



República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e Comércio Exterior  
Instituto Nacional de Propriedade Industrial

**(21) PI 0808772-5 A2**



\* B R P I 0 8 0 8 7 7 2 A 2 \*

(22) Data de Depósito: 13/03/2008  
(43) Data da Publicação: 12/08/2014  
(RPI 2275)

(51) Int.Cl.:  
C07D 239/42  
C07D 401/04  
C07D 403/12

**(54) Título:** INIBIDORES DA VIA DE HEDGEHOG

**(57) Resumo:**

**(30) Prioridade Unionista:** 14/03/2007 US 60/918,160,  
30/07/2007 US 60/962,617

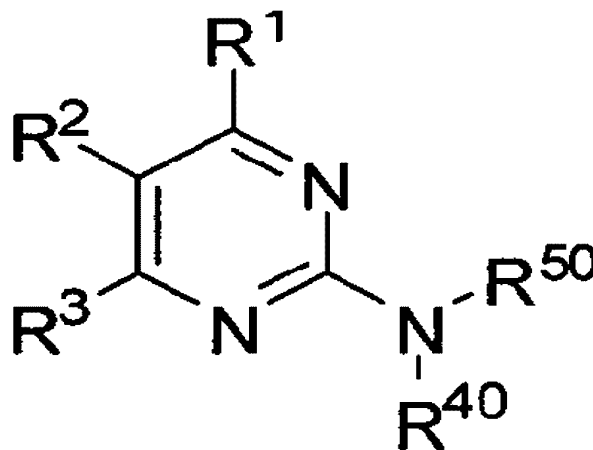
**(73) Titular(es):** Exelixis, INC.

**(72) Inventor(es):** Brian Hugh Ridgway, Byung Gyu Kim, Charles K. Marlowe, Craig Stacy Takeuchi, Gary L. Lewis, Grace Mann, James W. Leahy, Jeff Chen, Joan C. Sangalang, Matthew Sangyup Lee, Morrison B. Mac, Sergey Epshteyn, Suley-Man Bahceci, Tai Phat Huynh, Timothy Patrick Forsyth, William Bajjalieh, Xian Shi, Yong Wang, Zerom Tesfai

**(74) Procurador(es):** Mirian Oliveira da Rocha Pitta

**(86) Pedido Internacional:** PCT US2008056883 de  
13/03/2008

**(87) Publicação Internacional:** WO 2008/112913de  
18/09/2008



## INIBIDORES DA VIA HEDGEHOG

### CAMPO DA INVENÇÃO

Esta invenção relata para métodos de tratamento de câncer com um composto que modula a via Hedgehog e a modulação resultante de atividades celulares (tal como proliferação, diferenciação, morte programada de célula, migração, invasão química e metabolismo) sozinho ou em combinação com agentes anticâncer.

### ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Proteínas Hedgehog (Hh) são entendidas como uma família de notáveis proteínas segregadas que são responsáveis pela formação de numerosas estruturas em embriogêneses "(J. C. Smith, célula 76 (1994) 193 196, N. Perrimon, cell 80 (1995) 517 520, C. Chiang et al., Nature 83 (1996) 407, M. J. Bitgood et al., Curr. Biol. 6 (1996) 296, A. Vortkamp et al., Science 273 (1996) 613, C. J. Lai et al., Development 121 (1995) 2349)". Durante sua biossíntese um domínio 20 kD N-terminal e um domínio 25 kD C-terminal são obtidos depois de divisão da sequência de sinal e divisão de autocatalítica. Na natural ocorrência de **proteína** o domínio N-terminal é modificado com colesterol e sua C-terminus depois de divisão do domínio C-terminal " (J. A. Porter et al., Science 274 (1996) 255 259). In higher life-forms the Hh family is composed of at least three members namely sonic, indian and desert Hh (sHh, IHh, DHh; M. Fletz et al., Development (Suppl.) (1994) 43 51)". Diferenças na atividade de proteínas **hedgehog** que foram produzidas recombinantemente foram observadas depois de produção em procariontes e eucariontes "(M. Hynes et al., Neuron 15 (1995) 35 44 and T. Nakamura et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 237 (1997) 485 469)".

Melhoria na especificidade de agentes usados para tratar vários estados de doenças tais como câncer, doenças metabólicas e inflamatórias é de considerável interesse por causa dos benefícios terapêuticos que podem ser realizados se o efeito colateral associado com a administração destes agentes puder ser reduzido. Tradicionalmente, melhorias dramáticas no tratamento de câncer são associadas com identificação de agentes terapêuticos agindo por mecanismos modernos. Aberrante via de sinalização hedgehog (Hh) foi

implicado em malignidades humanas que variam de tumores sem malignidade da pele para cânceres altamente agressivos do cérebro, pulmão, pâncreas, mama, próstata e linfóide hereditária “(Rubin, L. L. and of Sauvage, F. J. *Nat Rev Drug Discov*, **2006**, *5*, 1026-1033)”. Desregulação desta via contribui para

5 proliferação descontrolada, invasão, metástase, evasão de apoptose e resistência para tratamentos quimo terapêuticos através de regulação da família GLI de fatores de transcrição (GLI1-3), que reside no fim periférico da via “(Kasper, M., et. al. *Eur J Cancer*, **2006**, *42*, 437-445)”. Há evidência inicial de que aberrante sinalização Hh desempenha um crítico papel em câncer e a

10 iniciação e/ou progressão vem das observações que importantes componentes reguladores de via de componentes são transformados em vários cânceres. Estes incluem mutações de perda de função no receptor 12-transmembrana Hh, patched1 (PTCH1) e ativação de mutações na 7-transmembrana “GPCR-like” proteína smoothened (SMO) observada em carcinomas basocelular,

15 meduloblastomas e rabdomiossarcomas. “(See Johnson et. al. *Science*, **272**: 1668-1671, 1996; Hahn, et. al. *Cell*, **85**: 841-851, 1996; Unden, et. al. *cancer Res*, **56**: 4562-4565, 1996; and Chidambaram, et. al. *cancer Res*, **56**: 4599-4601, 1996)”. Onde uma esporádica mutação de perda de função no PTCH1 é observada,

20 estes cânceres são implicados: basocelular carcinomas (Wolter, M., et. al. *Cancer Res*, **1997**, *57*, 2581-2585; Reifenberger, J., et. al. *Cancer Res*, **1998**, *58*, 1798-1803; Lam, C. W., et. al. *Oncogene*, **1999**, *18*, 833-836; Couve-Privat, S., et. al. *Cancer Res*, **2002**, *62*, 7186-7189; Xie, J., et. al. *Nature*, **1998**, *391*, 90-92), meduloblastomas (Wolter, M., et. al. *Cancer Res*, **1997**, *57*, 2581-2585;

25 Raffel, C., et. al. *Cancer Res*, **1997**, *57*, 842-845; Pietsch, T., et. al. *Cancer Res*, **1997**, *57*, 2085-2088; Vorechovsky, I., et. al. *Oncogene*, **1997**, *15*, 361-366; Couve-Privat, S., et. al. *Cancer Res*, **2002**, *62*, 7186-7189; Xie, J., et. al. *Nature*, **1998**, *391*, 90-92), breast carcinomas (Xie, J., et. al. *Cancer Res*, **1997**, *57*, 2369-2372), meningiomas (*id.*), and rhabdomyosarcoma (Calzada-Wack, J.,

30 et. al. *Hum Mutat*, **2002**, *20*, 233-234 ‘).

Em adição, a atividade do caminho de sinalização Hh foi mostrada para ser crítico para o crescimento e metástase de vários tumores que não contém

mutações dentro de qualquer dos componentes de caminho de sinalização definidos, incluindo estes do pâncreas ("Berman, D. et. al. *Nature*, 425: 846-851, 2003; Thayer, S. P., et. al. *Nature* 2003, 425, 851-856; Pasca di Magliano, M., *Genes Dev*, 20: 3161-3173, 2006; and Gao, J., et. al. *Gene Ther*, 13: 1587-1594, 2006), prostate (Karhadkar, S. S., et. al. *Nature*, 431: 707-712, 2004; Sanchez, P., et. al. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101: 12561-12566, 2004; Sheng, T., et. al. *Mol Cancer*, 3: 29, 2004; and Fan, L., et. al. *Endocrinology*, 145: 3961-3970, 2004), digestive tract (Berman, D. et. al. *Nature*, 425: 846-851, 2003; Thayer, S. P., et. al. *Nature* 2003, 425, 851-856; Fukaya, M., et. al. *Gastroenterology*, 131: 14-29, 2006; Ohta, M., et. al. *Cancer Res*, 65: 10822-10829, 2005), and small cell lung cancers (Watkins, D. N., et. al. *Nature*, 422: 313-317, 2003), and non-small cell lung cancers (Yuan, Z., et. al. *Oncogene*, 26: 1046-1055, 2007").

Os componentes da via Hh são implicados em câncer esofágico (Ma, X., et. al. *Int J Cancer*, 118: 139-148, 2006; Berman, D. et. al. *Nature*, 425: 846-851, 2003) e são altamente expresso na vasta maioria (87%, n = 43) de espécime de câncer esofágico resistente à quimioterapia ("Sims-Mourtada, J. et. al. *Clin cancer Res*, 12: 6565-6572, 2006"). Outros cânceres em que a via Hh é envolvida inclui cânceres do trato biliar ("Berman, D. et. al. *Nature*, 425: 846-851, 2003"), melanoma ("Stecca, B., et. al. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104: 5895-5900, 2007"), e câncer estomacal ("Berman, D. et. al. *Nature*, 425: 846-851, 2003; Ma, X., et. al. *Carcinogenesis*, 26: 1698-1705, 2005"). Tumores que contém alta proliferação de "tumor de células tronco" e que represente áreas darapis incluindo cânceres de célula glial ("Clement, V., et. al. *Curr Biol*, 17: 165-172, 2007"), cânceres de próstata ("Li, C., Heidt, et. al. *câncer Res*, 67: 1030-1037, 2007"), cânceres de mama ("Liu, S., et. al. *câncer Res*, 66: 6063-6071, 2006"), mielomas múltiplos ("Peacock, C. D., et. al. *PNAS*, 104: 4048-4053, 2007"), e cânceres do cólon ("Ricci-Vitiani, L., et. al. *Nature*, 445: 111-115, 2007").

Finalmente, a via Hh é um essencial regulador de "câncer de células tronco (CSC)", que são populações de células de tumores discretos que exiba sobrevivência altamente aumentada, auto renovação, e propriedades de



tumorigenicidade ("Beachy, P. A., et. al. Nature, 432: 324-331, 2004!). Ativação da via Hh foi mostrada para ser crítica para CSCs da mama ("Liu, S., et. al. câncer Res, 66: 6063-6071, 2006"), sistema nervoso central ("Clement, V., Curr Biol, 17: 165-172, 2007") tanto quanto em malignidade hematológica ("Peacock, C. D., PNAS, 104: 4048-4053, 2007!). Estas células, em alguns contextos experimentais, mostraram conferir resistência à quimioterapia usada atualmente ("Bao, S., et. al. Nature, 444: 756-760, 2006; Dean, M., et. al. Nat Rev Cancer, 5: 275-284, 2005"). Além disso, uma via Hh inibidora pode ter larga utilidade em tratamento clínico de uma gama extensiva de malignidade resistente à quimioterapia

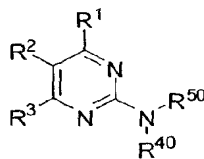
Devido ao papel importante da Via Hedgehog em processos biológicos e estados de doença, moduladores desta via são desejados.

#### RESUMO DA INVENÇÃO

O que se segue só resume certos aspectos da invenção e não é para ser limitado em natureza. Estes aspectos e outros aspectos e concretizações estão escritas mais completamente abaixo. Todas as referências citadas nesta especificação são incorporadas neste documento por referência inteiramente. No caso de uma discrepância entre a revelação expressa desta especificação e as referências incorporadas por referência, a revelação expressa desta especificação controlará.

As composições da invenção são usadas para tratar doenças associadas com anormal e ou irregular atividades celulares. Estado de doença que podem ser tratadas pelos métodos e composições fornecidas neste documento inclui câncer. A invenção é direcionada para um composto da Fórmula I e métodos de tratamento destas doenças por administração de um composto da Fórmula I, sozinho ou em combinação com outros agentes anticâncer.

Um aspecto da Invenção é direcionado para um composto da Fórmula I:



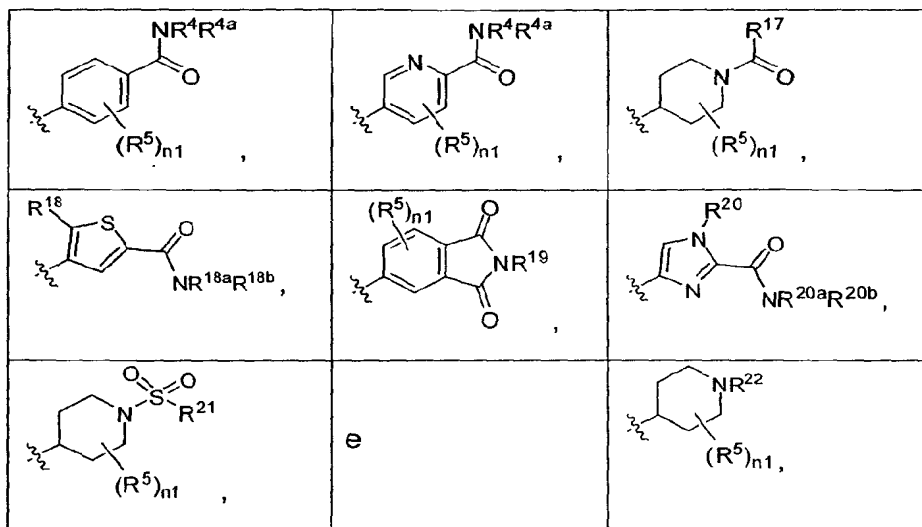
ou um simples isômero deste; onde o composto é opcionalmente como um sal aceitável farmacologicamente, hidrato, solvato ou combinação destes, caracterizado por:

- 5  $R^1$  é alcil, cicloalcil, fenil, heteroaril, ou heterocicloalcil onde o cicloalcil, fenil, heteroaril, e heterocicloalcil são opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3  $R^6$ ;
- $R^2$  e  $R^3$  juntos com o pirimidinil para o qual eles são ligados formando um quinazolinil opcionalmente substituído como posições 5-, 6-, 7-, e 8- com um ou dois grupos independentemente selecionado de alcil, alcoxi, halo, hidroxil, heterocicloalcilalcoxi, heterocicloalcil, e heterocicloalcil substituído com alcil;
- 10 ou
- $R^2$  e  $R^3$  juntos com o pirimidinil para o qual eles são ligados forma um pirido[3,2-*d*]pirimidinil, pirido[4,3-*d*]pirimidinil, pirido[3,4-*d*]pirimidinil, ou pirido[2,3-*d*]pirimidinil, cada dos quais é opcionalmente substituído a um átomo de carbono às posições 5-, 6-, 7-, e 8- com um ou dois grupos
- 15 independentemente selecionados de alcil, alcoxi, halo, hidroxil, heterocicloalcilalcoxi, heterocicloalcil, e heterocicloalcil substituído com alcil;
- ou
- $R^2$  e  $R^3$  juntos com o pirimidinil para o qual eles são ligados formando um 6,7-diidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidinil, 5,6,7,8-tetraidroquinazolinil, ou 6,7,8,9-
- 20 tetraidro-5*H*-ciclohepta[*d*]pirimidinil; ou
- $R^2$  e  $R^3$  juntos com o pirimidinil para o qual eles são ligados formando um 5,6,7,8-tetraidropirido[3,2-*d*]pirimidinil, 5,6,7,8-tetraidropirido[4,3-*d*]pirimidinil, 5,6,7,8-tetraidropirido[3,4-*d*]pirimidinil, ou 5,6,7,8-tetraidropirido[2,3-*d*]pirimidinil, cada um do qual é opcionalmente substituído nas posições 5-, 6-, 7-, e 8- com
- 25 um ou dois grupos independentemente selecionados de alcil, alcoxycarbonil, benziloxycarbonil, e opcionalmente substituído fenilalcil;
- cada  $R^6$ , quando  $R^6$  está presente, é independentemente selecionado de alcil, alcoxi, amino, alcilamino, dialcilamino, halo, haloalcil, haloalcoxi, halofenil, aminocarbonil, alcilaminocarbonil, dialcilaminocarbonil, hidroxialcil,
- 30 alcoxycarbonil, aminoalcil, alcilaminoalcil, dialcilaminoalcil, aminoalcilamino, alcilaminoalcilamino, dialcilaminoalcilamino, alciloxialcilamino, heterocicloalcil, e

heterocicloalcilalcil onde o heterocicloalcil, sozinho ou como parte de heterocicloalcilalcil, é opcionalmente substituído com alcil ou alcóxicarbonil;

$R^{40}$  é hidrogênio ou alcil;

$R^{50}$  é selecionado de



5  $n_1$  é 0, 1, ou 2;

cada  $R^5$ , quando  $R^5$  está presente, é independentemente alcil, hidroxil, alcóxi, amino, alcilamino, dialcilamino, halo, nitro, heterocicloalcil, heterocicloalcilamino, ou heterocicloalcilalcilóxi; onde cada heterocicloalcil, sozinho ou como parte de outro grupo de  $R^5$ , é independentemente

10 opcionalmente substituído com alcil ou alcóxicarbonil;

$R^{4a}$  é hidrogênio ou alcil;

$R^4$  é heteroaril substituído com um  $R^8$  e adicionalmente substituído com 1 ou 2  $R^{8a}$ ;  $R^4$  é fenil substituído com um  $R^{29}$  e adicionalmente substituído com 1 ou 2  $R^{9a}$ ;  $R^4$  é cicloalcil opcionalmente substituído com um ou dois grupos

15 independentemente selecionado de alcil, hidroxil, alcóxi, amino, alcilamino, e dialcilamino; ou  $R^4$  é heterocicloalcil opcionalmente substituído com alcil ou alcóxicarbonil;

$R^{17}$  é cicloalcil, heterocicloalcil (opcionalmente substituído com um ou dois grupos selecionado de alcil e alcóxicarbonil), fenilalcilamino, fenilalcil, ou fenil; e

onde cada fenil, sozinho ou como parte de um grupo de  $R^{17}$ , é substituído com 1, 2, ou 3  $R^{9a}$ ;

$R^{18}$  é hidrogênio, halo, ou alcil;

$R^{18a}$  é hidrogênio ou alcil;

5  $R^{18b}$  é heteroaril substituído com 1, 2, ou 3  $R^{8a}$  ou  $R^{18b}$  é fenil substituído com 1, 2, ou 3  $R^{9a}$ ;

$R^{19}$  é fenil substituído com 1, 2, ou 3  $R^{9a}$  ou  $R^{19}$  é heteroaril substituído com 1, 2, ou 3  $R^{8a}$ ;

$R^{20}$  é hidrogênio, alcil, alcilcarbonil, alcilsulfonil, ou alcoxicarbonil;

10  $R^{20a}$  é hidrogênio ou alcil;

$R^{20b}$  é heteroaril substituído com 1, 2, ou 3  $R^{8a}$  ou  $R^{20b}$  é fenil substituído com 1, 2, ou 3  $R^{9a}$ ;

$R^{21}$  é fenil substituído com 1, 2, ou 3  $R^{9a}$ ; ou  $R^{21}$  é heteroaril substituído com 1, 2, ou 3  $R^{8a}$ ; ou  $R^{21}$  é heterocicloalcil opcionalmente substituído com alcil ou

15 alcoxicarbonil;

$R^{22}$  é fenil substituído com 1, 2, ou 3  $R^{9a}$  ou  $R^{22}$  é heteroaril substituído com 1, 2, ou 3  $R^{8a}$ ;

cada  $R^8$  é independentemente alcil, cicloalcil, fenilalciloxialcil, ou  $R^{9b}$ ;

cada  $R^{8a}$  é independentemente hidrogênio, halo, ou  $R^8$ ;

20 cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio,  $R^{9b}$ , ou  $R^{9c}$ ;

$R^{29}$  é  $R^{9b}$  ou  $R^{9c}$ ; contanto que  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  quando  $R^1$  é heterocicloalcil, quando  $R^1$  não é substituído por fenil, e quando  $R^1$  é fenil substituído com 1, 2, ou 3  $R^6$  independentemente selecionado de alcil, halo, alcoxi, hidroxialcil, aminoalcil, e alcoxicarbonil;

25 cada  $R^{9b}$ , quando  $R^{9b}$  está presente, é independentemente ciano, alcil substituído com um ou dois  $R^{11}$ ; amino; alcilamino; dialcilamino; opcionalmente substituído heterocicloalcil; opcionalmente substituído heterocicloalcilalciloxi; aminoalciloxi; alcilaminoalciloxi; dialcilaminoalciloxi; opcionalmente substituído heteroaril; ciano;  $-C(O)R^{14}$ ;

30  $-CR^{14a}(=NR^{14b})$ ;  $-C(=NR^{24})R^{24a}$ ;  $-S(O)_2NR^{13}R^{13a}$ ;  $-NR^{23}C(O)R^{23a}$  ou  $-C(O)NR^{12}R^{12a}$ ;

cada  $R^{9c}$ , quando  $R^{9c}$  é presente, é independentemente alcil, haloalcil, hidroxialcil, halo, hidroxí, alcoxi, ciano, nitro, ou fenilcarbonil;

cada  $R^{11}$  é independentemente selecionado de hidroxí,  $-NR^{15}R^{15a}$ ,  
 5 e opcionalmente substituído heteroaril, opcionalmente substituído heterocicloalcil,

$R^{12}$  é hidrogênio ou alcil; e  $R^{12a}$  é hidrogênio, hidroxí, alcoxi, alcil, aminoalcil, alcilaminoalcil, dialcilaminoalcil, hidroxialcil, opcionalmente substituído heterocicloalcil, opcionalmente substituído heterocicloalcilalcil, ou  
 10 opcionalmente substituído heteroaril; ou  $R^{12}$  e  $R^{12a}$  juntos com o nitrogênio para

os quais eles são ligados formando um heterocicloalcil opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3 grupos independentemente selecionados de alcil, hidroxialcil, haloalcil, alcilcarbonil, alcoxicarbonil, opcionalmente substituído cicloalcil, opcionalmente substituído cicloalcilalcil, opcionalmente substituído heteroaril, opcionalmente substituído heteroarilalcil, opcionalmente substituído

15 fenil, e opcionalmente substituído fenilalcil;

$R^{13}$  é hidrogênio ou alcil;

$R^{13a}$  é alcil, aminoalcil, alcilaminoalcil, ou dialcilaminoalcil;

cada  $R^{14}$  é independentemente hidrogênio, alcil, hidroxí, alcoxi, opcionalmente substituído heteroarilalcil, ou opcionalmente substituído heterocicloalcilalcil;

20 cada  $R^{14a}$  é hidrogênio ou alcil; e  $R^{14b}$  é alcoxi, amino, alcilamino, dialcilamino, ou opcionalmente substituído heterocicloalcil;

$R^{15}$  é hidrogênio, alcil, alcoxialcil, hidroxialcil, ou haloalcil;

$R^{15a}$  é hidrogênio, alcil, alcoxialcil, haloalcil, hidroxialcil, carboxialcil, aminocarbonilalcil, alcilaminocarbonilalcil, dialcilaminocarbonilalcil,

25 opcionalmente substituído cicloalcil, ou opcionalmente substituído fenilalcil;

$R^{23}$  é hidrogênio ou alcil;

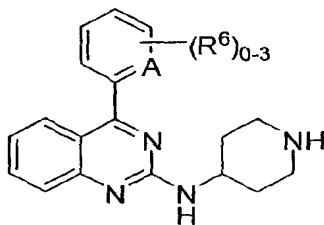
$R^{23a}$  é hidrogênio, alcil, aminoalcil, alcilaminoalcil, dialcilaminoalcil, ou opcionalmente substituído heterocicloalcilalcil; e

$R^{24}$  é hidrogênio ou alcil, hidroxí, ou alcoxi;  $R^{24a}$  é hidroxí, alcoxi, amino, alcilamino, ou dialcilamino.

30

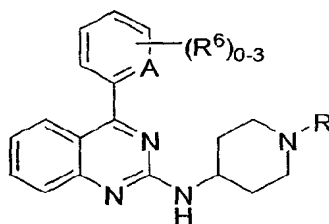
Um segundo aspecto da invenção é direcionado para um método de preparar compostos da Fórmula I cujo método conclui

Reagir um intermediário da fórmula 5, ou um sal destes:



5

- onde A é CH ou N e  $R^6$  é como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I; com um intermediário da fórmula  $R^{17}C(O)OH$ ,  $R^{21}S(O)_2Cl$ , ou  $R^{22}Cl$  onde  $R^{17}$ ,  $R^{21}$ , e  $R^{22}$  são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I para render um composto da Invenção da Fórmula 6:

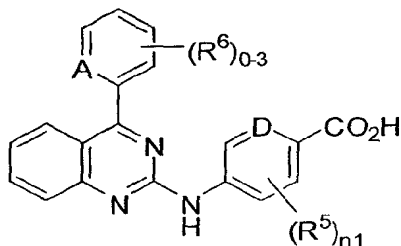


6

10

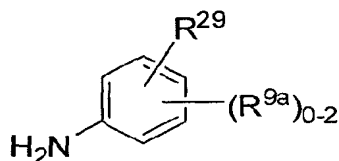
onde R é  $-C(O)R^{17}$ ;  $-S(O)_2R^{21}$ ; ou  $-R^{22}$ ; e opcionalmente separado isômeros individuais; e opcionalmente modificando qualquer dos  $R^6$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{21}$ , e  $R^{22}$  grupos; e opcionalmente formando um farmacologicamente aceitável sal, hidrato, solvato ou combinação destes; ou

- 15 Reagindo um intermediário da fórmula 8:



8

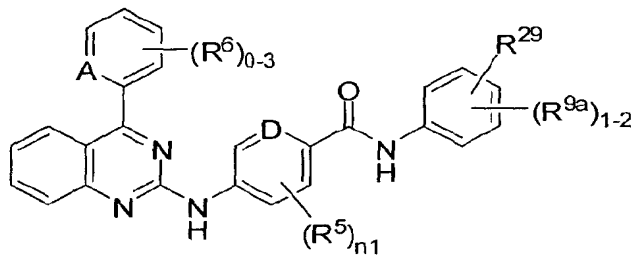
onde A e D são independentemente CH ou N e R<sup>6</sup> é como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I; com um intermediário da fórmula 9:



5

9

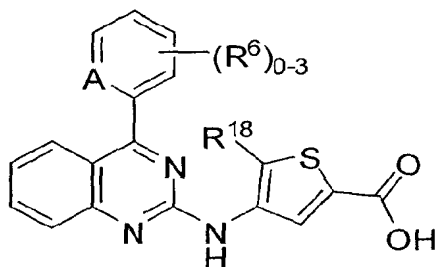
onde R<sup>9a</sup> e R<sup>29</sup> são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I para render um composto da Invenção da Fórmula XI:



XI

10 e opcionalmente separados isômeros individuais ; e opcionalmente modificando qualquer dos grupos R<sup>6</sup>, R<sup>29</sup>, e R<sup>9a</sup>; e opcionalmente formando um farmacologicamente aceitável sal , hidrato, solvato ou combinação destes; ou

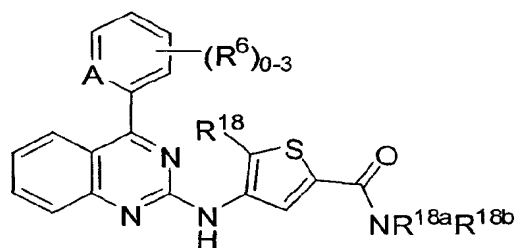
Reagindo um intermediário da fórmula 8a:



8a

15

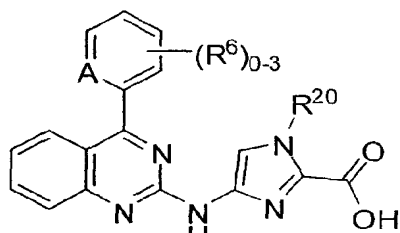
onde A é CH ou N, R<sup>6</sup> e R<sup>18</sup> como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I; com um intermediário da Fórmula NHR<sup>18a</sup>R<sup>18b</sup> para render um composto da Invenção da Fórmula 8d:



8d

onde  $R^{18a}$  e  $R^{18b}$  são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I e opcionalmente separados isômeros individuais ; e  
 5 opcionalmente modificando qualquer dos grupos  $R^6$ ,  $R^{18}$ , e  $R^{18b}$ ; e opcionalmente formando um farmacologicamente aceitável sal, hidrato, solvato ou combinação destes; ou

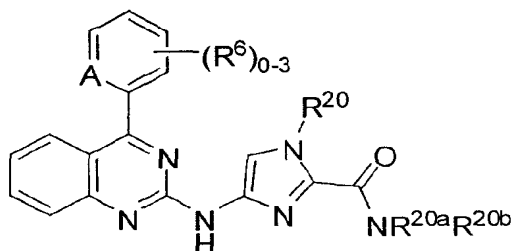
reagindo um intermediário da fórmula 8b:



8b

10

onde A é CH ou N,  $R^6$  e  $R^{20}$  como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I; com um intermediário da fórmula  $NHR^{20a}R^{20b}$  para render um composto da fórmula 8e



8e

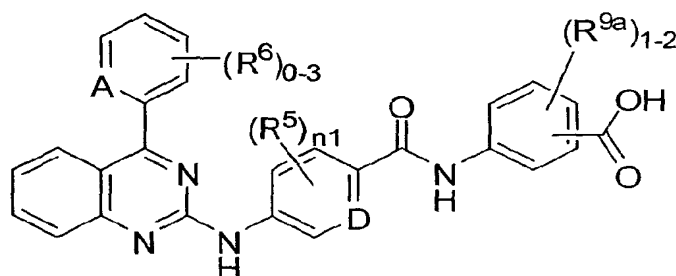
15

onde  $R^{20a}$  e  $R^{20b}$  são como definidos no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I; e opcionalmente separados isômeros individuais; e opcionalmente modificando qualquer dos grupos  $R^6$  e  $R^{20b}$ ; e opcionalmente



formando um farmacologicamente aceitável sal, hidrato, solvato ou combinação destes; ou

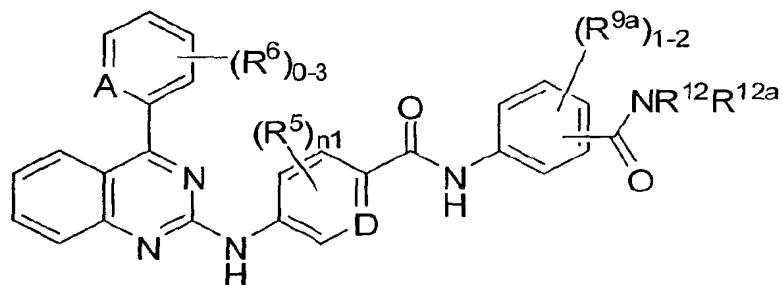
reagindo um intermediário da Fórmula 11:



5

11

onde A e D são independentemente CH ou N, e  $R^{9a}$  e  $R^6$  são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I; com um intermediário da fórmula  $NHR^{12}R^{12a}$  para render um composto da Invenção de acordo com a fórmula 8f



10

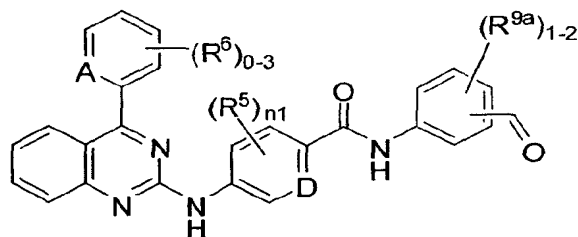
8f

onde  $R^{12}$  e  $R^{12b}$  são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I; e opcionalmente separados isômeros individuais ; e opcionalmente modificando qualquer dos grupos  $R^6$ ,  $R^{9a}$ , e  $R^{12b}$ ; e

15

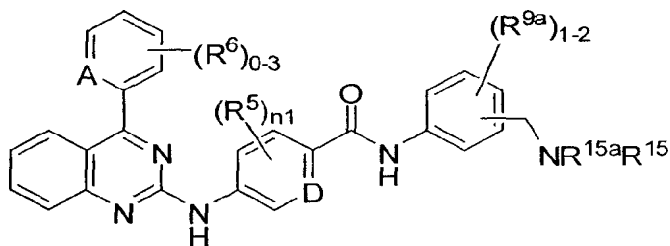
ou combinação destes; ou

reagindo um intermediário da fórmula 13:



13

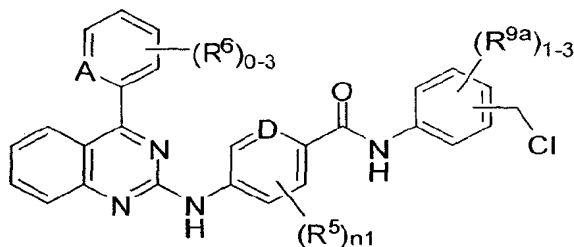
onde A e D são independentemente CH ou N, e  $R^{9a}$  e  $R^6$  são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I; com um intermediário da fórmula  $NHR^{15}R^{15a}$  para render um composto da Invenção da Fórmula XII:



XII

onde  $R^{15}$  e  $R^{15a}$  são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I; e opcionalmente separados isômeros individuais; e opcionalmente modificando qualquer dos grupos  $R^6$ ,  $R^{9a}$ , e  $R^{15}$ ; e opcionalmente formando um farmacologicamente aceitável sal, hidrato, solvato ou combinação destes; ou

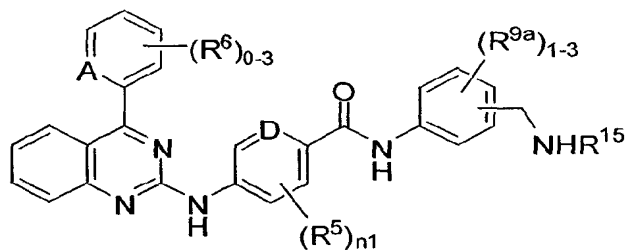
reagindo um intermediário da fórmula 15a:



15a

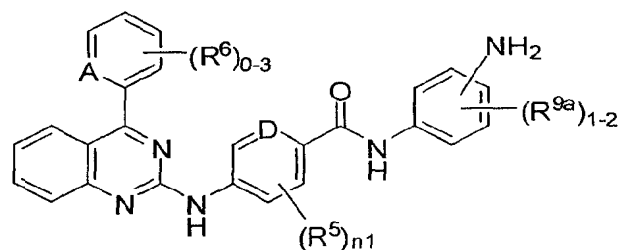
15

onde A e D são independentemente CH ou N, e  $R^{9a}$  e  $R^6$  são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I; com um intermediário da fórmula  $NH_2R^{15}$  para render um composto da Invenção da Fórmula XIII:



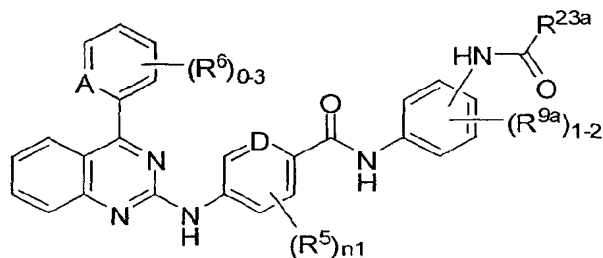
XIII

- 5 onde  $R^{15}$  é como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I; e opcionalmente separados isômeros individuais; e opcionalmente modificando qualquer dos grupos  $R^6$ ,  $R^{9a}$ , e  $R^{15}$ ; e opcionalmente formando um farmacologicamente aceitável sal, hidrato, solvato ou combinação destes; ou reagindo um intermediário da fórmula **23**:



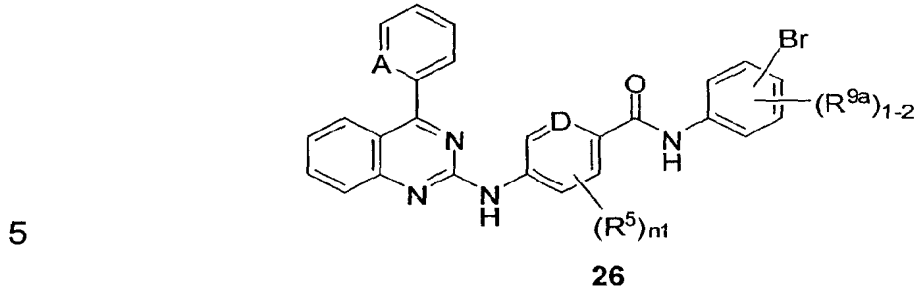
23

- 10 onde A e D são independentemente CH ou N, e  $R^{9a}$  e  $R^6$  são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I; com um intermediário da fórmula  $R^{23a}C(O)OH$  ou  $R^{23a}C(O)Cl$  onde  $R^{23a}$  é como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I para render um composto da Invenção da Fórmula **XIV**

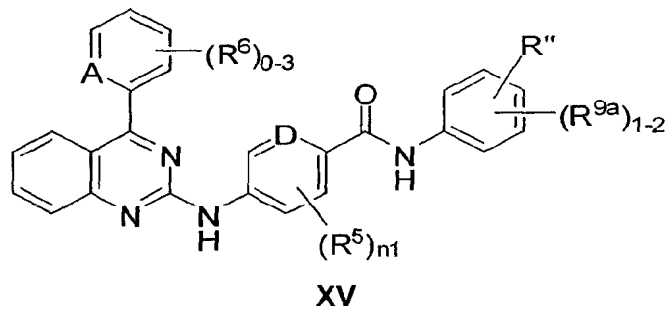


XIV

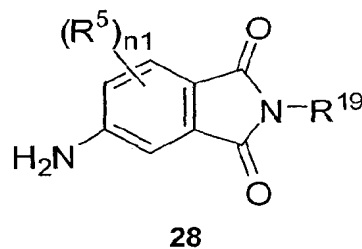
e opcionalmente separados isômeros individuais ; e opcionalmente modificando qualquer dos grupos  $R^6$ ,  $R^{9a}$ , e  $R^{23a}$ ; e opcionalmente formando um farmaceuticamente aceitável sal, hidrato, solvato ou combinação destes; ou reagindo um intermediário da fórmula 26:



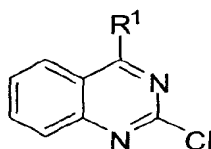
10 onde A e D são independentemente CH ou N, e  $R^{9a}$  e  $R^6$  são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I; com um intermediário da fórmula  $R''B(OH)_2$  onde  $R''$  é opcionalmente substituído heteroaril para render um composto da Invenção da Fórmula XV:



15 e opcionalmente separados isômeros individuais; e opcionalmente modificando qualquer dos grupos  $R^6$ ,  $R^{9a}$ , e  $R''$ ; e opcionalmente formando um farmaceuticamente aceitável sal, hidrato, solvato ou combinação destes; ou reagindo um intermediário da fórmula 28

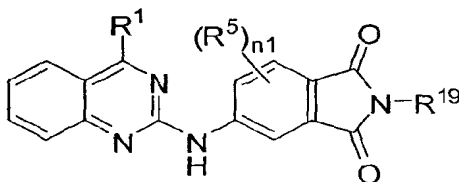


onde  $R^{19}$  é como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I; com um intermediário da Fórmula 17



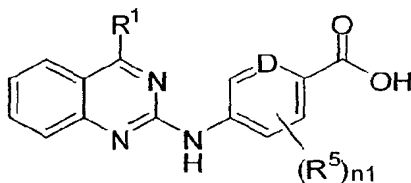
17

- 5 onde  $R^1$  é fenil ou heteroaril, cada um dos quais é opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3  $R^6$  onde  $R^6$  é como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I para render um composto da Invenção da Fórmula VII



VII

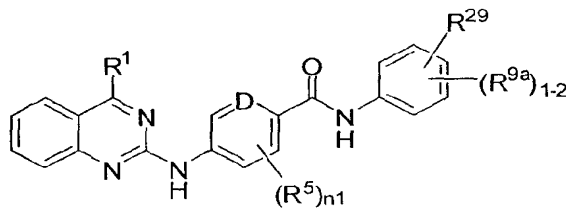
- 10 e opcionalmente separados isômeros individuais; e opcionalmente modificando qualquer dos grupos  $R^6$ ,  $R^1$ , e  $R^{19}$ ; e opcionalmente formando um farmacologicamente aceitável sal, hidrato, solvato ou combinação destes; ou reagindo um intermediário da fórmula 31



31

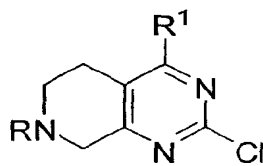
15

onde  $R^1$  é cicloalquil, e D é CH ou N; com um intermediário da fórmula 9 como definido acima para render um composto da Invenção da Fórmula XVI



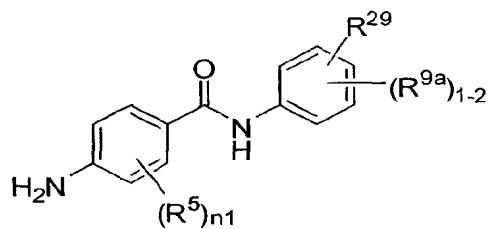
XVI

onde  $R^{29}$  e  $R^{9a}$  são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I; e opcionalmente separados isômeros individuais; e opcionalmente modificando qualquer dos grupos  $R^6$ ,  $R^1$ ,  $R^{9a}$ , e  $R^{29}$ ; e opcionalmente formando um farmacologicamente aceitável sal, hidrato, solvato ou combinação destes; ou reagindo um intermediário da Fórmula 33



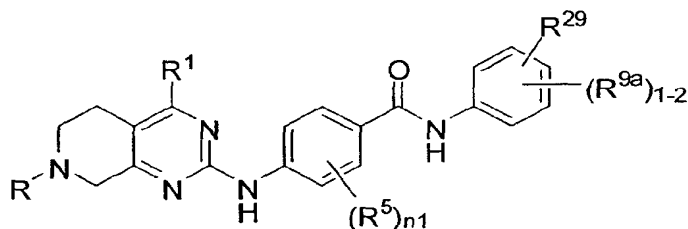
33

onde  $R^1$  é fenil ou heteroaril cada um do qual é opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3  $R^6$  e R é alcil, alcóxicarbonil, benzilóxicarbonil, e opcionalmente substituído fenilalcil com um intermediário da fórmula 34



34

onde  $R^{29}$  e  $R^{9a}$  são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I para render um composto da Invenção da Fórmula XVIIa



XVIIa

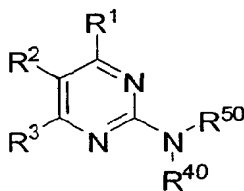
15

e opcionalmente separados isômeros individuais; e opcionalmente modificando qualquer dos grupos R,  $R^6$ ,  $R^1$ ,  $R^{9a}$ , e  $R^{29}$ ; e opcionalmente formando um farmacologicamente aceitável sal, hidrato, solvato ou combinação destes.

Um terceiro aspecto da invenção é direcionado para um método de tratar uma doença mediada por uma proteína na Via Hedgehog, o método compreende administrar para um paciente que tem a doença uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto da Fórmula I, ou um isômero simples destes; em que o composto é opcionalmente como um farmacologicamente aceitável sal, hidrato, solvato ou combinação destes, e, opcionalmente, um transportador, excipiente ou diluente farmacologicamente aceitável.

Um quarto aspecto da invenção é direcionado para um método de tratar uma doença mediada por uma proteína na Via Hedgehog, o método compreende administrar para um paciente que tem a doença uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto da Fórmula I, ou um isômero simples destes; onde o composto é opcionalmente como um farmacologicamente aceitável sal, hidrato, solvato ou combinação destes e, opcionalmente, um transportador, excipiente ou diluente farmacologicamente aceitável, em combinação com um agente anticâncer.

Um quinto aspecto da Invenção é direcionado para um composto da Fórmula XX:



XX

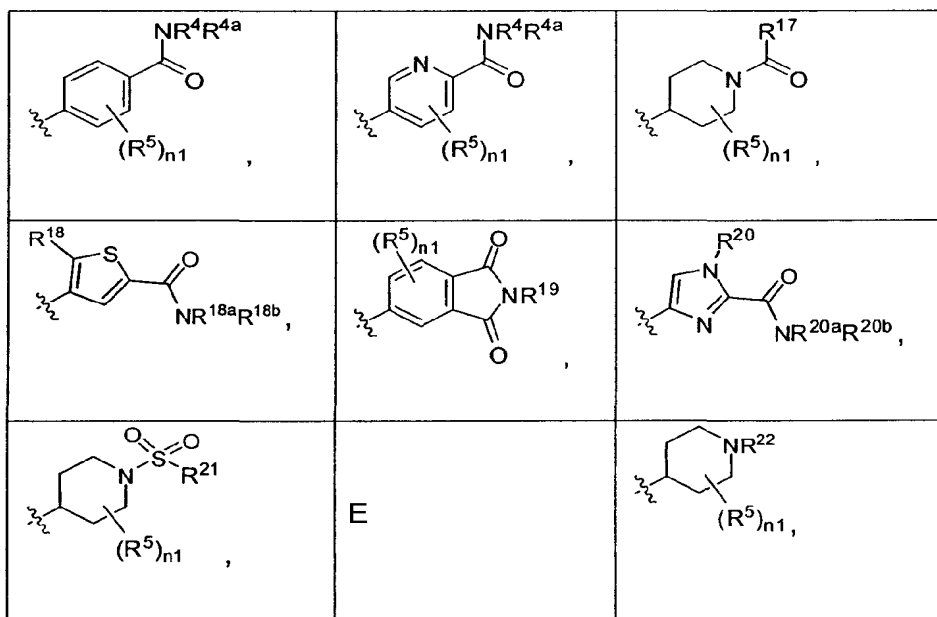
ou um isômero simples destes; em que o composto é opcionalmente como um farmacologicamente aceitável sal, hidrato, solvato ou combinação destes, caracterizado por:

R<sup>1</sup> ser alcil, cicloalcil, fenil, heteroaril, ou heterocicloalcil onde o cicloalcil, fenil, heteroaril, e heterocicloalcil são independentemente opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3 R<sup>6</sup>;

R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> juntos com os carbonos para os quais são ligados, formando fenil; caracterizado por:

o fenil ser opcionalmente substituído com um ou dois grupos independentemente selecionado de alcil, alcoxi, halo, hidroxil, heterocicloalcilalcoxi, e heterocicloalcil o qual é opcionalmente substituído com alcil;

- 5 cada  $R^6$ , quando  $R^6$  está presente, é independentemente selecionado de alcil, alcoxi, amino, alcilamino, dialcilamino, aminoalcil, alcilaminoalcil, dialcilaminoalcil, aminoalcilamino, alcilaminoalcilamino, dialcilaminoalcilamino, alciloxialcilamino, halo, haloalcil, haloalcoxi, halofenil, aminocarbonil, alcilaminocarbonil, dialcilaminocarbonil, alciloxycarbonil, e heterocicloalcilalcoxi;
- 10 onde o heterocicloalcil é opcionalmente substituído com alcil ou alciloxycarbonil;  
 $R^{40}$  é hidrogênio ou alcil;  
 $R^{50}$  é selecionado de



- 15  $R^4$  é heteroaril opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3  $R^8$ ; fenil substituído com  $R^9$  e opcionalmente adicionalmente substituído com 1 ou 2  $R^{9a}$ ; cicloalcil ou heterocicloalcil, onde o cicloalcil é opcionalmente substituído com alcil, hidroxil, alcoxi, amino, alcilamino, ou dialcilamino e onde o heterocicloalcil é opcionalmente substituído com alcil ou alciloxycarbonil;  
 $R^{4a}$  é hidrogênio ou alcil;



- $n_1$  é 0, 1, ou 2;
- cada  $R^5$ , quando  $R^5$  está presente, é alcil, hidroxi, alcoxi, amino, alcilamino, dialcilamino, halo, nitro, heterocicloalcil, heterocicloalcilamino, ou heterocicloalcilalciloxi; em que cada heterocicloalcil, sozinho ou como parte de
- 5 outros grupo em  $R^5$ , é independentemente opcionalmente substituído com alcil ou alcoxicarbonil;
- $R^{17}$  é fenilalcilamino, cicloalcil, heterocicloalcil opcionalmente substituído com alcil ou alcoxicarbonil, fenilalcil, ou fenil; e caracterizado por:
- cada fenil, sozinho ou como parte de um grupo em  $R^{17}$ , ser opcionalmente
- 10 substituído com 1, 2, ou 3  $R^9$ ;
- $R^{18}$  é hidrogênio, halo, ou alcil;
- $R^{18a}$  é hidrogênio ou alcil;
- $R^{18b}$  é heteroaril opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3  $R^8$  ou  $R^{18b}$  é fenil opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3  $R^9$ ;
- 15  $R^{19}$  é fenil opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3  $R^9$  ou  $R^{19}$  é heteroaril opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3  $R^8$ ;
- $R^{20}$  é hidrogênio, alcil, alcilcarbonil, alcilsulfonil, ou alcoxicarbonil;
- $R^{20a}$  é hidrogênio ou alcil;
- $R^{20b}$  é fenil opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3  $R^9$ ;
- 20  $R^{21}$  é fenil opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3  $R^9$ , ou  $R^{21}$  é heteroaril opcionalmente substituído com 1 a 3  $R^8$ , ou  $R^{21}$  é heterocicloalcil opcionalmente substituído com alcil ou alcoxicarbonil;
- $R^{22}$  é fenil opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3  $R^9$  ou heteroaril opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3  $R^8$ ;
- 25 cada  $R^8$ , quando  $R^8$  está presente, é independentemente selecionado de alcil, cicloalcil, hidroxialcil, e fenilalciloxialcil;
- cada  $R^9$ , quando  $R^9$  está presente, é independentemente halo; alcoxi; alcil opcionalmente substituído com um ou dois  $R^{11}$ ; opcionalmente substituído fenilcarbonil; hidroxi; hidroxialcil, amino; alcilamino; dialcilamino; opcionalmente
- 30 substituído heterocicloalcil; opcionalmente substituído heterocicloalcilalciloxi; aminoalciloxi; alcilaminoalciloxi; dialcilaminoalciloxi; opcionalmente substituído heteroaril; nitro; ciano;  $-C(O)R^{14}$ ;  $-C(NR^{14a})R^{14b}$ ;  $-S(O)_2NR^{13}R^{13a}$ ;

$-\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{R}^{16a}$ ; ou  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{12a}$ , caracterizado por:

cada  $\text{R}^{11}$ , quando  $\text{R}^{11}$  está presente, é independentemente selecionado de hidroxil,  $-\text{NR}^{15}\text{R}^{15a}$ , opcionalmente substituído heteroaril, opcionalmente substituído heterocicloalcil, e opcionalmente substituído cicloalcil;

5  $\text{R}^{15}$  é hidrogênio, alcil, alcoxialcil, hidroxialcil, ou haloalcil;

$\text{R}^{15a}$  é hidrogênio, alcil, alcoxialcil, haloalcil, hidroxialcil, carboxialcil, aminocarbonil, alcilaminocarbonil, dialcilaminocarbonil, opcionalmente substituído cicloalcil, ou opcionalmente substituído fenilalcil;

10  $\text{R}^{12}$  é hidrogênio ou alcil; e  $\text{R}^{12a}$  é hidrogênio, hidroxil, alcoxi, alcil, aminoalcil, alcilaminoalcil, dialcilaminoalcil, hidroxialcil, opcionalmente substituído heterocicloalcil, opcionalmente substituído heterocicloalcilalcil, ou opcionalmente substituído heteroaril; ou  $\text{R}^{12}$  e  $\text{R}^{12a}$  juntos com o nitrogênio para os quais são ligados formando um heterocicloalcil opcionalmente substituído

15 haloalcil, alcilcarbonil, alcoxicarbonil, opcionalmente substituído cicloalcilalcil, opcionalmente substituído heteroaril, opcionalmente substituído heteroarilalcil, e opcionalmente substituído fenilalcil;

$\text{R}^{13}$  é hidrogênio ou alcil;

$\text{R}^{13a}$  é alcil, aminoalcil, alcilaminoalcil, ou dialcilaminoalcil;

20 cada  $\text{R}^{14}$  é independentemente hidrogênio, alcil, hidroxil, alcoxi, amino, alcilamino, dialcilamino, opcionalmente substituído heteroarilalcil, ou opcionalmente substituído heterocicloalcilalcil;

cada  $\text{R}^{14a}$  é hidrogênio, alcil, hidroxil, alcoxi, ou opcionalmente substituído heterocicloalcil;  $\text{R}^{14b}$  é alcoxi, amino, alcilamino, dialcilamino, ou opcionalmente

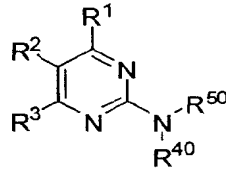
25 substituído heterocicloalcil;

$\text{R}^{16}$  é hidrogênio ou alcil;

$\text{R}^{16a}$  é hidrogênio, alcil, aminoalcil, alcilaminoalcil, dialcilaminoalcil ou opcionalmente substituído heterocicloalcilalcil; e

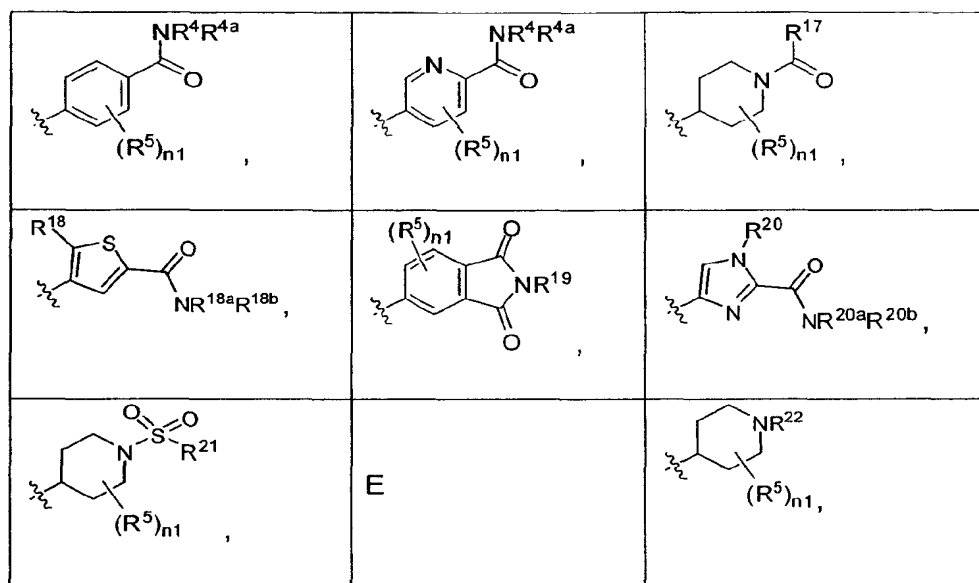
$\text{R}^{9a}$  é  $\text{R}^9$ .

