e evaporada. O produto titular foi recuperado como sólido branco (630 mg, 78% de

rendimento).

Etapa 2. N-(terc-butoxicarbonil)-(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxo-1-feniletilamina

[000698] 630 mg (2,374 mmoles) de N-(terc-butoxicarbonil)-2-fenil-D-alanina foram dissolvidos em 20 mL de DMF seco e tetrafluoborato de O-(benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (TBTU, 1,37 g, 4,27 mmoles), morfolina (0,412 mL, 4,73 mmoles) e diisopropiletilamina (1,63 mL, 9,5 moles) foram adicionados. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante uma hora, então o solvente foi removido e o resíduo dissolvido com diclorometano. A solução foi lavada com NaHCO₃ saturado, salmoura, água e seca sobre Na₂SO₄. 700 mg do composto de título foram recuperados (88% de rendimento).

[000699] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,40 (s, 9 H) 1,65 (s, 3 H) 3,33 (m, 8 H) 7,35 (m, 6 H).

Etapa 3. cloridrato de (1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxo-1-feniletilamina.

[000700] Uma solução de 630 mg (1,884 mmol) de N-(terc-butoxicarbonil)-(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxo-1-feniletilamina em 20 mL de dioxano foi tratada com 2,5 mL de 4N de HCl em dioxano durante a noite. O solvente foi removido sob vácuo e o sólido foi triturado com éter dietílico dando 560 mg do composto de título.

[000701] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,94 (s, 3 H) 3,35 (m, 8 H) 7,51 (m, 5 H) 8,52 (bs, 3 H).

Etapa 4. dicloridrato de (1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-1-feniletilamina.

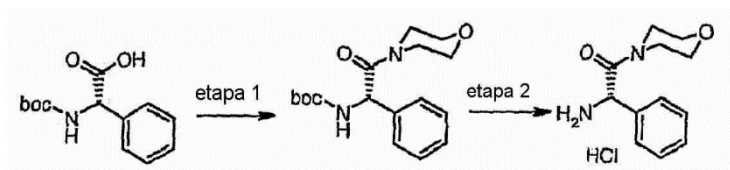
[000702] Sob uma atmosfera de argônio 412 mg de cloridrato de (1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxo-1-feniletilamina (1,522 mol) foram dissolvidos em 30 mL de THF seco. Uma solução de 2 M de dimetilsulfeto borano (4,4 mL, 5,78 mmoles) foi adicionada em gotas a 0°C e a mistura agitada durante 10 minutos a 0°C e então deixada para

alcançar temperatura ambiente (evolução de gás). Após 4 horas a reação foi resfriada bruscamente com metanol (adicionado com muito cuidado) e diluída com metanol quando cessou a efervescência. O THF foi removido sob vácuo e a solução metanólica foi aquecida a 60°C durante 30 minutos. O solvente foi no fim completamente removido recuperando 330 mg da amina que foi subsequentemente dissolvido em 15 mL de dioxano e tratado com 1,35 mL de 4 N de HCl em dioxano. Após 1 hora o solvente foi evaporado e o produto foi triturado com éter dietílico para dar 350 mg do sal esperado.

[000703] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,66 (s, 3 H) 2,52 (m, 6 H) 3,57 (m, 4 H) 7,51 (m, 5 H) 8,53 (s, 3 H).

Exemplo 71

Cloridrato de (1S)-2-morfolin-4-il-2-oxo-1-feniletilamina



Etapa 1. N-(terc-butoxicarbonil)-(1S)-2-morfolin-4-il-2-oxo-1-feniletilamina

[000704] 1 g (3,98 mmoles) de Boc-L-fenilglicina foi dissolvido em 18 mL de DMF seco e tetrafluoborato de O-(benzotriazol-1-il) -1,1,3,3-tetrametilurônio (TBTU, 1,92 g, 5,97 mmoles), morfolina (0,555 mL, 6,37 mmoles) e diisopropiletilamina (2,72 mL, 15,92 moles) foram adicionados.

[000705] A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante uma hora, então o solvente foi removido e o resíduo dissolvido em diclorometano. A solução foi lavada com NaHCO_3 saturado, salmoura, água e seca sobre Na_2SO_4 . 1,327 g do composto de título foram recuperados.

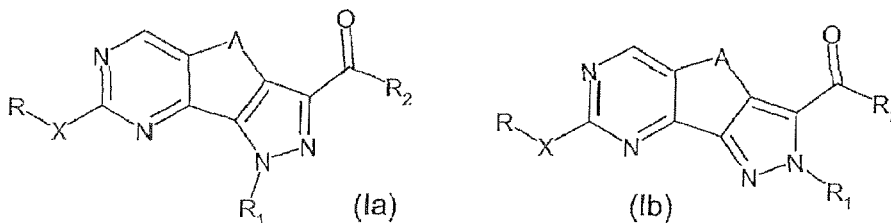
Etapa 2. cloridrato de (1S)-2-morfolin-4-il-2-oxo-1-feniletilamina

[000706] 1,327 de N-(terc-butoxicarbonil)-(1S)-2-morfolin-4-il-2-oxo-1-feniletilamina foi dissolvido em 15 mL de dioxano e tratado com 3,5 mL de 4 M de HCl em dioxano durante a noite. O solvente foi removido e o sólido foi triturado com éter dietílico dando 920 mg do produto (90% de rendimento).

[000707] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,13 (m, 4 H) 3,54 (m, 4 H) 5,58 (m, 1 H) 7,50 (s, 5 H) 8,58 (s, 3 H).