30 Um sexto aspecto da Invenção é direcionado para um composto da Fórmula XXI:



XXI

- Ou um isômero simples destes; onde o composto é opcionalmente como um farmacologicamente aceitável sal, hidrato, solvato ou combinação destes, caracterizado por:
- 5
- $R^1$  é alcil, cicloalcil, fenil, heteroaril, ou heterocicloalcil onde o cicloalcil, fenil, heteroaril, e heterocicloalcil são independentemente opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3  $R^6$ ;
- $R^2$  e  $R^3$  juntos com os carbonos para os quais são ligados forma um grupo benzo opcionalmente substituído com um ou dois grupos independentemente selecionado de alcil, alcoxi, halo, hidroxil, heterocicloalcilalciloxil, heterocicloalcil, e heterocicloalcil substituído com alcil; ou  $R^2$  e  $R^3$  juntos com os carbonos para os quais são ligados formando um grupo pirido opcionalmente substituído com um ou dois grupos independentemente selecionado de alcil, alcoxi, halo, hidroxil, heterocicloalcilalciloxil, heterocicloalcil, e heterocicloalcil substituído com alcil; ou  $R^2$  e  $R^3$  juntos com os carbonos para os quais são ligados formando um grupo piperidino opcionalmente substituído com um ou dois grupos independentemente selecionado de alcil, alcilcarbonil, benziloxilcarbonil, ou fenilalcil
- 10
- 15
- 20
- 25
- cada  $R^6$ , quando  $R^6$  está presente, é independentemente selecionado de alcil, alcoxi, amino, alcilamino, dialcilamino, halo, haloalcil, haloalcoxi, halofenil, aminocarbonil, alcilaminocarbonil, dialcilaminocarbonil, hidroxilalcil, alcilcarbonil, aminoalcil, alcilaminoalcil, dialcilaminoalcil, aminoalcilamino, alcilaminoalcilamino, dialcilaminoalcilamino, alciloxilalcilamino, heterocicloalcil, e heterocicloalcilalcil onde o heterocicloalcil, sozinho ou como parte de heterocicloalcilalcil, é opcionalmente substituído com alcil ou alcilcarbonil;
- $R^{40}$  é hidrogênio ou alcil;
- $R^{50}$  é selecionado de



$n_1$  é 0, 1, ou 2;

cada  $R^5$ , quando  $R^5$  está presente, é alcil, hidroxi, alcoxi, amino, alcilamino, dialcilamino, halo, nitro, heterocicloalcil, heterocicloalcilamino, ou heterocicloalcilalcoxi; onde cada heterocicloalcil, sozinho ou como parte de outro grupo em  $R^5$ , é independentemente opcionalmente substituído com alcil ou alcoxycarbonil;

$R^{4a}$  é hidrogênio ou alcil;

$R^4$  é heteroaril substituído com um  $R^8$  e adicionalmente substituído com 1 ou 2  $R^{8a}$ ;  $R^4$  é fenil substituído com um  $R^{29}$  e adicionalmente substituído com 1 ou 2

10  $R^{9a}$ ;  $R^4$  é cicloalcil opcionalmente substituído com alcil, hidroxi, alcoxi, amino, alcilamino, ou dialcilamino; ou  $R^4$  é heterocicloalcil opcionalmente substituído com alcil ou alcoxycarbonil;

$R^{17}$  é cicloalcil, heterocicloalcil (opcionalmente substituído com alcil ou alcoxycarbonil), fenilalcilamino, fenilalcil, ou fenil; e caracterizado por:

15 cada fenil, sozinho ou como parte de um grupo em  $R^{17}$ , ser substituído com 1, 2, ou 3  $R^{9a}$ ;

$R^{18}$  é hidrogênio, halo, ou alcil;

$R^{18a}$  é hidrogênio ou alcil;

- $R^{18b}$  é heteroaril substituído com 1, 2, ou 3  $R^{8a}$  ou  $R^{18b}$  é fenil substituído com 1, 2, ou 3  $R^{9a}$ ;
- $R^{19}$  é fenil substituído com 1, 2, ou 3  $R^{9a}$  ou  $R^{19}$  é heteroaril substituído com 1, 2, ou 3  $R^{8a}$ ;
- 5  $R^{20}$  é hidrogênio, alcil, alcilcarbonil, alcilsulfonil, ou alcóxicarbonil;  
 $R^{20a}$  é hidrogênio ou alcil;  
 $R^{20b}$  é fenil substituído com 1, 2, ou 3  $R^{9a}$ ;  
 $R^{21}$  é fenil substituído com 1, 2, ou 3  $R^{9a}$ , ou  $R^{21}$  é heteroaril substituído com 1, 2, ou 3  $R^{8a}$ , ou  $R^{21}$  é heterocicloalcil opcionalmente substituído com alcil ou alcóxicarbonil;
- 10  $R^{22}$  é fenil substituído com 1, 2, ou 3  $R^{9a}$  ou  $R^{22}$  é heteroaril substituído com 1, 2, ou 3  $R^{8a}$ ;
- cada  $R^8$  é independentemente alcil, cicloalcil, fenilalciloxialcil, ou  $R^{9b}$ ;
- cada  $R^{8a}$  é independentemente hidrogênio, halo, ou  $R^8$ ;
- 15 cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio,  $R^{9b}$  ou  $R^{9c}$ ;
- $R^{29}$  é  $R^{9b}$  ou  $R^{9c}$  contanto que quando  $R^1$  é fenil não substituído ou quando  $R^1$  é fenil substituído com 1, 2, ou 3  $R^6$  independentemente selecionado de alcil, halo, alcóxi, hidroxialcil, aminoalcil, e alcóxicarbonil; então  $R^{29}$  é  $R^{9b}$ ;
- cada  $R^{9b}$ , quando  $R^{9b}$  está presente, é independentemente alcil substituído
- 20 com um ou dois  $R^{11}$ ; amino; alcilamino; dialcilamino; opcionalmente substituído heterocicloalcil; opcionalmente substituído heterocicloalcilalciloxi; aminoalciloxi; alcilaminoalciloxi; dialcilaminoalciloxi; opcionalmente substituído heteroaril; ciano;  $-C(O)R^{14}$ ;  $-CR^{14a}(=NR^{14b})$ ;  $-C(=NR^{24})R^{24a}$ ;
- $-S(O)_2NR^{13}R^{13a}$ ;  $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ ; ou  $-C(O)NR^{12}R^{12a}$ ;
- 25 cada  $R^{9c}$ , quando  $R^{9c}$  está presente, é independentemente halo, hidroxil, alcóxi, nitro, alcil, haloalcil, fenilcarbonil, ou  $-NR^{16}C(O)R^{16a}$ ;
- cada  $R^{11}$  é independentemente selecionado de hidroxil,  $-NR^{15}R^{15a}$ , opcionalmente substituído heteroaril, opcionalmente substituído heterocicloalcil, e opcionalmente substituído cicloalcil;
- 30  $R^{12}$  é hidrogênio ou alcil; e  $R^{12a}$  é hidrogênio, hidroxil, alcóxi, alcil, aminoalcil, alcilaminoalcil, dialcilaminoalcil, hidroxialcil, opcionalmente substituído heterocicloalcil, opcionalmente substituído heterocicloalcilalcil, ou

- opcionalmente substituído heteroaril; ou R<sup>12</sup> e R<sup>12a</sup> juntos com o nitrogênio para os quais são ligados forma um heterocicloalcil opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3 grupos independentemente selecionado de alcil, hidroxialcil, haloalcil, alcilcarbonil, alcoxicarbonil, opcionalmente substituído cicloalcilalcil,
- 5 opcionalmente substituído heteroaril, opcionalmente substituído heteroarilalcil, e opcionalmente substituído fenilalcil;  
 R<sup>13</sup> é hidrogênio ou alcil;  
 R<sup>13a</sup> é alcil, aminoalcil, alcilaminoalcil, ou dialcilaminoalcil;  
 cada R<sup>14</sup> é independentemente hidrogênio, alcil, hidroxil, alcoxi, opcionalmente
- 10 substituído heteroarilalcil, ou opcionalmente substituído heterocicloalcilalcil;  
 cada R<sup>14a</sup> é hidrogênio ou alcil; e R<sup>14b</sup> é alcoxi, amino, alcilamino, dialcilamino, ou opcionalmente substituído heterocicloalcil;  
 R<sup>15</sup> é hidrogênio, alcil, alcoxialcil, hidroxialcil, ou haloalcil;  
 R<sup>15a</sup> é hidrogênio, alcil, alcoxialcil, haloalcil, hidroxialcil, carboxialcil,
- 15 aminocarbonilalcil, alcilaminocarbonilalcil, dialcilaminocarbonilalcil, opcionalmente substituído cicloalcil, ou opcionalmente substituído fenilalcil;  
 R<sup>16</sup> é hidrogênio ou alcil;  
 R<sup>16a</sup> é hidrogênio, alcil, aminoalcil, alcilaminoalcil, dialcilaminoalcil ou opcionalmente substituído heterocicloalcilalcil;
- 20 R<sup>23</sup> é hidrogênio ou alcil; e R<sup>23a</sup> é aminoalcil, alcilaminoalcil, dialcilaminoalcil, ou opcionalmente substituído heterocicloalcilalcil; e  
 R<sup>24</sup> é hidrogênio ou alcil, hidroxil, ou alcoxi; R<sup>24a</sup> é hidroxil, alcoxi, amino, alcilamino, ou dialcilamino.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

- 25 Os parágrafos seguintes apresentam um número de concretizações de compostos da invenção. Em cada posição a concretização inclui ambos os compostos narrados, tanto quanto simples isômeros destes, tanto quanto farmaceuticamente aceitáveis sal, hidratos, solvatos ou combinações destes.
- Em uma concretização, a invenção provê um composto da Fórmula I
- 30 caracterizado por:  
 R<sup>40</sup> ser hidrogênio e todos os outros grupos serem como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula I, onde R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> juntos com o pirimidinil para os quais são ligados forma um quinazolinil opcionalmente substituído por posições 5-, 6-, 7-, e 8- com um ou dois grupos independentemente selecionado de alcil, alcoxi, halo, hidroxil, heterocicloalcilalciloxi, heterocicloalcil, e heterocicloalcil substituído com alcil; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula I onde R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> juntos com o pirimidinil os quais são ligados forma um quinazolinil que não é substituído por posições 5-, 6-, 7-, ou 8- ou é substituído por posições 5-, 6-, 7-, ou 8- com um grupo selecionado de metil, cloro, metoxi, 4-metil-piperazini-1-il, e 3-(morfolin-4-il)-propiloxi; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula I onde R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> juntos com o pirimidinil para os quais eles são ligados formam um quinazolinil que não é substituído por posições 5-, 6-, 7-, ou 8- ou é substituído por posições 5-, 6-, 7-, ou 8- com um cloro; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula I onde R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> juntos com o pirimidinil para os quais eles são ligados formam um quinazolinil que não é substituído por posições 5-, 6-, 7-, ou 8- e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula I onde R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> juntos com o pirimidinil para os quais eles são ligados formam um pirido[3,2-d]pirimidinil, pirido[4,3-d]pirimidinil, pirido[3,4-d]pirimidinil, ou pirido[2,3-d]pirimidinil, cada de quais é opcionalmente substituído por um átomo de carbono nas posições 5-, 6-, 7-, e 8- com um ou dois grupos independentemente selecionados de alcil, alcoxi, halo, hidroxil, heterocicloalcilalciloxi, heterocicloalcil, e heterocicloalcil substituído com alcil; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula I onde R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> juntos com o pirimidinil para os quais eles

são ligados formam um pirido[2,3-*d*]pirimidinil que não é substituído nas posições 5-, 6-, 7-, ou 8-; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

5 Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula I onde R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> juntos com o pirimidinil para os quais eles são ligados formam um 6,7-diidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidinil, 5,6,7,8-tetraidroquinazolinil, ou 6,7,8,9-tetraidro-5*H*-ciclohepta[*d*]pirimidinil; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula I onde R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> juntos com o pirimidinil para os quais eles são ligados formam um 6,7-diidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidinil; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I

10 Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula I onde R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> juntos com o pirimidinil para os quais eles são ligados formam um 5,6,7,8-tetraidropirido[3,2-*d*]pirimidinil, 5,6,7,8-tetraidropirido[4,3-*d*]pirimidinil, 5,6,7,8-tetraidropirido[3,4-*d*]pirimidinil, ou 5,6,7,8-tetraidropirido[2,3-*d*]pirimidinil, cada dos quais é opcionalmente substituído nas posições 5-, 6-, 7-, e 8- com um ou dois grupos independentemente selecionado de alcil, alcoxicarbonil, benziloxicarbonil, e opcionalmente substituído fenilalcil; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula I onde R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> juntos com o pirimidinil para os quais eles são ligados formam um 5,6,7,8-tetraidropirido[3,4-*d*]pirimidinil opcionalmente substituído na posição 7- com opcionalmente substituído fenilalcil; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula I onde R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> juntos com o pirimidinil para os quais eles são ligados formam um 5,6,7,8-tetraidropirido[3,4-*d*]pirimidinil opcionalmente substituído na posição 7- com benzil; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula I onde R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> juntos com o pirimidinil para os quais eles são ligados formam um 5,6,7,8-tetraidropirido[4,3-*d*]pirimidinil opcionalmente



substituído na posição 7- com opcionalmente substituído fenilalcil; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula I onde R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> juntos com o pirimidinil para os quais eles são ligados

5 formam a 5,6,7,8-tetraidropirido[4,3-d]pirimidinil opcionalmente substituído na posição 7- com benzil; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula I onde R<sup>1</sup> é alcil, cicloalcil, fenil, heteroaril, ou heterocicloalcil onde o cicloalcil, fenil,

10 heteroaril, e heterocicloalcil são opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3 R<sup>6</sup> e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula I, caracterizado por:

R<sup>1</sup> ser alcil, cicloalcil, fenil, ou heteroaril onde o cicloalcil, fenil, e heteroaril são

15 opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3 R<sup>6</sup> e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula I, caracterizado por: R<sup>1</sup> é alcil e todos os outros grupos serem como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra

20 concretização, a invenção provê um composto da Fórmula I onde R<sup>1</sup> é metil, etil, ou isopropil e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula I, caracterizado por:

25 R<sup>1</sup> ser heteroaril opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3 R<sup>6</sup> onde R<sup>6</sup> e todos os outros grupos serem como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula I onde R<sup>1</sup> é pirrolil (opcionalmente substituído com alcil), tienil, piridinil, pirazolil (opcionalmente substituído com alcil), furanil, oxazolil

30 (opcionalmente substituído com um ou dois alcil), ou indolil (opcionalmente substituído com alcil) e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a

invenção provê um composto da Fórmula I onde R<sup>1</sup> é *N*-metil-pirrol-2-il, tien-2-il, piridin-2-il, pirazol-4-il, *N*-metil-pirazol-4-il, furan-3-il, 3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il, ou indol-5-il e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

- 5 Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula I, caracterizado por:

R<sup>1</sup> ser heterocicloalcil opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3 R<sup>6</sup> onde R<sup>6</sup> e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção provê um

- 10 composto da Fórmula I onde R<sup>1</sup> é piperidinil opcionalmente substituído com alcil ou R<sup>1</sup> é morfolinil e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula I onde R<sup>1</sup> é *N*-metil-piperidin-4-il, ou morfolin-4-il e todos os outros grupos são como definido no Sumário da
- 15 Invenção para um composto da Fórmula I.

Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula I, caracterizado por:

R<sup>1</sup> é cicloalcil opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3 R<sup>6</sup> onde R<sup>6</sup> e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto

20 da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula I onde R<sup>1</sup> é ciclopropil ou cicloexil e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula I onde R<sup>1</sup> é ciclopropil e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção

- 25 para um composto da Fórmula I.

Em outra concretização, a invenção provê o composto da Fórmula I, caracterizado por: R<sup>1</sup> é fenil opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3 R<sup>6</sup> onde R<sup>6</sup> e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

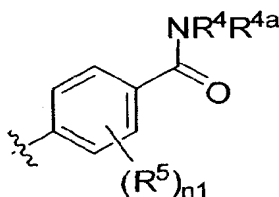
- 30 Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula I onde R<sup>1</sup> é não substituído fenil ou fenil substituído com um, dois ou três R<sup>6</sup> onde cada R<sup>6</sup> é independentemente halo ou alcoxi; e todos os outros grupos são como

- definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula I onde  $R^1$  é não substituído fenil ou fenil substituído com um ou dois  $R^6$  selecionado de fluor, cloro, bromo, e metoxi e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.
- 5 da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula I onde  $R^1$  é fenil, 2-fluor-fenil, 3-fluor-fenil, 4-fluor-fenil, 2-cloro-fenil, 3-cloro-fenil, 4-cloro-fenil, 2-bromo-fenil, 3-bromo-fenil, 4-bromo-fenil, 2,6-difluorfenil, 2,4-difluorfenil, 3,5-diflorofenil, 2,3-diclorofenil, 2,4-diclorofenil, 3,4-diclorofenil, 2,5-diclorofenil, 3,5-diclorofenil, 10 2-metoxi-fenil, 3-metoxi-fenil, ou 4-metoxi-fenil e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula I onde  $R^1$  é não substituído fenil e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.
- 15 Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula I onde  $R^1$  é fenil substituído com um, dois ou três  $R^6$  onde cada  $R^6$  é independentemente haloalcoxi, alcilaminoalcil, ou dialcilaminoalcil; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula I onde  $R^1$  é 20 fenil substituído com um ou dois  $R^6$  selecionado de trifluormetoxi e *N,N*-dimetilaminometil e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula I onde  $R^1$  é 4-trifluormetoxifenil, 3-(*N,N*-dimetilaminometil)-fenil, ou 4-(*N,N*-dimetilaminometil)-fenil e todos os outros 25 grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.
- Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula I onde  $R^1$  é fenil substituído com um ou dois  $R^6$  onde cada  $R^6$  é independentemente amino, alcilamino, dialcilamino, aminocarbonil, alcilaminocarbonil, 30 dialcilaminocarbonil, heterocicloalcilalcil opcionalmente substituído com alcil ou alcoxicarbonil, aminoalcilamino, alcilaminoalcilamino, ou dialcilaminoalcilamino; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um

- composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula I onde  $R^1$  é fenil substituído com um ou dois  $R^6$  selecionado de amino, metilamino, dimetilamino, isopropilamino, isobutilamino, aminocarbonil, metilaminocarbonil, dimetilaminocarbonil, morfolin-4-metil, 4-  
5 metil-piperazin-1-ilmetil, ou 3-(*N,N*-dimetilamino)-propilamino e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula I onde  $R^1$  é 4-metilamino-fenil, 4-isopropilaminofenil, 4-isobutilamino-fenil, 4-dimetilamino-fenil, 3-dimetilaminocarbonil)-fenil, 4-(aminocarbonil)-fenil, 3-  
10 (morfolin-4-metil)-fenil, 4-(morfolin-4-metil)-fenil, 3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil, ou 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.
- Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula I, caracterizado por:
- 15  $n_1$  ser 0 ou 1; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula I onde  $n_1$  é 0 e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.
- Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula I, caracterizado por:
- 20 cada  $R^5$ , quando  $R^5$  está presente, ser independentemente alcil, alcoxi, amino, halo, heterocicloalcil, heterocicloalcilamino, ou heterocicloalcilalcoxi; onde cada heterocicloalcil, sozinho ou como parte de outro grupo em  $R^5$ , ser independentemente opcionalmente substituído com alcil ou alcóxicarbonil; e
- 25 todos os outros grupos serem como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula I onde  $n_1$  é 1 e  $R^5$  é alcil, metoxi, amino, halo, morfoliniletíloxi, pirrolidiniletíloxi, *N*-metilpiperazinil, ou *N*-metilpiperidinilamino e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um
- 30 composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula I onde  $n_1$  é 1 e  $R^5$  é halo, alcil, ou amino e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto

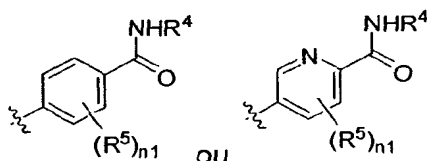
da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula I onde  $n_1$  é 1 e  $R^5$  é bromo, cloro, fluor, metil, ou amino e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

- 5 Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula I, onde  $R^{50}$  é



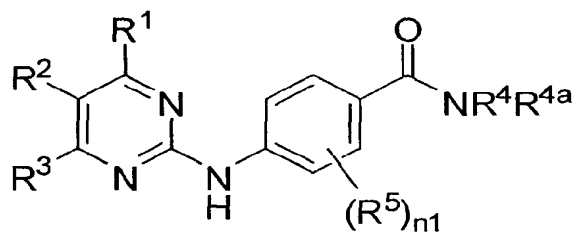
onde  $R^4$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^5$ ,  $n_1$ , e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

- 10 Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula I onde  $R^{50}$  é



e  $R^4$ ,  $R^5$ , e  $n_1$  são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

- 15 Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula Ia,



Ia

onde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^5$ , e  $n_1$  são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

- 20 Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula Ia onde  $R^4$  é cicloalcil opcionalmente substituído com um ou dois grupos

- independentemente selecionado de alcil, hidroxí, alcoxi, amino, alcilamino, e dialcilamino;  $n_1$  é 0 ou 1; e  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^{4a}$ , e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula Ia onde  $n_1$  é 0
- 5 ou 1;  $R^5$ , quando  $R^5$  está presente, é halo ou alcil;  $R^{4a}$  é hidrogênio;  $R^4$  é ciclopropil; e  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.
- Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula Ia onde  $R^4$  é cicloalcil;  $n_1$  é 0;  $R^{4a}$  é hidrogênio;  $R^2$  e  $R^3$  juntos com o pirimidinil para os
- 10 quais eles são ligados formam um quinazolinil opcionalmente substituído nas posições 5-, 6-, 7-, ou 8- com um grupo selecionado de halo e alcil; e  $R^1$ ,  $R^5$ , e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.
- Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula Ia onde  $R^4$
- 15 é cicloalcil;  $n_1$  é 0;  $R^{4a}$  é hidrogênio;  $R^2$  e  $R^3$  juntos com o pirimidinil para os quais eles são ligados formam um quinazolinil que não é substituído nas posições 5-, 6-, 7-, ou 8-; e  $R^1$ ,  $R^5$ , e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.
- Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula Ia, onde
- 20  $R^4$  é heterocicloalcil opcionalmente substituído com alcil ou alcoxicarbonil;  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^{4a}$ ,  $n_1$ , e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula Ia onde  $n_1$  é 0 ou 1;  $R^5$ , quando  $R^5$  está presente, é halo ou alcil;  $R^{4a}$  é hidrogênio;  $R^4$  é pirrolidinil opcionalmente
- 25 substituído com alcil; e  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula Ia onde  $n_1$  é 0;  $R^{4a}$  é hidrogênio;  $R^4$  é 4-metil-pirrolidinil;  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.
- 30 Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula Ia, onde  $R^4$  é heterocicloalcil opcionalmente substituído com alcil ou alcoxicarbonil;  $n_1$  é 0;  $R^{4a}$  é hidrogênio;  $R^2$  e  $R^3$  juntos com o pirimidinil para os quais eles são

ligados formam um quinazolinil opcionalmente substituído nas posições 5-, 6-, 7-, ou 8- com um grupo selecionado de halo e alcil; e  $R^1$  e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

- 5 Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula Ia, onde  $R^4$  é heterocicloalcil opcionalmente substituído com alcil ou alcóxicarbonil;  $n_1$  é 0;  $R^{4a}$  é hidrogênio;  $R^2$  e  $R^3$  juntos com o pirimidinil para os quais eles são ligados formam um quinazolinil que não é substituído nas posições 5-, 6-, 7-, ou 8-; e  $R^1$  e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.
- 10 Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula Ia, onde  $R^4$  é heteroaril substituído com um  $R^8$  e adicionalmente substituído com 1 ou 2  $R^{8a}$ , ou  $R^4$  é fenil substituído com  $R^{29}$  e adicionalmente substituído com 1 ou 2  $R^{9a}$ ; e  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^{4a}$ ,  $n_1$ , e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.
- 15 Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula Ia, onde  $R^4$  é heteroaril substituído com um  $R^8$  e adicionalmente substituído com 1 ou 2  $R^{8a}$ ; e  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^{4a}$ ,  $n_1$ , e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.
- 20 Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula Ia, onde  $R^4$  é heteroaril substituído com um  $R^8$  e adicionalmente substituído com um ou dois  $R^{8a}$ ;  $n_1$  é 0 ou 1; e  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^{4a}$ , e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização,  $R^{4a}$  é hidrogênio;  $n_1$  é 0; e  $R^4$  é heteroaril substituído com um  $R^8$
- 25 e adicionalmente substituído com um ou dois  $R^{8a}$ ;  $R^8$  é independentemente selecionado de alcil, cicloalcil, fenilalciloxialcil, e  $R^{9b}$  onde o  $R^{9b}$  é como definido no Sumário da invenção para um composto da Fórmula I; cada  $R^{8a}$  é independentemente hidrogênio ou alcil; e  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.
- 30 Em outra concretização,  $R^{4a}$  é hidrogênio;  $n_1$  é 0; e  $R^4$  é heteroaril substituído com um  $R^8$  e adicionalmente substituído com um ou dois  $R^{8a}$ ;  $R^8$  é independentemente selecionado de alcil, cicloalcil, fenilalciloxialcil, e

hidroxialcil; R<sup>8a</sup> é hidrogênio ou metil; e R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, R<sup>4a</sup> é hidrogênio; n1 é 0; R<sup>4</sup> é 1,2,3,4-tetraidroisoquinolinil substituído com um R<sup>8</sup> e adicionalmente substituído com

5 um ou dois R<sup>8a</sup>; R<sup>8</sup> é alcil, hidroxialcil, ou fenilalciloxialcil; R<sup>8a</sup> é hidrogênio ou metil; e R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, R<sup>4a</sup> é hidrogênio; n1 é 0; R<sup>4</sup> é tiadiazolil opcionalmente substituído com um R<sup>8</sup> onde R<sup>8</sup> é cicloalcil; e R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, e todos os outros grupos são como definido no

10 Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, R<sup>4a</sup> é hidrogênio; n1 é 0; R<sup>4</sup> é 2,3,4,5-tetraidrobenczo[f][1,4]oxazepinil opcionalmente substituído com um R<sup>8</sup> onde R<sup>8</sup> é alcil; e R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, R<sup>4a</sup> é

15 hidrogênio; n1 é 0; R<sup>4</sup> é pirazolil opcionalmente substituído com um R<sup>8</sup> onde R<sup>8</sup> é alcil ou cicloalcil; e R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, R<sup>4a</sup> é hidrogênio; n1 é 0; R<sup>4</sup> é 1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-5-il, 1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-7-il, 2-metil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-5-il, 2-(2-

20 hidróxi-etil)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-5-il, 2-(2-(fenilmetiloxi)etil)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-5-il, 2-metil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-7-il, 2,3,3-trimetil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-7-il, 2-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-5-il, 4-metil-2,3,4,5-tetraidrobenczo[f][1,4]oxazepinil, ou 3-ciclopropil-pirazol-5-il; e R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um

25 composto da Fórmula I.

Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula Ia, onde R<sup>4</sup> é heteroaril substituído com um R<sup>8</sup> e adicionalmente substituído com um ou dois R<sup>8a</sup>; R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> juntos com o pirimidinil para os quais eles são ligados formam um quinazolinil opcionalmente substituído nas posições 5-, 6-, 7-, ou 8- com um

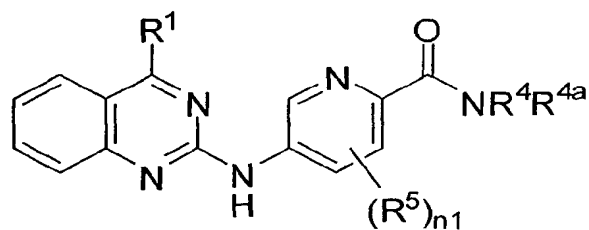
30 grupo selecionado de halo e alcil; e R<sup>1</sup>, R<sup>4a</sup>, n1, e R<sup>5</sup> e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.



Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula Ia, onde  $R^4$  é heteroaril substituído com um  $R^8$  e adicionalmente substituído com um ou dois  $R^{8a}$ ;  $R^2$  e  $R^3$  juntos com o pirimidinil para os quais eles são ligados formam um quinazolinil que não é substituído nas posições 5-, 6-, 7-, ou 8-; e  $R^1$ ,  $R^{4a}$ ,  $n1$ , e  $R^5$  e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula Ia onde  $R^2$  e  $R^3$  juntos com o pirimidinil para os quais eles são ligados formam um quinazolinil que não é substituído nas posições 5-, 6-, 7-, ou 8-;  $R^{4a}$  é hidrogênio;  $n1$  é 0;  $R^4$  é heteroaril substituído com um  $R^8$  e adicionalmente substituído com um ou dois  $R^{8a}$ ;  $R^8$  é selecionado de alcil, cicloalcil, fenilalciloxialcil, e  $R^{9b}$  onde o  $R^{9b}$  é como definido no Sumário da invenção para um composto da Fórmula I; cada  $R^{8a}$  é independentemente hidrogênio ou alcil; e  $R^1$  e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização,  $R^2$  e  $R^3$  juntos com o pirimidinil para os quais eles são ligados formam um quinazolinil que não é substituído nas posições 5-, 6-, 7-, ou 8-;  $R^{4a}$  é hidrogênio;  $n1$  é 0;  $R^4$  é heteroaril substituído com um  $R^8$  e adicionalmente substituído com um ou dois  $R^{8a}$ ;  $R^8$  é selecionado de alcil, cicloalcil, fenilalciloxialcil, e hidroxialcil; cada  $R^{8a}$  é independentemente hidrogênio ou alcil; e  $R^1$  e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula Ib



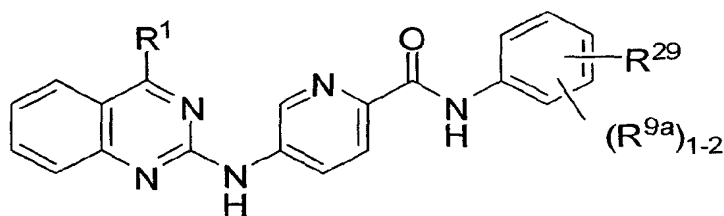
Ib

onde  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^5$ , e  $n1$  são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula Ib onde  $R^4$  é heteroaril substituído com um  $R^8$  e adicionalmente substituído com 1 ou 2  $R^{8a}$

ou  $R^4$  é fenil substituído com  $R^{29}$  e adicionalmente substituído com 1 ou 2  $R^{9a}$ ;  $n_1$  é 0 ou 1;  $R^1$ ,  $R^5$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^8$ ,  $R^{8a}$ ,  $R^{29}$ ,  $R^{9a}$ , e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula Ib. Em outra concretização, o composto é da Fórmula Ib onde  $R^4$  é fenil substituído com  $R^{29}$  e adicionalmente substituído com 1 ou 2  $R^{9a}$ ;  $n_1$  é 0 ou 1; e  $R^5$ , quando  $R^5$  está presente, é halo ou alcil;  $R^{4a}$  é hidrogênio; e  $R^1$ ,  $R^{29}$ ,  $R^{9a}$ , e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula Ib.

Em outra concretização, a invenção provê o composto da Fórmula Id



Id

onde  $R^1$ ,  $R^{29}$ , e  $R^{9a}$  são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula Id onde  $R^1$  é não substituído fenil ou é fenil substituído com um ou dois  $R^6$  selecionado de alcil, halo, alcoxi, hidroxialcil, aminoalcil, e alcóxicarbonil; e  $R^{29}$  e  $R^{9a}$ , e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula Id onde  $R^1$  é não substituído fenil ou é fenil substituído com um ou dois  $R^6$  selecionado de alcil, halo, alcoxi, hidroxialcil, aminoalcil, e alcóxicarbonil; cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou  $R^{9c}$ ; e  $R^{29}$  é  $R^{9b}$ ; e  $R^{9c}$ ,  $R^{9b}$ , e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula Id. Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula Id onde  $R^1$  é não substituído fenil ou é fenil substituído com um ou dois  $R^6$  selecionado de alcil, halo, alcoxi, hidroxialcil, aminoalcil, e alcóxicarbonil; um  $R^{9a}$  é hidrogênio e os outros  $R^{9a}$  é alcil e  $R^{29}$  é  $R^{9b}$ ; e  $R^{9b}$  e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção provê um

composto da Fórmula Id onde  $R^1$  é não substituído fenil ou é fenil substituído com um ou dois  $R^6$  selecionado de alcil, halo, alcoxi, hidroxialcil, aminoalcil, e alcoxicarbonil; um  $R^{9a}$  é hidrogênio e os outros  $R^{9a}$  é metil e  $R^{29}$  é  $R^{9b}$ ; e  $R^{9b}$  e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um

5

composto da Fórmula I.  
Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula Id onde  $R^1$  é não substituído fenil ou é fenil substituído com um ou dois  $R^6$  selecionado de alcil, halo, alcoxi, hidroxialcil, aminoalcil, e alcoxicarbonil;  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  e  $R^{9b}$  é opcionalmente substituído heterocicloalcil, opcionalmente substituído

10

heterocicloalcilalciloxi, aminoalciloxi, alcilaminoalciloxi, dialcilaminoalciloxi, opcionalmente substituído heteroaril,  $-C(O)R^{14}$ ,  $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ ,  $-C(O)NR^{12}R^{12a}$ , ou alcil substituído com um ou dois  $R^{11}$ ; e  $R^{9a}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{23a}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{12a}$ , e todos os outros grupos são como definido para um composto da Fórmula I.

15

Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula Id onde  $R^1$  é não substituído fenil ou é fenil substituído com um ou dois  $R^6$  selecionado de alcil, halo, alcoxi, hidroxialcil, aminoalcil, e alcoxicarbonil;  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  e  $R^{9b}$  é  $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ , dialcilaminoalciloxi, ou alcil substituído com um ou dois  $R^{11}$ ; e cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou alcil; e  $R^{23}$ ,  $R^{23a}$ ,  $R^{11}$ , e todos os

20

outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula Id onde  $R^1$  é não substituído fenil;  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  e  $R^{9b}$  é  $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ , dialcilaminoalciloxi, ou alcil substituído com um ou dois  $R^{11}$ ; cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou alcil; e  $R^{23}$ ,  $R^{23a}$ ,  $R^{11}$ , e todos os outros

25

grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula Id onde  $R^1$  é não substituído fenil;  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  e  $R^{9b}$  é alcil substituído com um ou dois  $R^{11}$ ; cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou alcil; e  $R^{11}$  e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto

30

da Fórmula I.  
Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula Id onde  $R^1$  é não substituído fenil; um  $R^{9a}$  é hidrogênio e os outros  $R^{9a}$  é metil;  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  e

$R^{9b}$  é  $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ , dialcilaminoalciloxi, ou alcil substituído com um  $R^{11}$  onde  $R^{11}$  é opcionalmente substituído heterocicloalcil ou  $R^{11}$  é  $-NR^{15}R^{15a}$  e  $R^{23}$  é hidrogênio ou alcil e  $R^{23a}$  é dialcilaminoalcil; e  $R^{15}$ ,  $R^{15a}$ , e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da

5 Fórmula I. Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula Id onde  $R^1$  é não substituído fenil; um  $R^{9a}$  é hidrogênio e os outros  $R^{9a}$  é metil;  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  e  $R^{9b}$  é  $-NHC(O)R^{23a}$  (onde  $R^{23a}$  é dialcilaminoalcil), dialcilaminoalciloxi, ou alcil substituído com um  $R^{11}$  onde  $R^{11}$  é opcionalmente substituído heterocicloalcil ou  $-NR^{15}R^{15a}$  onde  $R^{15}$  é hidrogênio, alcil, alcoxialcil,

10 hidroxialcil, ou haloalcil e  $R^{15a}$  é hidrogênio, alcil, alcoxialcil, haloalcil, ou hidroxialcil; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula Id onde  $R^1$  é não substituído fenil; um  $R^{9a}$  é hidrogênio e os outros  $R^{9a}$  é metil;  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  e  $R^{9b}$  é alcil substituído com um

15  $R^{11}$  onde  $R^{11}$  é opcionalmente substituído heterocicloalcil ou  $-NR^{15}R^{15a}$ ; e  $R^{15}$ ,  $R^{15a}$ , e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula Id onde  $R^1$  é não substituído fenil; um  $R^{9a}$  é hidrogênio e os outros  $R^{9a}$  é metil;  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  e  $R^{9b}$  é alcil substituído com um

20  $-NR^{15}R^{15a}$  e  $R^{15}$  é hidrogênio ou alcil e  $R^{15a}$  é hidrogênio ou alcil; em outro exemplo,  $R^{15}$  é alcil e  $R^{15a}$  é hidrogênio ou alcil; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula Id onde  $R^1$  é alcil ou  $R^1$  é fenil substituído com 1 ou 2  $R^6$  onde cada  $R^6$  é

25 independentemente amino, alcilamino, dialcilamino, haloalcil, haloalcoxi, halofenil, aminocarbonil, alcilaminocarbonil, dialcilaminocarbonil, alcilaminoalcil, dialcilaminoalcil, aminoalcilamino, alcilaminoalcilamino, dialcilaminoalcilamino, alciloxialcilamino, heterocicloalcil, ou heterocicloalcilalcil onde o heterocicloalcil, sozinho ou como parte de heterocicloalcilalcil, é opcionalmente substituído com

30 alcil ou alcoxicarbonil; e  $R^{29}$ ,  $R^{9a}$  e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

- Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula Id onde  $R^1$  é alcil ou  $R^1$  é fenil substituído com 1 ou 2  $R^6$  onde cada  $R^6$  é independentemente amino, alcilamino, dialcilamino, haloalcil, haloalcoxi, halofenil, aminocarbonil, alcilaminocarbonil, dialcilaminocarbonil, dialcilaminoalcil, aminoalcilamino, alcilaminoalcilamino, dialcilaminoalcilamino, alciloxialcilamino, heterocicloalcil, ou heterocicloalcilalcil; e  $R^{29}$ ,  $R^{9a}$  e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.
- Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula Id onde  $R^1$  é alcil ou  $R^1$  é fenil substituído com um  $R^6$  selecionado de haloalcoxi, alcilamino, dialcilamino, aminocarbonil, alcilaminocarbonil, dialcilaminocarbonil, heterocicloalcilalcil opcionalmente substituído no anel com alcil, dialcilaminoalcil, dialcilaminoalcilamino, e alciloxialcilamino; cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou  $R^{9c}$ ; e  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  ou  $R^{9c}$ ; e  $R^{9b}$ ,  $R^{9c}$ , e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula Id onde  $R^1$  é alcil ou  $R^1$  é fenil substituído com um  $R^6$  selecionado de haloalcoxi, alcilamino, dialcilamino, aminocarbonil, alcilaminocarbonil, dialcilaminocarbonil, heterocicloalcilalcil (opcionalmente substituído no anel com alcil), dialcilaminoalcil, dialcilaminoalcilamino, e alciloxialcilamino; um  $R^{9a}$  é hidrogênio e os outros  $R^{9a}$  é alcil; e  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  ou  $R^{9c}$ ; e  $R^{9b}$ ,  $R^{9c}$ , e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula Id onde  $R^1$  é alcil ou  $R^1$  é fenil substituído com um  $R^6$  selecionado de haloalcoxi, alcilamino, dialcilamino, aminocarbonil, alcilaminocarbonil, dialcilaminocarbonil, heterocicloalcilalcil (opcionalmente substituído no anel com alcil), dialcilaminoalcil, dialcilaminoalcilamino, e alciloxialcilamino; um  $R^{9a}$  é hidrogênio e os outros  $R^{9a}$  é metil;  $R^{29}$  é  $R^{9c}$  onde  $R^{9c}$  é alcil; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula Id onde  $R^1$  é alcil ou  $R^1$  é fenil substituído com um  $R^6$  selecionado de haloalcoxi, alcilamino, dialcilamino, aminocarbonil,

alcilaminocarbonil, dialcilaminocarbonil, heterocicloalcilalcil opcionalmente substituído no anel com alcil, dialcilaminoalcil, dialcilaminoalcilamino e alciloxialcilamino; um  $R^{9a}$  é hidrogênio e os outros  $R^{9a}$  é metil;  $R^{29}$  é metil; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

5

Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula I onde  $R^8$  é alcil, cicloalcil, fenilalciloxialcil, ou  $R^{9b}$ ; e  $R^{9b}$  e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula I onde  $R^8$  é

10

alcil, cicloalcil, fenilalciloxialcil, ou  $R^{9b}$  onde  $R^{9b}$  é alcil substituído com um ou dois  $R^{11}$  e  $R^{11}$  é hidroxil; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula I onde  $R^8$  é alcil,

cicloalcil, hidroxialcil, ou fenilalciloxialcil; e todos os outros grupos são como

15

definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula I onde  $R^8$  é metil, ciclopropil, hidroxietil, 2-(fenilmetiloxi)-etil; e todos os outros grupos são como

definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula I onde  $R^8$  é metil; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

20

Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula I onde cada  $R^{8a}$  é independentemente hidrogênio ou alcil; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

25

Em outra concretização, cada  $R^{8a}$  é independentemente hidrogênio ou metil; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula I onde  $R^4$  é heteroaril substituído com um  $R^8$  e adicionalmente substituído com 1 ou 2  $R^{8a}$ ; e  $R^8$ ,  $R^{8a}$ , e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula I onde  $R^8$  é alcil ou cicloalcil e cada  $R^{8a}$  é

30

independentemente hidrogênio ou alcil; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

5 Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula I onde  $R^4$  é fenil substituído com um  $R^{29}$  e adicionalmente substituído com 1 ou 2  $R^{9a}$  onde cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou alcil e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

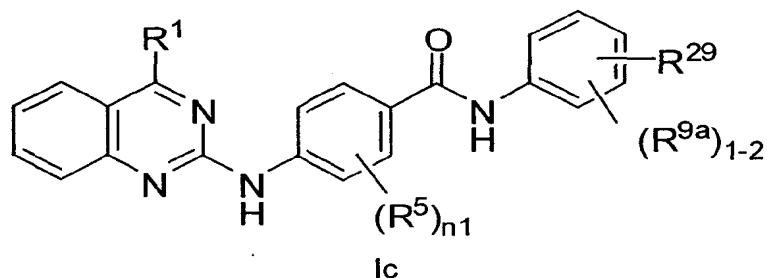
10 Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula I onde  $R^4$  é fenil substituído com um  $R^{29}$  e adicionalmente substituído com um  $R^{9a}$  onde o  $R^{9a}$  é  $R^{9b}$ ; e  $R^{29}$ ,  $R^{9b}$ , e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula I onde  $R^4$  é fenil substituído com um  $R^{29}$  e adicionalmente substituído com um  $R^{9a}$ ;  $R^{9a}$  é  $R^{9b}$  e o  $R^{9b}$  é alcil substituído com um ou dois  $R^{11}$  onde  $R^{11}$  é hidroxil; e  $R^{29}$  e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

20 Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula I onde  $R^4$  é fenil substituído com um  $R^{29}$  e adicionalmente substituído com um  $R^{9a}$ ; o  $R^{9a}$  é  $R^{9c}$ ; e  $R^{29}$ ,  $R^{9c}$  e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula I onde  $R^4$  é fenil substituído com um  $R^{29}$  e adicionalmente substituído com um  $R^{9a}$ ; o  $R^{9a}$  é  $R^{9c}$  e  $R^{9c}$  é halo, alcil, ou nitro; e  $R^{29}$  e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

25 Em outra concretização,  $R^1$  é alcil, cicloalcil, ou heteroaril onde o cicloalcil e heteroaril são independentemente opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3  $R^6$ ;  $R^4$  é fenil substituído com um  $R^{29}$  e adicionalmente substituído com 1 ou 2  $R^{9a}$ ;  $R^{29}$  é  $R^{9c}$ ; cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou  $R^{9c}$ ; e  $R^6$ ,  $R^{9c}$ , e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

30

Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula Ic



- 5 onde  $R^1$ ,  $n1$ ,  $R^5$ ,  $R^{29}$ , e  $R^{9a}$  são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.
- Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula Ic onde  $R^1$  é alcil;  $n1$  é 0 ou 1;  $R^5$ , quando  $R^5$  está presente; é halo, amino, ou alcil; cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou  $R^{9c}$ ; e  $R^{29}$ ,  $R^{9c}$  e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.
- 10 Em outra concretização,  $R^1$  é alcil;  $n1$  é 0 ou 1;  $R^5$ , quando  $R^5$  está presente, é cloro, fluor, amino, ou metil; cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou  $R^{9c}$ ; e  $R^{29}$ ,  $R^{9c}$  e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.
- 15 Em outra concretização,  $R^1$  é alcil;  $n1$  é 0 ou 1;  $R^5$ , quando  $R^5$  está presente, é cloro, fluor, amino, ou metil; cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou  $R^{9c}$ ; e  $R^{29}$ , e  $R^{9c}$  são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.
- Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula Ic onde  $R^1$  é alcil;  $n1$  é 0;  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  onde  $R^{9b}$  é  $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ , dialcilaminoalciloxi, ou alcil substituído com um ou dois  $R^{11}$ ; cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou alcil; e  $R^{11}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{23a}$ , e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.
- 20 Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula Ic onde  $R^1$  é alcil;  $n1$  é 0;  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  onde  $R^{9b}$  é  $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ , dialcilaminoalciloxi, ou alcil substituído com um ou dois  $R^{11}$ ; cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou alcil; cada  $R^{11}$  é



independentemente selecionado de  $-NR^{15}R^{15a}$  e opcionalmente substituído heterocicloalcil;  $R^{23}$  é hidrogênio ou alcil;  $R^{23a}$  é dialcilaminoalcil; e  $R^{15}$ ,  $R^{15a}$ , e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

- 5 Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula Ic onde  $R^1$  é metil, etil, ou isopropil;  $n_1$  é 0;  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  onde  $R^{9b}$  é  $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ , dialcilaminoalciloxi, ou alcil substituído com um ou dois  $R^{11}$ ; cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou alcil; e  $R^{11}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{23a}$ , e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.
- 10 Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula Ic onde  $R^1$  é metil, etil, ou isopropil;  $n_1$  é 0;  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  onde  $R^{9b}$  é  $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ , dialcilaminoalciloxi, ou alcil substituído com um ou dois  $R^{11}$ ; cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou alcil; cada  $R^{11}$  é independentemente morfolinil ou  $-NR^{15}R^{15a}$  onde  $R^{15}$  é hidrogênio ou alcil e
- 15  $R^{15a}$  é hidrogênio, alcil, ou opcionalmente substituído fenilalcil;  $R^{23}$  é hidrogênio;  $R^{23a}$  é dialcilaminoalcil; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula Ic onde  $R^1$  é metil, etil, ou isopropil;  $n_1$  é 0;  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  onde  $R^{9b}$  é alcil substituído com um ou dois  $R^{11}$ ;
- 20 cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou alcil; e cada  $R^{11}$  é independentemente morfolinil ou  $-NR^{15}R^{15a}$  onde  $R^{15}$  é hidrogênio ou metil e  $R^{15a}$  é hidrogênio, metil, ou fenilmetil; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.
- Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da
- 25 Fórmula Ic onde  $R^1$  é alcil;  $n_1$  é 0;  $R^{29}$  é  $R^{9c}$  onde  $R^{9c}$  é alcil; cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou  $R^{9c}$  onde  $R^{9c}$  é alcil; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula Ic onde  $R^1$  é alcil;  $n_1$  é 0;  $R^{29}$  é metil; um  $R^{9a}$  é metil e os
- 30 outros  $R^{9a}$  é hidrogênio; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

- Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula Ic onde  $R^1$  é metil, etil, ou isopropil;  $n_1$  é 0;  $R^{29}$  é  $R^{9c}$  onde  $R^{9c}$  é alcil; e cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou  $R^{9c}$  onde  $R^{9c}$  é alcil; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto
- 5 da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula Ic onde  $R^1$  é metil, etil, ou isopropil;  $n_1$  é 0;  $R^{29}$  é metil; um  $R^{9a}$  é hidrogênio e os outros  $R^{9a}$  é metil; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.
- Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da
- 10 Fórmula Ic onde  $R^1$  é heteroaril opcionalmente substituído com um ou dois  $R^6$ ;  $n_1$  é 0 ou 1;  $R^5$ , quando  $R^5$  está presente; é halo, amino, ou alcil; cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou  $R^{9c}$ ; e  $R^6$ ,  $R^{29}$ ,  $R^{9c}$ , e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.
- Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da
- 15 Fórmula Ic onde  $R^1$  é heteroaril opcionalmente substituído com um ou dois  $R^6$ ;  $n_1$  é 0 ou 1 e  $R^5$ , quando  $R^5$  está presente, é cloro, fluor, amino, ou metil; cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou  $R^{9c}$ ; e  $R^6$ ,  $R^{29}$ ,  $R^{9c}$  e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da
- Fórmula I. Em outra concretização,  $R^1$  é heteroaril opcionalmente substituído
- 20 com um ou dois  $R^6$ ;  $n_1$  é 0; cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou  $R^{9c}$ ; e  $R^6$ ,  $R^{29}$ ,  $R^{9c}$  e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.
- Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da
- Fórmula Ic onde  $R^1$  é heteroaril opcionalmente substituído com um ou dois  $R^6$ ;
- 25  $n_1$  é 0;  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  onde  $R^{9b}$  é  $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ , dialcilaminoalciloxi, ou alcil substituído com um ou dois  $R^{11}$ ; cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou alcil; e  $R^6$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{23a}$ , e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização,
- a invenção é direcionada para um composto da Fórmula Ic onde  $R^1$  é heteroaril
- 30 opcionalmente substituído com um ou dois  $R^6$ ;  $n_1$  é 0;  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  onde  $R^{9b}$  é  $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ , dialcilaminoalciloxi, ou alcil substituído com um ou dois  $R^{11}$ ; cada  $R^{11}$  é independentemente selecionado de  $-NR^{15}R^{15a}$  e opcionalmente

substituído heterocicloalcil;  $R^{23}$  é hidrogênio ou alcil;  $R^{23a}$  é dialcilaminoalcil; cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou alcil; e  $R^6$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{15a}$  e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

- 5 Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula Ic onde  $R^1$  é pirrolil, tienil, piridinil, pirazolil, furanil, ou oxazolil, cada dos quais é opcionalmente substituído com um ou dois  $R^6$  onde  $R^6$  é alcil;  $n_1$  é 0;  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  onde  $R^{9b}$  é  $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ , dialcilaminoalciloxi, ou alcil substituído com um ou dois  $R^{11}$ ; cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou alcil; e  $R^{11}$
- 10 e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula Ic onde  $R^1$  é pirrolil, tienil, piridinil, pirazolil, furanil, ou oxazolil, cada dos quais é opcionalmente substituído com um ou dois  $R^6$  onde  $R^6$  é alcil;  $n_1$  é 0;  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  onde  $R^{9b}$  é  $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ ,
- 15 dialcilaminoalciloxi, ou alcil substituído com um ou dois  $R^{11}$ ; cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou alcil; cada  $R^{11}$  é  $-NR^{15}R^{15a}$  onde  $R^{15}$  é hidrogênio ou alcil e  $R^{15a}$  é hidrogênio ou alcil;  $R^{23}$  é hidrogênio ou alcil;  $R^{23a}$  é dialcilaminoalcil; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção
- 20 é direcionada para um composto da Fórmula Ic onde  $R^1$  é pirrolil, tienil, piridinil, pirazolil, furanil, ou oxazolil, cada dos quais é opcionalmente substituído com um ou dois  $R^6$  onde  $R^6$  é alcil;  $n_1$  é 0;  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  onde  $R^{9b}$  é  $-NHC(O)R^{23a}$ , dialcilaminoalciloxi, ou alcil substituído com um ou dois  $R^{11}$ ; cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou alcil; cada  $R^{11}$  é  $-NR^{15}R^{15a}$  onde  $R^{15}$  é
- 25 hidrogênio ou metil e  $R^{15a}$  é hidrogênio ou metil;  $R^{23a}$  é dialcilaminoalcil; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

- Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula Ic onde  $R^1$  é heteroaril opcionalmente substituído com um ou dois  $R^6$ ;
- 30  $n_1$  é 0;  $R^{29}$  é  $R^{9c}$  onde  $R^{9c}$  é alcil; cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou  $R^{9c}$  onde  $R^{9c}$  é alcil;  $R^6$  e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a

invenção é direcionada para um composto da Fórmula Ic onde  $R^1$  é heteroaril opcionalmente substituído com um ou dois  $R^6$ ;  $n_1$  é 0;  $R^{29}$  é metil; um  $R^{9a}$  é metil e os outros  $R^{9a}$  é hidrogênio; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

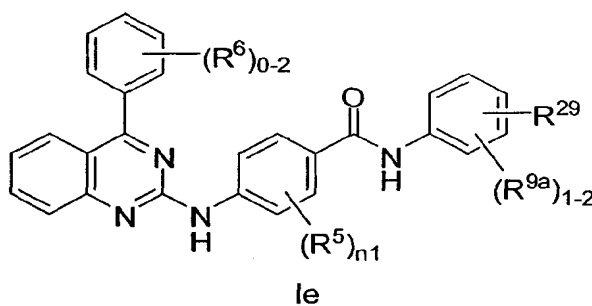
- 5 Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula Ic onde  $R^1$  é pirrolil, tienil, piridinil, pirazolil, furanil, ou oxazolil, cada dos quais é opcionalmente substituído com um ou dois  $R^6$  onde  $R^6$  é alcil;  $n_1$  é 0;  $R^{29}$  é  $R^{9c}$  onde  $R^{9c}$  é alcil; e cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou  $R^{9c}$  onde  $R^{9c}$  é alcil; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da
- 10 Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização a invenção é direcionada para um composto da Fórmula Ic onde  $R^1$  é pirrolil, tienil, piridinil, pirazolil, furanil, ou oxazolil, cada dos quais é opcionalmente substituído com um ou dois  $R^6$  onde  $R^6$  é alcil;  $n_1$  é 0;  $R^{29}$  é metil; um  $R^{9a}$  é hidrogênio e os outros  $R^{9a}$  é metil; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da
- 15 Invenção para um composto da Fórmula I.  
Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula Ic onde  $R^1$  é cicloalcil;  $n_1$  é 0 ou 1;  $R^5$ , quando  $R^5$  está presente, é halo, amino, ou alcil; cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou  $R^{9c}$ ; e  $R^{29}$ ,  $R^{9c}$ , e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para
- 20 um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula Ic onde  $R^1$  é cicloalcil;  $n_1$  é 0 ou 1;  $R^5$ , quando  $R^5$  está presente, é cloro, fluor, amino, ou metil; cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou  $R^{9c}$ ; e  $R^{29}$ ,  $R^{9c}$ , e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra
- 25 concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula Ic onde  $R^1$  é cicloalcil;  $n_1$  é 0; cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou  $R^{9c}$ ; e  $R^{29}$ ,  $R^{9c}$ , e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.  
Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da
- 30 Fórmula Ic onde  $R^1$  é cicloalcil;  $n_1$  é 0;  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  onde  $R^{9b}$  é  $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ , dialcilaaminoalciloxi, ou alcil substituído com um ou dois  $R^{11}$ ; cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou alcil; e  $R^{11}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{23a}$ , e todos os outros

- grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula Ic onde  $R^1$  é cicloalcil;  $n_1$  é 0;  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  onde  $R^{9b}$  é  $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ , dialcilaminoalciloxi, ou alcil substituído com um ou dois  $R^{11}$ ;
- 5 cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou alcil; e cada  $R^{11}$  é independentemente selecionado de  $-NR^{15}R^{15a}$  e opcionalmente substituído heterocicloalcil;  $R^{23}$  é hidrogênio ou alcil;  $R^{23a}$  é dialcilaminoalcil; e  $R^{15}$ ,  $R^{15a}$  e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.
- 10 Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula Ic onde  $R^1$  é ciclopropil ou cicloexil;  $n_1$  é 0;  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  onde  $R^{9b}$  é  $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ , dialcilaminoalciloxi, ou alcil substituído com um ou dois  $R^{11}$ ; cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou alcil; e  $R^{11}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{23a}$ , e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto
- 15 da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula Ic onde  $R^1$  é ciclopropil ou cicloexil;  $n_1$  é 0;  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  onde  $R^{9b}$  é  $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ , dialcilaminoalciloxi, ou alcil substituído com um ou dois  $R^{11}$ ; cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou alcil; cada  $R^{11}$  é opcionalmente substituído heterocicloalcil ou  $-NR^{15}R^{15a}$  onde  $R^{15}$  é hidrogênio
- 20 ou alcil e  $R^{15a}$  é hidrogênio ou alcil;  $R^{23}$  é hidrogênio ou alcil;  $R^{23a}$  é dialcilaminoalcil; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula Ic onde  $R^1$  é ciclopropil ou cicloexil;  $n_1$  é 0;  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  onde  $R^{9b}$  é morfolinil, ou  $R^{9b}$  é alcil substituído com um  $R^{11}$  onde  $R^{11}$  é  $-NR^{15}R^{15a}$  e onde  $R^{15}$  é hidrogênio ou metil e  $R^{15a}$  é hidrogênio ou metil; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.
- 25 Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula Ic onde  $R^1$  é cicloalcil;  $n_1$  é 0;  $R^{29}$  é  $R^{9c}$  onde  $R^{9c}$  é alcil; cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou  $R^{9c}$  onde  $R^{9c}$  é alcil; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da
- 30 Fórmula I. Em outra concretização, a invenção é direcionada para um

composto da Fórmula Ic onde  $R^1$  é cicloalcil;  $n_1$  é 0;  $R^{29}$  é metil; um  $R^{9a}$  é metil e os outros  $R^{9a}$  é hidrogênio; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

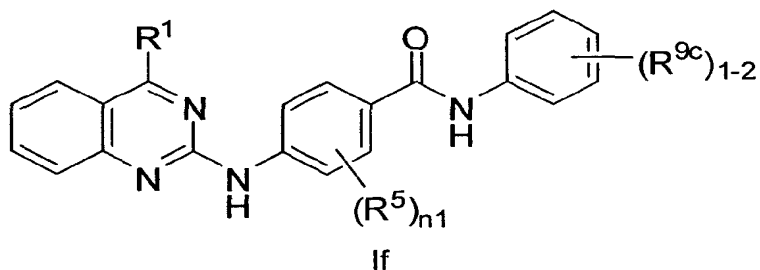
- 5 Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula Ic onde  $R^1$  é ciclopropil ou cicloexil;  $n_1$  é 0;  $R^{29}$  é  $R^{9c}$  onde  $R^{9c}$  é alcil; e cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou  $R^{9c}$  onde  $R^{9c}$  é alcil; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção é direcionada para um
- 10 composto da Fórmula Ic onde  $R^1$  é ciclopropil ou cicloexil;  $n_1$  é 0;  $R^{29}$  é metil; um  $R^{9a}$  é hidrogênio e os outros  $R^{9a}$  é metil; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula Ie



- 15 onde  $R^6$ , quando  $R^6$  está presente, é independentemente amino, alcilamino, dialcilamino, aminocarbonil, alcilaminocarbonil, dialcilaminocarbonil, heterocicloalcilalcil (opcionalmente substituído com alcil ou alcocarbonil), aminoalcilamino, alcilaminoalcilamino, ou dialcilaminoalcilamino;  $R^{29}$  é  $R^{9c}$  onde
- 20  $R^{9c}$  é alcil;  $R^{9a}$  é hidrogênio ou  $R^{9c}$  onde  $R^{9c}$  é alcil; e  $n_1$ ,  $R^5$ , e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula If onde um  $R^{9a}$  é hidrogênio, e  $R^{29}$  e os outros  $R^{9a}$  são independentemente  $R^{9c}$ :



5

onde  $R^1$ ,  $n1$ ,  $R^5$ ,  $R^{9c}$ , e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula If onde  $R^1$  é alcil, heteroaril, ou heterocicloalcil, onde os heteroaril e heterocicloalcil são opcionalmente substituído com um ou dois  $R^6$ ;  $n1$  é 0 ou 1;  $R^5$ , quando  $R^5$  está presente, é halo, alcil, ou amino; um  $R^{9c}$  é hidrogênio, halo, ou alcil e os outros  $R^{9c}$  é amino, halo, alcil, nitro, ou ciano; e  $R^6$  e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula If onde  $R^1$  é alcil ou heteroaril;  $n1$  é 0; um  $R^{9c}$  é hidrogênio ou metil, e os outros  $R^{9c}$  é fluor, cloro, bromo, metil, etil, amino, nitro, ou ciano; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula If onde  $R^1$  é alcil ou heteroaril;  $n1$  é 0; cada  $R^{9c}$  é metil; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula If onde  $R^1$  é fenil substituído com um ou dois  $R^6$  onde  $R^6$  é selecionado de alcilaminoalcil, dialcilaminoalcil, amino, alcilamino, dialcilamino, haloalcil, haloalcoxi, halofenil, aminocarbonil, alcilaminocarbonil, dialcilaminocarbonil, dialcilaminoalcil, aminoalcilamino, alcilaminoalcilamino, dialcilaminoalcilamino, alciloxialcilamino, heterocicloalcil, ou heterocicloalcilalcil;  $n1$  é 0 ou 1;  $R^5$ , quando  $R^5$  está presente, é halo, alcil, ou amino; um  $R^{9c}$  é

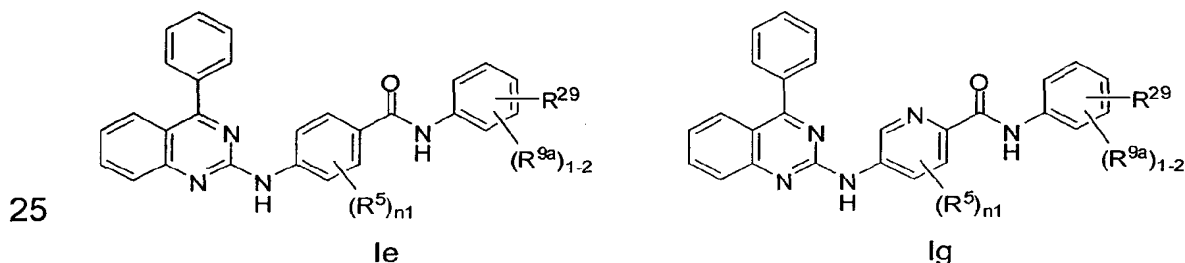
25

hidrogênio, halo, ou alcil e os outros  $R^{9c}$  é amino, halo, alcil, nitro, ou ciano; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da  
 5 Fórmula If onde  $R^1$  é fenil substituído com um ou dois  $R^6$  onde  $R^6$  é selecionado de amino, alcilamino, dialcilamino, haloalcil, haloalcoxi, halofenil, aminocarbonil, alcilaminocarbonil, dialcilaminocarbonil, dialcilaminoalcil, aminoalcilamino, alcilaminoalcilamino, dialcilaminoalcilamino, alciloxialcilamino, heterocicloalcil, e heterocicloalcilalcil;  $n_1$  é 0; um  $R^{9c}$  é hidrogênio ou metil, e os  
 10 outros  $R^{9c}$  é fluor, cloro, bromo, metil, etil, amino, nitro, ou ciano; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da  
 15 Fórmula If onde  $R^1$  é fenil substituído com um ou dois  $R^6$  onde  $R^6$  é selecionado de trifluormetoxi, dimetilamino, dimetilaminocarbonil, morfolinilmetil, dimetilaminometil, metilamino, isobutilamino, isopropilamino, e 3-(etiloxi)-propilamino;  $n_1$  é 0; e cada  $R^{9c}$  é metil. Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula If onde  $R^1$  é fenil substituído com um ou dois  $R^6$  onde  $R^6$  é selecionado de dimetilamino, dimetilaminocarbonil, morfolinilmetil, dimetilaminometil, metilamino, isobutilamino, isopropilamino, e 3-(etiloxi)-propilamino;  $n_1$  é 0; e cada  $R^{9c}$  é metil.  
 20 metil.

Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula Ie ou Ig





onde  $n_1$  é 0 ou 1; cada  $R^5$ , quando  $R^5$  está presente, é independentemente halo ou alcil; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

5 Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula Ig onde  $n_1$  é 0; cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou alcil; e  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  onde  $R^{9b}$  e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção

10 é direcionada para um composto da Fórmula Ig onde  $n_1$  é 0; cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou alcil;  $R^{29}$  é  $R^{9b}$ ;  $R^{9b}$  é opcionalmente substituído heterocicloalcil, dialcilaminoalciloxi, heterocicloalcilalciloxi,  $-C(O)NR^{12}R^{12a}$ ,  $-S(O)_2NR^{13}R^{13a}$ ,  $-C(O)R^{14}$ , opcionalmente substituído heteroaril, ou  $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ , ou alcil substituído com um  $R^{11}$ ; e  $R^{12}$ ,  $R^{12a}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{13a}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{23a}$ ,  $R^{11}$ , e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

15 Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula Ie onde  $n_1$  é 0; cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou alcil; e  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  onde  $R^{9b}$  e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção

20 é direcionada para um composto da Fórmula Ie onde  $n_1$  é 0; cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou alcil;  $R^{29}$  é  $R^{9b}$ ;  $R^{9b}$  é opcionalmente substituído heterocicloalcil, dialcilaminoalciloxi, heterocicloalcilalciloxi,  $-C(O)NR^{12}R^{12a}$ ,

25  $-S(O)_2NR^{13}R^{13a}$ ,  $-C(O)R^{14}$ , opcionalmente substituído heteroaril, ou  $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ , ou alcil substituído com um  $R^{11}$ ; e  $R^{12}$ ,  $R^{12a}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{13a}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{23a}$ ,  $R^{11}$ , e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

30 Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula Ie onde  $n_1$  é 0; cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou alcil;  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  onde  $R^{9b}$  é alcil substituído com um ou dois  $R^{11}$ ; e  $R^{11}$  e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção é direcionada para um

- composto da Fórmula Ie onde  $n_1$  é 0; cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou alcil;  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  onde  $R^{9b}$  é alcil substituído com um ou dois  $R^{11}$ ; cada  $R^{11}$  é independentemente hidroxil,  $-NR^{15}R^{15a}$  (onde  $R^{15}$  é hidrogênio, alcil, haloalcil, alcoxicil, ou hidroxialcil e  $R^{15a}$  é hidrogênio, alcil, haloalcil, carboxialcil, aminocarbonilalcil, hidroxialcil, alcoxicil, cicloalcil, ou fenilmetil),
- 5 opcionalmente substituído heterocicloalcil, ou opcionalmente substituído heteroaril; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção é
- 10 direcionada para um composto da Fórmula Ie onde  $n_1$  é 0; cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou alcil;  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  onde  $R^{9b}$  é metil ou etil substituído com um  $R^{11}$  onde  $R^{11}$  é hidroxil, amino, alcilamino, dialcilamino, haloalcilamino, di-(haloalcil)-amino, hidroxialcilamino, di-(hidroxialcil)-amino, carboxialcilamino, aminocarbonilalcilamino, N-alcil-N-hidroxialcilamino, N-alcil-N-haloalcilamino, alcoxicilamino, di-(alcoxicil)-amino, heterocicloalcil,
- 15 heterocicloalcil substituído com alcil, heterocicloalcil substituído com alcilcarbonil, heterocicloalcil substituído com cicloalcilcarbonil, heterocicloalcil substituído com fenilcarbonil, heterocicloalcil substituído com alcoxicilcarbonil, N-cicloalcilamino, N-alcil-N-cicloalcilamino, N-fenilmetilamino, N-alcil-N-fenilmetilamino, N-(1-fenil-etil)-amino, 1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-2-il, ou
- 20 1,2,3,4-tetraidroquinolin-1-il.
- Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula Ie onde  $n_1$  é 0; cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou alcil; e  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  onde  $R^{9b}$  é hidroximetil, aminometil, metilaminometil, etilaminometil, n-propilaminometil, isopropilaminometil, iso-butilaminometil,
- 25 sec-butilaminometil, tert-butilaminometil, 3-metilbutan-2-aminometil, 2,4,4-trimetilpentan-2-aminometil, 4-metilpentan-2-aminometil, dimetilaminometil, 1-(dimetilamino)-etil, N,N-dietilaminometil, di-isopropilaminometil, N-metil-N-etilaminometil, N-metil-N-isopropilaminometil, N-etil-N-isopropilaminometil, 1-[N-(3,3,3-trifluorpropil)-N-etil-amino]-etil, N-etil-
- 30 N-(2,2,2-trifluoretil)-aminometil, 1-(bis(3,3,3-trifluorpropil)amino)-etil, N-(2-hidroxietil)aminometil, N-(2-hidróxi-1,1-dimetil-etil)-aminometil, N,N-di-(2-hidroxietil)aminometil, N-etil-N-(2-hidroxietil)aminometil, N-(2-hidróxi-

- 1-hidróximetil-etil)-aminometil, N-(2-hidróxietil)-N-etil-aminometil, N-(2-metoxi-etil)-aminometil, N-di-(2-metoxi-etil)-aminometil, N-metil-N-(2-hidróxietil)aminometil, carboximetilaminometil, aminocarbonilmetilaminometil, 3-carboxi-azetidilmetil, pirrolidinilmetil, 5 morfolinilmetil, 1-(morfolinil)-etil, piperazinilmetil, 4-(metilcarbonil)-piperazinilmetil, 4-(isobutilcarbonil)-piperazinilmetil, 4-(ciclopropilcarbonil)-piperazinilmetil, 4-(ciclopentilcarbonil)-piperazinilmetil, 4-(fenilcarbonil)-piperazinilmetil, 4-(metoximetilcarbonil)-piperazinilmetil, piperidinilmetil, 2,6-dimetilpiperidinilmetil, 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilmetil, 4-metil-10 piperazinilmetil, homopiperidinilmetil, 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-ilmetil, N-ciclopropilaminometil, N-metil-N-cicloexilaminometil, N-fenilmetilaminometil, N-(1-fenil-etil)-aminometil, N-metil-N-fenilmetilaminometil, 1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-2-ilmetil, ou 1,2,3,4-tetraidroquinolin-1-ilmetil. Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula Ie onde n1 é 0; cada R<sup>9a</sup> é independentemente hidrogênio ou alcil; e R<sup>29</sup> é R<sup>9b</sup> onde R<sup>9b</sup> é hidroximetil, aminometil, metilaminometil, *iso*-butilaminometil, dimetilaminometil, dietilaminometil, N-metil-N-etil-aminometil, N-metil-N-isopropil-aminometil, dietilaminometil, N-ciclopropilaminometil, N-metil-N-fenilmetilaminometil, pirrolidinilmetil, piperidinilmetil, ou morfolinilmetil.
- 20 Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula Ie onde n1 é 0; cada R<sup>9a</sup> é independentemente hidrogênio ou alcil; e R<sup>29</sup> é R<sup>9b</sup> onde R<sup>9b</sup> é opcionalmente substituído heterocicloalcil. Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula Ie onde n1 é 0; cada R<sup>9a</sup> é independentemente hidrogênio ou alcil; e R<sup>29</sup> é R<sup>9b</sup> onde
- 25 R<sup>9b</sup> é morfolinil, piperazinil, ou 4-metil-piperazinil.
- Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula Ie onde n1 é 0; cada R<sup>9a</sup> é independentemente hidrogênio ou alcil; e R<sup>29</sup> é R<sup>9b</sup> onde R<sup>9b</sup> é dialcilaminoalciloxi. Em outra concretização, R<sup>9b</sup> é 2-(dimetilamino)-etiloxi.
- 30 Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula Ie onde n1 é 0; cada R<sup>9a</sup> é independentemente hidrogênio ou alcil; e R<sup>29</sup> é R<sup>9b</sup> onde R<sup>9b</sup> é heterocicloalcilalciloxi. Em outra concretização, a invenção

é direcionada para um composto da Fórmula Ie onde  $n_1$  é 0; cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou alcil; e  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  onde  $R^{9b}$  é 2-(morfolinil)-etiloxi ou 3-(morfolinil)-propiloxi.

- Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da
- 5 Fórmula Ie onde  $n_1$  é 0; cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou alcil;  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  e  $R^{9b}$  é  $-C(O)NR^{12}R^{12a}$  onde  $R^{12}$  é hidrogênio ou alcil e  $R^{12a}$  é hidrogênio, hidroxil, alcoxi, alcil, aminoalcil, alcilaminoalcil, dialcilaminoalcil, hidroxialcil, opcionalmente substituído heterocicloalcil, opcionalmente substituído heterocicloalcilalcil, ou opcionalmente substituído heteroaril. Em outra
- 10 concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula Ie onde  $n_1$  é 0; cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou alcil; e  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  e  $R^{9b}$  é  $-C(O)NR^{12}R^{12a}$  onde  $R^{12}$  é hidrogênio ou alcil e  $R^{12a}$  é hidrogênio, alcil, dialcilaminoalcil, opcionalmente substituído heterocicloalcil, opcionalmente substituído heterocicloalcilalcil, ou hidroxialcil. Em outra concretização, a
- 15 invenção é direcionada para um composto da Fórmula Ie onde  $n_1$  é 0; cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou alcil; e  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  onde  $R^{9b}$  é aminocarbonil, dimetilaminocarbonil, 2-(dimetilamino)-etilaminocarbonil, 3-(dimetilamino)-propilaminocarbonil, 3-(morfolinil)-propilaminocarbonil, 8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilaminocarbonil, (2-morfolin-4-il-1,1-dimetil-etil)-
- 20 aminocarbonil, 2-hidróxi-etilaminocarbonil, ou 1,2,3,4-tetrazol-5-ilaminocarbonil. Em outra concretização,  $R^{9b}$  é dimetilaminocarbonil, 2-(dimetilamino)-etilaminocarbonil, 3-(dimetilamino)-propilaminocarbonil, 2-(morfolinil)-etilaminocarbonil, ou 3-(morfolinil)-propilaminocarbonil.
- Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da
- 25 Fórmula Ie onde  $n_1$  é 0; cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou alcil; e  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  onde  $R^{9b}$  é  $-C(O)NR^{12}R^{12a}$  e  $R^{12}$  e  $R^{12a}$  juntos com o nitrogênio para os quais eles são ligados formam um heterocicloalcil opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3 grupos independentemente selecionado de alcil, hidroxialcil, haloalcil, alcilcarbonil, alcilcarbonil, alcoxicarbonil, opcionalmente substituído cicloalcilalcil, opcionalmente substituído heteroaril, opcionalmente substituído heteroarilalcil, e opcionalmente substituído fenilalcil. Em outra concretização, a invenção é
- 30 direcionada para um composto da Fórmula Ie onde  $n_1$  é 0; cada  $R^{9a}$  é

- independentemente hidrogênio ou alcil; e  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  onde  $R^{9b}$  é  $-C(O)NR^{12}R^{12a}$  e  $R^{12}$  e  $R^{12a}$  juntos com o nitrogênio para os quais eles são ligados formam um heterocicloalcil opcionalmente substituído com alcil, hidroxialcil, cicloalcilalcil, opcionalmente substituído heteroarilalcil, ou fenilalcil (onde o anel fenil é
- 5  
opcionalmente substituído com halo). Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula I onde  $n_1$  é 0; cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou alcil; e  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  e  $R^{9b}$  é  $-C(O)NR^{12}R^{12a}$  e  $R^{12}$  e  $R^{12a}$  juntos com o nitrogênio para os quais eles são ligados formam
- 10  
piperazinil, 4-metilpiperazinil, 4-etilpiperazinil, 4-(2-hidróxietil)piperazinil, 4-(ciclopropilmetil)-piperazinil, 4-(1-metilimidazol-2-ilmetil)-piperazinil, 4-(furan-2-ilmetil)-piperazinil, 4-(furan-3-il)-piperazinil, 4-(fenilmetil)-piperazinil, 4-(4-fluorfenilmetil)-piperazinil, 4-(piridin-2-ilmetil)-piperazinil, 4-(piridin-3-ilmetil)-piperazinil, 4-(piridin-4-ilmetil)-piperazinil, (R)-octahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2-il, ou (S)-octahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2-il.
- 15  
Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula I onde  $n_1$  é 0; cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou alcil;  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  onde  $R^{9b}$  é  $-S(O)_2NR^{13}R^{13a}$ ; e  $R^{13}$  e  $R^{13a}$  são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula I onde  $n_1$  é 0; cada  $R^{9a}$
- 20  
é independentemente hidrogênio ou alcil;  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  onde  $R^{9b}$  é  $-S(O)_2NR^{13}R^{13a}$ ;  $R^{13}$  é hidrogênio ou alcil; e  $R^{13a}$  é hidrogênio, alcil, ou dialcilaaminoalcil. Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula I onde  $n_1$  é 0; cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou alcil; e  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  onde  $R^{9b}$  é 2-(dimetilamino)-etilaminosulfonil.
- 25  
Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula I onde  $n_1$  é 0; cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou alcil; e  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  onde  $R^{9b}$  é  $-C(O)R^{14}$  e  $R^{14}$  é como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula I onde  $n_1$  é 0; cada  $R^{9a}$  é
- 30  
independentemente hidrogênio ou alcil; e  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  onde  $R^{9b}$  é  $-C(O)R^{14}$  e  $R^{14}$  é opcionalmente substituído heterocicloalcilalcil ou opcionalmente substituído heteroarilalcil. Em outra concretização, a invenção é direcionada para um

composto da Fórmula Ie onde  $n_1$  é 0; cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou alcil; e  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  onde  $R^{9b}$  é morfolinilmetilcarbonil, imidazolilmetil, ou 2-metilimidazolilmetil.

Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da  
 5 Fórmula Ie onde  $n_1$  é 0; cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou alcil; e  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  onde  $R^{9b}$  é heteroaril opcionalmente substituído com alcil. Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula Ie onde  $n_1$  é 0; cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou alcil; e  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  onde  $R^{9b}$  é pirazol-1-il, pirazol-2-il, pirazol-3-il, pirazol-4-il, pirazol-5-il, 1,2,3,4-tetrazol-5-il,  
 10 1,2,4-triazol-5-il, 1-metil-1,2,4,5-tetrazol-3-il, 1-metil-1,3,4,5-tetrazol-2-il, imidazol-1-il, ou imidazol-2-il.

Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula Ie onde  $n_1$  é 0; cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou alcil; e  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  onde  $R^{9b}$  é  $-NR^{23}C(O)R^{23a}$  e  $R^{23}$  e  $R^{23a}$  são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula Ie onde  $n_1$  é 0; cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou alcil; e  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  onde  $R^{9b}$  é  $-NR^{23}C(O)R^{23a}$  onde  $R^{23}$  é hidrogênio ou alcil e  $R^{23a}$  é aminoalcil, alcilaminoalcil, dialcilaminoalcil, ou heterocicloalcilalcil. Em outra  
 15 concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula Ie onde  $n_1$  é 0; cada  $R^{9a}$  é independentemente hidrogênio ou alcil; e  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  onde  $R^{9b}$  é 1-amino-1-metil-etilcarbonilamino, dietilaminometilcarbonilamino, dimetilaminometilcarbonilamino, ou morfolin-4-ilmetilcarbonilamino.

Em outra concretização, a invenção provê o composto da Fórmula I,  
 25 caracterizado por:

um  $R^{9a}$  ser hidrogênio ou alcil; e todos os outros grupos serem como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula I onde cada  $R^{9b}$  é independentemente alcil substituído com um  $R^{11}$ ; opcionalmente substituído heterocicloalcil; dialcilaminoalciloxi; heterocicloalcilalciloxi;  $-C(O)NR^{12}R^{12a}$ ;  $-S(O)_2NR^{13}R^{13a}$ ;  $-C(O)R^{14}$ ;  
 30 opcionalmente substituído heteroaril; ou  $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ ; e todos os outros

grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula I onde  $R^{9b}$  é alcil substituído com um ou dois  $R^{11}$ ; e  $R^{11}$  e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula I onde  $R^{9b}$  é alcil substituído com um ou dois  $R^{11}$  e cada  $R^{11}$  é independentemente hidroxil,  $-NR^{15}R^{15a}$  (onde  $R^{15}$  é hidrogênio, alcil, haloalcil, alcoxialcil, ou hidroxialcil e  $R^{15a}$  é hidrogênio, alcil, haloalcil, carboxialcil, aminocarbonilalcil, hidroxialcil, alcoxialcil, cicloalcil, ou fenilmetil), opcionalmente substituído heterocicloalcil, ou opcionalmente substituído heteroaril; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula I onde  $R^{9b}$  é metil ou etil substituído com um  $R^{11}$  e  $R^{11}$  é hidroxil, amino, alcilamino, dialcilamino, haloalcilamino, di-(haloalcil)-amino, hidroxialcilamino, di-(hidroxialcil)-amino, carboxialcilamino, aminocarbonilalcilamino, N-alcil-N-hidroxialcilamino, N-alcil-N-haloalcilamino, alcoxialcilamino, di-(alcoxialcil)-amino, heterocicloalcil, heterocicloalcil substituído com alcil, heterocicloalcil substituído com alcilcarbonil, heterocicloalcil substituído com cicloalcilcarbonil, heterocicloalcil substituído com fenilcarbonil, heterocicloalcil substituído com alcoxialcilcarbonil, N-cicloalcilamino, N-alcil-N-cicloalcilamino, N-fenilmetilamino, N-alcil-N-fenilmetilamino, N-(1-fenil-etil)-amino, 1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-2-il, ou 1,2,3,4-tetraidroquinolin-1-il; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula I onde  $R^{9b}$  é hidroximetil, aminometil, metilaminometil, etilaminometil, n-propilaminometil, isopropilaminometil, *iso*-butilaminometil, *sec*-butilaminometil, *tert*-butilaminometil, 3-metilbutan-2-aminometil, 2,4,4-trimetilpentan-2-aminometil, 4-metilpentan-2-aminometil, dimetilaminometil, 1-(dimetilamino)-etil, N,N-dietilaminometil, di-isopropilaminometil, N-metil-N-etilaminometil, N-metil-N-isopropilaminometil,

- N-etil-N-isopropilaminometil, 1-[N-(3,3,3-trifluorpropil)-N-etil-amino]-etil, N-etil-N-(2,2,2-trifluoretil)-aminometil, 1-(bis(3,3,3-trifluorpropil)amino)-etil, N-(2-hidróxi-etil)aminometil, N-(2-hidróxi-1,1-dimetil-etil)-aminometil, N,N-di-(2-hidróxi-etil)aminometil, N-etil-N-(2-hidróxi-etil)aminometil, N-(2-hidróxi-1-hidróximetil-etil)-aminometil, N-(2-hidróxi-etil)-N-etil-aminometil, N-(2-metoxi-etil)-aminometil, N-di-(2-metoxi-etil)-aminometil, N-metil-N-(2-hidróxi-etil)aminometil, carboximetilaminometil, aminocarbonilmetilaminometil, 3-carboxi-azetidilmetil, pirrolidinilmetil, morfolinilmetil, 1-(morfolinil)-etil, piperazinilmetil, 4-(metilcarbonil)-piperazinilmetil, 4-(isobutilcarbonil)-piperazinilmetil, 4-(ciclopropilcarbonil)-piperazinilmetil, 4-(ciclopentilcarbonil)-piperazinilmetil, 4-(fenilcarbonil)-piperazinilmetil, 4-(metoximetilcarbonil)-piperazinilmetil, piperidinilmetil, 2,6-dimetilpiperidinilmetil, 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilmetil, 4-metil-piperazinilmetil, homopiperidinilmetil, 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-ilmetil, N-ciclopropilaminometil, N-metil-N-cicloexilaminometil, N-fenilmetilaminometil, N-(1-fenil-etil)-aminometil, N-metil-N-fenilmetilaminometil, 1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-2-ilmetil, ou 1,2,3,4-tetraidroquinolin-1-ilmetil; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula I onde R<sup>9b</sup> é hidroximetil, aminometil, metilaminometil, *iso*-butilaminometil, dimetilaminometil, dietilaminometil, N-metil-N-etil-aminometil, N-metil-N-isopropil-aminometil, dietilaminometil, N-ciclopropilaminometil, N-metil-N-fenilmetilaminometil, pirrolidinilmetil, piperidinilmetil, ou morfolinilmetil; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.
- Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula I onde R<sup>9b</sup> é opcionalmente substituído heterocicloalcil; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula I onde R<sup>9b</sup> é morfolinil, piperazinil, ou 4-metil-piperazinil; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.



Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula I onde  $R^{9b}$  é dialcilaaminoalciloxi; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula I onde

5  $R^{9b}$  é 2-(dimetilamino)-etiloxi; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula I onde  $R^{9b}$  é heterocicloalcilalciloxi; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra

10 concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula I onde  $R^{9b}$  é 2-(morfolinil)-etiloxi ou 3-(morfolinil)-propiloxi; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula I onde  $R^{9b}$  é  $-C(O)NR^{12}R^{12a}$  onde  $R^{12}$  é hidrogênio ou alcil e  $R^{12a}$  é

15 hidrogênio, hidroxil, alcil, aminoalcil, alcilaaminoalcil, dialcilaaminoalcil, hidroxialcila, opcionalmente substituído heterocicloalcil, opcionalmente substituído heterocicloalcilalcil, ou opcionalmente substituído heteroaril; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um

composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula I onde  $R^{9b}$  é  $-C(O)NR^{12}R^{12a}$  e  $R^{12}$  é hidrogênio ou alcil e  $R^{12a}$  é hidrogênio, alcil, dialcilaaminoalcil, opcionalmente substituído heterocicloalcil, opcionalmente substituído heterocicloalcilalcil, ou hidroxialcila; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um

20 composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula I onde  $R^{9b}$  é aminocarbonil, dimetilaaminocarbonil, 2-(dimetilamino)-etilaminocarbonil,

3-(dimetilamino)-propilaaminocarbonil, 3-(morfolinil)-propilaaminocarbonil, 8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilaminocarbonil, (2-morfolin-4-il-1,1-dimetil-etil)-aminocarbonil, 2-hidroxietilaaminocarbonil, ou 1,2,3,4-tetrazol-5-ilaminocarbonil; e todos os outros

25 grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização,  $R^{9b}$  é dimetilaaminocarbonil, 2-(dimetilamino)-etilaminocarbonil,

30 3-(dimetilamino)-propilaaminocarbonil,

2-(morfolinil)-etilaminocarbonil, ou 3-(morfolinil)-propilaminocarbonil; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

5 Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula I onde  $R^{9b}$  é  $-C(O)NR^{12}R^{12a}$  e  $R^{12}$  e  $R^{12a}$  juntos com o nitrogênio para os quais eles são ligados formam um heterocicloalcil opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3 grupos independentemente selecionado de alcil, hidroxialcil, haloalcil, alcilcarbonil, alcoxicarbonil, opcionalmente substituído cicloalcilalcil, opcionalmente substituído heteroaril, opcionalmente substituído heteroarilalcil, 10 e opcionalmente substituído fenilalcil; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula I onde  $R^{9b}$  é  $-C(O)NR^{12}R^{12a}$  e  $R^{12}$  e  $R^{12a}$  juntos com o nitrogênio para os quais eles são ligados formam um heterocicloalcil opcionalmente substituído com alcil, 15 hidroxialcil, cicloalcilalcil, opcionalmente substituído heteroarilalcil, ou fenilalcil (onde o anel fenil é opcionalmente substituído com halo); e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula I onde  $R^{9b}$  é  $-C(O)NR^{12}R^{12a}$  e  $R^{12}$  e  $R^{12a}$  juntos com o 20 nitrogênio para os quais eles são ligados formam piperazinil, 4-metilpiperazinil, 4-etilpiperazinil, 4-(2-hidróxi-etil)piperazinil, 4-(ciclopropilmetil)-piperazinil, 4-(1-metil-imidazol-2-ilmetil)-piperazinil, 4-(furan-2-ilmetil)-piperazinil, 4-(furan-3-il)-piperazinil, 4-(fenilmetil)-piperazinil, 4-(4-fluor-fenilmetil)-piperazinil, 4-(piridin-2-ilmetil)-piperazinil, 4-(piridin-3-ilmetil)-piperazinil, 4-(piridin-4-ilmetil)- 25 piperazinil, (*R*)-octahidropirrolo[1,2-*a*]pyrazin-2-il, ou (*S*)-octahidropirrolo[1,2-*a*]pyrazin-2-il; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula I onde  $R^{9b}$  é  $-S(O)_2NR^{13}R^{13a}$ ; e  $R^{13}$ ,  $R^{13a}$ , e todos os outros grupos são 30 como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula I onde  $R^{9b}$  é  $-S(O)_2NR^{13}R^{13a}$  onde  $R^{13}$  é hidrogênio ou alcil e  $R^{13a}$  é hidrogênio,

alcil, ou dialcilaaminoalcil; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula I onde  $R^{9b}$  é 2-(dimetilamino)-etilaminosulfonil; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

5 Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula I onde  $R^{9b}$  é  $-C(O)R^{14}$  e  $R^{14}$  e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula I onde  $R^{9b}$  é  $-C(O)R^{14}$  e  $R^{14}$  é opcionalmente substituído heterocicloalcilalcil ou opcionalmente substituído heteroarilalcil; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto para Fórmula I. Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula I onde  $R^{9b}$  é morfolinilmetilcarbonil, imidazolilmetil, ou 2-metilimidazolilmetil; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto para Fórmula I.

15 Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula I onde  $R^{9b}$  é heteroaril opcionalmente substituído com alcil; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula I onde  $R^{9b}$  é pirazol-1-il, pirazol-2-il, pirazol-3-il, pirazol-4-il, pirazol-5-il, 1,2,3,4-tetrazol-5-il, 1,2,4-triazol-5-il, 1-metil-1,2,4,5-tetrazol-3-il, 1-metil-1,3,4,5-tetrazol-2-il, imidazol-1-il, ou imidazol-2-il; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

20 Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula I onde  $R^{9b}$  é  $-NR^{23}C(O)R^{23a}$  e  $R^{23}$ ,  $R^{23a}$ , e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula I onde  $R^{9b}$  é  $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ ;  $R^{23}$  é hidrogênio ou alcil;  $R^{23a}$  é aminoalcil, alcilaaminoalcil, dialcilaaminoalcil, ou heterocicloalcilalcil; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da

30

Fórmula I. Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula I onde  $R^{9b}$  é 1-amino-1-metil-etilcarbonilamino, dietilaminometilcarbonilamino, dimetilaminometilcarbonilamino, ou morfolin-4-ilmetilcarbonilamino; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

Em outra concretização, a invenção provê o composto da Fórmula I caracterizado por:

$R^4$  ser fenil substituído com um  $R^{29}$  e adicionalmente substituído com 1 ou 2  $R^{9a}$ ; cada  $R^{9a}$  ser independentemente hidrogênio ou alcil;  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  onde  $R^{9b}$  é alcil substituído com um ou dois  $R^{11}$ ; e  $R^{11}$  e todos os outros grupos serem como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

Em outra concretização, a invenção provê o composto da Fórmula I caracterizado por:

$R^4$  ser fenil substituído com um  $R^{29}$  e adicionalmente substituído com 1 ou 2  $R^{9a}$ ; cada  $R^{9a}$  ser independentemente hidrogênio ou alcil;  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  onde  $R^{9b}$  é opcionalmente substituído heterocicloalcil; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

Em outra concretização, a invenção provê o composto da Fórmula I caracterizado por:

$R^4$  ser fenil substituído com um  $R^{29}$  e adicionalmente substituído com 1 ou 2  $R^{9a}$ ; cada  $R^{9a}$  ser independentemente hidrogênio ou alcil;  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  onde  $R^{9b}$  é dialcilaminoalciloxi; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

Em outra concretização, a invenção provê o composto da Fórmula I caracterizado por:

$R^4$  ser fenil substituído com um  $R^{29}$  e adicionalmente substituído com 1 ou 2  $R^{9a}$ ; cada  $R^{9a}$  ser independentemente hidrogênio ou alcil;  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  onde  $R^{9b}$  é heterocicloalcilalciloxi; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

Em outra concretização, a invenção provê o composto da Fórmula I caracterizado por:

$R^4$  ser fenil substituído com um  $R^{29}$  e adicionalmente substituído com 1 ou 2  $R^{9a}$ ; cada  $R^{9a}$  ser independentemente hidrogênio ou alcil;  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  onde  $R^{9b}$  é  $-C(O)NR^{12}R^{12a}$ ; e  $R^{12}$ ,  $R^{12a}$ , e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

- 5 Em outra concretização, a invenção provê o composto da Fórmula I caracterizado por:

$R^4$  ser fenil substituído com um  $R^{29}$  e adicionalmente substituído com 1 ou 2  $R^{9a}$ ; cada  $R^{9a}$  ser independentemente hidrogênio ou alcil;  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  onde  $R^{9b}$  é  $-S(O)_2NR^{13}R^{13a}$ ; e  $R^{13}$ ,  $R^{13a}$ , e todos os outros grupos são como definido no

- 10 Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

Em outra concretização, a invenção provê o composto da Fórmula I caracterizado por:

$R^4$  ser fenil substituído com um  $R^{29}$  e adicionalmente substituído com 1 ou 2  $R^{9a}$ ; cada  $R^{9a}$  ser independentemente hidrogênio ou alcil;  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  onde  $R^{9b}$  é

- 15  $-C(O)R^{14}$ ; e  $R^{14}$  e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

Em outra concretização, a invenção provê o composto da Fórmula I caracterizado por:

$R^4$  ser fenil substituído com um  $R^{29}$  e adicionalmente substituído com 1 ou 2  $R^{9a}$ ; cada  $R^{9a}$  ser independentemente hidrogênio ou alcil;  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  onde  $R^{9b}$  é

- 20  $R^{9b}$  opcionalmente substituído heteroaril; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

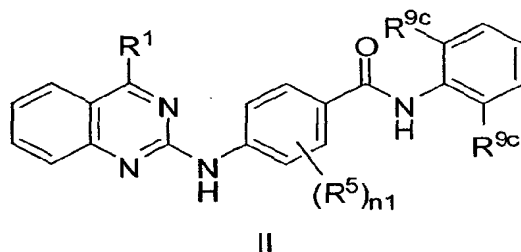
Em outra concretização, a invenção provê o composto da Fórmula I caracterizado por:

$R^4$  ser fenil substituído com um  $R^{29}$  e adicionalmente substituído com 1 ou 2  $R^{9a}$ ; cada  $R^{9a}$  ser independentemente hidrogênio ou alcil;  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  onde  $R^{9b}$  é

- 25  $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ ; e  $R^{23}$ ,  $R^{23a}$ , todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

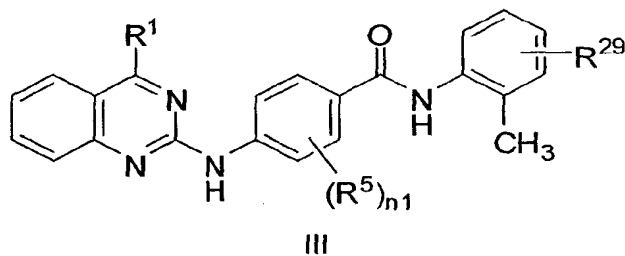
Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da

- 30 Fórmula II



caracterizado por:

- 5 n1 ser 0 ou 1; R<sup>5</sup>, quando R<sup>5</sup>, é presente, ser halo ou alcil; um R<sup>9c</sup> ser alcil e os outros R<sup>9c</sup> serem hidrogênio ou alcil; e R<sup>1</sup> ser alcil, R<sup>1</sup> ser heteroaril, ou R<sup>1</sup> ser fenil substituído com trifluormetoxi, metilamino, isopropilamino, isobutilamino, dimetilamino, dimetilaminocarbonil, aminocarbonil, morfolinilmetil, 4-metilpiperazinilmetil, ou dimetilaminometil. Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula II onde n1 é 0 ou 1; R<sup>5</sup>, quando R<sup>5</sup> está presente, é halo ou alcil; ambos os R<sup>9c</sup> são alcil; e R<sup>1</sup> é alcil, R<sup>1</sup> é heteroaril, ou R<sup>1</sup> é fenil substituído com trifluormetoxi, metilamino, isopropilamino, isobutilamino, dimetilamino, dimetilaminocarbonil, aminocarbonil, morfolinilmetil, 4-metilpiperazinilmetil, ou dimetilaminometil.
- 10 Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da
- 15 Fórmula III



- onde R<sup>1</sup>, n1, R<sup>5</sup>, e R<sup>29</sup> são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.
- 20 Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula III onde R<sup>1</sup> é alcil ou heteroaril; n1 é 0 ou 1; R<sup>5</sup>, quando R<sup>5</sup> está presente, é halo ou alcil; e R<sup>29</sup> é R<sup>9b</sup> ou R<sup>9c</sup>; e R<sup>9b</sup>, R<sup>9c</sup>, e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula III onde  $R^1$  é alcil ou heteroaril;  $n_1$  é 0 ou 1;  $R^5$ , quando  $R^5$  está presente, é halo ou alcil; e  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  e  $R^{9b}$  é opcionalmente substituído heterocicloalcil, dialcilaminoalciloxi, heterocicloalcilalciloxi,  $-C(O)NR^{12}R^{12a}$ ,  
 5  $-S(O)_2NR^{13}R^{13a}$ ,  $-C(O)R^{14}$ , opcionalmente substituído heteroaril,  $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ , ou alcil substituído com um  $R^{11}$ ; onde

$R^{11}$  é hidroxil, opcionalmente substituído heterocicloalcil, opcionalmente substituído heteroaril, ou  $-NR^{15}R^{15a}$  (onde  $R^{15}$  é hidrogênio, alcil, haloalcil, alcoxicil, ou hidroxialcil e  $R^{15a}$  é hidrogênio, alcil, haloalcil,  
 10 carboxialcil, aminocarbonilalcil, hidroxialcil, alcoxicil, cicloalcil, ou fenilmetil);

$R^{12}$  é hidrogênio ou alcil e  $R^{12a}$  é hidrogênio, alcil, dialcilaminoalcil, opcionalmente substituído heterocicloalcil, opcionalmente substituído heterocicloalcilalcil, ou hidroxialcil; ou  $R^{12}$  e  $R^{12a}$  juntos com o nitrogênio para os quais eles são ligados formam um heterocicloalcil opcionalmente substituído com alcil, hidroxialcil, cicloalcilalcil, opcionalmente substituído heteroarilalcil, ou fenilalcil (onde o anel fenil é opcionalmente substituído com halo);

$R^{13}$  é hidrogênio ou alcil e  $R^{13a}$  é hidrogênio, alcil, ou dialcilaminoalcil;

20  $R^{14}$  é opcionalmente substituído heterocicloalcilalcil ou opcionalmente substituído heteroarilalcil; e

$R^{23}$  é hidrogênio ou alcil e  $R^{23a}$  é aminoalcil, alcilaminoalcil, dialcilaminoalcil, ou heterocicloalcilalcil.

Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da  
 25 Fórmula III onde  $R^1$  é alcil ou heteroaril;  $n_1$  é 0 ou 1;  $R^5$ , quando  $R^5$  está presente, é halo ou alcil; e  $R^{29}$  é  $R^{9c}$  e  $R^{9c}$  é alcil, halo, ou alcoxi.

Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula III onde  $R^1$  é fenil substituído com um  $R^6$  selecionado de amino, alcilamino, dialcilamino, aminocarbonil, alcilaminocarbonil, dialcilaminocarbonil,  
 30 heterocicloalcilalcil opcionalmente substituído com alcil ou alcoxicarbonil, aminoalcilamino, alcilaminoalcilamino, e dialcilaminoalcilamino;  $n_1$  é 0 ou 1;  $R^5$ , quando  $R^5$  está presente, é halo ou alcil; e  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  ou  $R^{9c}$ ; e  $R^{9b}$ ,  $R^{9c}$ , e todos

os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um Compound da Fórmula I.

Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula III onde R<sup>1</sup> é fenil substituído com um R<sup>6</sup> selecionado de amino, alcilamino, dialcilamino, aminocarbonil, alcilaminocarbonil, dialcilaminocarbonil, heterocicloalcilalcil opcionalmente substituído com alcil ou alcoxicarbonil, aminoalcilamino, alcilaminoalcilamino, e dialcilaminoalcilamino; n<sub>1</sub> é 0 ou 1; R<sup>5</sup>, quando R<sup>5</sup> está presente, é halo ou alcil; e R<sup>29</sup> é R<sup>9b</sup> e R<sup>9b</sup> é opcionalmente substituído heterocicloalcil, dialcilaminoalciloxi, heterocicloalcilalciloxi, -C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>13a</sup>, -C(O)R<sup>14</sup>, opcionalmente substituído heteroaril, -NR<sup>23</sup>C(O)R<sup>23a</sup>, ou alcil substituído com um R<sup>11</sup>; onde

R<sup>11</sup> é hidroxil, opcionalmente substituído heterocicloalcil, opcionalmente substituído heteroaril, -NR<sup>15</sup>R<sup>15a</sup> (onde R<sup>15</sup> é hidrogênio, alcil, haloalcil, alcioxialcil, ou hidroxialcil e R<sup>15a</sup> é hidrogênio, alcil, haloalcil, carboxialcil, aminocarbonilalcil, hidroxialcil, alcioxialcil, cicloalcil, ou fenilmetil);

R<sup>12</sup> é hidrogênio ou alcil e R<sup>12a</sup> é hidrogênio, alcil, dialcilaminoalcil, opcionalmente substituído heterocicloalcil, opcionalmente substituído heterocicloalcilalcil, ou hidroxialcil; ou R<sup>12</sup> e R<sup>12a</sup> juntos com o nitrogênio para os quais eles são ligados formam um heterocicloalcil opcionalmente substituído com alcil, hidroxialcil, cicloalcilalcil, opcionalmente substituído heteroarilalcil, ou fenilalcil (onde o anel fenil é opcionalmente substituído com halo);

R<sup>13</sup> é hidrogênio ou alcil e R<sup>13a</sup> é hidrogênio, alcil, ou dialcilaminoalcil;

R<sup>14</sup> é opcionalmente substituído heterocicloalcilalcil ou opcionalmente substituído heteroarilalcil; e

R<sup>23</sup> é hidrogênio ou alcil e R<sup>23a</sup> é aminoalcil, alcilaminoalcil, dialcilaminoalcil, ou heterocicloalcilalcil.

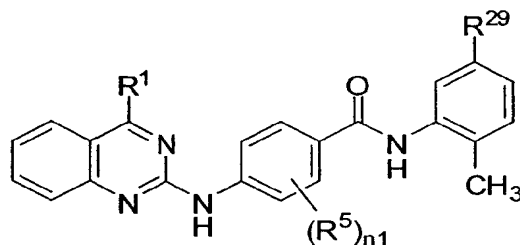
Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula III onde R<sup>1</sup> é fenil substituído com um R<sup>6</sup> selecionado de amino, alcilamino, dialcilamino, aminocarbonil, alcilaminocarbonil, dialcilaminocarbonil, heterocicloalcilalcil opcionalmente substituído com alcil ou alcoxicarbonil, aminoalcilamino, alcilaminoalcilamino, e dialcilaminoalcilamino; n<sub>1</sub> é 0 ou 1; R<sup>5</sup>,



quando R<sup>5</sup> está presente, é halo ou alcil; e R<sup>29</sup> é R<sup>9c</sup> e R<sup>9c</sup> é alcil, halo, ou alcoxi.

- Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula III onde R<sup>1</sup> é fenil opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3 R<sup>6</sup> independentemente selecionado de alcil, halo, alcoxi, hidroxialcil, aminoalcil, e alcóxicarbonil; n1 é 0 ou 1; R<sup>5</sup>, quando R<sup>5</sup> está presente, é halo ou alcil; e R<sup>29</sup> é R<sup>9b</sup> onde R<sup>9b</sup> é como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I. Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula III onde R<sup>1</sup> é fenil opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3 R<sup>6</sup> independentemente selecionado de alcil, halo, alcoxi, hidroxialcil, aminoalcil, e alcóxicarbonil; n1 é 0 ou 1; R<sup>5</sup>, quando R<sup>5</sup> está presente, é halo ou alcil; R<sup>29</sup> é R<sup>9b</sup>; e R<sup>9b</sup> é opcionalmente substituído heterocicloalcil, dialcilaminoalciloxi, heterocicloalcilalciloxi, -C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>13a</sup>, -C(O)R<sup>14</sup>, opcionalmente substituído heteroaril, -NR<sup>23</sup>C(O)R<sup>23a</sup>, ou alcil substituído com um R<sup>11</sup>; onde
- R<sup>11</sup> é hidroxil, opcionalmente substituído heterocicloalcil, opcionalmente substituído heteroaril, ou -NR<sup>15</sup>R<sup>15a</sup> (onde R<sup>15</sup> é hidrogênio, alcil, haloalcil, alcóxicil, ou hidroxialcil e R<sup>15a</sup> é hidrogênio, alcil, haloalcil, carboxialcil, aminocarbonilalcil, hidroxialcil, alcóxicil, cicloalcil, ou fenilmetil);
- R<sup>12</sup> é hidrogênio ou alcil e R<sup>12a</sup> é hidrogênio, alcil, dialcilaminoalcil, opcionalmente substituído heterocicloalcil, opcionalmente substituído heterocicloalcilalcil, ou hidroxialcil; ou R<sup>12</sup> e R<sup>12a</sup> juntos com o nitrogênio para os quais eles são ligados formam um heterocicloalcil opcionalmente substituído com alcil, hidroxialcil, cicloalcilalcil, opcionalmente substituído heteroarilalcil, ou fenilalcil (onde o anel fenil é opcionalmente substituído com halo);
- R<sup>13</sup> é hidrogênio ou alcil e R<sup>13a</sup> é hidrogênio, alcil, ou dialcilaminoalcil;
- R<sup>14</sup> é opcionalmente substituído heterocicloalcilalcil ou opcionalmente substituído heteroarilalcil; e
- R<sup>23</sup> é hidrogênio ou alcil e R<sup>23a</sup> é aminoalcil, alcilaminoalcil, dialcilaminoalcil, ou heterocicloalcilalcil.

Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula IV



IV

5 onde  $R^1$ ,  $n_1$ ,  $R^5$ , e  $R^{29}$  são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula IV onde  $R^1$  é alcil ou heteroaril;  $n_1$  é 0 ou 1;  $R^5$ , quando  $R^5$  está presente, é halo ou alcil; e  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  ou  $R^{9c}$ ; e  $R^{9b}$ ,  $R^{9c}$ , e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula IV onde  $R^1$  é alcil ou heteroaril;  $n_1$  é 0 ou 1;  $R^5$ , quando  $R^5$  está presente, é halo ou alcil; e  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  e  $R^{9b}$  é opcionalmente substituído heterocicloalcil, dialcilaminoalciloxi, heterocicloalcilalciloxi,  $-C(O)NR^{12}R^{12a}$ ,  $-S(O)_2NR^{13}R^{13a}$ ,  $-C(O)R^{14}$ , opcionalmente substituído heteroaril,  $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ , ou alcil substituído com um  $R^{11}$ ; onde

20  $R^{11}$  é hidroxil, opcionalmente substituído heterocicloalcil, opcionalmente substituído heteroaril, ou  $-NR^{15}R^{15a}$  (onde  $R^{15}$  é hidrogênio, alcil, haloalcil, alcil, alcoxialcil, ou hidroxialcil e  $R^{15a}$  é hidrogênio, alcil, haloalcil, carboxialcil, aminocarbonilalcil, hidroxialcil, alcoxialcil, cicloalcil, ou fenilmetil);

25  $R^{12}$  é hidrogênio ou alcil e  $R^{12a}$  é hidrogênio, alcil, dialcilaminoalcil, opcionalmente substituído heterocicloalcil, opcionalmente substituído heterocicloalcilalcil, ou hidroxialcil; ou  $R^{12}$  e  $R^{12a}$  juntos com o nitrogênio para os quais eles são ligados, formam um heterocicloalcil opcionalmente substituído com alcil, hidroxialcil, cicloalcilalcil,

opcionalmente substituído heteroarilalcil, ou fenilalcil (onde o anel fenil é opcionalmente substituído com halo);

$R^{13}$  é hidrogênio ou alcil e  $R^{13a}$  é hidrogênio, alcil, ou dialcilaminoalcil;

5  $R^{14}$  é opcionalmente substituído heterocicloalcilalcil ou opcionalmente substituído heteroarilalcil; e

$R^{23}$  é hidrogênio ou alcil e  $R^{23a}$  é aminoalcil, alcilaminoalcil, dialcilaminoalcil, ou heterocicloalcilalcil.

10 Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula IV onde  $R^1$  é alcil ou heteroaril;  $n_1$  é 0 ou 1;  $R^5$ , quando  $R^5$  está presente, é halo ou alcil; e  $R^{29}$  é  $R^{9c}$  e  $R^{9c}$  é alcil, halo, ou alcoxi.

15 Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula IV onde  $R^1$  é fenil substituído com um  $R^6$  selecionado de amino, alcilamino, dialcilamino, aminocarbonil, alcilaminocarbonil, dialcilaminocarbonil, heterocicloalcilalcil opcionalmente substituído com alcil ou alcóxicarbonil, aminoalcilamino, alcilaminoalcilamino, e dialcilaminoalcilamino;  $n_1$  é 0 ou 1;  $R^5$ , quando  $R^5$  está presente, é halo ou alcil; e  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  ou  $R^{9c}$ ; e  $R^{9b}$ ,  $R^{9c}$ , e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

20 Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula IV onde  $R^1$  é fenil substituído com um  $R^6$  selecionado de amino, alcilamino, dialcilamino, aminocarbonil, alcilaminocarbonil, dialcilaminocarbonil, heterocicloalcilalcil opcionalmente substituído com alcil ou alcóxicarbonil, aminoalcilamino, alcilaminoalcilamino, e dialcilaminoalcilamino;  $n_1$  é 0 ou 1;  $R^5$ , quando  $R^5$  está presente, é halo ou alcil; e  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  e  $R^{9b}$  é opcionalmente substituído heterocicloalcil, dialcilaminoalciloxi, heterocicloalcilalciloxi,  $-C(O)NR^{12}R^{12a}$ ,  $-S(O)_2NR^{13}R^{13a}$ ,  $-C(O)R^{14}$ , opcionalmente substituído heteroaril,  $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ , ou alcil substituído com um  $R^{11}$ ; onde

30  $R^{11}$  é hidroxil, opcionalmente substituído heterocicloalcil, opcionalmente substituído heteroaril, ou  $-NR^{15}R^{15a}$  (onde  $R^{15}$  é hidrogênio, alcil, haloalcil, alcóxicil, ou hidroxialcil e  $R^{15a}$  é hidrogênio, alcil, haloalcil, carboxialcil, aminocarbonilalcil, hidroxialcil, alcóxicil, cicloalcil, ou fenilmetil);

5  $R^{12}$  é hidrogênio ou alcil e  $R^{12a}$  é hidrogênio, alcil, dialcilaminoalcil, opcionalmente substituído heterocicloalcil, opcionalmente substituído heterocicloalcilalcil, ou hidroxialcil; ou  $R^{12}$  e  $R^{12a}$  juntos com o nitrogênio para os quais eles são ligados formam um heterocicloalcil opcionalmente substituído com alcil, hidroxialcil, cicloalcilalcil, opcionalmente substituído heteroarilalcil, ou fenilalcil (onde o anel fenil é opcionalmente substituído com halo);

$R^{13}$  é hidrogênio ou alcil e  $R^{13a}$  é hidrogênio, alcil, ou dialcilaminoalcil;

10  $R^{14}$  é opcionalmente substituído heterocicloalcilalcil ou opcionalmente substituído heteroarilalcil; e

$R^{23}$  é hidrogênio ou alcil e  $R^{23a}$  é aminoalcil, alcilaminoalcil, dialcilaminoalcil, ou heterocicloalcilalcil.

15 Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula IV onde  $R^1$  é fenil substituído com um  $R^6$  selecionado de amino, alcilamino, dialcilamino, aminocarbonil, alcilaminocarbonil, dialcilaminocarbonil, heterocicloalcilalcil opcionalmente substituído com alcil ou alcoxycarbonil, aminoalcilamino, alcilaminoalcilamino, e dialcilaminoalcilamino;  $n_1$  é 0 ou 1;  $R^5$ , quando  $R^5$  está presente, é halo ou alcil; e  $R^{29}$  é  $R^{9c}$  e  $R^{9c}$  é alcil, halo, ou alcoxi.

20 Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula IV onde  $R^1$  é fenil opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3  $R^6$  independentemente selecionado de alcil, halo, alcoxi, hidroxialcil, aminoalcil, e alcoxycarbonil;  $n_1$  é 0 ou 1;  $R^5$ , quando  $R^5$  está presente, é halo ou alcil; e  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  onde  $R^{9b}$  é como definido no Sumário da Invenção para um composto da

25 Fórmula I. Em outra concretização, a invenção é direcionada para um composto da Fórmula IV onde  $R^1$  é fenil opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3  $R^6$  independentemente selecionado de alcil, halo, alcoxi, hidroxialcil, aminoalcil, e alcoxycarbonil;  $n_1$  é 0 ou 1;  $R^5$ , quando  $R^5$  está presente, é halo ou alcil; e  $R^{29}$  é  $R^{9b}$  onde  $R^{9b}$  é opcionalmente substituído heterocicloalcil, dialcilaminoalciloxi, heterocicloalcilalciloxi,

30  $-C(O)NR^{12}R^{12a}$ ,  $-S(O)_2NR^{13}R^{13a}$ ,  $-C(O)R^{14}$ , opcionalmente substituído heteroaril,  $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ , ou alcil substituído com um  $R^{11}$ ; onde

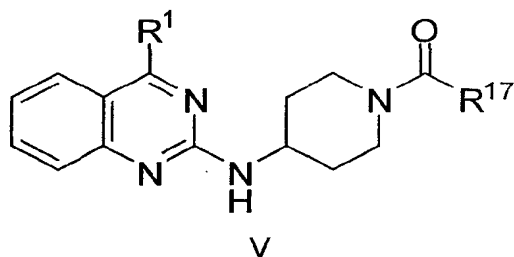
5  $R^{11}$  é hidróxi, opcionalmente substituído heterocicloalcil, opcionalmente substituído heteroaril, ou  $-NR^{15}R^{15a}$  (onde  $R^{15}$  é hidrógênio, alcil, haloalcil, alcoxialcil, ou hidroxialcil e  $R^{15a}$  é hidrógênio, alcil, haloalcil, carboxialcil, aminocarbonilalcil, hidroxialcil, alcoxialcil, cicloalcil, ou fenilmetil);

10  $R^{12}$  é hidrógênio ou alcil e  $R^{12a}$  é hidrógênio, alcil, dialcilaminoalcil, opcionalmente substituído heterocicloalcil, opcionalmente substituído heterocicloalcilalcil, ou hidroxialcil; ou  $R^{12}$  e  $R^{12a}$  juntos com o nitrógênio para os quais eles são ligados, formam um heterocicloalcil opcionalmente substituído com alcil, hidroxialcil, cicloalcilalcil, opcionalmente substituído heteroarilalcil, ou fenilalcil (onde o anel fenil é opcionalmente substituído com halo);

15  $R^{13}$  é hidrógênio ou alcil e  $R^{13a}$  é hidrógênio, alcil, ou dialcilaminoalcil;  
 $R^{14}$  é opcionalmente substituído heterocicloalcilalcil ou opcionalmente substituído heteroarilalcil; e

$R^{23}$  é hidrógênio ou alcil e  $R^{23a}$  é aminoalcil, alcilaminoalcil, dialcilaminoalcil, ou heterocicloalcilalcil.

Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula V



20 onde  $R^1$  é alcil, cicloalcil, fenil, ou heteroaril onde o cicloalcil, fenil, e heteroaril são opcionalmente substituído com um ou dois  $R^6$  como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I; e  $R^{17}$  é fenil, fenilalcil, fenilalcilamino, heterocicloalcil (opcionalmente substituído com um ou dois  
 25 grupos selecionados de alcil e alcoxicarbonil), ou cicloalcil onde cada fenil, sozinho ou como parte de um grupo em  $R^{17}$ , é substituído com 1, 2, ou 3  $R^{9a}$  onde  $R^{9a}$  é como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

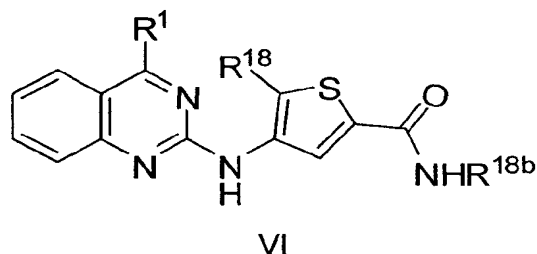
Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula V onde R<sup>1</sup> é alcil, não substituído cicloalcil, não substituído fenil, ou não substituído heteroaril; e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

- 5 Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula V onde R<sup>1</sup> é não substituído fenil e R<sup>17</sup> é fenil, fenilalcil, fenilalcilamino, heterocicloalcil (opcionalmente substituído com um alcóxicarbonil), ou cicloalcil onde o fenil, sozinho ou como parte de um grupo em R<sup>17</sup>, é substituído com um ou dois halo.
- 10 Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula V onde R<sup>1</sup> é não substituído fenil e R<sup>17</sup> é fenil, 2,6-dicloro-fenil, fenilmetil, 1-feniletil, 2,6-dicloro-fenilmetil, 3,4-diclorofenilmetilamino, *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-piperidin-3-il, ou cicloexil.

Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula V, caracterizado por:

- 15 R<sup>1</sup> ser fenil e R<sup>17</sup> ser fenilalcil onde o fenil é opcionalmente substituído com um ou dois halo.

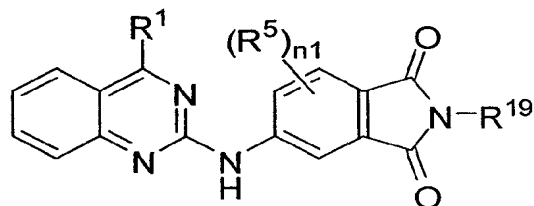
Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula VI



- 20 onde R<sup>1</sup> é alcil, cicloalcil, fenil, ou heteroaril onde o cicloalcil, fenil, e heteroaril são opcionalmente substituído com um ou dois R<sup>6</sup> como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I; R<sup>18</sup> é hidrogênio, halo, ou alcil; e R<sup>18b</sup> é fenil substituído com 1, 2, ou 3 R<sup>9a</sup> onde R<sup>9a</sup> é como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.
- 25 Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula VI, caracterizado por:  
 R<sup>1</sup> ser não substituído fenil, R<sup>18</sup> ser hidrogênio ou cloro; e R<sup>18b</sup> ser fenil substituído com um ou dois R<sup>9a</sup> onde cada R<sup>9a</sup> é independentemente alcil ou

$R^{9b}$ , e  $R^{9b}$  é como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula VII,



VII

5

caracterizado por:

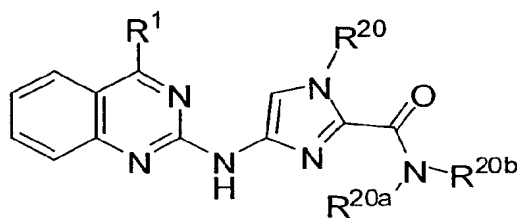
$R^1$  ser alcil, cicloalcil, fenil, ou heteroaril onde o cicloalcil, fenil, e heteroaril são opcionalmente substituídos com um ou dois  $R^6$  como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I; e  $R^{19}$  é fenil substituído com 1, 2, ou 3  $R^{9a}$  onde  $R^{9a}$  é como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

10

Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula VII onde  $R^1$  é não substituído fenil e  $R^{19}$  é fenil substituído com um ou dois  $R^{9a}$  onde cada  $R^{9a}$  é independentemente alcil ou  $R^{9b}$ , onde  $R^{9b}$  é como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

15

Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula VIII



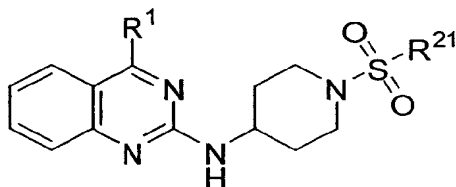
VIII

20

onde  $R^1$  é alcil, cicloalcil, fenil, ou heteroaril onde o cicloalcil, fenil, e heteroaril são opcionalmente substituídos com um ou dois  $R^6$  como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I;  $R^{20}$  é hidrogênio, alcil, alcilcarbonil, alcilsulfonil, ou alcoxicarbonil;  $R^{20a}$  é hidrogênio ou alcil; e  $R^{20b}$  é fenil substituído com 1, 2, ou 3  $R^{9a}$  onde  $R^{9a}$  é como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula VIII onde  $R^1$  é não substituído fenil;  $R^{20}$  é alcil;  $R^{20a}$  é hidrogênio; e  $R^{20b}$  é fenil substituído com um ou dois  $R^{9a}$  onde cada  $R^{9a}$  é independentemente alcil ou  $R^{9b}$ , onde  $R^{9b}$  é como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

- 5 Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula IX.

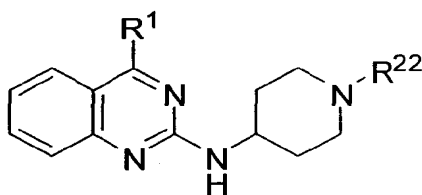


IX

- 10 onde  $R^1$  é alcil, cicloalcil, fenil, ou heteroaril onde o cicloalcil, fenil, e heteroaril são opcionalmente substituído com um ou dois  $R^6$  como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I; e  $R^{21}$  é fenil substituído com 1, 2, ou 3  $R^{9a}$  onde  $R^{9a}$  é como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I, ou  $R^{21}$  é heteroaril substituído com 1, 2, ou 3  $R^{8a}$  onde  $R^{8a}$  é como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

- 15 Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula IX onde  $R^1$  é não substituído fenil e  $R^{21}$  é heteroaril substituído com um ou dois  $R^{8a}$  onde cada  $R^{8a}$  é alcil.

Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula X



X

- 20 onde  $R^1$  é alcil, cicloalcil, fenil, ou heteroaril onde o cicloalcil, fenil, e heteroaril são opcionalmente substituídos com um ou dois  $R^6$  como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I; e  $R^{22}$  é fenil substituído com 1, 2, ou 3  $R^{9a}$  ou  $R^{22}$  é heteroaril substituído com 1, 2, ou 3  $R^{8a}$  onde  $R^{9a}$  e  $R^{8a}$  são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.



Em outra concretização, a invenção provê um composto da Fórmula X, caracterizado por:

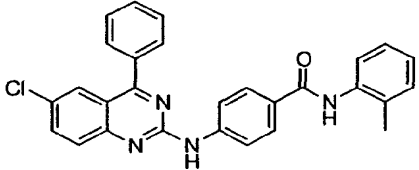
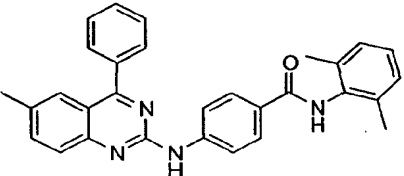
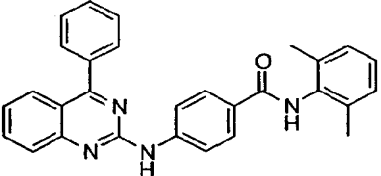
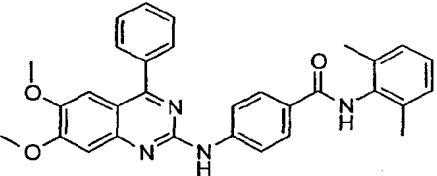
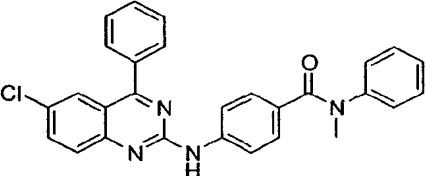
R<sup>1</sup> ser não substituído fenil e R<sup>22</sup> ser heteroaril.

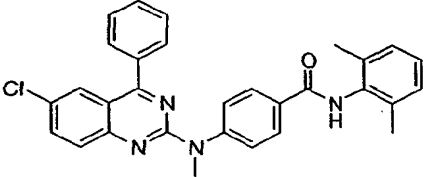
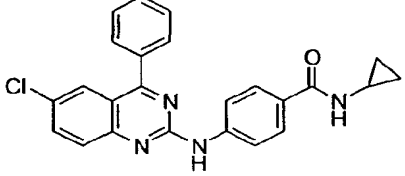
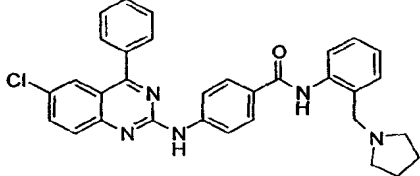
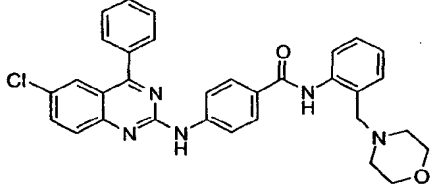
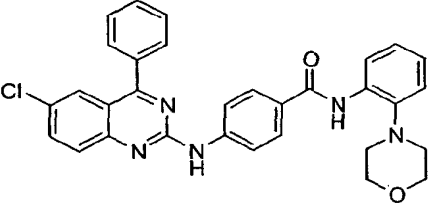
- 5 Em outra concretização, a invenção provê um método para tratamento de câncer cujo método compreende administrar para um paciente uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto de quaisquer das concretizações acima ou um farmacologicamente aceitável sal, hidrato, solvato ou combinação destes, ou administrar uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto de quaisquer das
- 10 concretizações acima e um transportador, excipiente, ou diluente aceitáveis farmacologicamente em combinação com gemcitabine ou um agente alquilante, tal como temozolomide. Em outra concretização, o composto é selecionado de um composto da Fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, e X. Em ainda outra concretização, o composto é selecionado de um composto
- 15 da Fórmula Ia, Ib, Ic, Ie, III, e IV. Em ainda outra concretização, o composto é selecionado de um composto da Fórmula Ia, Ib, Ic, Ie, III, e IV e é administrado em combinação com gemcitabine. Em ainda outra concretização, o composto é selecionado de um composto da Fórmula Ia, Ib, Ic, Ie, III, e IV e é administrado em combinação com temozolomide. Em ainda outra
- 20 concretização, o composto é selecionado de um composto da Tabela 1 e é administrado em combinação com gemcitabine. Em ainda outra concretização, o composto é selecionado de um composto da Tabela 1 e é administrado em combinação com temozolomide.