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de pirazol-quinazolina, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (Ia) ou (Ib)



na qual

R é hidrogênio ou um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre amino, C₁-C₆ alquila reta ou ramificada, C₃-C₁₀ cicloalquila, arila, arilalquila, heterociclila, e heterociclilalquila;

X é uma ligação única ou um radical divalente selecionado dentre -NR'-, -CONR'-, -NH-CO-NH-, -O-, -S- e -SO₂-, em que R' é hidrogênio ou um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre C₁-C₆ alquila reta ou ramificada, C₃-C₆ cicloalquila, arila, arilalquila, heterociclila, e heterociclilalquila ou, juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, R e R' formam um grupo heteroarila ou heterociclila de 5 a 6 membros opcionalmente contendo um heteroátomo adicional selecionado dentre N, O e S;

R₁, ligado a qualquer um dos átomos de nitrogênio do anel pirazol, como pelas fórmulas (Ia) ou (Ib), é hidrogênio ou um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre C₁-C₆ alquila reta ou ramificada, C₃-C₆ cicloalquila, arila, arilalquila, heterociclila e heterociclilalquila, ou na fórmula (Ib), R₁ é um grupo -(CH₂)_n-NH- divalente sendo ligado a R₂, em que n é 2 ou 3; sendo que R₁ é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados dentre: halogênio, nitro, oxo (=O), ciano, azido, alquila, alquila polifluorada, hidroxialquila, arila, arilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, cicloalquila, alquilarila, alquilheterociclila, hidróxi, alcóxi, alcóxi polifluorado, arilóxi, arilalquilalcóxi, heterociclilóxi,

heterociclilalquilóxi, metilenodióxi, alquilcarbonilóxi, alquilcarboniloxialquila, arilcarbonilóxi, carbóxi, alcóxicarbonila, alcóxicarbonilalquila, ariloxicarbonila, cicloalquiloxicarbonila, amino, aminoalquila, alquilaminoalquila, alquilaminoalquilóxi, ureído, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterociclilcarbonilamino, alcóxicarbonilamino, alcóxiimino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, formila, alquilcarbonila, arilcarbonila, heterociclilcarbonila, cicloalquilcarbonila, heterociclilcarbonila, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, arilaminocarbonila, alquilsulfonila, arilsulfonila, heterociclilsulfonila, alquilaminossulfonila, ariltio e alquiltio;

R_2 é um grupo selecionado dentre $-NR''R'''$, $-N(OH)R''$, $-OR''$ e $-R''$, em que R'' e R''' são, cada independentemente, hidrogênio ou um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre C_1 - C_6 alquila, reta ou ramificada, C_3 - C_6 cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heterociclila, e heterociclilalquila ou, juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, R'' e R''' formam um grupo heteroarila ou heterociclila de 5 a 6 membros, opcionalmente contendo um heteroátomo adicional selecionado dentre N, O e S; e

A é um grupo divalente selecionado dentre $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$ e $-CH=CH-$,

em que qualquer um dentre R, R', R'' e R''' é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados dentre: halogênio, nitro, oxo ($=O$), ciano, azido, alquila, alquila polifluorada, hidroxialquila, arila, arilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, cicloalquila, alquilarila, alquilheterociclila, hidróxi, alcóxi, alcóxi polifluorado, arilóxi, arilalquilóxi, heterociclilóxi, heterociclilalquilóxi, metilenodióxi, alquilcarbonilóxi, alquilcarboniloxialquila, arilcarbonilóxi, carbóxi, alcóxicarbonila,

alcoxicarbonilalquila, ariloxicarbonila, cicloalquiloxicarbonila, amino, aminoalquila, alquilaminoalquila, alquilaminoalquilóxi, ureído, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterociclílcarbonilamino, alcoxicarbonilamino, alcoxiimino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, formila, alquilcarbonila, arilcarbonila, heterociclílcarbonila, cicloalquilcarbonila, heterociclílcarbonila, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, arilaminocarbonila, alquilsulfonila, arilsulfonila, heterociclílsulfonila, aminossulfonila, alquilaminossulfonila, dialquilaminossulfonila, ariltio e alquiltio;

em que:

a porção alquila em cada ocorrência é o alquila C₁-C₆;

a porçãoalquiloxila em cada ocorrência é o alquiloxila C₁-C₆;

a porçãocicloalquila em cada ocorrência é o cicloalquila C₃-C₆;

a porçãoarila em cada ocorrência é fenila ou bifenila;

a porçãoheteroarila em cada ocorrência compreende um anel de 5 a 6 membros e 1 a 3 heteroátomos selecionados dentre N, O e S; e

a porçãoheterociclila em cada ocorrência compreende um anel de 5 a 6 membros e 1 a 3 heteroátomos selecionados dentre N, O e S;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que X é um grupo -NH-, -O-, e -S-, e R₂ é um grupo selecionado dentre -NHR", -N(OH)R", -OR" e -R", em que R" é um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre C₃-C₆ cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heterociclila e heterociclílalquila.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que X é um grupo selecionado dentre -NH-, -O-, e -S-, e R₂

é um grupo selecionado dentre $-NHR''$ e $-N(OH)R''$, em que R'' é hidrogênio ou C_1-C_4 alquila reta ou ramificada.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (Ib), na qual R_1 e R_2 são ligados juntos através de um $-(CH_2)_n-NH-$ divalente.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que A é um grupo selecionado dentre $-(CH_2)_2-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$ e $-C(CH_3)_2-CH_2-$.

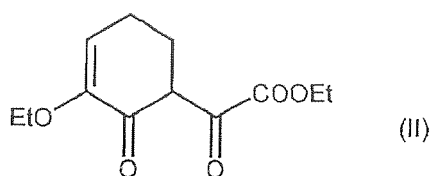
6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é Metilamida de ácido 8-[4-(4-metil-piperazin-1-il) - fenilamino] -1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol [4,3-h] quinazolina-3-carboxílico ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é para uso como um medicamento.

8. Processo para preparar um composto, como definido na reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende:

(1) quando A é $-(CH_2)_2$:

etapa 1) reagir 2-etóxi-2-ciclohexen-1-ona com oxalato de dietila, na presença de (bis-trimetilsilil) amida de lítio $[LiN(TMS)_2]$, para obter um composto de fórmula (II)



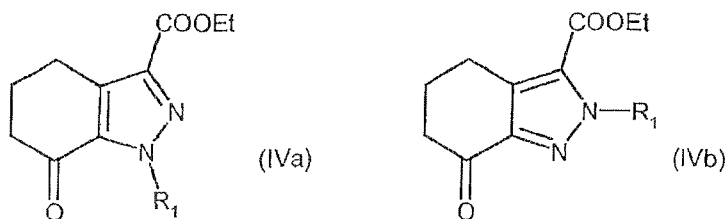
e tratar o composto de fórmula (II) com um derivado de hidrazina de fórmula (III)

R_1-NHNH_2 (III)

em que R_1 é como definido na reivindicação 1, de acordo com

a etapa 2a, etapa 2b ou etapa 2c;

etapa 2a) na presença de um álcool inferior para obter uma mistura de compostos de fórmula (IVa) e (IVb)



em que R_1 é como definido reivindicação 1, e separar a mistura em um composto de fórmula (IVa) e um composto de fórmula (IVb);

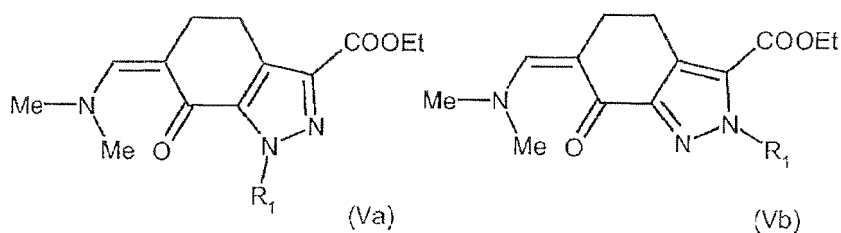
etapa 2b) na presença de ácido acético para obter um composto de fórmula (IVa);

etapa 2c) quando R_1 é hidrogênio, alquilação do composto de fórmula (IVa) obtido na etapa 2a ou etapa 2b com um composto de fórmula (IVc)

R_1Y (IVc)

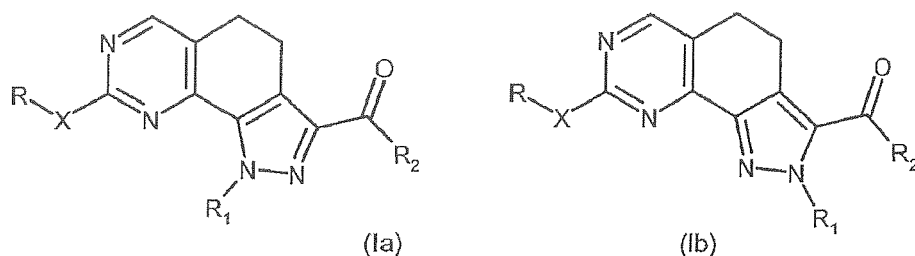
em que Y é um grupo de saída apropriado selecionado dentre mesila, tosila, e halogênio, para obter uma mistura de compostos de fórmula (IVa) e (IVb) em que R_1 é como definido na reivindicação 1 e separar a mistura em um composto de fórmula (IVa) e um composto de fórmula (IVb);

etapa 3) reagir o composto de fórmula (IVa) preparado de acordo a etapa 2a, etapa 2b ou etapa 2c ou o composto de fórmula (IVb) preparado de acordo com a etapa 2a ou etapa 2c, com dimetilformamida-di-terc-butilacetato para obter um composto de fórmula (Va) ou (Vb)



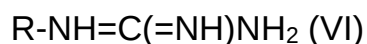
em que R_1 é como definido na reivindicação 1, e reagir o composto de fórmula (Va) ou (Vb) de acordo com a etapa 4a, etapa 4b ou etapa 4c;

etapa 4a) com guanidina para obter um composto de fórmula (Ia) ou (Ib)



em que R-X- é amino, R_2 é etóxi, e R_1 é como definido na reivindicação 1; e opcionalmente converter o composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em outros derivados de fórmula (Ia) ou (Ib);

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



em que R é como definido na reivindicação 1, de modo a obter um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R e R_1 são cada um como definidos na reivindicação 1, X é -NH-, e R_2 é etóxi, e opcionalmente converter o composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em outros derivados de fórmula (Ia) ou (Ib);

etapa 4c) com uma alquilisotiouréia de fórmula (VII)