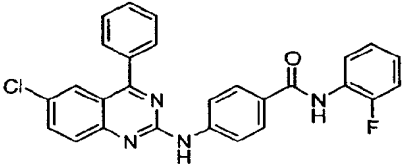
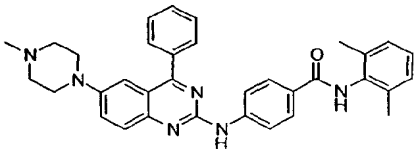
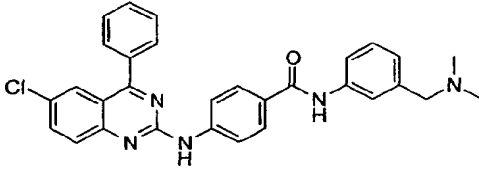
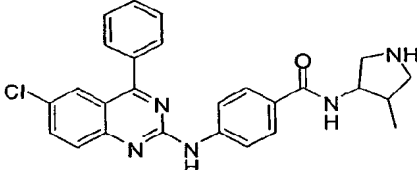
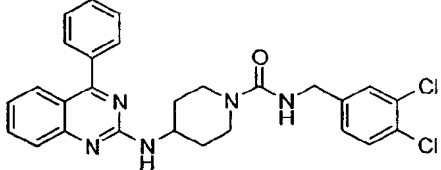
#### **Compostos Representativos**

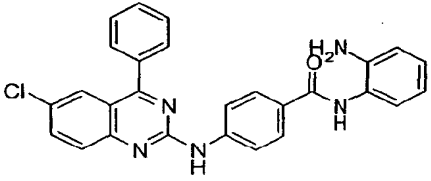
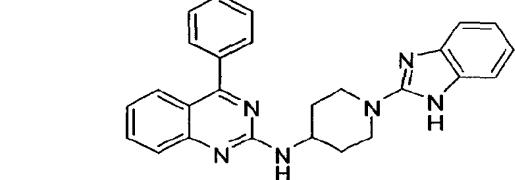
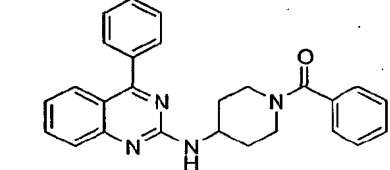
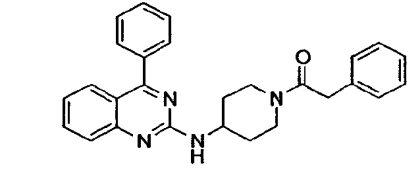
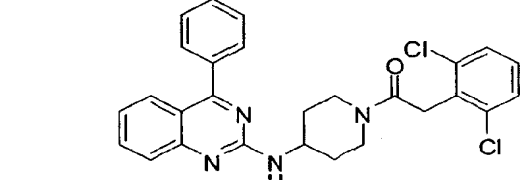
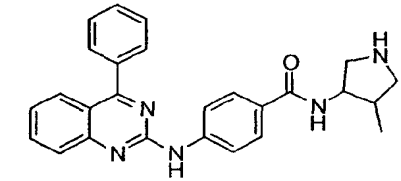
- 25 Compostos representativos da Fórmula I são descritos abaixo. Os exemplos são meramente ilustrativos e não limitam de qualquer maneira o escopo da invenção. Compostos da Tabela 1 são nomeados de acordo com regras sistemáticas de aplicação de nomenclatura aceita por “International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), International Union of Biochemistry and
- 30 Molecular Biology (IUBMB), and the Chemical Abstracts Service (CAS)” usando software ACD/Labs v. 8.08. Estruturas da Tabela 1 foram geradas usando “ISIS Draw”.

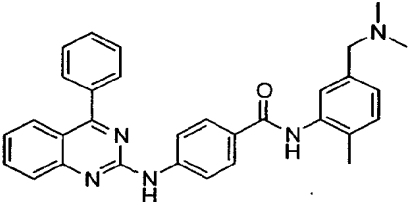
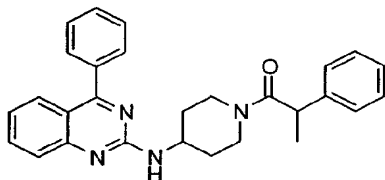
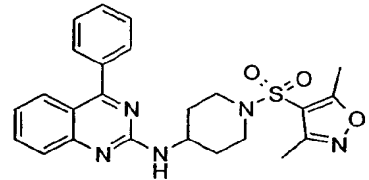
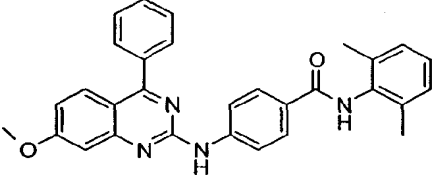
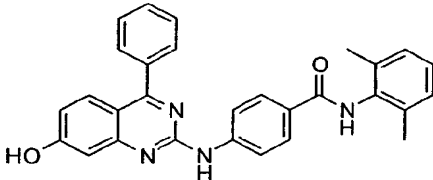
Tabela 1

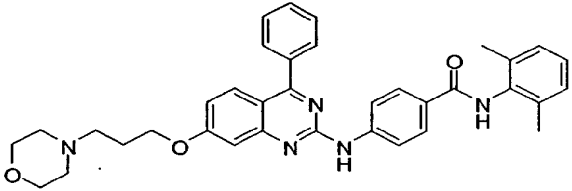
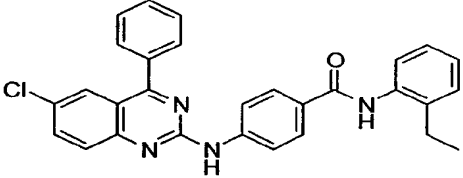
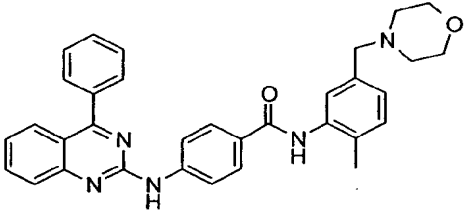
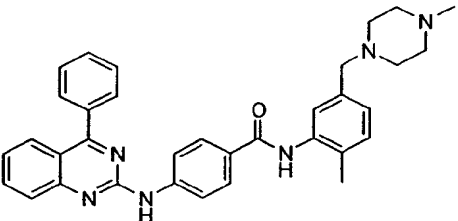
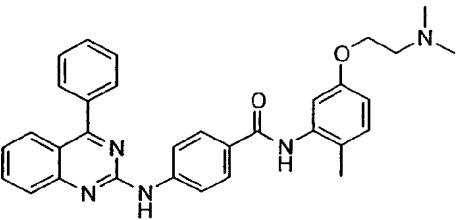
Com p. No.	Estrutura	Nome
1		4-[(6-cloro-4-fenilquinazolin-2-il)amino]-N-(2-metilfenil)benzamido
2		N-(2,6-dimetilfenil)-4-[(6-metil-4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
3		N-(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
4		4-[[6,7-bis(metiloxi)-4-fenilquinazolin-2-il]amino]-N-(2,6-dimetilfenil)benzamido
5		4-[(6-cloro-4-fenilquinazolin-2-il)amino]-N-metil-N-fenilbenzamido

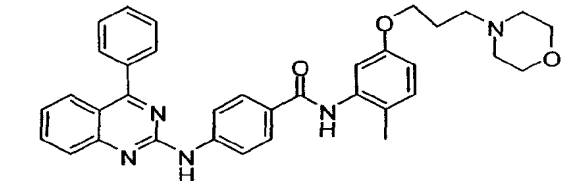
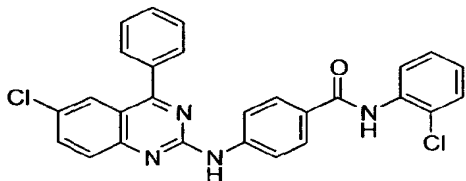
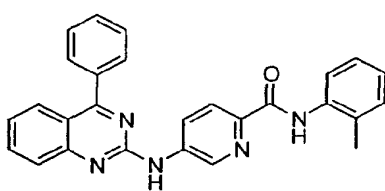
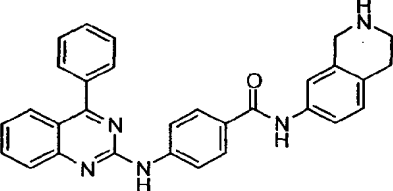
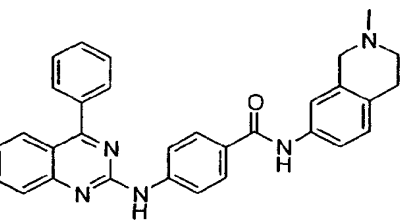
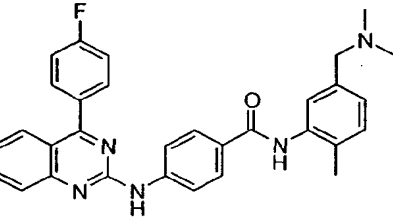
Com p. No.	Estrutura	Nome
6		4-[(6-cloro-4-fenilquinazolin-2-il)(metil)amino]-N-(2,6-dimetilfenil)benzamido
7		4-[(6-cloro-4-fenilquinazolin-2-il)amino]-N-ciclopropilbenzamido
8		4-[(6-cloro-4-fenilquinazolin-2-il)amino]-N-[2-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]benzamido
9		4-[(6-cloro-4-fenilquinazolin-2-il)amino]-N-[2-(morfolin-4-ilmetil)fenil]benzamido
10		4-[(6-cloro-4-fenilquinazolin-2-il)amino]-N-(2-morfolin-4-ilfenil)benzamido

Com p. No.	Estrutura	Nome
11		4-[(6-cloro-4-fenilquinazolin-2-il)amino]-N-(2-fluorofenil)benzamido
12		N-(2,6-dimetilfenil)-4-[[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-fenilquinazolin-2-il]amino]benzamido
13		4-[(6-cloro-4-fenilquinazolin-2-il)amino]-N-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}benzamido
14		4-[(6-cloro-4-fenilquinazolin-2-il)amino]-N-(4-metilpirrolidin-3-il)benzamido
15		N-[(3,4-diclorofenil)metil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]piperidine-1-carboxamido

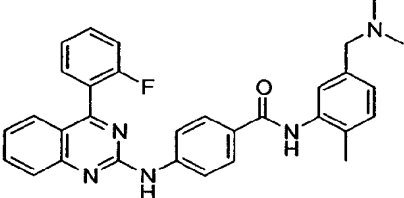
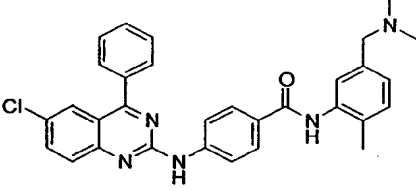
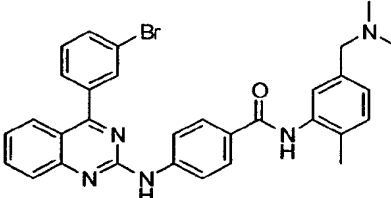
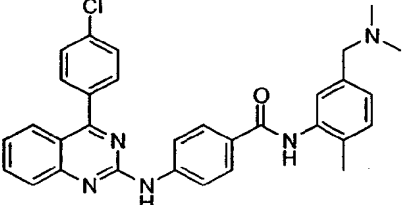
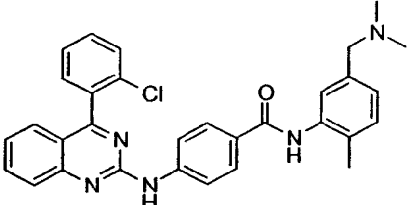
Com p. No.	Estrutura	Nome
16		N-(2-aminofenil)-4-[(6-cloro-4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
17		N-[1-(1H-benzimidazol-2-il)piperidin-4-il]-4-fenilquinazolin-2-amino
18		4-fenil-N-[1-(fenilcarbonil)piperidin-4-il]quinazolin-2-amino
19		4-fenil-N-[1-(fenilacetil)piperidin-4-il]quinazolin-2-amino
20		N-{1-[(2,6-diclorofenil)acetil]piperidin-4-il}-4-fenilquinazolin-2-amino
21		N-(4-metilpirrolidin-3-il)-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido

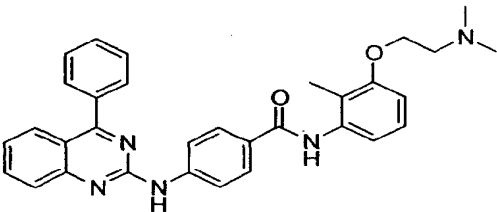
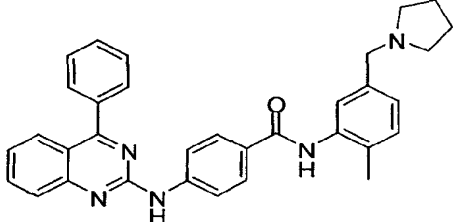
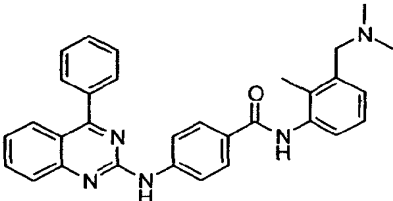
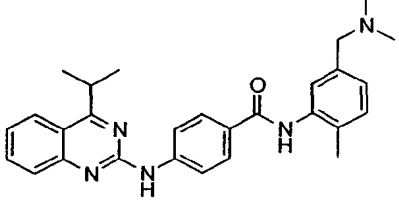
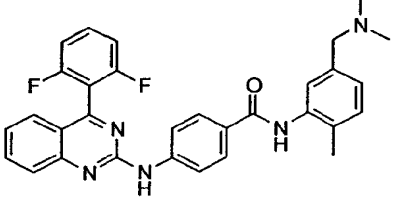
Com p. No.	Estrutura	Nome
22		<i>N</i> -{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
23		4-fenil- <i>N</i> -[1-(2-fenilpropanoil)piperidin-4-il]quinazolin-2-amino
24		<i>N</i> -{1-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)sulfonil]piperidin-4-il}-4-fenilquinazolin-2-amino
25		<i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)-4-[(7-(metiloxi)-4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
26		<i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)-4-[(7-hidroxi-4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido

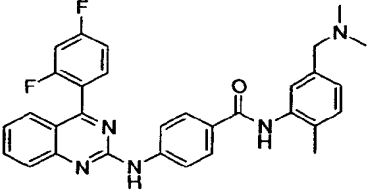
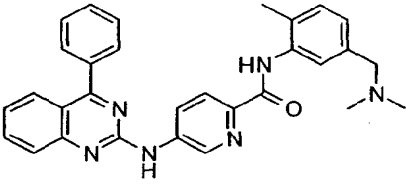
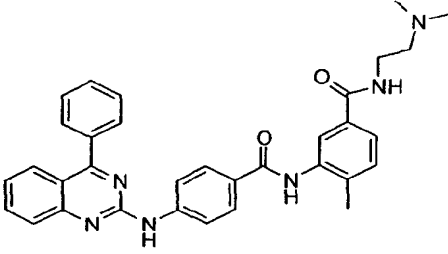
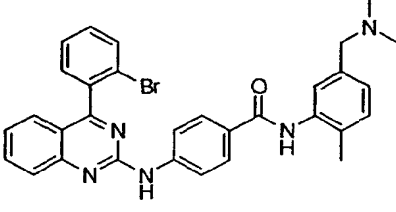
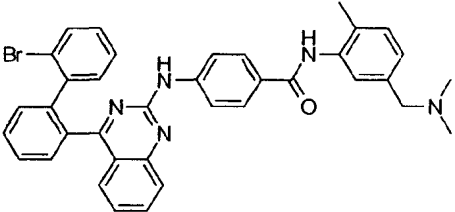
Com p. No.	Estrutura	Nome
27		N-(2,6-dimetilfenil)-4-({7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]-4-fenilquinazolin-2-il}amino)benzamido
28		4-[(6-cloro-4-fenilquinazolin-2-il)amino]-N-(2-etilfenil)benzamido
29		N-[2-metil-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
30		N-{2-metil-5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
31		N-(5-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido

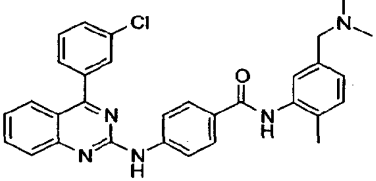
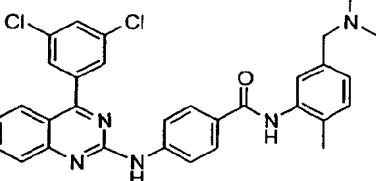
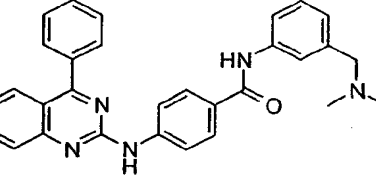
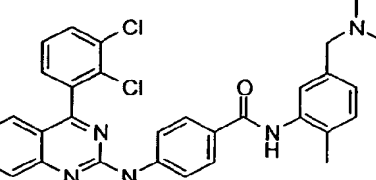
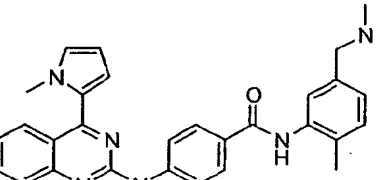
Com p. No.	Estrutura	Nome
32		<i>N</i> -{2-metil-5-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]fenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
33		<i>N</i> -(2-clorofenil)-4-[(6-cloro-4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
34		<i>N</i> -(2-metilfenil)-5-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]piridina-2-carboxamido
35		4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]- <i>N</i> -(1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-7-il)benzamido
36		<i>N</i> -(2-metil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-7-il)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
37		<i>N</i> -{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}-4-[(4-(4-fluorofenil)quinazolin-2-il)amino]benzamido

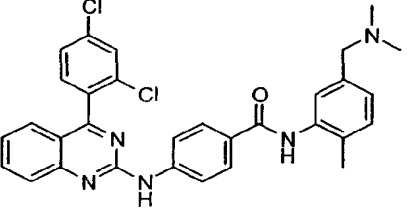
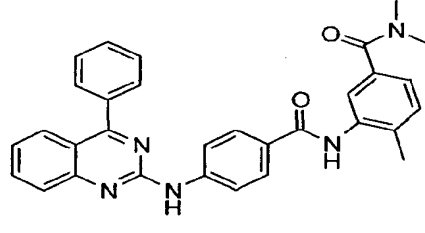
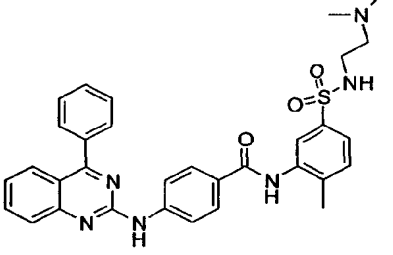
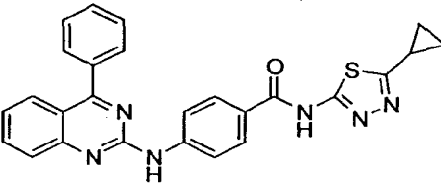
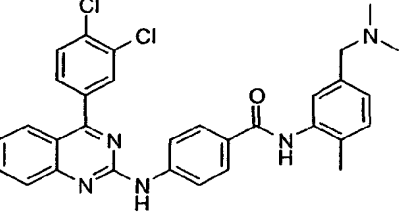


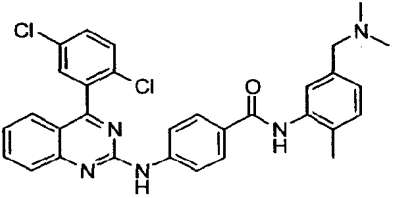
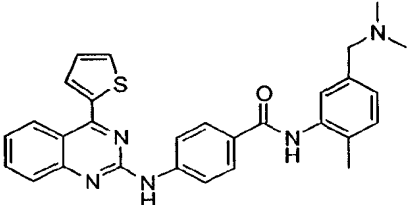
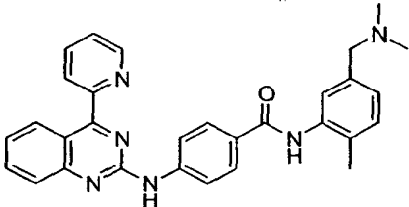
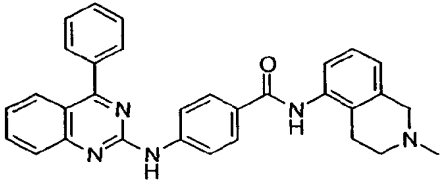
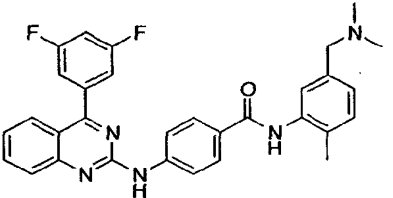
Com p. No.	Estrutura	Nome
38		N-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}-4-[[4-(2-fluorofenil)quinazolin-2-il]amino}benzamido
39		4-[(6-cloro-4-fenilquinazolin-2-il)amino]-N-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}benzamido
40		4-[[4-(3-bromofenil)quinazolin-2-il]amino]-N-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}benzamido
41		4-[[4-(4-clorofenil)quinazolin-2-il]amino]-N-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}benzamido
42		4-[[4-(2-clorofenil)quinazolin-2-il]amino]-N-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}benzamido

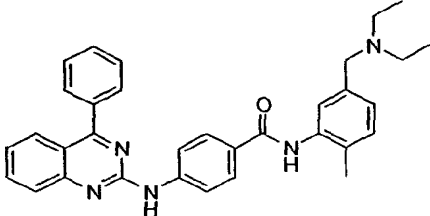
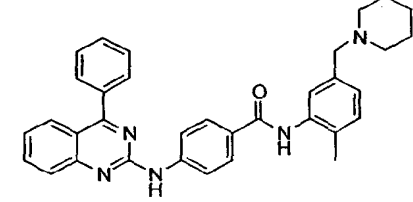
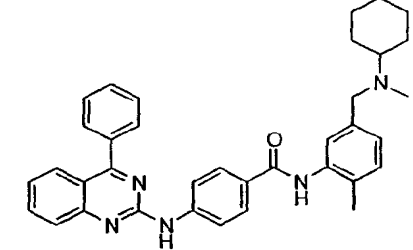
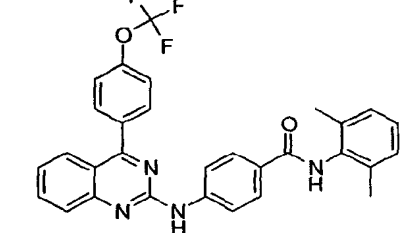
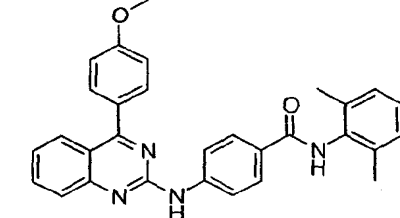
Com p. No.	Estrutura	Nome
43		N-(3-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]-2-metilfenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
44		N-[2-metil-5-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
45		N-{3-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
46		N-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}-4-[[4-(1-metiletil)quinazolin-2-il]amino]benzamido
47		4-[[4-(2,6-difluorofenil)quinazolin-2-il]amino]-N-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}benzamido

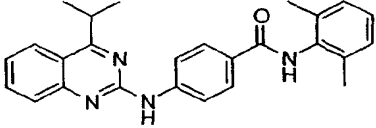
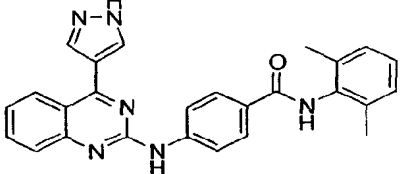
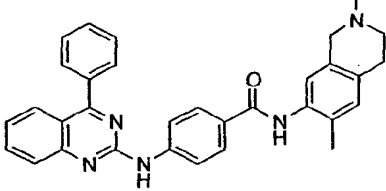
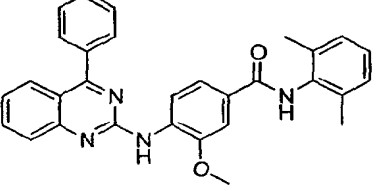
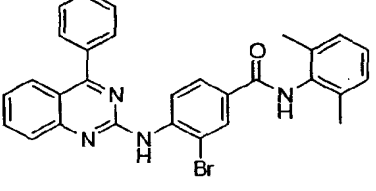
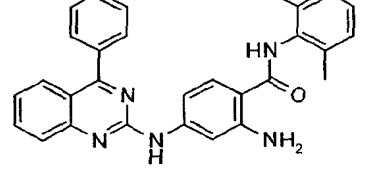
Com p. No.	Estrutura	Nome
48		4-[[4-(2,4-difluorofenil)quinazolin-2-il]amino]-N-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}benzamido
49		N-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}-5-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]piridina-2-carboxamido
50		N-[2-(dimetilamino)etil]-4-metil-3-[[4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]fenil]carbonil]amino]benzamido
51		4-[[4-(2-bromofenil)quinazolin-2-il]amino]-N-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}benzamido
52		4-[[4-(2'-bromobifenil-2-il)quinazolin-2-il]amino]-N-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}benzamido

Com p. No.	Estrutura	Nome
53		4-[[4-(3-clorofenil)quinazolin-2-il]amino]-N-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}benzamido
54		4-[[4-(3,5-diclorofenil)quinazolin-2-il]amino]-N-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}benzamido
55		N-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-4-[[4-fenilquinazolin-2-il]amino]benzamido
56		4-[[4-(2,3-diclorofenil)quinazolin-2-il]amino]-N-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}benzamido
57		N-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}-4-[[4-(1-metil-1H-pirrol-2-il)quinazolin-2-il]amino]benzamido

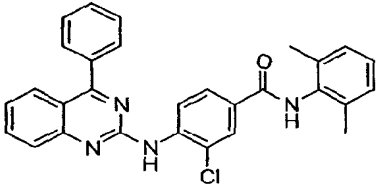
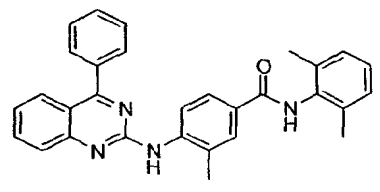
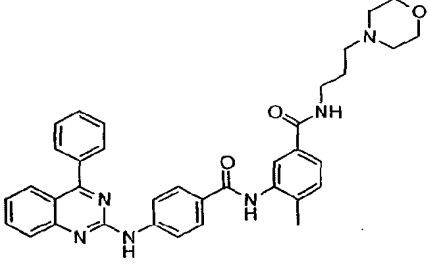
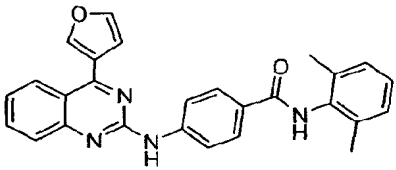
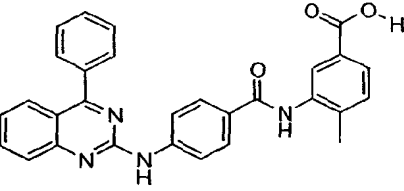
Com p. No.	Estrutura	Nome
58		4-[[4-(2,4-diclorofenil)quinazolin-2-il]amino]-N-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}benzamido
59		N,N,4-trimetil-3-[[4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]fenil]carbonil]amino]benzamido
60		N-[5-({2-(dimetilamino)etil}amino)sulfonil]-2-metilfenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
61		N-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
62		4-[[4-(3,4-diclorofenil)quinazolin-2-il]amino]-N-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}benzamido

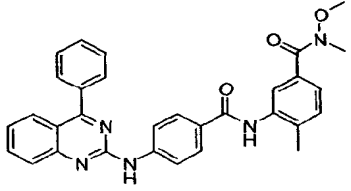
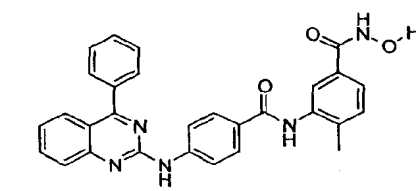
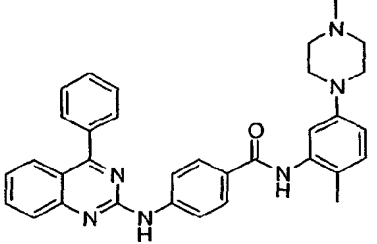
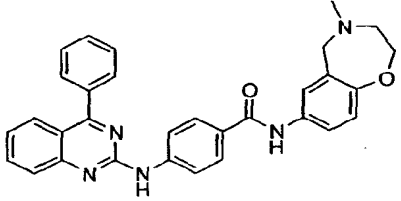
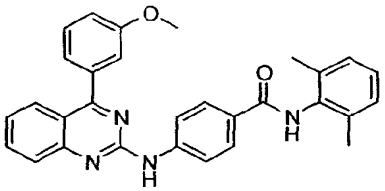
Com p. No.	Estrutura	Nome
63		4-[[4-(2,5-diclorofenil)quinazolin-2-il]amino]-N-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}benzamido
64		N-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}-4-[[4-(2-tienil)quinazolin-2-il]amino]benzamido
65		N-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}-4-[[4-(2-piridin-2-il)quinazolin-2-il]amino]benzamido
66		N-(2-metil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-5-il)-4-[[4-fenilquinazolin-2-il]amino]benzamido
67		4-[[4-(3,5-difluorofenil)quinazolin-2-il]amino]-N-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}benzamido

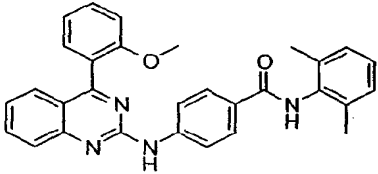
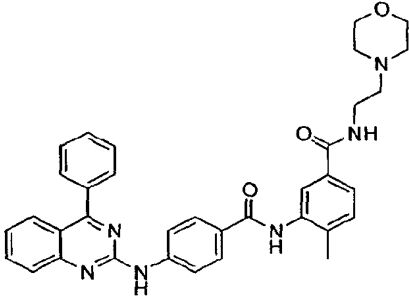
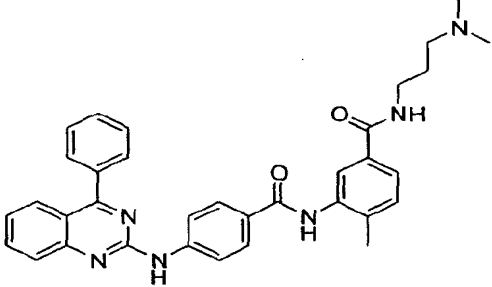
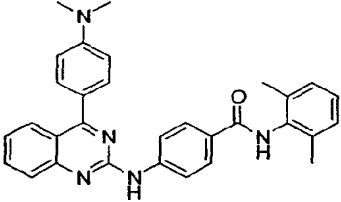
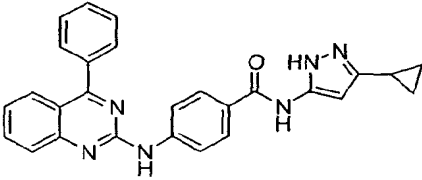
Com p. No.	Estrutura	Nome
68		<i>N</i> -{5-[(dietilamino)metil]-2-metilfenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
69		<i>N</i> -[2-metil-5-(piperidin-1-ilmetil)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
70		<i>N</i> -(5-[[ciclohexil(metil)amino]metil]-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
71		<i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-{4-(trifluorometil)oxi}fenil)quinazolin-2-il)amino]benzamido
72		<i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-[4-(metiloxi)fenil]quinazolin-2-il)amino]benzamido

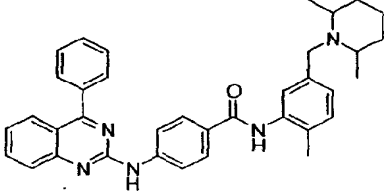
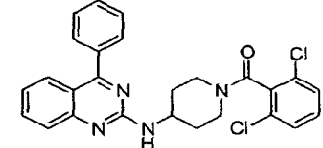
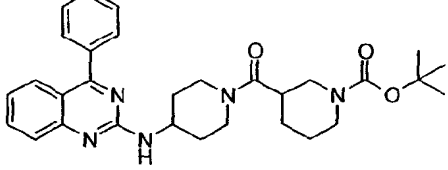
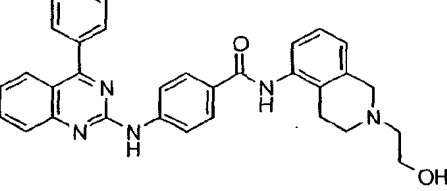
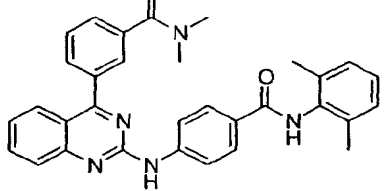
Com p. No.	Estrutura	Nome
73		N-(2,6-dimetilfenil)-4-[[4-(1-metiletil)quinazolin-2-il]amino]benzamido
74		N-(2,6-dimetilfenil)-4-[[4-(1H-pirazol-4-il)quinazolin-2-il]amino]benzamido
75		N-(2,6-dimetil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-7-il)-4-[[4-fenilquinazolin-2-il]amino]benzamido
76		N-(2,6-dimetilfenil)-3-(metiloxi)-4-[[4-fenilquinazolin-2-il]amino]benzamido
77		3-bromo-N-(2,6-dimetilfenil)-4-[[4-fenilquinazolin-2-il]amino]benzamido
78		2-amino-N-(2,6-dimetilfenil)-4-[[4-fenilquinazolin-2-il]amino]benzamido

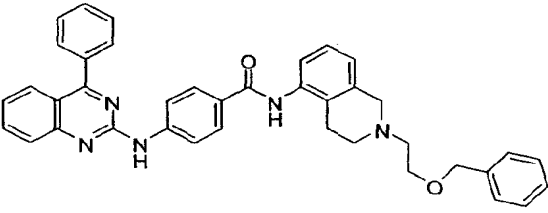
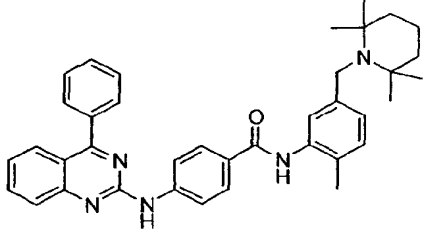
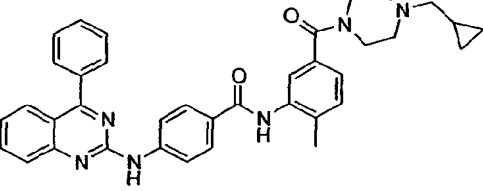
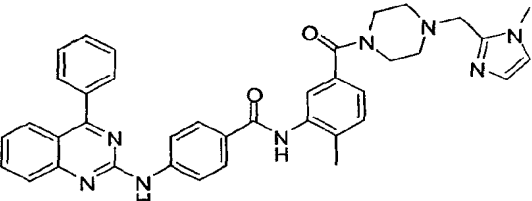
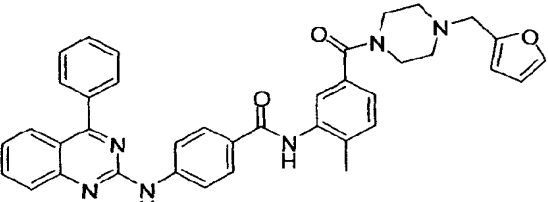


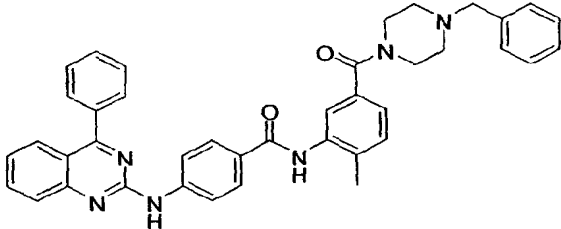
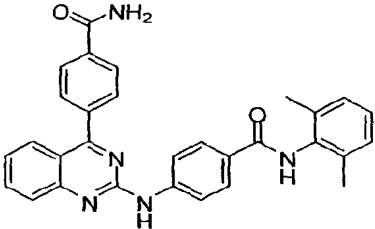
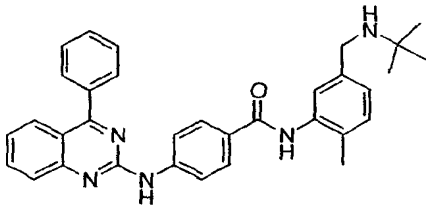
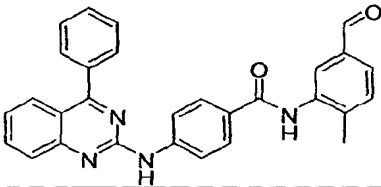
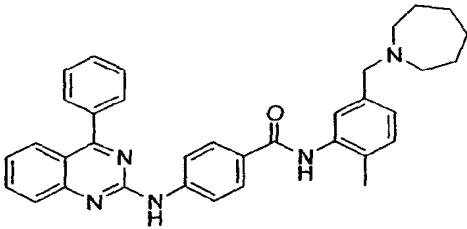
Com p. No.	Estrutura	Nome
79		3-cloro- <i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
80		<i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)-3-metil-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
81		4-metil- <i>N</i> -(3-morfolin-4-ilpropil)-3-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]fenil}carbonil)amino]benzamido
82		<i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-furan-3-ilquinazolin-2-il)amino]benzamido
83		4-metil-3-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]fenil}carbonil)amino]benzoic acid

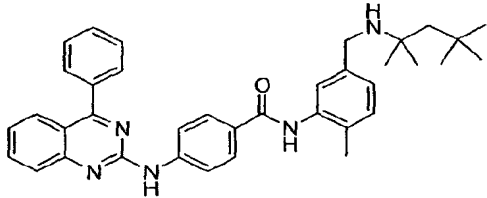
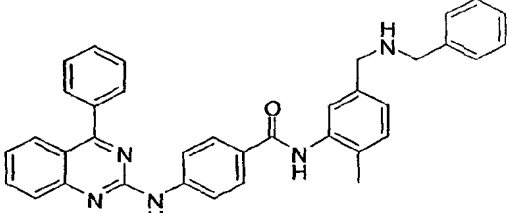
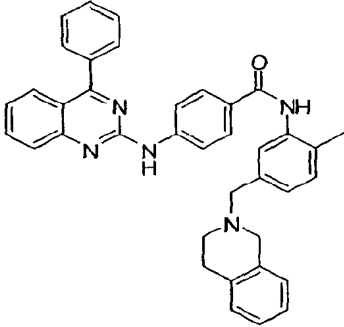
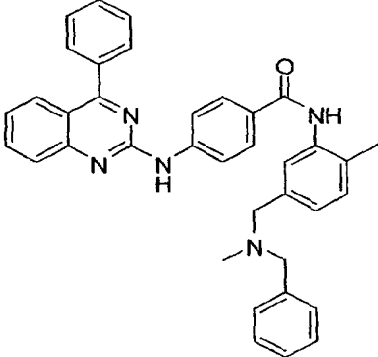
Com p. No.	Estrutura	Nome
84		<i>N</i> ,4-dimetil- <i>N</i> -(metiloxi)-3-[[{4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]fenil}carbonil]amino]benzamido
85		<i>N</i> -hidroxi-4-metil-3-[[{4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]fenil}carbonil]amino]benzamido
86		<i>N</i> -[2-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
87		<i>N</i> -(4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
88		<i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-[3-(metiloxi)fenil]quinazolin-2-il)amino]benzamido

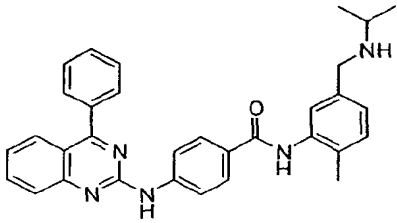
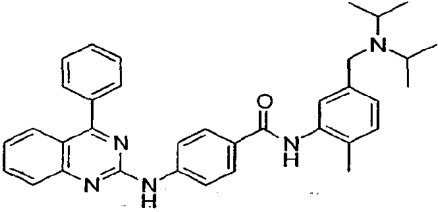
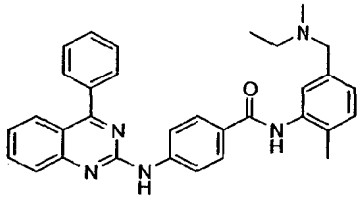
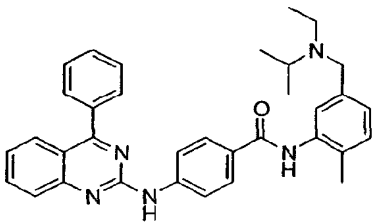
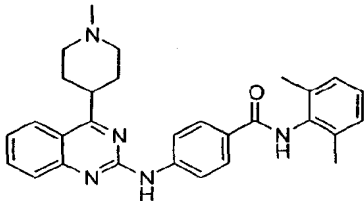
Com p. No.	Estrutura	Nome
89		N-(2,6-dimetilfenil)-4-({4-[2-(metiloxi)fenil]quinazolin-2-il}amino)benzamido
90		4-metil-N-(2-morfolin-4-iletil)-3-(((4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]fenil)carbonil)amino)benzamido
91		N-[3-(dimetilamino)propil]-4-metil-3-(((4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]fenil)carbonil)amino)benzamido
92		4-((4-[4-(dimetilamino)fenil]quinazolin-2-il)amino)-N-(2,6-dimetilfenil)benzamido
93		N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido

Com p. No.	Estrutura	Nome
94		<i>N</i> -{5-[(2,6-dimetilpiperidin-1-il)metil]-2-metilfenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
95		<i>N</i> -[1-[(2,6-diclorofenil)carbonil]piperidin-4-il]-4-fenilquinazolin-2-amino
96		1,1-dimetiletil 3-({4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]piperidin-1-il}carbonil)piperidine-1-carboxilato
97		<i>N</i> -[2-(2-hidroxietyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
98		3-{2-[(4-[(2,6-dimetilfenil)amino]carbonil}fenil)amino]quinazolin-4-il}- <i>N,N</i> -dimetilbenzamido

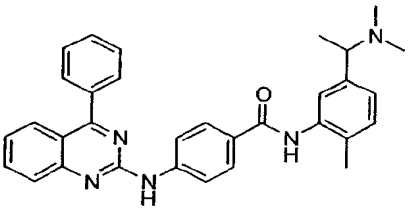
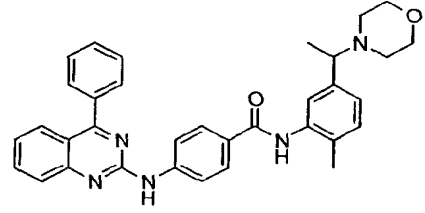
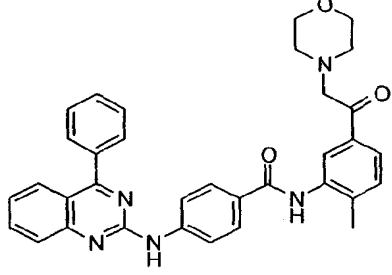
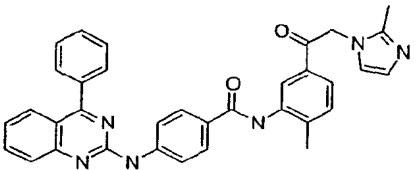
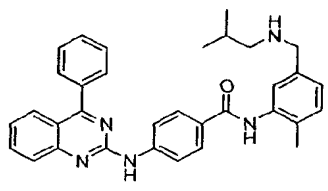
Com p. No.	Estrutura	Nome
99		<i>N</i> -(2-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
100		<i>N</i> -{2-metil-5-[(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)metil]fenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
101		<i>N</i> -(5-{[4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il]carbonil}-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
102		<i>N</i> -[2-metil-5-({4-[(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metil]piperazin-1-il}carbonil)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
103		<i>N</i> -(5-{[4-(furan-2-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil}-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido

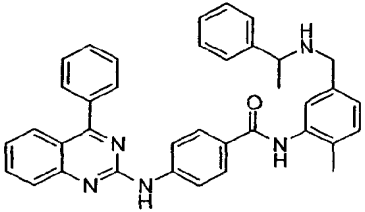
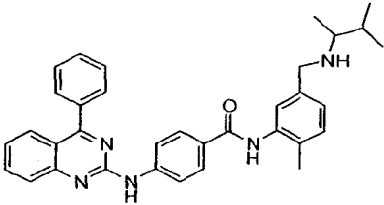
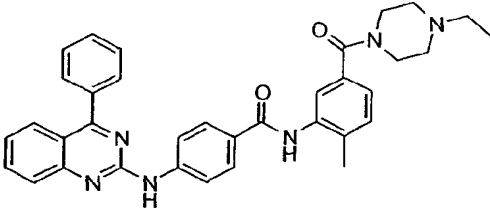
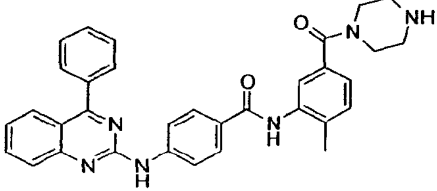
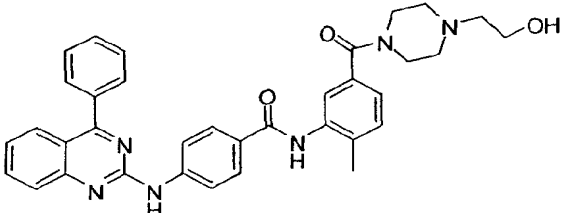
Com p. No.	Estrutura	Nome
104		<i>N</i> -(2-metil-5-[[4-(fenilmetil)piperazin-1-il]carbonil]fenil)-4-[[4-fenilquinazolin-2-il]amino]benzamido
105		4-[[4-[(aminocarbonil)fenil]quinazolin-2-il]amino]- <i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)benzamido
106		<i>N</i> -(5-[[1,1-dimetiletil]amino]metil)-2-metilfenil)-4-[[4-fenilquinazolin-2-il]amino]benzamido
107		<i>N</i> -(5-formil-2-metilfenil)-4-[[4-fenilquinazolin-2-il]amino]benzamido
108		<i>N</i> -[5-(azepan-1-ilmetil)-2-metilfenil]-4-[[4-fenilquinazolin-2-il]amino]benzamido

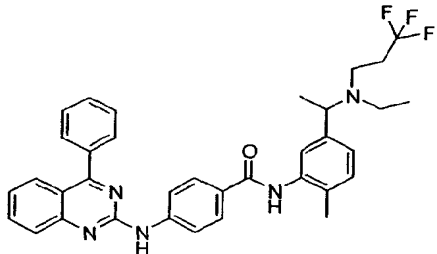
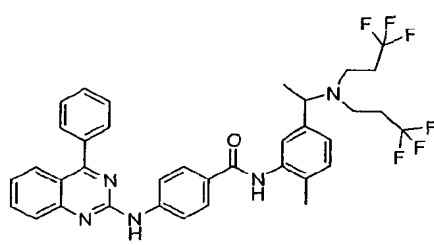
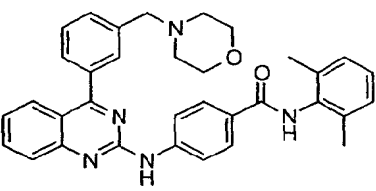
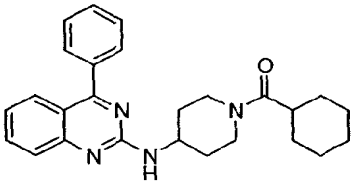
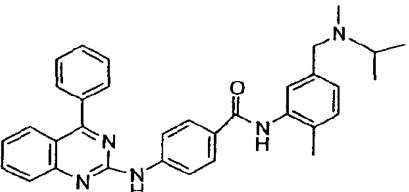
Com p. No.	Estrutura	Nome
109		<p><i>N</i>-(2-metil-5-[[1,1,3,3-tetrametilbutil]amino]metil}fenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido</p>
110		<p><i>N</i>-(2-metil-5-[[fenilmetil]amino]metil}fenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido</p>
111		<p><i>N</i>-[5-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1<i>H</i>)-ilmetil)-2-metilfenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido</p>
112		<p><i>N</i>-(2-metil-5-[[metil(fenilmetil)amino]metil}fenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido</p>

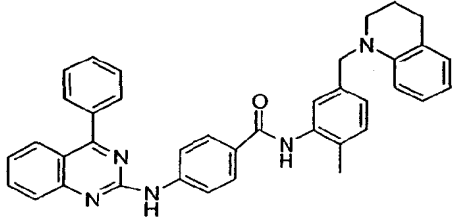
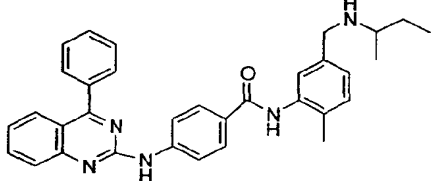
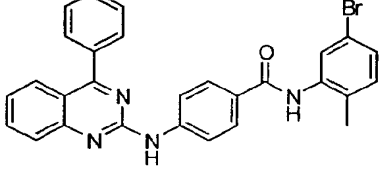
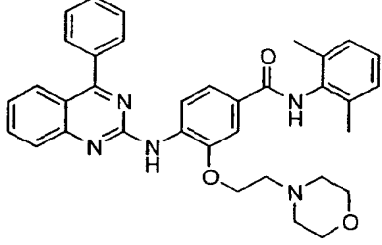
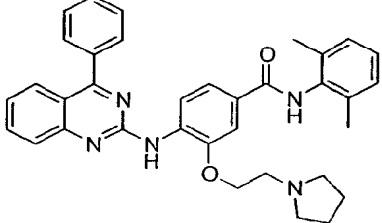
Com p. No.	Estrutura	Nome
113		<i>N</i> -(2-metil-5-[[1-metiletil]amino]metil}fenil)-4-[4-fenilquinazolin-2-il]amino]benzamido
114		<i>N</i> -(5-[[bis(1-metiletil)amino]metil]-2-metilfenil)-4-[4-fenilquinazolin-2-il]amino]benzamido
115		<i>N</i> -(5-[[etil(metil)amino]metil]-2-metilfenil)-4-[4-fenilquinazolin-2-il]amino]benzamido
116		<i>N</i> -(5-[[etil(1-metiletil)amino]metil]-2-metilfenil)-4-[4-fenilquinazolin-2-il]amino]benzamido
117		<i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)-4-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)amino]methyl]amino]benzamido

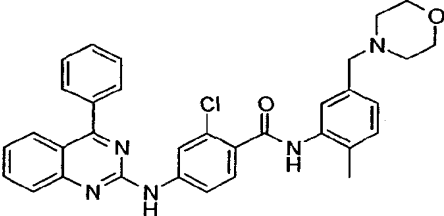
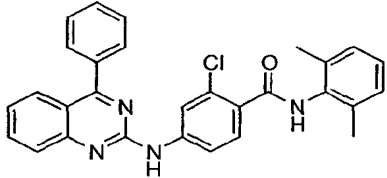
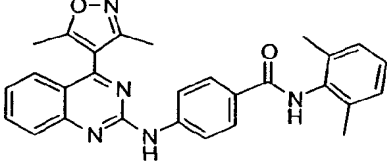
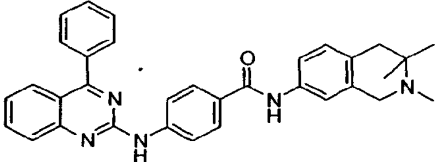
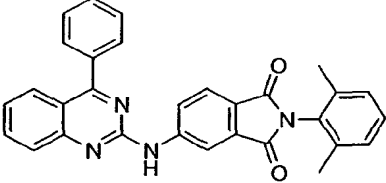


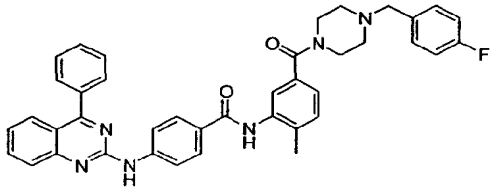
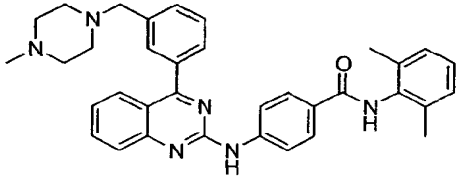
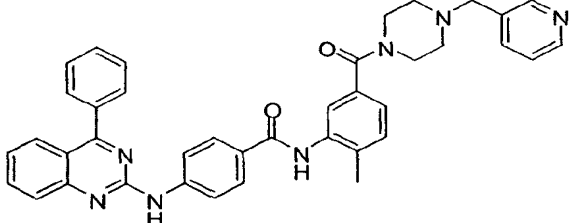
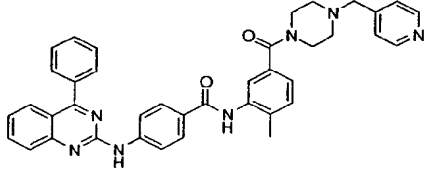
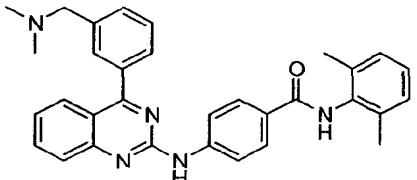
Com p. No.	Estrutura	Nome
118		N-{5-[1-(dimetilamino)etil]-2-metilfenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
119		N-[2-metil-5-(1-morfolin-4-ilet)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
120		N-[2-metil-5-(morfolin-4-ilacetil)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
121		N-{2-metil-5-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)acetil]fenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
122		N-(2-metil-5-[(2-metilpropil)amino]metil)fenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido

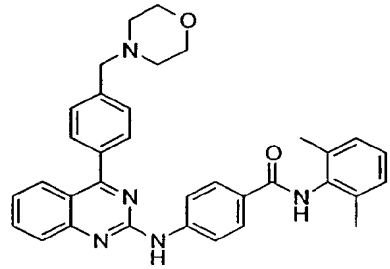
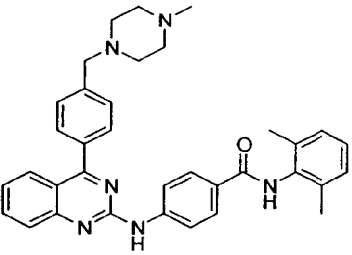
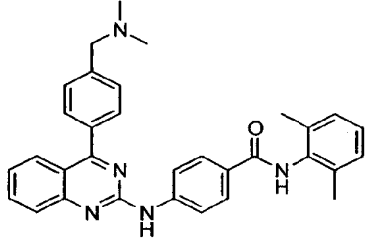
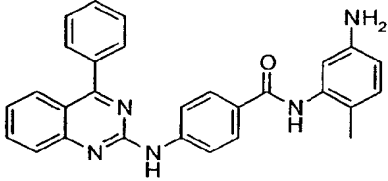
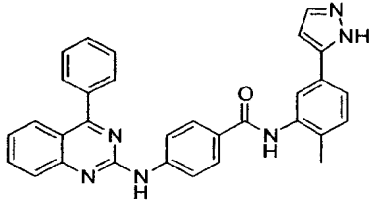
Com p. No.	Estrutura	Nome
123		<i>N</i> -(2-metil-5-[[1-feniletil]amino]metil)fenil)-4-[[4-fenilquinazolin-2-il]amino]benzamido
124		<i>N</i> -(5-[[1,2-dimetilpropil]amino]metil)-2-metilfenil)-4-[[4-fenilquinazolin-2-il]amino]benzamido
125		<i>N</i> -[5-[[4-etilpiperazin-1-il]carbonil]-2-metilfenil]-4-[[4-fenilquinazolin-2-il]amino]benzamido
126		<i>N</i> -[2-metil-5-(piperazin-1-ilcarbonil)fenil]-4-[[4-fenilquinazolin-2-il]amino]benzamido
127		<i>N</i> -(5-[[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]carbonil]-2-metilfenil)-4-[[4-fenilquinazolin-2-il]amino]benzamido

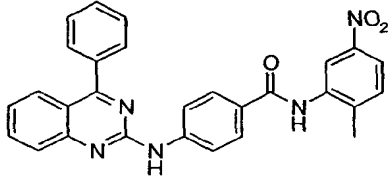
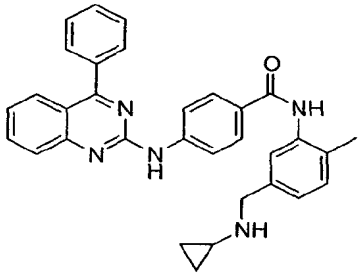
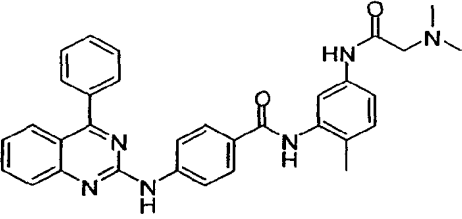
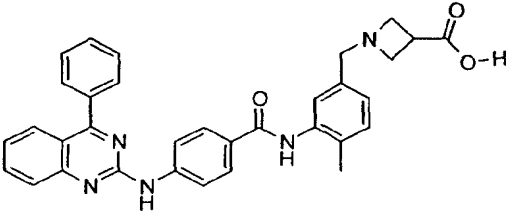
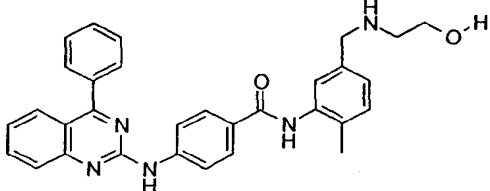
Com p. No.	Estrutura	Nome
128		<i>N</i> -(5-{1-[etil(3,3,3-trifluoropropil)amino]etil}-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
129		<i>N</i> -(5-{1-[bis(3,3,3-trifluoropropil)amino]etil}-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
130		<i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)-4-({4-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]quinazolin-2-il}amino)benzamido
131		<i>N</i> -[1-(ciclohexilcarbonil)piperidin-4-il]-4-fenilquinazolin-2-amino
132		<i>N</i> -(2-metil-5-[[metil(1-metiletil)amino]metil]fenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido

Com p. No.	Estrutura	Nome
133		<i>N</i> -[5-(3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-ilmetil)-2-metilfenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
134		<i>N</i> -(2-metil-5-[[1-metilpropil)amino]metil}fenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
135		<i>N</i> -(5-bromo-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
136		<i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)-3-[(2-morfolin-4-iletil)oxi]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
137		<i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]-3-[(2-pirrolidin-1-iletil)oxi]benzamido

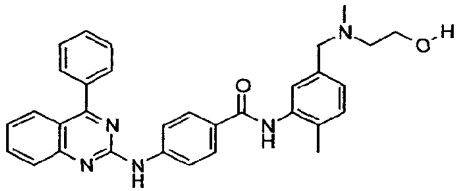
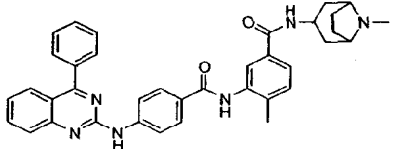
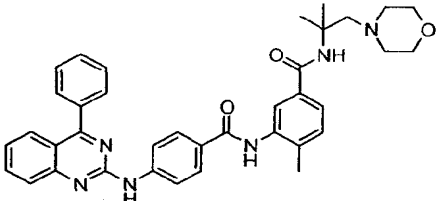
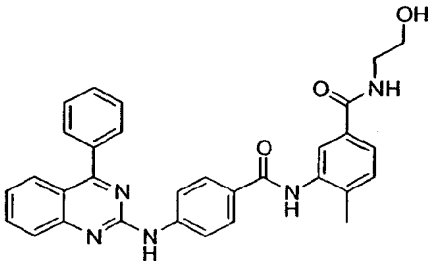
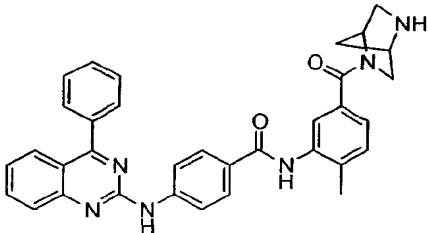
Com p. No.	Estrutura	Nome
138		2-cloro- <i>N</i> -[2-metil-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
139		2-cloro- <i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
140		4-[[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il]amino]- <i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)benzamido
141		4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]- <i>N</i> -(2,3,3-trimetil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-7-il)benzamido
142		2-(2,6-dimetilfenil)-5-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]-1 <i>H</i> -isoindole-1,3(2 <i>H</i> )-dione

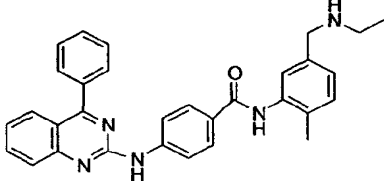
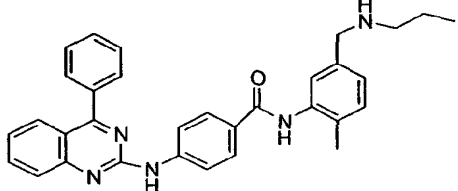
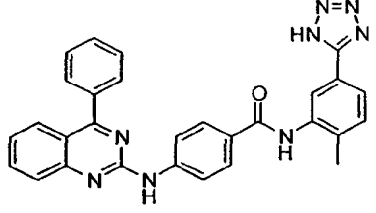
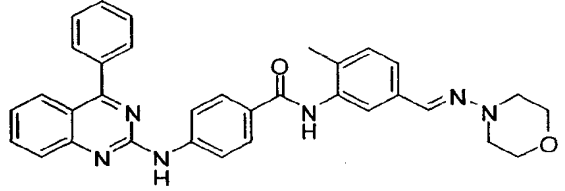
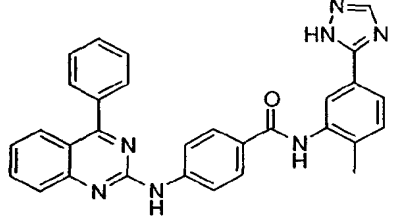
Com p. No.	Estrutura	Nome
143		<i>N</i> -[5-({4-[(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}carbonil)-2-metilfenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
144		<i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}quinazolin-2-il)amino]benzamido
145		<i>N</i> -(2-metil-5-[[4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil]fenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
146		<i>N</i> -(2-metil-5-[[4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil]fenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
147		4-[(4-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}quinazolin-2-il)amino]- <i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)benzamido

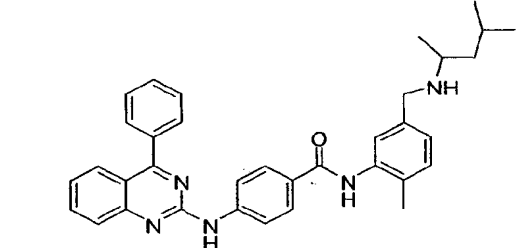
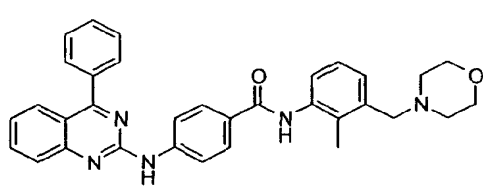
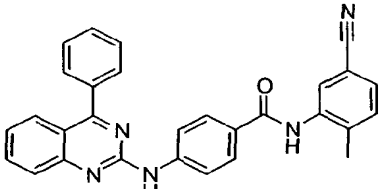
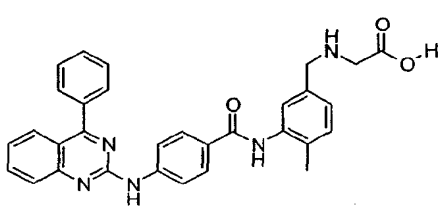
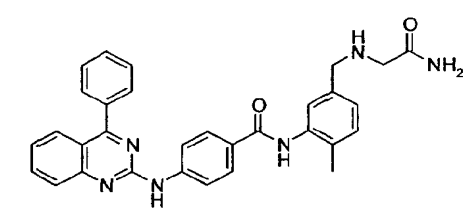
Com p. No.	Estrutura	Nome
148		N-(2,6-dimetilfenil)-4-((4-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]quinazolin-2-il)amino)benzamido
149		N-(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil]quinazolin-2-il)amino]benzamido
150		4-[(4-[4-(dimetilamino)metil]fenil]quinazolin-2-il)amino]-N-(2,6-dimetilfenil)benzamido
151		N-(5-amino-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
152		N-[2-metil-5-(1H-pirazol-5-il)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido

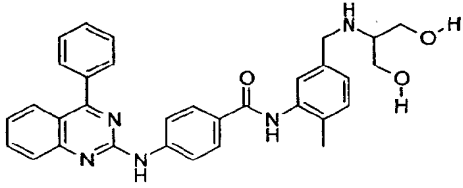
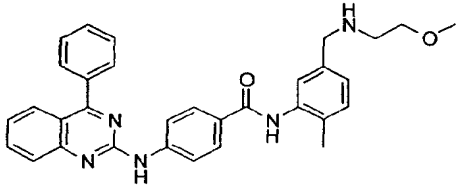
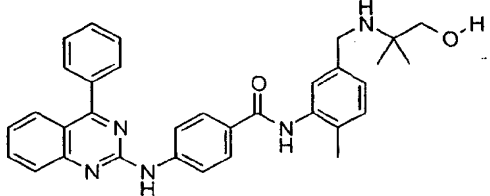
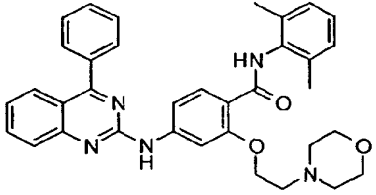
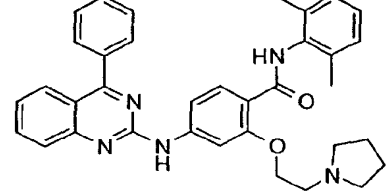
Com p. No.	Estrutura	Nome
153		N-(2-metil-5-nitrofenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
154		N-{5-[(ciclopropilamino)metil]-2-metilfenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
155		N-{5-[(N,N-dimetilglicil)amino]-2-metilfenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
156		1-({4-metil-3-[(4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]fenil)carbonil]amino}fenil)metil)azetidina-3-carboxilic acid
157		N-(5-[(2-hidroxi)etil]amino)metil)-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido

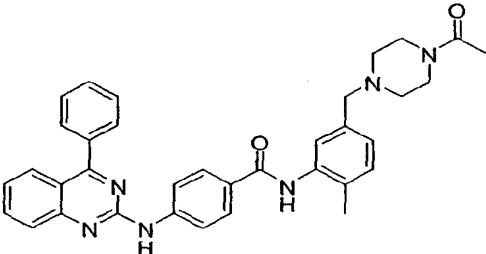
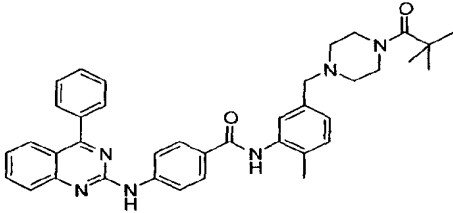
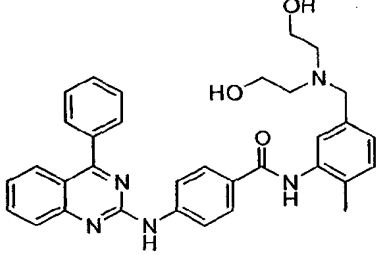
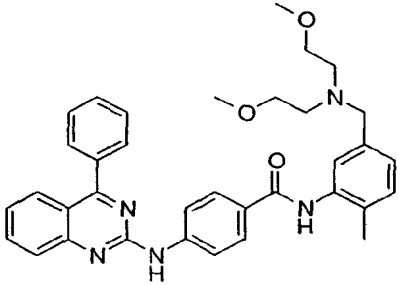


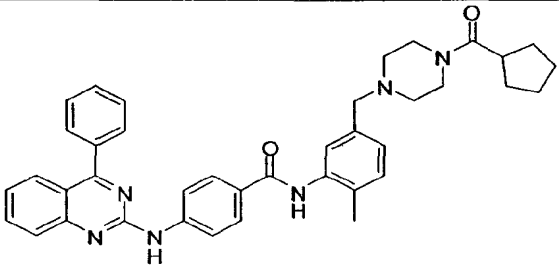
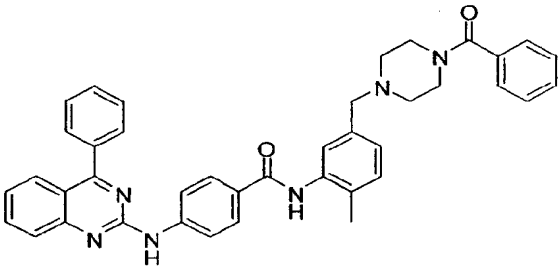
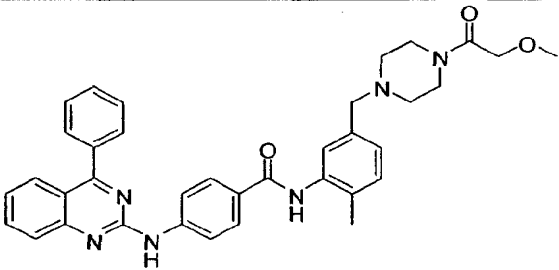
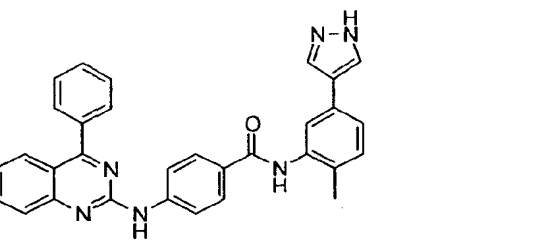
Com p. No.	Estrutura	Nome
158		N-(5-((2-hidroxi-etil)(metil)amino)metil)-2-metilfenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
159		4-metil-N-(8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-[[{(4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]fenil)carbonil)amino]benzamido
160		N-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-iletel)-4-metil-3-[[{(4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]fenil)carbonil)amino]benzamido
161		N-(2-hidroxi-etil)-4-metil-3-[[{(4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]fenil)carbonil)amino]benzamido
162		N-[5-(2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-2-metilfenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido

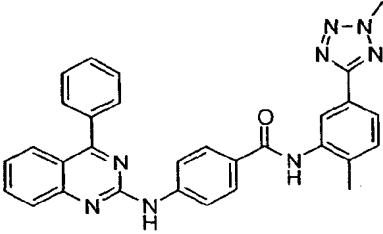
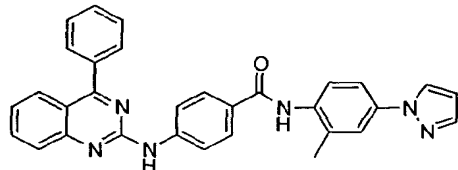
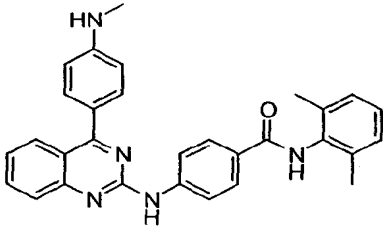
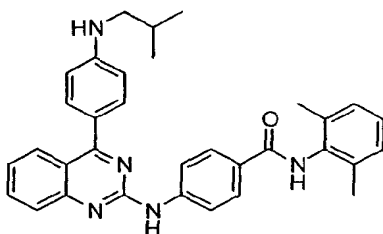
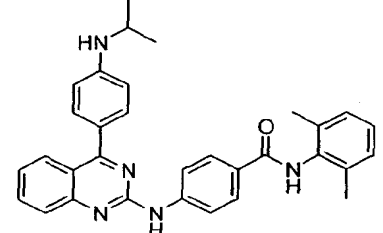
Com p. No.	Estrutura	Nome
163		N-{5-[(etilamino)metil]-2-metilfenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
164		N-{2-metil-5-[(propilamino)metil]fenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
165		N-[2-metil-5-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
166		N-{2-metil-5-[(E)-(morfolin-4-ilimino)metil]fenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
167		N-[2-metil-5-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido

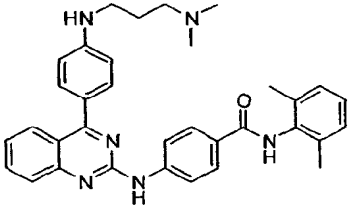
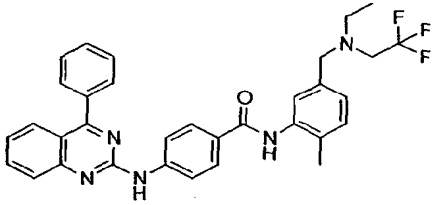
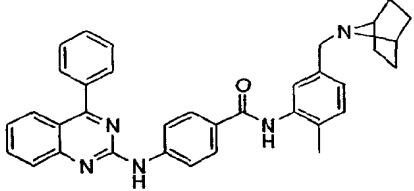
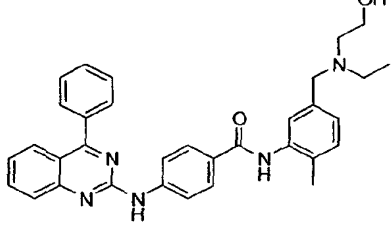
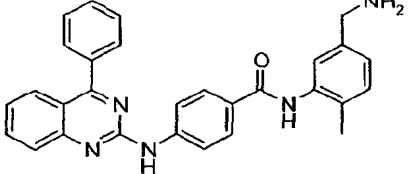
Com p. No.	Estrutura	Nome
168		<i>N</i> -(5-[(1,3-dimetilbutil)amino]metil)-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
169		<i>N</i> -[2-metil-3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
170		<i>N</i> -(5-ciano-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
171		<i>N</i> -({4-metil-3-[(4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]fenil)carbonil]amino]fenil}metil)glicine
172		<i>N</i> -(5-[(2-amino-2-oxoetil)amino]metil)-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido

Com p. No.	Estrutura	Nome
173		<i>N</i> -[5-((2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil)amino)metil)-2-metilfenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
174		<i>N</i> -[2-metil-5-((2-(metiloxi)etil)amino)metil)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
175		<i>N</i> -(5-((2-hidroxi-1,1-dimetiletil)amino)metil)-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
176		<i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)-2-[(2-morfolin-4-ilet)il)oxi]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
177		<i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]-2-[(2-pirrolidin-1-ilet)il)oxi]benzamido

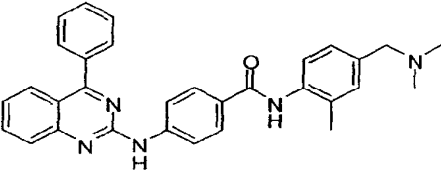
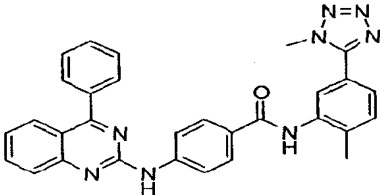
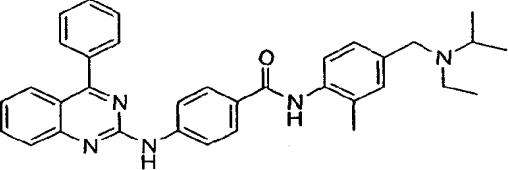
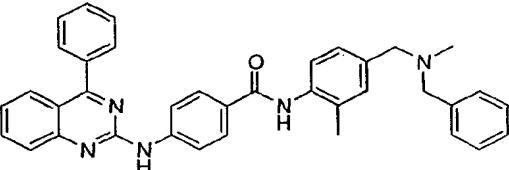
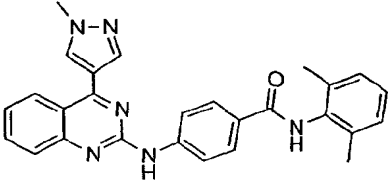
Com p. No.	Estrutura	Nome
178		<i>N</i> -[5-[(4-acetilpiperazin-1-il)metil]-2-metilfenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
179		<i>N</i> -(5-[[4-(2,2-dimetilpropanoil)piperazin-1-il]metil]-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
180		<i>N</i> -(5-[[bis(2-hidroxi)etil]amino]metil)-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
181		<i>N</i> -[5-({bis[2-(metiloxi)etil]amino}metil)-2-metilfenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido

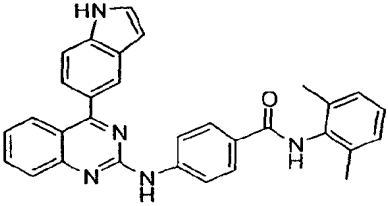
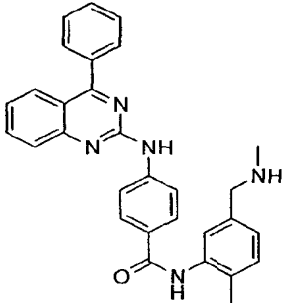
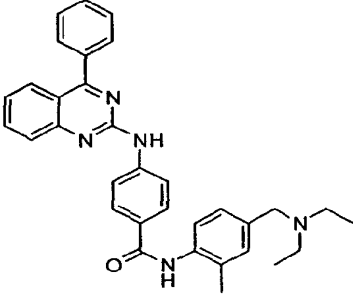
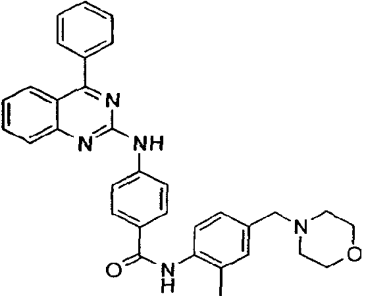
Com p. No.	Estrutura	Nome
182		<i>N</i> -(5-[[4-(ciclopentilcarbonyl)piperazin-1-il]metil]-2-metilfenil)-4-[[4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
183		<i>N</i> -(2-metil-5-[[4-(fenilcarbonyl)piperazin-1-il]metil}fenil)-4-[[4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
184		<i>N</i> -[2-metil-5-([4-((metiloxi)acetil]piperazin-1-il}metil)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
185		<i>N</i> -[2-metil-5-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido

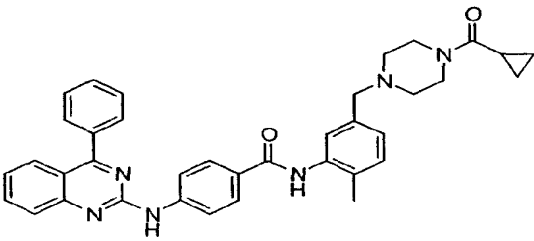
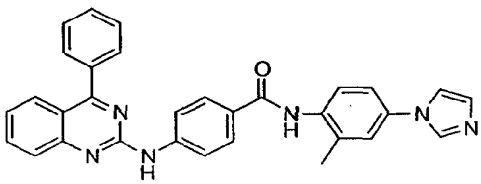
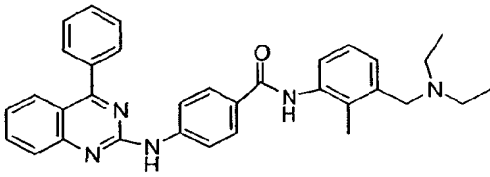
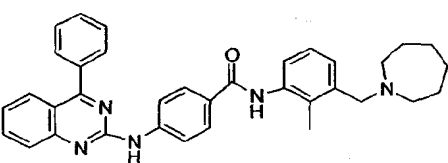
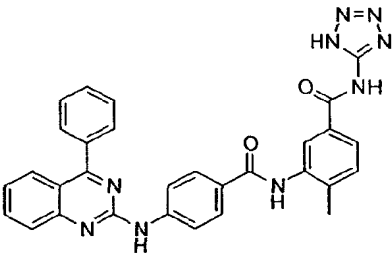
Com p. No.	Estrutura	Nome
186		<i>N</i> -[2-metil-5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
187		<i>N</i> -[2-metil-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
188		<i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-[4-(metilamino)fenil]quinazolin-2-il)amino]benzamido
189		<i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-[4-[2-(2-metilpropil)amino]fenil]quinazolin-2-il)amino]benzamido
190		<i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-[4-[1-(1-metiletil)amino]fenil]quinazolin-2-il)amino]benzamido

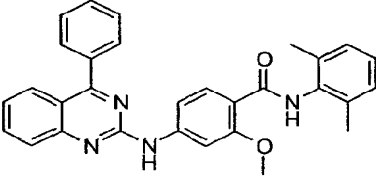
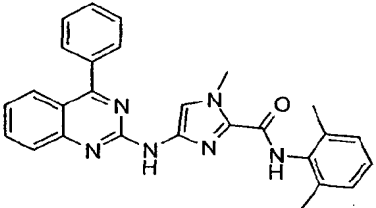
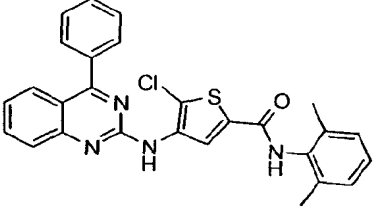
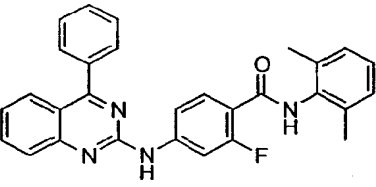
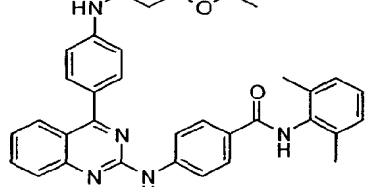
Com p. No.	Estrutura	Nome
191		4-[[4-(4-{[3-(dimetilamino)propil]amino}fenil)quinazolin-2-il]amino]-N-(2,6-dimetilfenil)benzamido
192		N-(5-[[etil(2,2,2-trifluoroetil)amino]metil]-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
193		N-[5-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-ilmetil)-2-metilfenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
194		N-(5-[[etil(2-hidroxi-etil)amino]metil]-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
195		N-[5-(aminometil)-2-metilfenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido

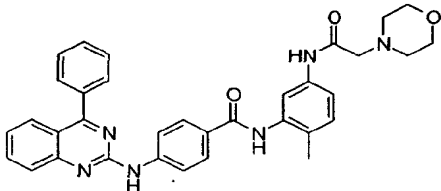
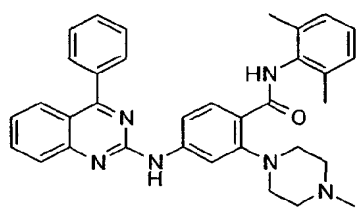
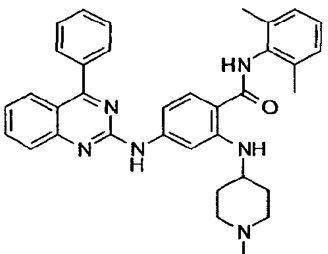
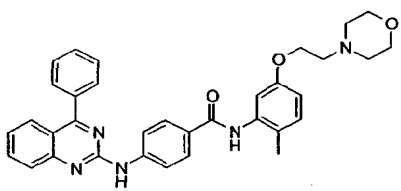
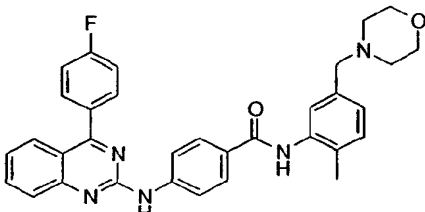


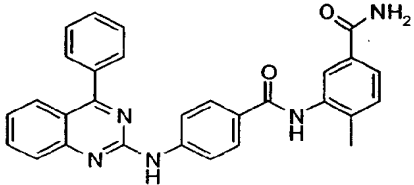
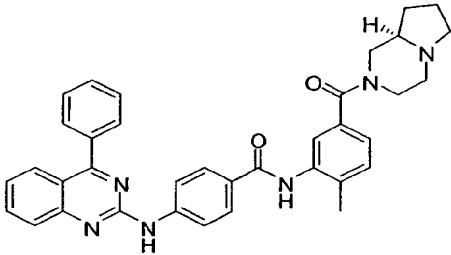
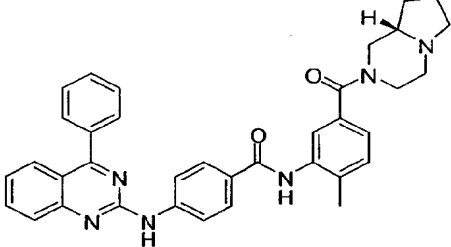
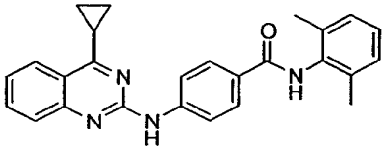
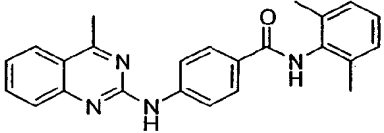
Com p. No.	Estrutura	Nome
196		N-{4-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
197		N-[2-metil-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
198		N-(4-{etil(1-metiletil)amino}metil)-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
199		N-(2-metil-4-[[metil(fenilmetil)amino]metil]fenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
200		N-(2,6-dimetilfenil)-4-[[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinazolin-2-il]amino]benzamido

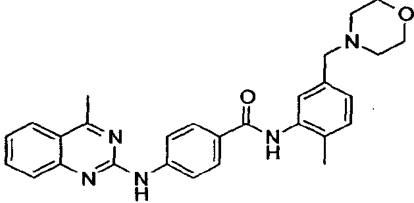
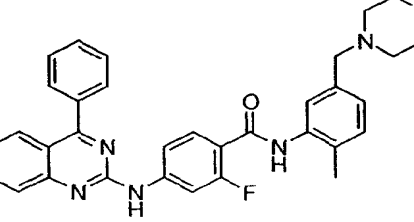
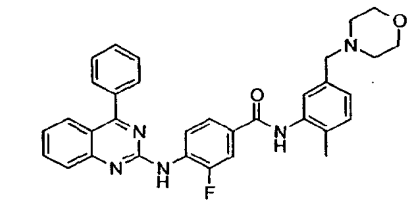
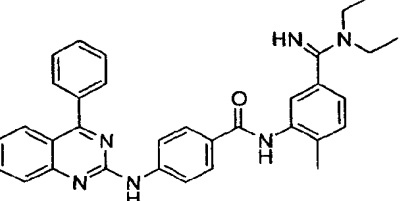
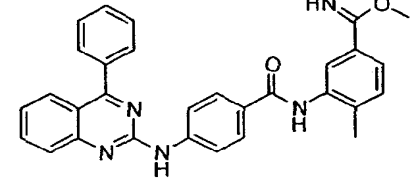
Com p. No.	Estrutura	Nome
201		<i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)-4-[[4-(1 <i>H</i> -indol-5-il)quinazolin-2-il]amino]benzamido
202		<i>N</i> -[2-metil-5-[(metilamino)metil]fenil]-4-[[4-fenilquinazolin-2-il]amino]benzamido
203		<i>N</i> -[4-[(dietilamino)metil]-2-metilfenil]-4-[[4-fenilquinazolin-2-il]amino]benzamido
204		<i>N</i> -[2-metil-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-4-[[4-fenilquinazolin-2-il]amino]benzamido

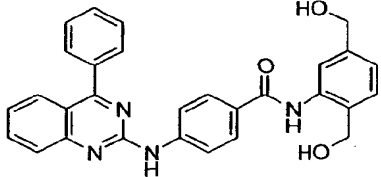
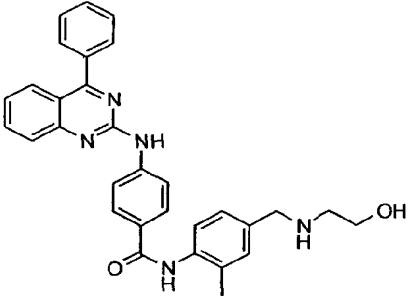
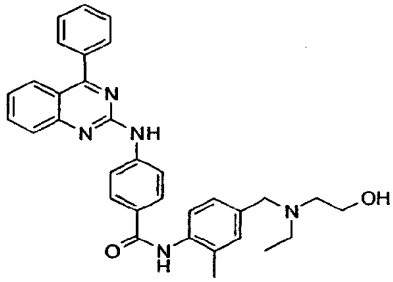
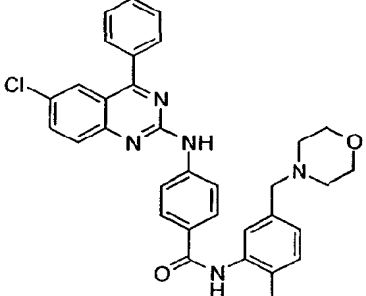
Com p. No.	Estrutura	Nome
205		<i>N</i> -(5-[[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]metil]-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
206		<i>N</i> -[4-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-2-metilfenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
207		<i>N</i> -[3-[(dietilamino)metil]-2-metilfenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
208		<i>N</i> -[3-(azepan-1-ilmetil)-2-metilfenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
209		4-metil-3-[[4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]fenil]carbonil]amino]- <i>N</i> -1 <i>H</i> -tetrazol-5-ilbenzamido

Com p. No.	Estrutura	Nome
210		<i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)-2-(metiloxi)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
211		<i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)-1-metil-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]-1 <i>H</i> -imidazole-2-carboxamido
212		5-cloro- <i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]tiofene-2-carboxamido
213		<i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)-2-fluoro-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
214		<i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-{3-{{3-(etiloxi)propil}amino}fenil)quinazolin-2-il)amino]benzamido

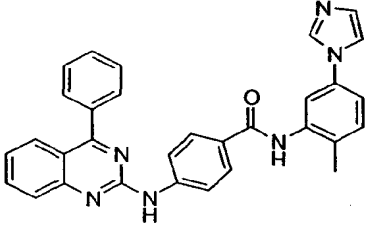
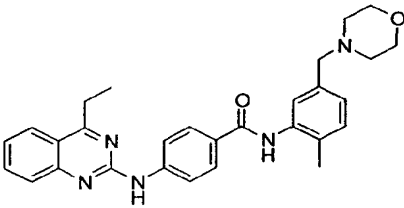
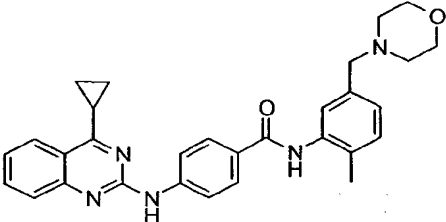
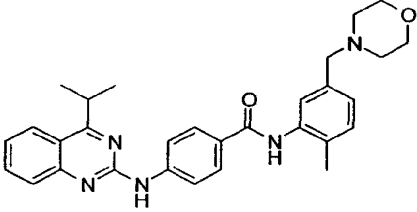
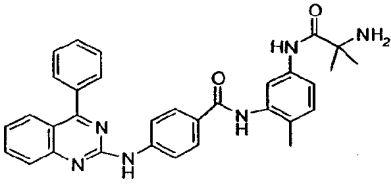
Com p. No.	Estrutura	Nome
215		<i>N</i> -{2-metil-5-[(morfolin-4-il)acetil]amino]fenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
216		<i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
217		<i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)-2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
218		<i>N</i> -{2-metil-5-[(2-morfolin-4-iletil)oxi]fenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
219		4-[[4-(4-fluorofenil)quinazolin-2-il]amino]- <i>N</i> -[2-metil-5-(morfolin-4-il)metil]fenil]benzamido

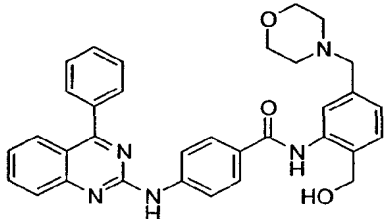
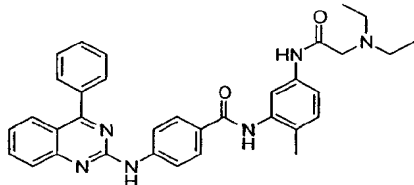
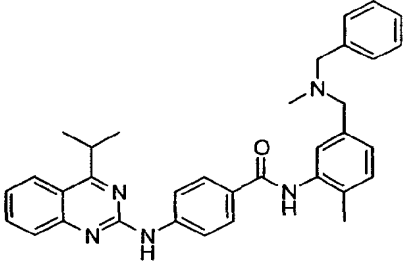
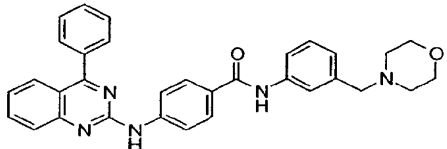
Com p- No.	Estrutura	Nome
220		4-metil-3-[(4-((4-fenilquinazolin-2-il)amino)fenil)carbonil)amino]benzamido
221		<i>N</i> -{5-[(8aR)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1 <i>H</i> )-ilcarbonil]-2-metilfenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
222		<i>N</i> -{5-[(8aS)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1 <i>H</i> )-ilcarbonil]-2-metilfenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
223		4-[(4-ciclopropilquinazolin-2-il)amino]- <i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)benzamido
224		<i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-metilquinazolin-2-il)amino]benzamido

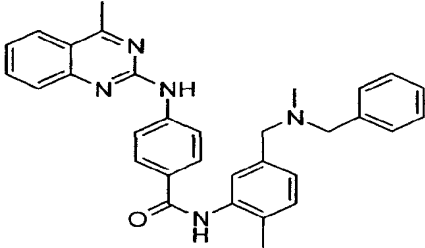
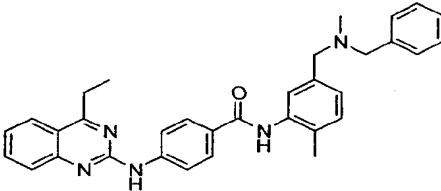
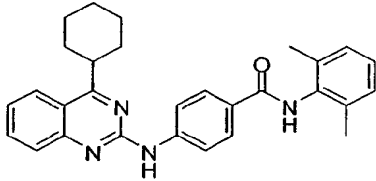
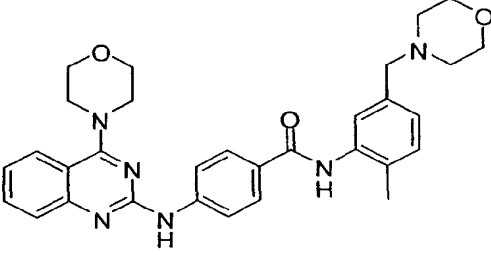
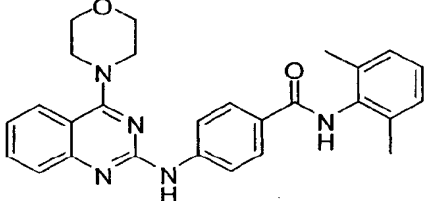
Com p. No.	Estrutura	Nome
225		N-[2-metil-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-4-[(4-metilquinazolin-2-il)amino]benzamido
226		2-fluoro-N-[2-metil-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
227		3-fluoro-N-[2-metil-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
228		N-{5-[(diethylamino)(imino)metil]-2-metilfenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
229		metil 4-metil-3-[(4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]fenil)carbonil]amino]benzenecarboximidoato

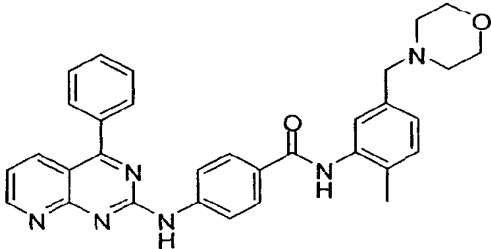
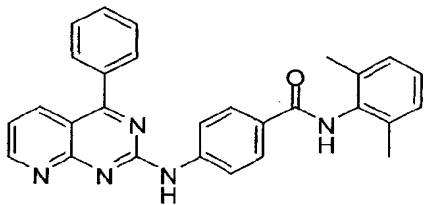
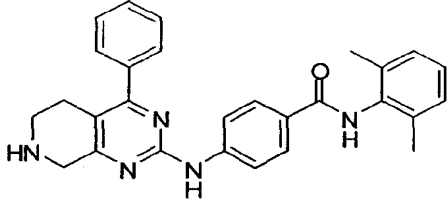
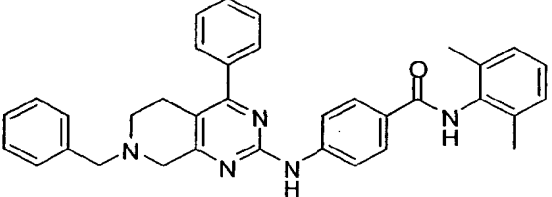
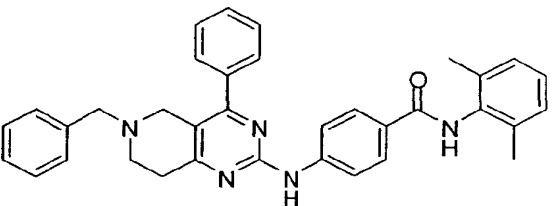
Com p. No.	Estrutura	Nome
230		<i>N</i> -[2,5-bis(hidroximetil)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
231		<i>N</i> -(4-[(2-hidroxi-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido]etil)metil
232		<i>N</i> -(4-[(2-hidroxi-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido]etil)metil
233		4-[(6-cloro-4-fenilquinazolin-2-il)amino]- <i>N</i> -[2-metil-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil]benzamido

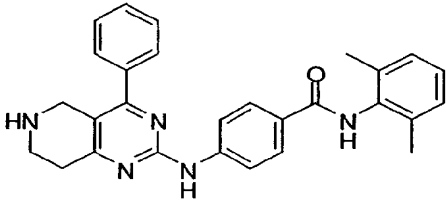
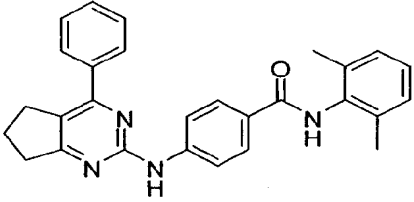
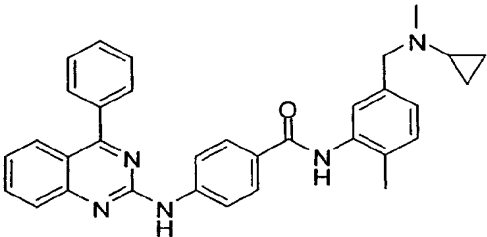
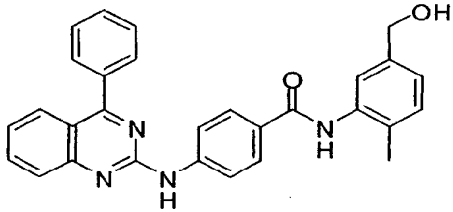
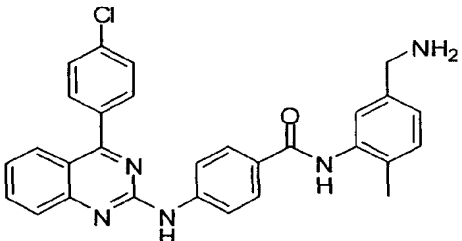


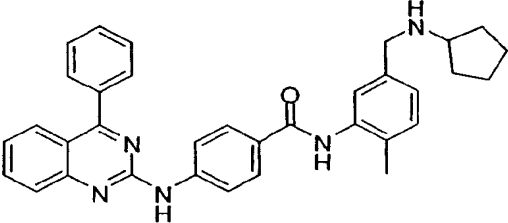
Com p. No.	Estrutura	Nome
234		N-[5-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-2-metilfenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
235		4-[(4-etilquinazolin-2-il)amino]- <i>N</i> -[2-metil-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil]benzamido
236		4-[(4-ciclopropilquinazolin-2-il)amino]- <i>N</i> -[2-metil-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil]benzamido
237		4-[[4-(1-metiletil)quinazolin-2-il]amino]- <i>N</i> -[2-metil-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil]benzamido
238		<i>N</i> -[2-metil-5-[(2-metilalanil)amino]fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido

Com p. No.	Estrutura	Nome
239		<i>N</i> -[2-(hidroximetil)-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
240		<i>N</i> -{5-[( <i>N,N</i> -dietilglicil)amino]-2-metilfenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
241		4-{[4-(1-metiletil)quinazolin-2-il]amino}- <i>N</i> -(2-metil-5-{[metil(fenilmetil)amino]metil}fenil)benzamido
242		<i>N</i> -[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido

Com p. No.	Estrutura	Nome
243		<i>N</i> -(2-metil-5-[[metil(fenilmetil)amino]metil]fenil)-4-[(4-metilquinazolin-2-il)amino]benzamido
244		4-[(4-etilquinazolin-2-il)amino]- <i>N</i> -(2-metil-5-[[metil(fenilmetil)amino]metil]fenil)benzamido
245		4-[(4-ciclohexilquinazolin-2-il)amino]- <i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)benzamido
246		<i>N</i> -[2-metil-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-4-[(4-morfolin-4-ilquinazolin-2-il)amino]benzamido
247		<i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-morfolin-4-ilquinazolin-2-il)amino]benzamido

Com p. No.	Estrutura	Nome
248		N-[2-metil-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-4-[(4-fenilpirido[2,3-d]pirimidin-2-il)amino]benzamido
249		N-(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-fenilpirido[2,3-d]pirimidin-2-il)amino]benzamido
250		N-(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino]benzamido
251		N-(2,6-dimetilfenil)-4-[[4-fenil-7-(fenilmetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il]amino]benzamido
252		N-(2,6-dimetilfenil)-4-[[4-fenil-6-(fenilmetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il]amino]benzamido

Com p. No.	Estrutura	Nome
253		<i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)amino]benzamido
254		<i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-fenil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -ciclopenta[d]pirimidin-2-il)amino]benzamido
255		<i>N</i> -{[ciclopropil(metil)amino]metil}-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
256		<i>N</i> -[5-(hidroximetil)-2-metilfenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido
257		<i>N</i> -[5-(aminometil)-2-metilfenil]-4-[[4-(4-clorofenil)quinazolin-2-il]amino]benzamido

Com p. No.	Estrutura	Nome
258		N-{5-[(ciclopentilamino)metil]-2-metilfenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido

Em outra concretização da invenção, o composto da Tabela 1 é um farmacologicamente aceitável sal, hidrato, solvato ou combinação destes. Em outra concretização da invenção, o composto da Tabela 1 é um farmacologicamente aceitável sal, hidrato, solvato ou combinação destes, onde

5 o sal farmacologicamente aceitável é formado com um ou dois ácidos independentemente selecionado de ácido hidrocloreto, ácido hidrobromado, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, e os semelhantes; tanto quanto ácidos orgânicos tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiônico,

10 ácido hexanoico, ácido ciclopentano propiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malônico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinâmico, 3-(4-hidroxibenzoil)ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metassulfônico, ácido etanosulfônico, 1,2-ácido etanodisulfônico, 2-ácido hidróxi etanosulfônico, ácido benzenosulfônico, 4-ácido cloro benzenosulfônico, 2-ácido naftalenosulfônico,

15 4-ácido toluenosulfônico, ácido cânfora sulfônico, ácido gluco heptônico, 4,4'-metilenebis-(3-hidróxi-2-ene-1-ácido carboxílico), 3-ácido fenil propiônico, ácido trimetil acético, terciário ácido butil acético, lauril ácido sulfúrico, ácido gluconico, ácido glutâmico, ácido hidroxinaftóico, ácido salicílico, ácido

20 esteárico, ácido mucônico, p-ácido toluenosulfônico, e ácido salicílico.

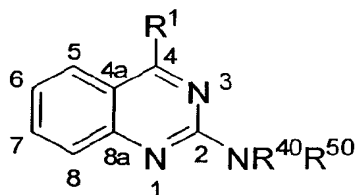
### Abreviaturas e Definições

As seguintes abreviaturas e termos têm os significados indicados ao longo de:

Abreviatura	Significado
br	Ampla
°C	Graus Celsius
CBZ	CarboBenZoxi = benziloxycarbonil
d	Dobro
dd	Dobro de dobro
dt	Dobro de triplo
EI	Ionização de Impacto de Elétron
Et	Etil
g	grama(s)
GC	cromatografia de gás
h ou hr	hora(s)
HATU	2-(1 <i>H</i> -7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronium hexafluorofosfato metanaminium
HPLC	Cromatografia líquida de alta pressão
L	litro(s)
M	molar ou molaridade
m	Multiplete
mg	miligrama(s)
MHz	Megahertz (frequência)
Min	minuto(s)
ml	mililitro(s)
mM	Milimolar
mmol	milimole(s)
mol	mole(s)
MS	Análise de massa espectral
N	normal ou normalidade
nM	Nanomolar
NMR	Espectros de ressonância magnética

Abreviatura	Significado
q	Quarteto
TA	Temperatura ambiente
s	Simples
s-	Secundário
t-	Terciário
t ou tr	Triplo
TFA	trifluorácido acético
THF	Tetraidrofuran
$\mu\text{L}$	microlitro(s)
$\mu\text{M}$	Micromole(s) ou micromolar

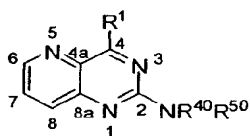
- Substituintes opcionais, como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I, são localizados nas posições 5-, 6-, 7-, e 8- do anel da quinazolinil formado por  $R^2$  e  $R^3$  juntos com o pirimidinil para os quais  $R^2$  e  $R^3$  são ligados. As posições 5-, 6-, 7-, e 8- são representeadas nas seguintes estruturas (a).



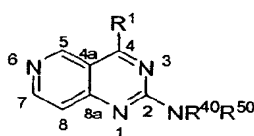
(a)

- Substituintes opcionais, como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I, localizados nas posições 5-, 6-, 7-, e 8- dos anéis pirido[3,2-*d*]pirimidinil, pirido[4,3-*d*]pirimidinil, pirido[3,4-*d*]pirimidinil, e pirido[2,3-*d*]pirimidinil formado por  $R^2$  e  $R^3$  juntos com o pirimidinil para os quais  $R^2$  e  $R^3$  são ligados. As posições 5-, 6-, 7-, e 8- são representeadas nas seguintes estruturas (b), (c), (d), e (e).

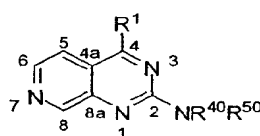




(b)



(c)



(d)



(e)

É compreendido por qualquer um que tenha habilidade na arte que quando o átomo na posição 5-, 6-, 7-, ou 8- é um nitrogênio então eles não é substituído. O símbolo "-" significa uma ligação simples "="significa uma ligação dupla, "≡"significa uma ligação tripla, e "---"significa uma ligação simples e opcionalmente uma ligação dupla. Quando estruturas químicas são representadas ou descritas, a menos que explicitamente declarado de outra maneira, todos os carbonos são assumido para ter substituição de hidrogênio para conformar para uma valência de quatro.

"Administração" e variantes destes (exemplo, "administrar" um composto) em referência para um composto da invenção significa introduzir o composto ou uma pró droga de um composto em combinação no sistema do animal em necessidade de tratamento. Quando um composto da invenção ou pró droga destes é provido em combinação com um ou mais outros agentes ativo (exemplo, cirurgia, radiação, e quimioterapia, etc.), "administração" e suas variantes são cada entendido para incluir introdução simultânea e seqüencial de um composto ou pró droga destes e outros agentes.

"Alcenil" significa um radical de hidrocarbono direto ou ramificado ou tendo de 2 a 8 átomo de carbonos e a pelo menos uma ligação dupla e inclui etenil, propenil, 1-but-3-enil, 1-pent-3-enil, 1-hex-5-enil e semelhantes. "alcenil baixo" significa um grupo alcenil tendo um a seis átomos de carbonos.

"Alcenilcarbonil" significa um grupo C(O)R onde R é alcenil, como definido neste documento.

"Alceniloxi" ou "alceniloxi baixo" significa um grupo -OR onde R é alcenil, como definido neste documento. Exemplos representativos incluem metoxi, etoxi, 1-metoxiprop-1-en-3-il, propoxi, isopropoxi, ciclopropiloxi, cicloexiloxi e semelhantes.

“Alcoxi,” “alcoxi baixo,” ou “alciloxi” significa um grupo  $-OR$  onde R é alcil, como definido neste documento. Exemplos representativos incluem metoxi, etoxi, 1-metoxiprop-1-en-3-il, propoxi, isopropoxi, e semelhantes.

5 “Alcoxialcil” significa um grupo alcil, como definido neste documento, substituído com um, dois ou três grupos alcoxi, como definido neste documento.

“Alcoxicarbonil” significa um grupo  $-C(O)OR$  onde R é alcil, como definido neste documento.

10 “Alcoxialcilcarbonil” significa um grupo  $-C(O)R$  onde R é alcoxialcil como definido neste documento.

“Alcil” significa um grupo de hidrocarbono linear ou em ramos tendo um a oito átomos de carbonos. “Alcil baixo” significa um grupo alcil tendo um a seis átomos de carbonos. Exemplos de grupos de alcil baixo incluem metil, etil, propil, isopropil, butil, *s*-butil, *t*-butil, isobutil, pentil, hexil e semelhantes. Um 15 alcil “ $C_0$ ” (como em “ $C_0-C_6$ -alcil”) é uma ligação covalente. “ $C_6$  alcil” refere se para, por exemplo, *n*-hexil, *iso*-hexil, e semelhantes.

20 “Alcilamino” significa um radical  $-NHR$  onde R é alcil como definido neste documento, ou um derivativo de N-óxido destes, exemplo, metilamino, etilamino, *n*-, *iso*-propilamino, *n*-, *iso*-, *tert*-butilamino, ou metilamino-N-óxido, e semelhantes.

“Alcilaminoalcil” significa um grupo alcil substituído com um ou dois grupo alcilamino, como definido neste documento.

“Alcilaminoalciloxi” significa um grupo  $-OR$  onde R é alcilaminoalcil, como definido neste documento.

25 “Alcilaminocarbonil” significa um grupo  $-C(O)R$  onde R é alcilamino, como definido neste documento.

“Alcilaminocarbonilalcil” significa um grupo alcil, como definido neste documento, substituído com pelo menos um, por exemplo um ou dois, alcilaminocarbonil, como definido neste documento.

30 “Alcilcarbonil” significa um grupo  $-C(O)R$  onde R é alcil como definido neste documento.

"Alcilcarbonilamino" significa um grupo  $-NRC(O)R'$  onde R é hidrogênio ou alcil, como definido neste documento, e R' é alcil, como definido neste documento.

5 "Alcilene" refere se para hidrocarbono divalente direto ou em ramos, não contendo não saturação e tendo de dois a oito átomos de carbonos. Exemplos de alcilene inclui et-diil ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), prop-1,3-diil ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 2,2-dimetilprop-1,3-diil ( $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ ), e semelhantes.

"Alcilsulfonil" significa um grupo  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$  onde R é lakil, como definido neste documento.

10 "Alcinil" significa um radical de hidrocarbono direto ou em ramos tendo de 2 a 8 átomos de carbonos e pelo menos uma ligação tripla e incluindo etinil, propinil, butinil, pentin-2-il e semelhantes. "Alcinil baixo" significa um grupo alcinil tendo um a seis átomos de carbono.

"Amino" significa um  $-\text{NH}_2$ .

15 "Aminoalcil" significa um grupo alcil substituído com pelo menos um, por exemplo um, dois ou três, grupos amino.

"Aminoalciloxi" significa um grupo  $-\text{OR}$  onde R é aminoalcil, como definido neste documento.

"Aminocarbonil" significa um grupo  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ .

20 "Aminocarbonilalcil" significa um grupo alcil, como definido neste documento, substituído pelo menos um, por exemplo, um ou dois, grupo(s) aminocarbonil, como definido neste documento.

25 "Aril" significa um monovalente de seis a quatorze membros, anel mono ou bicarbocíclico, caracterizado por: o anel monocíclico ser aromático e pelo menos um dos anéis no anel bicíclico ser aromático. Exemplos representativos incluem fenil, naftil, e indanil, e semelhantes.

"Arilalcil" significa um grupo alcil, como definido neste documento, substituído com um ou dois grupos aril, como definido neste documento. Exemplos incluem benzil, fenetil, fenilvinil, fenilalil e semelhantes.

30 "Arilalcilamino" significa um grupo  $-\text{NHR}$  onde R é arilalcil como definido neste documento.

"Arilalcil(alcil)amino" significa um grupo  $-\text{NRR}'$  onde R é alcil como definido neste documento e R' é arilalcil como definido neste documento.

"Arlcarbonil" significa um grupo  $-C(O)R$  onde R é aril como definido neste documento.

"Arioxi" significa um grupo  $-OR$  onde R é aril como definido neste documento.

5 "Arlalciloxi" significa um grupo  $-OR$  onde R é arilalcil como definido neste documento.

"Arlsulfonil" significa um grupo  $-SO_2R$  onde R é aril como definido neste documento.

"Carboxialcil" significa um grupo alcil, como definido neste documento, substituído com um, dois ou três grupos  $-C(O)OH$ .

10 "Carboxi éster" significa um grupo  $-C(O)OR$  onde R é alcil baixo, alcenil baixo, alcinil baixo, cicloalcil, aril ou arilalcil, cada dos quais é definido neste documento. Exemplos representativos incluem metoxycarbonil, etoxycarbonil, e benziloxycarbonil, e semelhantes.

15 "Cianoalcil" significa um radical alcil, alcenil, ou alcinil, como definido neste documento, substituído com pelo menos um, por exemplo, um, dois ou três grupos ciano.

20 "Cicloalcil" significa um radical de hidrocarbono monocíclico ou policíclico tendo três a treze átomos de carbonos. O cicloalcil pode ser saturado ou parcialmente não saturado, mas não pode conter um anel aromático. Cicloalcil inclui sistemas de anel fundido, em ponte e espiral. Exemplos de tais radicais incluem ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil e cicloexil.

"Cicloalcilalcil" significa grupo alcil substituído com um ou dois grupo(s) cicloalci, como definido neste documento. Exemplos representativos incluem ciclopropilmetil e 2-ciclobutil-etil, e semelhantes.

25 "Cicloalcilcarbonil" significa um grupo  $-C(O)R$  onde R é cicloalcil como definido neste documento.

30 "Dialcilamino" significa um radical  $-NRR'$  onde R e R' são independentemente alcil como definido neste documento, ou um derivativo N-óxido, ou um derivativo protetor destes, exemplo, dimetilamino, dietilamino, *N,N*-metilpropilamino ou *N,N*-metiletilamino, e semelhantes.

"Dialcilaminoalcil" significa um grupo alcil substituído com pelo menos um, por exemplo, um ou dois, grupos dialcilamino, como definido neste documento.

"Dialcilaminoalciloxi" significa um grupo -OR onde R é dialcilaminoalcil, como definido neste documento.

"Dialcilaminocarbonil" significa um grupo -C(O)R onde R é dialcilamino, como definido neste documento.

- 5 "Dialcilaminocarbonilalcil" significa um grupo alcil, como definido neste documento, substituído com pelo menos um, por exemplo, um ou dois, dialcilaminocarbonil, como definido neste documento.

"Di(arilalcil)amino" significa um grupo -NRR' onde R e R' são arilalcil como definido neste documento.

- 10 "Sistema de anel fundido" e "anel fundido" referem se para um sistema de anel policíclico que contenha anéis em ponte ou fundido; isto é, onde dois anéis têm mais que um átomo compartilhado em suas estruturas de anel. Nesta aplicação, policíclicos fundidos e sistemas de anel fundido não são necessariamente todos os sistemas de anel aromático. Tipicamente, mas não
- 15 necessariamente, policíclicos fundidos compartilham vicinal conjunto de átomos, por exemplo, naftaleno ou 1,2,3,4-tetraidro-naftaleno. Um sistema de anel aspiral não é um policíclico fundido para esta definição, mas Sistema de anel policíclico fundido da invenção pode ele próprio ter anéis aspirais ligados através de um anel de átomo simples do policíclico fundido. Em alguns
- 20 exemplos, como apreciado por um experiente na matéria, dois grupos adjacentes sobre um sistema aromático podem ser fundidos juntos para formar uma estrutura de anel. A estrutura de anel fundido pode conter heteroátomos e pode ser opcionalmente substituído com um ou mais grupos. Deve adicionalmente ser notado que carbonos saturados de tais grupos fundidos
- 25 (*isto é*, estruturas de anel saturado) podem conter duas substituições de grupos.

"Haloalcoxi" significa um grupo -OR' onde R' é haloalcil como definido neste documento, exemplo, trifluorometoxi ou 2,2,2-trifluorethoxi, e semelhantes.

- 30 "Haloalcoxialcil" significa um grupo alcil, como definido neste documento, substituído com um, dois ou três haloalcoxi, como definido neste documento.

"Halógeno" ou "halo" significa fluor, cloro, bromo e iodo.

“Haloalcenil significa um grupo alcenil, como definido neste documento, substituído com um ou mais halógenos, por exemplo, um a cinco átomos de halo.

5 “Haloalcil” significa um grupo alcil, como definido neste documento, substituído com um ou mais halógenos, por exemplo, um, dois, três, quatro, ou cinco átomos de halo. Exemplos representativos incluem 2,2-difluoretil, trifluormetil, e 2-cloro-1-fluoretil, e semelhantes.

10 “Heteroaril” significa um monocíclico, bicíclico fundido, ou tricíclico fundido, radical monovalente de 5 a 14 átomos no anel contendo um ou mais, por exemplo um, dois, três, quatro heteroátomos no anel independentemente selecionado de -O-, -S(O)<sub>n</sub>- (n é 0, 1, ou 2), -N-, -N(R<sup>x</sup>)-, e o átomo remanescente no anel sendo carbono, caracterizado por:

o anel compreendendo um radical monocíclico ser aromático e caracterizado por:

15 pelo menos um dos anéis fundido compreendendo um radical bicíclico ou tricíclico ser aromático. Um ou dois átomos de carbono do anel de qualquer dos anéis não aromáticos incluírem um radical bicíclico ou tricíclico podendo ser substituído por um grupo -C(O)-, -C(S)-, ou -C(=NH)-. R<sup>x</sup> é hidrogênio, alcil, hidroxil, alcoxi, acil, ou alcilsulfonil. Radical bicíclico fundido inclui sistema de

20 anel em ponte. A menos que declarado de modo contrário, a valência pode ser localizada sobre qualquer átomo de qualquer anel do grupo heteroaril, regras de valência permitem. Em particular, quando o ponto de valência é localizado no nitrogênio, R<sup>x</sup> está ausente. Mais especificamente, o termo heteroaril inclui, mas não limita para, 1,2,4-triazolil, 1,3,5-triazolil, ftalimidil, piridinil, pirrolil, imidazolil, tienil, furanil, indolil, 2,3-diidro-1*H*-indolil (incluindo, por exemplo, 2,3-diidro-1*H*-indol-2-il ou 2,3-diidro-1*H*-indol-5-il, e semelhantes), isoindolil, indolinil, isoindolinil, benzimidazolil, benzodioxol-4-il, benzofuranil, cinolinil, indolizil, naftiridin-3-il, ftalazin-3-il, ftalazin-4-il, pteridinil, purinil, quinazolinil, quinoxalinil, tetrazolil, pirazolil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, oxazolil,

30 isooxazolil, oxadiazolil, benzoxazolil, quinolinil, isoquinolinil, tetraidroisoquinolinil (incluindo, por exemplo, tetraidroisoquinolin-4-il ou tetraidroisoquinolin-6-il, e semelhantes), pirrolo[3,2-*c*]piridinil (incluindo, por

exemplo, pirrolo[3,2-c]piridin-2-il ou pirrolo[3,2-c]piridin-7-il, e semelhantes), benzopiraniil, tiazolil, isotiazolil, tiadiazolil, benzotiazolil, benzotienil, e os derivados destes, ou N-óxido ou um derivado protetor destes.

5 "Heteroarilalcil" significa um grupo alcil substituído com um ou dois grupos heteroaril como definido neste documento.