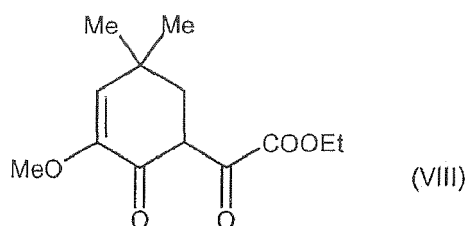


em que R é como definido na reivindicação 1, para obter um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R e R₁ são cada um como definidos na reivindicação 1, X é -S- e R₂ é etóxi; e opcionalmente converter o composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em outros derivados de fórmula (Ia) ou (Ib);

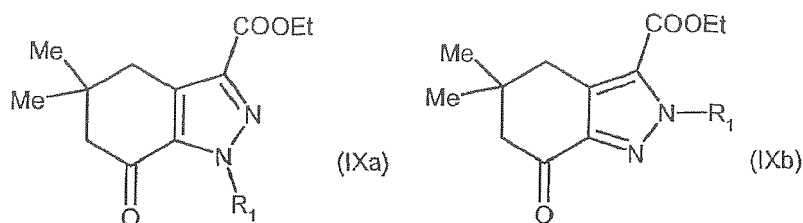
etapa 4d) com metilisouréia de modo a obter um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R₁ é como definido acima, R é metila, X é -O- e R₂ é etóxi, e opcionalmente converter o composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em outros derivados de fórmula (Ia) ou (Ib);

(2) quando A é um -C(CH₃)₂-CH₂-:

etapa 5) reagir 2-metóxi-4,4-dimetil-2-ciclohexen-1-ona com oxalato de dietila, na presença de [LiN(TMS)₂], de modo a obter um composto de fórmula (VIII)

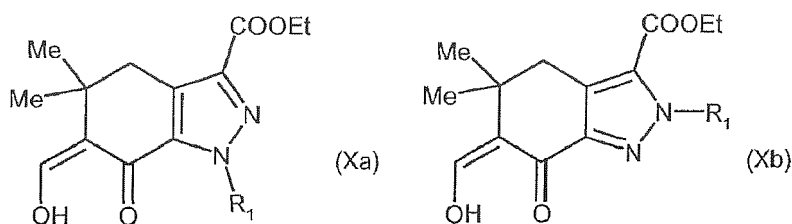


etapa 6) reagir o composto de fórmula (VIII) com um derivado de hidrazina de fórmula (III) de acordo com a etapa anterior etapa 2a ou etapa 2b para obter um composto de fórmula (IXa) ou (IXb)

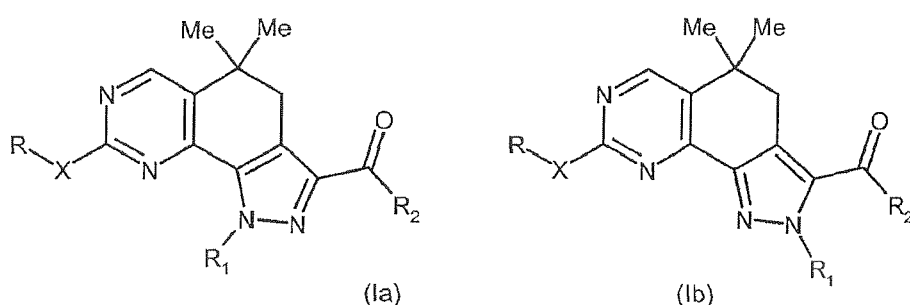


em que R₁ é como definido na reivindicação 1;

etapa 7) reagir o composto de fórmula (IXa) ou (IXb) com formato de etila sob condições básicas, para obter um composto de fórmula (Xa) ou (Xb)



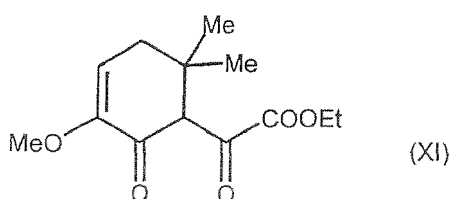
etapa 8) reagir o composto de fórmula (Xa) ou (Xb) com um derivado de guanidina de fórmula (VI) para obter um composto de fórmula (Ia) ou (Ib)



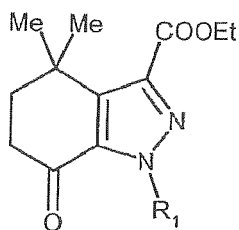
em que R e R₁ são cada um como definidos na reivindicação 1, X é -NH- e R₂ é etóxi, e opcionalmente converter o composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em outros derivados de fórmula (Ia) ou (Ib);

(3) quando A é -CH₂-C(CH₃)₂-;

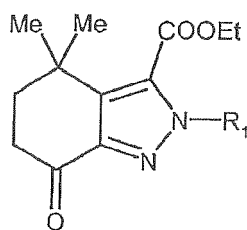
etapa 9) reagir 2-metóxi-5,5-dimetil-2-ciclohexen-1-ona com oxalato de dietila na presença de hidreto de sódio, para obter um composto de fórmula (XI)



etapa 10) reagir o composto de fórmula (XI) com um derivado de hidrazina de fórmula (III) de acordo com a etapa 2a ou etapa 2b para obter um composto de fórmula (XIla) ou (XIlb)



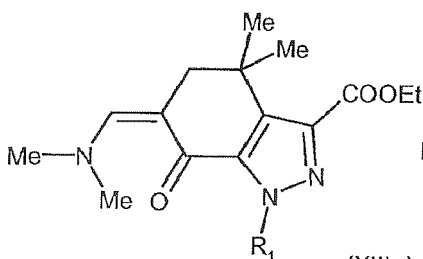
(XIIa)



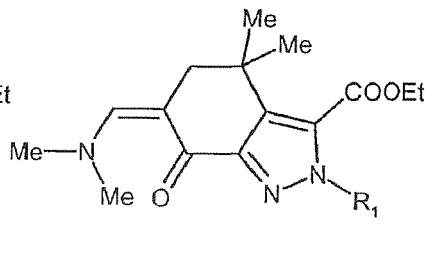
(XIIb)

em que R_1 é como definido na reivindicação 1;

etapa 11) reagir o composto de fórmula (XIIa) ou (XIIb) com dimetilformamida-di-terc-butilacetal para obter um composto de fórmula (XIIIa) ou (XIIIb)

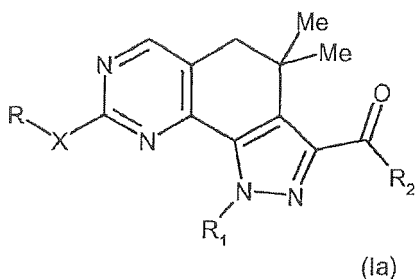


(XIIIa)

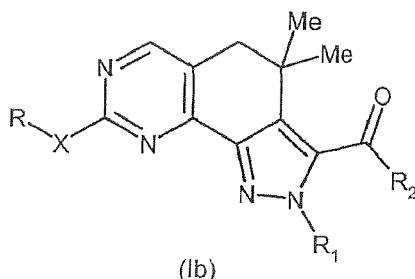


(XIIIb)

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



(Ia)

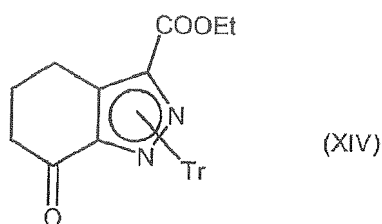


(Ib)

em que R e R_1 são como definidos na reivindicação 1, X é -NH- e R_2 é etóxi, e opcionalmente converter o composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em outros derivados de fórmula (Ia) ou (Ib);

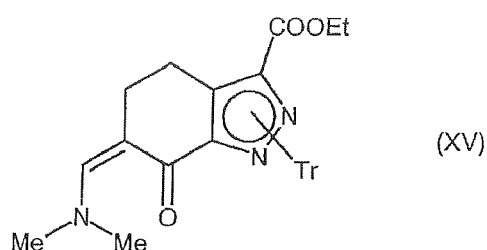
(4) quando na fórmula (Ib), R_1 é diretamente ligado a R_2 para dar uma estrutura de anel tetra-cíclica;

etapa 13) reagir um composto de fórmula (IVa) ou (IVb) em que R_1 é hidrogênio, com cloreto de trifetilmetila de modo a obter um composto de fórmula (XIV)

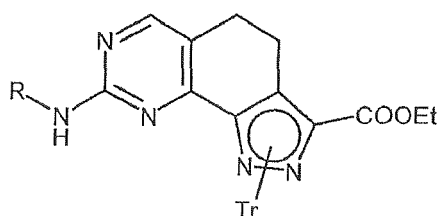


em que Tr se refere para tritil (trifenilmetila);

etapa 14) reagir o composto de fórmula (XIV) com dimetilformamida-di-terc-butilacetal, como definido a etapa 3 para obter um composto de fórmula (XV)



etapa 15) reagir o composto de fórmula (XV) com um derivado de guanidina apropriado de fórmula (VI), como definido na etapa 4 para obter um composto de fórmula (Ia) ou (Ib)



(Ia) ou (Ib)

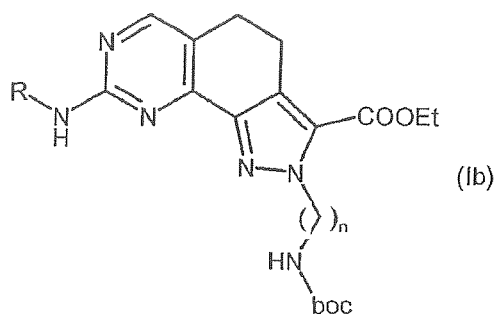
em que R é como definido na reivindicação 1, X é NH, R₁ é tritila e R₂ é metóxi;

etapa 16) reagir o composto de fórmula (Ia) ou (Ib) sob condições ácidas, para obter o composto de fórmula (Ia) ou (Ib) correspondente em que R₁ é hidrogênio;

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

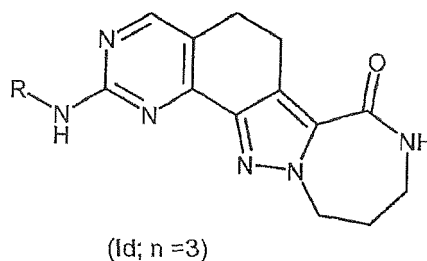
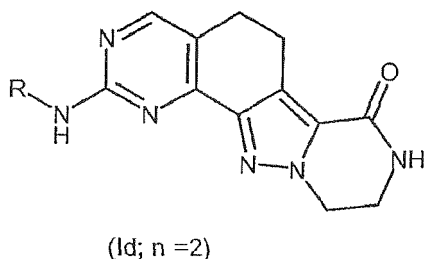


em que n é 2 ou 3, para obter um composto de fórmula (Ib)



em que n e R são como definidos na reivindicação 1;