"Heterocicloalcil" significa um saturado ou parcialmente não saturado grupo monovalente monocíclico de 3 a 9 átomos no anel ou um saturado ou parcialmente não saturado grupo monovalente bicíclico fundido de 5 a 12 átomos no anel no qual um ou mais, por exemplo um, dois, três, ou quatro  
10 heteroátomos no anel independentemente selecionado de -O-, -S(O)<sub>n</sub>- (n é 0, 1, ou 2), -N=, -N(R<sup>y</sup>)- (onde R<sup>y</sup> é hidrogênio, alcil, hidroxil, alcoxi, acil, ou alcilsulfonil), os remanescentes átomos do anel são carbono. Um ou dois átomo de carbonos do anel pode ser substituído por um grupo -C(O)-, -C(S)-, ou -C(=NH)-. Radical bicíclico fundido inclui sistema de anel em ponte.  
15 menos que declarado ao contrário, a valência do grupo pode ser localizada em qualquer átomo de qualquer anel dentro do radical, regras de valência permitem. Em particular, quando o ponto de valência é localizado sobre um átomo de nitrogênio, R<sup>y</sup> está ausente. Mais especificamente o termo heterocicloalcil inclui, mas não limita para, azetidil, pirrolidinil, 2-oxopirrolidinil, 2,5-diidro-1*H*-pirrolil, piperidinil, 4-piperidonil, morfolinil, piperazinil, 2-oxopiperazinil, tetraidropiraniil, 2-oxopiperidinil, tiomorfolinil, tiamorfolinil, perhidroazepinil, pirazolidinil, imidazolinil, imidazolidinil, diidropiridinil, tetraidropiridinil, oxazolinil, oxazolidinil, isoxazolidinil, tiazolinil, tiazolidinil, quinuclidinil, isotiazolidinil, octahidroindolil, octahidroisoindolil,  
20 decahidroisoquinolil, tetraidrofuril, e tetraidropiraniil, e os derivados destes e N-óxido ou um derivado protetor destes.

"Heterocicloalcilalcil" significa um grupo alcil, como definido neste documento, substituído com um ou dois grupo(s) heterocicloalcil, como definido neste documento.

30 "Heterocicloalcilalciloxi" significa um grupo onde R é heterocicloalcilalcil como definido neste documento.

- “Hidróxialcil” significa um radical alcil, como definido neste documento, substituído com pelo menos um, por exemplo, um, dois ou três, grupo(s) hidroxil contanto que se dois grupos de hidroxil são presentes não são ambos do mesmo átomo de carbono. Exemplos representativos inclui, mas não são limitado para, hidroximetil, 2-hidróxietil, 2-hidróxipropil, 3-hidróxipropil, 1-(hidroximetil)-2-metilpropil, 2-hidróxibutil, 3-hidróxibutil, 4-hidróxibutil, 2,3-diidroxiopropil, 1-(hidroximetil)-2-hidróxietil, 2,3-diidroxiobutil, 3,4-diidroxiobutil e 2-(hidroximetil)-3-hidróxipropil, 2-hidróxietil, 2,3-diidroxiopropil, ou 1-(hidroximetil)-2-hidróxietil, e semelhantes.
- 10 “Hidróxiamino” significa um grupo -NH(OH).
- “Opcional” ou “opcionalmente” significa que o evento ou circunstância subsequentemente descrita pode ou não ocorrer, e que a descrição inclui exemplos onde o dito evento ou circunstância ocorre e exemplos no qual não ocorre. Um experiente na matéria pode entender que com respeito para
- 15 qualquer molécula descrita contendo um ou mais substitutos opcional, só compostos praticado histericamente e/ou sinteticamente possível tem significado para ser incluído. “Opcionalmente substituído” refere-se para todas as modificações subsequentes em um termo. Assim, por exemplo, no termo “opcionalmente substituído arilC<sub>1-8</sub> alcil,” ambas as porções de “C<sub>1-8</sub> alcil” e a
- 20 porção “aril” da moléculas pode ou não pode ser substituído. Uma lista de exemplares substituições opcionais é apresentada abaixo na definição de “substituído.”
- “Opcionalmente substituído alcil” significa um radical alcil, como definido neste documento, opcionalmente substituído com um ou mais grupo(s), por exemplo
- 25 um, dois, três, quatro ou cinco grupos, independentemente selecionado de alcilcarbonil, alcenilcarbonil, cicloalcilcarbonil, alcilcarboniloxi, alcenilcarboniloxi, amino, alcilamino, dialcilamino, aminocarbonil, alcilaminocarbonil, dialcilaminocarbonil, ciano, cianoalcilaminocarbonil, alcoxi, alceniloxi, hidroxil, hidroxilalcoxi, carboxil, alcilcarbonilamino, alcilcarboniloxi, alcil-S(O)<sub>0-2-</sub>, alcenil-
- 30 S(O)<sub>0-2-</sub>, aminosulfonil, alcilaminosulfonil, dialcilaminosulfonil, alcilsulfonil-NR<sup>c</sup>- (onde R<sup>c</sup> é hidrogênio, alcil, opcionalmente substituído alcenil, opcionalmente substituído alcinil, hidroxil, alcoxi, alceniloxi, ou cianoalcil), alcilaminocarboniloxi,



- dialcilaminocarboniloxi, alcilaminoalciloxi, dialcilaminoalciloxi, alcoxicarbonil, alceniloxicarbonil, alcoxicarbonilamino, alcilaminocarbonilamino, dialcilaminocarbonilamino, alcoxialciloxi, e  $-C(O)NR^aR^b$  (onde  $R^a$  e  $R^b$  são independentemente hidrogênio, alcil, opcionalmente substituído alcenil, 5 opcionalmente substituído alcinil, hidroxil, alcoxi, alceniloxi, ou cianoalcil).
- “Opcionalmente substituído alcenil” significa um radical alcenil, como definido neste documento, opcionalmente substituído com um ou mais grupo(s), por exemplo, um, dois ou três grupos, independentemente selecionado de alcilcarbonil, alcenilcarbonil, cicloalcilcarbonil, alcilcarboniloxi, alcenilcarboniloxi, 10 amino, alcilamino, dialcilamino, aminocarbonil, alcilaminocarbonil, dialcilaminocarbonil, ciano, cianoalcilaminocarbonil, alcoxi, alceniloxi, hidroxil, hidroxialcoxi, carboxil, alcilcarbonilamino, alcilcarboniloxi, alcil- $S(O)_{0-2-}$ , alcenil- $S(O)_{0-2-}$ , aminosulfonil, alcilaminosulfonil, dialcilaminosulfonil, alcilsulfonil- $NR^c-$  (onde  $R^c$  é hidrogênio, opcionalmente substituído alcil, opcionalmente 15 substituído alcinil, hidroxil, alcoxi, ou alceniloxi), alcilaminocarboniloxi, dialcilaminocarboniloxi, alcilaminoalciloxi, dialcilaminoalciloxi, alcoxicarbonil, alceniloxicarbonil, alcoxicarbonilamino, alcilaminocarbonilamino, dialcilaminocarbonilamino, alcoxialciloxi, e  $-C(O)NR^aR^b$  (onde  $R^a$  e  $R^b$  são independentemente hidrogênio, opcionalmente substituído alcil, alcenil, 20 opcionalmente substituído alcinil, hidroxil, alcoxi, ou alceniloxi).
- “Opcionalmente substituído aril” significa um grupo aril como definido neste documento, que é opcionalmente substituído com um, dois ou três, quatro, ou cinco grupos selecionado de halo, haloalcil, haloalcoxi, hidroxil, alcil baixo, alcenil baixo, alcinil baixo, alcoxi, carboxil, carboxil éster, amino, alcilamino, 25 dialcilamino, opcionalmente substituído cicloalcil, opcionalmente substituído heterocicloalcil, opcionalmente substituído heteroaril,  $-C(O)NR'R''$  (onde  $R'$  é hidrogênio ou alcil e  $R''$  é hidrogênio, alcil, aril, heteroaril, ou heterocicloalcil),  $-NR'C(O)R''$  (onde  $R'$  é hidrogênio ou alcil e  $R''$  é alcil, aril, heteroaril, ou heterocicloalcil), e  $-NHS(O)_2R'$  (onde  $R'$  é alcil, aril, ou heteroaril).
- 30 “Opcionalmente substituído cicloalcil” significa um grupo cicloalcil, como definido neste documento, opcionalmente substituído com um, dois, três, quatro ou cinco grupos selecionado de halo, haloalcil, haloalcoxi, hidroxil, oxo,

alcil baixo, alcenil baixo, alcinil baixo, alcoxi, opcionalmente substituído heterocicloalcil, cicloalcil, opcionalmente substituído fenil, opcionalmente substituído heteroaril, alcilaminoalcil, dialcilaminoalcil, alcilcarbonil, carboxi, alcoxicarbonil, -C(O)NR'R" (onde R' é hidrogênio ou alcil e R" é hidrogênio, alcil, aril, heteroaril, ou heterocicloalcil), -NR'C(O)R" (onde R' é hidrogênio ou alcil e R" é alcil, aril, heteroaril, ou heterocicloalcil), amino, alcilamino, dialcilamino, e -NHS(O)<sub>2</sub>R' (onde R' é alcil, aril, ou heteroaril).

5  
10 "Opcionalmente substituído cicloalcilalcil" significa um grupo alcil substituído com um ou dois opcionalmente substituídos grupos cicloalcil como definido neste documento.

"Opcionalmente substituído heteroaril" significa um grupo heteroaril, como definido neste documento, opcionalmente substituído com um, dois, três, quatro ou cinco grupos selecionado de halo, haloalcil, haloalcoxi, alcil baixo, alcenil baixo, alcinil baixo, alcoxi, hidroxil, oxo (regras de valência permitem), alcilcarbonil, carboxi, alcoxicarbonil, amino, alcilamino, dialcilamino, opcionalmente substituído cicloalcil, opcionalmente substituído heterocicloalcil, heteroaril, opcionalmente substituído aril, -C(O)NR'R" (onde R' é hidrogênio ou alcil e R" é hidrogênio, alcil, aril, heteroaril, ou heterocicloalcil), -NR'C(O)R" (onde R' é hidrogênio ou alcil e R" é alcil, aril, heteroaril, ou heterocicloalcil), e  
15  
20 -NHS(O)<sub>2</sub>R' (onde R' é alcil, aril, ou heteroaril).

"Opcionalmente substituído heteroarilalcil" significa um grupo alcil substituído com um opcionalmente substituído heteroaril como definido neste documento.

"Opcionalmente substituído heterocicloalcil" significa um heterocicloalcil, como definido neste documento, opcionalmente substituído com um, dois, três, quatro ou cinco grupos selecionados de halo, haloalcil, haloalcoxi, hidroxil, hidroxialcil, oxo, alcil baixo, alcenil baixo, alcinil baixo, alcoxi, opcionalmente substituído cicloalcil, opcionalmente substituído cicloalcilalcil, heterocicloalcil, opcionalmente substituído aril, opcionalmente substituído heteroaril, opcionalmente substituído heteroarilalcil, alcilaminoalcil, dialcilaminoalcil, alcilcarbonil, cicloalcilcarbonil, fenilcarbonil, carboxi, alcoxicarbonil, alcioxialcilcarbonil, -C(O)NR'R" (onde R' é hidrogênio ou alcil e R" é hidrogênio, alcil, aril, heteroaril, ou heterocicloalcil), -NR'C(O)R" (onde R' é hidrogênio ou  
25  
30

alcil e R" é alcil, aril, heteroaril, ou heterocicloalcil), amino, alcilamino, dialcilamino, e -NHS(O)<sub>2</sub>R' (onde R' é alcil, aril, ou heteroaril).

5 "Opcionalmente substituído heterocicloalcilalcil" significa um grupo alcil substituído com um opcionalmente substituído grupo heterocicloalcil, como definido neste documento.

"Opcionalmente substituído heterocicloalcilalciloxi" significa um grupo -OR onde R é opcionalmente substituído heterocicloalcilalcil, como definido neste documento.

10 "Opcionalmente substituído fenil" significa um grupo fenil o qual é opcionalmente substituído com um, dois, três, quatro, de cinco grupos selecionados de halo, haloalcil, haloalcoxi, hidroxil, alcil baixo, alcenil baixo, alcinil baixo, alcoxi, alcilcarbonil, carboxil, alcoxycarbonil, amino, alcilamino, dialcilamino, opcionalmente substituído cicloalcil, opcionalmente substituído heterocicloalcil, opcionalmente substituído heteroaril, -C(O)NR'R" (onde R' é hidrogênio ou alcil e R" é hidrogênio, alcil, aril, heteroaril, ou heterocicloalcil),  
15 -NR'C(O)R" (onde R' é hidrogênio ou alcil e R" é alcil, aril, heteroaril, ou heterocicloalcil), e -NHS(O)<sub>2</sub>R' (onde R' é alcil, aril, ou heteroaril).

"Opcionalmente substituído fenilalcil" significa um grupo alcil substituído com um opcionalmente substituído fenil como definido neste documento.

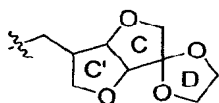
20 "Fenilalcil" significa um grupo alcil substituído com um ou dois fenil grupos.

"Fenilalcilalcil" significa um grupo alcil substituído com um grupo -OR onde R é fenilalcil como definido neste documento.

25 "Sistema de anel em ponte saturado" refere se para um sistema de anel bicíclico ou policíclico que não é aromático. Tal sistema pode conter não saturados isolados ou conjugados, mas não anéis aromáticos ou heteroaromáticos em sua estrutura de núcleo (mas pode ter aromática substituição nestes). Por exemplo, hexaidro-furo[3,2-b]furan, 2,3,3a,4,7,7a-hexaidro-1H-indene, 7-aza-biciclo[2.2.1]heptano, e 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octaidro-naftaleno são todos incluídos na classe "sistema de anel em ponte saturado."

30 "Espirocíclico" ou "anel espirocíclico" refere se para um anel originário de um particular carbono anular de outro anel. Por exemplo, como descrito abaixo, um [átomo de anel de um sistema de anel em ponte saturado (anéis C e C'), mas

não um átomo de cabeça de ponte, pode ser um átomo compartilhado entre o sistema de anel em ponte saturado e a espirocíclico (anel D) ligado. Um espirocíclico pode ser carbocíclico ou heteroalíclico



- 5 “Aminoalcilamino” significa um grupo -NHR onde R é aminoalcil como definido neste documento.
- “Alcilaminoalcilamino” significa um grupo -NHR onde R é alcilaminoalcil como definido neste documento.
- “Dialcilaminoalcilamino” significa um grupo -NHR onde R é dialcilaminoalcil como definido neste documento.
- 10 “Alciloxialcil” significa um grupo alcil, como definido neste documento, substituído com um, dois ou três grupos alciloxi como definido neste documento.
- “Alciloxialcilamino” significa um grupo -NHR onde R é alciloxialcil como definido neste documento.
- 15 “Halofenil” significa um grupo fenil substituído com 1, 2, 3, 4, ou 5 grupos halo.
- “Heterocicloalcilamino” significa um grupo -NHR onde R é heterocicloalcil como definido neste documento.
- “Fenilalcilamino” significa um grupo -NHR onde R é fenilalcil como definido neste documento.
- 20 “Fenilcarbonil” significa um grupo -C(O)R onde R é fenil.
- “Opcionalmente substituído fenilcarbonil” significa um grupo -C(O)R onde R é opcionalmente substituído fenil como definido neste documento.
- “Câncer” refere-se a estados de doença celular proliferativo, incluindo, mas não limitado para: Cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomyosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomyoma, fibroma, lipoma e teratoma; Pulmão: carcinoma broncogênico de célula escamosa, células pequenas indiferenciadas, células grandes indiferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma,
- 25 condromatose hamartoma, mesotelioma; Gastrointestinal: esôfago (carcinoma
- 30

de célula escamosa, adenocarcinoma, leiomiossarcoma, linfoma), estômago (carcinoma, linfoma, leiomiossarcoma), pâncreas (adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinóides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinóides, sarcoma de Kaposi, 5 leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grosso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma viloso, hamartoma, leiomioma); trato geniturinário: rim (adenocarcinoma, tumor de Wilms [nefroblastoma], linfoma, leucemia), bexiga e uretra (carcinoma de célula escamosa, carcinoma de célula transicional, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), 10 testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrional, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de célula intersticial, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatóide, lipoma); Fígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; Osso: sarcoma osteogênico (osteosarcoma), 15 fibrosarcoma, histiocitoma de fibras malignas, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de célula reticular), mieloma múltiplo, tumor de célula gigante maligno cordoma, osteocondroma (osteocartilaginoso exostoses), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteóide e tumores de célula gigante; Sistema Nervoso: crânio (osteoma, 20 hemangioma, granuloma, xantoma, osteíte deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cérebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congênitos, medula espinhal, neurofibroma, meningioma, glioma, sarcoma); 25 Ginecológico: útero (carcinoma endometrial), colo do útero (carcinoma cervical, displasia de pré-tumor cervical), ovários (carcinoma de ovário) cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma não classificado], tumores de célula tecal granulosa, tumores de célula Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de célula 30 escamosa, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de célula escamosa, sarcoma botrióide (embrional rabdomyosarcoma), trompa de Falópio

- (carcinoma); Hematológico: sangue (leucemia mielóide [aguda e crônica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfoblástica crônica, doença mieloproliferativa, mieloma múltiplo, síndrome mielodisplásica, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin [linfoma maligno]; Pele: melanoma maligno, carcinoma basocelular, carcinoma de célula escamosa, sarcoma de Kaposi, verruga de nervo displásico, lipoma, angioma, dermatofibroma, quelóides, psoríase; Glândula Adrenal: neuroblastoma; e mama. Deste modo, o termo “células cancerosas” como providas neste documento, inclui uma célula afligida por qualquer uma das condições acima identificadas.
- 5
- 10 “Metabólito” refere-se para o produto de repartição ou final de um composto ou seus sais produzidos por metabolismo ou biotransformação no animal ou corpo humano; por exemplo, biotransformação para uma molécula mais polar tal como por oxidação, redução, ou hidrólises, ou para um conjugado (ver “Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics” 8.sup.th
- 15 Ed., Pergamon Press, Gilman et al. (eds), 1990” para uma discussão de biotransformação). Como usado neste documento, o metabólito de um composto da invenção ou seus sais podem ser a forma biologicamente ativa de um composto no corpo. Em um exemplo, uma pró droga pode ser usada tal como uma forma biologicamente ativa, um metabólito, é liberado *in vivo*. Em
- 20 outra exemplo, um metabólito biologicamente ativo é descoberto por acidente afortunado, isto é, o projeto de pró droga foi por si só empreendido. Um ensaio para atividade de um metabólito de um composto da presente invenção é conhecido para um experiente na matéria à luz da presente descoberta.
- “Paciente” para o propósito da presente invenção inclui humanos e outros
- 25 animais, particularmente mamíferos, e outros organismos. Deste modo os métodos são aplicáveis para ambas as terapias humanas e aplicações veterinárias. Em outra concretização o paciente é um mamífero, e em outra concretização o paciente é humano.
- Um “sal farmacologicamente aceitável” de um composto significa um sal que é
- 30 farmacologicamente aceitável e que possui a desejada atividade farmacológica do composto original. É entendido que os sais farmacologicamente aceitáveis são não tóxicos. Informações adicionais sobre adequados sais

farmaceuticamente aceitáveis podem ser encontrados no “*Remington’s Farmacêutica Sciences*, 17<sup>th</sup> ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985”, o qual é incorporado neste documento por referência ou “S. M. Berge, et al., “Farmacêutica Salts,” *J. Pharm. Sci.*, 1977;66:1-19” ambos dos quais  
5 incorporados neste documento por referência. É também entendido que o composto pode ter um ou mais sais farmaceuticamente aceitáveis associado com ele.

Exemplos de farmaceuticamente aceitável ácido adicionado a sais incluem esses formados com ácidos inorgânicos tal como ácido hidrocloreto, ácido  
10 hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, e semelhantes; tanto quanto ácidos orgânicos tal como ácido acético, trifluoroacético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ciclohexanoico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malônico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido  
15 benzóico, ácido cinâmico, 3-(4-hidroxibenzoil)ácido benzóico, ácido mandélico, ácido metassulfônico, ácido etanosulfônico, 1,2-ácido etanodisulfônico, 2-hidroxiaácido etanosulfônico, ácido benzenosulfônico, 4-cloroácido benzenosulfônico, 2-ácido naftalenosulfônico, 4-ácido toluenosulfônico, ácido cânfora sulfônica acid, ácido gluco heptonico, 4,4'-metilenebis-(3-hidróxi-2-ene-  
20 1-ácido carboxílico), 3-ácido fenil propiónico, ácido trimetil acético, terciário ácido butil acético, lauril ácido sulfúrico, ácido gluconico, ácido glutâmico, ácido hidroxinaftóico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucônico, p-ácido toluenosulfônico, e ácido salicílico e semelhantes.

Exemplos de um farmaceuticamente aceitável base adicionada a sais inclui  
25 esses formados quando um próton ácido presente no composto original é substituído por um íon metal, tal como sais de sódio, potássio, lítio, amônia, cálcio, magnésio, ferro, zinco, cobre, manganês, alumínio e semelhantes. Preferíveis sais são os sais de amônia, potássio, sódio, cálcio, e magnésio. Sais derivados de farmaceuticamente aceitáveis bases orgânicas não tóxicas  
30 inclui, mas não são limitadas para, sais de amins primária, secundária, e terciária, amins substituídas incluem naturalmente ocorrendo amins substituídas, amins cíclicas e resinas de troca íon básico. Exemplos de bases

orgânicas incluem isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitloexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaina, hidrabamina, colina, betaina, etilenediamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, trometamina, N-metilglucamina, poliamina resinas, e semelhantes. Exemplarmente bases orgânicas são isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitloexilamina, colina, e cafeína.

“Pró droga” refere se para compostos que são transformados (tipicamente rapidamente) *in vivo* para render o composto original da fórmula acima, por exemplo, por hidrólise no sangue. Exemplos comuns incluem, mas não são limitados para, éster e formas de amida de um composto tendo uma forma ativa de referência uma porção de molécula de ácido carboxílico. Exemplos de farmaceuticamente aceitáveis ésteres de um composto desta invenção inclui, mas não são limitados para, alcil ésteres (por exemplo, com entre cerca de um a seis carbonos) o grupo alcil é uma cadeia linear ou em ponte. Aceitáveis ésteres também incluem cicloalcil ésteres e arilalcil ésteres tal como, mas não são limitados para benzil. Exemplos de farmaceuticamente aceitável amidas de uns compostos desta invenção inclui, mas não são limitadas para amidas primárias e secundárias e alcil amidas terciárias (por exemplo, com entre cerca de um e seis carbonos). Amidas e ésteres de um composto da presente invenção podem ser preparados de acordo com métodos convencionais. Uma discussão completa de pró drogas é apresentado em “T. Higuchi and V. Stella, “Pro-drugs as Novel Delivery Systems,” Vol 14 da A.C.S. Symposium Series, and in Bioreversible Transportadores in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Farmacêutica Association and Pergamon Press, 1987”, ambos dos quais são incorporados neste documento por referência para todos os propósitos.

“Quantidade Terapeuticamente efetiva” é uma quantidade de um composto da invenção, que quando administrado para um paciente, melhora um sintoma da doença. A quantidade de um composto da invenção a qual constitui uma “quantidade terapeuticamente efetiva” variará dependendo do composto, o



estado da doença e sua severidade, a idade do paciente para ser tratado, e semelhantes. A quantidade terapêuticamente efetiva pode ser determinada rotineiramente por qualquer experiente na matéria, tendo em consideração seus conhecimentos para esta revelação.

- 5 “Tratar” ou “tratamento” de uma doença, desordem, ou síndrome, como usado neste documento, inclui (i) prevenir a doença, desordem, ou síndrome da ocorrência em um humano, isto é, causando os sintomas clínicos da doença, desordem, ou síndrome não ser desenvolvido em um animal que pode ser
- 10 não experimenta ou apresenta sintomas da doença, desordem, ou síndrome; (ii) inibir a doença, desordem, ou síndrome, isto é, prendendo seu desenvolvimento; e (iii) aliviando a doença, desordem, ou síndrome, isto é., causando regressão da doença, desordem, ou síndrome. Como é conhecido na matéria, ajustes para sistêmico versus entrega localizada, idade, peso do
- 15 corpo, saúde geral, sexo, dieta, tempo de administração, interação da droga e a severidade da condição pode ser necessária, e será acertada com experimentação rotineira por qualquer experiente na matéria.

#### **Administração Geral**

- 20 Em um aspecto, a invenção provê composições farmacêuticas compreendendo um modulador da Via Hedgehog de acordo com a invenção e um farmacêuticamente aceitável transportador, excipiente, ou diluente. Em certas outras concretizações, administração pode ser por via oral. A administração de um composto da invenção, ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis em
- 25 forma pura ou em uma apropriada composição farmacêutica, pode ser transportada via qualquer dos modos aceitáveis de administração ou agentes para servir utilidades semelhantes. Além disso, administração pode ser, por exemplo, oralmente, nasalmente, parenteralmente (intravenosa, intramuscular, ou subcutânea), topicamente, transdermalmente, intravaginalmente, intravesicalmente, intracisternalmente, ou retalmente, na forma de sólido, semi-
- 30 sólido, pó liofilizado, ou forma de dosagem líquida, tal como, por exemplo, tabletes, supositórios, pílulas, elástico soft e cápsulas de gelatina dura, pó, soluções, suspensões, ou aerossóis, ou semelhantes, em forma de dosagem

- única adequada para administração simples de dosagens precisas. Quando tratamento de cânceres de cérebro inclui glioblastomas, a administração pode ser por colocar um gliadel, um material dissolvível que contenha a droga de quimioterapia (em particular BCNU), diretamente dentro de tumores do cérebro
- 5 durante uma operação.
- As composições incluirão um composto da Fórmula I ou II como o/um agente ativo e pode incluir um transportador ou excipiente farmacêutico convencional e em adição pode incluir outros agentes medicinais e agentes farmacêuticos que são geralmente administrados para um paciente sendo tratado para câncer.
- 10 Adjuvantes incluem agentes preservantes, umidificantes, suspensões, adoçantes, sabores, perfumes, emulsificantes, e dispersantes. Prevenção da ação de microorganismos pode ser assegurada por vários agentes antibacterianos e antifungo, por exemplo, parabens, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, e semelhantes. Pode também ser desejável incluir agentes isotônico,
- 15 por exemplo, açúcar, cloreto de sódio, e semelhantes. Absorção prolongada da forma farmacêutica injetável pode ser provocada pelo uso de agentes de absorção retardada, por exemplo, alumínio monostearato e gelatina.
- Se desejado, uma composição farmacêutica da invenção pode também conter quantidade menor de substância auxiliar tal como agentes umidificantes ou
- 20 emulsificantes, agentes tampão de pH, antioxidantes, e semelhantes, tal como, por exemplo, ácido cítrico, sorbitan monolaurate, oleato de trietanolamina, hidroxitolueno butilato, etc.
- A escolha de formulação depende de vários fatores, tal como o modo de administração da droga (exemplo, por administração oral, formulações na
- 25 forma de tablete, pílulas ou cápsulas) e a biodisponibilidade da substância da droga. Atualmente, formulações farmacêutica foi especialmente desenvolvido para drogas que mostram pobre biodisponibilidade baseada sobre os princípios que biodisponibilidade pode ser aumentada por aumentar a área de superfície, isto é, diminuindo o tamanho da partícula. Por exemplo, U.S. Pat. No.
- 30 4,107,288 descreve uma formulação farmacêutica tendo partículas de tamanho variando de 10 to 1.000 nm na qual o material ativo é suportado sobre uma matriz cruzada de macromoléculas. U.S. Pat. No. 5,145,684 descreve a

5 produção de uma formulação farmacêutica na qual a substância da droga é pulverizada para nano partículas (tamanho médio da partícula de 400 nm) na presença de uma modificada superfície e então dispersa em um meio líquido para dar uma formulação farmacêutica que exhibe notavelmente alta biodisponibilidade.

10 Adequadas composições para injeção parenteral pode incluir aquoso estéril fisiologicamente aceitável ou soluções não aquosas, dispersões, suspensões ou emulsões, e pó estéril para reconstituição dentro de soluções estéreis ou dispersões injetáveis. Exemplos de adequados transportadores aquosos e não aquoso, diluentes, solventes ou veículo inclui água, etanol, polióis (propilenoglicol, polietilenoglicol, glicerol, e semelhantes), adequadas misturas destes, óleos vegetais (tal como óleo de oliva) e ésteres orgânicos injetável tal como oleato de etil. Propriedade de fluidez pode ser mantida, por exemplo, pelo uso de uma cobertura tal como lecitina, para a manutenção do requerido tamanho de partícula no caso de dispersões e para o uso de surfactantes.

15 Uma via de administração é oral, usando um conveniente regime de dose diária que pode ser ajustado de acordo com o grau de severidade do estado da doença a ser tratada.

20 Dosagem sólida para forma de administração oral inclui cápsulas, pílulas, pills, pó, e granulados. Em tal forma de dosagem sólida, o composto ativo é misturado com pelo menos um excipiente inerte habitual (ou transportador) tal como citrato sódico ou dicálcio fosfato ou (a) fileres ou extenderes, como por exemplo, amidos, lactose, sucrose, glucose, manitol, e ácido silícico, (b) tampão, como por exemplo, celulose derivativa, amido, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sucrose, e goma de acácia, (c) umectantes, como por exemplo, glicerol, (d) agentes disintegrantes, como por exemplo, agar-agar, carbonato de cálcio, batata ou amido de tapioca, ácido algínico, sódio de croscarmelose, silicatos complexos, e carbonato de , sódio (e) solução retarder como por exemplo parafina, (f) absorções aceleradas, como por exemplo, compostos de amônia quaternário, (g) agentes umidificantes, como por exemplo, álcool cetil, e monostearato de glicerol, estearato de magnésio e semelhantes (h) adsorventes, como por exemplo, caolin e bentonita, e (i)

lubrificantes, como por exemplo, talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, glicóis de polietileno sólido, sulfato de sódio lauril, ou misturas destes. No case de cápsulas, pílulas, e pills, a forma de dosagem pode também compreender agentes tampão.

- 5 Formas de dosagem sólida como descrito acima pode ser preparado com coberturas e cascas, tal como coberturas entéricas e outras bem conhecidas na matéria. Eles podem conter agentes de pacificação, e pode também ser de tal composição que eles liberem o composto ou compostos ativos em certa parte do trato intestinal em uma maneira retardada. Exemplos de composições incorporadas podem ser usadas são substância polimérica e ceras. Os compostos ativos podem também ser na forma micro encapsulada, se apropriada, com um ou mais dos excipientes acima mencionado.

- 10 Forma de dosagem líquida para administração inclui farmaceuticamente aceitável emulsões, soluções, suspensões, xaropes, e elixires. Tais formas de dosagem são preparadas, por exemplo, por dissolução, dispersão, etc., um composto(s) da invenção, ou um farmaceuticamente aceitável sal, hidrato, solvato ou combinação destes, e opcionais adjuvantes farmacêuticos em um transportador, tal como, por exemplo, água, salina, dextrose aquoso, glicerol, etanol e semelhantes; agentes de solubilização e emulsificantes, como por exemplo, etil álcool, álcool isopropil, etil carbonato, acetato de etila, álcool benzil, benzil benzoato, propileneglicol, 1,3-butileneglicol, dimetilformamida; óleos, em particular, óleo de algodão, óleo de amendoim, óleo de germe de milho, óleo de oliva, óleo de mamona e óleo de sesame, glicerol, álcool tetraidrofurfuril, polietilenoglicóis e ácido graxo ésteres de sorbitan; ou misturas dessas substâncias, e semelhantes, para assim formar uma solução ou suspensão.

- 15 Suspensão, em adição para os compostos ativos, pode conter agentes de, como por exemplo, alcoóis isostearil etoxilatado, suspensão de sorbitol de polioxietileno e ésteres de sorbitan, celulose micro cristalina, metaidroxido de alumínio, bentonite, agar-agar e tragacante, ou misturas dessas substâncias, e semelhantes.

Composições para administrações retal são, por exemplo, supositórios que pode ser preparado por misturar os compostos da presente invenção com, por exemplo, adequada excipientes ou transportadores não irritante tal como manteiga de cacau polietilenoglicol ou um supositório de cera, os quais são

5 sólidos à temperatura normal, mas líquido a temperatura do corpo e consequentemente derretem quando em uma adequada cavidade do corpo e libera o componente ativo neste.

Formas de dosagem para administração tópica de um composto desta invenção incluem unguentos, pó, sprays e inalantes. O componente ativo é

10 misturado sob condições estéril com um transportador fisiologicamente aceitável e quaisquer preservativos, tampões, ou propelantes que podem ser requeridos. Formulações oftálmicas, pomada de olho, pó e soluções são também contépladas como estando dentro do escopo desta invenção.

Gases comprimidos podem ser usados para dispersar um composto desta

15 invenção em forma aerossol, Gases inertes adequados para este propósito são nitrogênio, dióxido de carbono, etc.

Geralmente, dependendo do modo pretendido de administração, as composições farmacêuticamente aceitáveis contém cerca de 1% a 99% Por peso de um composto(s) da invenção, ou um farmacêuticamente aceitável sal,

20 hidrato solvato ou combinação destes, e 99% a 1% por peso de um excipiente farmacêutico adequada. Em um exemplo, as composições serão entre cerca de 5% a 75% por peso de um composto(s) da invenção, ou um farmacêuticamente aceitável sal, hidrato, solvato ou combinação destes, com o resto sendo excipientes farmacêuticos adequado.

Métodos atuais de preparar tais formas de dosagem são conhecidos, ou serão

25 apreciados, para estes experientes na matéria; por exemplo, ver "Remington's Farmacêutica Sciences, 18th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990)". A composição para ser administrada, em qualquer evento, contém uma quantidade efetiva terapeuticamente de um composto da invenção, ou um

30 farmacêuticamente aceitável sal, hidrato, solvato ou combinação destes, para tratamento de um estado da doença de acordo com o ensinamento desta invenção.

Os compostos da invenção, ou seus farmacêuticamente aceitáveis sal, hidratos, solvatos ou combinações destes, são administrados em uma quantidade terapeuticamente efetiva a qual varia dependendo de uma variedade de fatores incluindo a atividade do composto específico empregado, a estabilidade metabólica e a extensão da ação de um composto, a idade, peso corporal, saúde geral, sexo, dieta, modo e tempo de administração, razão de excreção, combinação de droga, a severidade do particular estado da doença, e o anfitrião que sofre a terapia. Os compostos da presente invenção podem ser administrado para um paciente a níveis de dosagem no intervalo de cerca de 0,1 a 1.000 mg por dia. Para um humano adulto normal tendo um peso corporal de cerca de 70 kilogramas, uma dosagem no intervalo de cerca de 0,01 a 300 mg por kilograma de peso corporal por dia é um exemplo. Em outro exemplo o intervalo da dose é 3-100 mg/kg de peso corporal por dia. A dosagem específica usada, entretanto, pode variar. Por exemplo, a dosagem pode depender de um número de fatores incluindo os requerimento do paciente, a severidade da condição a ser tratada, e a atividade farmacológica do composto que está sendo usado. A determinação da dosagem ótima para um particular paciente é bem conhecida para qualquer experiente na matéria. Se formulada como uma dose fixa, tal combinação de produtos emprega os compostos desta invenção dentro do intervalo de dosagem descrito acima e os outros agente(s) farmacêuticamente ativo dentro de intervalo de dosagem aprovado. Compostos imediatos da invenção podem alternativamente serem usados sequencialmente como conhecido agente(s) farmacêuticamente aceitável quando a combinação formulação é inapropriada.

Formulações farmacêuticas representativas contendo um composto da Fórmula I ou II são descritos abaixo nos exemplos de Composição Farmacêutica.

#### UTILIDADE

Certos compostos da Fórmula I foi testado usando o ensaio descrito nos Exemplos Biológicos 1 e 2 e foram determinados para ser moduladores da Via Hedgehog. Como tais compostos da Fórmula I são úteis para tratamento de doenças, particularmente câncer na qual a atividade da Via Hedgehog contribui

para a patologia e/ou sintomalogia da doença. Por exemplo, câncer na qual atividade de Via Hedgehog contribui para sua patologia e/ou sintomalogia inclui carcinomas basocelular, meduloblastomas, rabdomiossarcomas, carcinomas de mama, meningiomas, cânceres pancreático, cânceres de estomago, 5 cânceres esofagiano, cânceres do trato biliar, cânceres da próstata, cânceres de célula pequena do pulmão, cânceres de célula não pequena do pulmão, cânceres de célula glial, melomas múltiplos, e cânceres do colon, e semelhantes.

Ensaaios adequados *in vitro* para medir atividade da Via Hedgehog e a inibição 10 destes por compostos são conhecidos. Por exemplo, ver "Chen *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA* 2002, 99,14071-14076". Ver também "Chen *et. al. Genes Dev* 2002, 16, 2743-2748". Para maiores detalhes de ensaios *in vitro* para medir atividade celular, ver Exemplos Biológicos 1, 2, 3, 4, e 5, *abaixo*. Modelos adequados *in vivo* de câncer são conhecidos por qualquer experiente na 15 matéria. Para maiores detalhes de ensaios *in vivo* ver Exemplos Biológicos 6-9, *abaixo*. Um ensaio farmacodinâmico é descrito no Exemplo Biológico 10. Modelos de Eficácia são descritos nos Exemplos 11-12 Seguindo os exemplos descobertos neste documento, como também descobertas na matéria, uma pessoa de conhecimento comum na matéria pode determinar a habilidade de 20 um composto desta invenção para modular Atividade da Via Hedgehog.

#### PREPARAÇÕES DOS INTERMEDIÁRIOS E COMPOSTOS DA INVENÇÃO

Pró drogas podem ser preparadas por técnicas conhecidas por um experiente na matéria. Estas técnicas geralmente modificam grupos funcionais apropriados em uma determinada combinação. Estes modificam grupos 25 funcionais e regeneram grupos funcionais originais através de manipulação rotineira ou *in vivo*. Amidas e ésteres de um composto da presente invenção podem ser preparados de acordo com métodos convencionais. Uma discussão completa de pró drogas é apresentada em "T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol 14 da A.C.S. Symposium Series", e no 30 "Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987", ambos dos quais são incorporados neste documento por referência para todos os propósitos.

Os compostos da invenção, ou seus farmacologicamente aceitáveis sais, hidratos, solvatos ou combinações destes, pode ter átomo de carbonos assimétricos ou átomos de nitrogênio quaternizado em suas estruturas. Compostos da Fórmula I que pode ser preparado através da síntese descrita

5 neste documento pode existir como estereoisômeros simples, racematos, e como misturas de enantiômeros e diastereoisômeros. Os compostos podem também existir como isômeros geométricos. Todos tais estereoisômeros simples, racematos e misturas destes, e isômeros geométricos são pretendido para estar dentro do escopo desta invenção. Quando o termo "isômero simples" é usado,

10 incluem os termos estereoisômero, enantiômero, diastereoisômero, isômero geométrico e atropisômero.

Alguns compostos da invenção podem existir como tautômeros. Por exemplo, onde uma cetona ou aldeído é presente, as moléculas podem existir na forma de enol onde uma amida é presente, as moléculas podem existir como o ácido

15 imídico; e onde uma enamina é presente, as moléculas podem existir como uma imina. Todos estes tautômeros estão dentro do escopo da invenção.

A presente invenção também inclui derivativo de N-óxido e protetor derivativo de compostos da Fórmula I. Por exemplo, quando compostos da Fórmula I contém um átomo de nitrogênio oxidável átomo de nitrogênio pode ser

20 convertido para um N-óxido por métodos bem conhecidos na matéria. Quando compostos da Fórmula I contém grupos tal como hidróxido, carboxi, tiol ou qualquer grupo contendo um átomo(s) de nitrogênio, esses grupos podem ser protegido com um adequado "grupo de proteção" ou "grupo protetor". Uma ampla lista de adequados grupos protetores pode ser encontrada em "T.W.

25 Greene, *Protective groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. 1991", a revelação dos quais é incorporada neste documento por referência em seu inteiro. Os derivativos protetores de compostos da Fórmula I podem ser preparados por métodos bem conhecidos na matéria.

Métodos para a preparação e/ou separação e isolamento de estereoisômeros

30 simples de misturas racêmicas ou não racêmicas de estereoisômeros são bem conhecidos na matéria. Por exemplo, opticamente ativo (R)- e (S)- isômeros podem ser preparados usando sintomas quiral ou reagentes quiral, ou



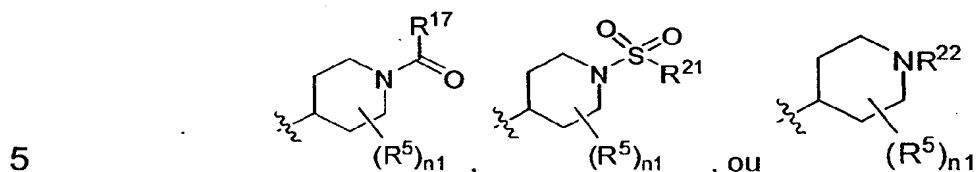
resolvidos usando técnicas convencionais. Enantiômeros (R- e S-isômeros) podem ser resolvidos por métodos conhecidos para qualquer experiente na matéria, por exemplo, por formação de sais ou complexos diaesteroisomérico que podem ser separados, por exemplo, por cristalização; via formação de  
5 derivados diaesteroisomérico que podem ser separados, por exemplo, por cristalização, reação seletiva de um enantiômero com um reagente específico de enantiômero, por exemplo, oxidação ou redução enzimática, seguido por separação de enantiômeros modificados ou não modificados; cromatografia líquida ou gás líquido em um ambiente quiral, por exemplo, sobre um suporte  
10 quiral, tal como sílica com uma ligação ligando quiral ou na presença de um solvente quiral. Será apreciado que quando um desejado enantiômero é convertido dentro de outra entidade química por um procedimento de separação descrito acima, um passo adicional pode ser requerido para liberar a desejada forma de enantiomérica. Alternativamente, específico enantiômero  
15 pode ser sintetizado por síntese assimétrica usando reagentes opticamente ativos, substrato, catálise ou solventes ou convertendo de um enantiômeros para o outro, por transformação assimétrica. Para uma mistura de enantiômeros, enriquecido em um enantiômero particular, o maior enantiômero componente pode ser também enriquecido (com perda concomitante em  
20 rendimento) por recristalização.

Em adição, os compostos da presente invenção podem existir em formas não solvatadas como também em formas solvatadas com solventes farmacologicamente aceitáveis tal como água, etanol, e semelhantes. Em geral, as formas solvatadas são consideradas equivalentes para as formas não  
25 solvatadas para o propósito da presente invenção.

Os compostos da Fórmula I podem ser preparados usando métodos conhecidos para qualquer experiente na matéria. Quando não especificado de outra maneira para ser contrário, as reações descritas neste documento são realizadas a pressão atmosfera e a temperatura no intervalo de cerca de  $-78^{\circ}\text{C}$   
30 a  $150^{\circ}\text{C}$ , em outro exemplo de cerca de  $0^{\circ}\text{C}$  a  $125^{\circ}\text{C}$  e em outro exemplo a temperatura aproximada da temperatura ambiente (ou ambiente) temperatura, exemplo cerca de  $20^{\circ}\text{C}$ . Quando não especificado de outra maneira

manifestada (como no caso de uma hidrogenação), todas as reações são realizadas sob uma atmosfera de nitrogênio.

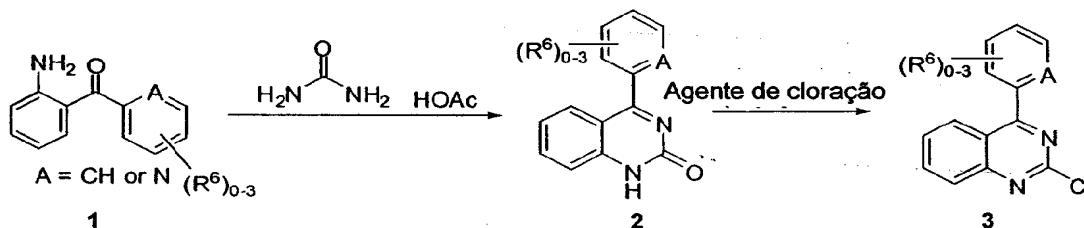
Um composto da Fórmula 1 onde  $R^1$  é fenil ou piridinil, onde o fenil e piridinil são opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3  $R^6$ ,  $R^{50}$  é



e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula 1 pode ser preparado como segue.

Um intermediário da Fórmula 3 onde  $R^1$  é fenil ou piridinil, onde o fenil e piridinil são opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3  $R^6$ , pode ser preparado usando o seguinte esquema para preparar um composto da Fórmula 1 onde todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula 1.

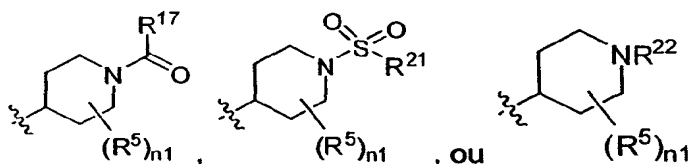
#### Esquema A



15 A cetona 1 (onde A é CH ou N) reage com uréia na presença de ácido acético a uma temperatura de cerca de 105 -110 °C e é permitida para reagir por cerca de 18 horas para render 2 como um sólido que é então opcionalmente lavado e seco. Intermediário 2 é então reagido com a agente de cloração tal como  $\text{POCl}_3$  e semelhantes conduzindo aproximadamente ao refluxo por cerca de 30

20 min. A mistura da reação é então, opcionalmente, trabalhada até verter em mistura de gelo/água e filtrada para coletar o sólido resultante.

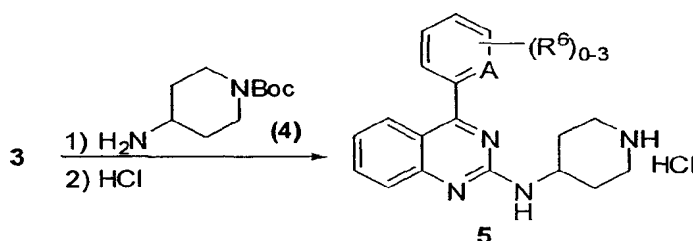
Um intermediário da Fórmula 5 onde  $R^1$  é fenil ou piridinil, onde o fenil e piridinil são opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3  $R^6$ , e  $R^{50}$  é



onde  $R^{17}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^5$ , e  $n_1$  são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I pode ser preparado usando os seguintes Esquemas B e C.

5

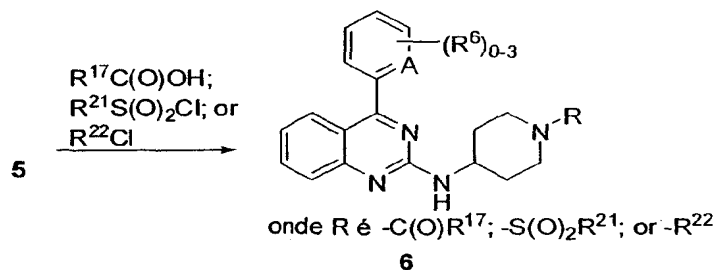
## Esquema B



O Intermediário 3 é tratado com intermediário 4 em um solvente tal como n-butanol. Depois da remoção de n-butanol sobre um evaporador rotativo, um solvente tal como diclorometano é acrescentado e a suspensão é levada a sonicação e filtrada, seguido por remoção do solvente. O produto pode ser purificado por cromatografia de coluna e é então tratado com 4 N HCl em 1,4-dioxane a uma temperatura de cerca de  $100^\circ\text{C}$  para cerca de 1 h para render intermediário 5 (onde A é CH ou N e  $R^6$  é como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I).

15

## Esquema C



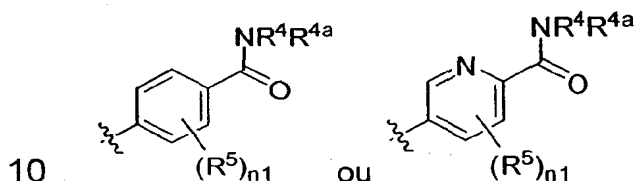
O intermediário da Fórmula 5 pode ser reagido com um intermediário da Fórmula  $R^{17}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ , onde  $R^{17}$  é como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I, em um solvente tal como DMF, e na presença de a reagente de ligação tal como HATU e uma base tal como trietilamina.

20

Alternativamente, o intermediário da Fórmula 5 pode ser reagido com um intermediário da Fórmula  $R^{21}S(O)_2Cl$  onde  $R^{21}$  como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I usando condições conhecida para qualquer experiente na matéria. Alternativamente, o intermediário da Fórmula 5

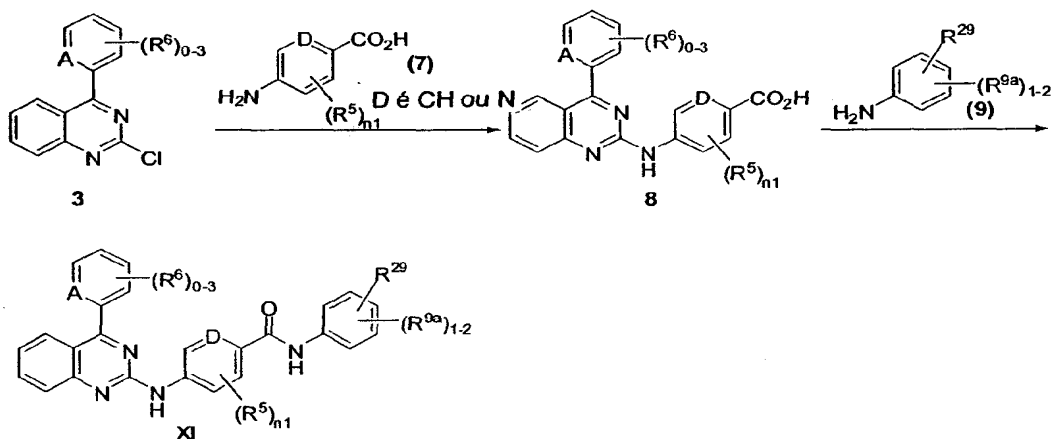
5 pode ser reagido com um intermediário da Fórmula  $R^{22}Cl$  onde  $R^{22}$  como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I usando condições conhecidas para qualquer experiente na matéria.

Um composto da Fórmula I onde  $R^1$  é fenil ou piridinil, onde o fenil e piridinil são opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3  $R^6$ ,  $R^{50}$  é



e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I pode ser preparado como segue.

#### Esquema D

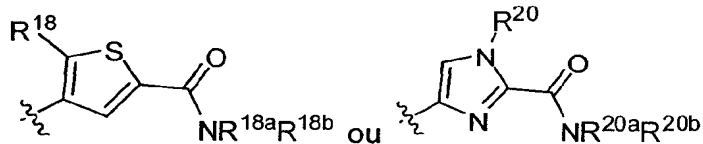


15 Um intermediário da Fórmula 3 (onde A é CH ou N e  $R^6$  é como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I), preparado como descrito acima no esquema A, é reagido com um intermediário da Fórmula 7 (onde D é CH ou N e  $R^5$  e  $n_1$  são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I) em um solvente tal como isopropanol a

aproximadamente o refluxo por cerca de 4 h para render um intermediário da Fórmula 8.

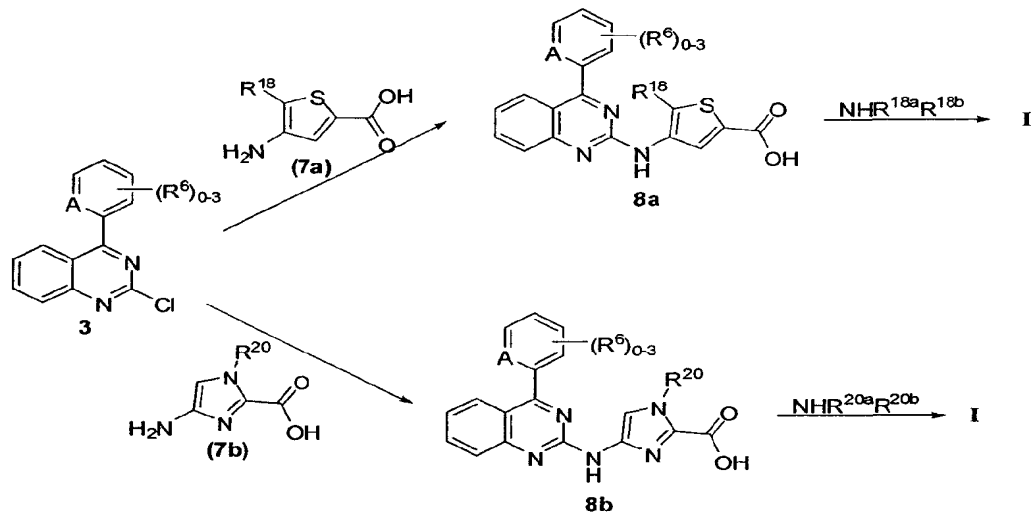
8 é então reagido com uma anilina da Fórmula 9 (onde  $R^{29}$  e  $R^{9a}$  são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I) em um solvente tal como DMF, na presença de um agente de ligação tal como HATU e uma base tal como *N,N*-dietil-*N*-isopropil-amina para render um composto da Invenção da Fórmula XI. Alternativamente, 8 é tratado com um agente de cloração tal como  $\text{SOCl}_2$ , em um solvente tal como DMF temperatura ambiente para render o cloreto de ácido que é então tratado com uma anilina como descrito acima para render um composto da Invenção da Fórmula XI.

Um composto da Fórmula I onde  $R^1$  é fenil ou piridinil, onde o fenil e piridinil são opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3  $R^6$  e  $R^{50}$  é



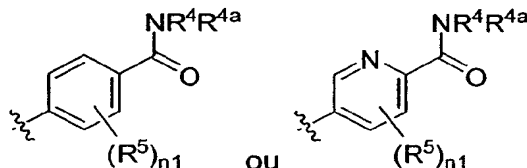
onde  $R^6$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{18a}$ ,  $R^{18b}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{20a}$ , e  $R^{20b}$  são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I pode ser preparado de acordo com esquema S.

### Esquema S



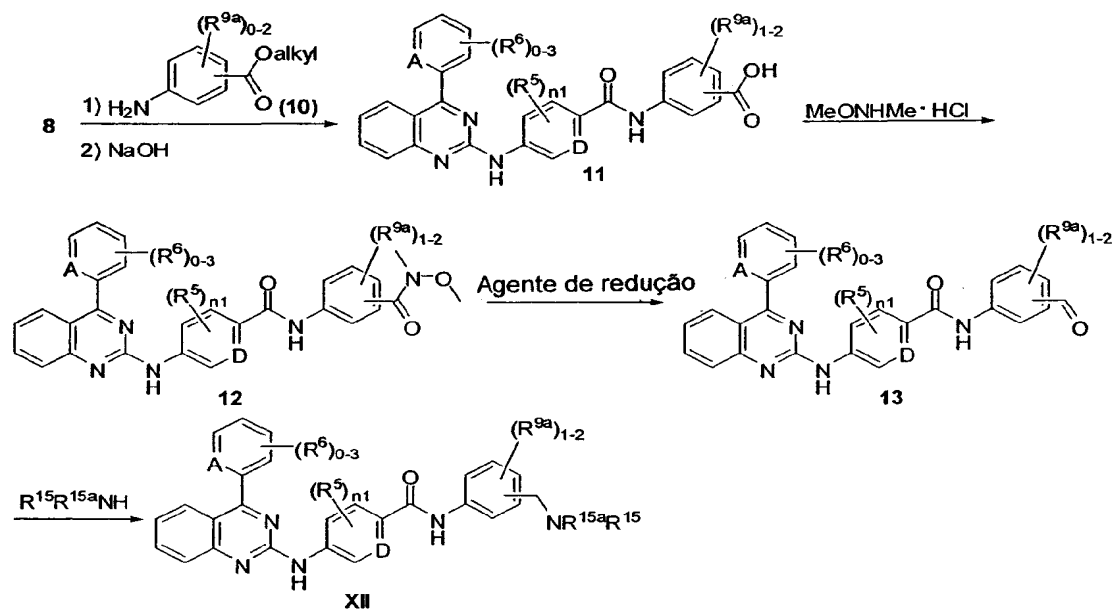
No esquema S, intermediário **3** onde A é CH ou N e R<sup>6</sup> é como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I, preparado como descrito acima no esquema A, pode ser tratado usando as condições no esquema D, exceto que intermediário **7** no esquema D é substituído com intermediário **7a** ou **7b** e o intermediário da Fórmula 9 no esquema D é trocado com intermediários da Fórmula NHR<sup>18a</sup>R<sup>18b</sup> ou NHR<sup>20a</sup>R<sup>20b</sup> para render um composto da Invenção da Fórmula I onde R<sup>18a</sup>, R<sup>18b</sup>, R<sup>20a</sup>, R<sup>20b</sup>, são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I.

Um composto da Fórmula I onde R<sup>1</sup> é fenil ou piridinil, onde o fenil e piridinil são opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3 R<sup>6</sup>, R<sup>50</sup> é



e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I pode ser preparado como segue.

### Esquema E



15

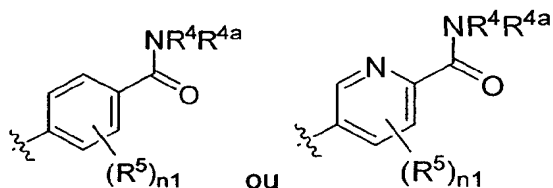
O intermediário **8**, preparado como descrito no esquema D, é 1) tratado com uma anilina da Fórmula **10** (onde R<sup>9a</sup> é como definido no Sumário da Invenção

para um composto da Fórmula I) na presença de uma base tal como base de Hunig e um agente de ligação tal como HATU em um solvente tal como DMF a uma temperatura de cerca de 60 °C por aproximadamente toda noite, 2) trabalhado e colocado em uma mistura de THF e ACN, e 3) saponificado com  
 5 uma base tal como NaOH a cerca de 70° C para cerca de 3 h para render o ácido livre da Fórmula 11 (onde A e D são independentemente CH ou N, e n1, R<sup>5</sup>, e R<sup>6</sup> são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I).

O Intermediário 11 é então tratado com *N,O*-dimetilhidroxilamina hidrocloreto  
 10 na presença de um agente de ligação tal como HATU e uma base tal como Base de Hunig em um solvente tal como DMF por cerca de 2 horas temperatura ambiente e subsequentemente trabalhado para render a amida Weinreb 12. O Intermediário 12 é então tratado com um agente de redução tal como Dibal em um solvente tal como DCM a uma temperatura de cerca de -78°  
 15 C para render um intermediário da Fórmula 13. Metanol e então água é acrescentada cuidadosamente na mistura da reação com agitação vigorosa. 1 N ácido hidrocloreto é então acrescentado e os precipitados que formaram são coletados.

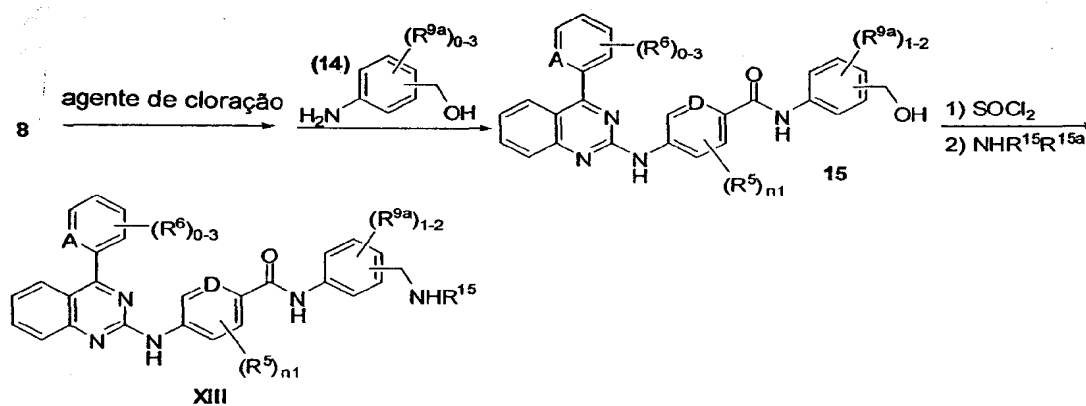
Aminação redutiva é conduzida sobre o intermediário 13 na presença de ácido  
 20 acético e THF e um agente de redução tal como NaBH(OAc)<sub>3</sub> em um solvente tal como DCM por aproximadamente toda noite para render um composto da Invenção da Fórmula XII (onde R<sup>15</sup> e R<sup>15a</sup> são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I).

Um composto da Fórmula I onde R<sup>1</sup> é fenil ou piridinil, onde o fenil e piridinil  
 25 são opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3 R<sup>6</sup>, R<sup>50</sup> é



onde  $R^4$  é fenil substituído com  $R^{29}$  que é  $R^{9b}$  que é alcil substituído com um  $R^{11}$  onde  $R^{11}$  é  $-NR^{15}R^{15a}$ , e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção pode ser preparado como segue.