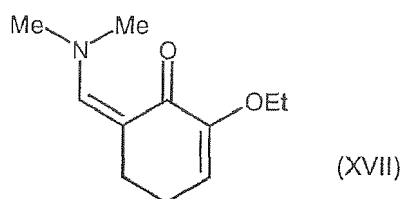
etapa 18) reagir um composto de fórmula (Ib) sob condições ácidas, de modo a converter o grupo terc-butoxicarbonilamino em amino (desproteção) e reagir o composto resultante com carbonato de cério (CsCO_3) para obter um composto de fórmula (Id), sendo que n é 2 ou 3,



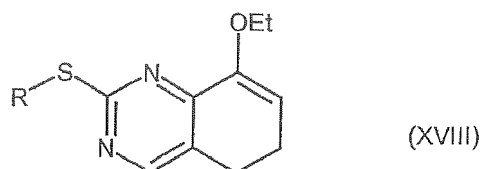
em que R é como definido na reivindicação 1, e opcionalmente converter qualquer um dos dois compostos de fórmula (Id) em outros derivados de fórmula (Ib);

(5) quando R_2 é um grupo volumoso;

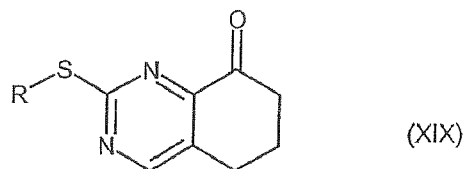
etapa 19) reagir 2-etóxi-2-ciclohexenona com dimetilformamida-di-terc-butilacetal, para obter um composto de fórmula (XVII)



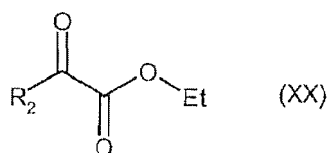
etapa 20) reagir o composto de fórmula (XVII) com um alquilisotiouréia de fórmula (VII), como definido na etapa 4c para obter um composto de fórmula (XVIII)



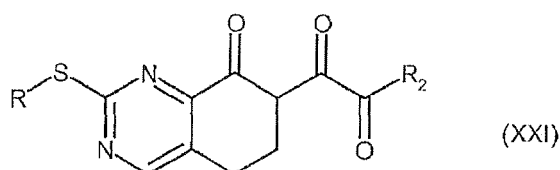
em que R é como definido na reivindicação 1, e subsequentemente tratar o composto de fórmula (XVIII) sob condições ácidas para obter um composto de fórmula (XIX)



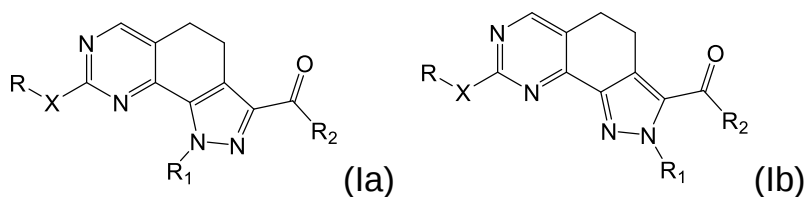
etapa 21) reagir o composto de fórmula (XIX) com um composto de fórmula (XX)



em que R₂ é um grupo volumoso, para obter um composto de fórmula (XXI)



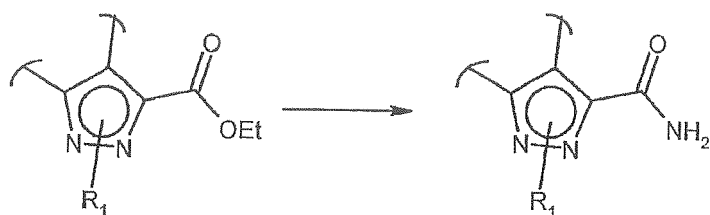
etapa 22) reagir o composto de fórmula (XXI) com um derivado de hidrazina de fórmula (III) para obter um composto de fórmula (Ia) ou (Ib)



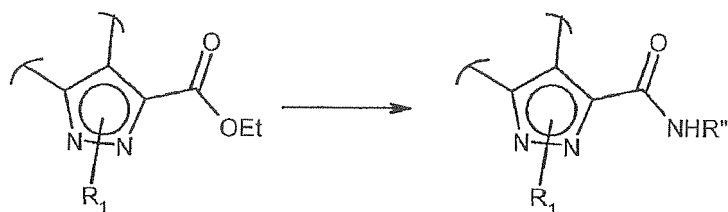
em que R e R₁ é cada um como definido na reivindicação 1, X é -S- e R₂ é um grupo volumoso, e opcionalmente converter o composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em outros derivados de fórmula (Ia) ou (Ib).

9. Processo de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula (Ia) ou (Ib) obtido em qualquer uma das etapas etapa 4a, etapa 4b, etapa 4c, etapa 8, etapa 12, etapa 13, etapa 18 e etapa 22 é convertido em outros compostos de fórmula (Ia) ou (Ib), compreendendo converter os compostos de fórmula (Ia) ou (Ib):

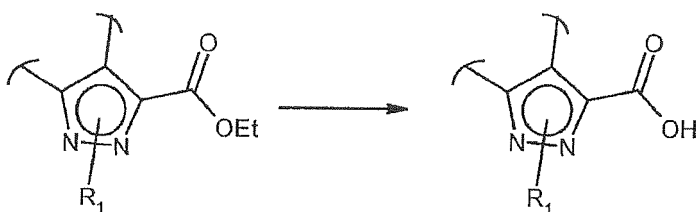
etapa 23) em que R₂ é etóxi nos compostos de fórmula (Ia) ou (Ib), em que R₂ é amino, tratar com hidróxido de amônio



etapa 24) em que R₂ é etóxi nos compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R₂ é -NHR'', e R'' é como definido na reivindicação 1, tratar com R''-NH₂ (XXII)