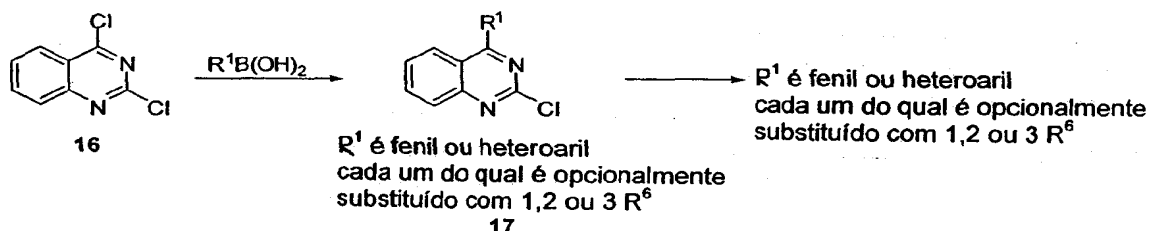
### Esquema F



- 5 O Intermediário 8, preparado como descrito no esquema D, é tratado com um reagente de cloração tal como cloreto de tionil em um solvente tal como diclorometano (50 ml) e na presença de uma quantidade catalítica de DMF a temperatura ambiente para render o cloreto de ácido que é então tratado com
- 10 uma anilina da Fórmula 14 (onde  $R^{9a}$  é como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I) na presença de uma base tal como trietilamina para render um intermediário da Fórmula 15 (onde A e D são independentemente CH ou N,  $R^{9a}$  é como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I). 15 é então tratado com um agente de
- 15 cloração tal como cloreto de tionil em um solvente tal como DCM a uma temperatura de cerca de 0 °C para cerca de 2 horas, seguido por concentração, e tratamento com uma amina da Fórmula  $NHR^{15}R^{15a}$  (onde  $R^{15}$  e  $R^{15a}$  são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I) em um solvente tal como THF a cerca de 0 °C.
- 20 Um intermediário da Fórmula 17 onde  $R^1$  é fenil ou heteroaril, onde o fenil e heteroaril são opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3  $R^6$ , pode ser preparado como segue e subsequentemente usado para preparar um composto da Invenção.



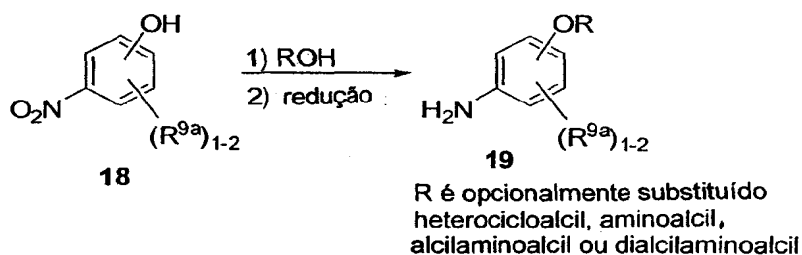
## Esquema G



Um intermediário da Fórmula 16 é tratado com um ácido bórico da Fórmula  $R^1B(OH)_2$  na presença de um catalítico tal como dicloro-((bis-difenilfosfino)ferrocenil)-paládio (II) (complexo com cloreto de metileno), e uma base tal como trietilamina em um solvente(s) tal como dimetoxietano/água a uma temperatura de cerca de 80° C por cerca de 14 h para render um intermediário da Fórmula 17.

Um intermediário da Fórmula 19, que é proveitoso na síntese de um composto da Invenção da Fórmula I, onde  $R^{9a}$  é como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I e  $R^{29}$  é  $-OR$  onde R é opcionalmente substituído heterocicloalquil, aminoalcil, alcilaminoalcil, ou dialcilaminoalcil pode ser preparado usando o seguinte esquema.

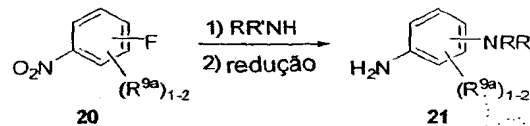
## Esquema H



18 é reagido com um intermediário da Fórmula ROH onde R é opcionalmente substituído heterocicloalquil, aminoalcil, alcilaminoalcil, ou dialcilaminoalcil em um solvente tal como diclorometano, na presença de trifenilfosfina e diisopropilazo dicarboxilato a temperatura ambiente sob nitrogênio por cerca de 1 h, e então é tratado com  $H_2$  na presença de um catalítico tal como paládio sobre carbono e uma gora de ácido hidroclicórico concentrado em um solvente tal como etanol para render um intermediário da Fórmula 19.

Um intermediário da Fórmula 21, que é comum na síntese de um composto da Invenção, onde  $R^{9a}$  é como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I e  $R^{29}$  é um opcionalmente substituído heteroaril pode ser preparado usando o seguinte esquema.

### 5 Esquema J

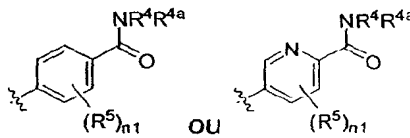


onde R e R' juntos com o nitrogênio para o qual eles estão ligados forma um opcionalmente substituído anel heteroaril

O primeiro passo é realizado na presença de uma base tal como carbonato de potássio e em um solvente tal como DMF a uma temperatura de cerca de 100 °C. O segundo passo é realizado com  $H_2$  na presença de um catalítico tal como paládio sobre carbono em um solvente tal como etanol.

10

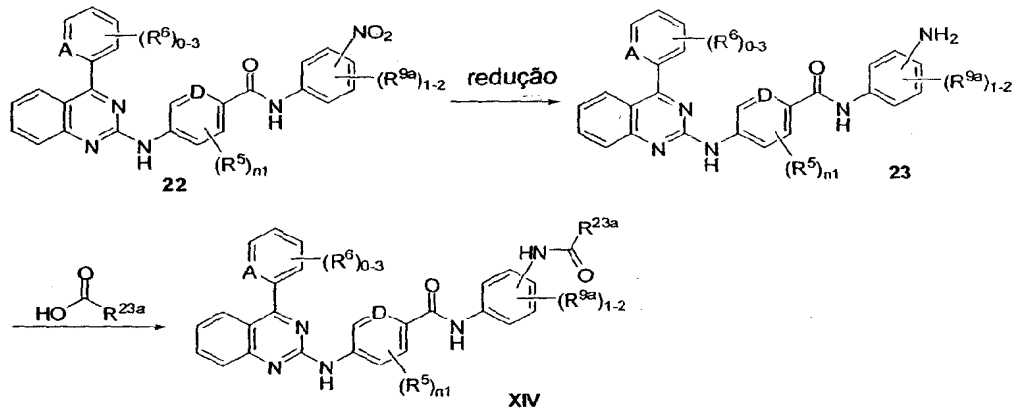
Um composto da Fórmula I onde  $R^1$  é fenil ou piridinil, onde o fenil e piridinil são opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3  $R^6$ ,  $R^{50}$  é



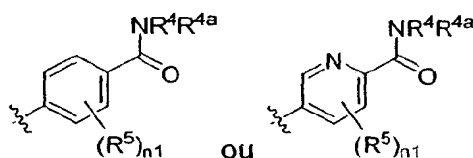
15

onde  $R^4$  é fenil substituído com  $R^{29}$  que é  $R^{9b}$  que é  $-NHC(O)R^{23a}$ , e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I pode ser preparado como segue.

### Esquema K

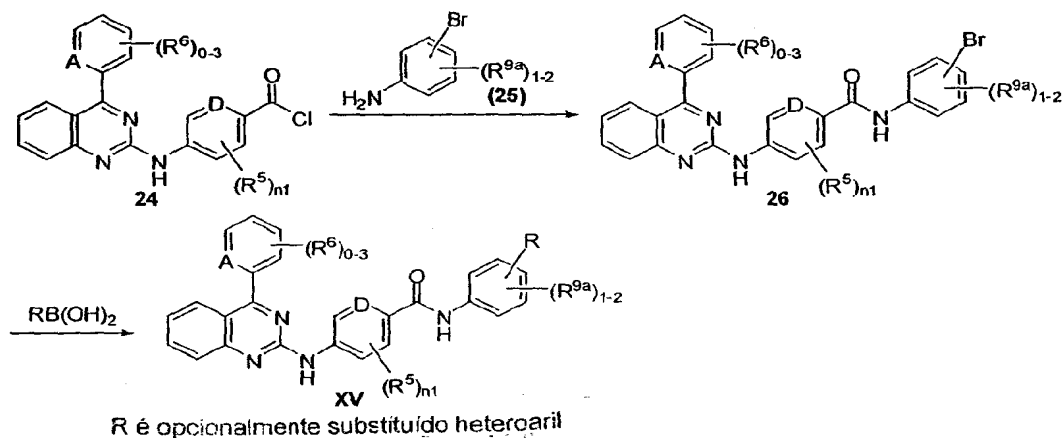


- Um intermediário da Fórmula 22 é preparado como descrito no esquema D. Ele é então tratado com ácido fórmico, formato de potássio, e um catalítico tal como platina sobre carbono em um solvente(s) tal como tetraidrofurano/etanol e é aquecido para aproximadamente refluxo por cerca de 1 h para render o intermediário da Fórmula 23. O Intermediário 23 é então tratado com um ácido da Fórmula  $R^{23a}C(O)OH$  na presença de uma base tal como Base de Hunig em um solvente tal como dimetilformamida e um agente de ligação tal como HATU e é aquecido para cerca de 80 °C para cerca de 1 h. Para render um composto da Fórmula XIV.
- 5 Um composto da Fórmula I onde  $R^1$  é fenil ou piridinil, onde o fenil e piridinil são opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3  $R^6$ ,  $R^{50}$  é



- onde  $R^4$  é fenil substituído com  $R^{29}$  que é  $R^{9b}$  que é opcionalmente substituído heteroaril, e todos os outros grupos são como definido no Sumário da Invenção
- 15 para um composto da Fórmula I pode ser preparado como segue.

## Esquema L



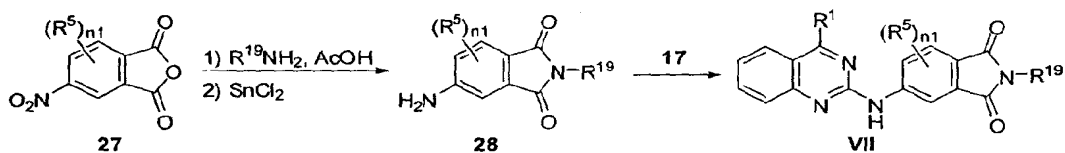
- O Intermediário da Fórmula 24 pode ser preparado como descrito no esquema D onde o cloreto de ácido 24 é preparado do ácido de intermediário da Fórmula 8. Ele é então tratado com uma anilina da Fórmula 25 na presença de uma
- 20

base tal como Base de Hunig em um solvente tal como THF temperatura ambiente para render um intermediário da Fórmula 26. 26 é então tratado com um ácido barônico da Fórmula  $RB(OH)_2$  na presença de uma base tal como  $K_2CO_3$  e um catalítico tal como  $Pd(PPh_3)_4$  em um solvente tal como dioxano e é aquecido para cerca de 110 °C para render um composto da Fórmula XV.

Alternativamente, um intermediário da Fórmula 26 pode ser tratado com um intermediário da Fórmula  $RR'NH$ , onde R e R' juntos com o nitrogênio para os quais eles são ligados formam um opcionalmente substituído heteroaril, na presença de cobre (I) iodeto e uma base tal como carbonato de cézio em um solvente tal como DMF sob uma atmosfera de nitrogênio e aquecido para cerca de 110 °C para render um composto da Fórmula XV.

Um composto da Fórmula I onde  $R^1$  e  $R^{19}$  são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I pode ser preparado como segue.

#### Esquema M



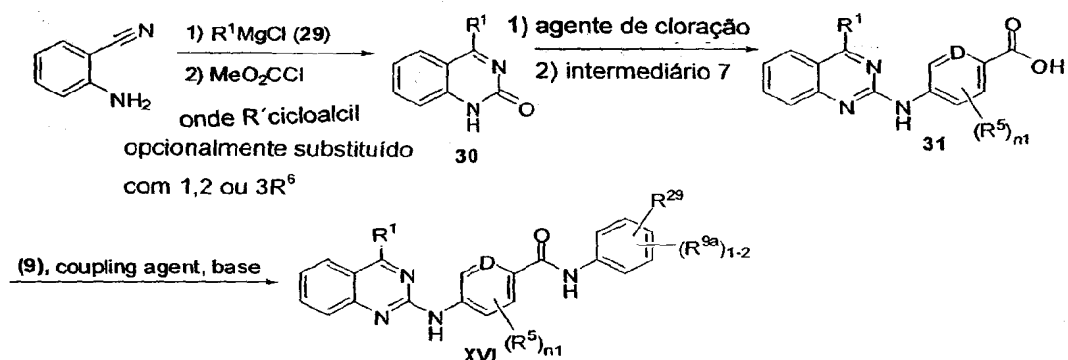
Uma mistura do intermediário 27 (onde  $n_1$  e  $R^5$  são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I) e um intermediário da Fórmula  $R^{19}NH_2$  em ácido acético são aquecidos a cerca de 100 °C aproximadamente toda a noite. O produto é dissolvido em um solvente tal como etanol, e tin (II) cloreto é acrescentado. A mistura é aquecida a cerca de refluxo por aproximadamente 5 h. A mistura da reação é resfriada e tornada básica por adição, por exemplo, hidróxido de sódio aquoso 2 N. O produto é então extraído dentro de um solvente orgânica tal como acetato de etil, lavado com água e cloreto de sódio saturado, seco sobre um agente de secagem tal como sulfato de sódio anidrido, filtrado e concentrado sob vácuo para dar intermediário 28 que pode ser usado sem purificação adicional.

Uma mistura do intermediário da Fórmula 28 e um intermediário da Fórmula 17 em um solvente tal como n-butanol é aquecido a cerca de 120 °C até todo o solvente evaporar. Adicional solvente é acrescentado e o processo é repetido

duas vezes. Depois a mistura da reação é resfriada, água é acrescentada. Um precipitado que foi formado é coletado por filtração de sucção. *N,N*-Dimetilacetamida é acrescentado para dissolver o sólido que pode então ser purificado por fase reversa de preparativo HPLC.

- 5 Um composto da Fórmula I onde  $R^1$  é cicloalcil, D é carbono ou nitrogênio, e  $R^{9a}$  e  $R^{29}$  são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I pode ser preparado como segue.

### Esquema N



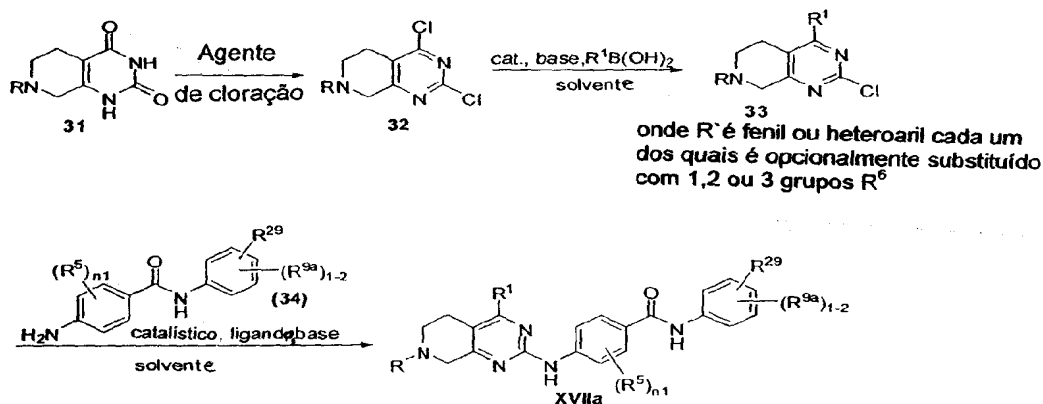
- 10 Para um frasco de fundo redondo seco contendo um intermediário da Fórmula 29 em um solvente tal como anidrido éter é acrescentado conta gota uma solução de 2-aminobenzonitrile em um solvente tal como éter anidrido. A mistura é agitada a temperatura ambiente por aproximadamente 2 h, então resfriada a cerca de 0 °C. Uma solução de metil cloroformato em um solvente tal como éter seco é acrescentado. A mistura da reação é retornada para a temperatura ambiente e agitada por aproximadamente 2 dias. A reação é extinta com um ácido tal como 1 N ácido hidroclicórico e agitada por aproximadamente 30 min para dar um intermediário da Fórmula 30.
- 15 Uma mistura de intermediário 30 e um agente de cloração tal como oxiclureto fosforoso é aquecido por aproximadamente refluxo por cerca de 1 h. Os voláteis podem ser removidos sob pressão reduzida e então o resíduo pode ser tratado com água gelada e extraído em acetato de etila. Para estes são acrescentado intermediário 7, uma base tal como trietilamina, e um solvente tal como *n*-butanol. Esta mistura é aquecida para cerca de 140° C por
- 20

aproximadamente 25 min. A mistura é resfriada para temperatura ambiente e triturada com um solvente tal como éter. O residual sólido é coletado por filtração a vácuo, lavada com um solvente tal como éter, e secado para 31.

Para uma mistura agitada de intermediário 31, um agente de ligação tal como HATU, uma base tal como Base de Hunig, e um solvente tal como dimetilformamida é acrescentado um intermediário da Fórmula 9. A reação é aquecido para cerca de 50° C por aproximadamente durante a noite. A mistura é resfriada, diluída com um solvente tal como água, e extraído em um solvente tal como acetato de etila. Os combinados orgânicos extraídos podem ser lavados com uma solução tal como 1 N bicarbonato de sódio e uma solução aquosa 5% de cloreto de lítio. O produto pode então ser extraído em um solvente tal como 1 N ácido hidrocloreto. Os combinados ácidos lavados são neutralizados com uma base tal como 1 N hidróxido de sódio e extraído em um solvente tal como diclorometano. Estes combinados orgânicos extraídos são secados, filtrados, e concentrados sob vácuo. O resíduo obtido pode ser purificado por recristalização de um solvente tal como metanol para dar um composto da Invenção da Fórmula XVI.

Um composto da Fórmula XVIIa onde R<sup>1</sup> é fenil ou heteroaril cada um do qual é opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3 R<sup>6</sup>; R é alcil, alcóxicarbonil, benzilóxicarbonil, ou opcionalmente substituído com fenilalcil; e R<sup>9a</sup> e R<sup>29</sup> são como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I pode ser preparado como segue.

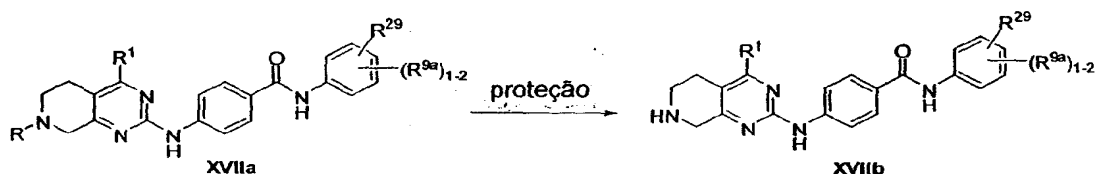
### Esquema P



- Uma solução de intermediário **31** (que é comercialmente disponível ou pode ser preparado usando procedimentos conhecidos para qualquer experiente na matéria), e um agente de cloração tal como oxiclreto de fósforo é agitado a cerca de 110° C por aproximadamente 18 h. A mistura da reação é resfriada,
- 5 concentrada, e tratado com uma base tal como hidróxido de amônia concentrado até básico. O produto pode ser extraído em acetato de etila e lavado com uma solução tal como cloreto de sódio saturado, seco, e concentrado sob pressão reduzida para dar o intermediário da Fórmula **32** que pode ser usado sem purificação adicional.
- 10 Para um frasco de fundo redondo contendo intermediário **32** é acrescentado  $R^1B(OH)_2$ , um catalítico tal como dicloro-((*bis*-difenilfosfino)ferrocenil)-paládio (II) (complexo com cloreto de metileno), uma base tal como trietilamina, dimetoxietano e água. A mistura da reação é aquecida para cerca de 80° C por aproximadamente 14 h, então resfriada para temperatura ambiente e diluída
- 15 com um solvente tal como acetato de etila. A camada orgânica é lavada com uma solução tal como bicarbonato de sódio saturado, seca, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material pode ser purificado por cromatografia de coluna "flash" para fornecer intermediário **33**.
- Para um frasco de fundo redondo contendo intermediário **33** é acrescentado
- 20 um intermediário da Fórmula **34** (que é comercialmente disponível ou pode ser preparado usando procedimentos conhecido para qualquer experiente na matéria) um catalítico tal como diacetoxipaládio (II), um ligando tal como di-*tert*-butil(fenil)fosfina, uma base tal como carbonato de césio, e um solvente tal como tolueno. Uma mistura da reação é aquecida por cerca de 100° C para
- 25 aproximadamente 14 h, então resfriada e diluída com um solvente tal como acetato de etila. A camada orgânica pode ser lavada com uma solução tal como bicarbonato de sódio saturado, seco, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. O material pode ser purificado por cromatografia de coluna "flash" para fornecer um composto da Fórmula **XVIIa**.
- 30 Um composto da Fórmula **XVIIb** onde  $R^1$  é fenil ou heteroaril cada um de qual é opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3  $R^6$ ; e  $R^{9a}$  e  $R^{29}$  são como definido

no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I pode ser preparado como segue.

### Esquema Q



5

Um composto da Fórmula XVIIa onde R é um grupo benzil, preparado como descrito no esquema P, pode ser tratado com 1,4-ciclohexadiene, na presença de um catalítico tal como 10% paládio sobre carbono, em um solvente tal como etanol para remover o grupo benzil. A reação é aquecida para cerca de 80 °C por aproximadamente toda noite. Ao resfriar, a mistura da reação é filtrada através de celite e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante pode ser purificado por preparativo de fase reversa HPLC para dar um composto da Fórmula XVIIb.

10

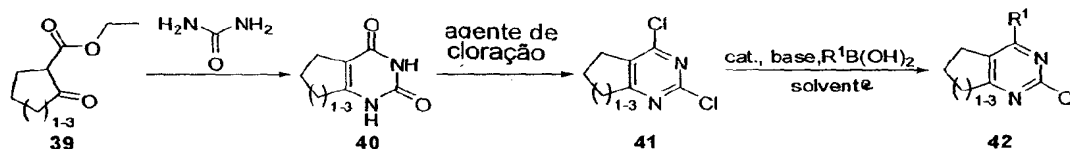
Alternativamente, um composto da Fórmula XVIIb pode ser usado para fazer um composto da Fórmula XVIIa onde R é alcil, alcoxicarbonil, benziloxicarbonil, ou opcionalmente substituído fenilalcil por reação com o reagente apropriado, conhecido para qualquer experiente na matéria.

15

Um intermediário da Fórmula 42 (onde R<sup>1</sup> é fenil ou heteroaril e o fenil e heteroaril são opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3 grupos R<sup>6</sup>), que é útil na preparação de um composto da Fórmula I, pode ser preparado usando as condições no esquema R.

20

### Esquema R



25

Uma solução de intermediário 39, uréia, e ácido hidroclicórico (37%, aquoso) em um solvente tal como EtOH é aquecido para cerca de 80° C por aproximadamente 24 h. A mistura é resfriada para temperatura ambiente, e o precipitado é coletado por filtração e seco para fornecer intermediário 40.



Uma mistura agitada de intermediário **40** e um agente de cloração tal como fósforo oxiclureto é aquecido a cerca de 105 °C por aproximadamente 30 min. A mistura da reação é resfriada para temperatura ambiente e lentamente vertida em cima de uma mistura de gelo/água. O sólido que forma é coletado

5 por filtração, lavado com água (50 ml) e seco sob pressão reduzida para dar intermediário **41**.

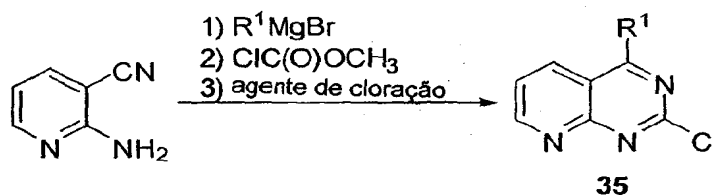
Para um frasco de fundo redondo contendo intermediário **41** são acrescentados  $R^1B(OH)_2$ , um catalítico tal como dicloro-((*bis*-difenilfosfino)ferrocenil)-paládio (II) (complexo com cloreto de metileno), uma base tal como trietilamina, e uma

10 mistura de solvente tal como dimetilformamida e água. A mistura da reação é aquecida para cerca de 80° C por aproximadamente 14 h, então resfriada para temperatura ambiente e diluída com acetato de etila. A camada orgânica é lavada com uma solução tal como bicarbonato de sódio saturado, seca, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O material pode ser purificado por

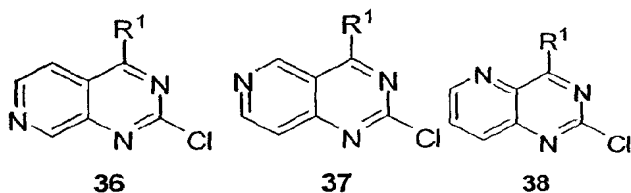
15 cromatografia de coluna "flash" para fornecer intermediário **42**.

Um intermediário para fórmula **35**, que é útil na preparação de um composto da Fórmula I, pode ser preparado de acordo com esquema T onde  $R^1$  é como definido no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I

Esquema T



Usando condições similares para aquelas no esquema N. Analogamente, intermediários da Fórmula **36**, **37**, e **38**,



que são útil na preparação de um composto da Fórmula I, pode ser preparado usando procedimentos similares para aquela no esquema T. Intermediários da

Fórmula 35, 36, 37, 38, e 42 podem então ser usados no lugar de intermediário 3 no esquema B, continuando com o intermediário resultante através do passo no esquema C. Em adição, intermediários da Fórmula 35, 36, 37, 38, e 42 podem ser usado no lugar de intermediário 3 no esquema D, continuando com o intermediário resultante através dos passos no Esquema E, F, K, e L. Em adição, intermediários da Fórmula 35, 36, 37, 38, e 42 podem ser usados no lugar de intermediário 17 no esquema M.

Um composto da Fórmula I onde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{40}$ , e  $R^{50}$  são descritos no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I pode ser preparado como segue.

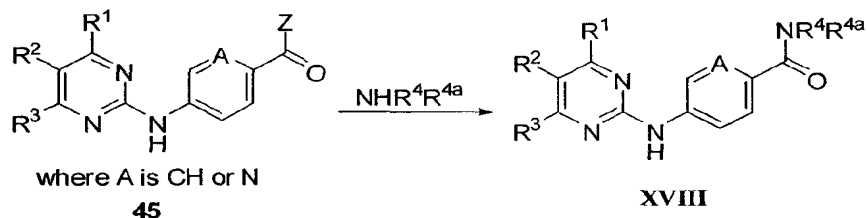
#### Esquema U



Um intermediário da Fórmula 44 onde Z é um grupo de partida é tratado com um intermediário da Fórmula  $\text{NHR}^{40}\text{R}^{50}$  usando condições conhecidas para qualquer experiente na matéria.

Um composto da Fórmula I onde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , e  $R^{4a}$  são descritos no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I pode ser preparado como segue.

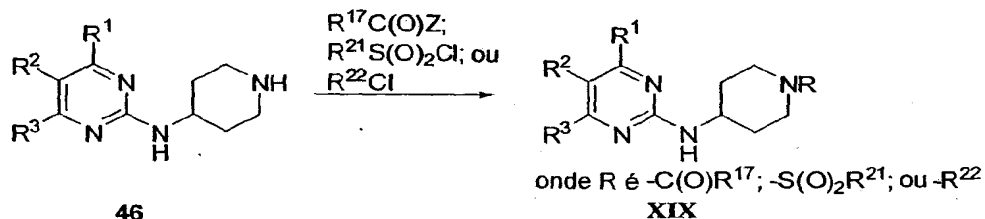
#### Esquema V



Um intermediário da Fórmula 45 onde A é CH ou N e Z é, por exemplo, OH ou halo é tratado com um intermediário da Fórmula  $\text{NHR}^4\text{R}^{4a}$  usando condições conhecidas para qualquer experiente na matéria.

Um composto da Fórmula I onde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{21}$ , e  $R^{22}$  são descritos no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I pode ser preparado como segue.

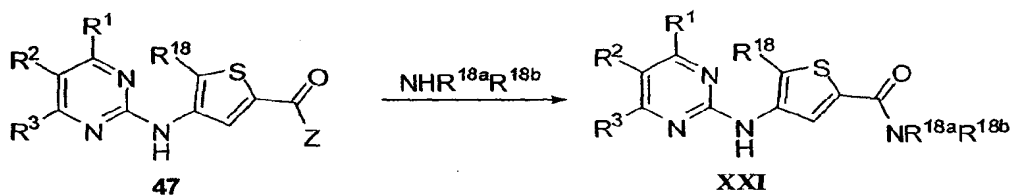
## Esquema W



Um intermediário da Fórmula 45 onde A é CH ou N e Z é, por exemplo, OH ou halo é tratado com um intermediário da Fórmula  $NHR^4R^{4a}$  usando condições conhecidas para qualquer experiente na matéria.

10 Um composto da Fórmula I onde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{18a}$ , e  $R^{18b}$  são descritos no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I pode ser preparado como segue.

## Esquema X



15 Um intermediário da Fórmula 47 onde Z é, por exemplo, OH ou halo é tratado com um intermediário da Fórmula  $NHR^{18a}R^{18b}$  usando condições conhecidas para qualquer experiente na matéria.

Um composto da Fórmula I onde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{20a}$ , e  $R^{20b}$  são descrito no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I pode ser preparado como segue.

20

## Esquema Y



Um intermediário da Fórmula 48 onde Z é, por exemplo, OH ou halo é tratado com um intermediário da Fórmula  $\text{NHR}^{20a}\text{R}^{20b}$  usando condições conhecidas para qualquer experiente na matéria.

5 A síntese de compostos representativos desta invenção é descrita em detalhes nos procedimentos abaixo. Os materiais de partida e reagentes usados na  
preparação destes compostos são disponíveis de fornecedores comerciais tais como "Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.)", ou "Bachem (Torrance, Calif.)", ou são preparado por métodos conhecidos para esses experiente na matéria, procedimentos seguintes partiram de referências tais como "Fieser and Fieser's  
10 Reagents para Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4<sup>th</sup> Edition) and Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH  
15 Publishers Inc., 1989)". Estes esquemas são meramente ilustrativos de alguns métodos para que o compostos desta invenção possa ser sintetizado, e várias modificações destes esquemas podem ser feitas e será sugerida por um experiente na matéria tendo como referência esta revelação. Os materiais de  
partida e os intermediários da reação podem ser isolados e purificados se  
20 desejado usando técnicas convencionais, incluindo, mas não sendo limitadas para filtração, destilação, cristalização, cromatografia e semelhantes. Tais materiais podem ser caracterizados usando meios convencionais, incluindo constantes físicas e dados espectrais.

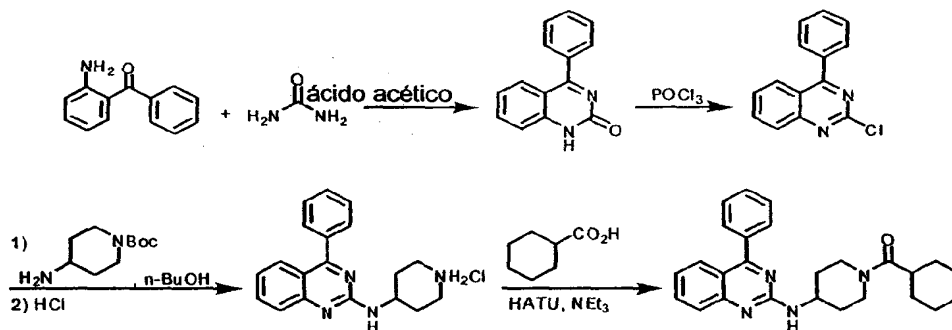
Cada um dos seguintes compostos pode ser preparado como um  
25 farmacologicamente aceitável sal, solvato, e/ou hidrato. Em particular, o farmacologicamente aceitável sal pode ser formado com um ou dois ácidos independentemente selecionados de ácido hidrolórico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, e semelhantes; tanto quanto ácidos orgânica tais como ácido acético, trifluorácido acético, ácido propiónico,  
30 ácido hexanóico, ciclopentaneácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malônico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido cinâmico, 3-

(4-hidróxibenzoil)ácido benzóico, ácido mandélico, ácido metasulfônico, ácido etanosulfônico, 1,2-ácido etanodisulfônico, 2-hidróxiácido etanosulfônico, ácido benzenosulfônico, 4-cloroácido benzenosulfônico, 2-ácido naftalenosulfônico, 4-ácido toluenosulfônico, ácido cânfora sulfônica, ácido gluco heptonico, 4,4'-metilenebis-(3-hidróxi-2-ene-1-ácido carboxílico), 3-ácido fenil propiónico, ácido trimetil acético, terciário ácido butil acético, lauril ácido sulfúrico, ácido gluconico, ácido glutâmico, ácido hidroxinaftóico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucônico, p-ácido toluenosulfônico, e ácido salicílico.

### Exemplo 1

10

### Esquema 1



### Exemplo 1: N-[1-(cicloexilcarbonil)piperidin-4-il]-4-fenilquinazolin-2-amina.

Uma solução de 2-aminobenzofenone (100 g, 0,51 mol), uréia (55 g, 0,93 mol) e ácido acético (300 ml) foi agitado a 110 °C por 18 h. A mistura da reação foi resfriada para temperatura ambiente e filtrada. O sólido foi lavado com água e seco sob pressão reduzida. 4-Fenilquinazolin-2(1H)-um foi isolado como um sólido amarelo e foi usado sem purificação adicional.

Um frasco foi carregado com 4-fenilquinazolin-2(1H)-um (110 g, 0,51 mol) e fósforo oxiclreto (300 ml), e a mistura foi agitado a 105 °C por 30 min. A mistura da reação foi resfriada para temperatura ambiente e lentamente vertida sobre uma mistura de gelo/água. O sólido foi coletado por filtração, lavado com água (50 ml) e seco sob pressão reduzida. O produto, 2-cloro-4-fenilquinazolin-2(1H)-um, foi isolado como um sólido esbranquiçado (110 g, 91 %).

Uma solução de 2-cloro-4-fenilquinazoline (1,38 g, 5,75 mmol), e *tert*-butil 4-aminopiperidine-1-carboxilato (2,81 g, 14,1 mmol) foi aquecido a refluxo em *n*-butanol (20 ml) por 4 h. Depois removido da *n*-butanol sob um evaporador rotativo, diclorometano (100 ml) foi acrescentado e a suspensão foi levada a uma sonicação por 30 min e filtrada. A solução foi então concentrada sob um evaporador rotativo para dar um resíduo marrom. Este resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel (95:5 hexanes/acetato de etila) para render um óleo verde que foi tratado com 4M HCl in 1,4-dioxane (100 ml) a 100° C por 1 h. O solvente foi removido sobre um evaporador rotativo para dar 4-fenil-*N*-(piperidine-4-il)quinazolin-2-amina (2,05 g, 90%) como um sólido amarelo escuro.

Para uma solução de 4-fenil-*N*-(piperidine-4-il)quinazolin-2-amina (0,34 g, 1,0 mmol), ácido cicloexano carboxílico (0,15 g, 1,2 mmol), e trietilamina (1,38 ml, 10 mmol) em dimetilformamida (15 ml) foi acrescentado *O*-(7-azabenzotriazol-1-iloxi)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronium hexafluorofosfato (HATU, 0,57 g, 1,5 mmol) e a solução foi agitado a temperatura ambiente por 16 h. Uma solução aquosa 5% de cloreto de lítio (100 ml) foi acrescentada e o sólido resultante foi filtrado e recristalizado em metanol/metil-*tert*-butil éter para render *N*-[1-(cicloexilcarbonil)piperidin-4-il]-4-fenilquinazolin-2-amina (0,32g, 77%) como um sólido amarelo. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,81 (d, 1H), 7,70-7,65 (m, 4H), 7,56-7,53 (m, 3H), 7,21-7,16 (m, 1H), 5,26 (d, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,34-4,28 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,28 (t, 1H), 2,94 (t, 1H), 2,51 (tt, 2H), 2,29-2,16 (m, 2H), 1,83-1,69 (m, 5H), 1,57-1,44 (m, 4H), 1,30-1,26 (m, 2H). MS (EI) para C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O: 415,3 (MH<sup>+</sup>).

Usando procedimentos descrito no esquema 1, os seguintes compostos foram preparados.

**Exemplo 2:** *N*-[(3,4-diclorofenil)metil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]piperidine-1-carboxamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,82 (d, 1H), 7,70-7,66 (m, 4H), 7,55 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 5,26 (d, 1H), 4,89 (t, 1H), 4,39 (d, 2H), 4,26 (m, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 1,52 (m, 2H). MS (EI) para C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O: 506,0 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 3:** *N*-[1-(1*H*-benzimidazol-2-il)piperidin-4-il]-4-fenilquinazolin-2-amina. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.,3 (s, 1H), 7,72-7,54 (m, 8H), 7,21 (m, 3H), 6,92 (m, 2H), 4,21 (m, 1H), 4,11 (d, 2H), 2,08 (br d, 2H), 1,65 (m, 2H). MS (EI) para C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>: 421,2 (MH<sup>+</sup>).

5 **Exemplo 4:** 4-fenil-*N*-[1-(fenilcarbonil)piperidin-4-il]quinazolin-2-amina. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,75 (m, 4H) 7,69 (m, 5H), 7,47 (m, 3H), 7,39 (m, 2H), 7,21 (t, 1H), 4,21 (br s, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,60 (br s, 1H), 3,35 (br s, 1H), 3,18 (br s, 1H), 2,00 (br d, 2H), 1,50 (br s, 2H). MS (EI) para C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O: 409,2 (MH<sup>+</sup>).

10 **Exemplo 5:** 4-fenil-*N*-[1-(fenilacetil)piperidin-4-il]quinazolin-2-amina. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,70 (m, 3H), 7,67-7,50 (m, 5H), 7,33 (t, 2H), 7,24-7,16 (m, 4H), 4,30 (d, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,00 (d, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,30 (t, 1H), 2,85 (t, 1H), 1,95 (br s, 2H), 1,40 (m, 2H). MS (EI) para C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O: 423,2 (MH<sup>+</sup>).

15 **Exemplo 6:** 4-fenil-*N*-[1-(2-fenilpropanoil)piperidin-4-il]quinazolin-2-amina. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,81 (t, 1H), 7,79-7,59 (m, 4H), 7,52 (m, 3H), 7,33 (m, 2H), 7,26-7,13 (m, 3H), 5,31 (d, ½ H), 5,02 (d, ½ H), 4,67 (d, ½ H), 4,45 (m, ½ H), 4,20 (m, 1H), 3,95-3,79 (m, 2H), 3,19-2,83 (m, 2H), 2,14 (d, 1H), 1,97 (d, 1H), 1,84 (d, 2H), 1,46 (m, 3H), 1,31 (m, 1H), 0,50 (m, 1H). MS (EI) para C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O: 437,2 (MH<sup>+</sup>).

20 **Exemplo 7:** *N*-{1-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)sulfonil]piperidin-4-il}-4-fenilquinazolin-2-amina. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,82 (d, 1H), 7,70-7,62 (m, 4H), 7,54 (m, 3H), 7,18 (m, 1H), 5,23 (d, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,71 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,26 (m, 2H), 1,74 (m, 1H). MS (EI) para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: 464,2 (MH<sup>+</sup>).

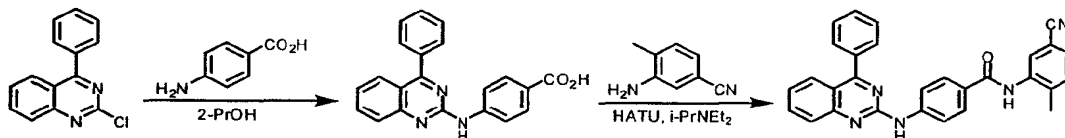
25 **Exemplo 8:** *N*-{1-[(2,6-diclorofenil)carbonil]piperidin-4-il}-4-fenilquinazolin-2-amina. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,77 (d, 1H), 7,72-7,67 (m, 3H), 7,62-7,54 (m, 4H), 7,49-7,39 (m, 3H), 7,22-7,18 (m, 1H), 4,66-4,62 (m, 1H), 4,34-4,27 (m, 1H), 3,46-3,44 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,25-3,18 (m, 1H), 2,27-2,23 (m, 1H), 2,12-2,09 (m, 1H), 1,75-1,60 (m, 3H). MS (EI) para C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O: 477,1 (MH<sup>+</sup>).

30 **Exemplo 9:** 1,1-dimetiletil 3-{{4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]piperidin-1-il}carbonil}piperidine-1-carboxilate. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,03 (s, 1H),

7,81 (m, 1H), 7,67 (m, 4H), 7,44 (m, 3H), 7,18 (t, 1H), 4,65-3,95 (m, 8H), 3,29 (m, 1H), 2,98-1,68 (m, 9H), 1,41 (s, 9H). MS (EI) para  $C_{30}H_{37}N_5O_3$ : 516,4 ( $MH^+$ ).

### Exemplo 10

#### 5 Esquema 2



**Exemplo 10:** *N*-(5-ciano-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.

- 10 Para uma solução de 2-cloro-4-fenilquinazoline (9,6 g, 40 mmol) em 2-propanol (130 ml) foi acrescentado 4-ácido amino benzóico (8,2 g, 60 mmol) e a mistura foi agitado a refluxo por 4 h. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente e o precipitado foi coletado por filtração e lavado com 2-propanol. O produto, 4-(4-fenilquinazolin-2-ilamino)ácido benzóico, foi isolado como um sólido amarelo (12,9 g, 95 %).
- 15 Para uma mistura agitado de 4-(4-fenilquinazolin-2-ilamino)ácido benzóico (1,37 g, 4,02 mmol), 3-amino-4-metilbenzonitrile (529 mg, 4,01 mmol), e Base de Hunig (2,1 ml, 12 mmol) em dimetilformamida (10 ml) foi acrescentado HATU (3,04 g, 8,00 mmol). A mistura agitada foi aquecida a 80 °C toda noite, então resfriada pata temperatura ambiente. A reação foi diluída com acetato
- 20 de etila e extraído com água. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado e concentrada sobre um evaporador rotativo. O resíduo foi levado a sonicacão com acetonitrila e filtrada para dar um sólido amarelo claro, que foi outra vez lavado com água, acetonitrila, e seco sob pressão reduzida para dar *N*-(5-ciano-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida
- 25 (1,18 g, 65%) como um sólido amarelo claro.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,36 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,19 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 7,91-7,78 (m, 6H), 7,66-7,62 (m, 4H), 7,51 (d, 1H), 7,42 (ddd, 1H), 2,36 (s, 3H). MS (EI) para  $C_{29}H_{21}N_5O$ : 456,1 ( $MH^+$ ).



Usando os procedimentos descrito no esquema 2, os seguintes compostos foram preparados.

**Exemplo 11:** *N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,31 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 8,02 (d, 2H), 7,88-7,79 (m, 5H), 7,64 (t, 3H), 7,41 (t, 1H), 7,13 (s, 3H), 2,20 (s, 6H). MS (EI) para C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O: 445,2 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 12:** *N*-(4-metilpirrolidin-3-il)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,4 (s, 1H), 8,18-8,08 (dd, 3H), 7,87-7,79 (m, 7H), 7,64 (d, 3H), 7,40 (t, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,09 (q, 2H), 2,68 (q, 1H), 2,37 (q, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,01 (d, 3H). MS (EI) para C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O: 424,1 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 13:** *N*-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,30 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,19 (d, 2H), 8,01 (d, 2H), 7,84-7,81 (m, 3H), 7,79-7,76 (m, 2H), 7,63-7,61 (m, 3H), 7,39-7,38 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,03 (dd, 1H), 3,38 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,13 (m, 6H). MS (EI) para C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O: 488,3 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 14:** 4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]-*N*-(1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-7-il)benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,81 (d, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,56 (m, 6H), 7,45 (br s, 2H), 7,26 (m, 3H), 6,78 (d, 2H), 3,75 (d, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,59 (t, 2H). MS (EI) para C<sub>30</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O: 472,2 (MH<sup>+</sup>).

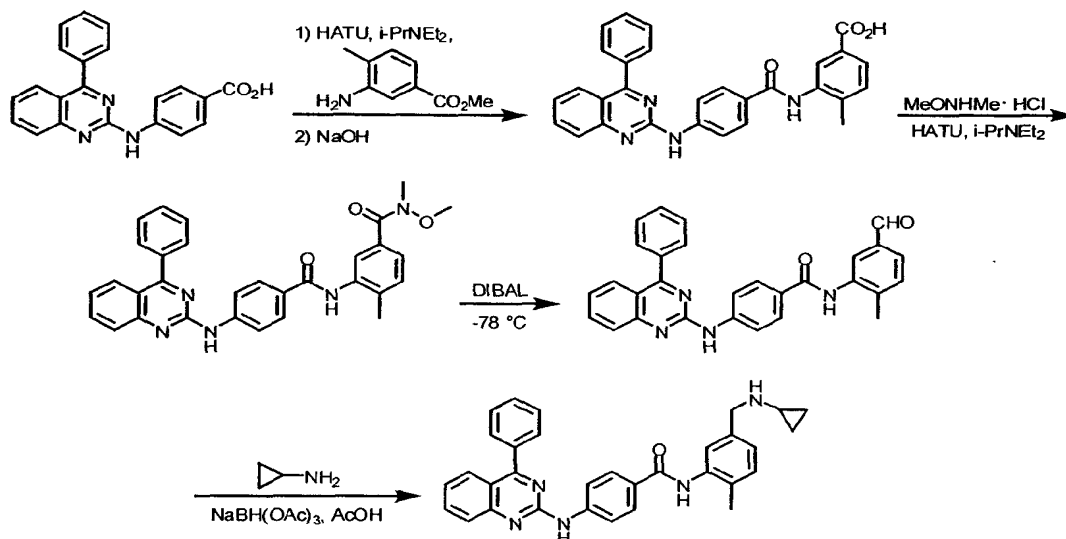
**Exemplo 15:** *N*-(2-metil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-7-il)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,24 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 7,96 (d, 2H), 7,90-7,79 (m, 5H), 7,65-7,62 (m, 3H), 7,53 (d, 2H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,34 (s, 3H). MS (EI) para C<sub>31</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O: 486,4 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 16:** *N*-[5-[[2-(dimetilamino)etil]amino]sulfonil]-2-metilfenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,36 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 8,02 (d, 2H), 7,90-7,79 (m, 6H), 7,65-7,40 (m, 7H), 2,83 (t, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,27 (t, 2H), 2,07 (s, 6H). MS (EI) para C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S: 581,2 (MH<sup>+</sup>).

- Exemplo 17:** *N*-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,70 (s, 1H), 10,40 (s, 2H), 8,15 (m, 4H), 7,85 (m, 5H), 7,60 (m, 3H), 7,40 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,15 (m, 2H), 1,00 (m, 2H). MS (EI) para  $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{OS}$ : 465,2 ( $\text{MH}^+$ ).
- 5 **Exemplo 18:** *N*-(2-metil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-5-il)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,32 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 7,98 (d, 2H), 7,92-7,78 (m, 5H), 7,64-7,62 (m, 3H), 7,42 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 3,57 (br s, 2H), 2,80 (app t, 2H), 2,64 (br s, 2H), 2,38 (s, 3H). MS (EI) para  $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}$ : 486,2 ( $\text{MH}^+$ ).
- 10 **Exemplo 19:** *N*-(2,6-dimetil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-7-il)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,35 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 7,94-7,88 (m, 5H), 7,64-7,60 (m, 3H), 7,40 (t, 1H), 7,00 (d, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,79 (t, 2H), 2,58 (t, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,18 (s, 3H). MS (EI) para  $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}$ : 500,2 ( $\text{MH}^+$ ).
- 15 **Exemplo 20:** *N*-[2-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,32 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,99 (d, 3H), 7,88-7,78 (m, 6H), 7,64 (m, 4H), 7,41 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 9,96 (d, 1H), 6,77 (m, 1H), 3,90 (t, 4H), 2,47 (t, 4H), 2,23 (s, 6H). MS (EI) para  $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}$ : 529,3 ( $\text{MH}^+$ ).
- 20 **Exemplo 21:** *N*-(4-metil-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-7-il)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,33 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 7,98 (d, 2H), 7,88-7,79 (m, 5H), 7,65-7,63 (m, 3H), 7,55 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,30 (s, 3H). MS (EI) para  $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$ : 502,3 ( $\text{MH}^+$ ).
- 25 **Exemplo 22:** *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,15 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 8,15 (d, 2H), 8,05 (d, 2H), 7,90-7,70 (m, 5H), 7,65 (m, 3H), 7,40 (t, 1H), 6,30 (s, 1H), 1,90 (m, 1H), 0,95 (d, 2H), 0,75 (d, 2H). MS (EI) para  $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}$ : 447,2 ( $\text{MH}^+$ ).
- 30 **Exemplo 23:** *N*-[2-(2-hidróxietil)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-5-il]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,32

(s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,98 (d, 2H), 7,91-7,76 (m, 5H), 7,67-7,61 (m, 3H), 7,41 (t, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 3,61 (m, 4H), 3,17 (s, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,56 (t, 2H). MS (EI) para  $C_{32}H_{29}N_5O_2$ : 517,0 (MH<sup>+</sup>).

- 5 **Exemplo 24:** *N*-(2-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-5-il)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,32 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,98 (d, 2H), 7,91-7,76 (m, 5H), 7,67-7,61 (m, 3H), 7,74-7,22 (m, 7H), 7,16 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,65 (m, 4H), 2,72 (m, 6H). MS (EI) para  $C_{39}H_{35}N_5O_2$ : 607,0 (MH<sup>+</sup>).
- 10 **Exemplo 25:** *N*-[2-metil-5-(morfolin-4-ilacetil)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,33 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 7,88-7,78 (m, 5H), 7,63 (m, 3H), 7,43 (t, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 3,57 (m, 4H), 2,48 (m, 4H), 2,22 (s, 3H). MS (EI) para  $C_{34}H_{31}N_5O_3$ : 559,0 (MH<sup>+</sup>).
- 15 **Exemplo 26:** *N*-{2-metil-5-[(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)acetil]fenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,32 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,02-6,67 (m, 18H), 3,97 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,18 (s, 3H). MS (EI) para  $C_{34}H_{28}N_6O_2$ : 554,0 (MH<sup>+</sup>).
- Exemplo 27:** 4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]-*N*-(2,3,3-trimetil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-7-il)benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,32 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,02-7,00 (m, 16H), 3,60 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,00 (s, 6H). MS (EI) para  $C_{33}H_{31}N_5O$ : 515,0 (MH<sup>+</sup>).
- 20 **Exemplo 28:** *N*-[2,5-bis(hidróximetil)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,37 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,25-7,07 (m, 16H), 5,66 (t, 1H), 5,25 (t, 1H), 4,62 (d, 1H), 4,51 (d, 1H). MS (EI) para  $C_{29}H_{24}N_4O_3$ : 477,0 (MH<sup>+</sup>).
- 25

**Exemplo 29****Esquema 3**

**Exemplo 29:** 4-metil-3-[[4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]fenil]carbonil)amino]ácido benzóico.

- 5 Para uma solução agitada de 4-(4-fenilquinazolin-2-ilamino)ácido benzóico (1,02 g, 2,99 mmol), preparado como descrito no Exemplo 10, metil 3-amino-4-metilbenzoato (496 mg, 3,01 mmol), e Base de Hunig (1,57 ml, 9,01 mmol) em dimetilformamida (15 ml) foi acrescentado HATU (1,14 g, 3,00 mmol). A
- 10 mistura agitada foi aquecida para 60 °C toda a noite, então resfriada para temperatura ambiente. A reação foi diluída com diclorometano e lavada com 2 N hidróxido de sódio aquoso. A camada orgânica foi então seca em cima de sulfato de sódio e concentrada sobre um evaporador rotativo. O resíduo foi
- 15 levado a uma sonicação com acetonitrila e filtrado para dar um sólido amarelo claro que foi suspenso em uma mistura de metanol (22 ml) e tetraidrofurano (11 ml). Uma 1 N solução aquosa de hidróxido de sódio (11 ml) foi acrescentada e a mistura agitada foi aquecida para 70° C por 3 h. A mistura da reação foi resfriada para temperatura ambiente, concentrada sobre um evaporador rotativo e redissolvido em água, que foi então tornada ácida com 1 N ácido
- 20 hidrocloreto aquoso até o pH da solução alcançar 5. O precipitado que formou foi coletado e seco em vácuo para fornecer 4-metil-3-[[4-[(4-fenilquinazolin-2-

il)amino]fenil}carbonil)amino]ácido benzóico (1,23 g, 86%) como um sólido amarelo.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,34 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,90-7,78 (m, 5H), 7,72 (dd, 1H), 7,66-7,64 (m, 3H), 7,42 (ddd, 1H), 7,36 (d, 1H), 2,31 (s, 3H). MS (EI) para  $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$ : 475,3 ( $\text{MH}^+$ ).

**Exemplo 30:** *N*,4-dimetil-*N*-(metiloxi)-3-[(4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]fenil}carbonil)amino]benzamida. Para uma mistura de 4-metil-3-[(4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]fenil}carbonil)-amino]ácido benzóico (1,10 g, 2,32 mmol), *N*,*O*-dimetilhidroxilamina hidrocloreto (226 mg, 2,32 mmol), e Base de Hunig (1,62 ml, 9,30 mmol) em dimetilformamida (15 ml) foi acrescentado HATU (882 mg, 2,32 mmol) e a mistura foi agitado a temperatura ambiente por 2 h. A mistura foi diluída com diclorometano e lavada com 2 N hidróxido de sódio. A camada orgânica separada foi seca com sulfato de sódio, concentrada sobre um evaporador rotativo e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna "flash" curta para dar *N*,4-dimetil-*N*-(metiloxi)-3-[(4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]fenil}carbonil)amino]benzamida (1,16 g, 97%) como um sólido amarelo.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,34 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,19 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 7,90-7,79 (m, 5H), 7,67-7,63 (m, 4H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,31 (s, 3H). MS (EI) para  $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$ : 518,3 ( $\text{MH}^+$ ).

**Exemplo 31:** *N*-(5-formil-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. A solução agitada de *N*,4-dimetil-*N*-(metiloxi)-3-[(4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]fenil}carbonil)amino]benzamida (1,16 g, 2,24 mmol) em diclorometano (150 ml) foi resfriada para  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  sob nitrogênio e um 1 M solução de hidreto de diisobutilalumínio em diclorometano (6,7 ml, 6,7 mmol) foi acrescentada a conta gota durante 30 min. A solução resfriada foi agitado por uma hora adicional, então excesso de acetato de etila foi acrescentado para extinguir a reação. O banho de resfriamento foi removido e a mistura foi aquecida para  $0\text{ }^\circ\text{C}$  usando um banho de gelo. Metanol (2 ml) e então água (2 ml) foram acrescentados cuidadosamente na mistura da reação com agitação vigorosa. Uma solução de 1 N ácido hidrocloreto (20 ml) foi então acrescentada e os precipitados formados foram coletados. Os filtrados foram separados e a

camada aquosa foi extraída com diclorometano. Os combinados extraídos orgânicos foram seco em sulfato de sódio e concentrado sobre um evaporador rotativo para dar sólido amarelo que foi combinado com o precipitado previamente coletado, lavado com água e seco sob pressão reduzida para dar

5 *N*-(5-formil-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida (791 mg, 77%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 9,98 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,06 (d, 2H), 7,98 (d, 2H), 7,95 (d, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,78 (q, 3H), 7,03 (m, 1H), 7,76 (t, 3H), 7,46 (d, 1H), 2,43 (s, 3H). MS (EI) para C<sub>29</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 459,0 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 32:** *N*-[5-[(ciclopropilamino)metil]-2-metilfenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. Uma mistura de *N*-(5-formil-2-metilfenil)-4-(4-fenilquinazolin-2-ilamino)benzamida (250 mg, 0,546 mmol), ciclopropilamina (238 µL, 3,44 mmol), diclorometano (10 mL), tetraidrofurano (2 gotas) e ácido acético (2 gotas) foi agitada a temperatura ambiente por 1 h. triacetoxiboridreto de sódio (275 mg, 1,30 mmol) foi acrescentado e a mistura

10 foi agitada toda noite. A reação bruta foi diluída com diclorometano, lavada com bicarbonato de sódio saturado e cloreto de sódio saturado e seca com sulfato de sódio. A solução foi concentrada sobre um evaporador rotativo e purificada por HPLC para dar um sólido amarelo (143 mg, 52%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,32 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,17-8,16 (d, 2H), 8,00-7,98 (s, 2H),

20 7,90-7,86 (m, 3H), 7,85-7,79 (m, 2H), 7,65-7,64 (m, 3H), 7,44-7,40 (t, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,20-7,18 (d, 1H), 7,12-7,10 (d, 1H), 3,70 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 0,35-0,32 (m, 2H), 0,27-0,25 (m, 2H). MS (EI) para C<sub>32</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O: 500,2 (MH<sup>+</sup>).

Usando os procedimentos descritos no esquema 3, os seguintes compostos foram preparados.

25

**Exemplo 33:** *N*-[2-metil-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,32 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 7,88-7,79 (m, 5H), 7,65 (m, 3H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 3,57 (t, 4H), 3,44 (s, 2H), 2,36 (br s, 4H), 2,23 (s, 3H). MS (EI) para C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: 530,3 (MH<sup>+</sup>).

30

**Exemplo 34:** *N*-[2-metil-5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,32 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 7,90-7,79 (m, 5H), 7,65-7,63 (m, 3H), 7,43 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 3,45 (s, 2H), 2,34 (br s, 8H), 2,22 (s, 3H), 2,14 (s, 3H). MS (EI) para  $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}$ : 543,3 ( $\text{MH}^+$ ).

**Exemplo 35:** *N*-[2-metil-5-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,33 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 7,90-7,79 (m, 5H), 7,65-7,63 (m, 3H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 3,54 (s, 2H), 2,43 (t, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,69 (m, 4H). MS (EI) para  $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}$ : 514,3 ( $\text{MH}^+$ ).

**Exemplo 36:** *N*-[3-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,33 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,19 d, 2H), 8,01 (d, 2H), 7,88-7,79 (m, 5H), 7,65-7,63 (m, 3H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,19-7,12 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,16 (s, 6H). MS (EI) para  $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}$ : 488,2 ( $\text{MH}^+$ ).

**Exemplo 37:** *N*-[2-(dimetilamino)etil]-4-metil-3-[[4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]fenil]carbonil]amino]benzamida.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,34 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 8,41 (t, 1H), 8,20 (d, 2H), 8,03 (d, 2H), 7,88-7,79 (m, 6H), 7,68-7,63 (m, 4H), 7,42 (m, 1H), 7,37 (d, 1H), 3,38 (m, 2H), 2,44 (t, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,19 (s, 6H). MS (EI) para  $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_2$ : 545,3 ( $\text{MH}^+$ ).

**Exemplo 38:** *N*-[3-[(dimetilamino)metil]fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,34 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 7,91-7,62 (m, 9H), 7,42 (t, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,00 (s, 1H), 3,38 (s, 2H), 2,17 (s, 6H), 2,16 (s, 6H). MS (EI) para  $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}$ : 475,0 ( $\text{MH}^+$ ).

**Exemplo 39:** *N,N*,4-trimetil-3-[[4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]fenil]carbonil]amino]benzamida.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,30 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,19 (d, 2H), 8,01 (d, 2H), 7,90-7,78 (m, 5H), 7,64 (m, 3H), 7,46 (d, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,21 (m, 1H), 2,98 (s, 6H), 2,30 (s, 3H). MS (EI) para  $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$ : 502,2 ( $\text{MH}^+$ ).