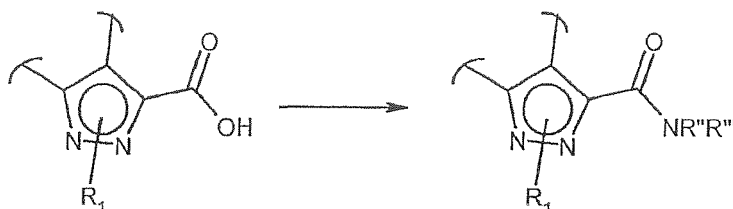
etapa 25) em que R₂ é etóxi no composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R₂ é -OH através de hidrólise ácida ou básica



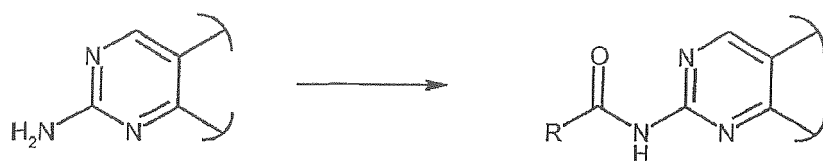
etapa 26) em que R_2 é -OH no composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R_2 é -NR''R''' ou -N(OH)R'', e R'' e R''' são cada um como definidos na reivindicação 1, através da reação com um derivado de fórmula (XXIII) ou (XXIV)



sob condições básicas e na presença de um agente condensante apropriado



etapa 27) em que R é hidrogênio e X é -NH-, no composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R é um grupo diferente de hidrogênio como definido na reivindicação 1, e X é -CONH-, através da reação com um composto de fórmula R-COC1 (XXV)

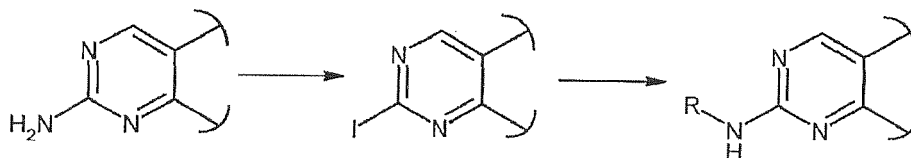


etapa 28) em que R é hidrogênio e X é -NH- no composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R é um grupo diferente de hidrogênio como definido na reivindicação 1, e X é -NH-CO-NH-, através da reação com um isocianato de fórmula R-NCO (XXVI)



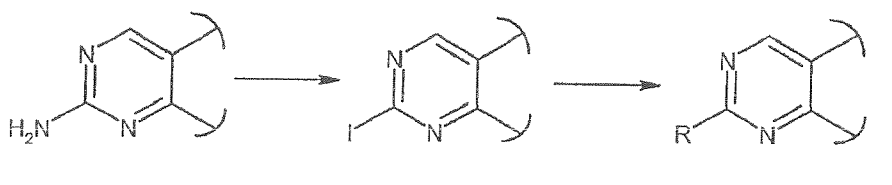
etapa 29) em que R é hidrogênio e X é -NH- no composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R é arila e X é -NH-, primeiro converter o

grupo amino em iodo com isoamilnitrila e diiodometano ou iodeto de cério, na presença de iodo e CuI, e subsequentemente reagir o derivado de iodo com R-NH₂ (XXVII), na presença de acetato de paládio e (2,2'-bis (difenilfosfino))-1,1'-binaftaleno (BINAP)



etapa 29a) em que R é hidrogênio e X é -NH- no composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R é alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arilalquila, heterociclila, ou heterociclilalquila, e X é -NH-, primeiro converter o grupo amino em iodo, como definido na etapa 29, e subsequentemente reagir o derivado iodo com RNH₂ (XXVII);

etapa 30) em que R é hidrogênio e X é -NH-, no composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R é arila e X é uma ligação única, primeiro converter o grupo amino em iodo, como definido na etapa 29, e subsequentemente reagir o derivado iodo com um ácido arilborônico de fórmula R-B (OH)₂ (XXVIII) na presença de um derivado de paládio

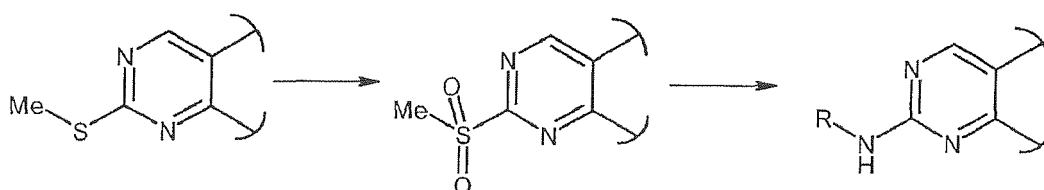


etapa 31) em que R é hidrogênio e X é -NH- no composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R é arilmetila e X é uma ligação única, reagir com um aril-aldeído de fórmula R-CHO (XXIX) na presença de cianoborohidreto de sódio (NaBH₃CN)

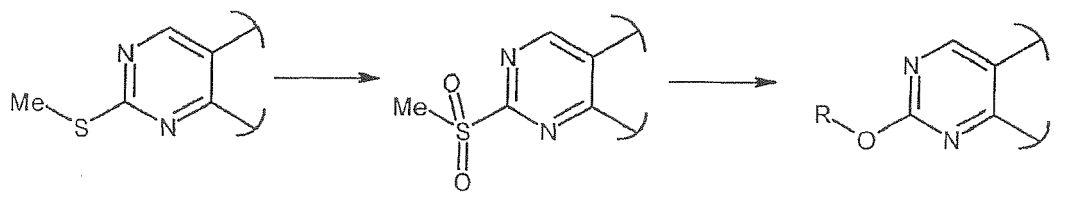


etapa 32) em que R é metila e X é -S- no composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R é um grupo alquila, cicloalquila,

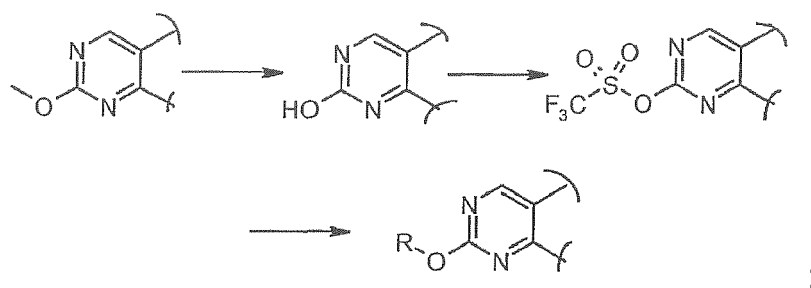
heterociclila, cicloalquilalquila, arilalquila ou heterociclilalquila opcionalmente substituído, primeiro converter um RS- em RSO_2 - sob condições oxidativas, e então reagir o derivado sulfonila com R-NH_2 (XXVII) em que R é um grupo opcionalmente substituído alquila, cicloalquila, heterociclila, cicloalquilalquila, arilalquila ou heterociclilalquila



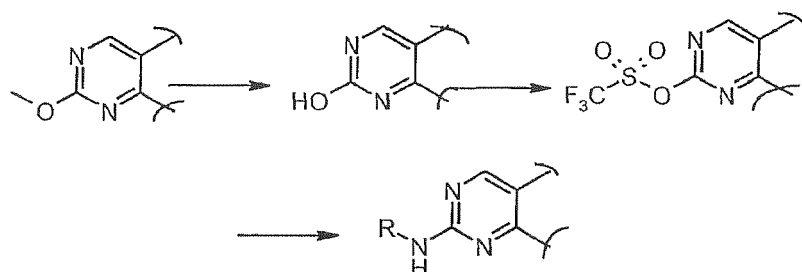
etapa 33) em que R é metila e X é -S- no composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R é um grupo diferente de metila e X é -O-, primeiro converter o grupo RS- em RSO_2 - como definido na etapa 32 e então reagir o derivado sulfonila com um composto de fórmula R-OH (XXX)



etapa 33a) em que R é metila e X é -O- nos compostos de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R é um grupo diferente de metila, como definido na reivindicação 1, e X é -O-, primeiro converter um grupo MeO- em HO-, então reagir o mesmo com um agente de triflação para obter o trifluorometanossulfonato correspondente e finalmente reagir o trifluorometanossulfonato com um composto de fórmula R-OH (XXX)



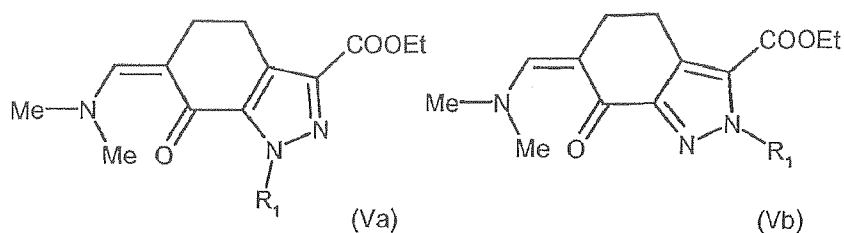
etapa 33b) em que R é metila e X é -O- no composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R é um grupo alquila, cicloalquila, heterociclila, cicloalquilalquila, heterociclilalquila opcionalmente substituído, e X é -NH-, primeiro converter um grupo MeO- em HO-, então reagir o HO- com um agente de triflação para obter o trifluorometanossulfonato correspondente e finalmente reagir o trifluorometanossulfonato com R-NH₂ (XXVII) em que R é um grupo alquila, cicloalquila, heterociclila, cicloalquilalquila, arilalquila ou heterociclilalquila opcionalmente substituído



etapa 33c) em que R é metila e X é -O- no composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que R é uma arila e X é -NH-, primeiro converter um grupo MeO- em -OH, então reagir o mesmo com um agente de triflação para obter o trifluorometanossulfonato correspondente e finalmente reagir o trifluorometanossulfonato com RNH₂ (XXVII) em que R é uma arila opcionalmente substituída na presença de acetato de paládio e BINAP; ou

etapa 34) em que A é -(CH₂)₂ no composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que A é -CH=CH-, sob condições de operação desidrogenante na presença de catalisador Pd ou Pt.

10. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (Va) ou (Vb), como definida na reivindicação 8, etapa 3,



em que R_1 é hidrogênio ou um grupo opcionalmente substituído selecionado dentre C_1 - C_6 alquila reta ou ramificada, C_3 - C_6 cicloalquila, arila, arilalquila, heterociclila e heterociclilalquila, desde que o composto de fórmula (Va) em que R_1 é uma fenila opcionalmente substituída seja excluído.

11. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, como definido na reivindicação 1, e pelo menos um excipiente, veículo e/ou diluente farmaceuticamente aceitável.

12. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um ou mais agentes quimioterapêuticos.