**Exemplo 40:** *N*-[5-[(dietilamino)metil]-2-metilfenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,32 (s, 1H), 9,70 (s,

1H), 8,17 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 7,90-7,79 (m, 5H), 7,66-7,64 (m, 3H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,46 (q, 4H), 2,20 (s, 3H), 0,98 (t, 6H). MS (EI) para C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O: 516,4 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 41:** *N*-[2-metil-5-(piperidin-1-ilmetil)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,32 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 7,90-7,79 (m, 5H), 7,66-7,64 (m, 3H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 3,39 (s, 2H), 2,32 (bs, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,50-1,47 (m, 4H), 1,39-1,38 (m, 2H). MS (EI) para C<sub>34</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O: 528,4 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 42:** *N*-(5-[[cicloexil(metil)amino]metil]-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,32 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 7,90-7,78 (m, 5H), 7,66-7,63 (m, 3H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,43-2,37 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,80-1,73 (m, 4H), 1,59-1,56 (m, 1H), 1,31-1,14 (m, 4H), 1,12-1,06 (m, 1H). MS (EI) para C<sub>36</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O: 556,4 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 43:** 4-metil-*N*-(3-morfolin-4-ilpropil)-3-[[4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]fenil]carbonil)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,36 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,20 (d, 2H), 8,02 (d, 2H), 7,88-7,79 (m, 5H), 7,66 (m, 4H), 7,43 (m, 2H), 3,74 (m, 6H), 3,36 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,86 (m, 2H), 1,86 (m, 2H). MS (EI) para C<sub>36</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: 601,0 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 44:** *N*-hidróxi-4-metil-3-[[4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]fenil]carbonil)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,22 (br s, 1H), 10,34 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 9,02 (br s, 1H), 8,19 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 7,91-7,78 (m, 5H), 7,66-7,64 (m, 3H), 7,56 (dd, 1H), 7,42 (ddd, 1H), 7,35 (d, 1H), 2,29 (s, 3H). MS (EI) para C<sub>29</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 490,3 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 45:** 4-metil-*N*-(2-morfolin-4-iletal)-3-[[4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]fenil]carbonil)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,35 (br s, 1H), 9,86 (br s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,20 (d, 2H), 8,02 (d, 2H), 7,91-7,79 (m, 5H), 7,66 (m, 4H), 7,48 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,42 (m, 6H), 2,51 (m, 2H), 2,35 (br s, 4H), 1,91 (s, 3H). MS (EI) para C<sub>35</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: 587,0 (MH<sup>+</sup>).



- Exemplo 46:** *N*-[3-(dimetilamino)propil]-4-metil-3-[[4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]fenil]carbonil]amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,41 (br s, 1H), 9,91 (br s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,26 (d, 2H), 8,23 (d, 2H), 7,96-7,79 (m, 5H), 7,74 (m, 4H), 7,43 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,95 (m, 4H), 2,57 (m, 6H), 1,96 (m, 3H), 1,29 (br s, 2H). MS (EI) para C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 559,0 (MH<sup>+</sup>).
- Exemplo 47:** *N*-{5-[(2,6-dimetilpiperidin-1-il)metil]-2-metilfenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,32 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,20 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 8,00-7,78 (m, 4H), 7,62 (m, 3H), 7,42 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,18 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,20 (s, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,25 (m, 2H), 1,00 (s, 4H). MS (EI) para C<sub>36</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O: 556,3 (MH<sup>+</sup>).
- Exemplo 48:** *N*-{2-metil-5-[(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)metil]fenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,33 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 8,16 (d, 2H), 7,88-7,79 (m, 5H), 7,64 (m, 3H), 7,42 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,54-1,47 (m, 6H), 0,98 (s, 12H). MS (EI) para C<sub>38</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O: 584,4 (MH<sup>+</sup>).
- Exemplo 49:** *N*-(5-[[4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il]carbonil]-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,07 (m, 2H), 7,92 (d, 2H), 7,85 (m, 1H), 7,77-7,70 (m, 4H), 7,53 (m, 3H), 7,42 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,67 (br s, 4H), 2,79 (br s, 4H), 2,48 (br s, 2H), 2,30 (s, 3H), 0,89 (m, 1H), 0,55 (d, 2H), 0,16 (d, 2H). MS (EI) para C<sub>37</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 597,3 (MH<sup>+</sup>).
- Exemplo 50:** *N*-[2-metil-5-[[4-[(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metil]piperazin-1-il]carbonil]fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,13 (m, 2H), 8,00 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 7,84-7,79 (m, 4H), 7,63-7,60 (m, 4H), 7,46 (s, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,74 (s, 5H), 3,56 (s, 2H), 2,50 (d, 4H), 2,37 (s, 3H). MS (EI) para C<sub>38</sub>H<sub>36</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>: 635,3 (MH<sup>+</sup>).
- Exemplo 51:** *N*-(5-[[4-(furan-2-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil]-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,14 (m, 2H), 8,00 (m, 3H), 7,80 (m, 4H), 7,62 (m, 4H), 7,52 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,30

(m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,20 (br s, 2H), 3,80 (br s, 4H), 3,02 (br s, 4H), 2,38 (s, 3H). MS (EI) para  $C_{38}H_{34}N_6O_3$ : 623,3 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 52:** *N*-(2-metil-5-[[4-(fenilmetil)piperazin-1-il]carbonil]fenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,34  
5 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,19 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 7,90-7,79 (m, 5H), 7,64 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 7,28 (m, 5H), 7,26 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 3,51 (m, 6H), 2,40 (br s, 4H), 2,30 (s, 3H). MS (EI) para  $C_{40}H_{36}N_6O_2$ : 633,3 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 53:** *N*-[5-(azepan-1-ilmetil)-2-metilfenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,04 (d, 2H), 8,00 (br s, 1H),  
10 7,94 (m, 3H), 7,88 (d 1H), 7,85 (d, 1H), 7,77 (m, 3H), 7,60 (m, 3H), 7,35 (dt, 1H), 7,25 (d, 1H), 3,90 (s, 2H), 2,90 (t, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,75 (m, 4H), 1,64 (m, 4H). MS (EI) para  $C_{35}H_{35}N_5O$ : 542,2 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 54:** *N*-(2-metil-5-[[1,1,3,3-tetrametilbutil]amino]metil}fenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,03 (d,  
15 2H), 7,92 (m, 4H), 7,88 (d, 2H), 7,76 (m, 4H), 7,66 (m, 3H), 7,35 (t, 1H), 7,16 (q, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,15 (br s, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,55 (s, 2H), 1,27 (s, 6H), 1,05 (s, 9H). MS (EI) para  $C_{37}H_{41}N_5O$ : 572,2 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 55:** *N*-(2-metil-5-[[fenilmetil]amino]metil}fenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,02 (t, 3H), 7,93 (m, 4H),  
20 7,78 (m, 4H), 7,68 (s, 1H), 7,59 (t, 3H), 7,34 (q, 5H), 7,22 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 3,83 (d, 4H), 2,35 (s, 3H). MS (EI) para  $C_{36}H_{31}N_5O$ : 550,1 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 56:** *N*-[5-(3,4-diidroisoquinolin-2(1*H*)-ilmetil)-2-metilfenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,31  
25 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,16 (d, 2H), 7,98 (d, 2H), 7,87-7,78 (m, 5H), 7,65-7,63 (m, 3H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,11-7,10 (m, 3H), 7,00 (d, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,84-2,81 (m, 2H), 2,71-2,68 (m, 2H), 2,25 (s, 3H). MS (EI) para  $C_{38}H_{33}N_5O$ : 576,4 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 57:** *N*-(2-metil-5-[[metil(fenilmetil)amino]metil}fenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,32  
30 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 7,90-7,85 (m, 3H), 7,83-7,79 (m, 2H), 7,66-7,63 (m, 3H), 7,42 (t, 1H), 7,38-7,32 (m, 5H), 7,27-7,23 (m, 2H), 7,14

(d, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). MS (EI) para  $C_{37}H_{33}N_5O$ : 564,2 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 58:** *N*-(2-metil-5-[[1-(metiletil)amino]metil]fenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,32 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 7,90-7,75 (m, 5H), 7,67-7,60 (m, 3H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,33 (br s, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,73 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,01 (d, 6H). MS (EI) para  $C_{32}H_{31}N_5O$ : 502,0 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 59:** *N*-(5-[[bis(1-metiletil)amino]metil]-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,32 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,16 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 7,90-7,70 (m, 5H), 7,70-7,60 (m, 3H), 7,49-7,40 (m, 1H), 7,32 (br s, 1H), 7,20-7,10 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,20 (s, 2H), 1,00 (d, 12H). MS (EI) para  $C_{35}H_{37}N_5O$ : 544,0 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 60:** *N*-(5-[[etil(metil)amino]metil]-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,30 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,16 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 7,88 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,64 (m, 3H), 7,42 (t, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,20 (d, 2H), 3,40 (s, 2H), 2,40 (q, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,02 (t, 3H). MS (EI) para  $C_{32}H_{31}N_5O$ : 502,2 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 61:** *N*-(5-[[etil(1-metiletil)amino]metil]-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,30 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,16 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 7,88 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,64 (m, 3H), 7,42 (t, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,92 (q, 1H), 2,40 (q, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,00 (m, 9H). MS (EI) para  $C_{34}H_{35}N_5O$ : 530,2 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 62:** *N*-{5-[1-(dimetilamino)etil]-2-metilfenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,30 (s, 1H), 9,97 (br s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 7,91-7,79 (m, 5H), 7,66-7,64 (m, 3H), 7,44-7,29 (m, 3H), 2,70-2,55 (m, 4H), 2,29 (s, 6H), 1,58 (s, 3H). MS (EI) para  $C_{32}H_{31}N_5O$ : 502,0 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 63:** *N*-[2-metil-5-(1-morfolin-4-iletil)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,30 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 7,90-7,79 (m, 5H), 7,66-7,63 (m, 3H), 7,42 (dt, 1H),

7,29 (br s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 3,34-3,31 (m, 4H), 2,34-2,31 (m, 8H), 1,28 (s, 3H). MS (EI) para  $C_{34}H_{33}N_5O_2$ : 544,0 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 64:** *N*-(2-metil-5-[(2-metilpropil)amino]metil)fenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,30 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,16 (d, 2H), 7,98 (d, 2H), 7,88 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,64 (m, 3H), 7,42 (t, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,30 (d, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,68 (m, 1H), 0,88 (d, 6H). MS (EI) para  $C_{33}H_{33}N_5O$ : 516,2 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 65:** *N*-(2-metil-5-[(1-feniletil)amino]metil)fenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,30 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,16 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 7,88 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,64 (m, 3H), 7,42 (t, 1H), 7,34 (m, 5H), 7,20 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 3,70 (q, 1H), 3,48 (q, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,26 (d, 3H). MS (EI) para  $C_{37}H_{33}N_5O$ : 564,2 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 66:** *N*-(5-[(1,2-dimetilpropil)amino]metil)-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,32 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 7,89-7,78 (m, 5H), 7,64 (m, 3H), 7,40 (t, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,13 (dd, 2H), 3,63 (dd, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,69 (m, 1H), 0,89 (d, 3H), 0,83 (t, 6H). MS (EI) para  $C_{34}H_{35}N_5O$ : 530,3 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 67:** *N*-{5-[(4-etilpiperazin-1-il)carbonil]-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,06-7,93 (m, 4H), 7,82 (m, 5H), 7,64-7,49 (m, 5H), 7,36 (d, 1H), 7,27 (m, 1H), 3,52 (br s, 2H), 3,35 (br s, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,18 (q, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,29 (t, 3H). MS (EI) para  $C_{35}H_{34}N_6O_2$ : 571,2 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 68:** *N*-[2-metil-5-(piperazin-1-ilcarbonil)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,07 (m, 3H), 7,98 (m, 3H), 7,89 (m, 3H), 7,69-7,62 (m, 3H), 7,56 (t, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 3,89 (br s, 4H), 3,30 (s, 4H), 2,38 (s, 3H). MS (EI) para  $C_{33}H_{30}N_6O_2$ : 543,3 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 69:** *N*-(5-[[4-(2-hidróxietil)piperazin-1-il]carbonil]-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,34 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,19 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 7,88-7,79 (m, 5H), 7,64 (m, 3H),

7,42 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 4,45 (t, 1H), 3,60 (br s, 2H), 3,51 (q, 2H), 3,40 (br s, 2H), 2,43 (m, 6H), 2,30 (s, 3H). MS (EI) para  $C_{35}H_{34}N_6O_3$ : 587,4 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 70:** *N*-(5-{1-[etil(3,3,3-trifluorpropil)amino]etil}-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,14 (m, 2H), 8,00 (d, 2H), 7,93 (d, 1H), 7,85-7,78 (m, 4H), 7,61 (m, 3H), 7,39-7,35 (m, 2H), 7,27-7,20 (m, 2H), 3,84 (q, 1H), 2,82-2,53 (m, 4H), 2,51 (m, 5H), 1,38 (d, 3H), 1,04 (t, 3H). MS (EI) para  $C_{35}H_{34}F_3N_5O$ : 598,3 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 71:** *N*-(5-{1-[bis(3,3,3-trifluorpropil)amino]etil}-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  10,32 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 7,90-7,79 (m, 5H), 7,66-7,63 (m, 3H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 3,89 (q, 1H), 2,76-2,71 (m, 2H), 2,64-2,58 (m, 2H), 2,46-2,38 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,30 (d, 3H): MS (EI) para  $C_{36}H_{33}F_6N_5O$ : 666,3 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 72:** *N*-(2-metil-5-[[metil(1-metiletil)amino]metil]fenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,10 (d, 2H), 7,94 (m, 5H), 7,76 (m, 3H), 7,65 (d, 2H), 7,54 (m, 3H), 7,34 (br t, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,12 (br d, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,21 (d, 6H). MS (EI) para  $C_{33}H_{33}N_5O$ : 516,4 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 73:** *N*-[5-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilmetil)-2-metilfenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,23-7,70 (m, 13H), 7,58 (m, 3H), 7,35 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,30-6,93 (m, 2H), 6,58-6,49 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,40 (t, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,05 (m, 2H). MS (EI) para  $C_{38}H_{33}N_5O$ : 576,0 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 74:** *N*-(2-metil-5-[[1-(metilpropil)amino]metil]fenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,92-7,72 (m, 12H), 7,61 (br s, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 4,51 (br s, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 2,58 (d, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,81 (m, 1H), 1,22 (m, 1H), 0,92 (d, 5H). MS (EI) para  $C_{33}H_{33}N_5O$ : 516,4 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 75:** *N*-[5-({4-[(4-fluorfenil)metil]piperazin-1-il}carbonil)-2-metilfenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  10,34 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,19 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 7,90-7,79 (m, 5H), 7,64

(m, 3H), 7,44-7,33 (m, 5H), 7,17 (q, 3H), 3,61 (br s, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,39 (br s, 4H), 2,39 (br s, 4H), 2,29 (s, 3H). MS (EI) para  $C_{40}H_{35}FN_6O_2$ : 651,3 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 76:** *N*-(2-metil-5-[[4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil]fenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,51 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,15 (d, 2H), 8,00-7,93 (q, 3H), 7,86-7,79 (m, 5H), 7,60 (t, 3H), 7,46 (s, 1H), 7,43-7,35 (m, 3H), 7,27 (d, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,56 (s, 2H), 2,47 (s, 2H), 2,37 (s, 3H). MS (EI) para  $C_{39}H_{35}N_7O_2$ : 634,3 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 77:** *N*-(2-metil-5-[[4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil]fenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,85 (d, 2H), 8,08 (m, 5H), 7,98 (m, 3H), 7,89 (m, 3H), 7,69-7,62 (m, 3H), 7,56 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,33 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,85 (br s, 4H), 3,04 (br s, 4H), 2,38 (s, 3H). MS (EI) para  $C_{39}H_{35}N_7O_2$ : 634,3 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 78:** 1-({4-metil-3-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]fenil}carbonil)amino]fenil}metil)azetidina-3-ácido carboxílico.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  12,50 (br s, 1H), 10,32 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,16 (d, 2H), 7,98 (d, 2H), 7,89-7,75 (m, 5H), 7,70-7,60 (m, 3H), 7,45-7,35 (m, 1H), 7,27 (br s, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,20-3,15 (m, 4H), 2,22 (s, 3H). MS (EI) para  $C_{33}H_{29}N_5O_3$ : 544,0 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 79:** *N*-(5-[(2-hidróxi)etil]amino]metil)-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  10,32 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 7,90-7,75 (m, 5H), 7,70-7,60 (m, 3H), 7,49-7,40 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,52 (br t, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 2,59 (t, 2H), 2,22 (s, 3H). MS (EI) para  $C_{31}H_{29}N_5O_2$ : 504,0 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 80:** *N*-(5-[(2-hidróxi)etil](metil)amino]metil)-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  10,32 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,16 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 7,90-7,75 (m, 5H), 7,70-7,60 (m, 3H), 7,49-7,40 (m, 1H), 7,31 (br s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,40 (br t, 1H), 3,55-3,40 (m, 4H), 2,44 (t, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,16 (s, 3H). MS (EI) para  $C_{32}H_{31}N_5O_2$ : 518,0 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 81:** 4-metil-*N*-(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]fenil]carbonil]amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,31 (br s, 1H), 9,83 (br s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,14 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 7,82-7,76 (m, 5H), 7,62 (m, 4H), 7,40 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 2,30 (m, 4H), 2,26 (m, 4H), 1,73 (m, 6H), 1,21 (br s, 2H). MS (EI) para C<sub>37</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 597,0 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 82:** *N*-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-iletíl)-4-metil-3-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]fenil]carbonil]amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,30 (br s, 1H), 9,81 (br s, 1H), 8,16 (d, 2H), 7,98 (d, 2H), 7,85-7,78 (m, 5H), 7,62 (m, 4H), 7,57 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 3,22 (br s, 2H), 2,62 (br s, 2H), 2,26 (s, 2H), 1,31 (s, 3H). MS (EI) para C<sub>37</sub>H<sub>38</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: 615,0 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 83:** *N*-(2-hidróxietil)-4-metil-3-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]fenil]carbonil]amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,34 (br s, 1H), 9,84 (br s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,19 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 7,88-7,79 (m, 5H), 7,68-7,63 (m, 4H), 7,37 (m, 2H), 4,74 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 2,30 (s, 3H). MS (EI) para C<sub>31</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 518,0 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 84:** *N*-[5-(2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilcarbonil)-2-metilfenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,34 (br s, 1H), 9,78 (br s, 1H), 8,19 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 7,90-7,79 (m, 5H), 7,65 (m, 4H), 7,54 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 4,64 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 2,31 (m, 2H), 1,91 (s, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,23 (br s, 1H). MS (EI) para C<sub>34</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 555,0 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 85:** *N*-{5-[(etilamino)metil]-2-metilfenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,20-7,82 (m, 8H), 7,80-7,71 (m, 4H), 7,58 (m, 3H), 7,34 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 3,80 (s, 2H), 2,90 (br s, 1H), 2,72 (q, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,18 (t, 3H). MS (EI) para C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O: 488,2 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 86:** *N*-{2-metil-5-[(propilamino)metil]fenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,02-7,89 (m, 8H), 7,80-7,72 (m, 4H), 7,62 (br s, 3H), 7,32 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 3,81 (s, 2H),

2,62 (t, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,58 (m, 2H), 0,94 (t, 3H). MS (EI) para  $C_{32}H_{31}N_5O$ : 502,2 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 87:** *N*-{2-metil-5-[(*E*)-(morfolin-4-ilimino)metil]fenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,33 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,18-8,16 (d, 2H), 8,01-7,99 (d, 2H), 7,90-7,79 (m, 5H), 7,70 (s, 1H), 7,66-7,63 (m, 4H), 7,44-7,40 (t, 1H), 7,38-7,35 (d, 1H), 7,28-7,25 (d, 1H), 3,78-3,76 (t, 4H), 3,10-3,08 (t, 4H), 2,25 (s, 3H). MS (EI) para  $C_{33}H_{30}N_6O_2$ : 543,4 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 88:** *N*-(5-[[1,3-dimetilbutil]amino]metil)-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,32 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,98 (d, 2H), 7,90-7,77 (m, 5H), 7,65 (m, 3H), 7,40 (dt, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,15 (dd, 2H), 3,68 (dd, 2H), 2,60 (q, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,69 (m, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,08 (m, 1H), 0,98 (d, 3H), 0,82 (d, 6H). MS (EI) para  $C_{35}H_{37}N_5O$ : 544,3 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 89:** *N*-[2-metil-3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,32 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 7,90-7,79 (m, 5H), 7,64 (m, 3H), 7,41 (dt, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 3,56 (m, 4H), 3,47 (s, 2H), 2,39 (m, 4H), 2,24 (s, 3H). MS (EI) para  $C_{33}H_{31}N_5O_2$ : 530,3 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 90:** *N*-[5-([2-hidróxi-1-(hidróximetil)etil]amino)metil]-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,32 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,16 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 7,90-7,75 (m, 5H), 7,70-7,60 (m, 3H), 7,43 (br t, 1H), 7,34 (br s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,45 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,45-3,30 (m, 4H), 2,57 (m, 1H), 2,22 (s, 3H). MS (EI) para  $C_{32}H_{31}N_5O_3$ : 534,0 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 91:** *N*-[2-metil-5-([2-(metiloxi)etil]amino)metil]fenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,32 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 7,90-7,75 (m, 5H), 7,65-7,60 (m, 3H), 7,52 (br s, 1H), 7,42 (br t, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,97 (br t, 2H), 2,27 (s, 3H). MS (EI) para  $C_{32}H_{31}N_5O_2$ : 518,0 (MH<sup>+</sup>).



**Exemplo 92:** *N*-(5-[(2-hidróxi-1,1-dimetiletil)amino]metil)-2-metilfenil-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,32 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,16 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 7,90-7,75 (m, 5H), 7,66-7,60 (m, 3H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,33 (br s, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 4,58 (br t, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,24 (d, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,00 (s, 6H). MS (EI) para  $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_2$ : 532,0 ( $\text{MH}^+$ ).

**Exemplo 93:** *N*-{5-[(4-acetilpiperazin-1-il)metil]-2-metilfenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,32 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 7,84 (m, 5H), 7,65 (m, 3H), 7,42 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,09 (m, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,42 (m, 4H), 2,38 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,97 (s, 3H). MS (EI) para  $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_2$ : 571,3 ( $\text{MH}^+$ ).

**Exemplo 94:** *N*-(5-[4-(2,2-dimetilpropanoil)piperazin-1-il]metil)-2-metilfenil-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,33 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 7,84 (m, 5H), 7,64 (m, 3H), 7,42 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,10 (m, 1H), 3,53 (m, 4H), 3,46 (s, 2H), 2,35 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,17 (s, 9H). MS (EI) para  $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_2$ : 613,3 ( $\text{MH}^+$ ).

**Exemplo 95:** *N*-(5-[[bis(2-hidróxi)etil]amino]metil)-2-metilfenil-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,30 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,16 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 7,88 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,64 (m, 3H), 7,42 (t, 1H), 7,22 (s, 2H), 4,16 (d, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,05 (q, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,20 (t, 4H). MS (EI) para  $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3$ : 548,2 ( $\text{MH}^+$ ).

**Exemplo 96:** *N*-[5-({bis[2-(metiloxi)etil]amino}metil)-2-metilfenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,30 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,16 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 7,88 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,64 (m, 3H), 7,42 (t, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,42 (t, 4H), 3,20 (s, 6H), 2,64 (t, 4H), 2,22 (s, 3H). MS (EI) para  $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3$ : 576,2 ( $\text{MH}^+$ ).

**Exemplo 97:** *N*-(5-[4-(ciclopentilcarbonil)piperazin-1-il]metil)-2-metilfenil-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,32

(s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 7,86 (m, 3H), 7,80 (m, 2H), 7,64 (m, 3H), 7,42 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,10 (m, 1H), 3,47 (m, 6H), 2,94 (m, 1H), 2,34 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,78-1,45 (m, 8H). MS (EI) para  $C_{39}H_{40}N_6O_2$ : 625,4 (MH<sup>+</sup>).

5 **Exemplo 98:** *N*-(2-metil-5-[[4-(fenilcarbonil)piperazin-1-il]metil]fenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,32 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 7,87 (m, 3H), 7,80 (m, 2H), 7,64 (m, 3H), 7,44 (m, 4H), 7,38 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,33 (br s, 2H), 2,40 (m, 4H), 2,23 (s, 3H). MS (EI) para  $C_{40}H_{36}N_6O_2$ : 633,3 (MH<sup>+</sup>).

10 **Exemplo 99:** *N*-[2-metil-5-({4-[(metiloxi)acetil]piperazin-1-il}metil)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,32 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 7,87 (m, 3H), 7,80 (m, 2H), 7,64 (m, 3H), 7,42 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,09 (m, 1H), 4,06 (s, 2H), 15 3,47 (s, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,27 (d, 3H), 2,35 (m, 4H), 2,24 (s, 3H). MS (EI) para  $C_{36}H_{36}N_6O_3$ : 601,3 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 100:** *N*-(5-[[etil(2,2,2-trifluoretil)amino]metil]-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,30 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,16 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 7,90-7,75 (m, 5H), 7,80-7,60 (m, 20 3H), 7,42 (br t, 1H), 7,30 (br s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,26 (q, 2H), 2,50 (q, 2H), 2,22 (s, 3H), 0,99 (t, 3H). MS (EI) para  $C_{33}H_{30}F_3N_5O$ : 570,0 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 101:** *N*-[5-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-ilmetil)-2-metilfenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,32 25 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,16 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 7,80-7,75 (m, 5H), 7,70-7,60 (m, 3H), 7,50-7,35 (m, 1H), 7,33 (br s, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 3,44 (s, 2H), 3,20-3,16 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,75-1,62 (m, 4H), 1,28-1,20 (m, 4H). MS (EI) para  $C_{35}H_{33}N_5O$ : 540,0 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 102:** *N*-(5-[[etil(2-hidróxi)etil]amino]metil)-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,32 30 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 7,90-7,70 (m, 5H), 7,65-7,63 (m,

3H), 7,42 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,35 (br t, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,48 (q, 2H), 2,55-2,45 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 0,98 (t, 3H). MS (EI) para  $C_{33}H_{33}N_5O_2$ : 532,0 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 103:** *N*-[5-(aminometil)-2-metilfenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,32 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 7,90-7,75 (m, 5H), 7,65-7,60 (m, 3H), 7,43 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,20 (br s, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,23 (s, 3H). MS (EI) para  $C_{29}H_{25}N_5O$ : 460,0 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 104:** *N*-{4-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,32 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,16 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 7,90-7,75 (m, 5H), 7,65-7,43 (m, 3H), 7,42 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 3,35 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,15 (s, 6H). MS (EI) para  $C_{31}H_{29}N_5O$ : 488,0 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 105:** *N*-(4-[[etil(1-metiletil)amino]metil]-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,32 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,98 (d, 2H), 7,90-7,78 (m, 5H), 7,64 (m, 3H), 6,92 (m, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,70 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,93 (m, 1H), 2,42 (q, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,00 (d, 6H), 0,97 (t, 3H). MS (EI) para  $C_{34}H_{35}N_5O$ : 530,3 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 106:** *N*-(2-metil-4-[[metil(fenilmetil)amino]metil]fenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,32 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,98 (d, 2H), 7,85-7,78 (m, 5H), 7,64 (m, 3H), 7,36-7,32 (m, 6H), 6,24 (m, 3H), 3,51 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). MS (EI) para  $C_{37}H_{33}N_5O$ : 564,3 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 107:** *N*-{4-[(dietilamino)metil]-2-metilfenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,32 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,18-8,16 (d, 2H), 7,99-7,97 (d, 2H), 7,88-7,79 (m, 5H), 7,65-7,63 (m, 3H), 7,44-7,39 (t, 1H), 7,30-7,28 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,16-7,14 (d, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,46 (q, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,00 (t, 6H). MS (EI) para  $C_{33}H_{33}N_5O$ : 516,4 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 108:** *N*-[2-metil-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,32 (s, 1H), 9,65 (s,

1H), 8,18-8,16 (d, 2H), 7,99-7,97 (d, 2H), 7,90-7,79 (m, 5H), 7,65-7,64 (m, 3H), 7,44-7,40 (t, 1H), 7,33-7,31 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,16-7,14 (d, 1H), 3,60-3,57 (t, 4H), 3,43 (s, 2H), 2,36 (m, 4H), 2,24 (s, 3H). MS (EI) para C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: 530,4 (MH<sup>+</sup>).

5 **Exemplo 109:** *N*-(5-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]metil)-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,33 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 7,86 (m, 3H), 7,81 (m, 2H), 7,64 (m, 3H), 7,42 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,10 (m, 1H), 3,67 (br s, 2H), 3,48 (m, 4H), 2,41 (s, 2H), 2,33 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,95 (m, 1H),  
10 0,70 (m, 4H). MS (EI) para C<sub>37</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 597,3 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 110:** *N*-{3-[(dietilamino)metil]-2-metilfenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,24 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,20 (d, 2H), 8,01 (d, 2H), 7,82 (m, 5H), 7,61 (m, 3H), 7,42 (t, 1H), 7,22 (m, 3H), 3,52 (s, 2H), 2,52 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,02 (t, 6H). MS (EI) para  
15 C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O: 516,4 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 111:** *N*-[3-(azepan-1-ilmetil)-2-metilfenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,24 (br s, 1H), 9,85 (br s, 1H), 8,24 (d, 2H), 8,02 (d, 2H), 7,88-7,80 (m, 5H), 7,65 (m, 3H), 7,42 (t, 1H), 7,25-7,15 (m, 3H), 3,62 (br s, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,43 (br s, 2H), 2,22 (s, 3H),  
20 1,62 (br s, 8H). MS (EI) para C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O: 542,0 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 112:** 4-metil-3-[[4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]fenil]carbonil]amino]-*N*-1*H*-tetrazol-5-ilbenzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,29 (br s, 1H), 9,84 (br s, 1H), 8,08 (d, 2H), 7,97 (d, 2H), 7,87-7,73 (m, 5H), 7,59 (m, 4H), 7,36 (m, 2H), 6,50 (s, 2H), 2,42 (s, 3H). MS (EI) para C<sub>30</sub>H<sub>23</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>: 542,0 (MH<sup>+</sup>).

25 **Exemplo 113:** 4-metil-3-[[4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]fenil]carbonil]amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,22 (d, 2H), 8,03 (d, 2H), 7,93 (d, 2H), 7,86 (m, 2H), 7,82 (m, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,64 (m, 3H), 7,46 (d, 2H), 3,90 (br s, 2H), 2,36 (s, 3H). MS (EI) para C<sub>29</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: 474,1 (MH<sup>+</sup>).

30 **Exemplo 114:** *N*-{5-[(8*aR*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]-2-metilfenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,27 (br s, 1H), 9,74 (br s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,11 (d, 2H), 7,92

(d, 2H), 7,82-7,72 (m, 5H), 7,58 (m, 4H), 7,36 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,20 (m, 4H), 2,00 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,63 (m, 1H). MS (EI) para  $C_{36}H_{34}N_6O_2$ : 583,0 ( $MH^+$ ).

5 **Exemplo 115:** *N*-{5-[(8a*S*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]-2-metilfenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,27 (br s, 1H), 9,74 (br s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,10 (d, 2H), 7,94 (d, 2H), 7,78-7,73 (m, 5H), 7,59 (m, 4H), 7,36 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,20 (m, 4H), 2,00 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,63 (m, 1H). MS (EI) para  $C_{36}H_{34}N_6O_2$ : 583,0 ( $MH^+$ ).

10 **Exemplo 116:** *N*-(4-[(2-hidróxietil)amino]metil)-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,33 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,18-8,16 (d, 2H), 8,00-7,98 (d, 2H), 7,90-7,79 (m, 5H), 7,66-7,64 (m, 3H), 7,44-7,40 (t, 1H), 7,30-7,28 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,17-7,15 (d, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,69-3,67 (d, 2H), 3,47 (m, 2H), 2,60-2,55 (q, 2H), 2,4 (s, 3H), 1,99 (m, 15 1H). MS (EI) para  $C_{31}H_{29}N_5O_2$ : 504,4 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 117:** *N*-(4-[[etil(2-hidróxietil)amino]metil]-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,33 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,18-8,16 (d, 2H), 8,00-7,98 (d, 2H), 7,89-7,79 (m, 5H), 7,66-7,64 (m, 3H), 7,44-7,40 (t, 1H), 7,31-7,29 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,17-7,15 (d, 1H), 4,39-4,37 (t, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,50-3,46 (q, 2H), 3,36 (m, 2H), 2,50 (m, 20 2H), 2,24 (s, 3H), 1,01-0,98 (t, 3H). MS (EI) para  $C_{33}H_{33}N_5O_2$ : 532,4 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 118:** *N*-[2-(hidróximetil)-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,36 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 8,24-7,07 (m, 16H), 5,67 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,58 (m, 4H), 3,46 (s, 2H), 25 2,38 (m, 4H). MS (EI) para  $C_{33}H_{31}N_5O_3$ : 546,0 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 119:** *N*-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,33 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,24-6,96 (m, 17H), 3,60 (m, 4H), 3,46(s, 2H), 2,38 (m, 4H). MS (EI) para  $C_{32}H_{29}N_5O_2$ : 516,0 ( $MH^+$ ).

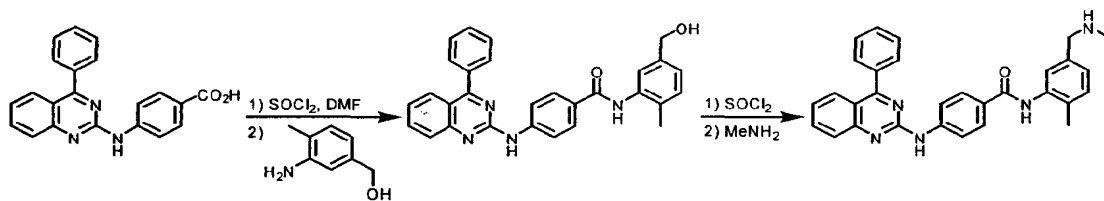
30 **Exemplo 120:** *N*-(5-[[ciclopropil(metil)amino]metil]-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,33

(s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 7,88-7,79 (m, 5H), 7,65 (m, 3H), 7,43 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,05 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,73 (m, 1H), 0,47 (m, 2H), 0,36 (m, 2H). MS (EI) para  $C_{33}H_{31}N_5O$ : 514,3 (MH<sup>+</sup>).

- 5 **Exemplo 121:** *N*-[5-(hidróximetil)-2-metilfenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,36 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,19 (d, 2H), 8,05 (d, 2H), 7,89-7,76 (m, 5H), 7,61 (s, 3H), 7,40 (t, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,47 (m, 2H), 2,21 (s, 3H). MS (EI) para  $C_{29}H_{24}N_4O_2$ : 461,2 (MH<sup>+</sup>).

10 **Esquema 4**

**Exemplo 122**



- 15 **Exemplo 122:** *N*-[2-metil-5-[(metilamino)metil]fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida

Para uma suspensão agitada de 4-(4-fenilquinazolin-2-ilamino)ácido benzóico (1,19 g, 3,49 mmol), preparada como descrito no Exemplo 10, em diclorometano (50 ml) foi acrescentado uma quantidade catalítica de dimetilformamida (100 µL) e cloreto de tionil (1,50 ml, 20,6 mmol), e a mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente toda a noite. O sólido foi filtrado, lavado com hexanes, e seco sob pressão reduzida (vácuo alto) para dar o produto 4-(4-fenilquinazolin-2-ilamino)benzoil cloreto como um sólido amarelo (1,21 g, 97%). Este material foi então acrescentado porção adequada em uma solução de álcool 3-amino-4-metilbenzil (600 mg, 4,37 mmol) comercialmente disponível, e trietilamina (1,0 ml, 7,2 mmol) em diclorometano (50 ml) que foi resfriada para 0 °C em um banho de gelo. A mistura foi permitida para aquecer para temperatura ambiente toda a noite, então o sólido foi coletado por filtração, lavado com bicarbonato de sódio saturado e água e seco sob pressão

reduzida para dar *N*-(5-hidroximetil-2-metilfenil)-4-(4-fenilquinazolin-2-ilamino)benzamida como um sólido amarelo puro (1,3 g, 86%).

Para uma suspensão de *N*-(5-hidroximetil-2-metilfenil)-4-(4-fenilquinazolin-2-ilamino)benzamida (1,88 g, 4,08 mmol) em diclorometano (50 ml) que foi resfriada para 0 °C em um banho de gelo foi acrescentado lentamente cloreto de tionil (475 µL, 6,54 mmol), e a mistura foi agitada a 0 °C por 2 h. Excesso de cloreto de tionil e diclorometano foram removidos sobre um evaporador rotativo. O resíduo foi agitado com éter, filtrado, lavado com éter, e seco para dar *N*-(5-clorometil-2-metilfenil)-4-(4-fenilquinazolin-2-ilamino)benzamida como um sólido amarelo (2,15 g, 100%). Este material foi então acrescentado em uma solução 1,6 M de metilamina em tetraidrofurano (20 ml, 32 mmol) que foi resfriada para 0 °C em um banho de gelo. A mistura agitada foi para aquecer para temperatura ambiente toda noite e então foi concentrada sobre um evaporador rotativo. O resíduo foi redissolvido em diclorometano, lavado com bicarbonato de sódio saturado e seco sobre sulfato de sódio. O solvente foi então removido sobre um evaporador rotativo e o resíduo purificado por cromatografia de coluna "flash" para dar *N*-{2-metil-5-[(metilamino)metil]-fenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida (1,12 g, 57%) como um sólido amarelo. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,33 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 7,89-7,79 (m, 5H), 7,65 (m, 3H), 7,42 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,23 (s, 3H). MS (EI) para C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O: 474,2 (MH<sup>+</sup>).

Usando os procedimentos descrito no esquema 4, os seguinte compostos foram preparados.

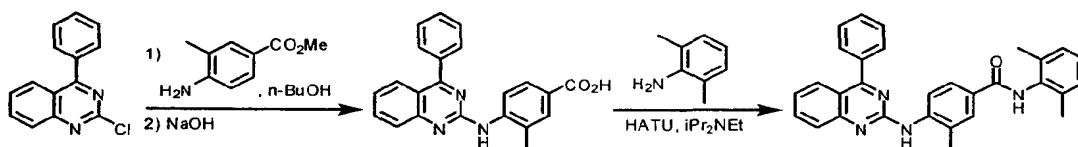
**Exemplo 123:** *N*-(5-[(1,1-dimetiletil)amino]metil)-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,33 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 7,90-7,78 (m, 5H), 7,66-7,62 (m, 3H), 7,44-7,39 (dt, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,14-7,11 (dd, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,10 (s, 9H). MS (EI) para C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O: 516,0 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 124:** *N*-{5-[(ciclopentilamino)metil]-2-metilfenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,33 (s, 1H), 9,71 (s,

1H), 8,17 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 7,90-7,78 (m, 5H), 7,66-7,63 (m, 3H), 7,44-7,39 (dt, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,14-7,10 (dd, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,04-2,98 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,76-1,57 (m, 4H), 1,48-1,30 (m, 4H). MS (EI) para  $C_{34}H_{33}N_5O$ : 528,0 ( $MH^+$ ).

## 5 Exemplo 125

### Esquema 5



**Exemplo 125:** *N*-(2,6-dimetilfenil)-3-metil-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.

Uma mistura de 2-cloro-4-fenilquinazoline (200 mg, 0,83 mmol) e metil 4-amino-3-metilbenzoato (137 mg, 0,83 mmol) em n-butanol foi aquecido a 160 °C por 1 h e então resfriada para temperatura ambiente. Água (10 ml) foi acrescentada e o produto coletado por filtração para dar o metil 3-metil-4-(4-fenilquinazolin-2-ilamino)benzoato (244 mg, 79%), que foi dissolvido em uma mistura de 1:1 de água e metanol (10 ml) contendo hidróxido de sódio (100 mg, 2,5 mmol). A mistura foi aquecida para 60 °C toda a noite. Acetato de etila (100 ml) foi acrescentado e as fases foram separadas. A camada aquosa foi tornada ácida com 10% ácido hidrocloreto aquoso e extraído com acetato de etila. Os extratos orgânicos foram secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados sobre um evaporador rotativo para dar 3-metil-4-(4-fenilquinazolin-2-ilamino)ácido benzóico (188 mg, 80%).

Uma solução agitado de 2,6-dimetilanilina (130  $\mu$ L, 1,06 mmol), 3-metil-4-(4-fenilquinazolin-2-ilamino)ácido benzóico (188 mg, 0,53 mmol), HATU (433 mg, 1,13 mmol) e Base de Hunig (350  $\delta$ L, 2,00 mmol) em dimetilacetamida (10 ml) foi aquecida para 70 °C toda a noite. A mistura da reação foi diluída com acetato de etila (100 ml) e extraído com uma solução aquosa 10% de cloreto de lítio e uma solução de hidróxido de sódio 1 N. As fases orgânicas combinadas foram seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sobre um evaporador



rotativo. O produto foi purificado por preparativo de fase reversa HPLC (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O). Acetonitrila foi removida da fração pura isolada sobre um evaporador rotativo e o remanescente aquoso foi liofilizado para dar *N*-(2,6-dimetilfenil)-3-metil-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida como um sólido branco (114 mg, 47%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,68 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 7,65 (m, 4H), 7,35 (m, 1H), 7,13 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,20 (s, 6H). MS (EI) para C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O: 459,0 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 126:** Seguindo passo 1 no esquema 5, e substituindo metil 4-amino-3-metilbenzoato com 5-amino-2-(2,6-dimetilfenil)isoindoline-1,3-dione, o seguinte composto foi preparado: 2-(2,6-dimetilfenil)-5-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,88 (s, 1H), 8,80 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,85 (m, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,65 (m, 3H), 7,50 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 2,10 (s, 6H). MS (EI) para C<sub>30</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 471 (MH<sup>+</sup>).

Usando os procedimentos nos passos 1-3 no esquema 5, os seguintes compostos no Exemplos 127-146 foram preparados.

**Exemplo 127:** *N*-(2-metilfenil)-5-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]piridine-2-carboxamide. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,64 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 9,31 (d, 1H), 8,76 (q, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,93 (m, 4H), 7,82 (m, 2H), 7,65 (m, 3H), 7,48 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,11 (t, 1H), 2,34 (s, 3H). MS (EI) para C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O: 432,2 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 128:** *N*-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}-5-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]piridine-2-carboxamide. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,44 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,96-7,59 (m, 9H), 7,47 (t, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 3,36 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,16 (s, 6H). MS (EI) para C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O: 490,0 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 129:** *N*-(2,6-dimetilfenil)-3-(metiloxi)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,72 (s, 1H), 8,84 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,88 (m, 3H), 7,80 (m, 3H), 7,70 (m, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,44 (m, 1H), 7,14 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,22 (s, 6H). MS (EI) para C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 475,0 (MH<sup>+</sup>).

- Exemplo 130:** 3-bromo-*N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino] benzamida.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,83 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,80 (m, 3H), 7,65 (m, 3H), 7,45 (m, 1H), 7,15 (s, 2H), 2,54 (s, 6H). MS (EI) para  $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{BrN}_4\text{O}$ : 524,0 ( $\text{MH}^+$ ).
- Exemplo 131:** 2-amino-*N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino] benzamida.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,98 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,78 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,64 (m, 3H), 7,39 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,10 (s, 3H), 2,20 (s, 6H). MS (EI) para  $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}$ : 460,0 ( $\text{MH}^+$ ).
- Exemplo 132:** 3-cloro-*N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino] benzamida.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,40 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,90 (m, 3H), 7,80 (m, 3H), 7,65 (m, 4H), 7,45 (m, 1H), 7,15 (s, 2H), 2,28 (s, 6H). MS (EI) para  $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}$ : 479,0 ( $\text{MH}^+$ ).
- Exemplo 133:** *N*-(2,6-dimetilfenil)-3-[(2-morfolin-4-iletíl)oxi]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,67 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,82 (m, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 7,79 (m, 4H), 7,64 (m, 3H), 7,44 (m, 1H), 7,14 (s, 3H), 4,34 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 2,72 (m, 2H), 2,48 (m, 4H), 2,20 (m, 6H). MS (EI) para  $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$ : 574,0 ( $\text{MH}^+$ ).
- Exemplo 134:** *N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]-3-[(2-pirrolidin-1-iletíl)oxi]benzamida.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,68 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,84 (m, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 7,80 (m, 4H), 7,64 (m, 3H), 7,42 (m, 1H), 7,14 (s, 3H), 4,30 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,57 (m, 4H), 2,20 (s, 6H), 1,67 (m, 4H). MS (EI) para  $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_2$ : 558,0 ( $\text{MH}^+$ ).
- Exemplo 135:** 2-cloro-*N*-[2-metil-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,40 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,86 (m, 3H), 7,80 (m, 3H), 7,64 (m, 4H), 7,44 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 3,58 (br s, 4H), 3,44 (s, 2H), 2,37 (br s, 4H), 2,28 (s, 3H). MS (EI) para  $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{ClN}_5\text{O}_2$ : 565,0 ( $\text{MH}^+$ ).
- Exemplo 136:** 2-cloro-*N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino] benzamida.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,40 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,32

(m, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,87 (m, 3H), 7,70 (m, 3H), 7,64 (m, 3H), 7,44 (m, 1H), 7,13 (s, 3H), 2,28 (s, 6H). MS (EI) para  $C_{29}H_{23}ClN_4O_2$ : 479,0 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 137:** *N*-(2,6-dimetilfenil)-2-[(2-morfolin-4-iletíl)oxi]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,36 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,38 (m, 1H), 7,90 (m, 4H), 7,83 (m, 2H), 7,64 (m, 3H), 7,53 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,14 (s, 3H), 4,40 (m, 2H), 3,05 (br s, 4H), 2,80 (m, 2H), 2,34 (br s, 4H), 2,20 (s, 6H). MS (EI) para  $C_{35}H_{35}N_5O_3$ : 574,0 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 138:** *N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]-2-[(2-pirrolidin-1-iletíl)oxi]benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,35 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,37 (m, 1H), 8,38 (m, 4H), 7,82 (m, 2H), 7,65 (m, 3H), 7,52 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,10 (m, 3H), 4,39 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,38 (m, 4H), 2,20 (m, 6H), 1,20 (m, 4H). MS (EI) para  $C_{35}H_{35}N_5O_2$ : 558,0 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 139:** *N*-(2,6-dimetilfenil)-2-(metiloxi)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,33 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,33 (m, 1H), 7,88 (m, 3H), 7,72 (m, 3H), 7,65 (m, 3H), 7,52 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,12 (m, 3H), 4,04 (s, 3H), 2,22 (s, 6H). MS (EI) para  $C_{30}H_{26}N_4O_2$ : 475,0 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 140:** *N*-(2,6-dimetilfenil)-1-metil-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]-1*H*-imidazole-2-carboxamida.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,86 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 7,96 (br s, 1H), 7,82 (m, 3H), 7,76 (m, 2H), 7,63 (m, 3H), 7,34 (m, 1H), 7,32 (m, 3H), 4,03 (s, 3H), 2,20 (s, 6H). MS (EI) para  $C_{27}H_{24}N_6O$ : 449,0 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 141:** 5-cloro-*N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]tiofene-2-carboxamida.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,00 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,62 (m, 3H), 7,38 (m, 1H), 7,15 (s, 3H), 2,22 (s, 6H). MS (EI) para  $C_{27}H_{21}ClN_4OS$ : 486,0 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 142:** *N*-(2,6-dimetilfenil)-2-fluor-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,50 (s, 1H), 9,50 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,90 (m, 3H), 7,80 (m, 3H), 7,70 (m, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,45 (m, 1H), 7,12 (s, 3H), 2,23 (s, 6H). MS (EI) para  $C_{29}H_{23}FN_4O$ : 463,0 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 143:** *N*-(2,6-dimetilfenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,30 (br s, 1H), 10,30 (s, 1H), 8,40 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,80 (m, 4H), 7,64 (m, 3H), 7,43 (m, 1H), 7,13 (m, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,10 (m, 4H), 2,49 (m, 4H), 2,25 (s, 6H). MS (EI) para  $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}$ : 543,0 ( $\text{MH}^+$ ).

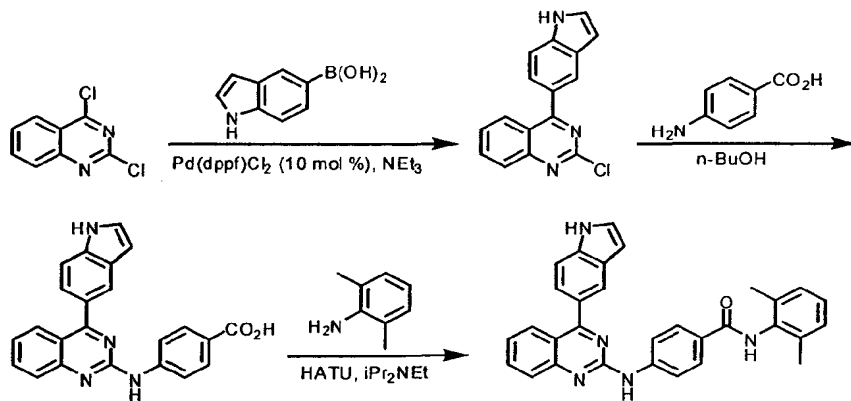
**Exemplo 144:** *N*-(2,6-dimetilfenil)-2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,05 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,85 (m, 7H), 7,75 (m, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,10 (m, 3H), 2,88 (br s, 1H), 2,28 (br s, 4H), 2,08 (br s, 4H), 1,98 (s, 6H), 1,50 (br s, 3H). MS (EI) para  $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}$ : 557,0 ( $\text{MH}^+$ ).

**Exemplo 145:** 2-fluor-*N*-[2-metil-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,52 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,90-7,76 (m, 7H), 7,65-7,60 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 3,57 (m, 4H), 3,43 (s, 2H), 2,36 (m, 4H), 2,26 (s, 3H). MS (EI) para  $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{FN}_5\text{O}_2$ : 548,0 ( $\text{MH}^+$ ).

**Exemplo 146:** 3-fluor-*N*-[2-metil-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9,88 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,43 (t, 1H), 7,90-7,75 (m, 7H), 7,64-7,63 (m, 3H), 7,42 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 3,57 (m, 4H), 3,44 (s, 2H), 2,36 (m, 4H), 2,22 (s, 3H). MS (EI) para  $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{FN}_5\text{O}_2$ : 548,0 ( $\text{MH}^+$ ).

### Exemplo 147

#### Esquema 6



**Exemplo 147:** *N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[[4-(1*H*-indol-5-il)quinazolin-2-il]amino} benzamida

Para um frasco de fundo redondo contendo 2,4-dicloroquinazaline (800 mg, 4,02 mmol) foi acrescentado indol-5-ácido bórico (647 mg, 4.02 mmol), dicloro-  
5 ((bis-difenilfosfina)-ferrocenil)-paládio (II) (com cloreto de metileno complexo, 235 mg, 0,32 mmol), trietilamina (1,5 ml, 10 mmol), dimetoxietano (20 ml), e água (0,5 ml). A mistura da reação foi aquecida a 80 °C por 14 h, então resfriada para temperatura ambiente e diluída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, seca sobre sulfato de  
10 sódio, filtrada e concentrada sobre um evaporador rotativo. O material foi purificado por cromatografia de coluna "flash" para fornecer 2-cloro-4-(1*H*-indol-5-il)quinazoline como um sólido marrom (740 mg, 66%).

Para um tubo contendo 2-cloro-4-(1*H*-indol-5-il)quinazoline (740 mg, 2,65 mmol) foi acrescentado 4-aminoácido benzóico (363 mg, 2,65 mmol) e *n*-butanol (10 ml). A mistura foi aquecida a refluxo por 1 h enquanto deixava o  
15 solvente ferver, então resfriada para temperatura ambiente. Dietil éter foi acrescentado e a mistura foi filtrada para coletar 4-(4-(1*H*-indol-5-il)quinazolin-2-ilamino)ácido benzóico como um sólido amarelo (869 mg, 86%).

Para um frasco de fundo redondo contendo 4-(4-(1*H*-indol-5-il)quinazolin-2-  
20 ilamino)-ácido benzóico (428 mg, 1,13 mmol) foi acrescentado 2,6-dimetilanilina (137 mg, 1,13 mmol), HATU (428 mg, 1,13), Base de Hunig (400 µL, 2,3 mmol), e dimetilacetamida (4 ml). A mistura agitada foi aquecida para 50 °C por 14 h, diluída com água e extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com 5% cloreto de lítio aquoso e cloreto de sódio saturado, seco sobre sulfato de sódio, filtrado e concentrado sobre um a  
25 evaporador rotativo. O material bruto foi purificado por preparativo de fase reversa HPLC para fornecer *N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[[4-(1*H*-indol-5-il)quinazolin-2-il]amino}benzamida como um sólido amarelo (24 mg, 5%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,45 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,19 (d, 2H), 8,02 (m, 4H), 7,83 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,13 (s, 3H),  
30 6,63 (m, 1H), 2,20 (s, 6H). MS (EI) C<sub>31</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O: 484,2 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplos 148-189**

Usando os procedimentos descritos no esquema 6, os seguintes compostos foram preparados .

- Exemplo 148:** *N*-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}-4-[[4-(4-fluorfenil)quinazolin-2-il]amino]benzamida. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,30 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,16 (d, 2H), 7,98 (d, 2H), 7,90-7,50 (m, 5H), 7,50-7,41 (m, 3H), 7,31 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 3,37 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,16 (s, 6H). MS (EI) para C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>5</sub>O: 506,0 (MH<sup>+</sup>).
- Exemplo 149:** *N*-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}-4-[[4-(2-fluorfenil)quinazolin-2-il]amino]benzamida. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,40 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,16 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 7,91-7,84 (m, 2H), 7,73-7,67 (m, 2H), 7,57-7,39 (m, 5H), 7,27 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 3,68 (br, 2H), 2,36 (br, 6H), 2,26 (s, 3H). MS (EI) para C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>5</sub>O: 506,0 (MH<sup>+</sup>).
- Exemplo 150:** 4-[[4-(3-bromofenil)quinazolin-2-il]amino]-*N*-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}benzamida. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,34 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 8,02-7,97 (m, 3H), 7,91-7,78 (m, 5H), 7,60 (t, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 3,40 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,18 (s, 6H). MS (EI) para C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>BrN<sub>5</sub>O: 566,1 (MH<sup>+</sup>).
- Exemplo 151:** 4-[[4-(4-clorofenil)quinazolin-2-il]amino]-*N*-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}benzamida. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,36 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 7,90-7,80 (m, 5H), 7,70 (d, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 3,37 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,16 (s, 6H). MS (EI) para C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>5</sub>O: 522,2 (MH<sup>+</sup>).
- Exemplo 152:** 4-[[4-(2-clorofenil)quinazolin-2-il]amino]-*N*-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,44 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 8,01 (d, 2H), 7,88-7,86 (m, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,67-7,59 (m, 3H), 7,38 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 3,37 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,16 (s, 6H). MS (EI) para C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>5</sub>O: 522,4 (MH<sup>+</sup>).
- Exemplo 153:** 4-[[4-(2,6-difluorfenil)quinazolin-2-il]amino]-*N*-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}benzamida. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,46 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,12 (d, 2H), 7,98 (d, 2H), 7,88 (m, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,50 (m,

1H), 7,40 (m, 4H), 7,24 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 3,32 (s, 2H), 2,28 (s, 6H), 2,23 (s, 3H). MS (EI) para  $C_{31}H_{27}F_2N_5O$ : 524,4 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 154:** 4-[[4-(2,4-difluorfenil)quinazolin-2-il]amino]-*N*-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}benzamida.  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,39 (s, 1H),  
 5 9,69 (s, 1H), 8,13 (d, 2H), 7,97 (d, 2H), 7,82 (m, 3H), 7,55 (m, 2H), 7,37 (m, 3H), 7,21 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 3,42 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,19 (s, 6H). MS (EI) para  $C_{31}H_{27}F_2N_5O$ : 524,4 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 155:** 4-[[4-(2-bromofenil)quinazolin-2-il]amino]-*N*-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}benzamida.  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,12 (d, 2H), 7,99  
 10 (d, 2H), 7,85-7,78 (m, 3H), 7,60-7,46 (m, 3H), 7,40 (d, 1H), 7,33-7,26 (m, 3H), 7,16 (d, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 6H), MS (EI) para  $C_{31}H_{28}BrN_5O$ : 566,1 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 156:** 4-[[4-(2'-bromobifenil-2-il)quinazolin-2-il]amino]-*N*-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}benzamida.  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$   
 15 10,25 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,08 (d, 2H), 7,97 (d, 2H), 7,74-7,60 (m, 5H), 7,57-7,48 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,20 (br, 1H), 7,15-7,07 (m, 3H), 7,02 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,30 (s, 6H), 2,24 (s, 3H). MS (EI) para  $C_{37}H_{32}BrN_5O$ : 642,2 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 157:** 4-[[4-(3-clorofenil)quinazolin-2-il]amino]-*N*-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}benzamida.  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,36 (s, 1H),  
 20 9,70 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 7,92-7,83 (m, 4H), 7,78-7,64 (m, 3H), 7,42 (t, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 3,36 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,15 (s, 6H). MS (EI) para  $C_{31}H_{28}ClN_5O$ : 522,2 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 158:** 4-[[4-(3,5-diclorofenil)quinazolin-2-il]amino]-*N*-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}benzamida.  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,35 (s, 1H),  
 25 9,68 (s, 1H), 8,14 (d, 2H), 7,97 (d, 2H), 7,85 (m, 6H), 7,43 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 3,33 (s, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,12 (s, 3H). MS (EI) para  $C_{31}H_{27}Cl_2N_5O$ : 556,3 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 159:** 4-[[4-(2,3-diclorofenil)quinazolin-2-il]amino]-*N*-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}benzamida.  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,46 (s, 1H),  
 30 9,72 (s, 1H), 8,15 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 7,92-7,83 (m, 3H), 7,67-7,59 (m, 2H),

7,40 (m, 3H), 7,25 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,30 (s, 6H), 2,24 (s, 3H).  
MS (EI) para  $C_{31}H_{27}Cl_2N_5O$ : 556,2 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 160:** *N*-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}-4-[[4-(1-metil-1*H*-pirrol-2-il)quinazolin-2-il]amino}benzamida.  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,00 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,13 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 7,82 (t, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,77 (t, 1H), 6,28 (d, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,46 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,21 (s, 6H). MS (EI) para  $C_{30}H_{30}N_6O$ : 491,4 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 161:** 4-[[4-(2,4-diclorofenil)quinazolin-2-il]amino]-*N*-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}benzamida.  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,46 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,16 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 7,92-7,83 (m, 3H), 7,72-7,68 (m, 2H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 3,42 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,18 (s, 6H). MS (EI) para  $C_{31}H_{27}Cl_2N_5O$ : 556,0 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 162:** 4-[[4-(3,4-diclorofenil)quinazolin-2-il]amino]-*N*-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}benzamida.  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,38 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,92-7,78 (m, 5H), 7,42 (t, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 3,36 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,15 (s, 6H). MS (EI) para  $C_{31}H_{27}Cl_2N_5O$ : 556,1 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 163:** 4-[[4-(2,5-diclorofenil)quinazolin-2-il]amino]-*N*-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}benzamida.  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,45 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,15 (d, 2H), 8,02 (d, 2H), 7,92-7,83 (m, 3H), 7,78-7,70 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 3,35 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,15 (s, 6H). MS (EI) para  $C_{31}H_{27}Cl_2N_5O$ : 556,3 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 164:** *N*-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}-4-[[4-(2-tienil)quinazolin-2-il]amino}benzamida.  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,13 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,12 (d, 2H), 8,03 (m, 1H), 7,96 (m, 3H), 7,87 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 2,52 (s, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,14 (s, 6H). MS (EI) para  $C_{29}H_{27}N_5OS$ : 494,2 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 165:** 4-[[4-(3,5-difluorfenil)quinazolin-2-il]amino]-*N*-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}benzamida.  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,38 (s, 1H),



9,70 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 8,02 (d, 2H), 7,91-7,82 (m, 3H), 7,60-7,52 (m, 3H), 7,42 (t, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 3,36 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,15 (s, 6H). MS (EI) para  $C_{31}H_{27}F_2N_5O$ : 524,2 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 166:** *N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-{4-[(trifluormetil)oxi]fenil}quinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,35 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 8,04 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 7,91-7,82 (m, 3H), 7,63 (d, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,12 (s, 3H), 2,20 (s, 6H). MS (EI) para  $C_{30}H_{23}F_3N_4O_2$ : 529,2 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 167:** *N*-(2,6-dimetilfenil)-4-({4-[4-(metiloxi)fenil]quinazolin-2-il)amino}benzamida.  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,26 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 8,03 (d, 2H), 7,93 (d, 1H), 7,88-7,76 (m, 4H), 7,40 (t, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,12 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,20 (s, 6H). MS (EI) para  $C_{30}H_{26}N_4O_2$ : 475,2 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 168:** *N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-(1*H*-pirazol-4-il)quinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,13 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,12 (d, 2H), 7,98 (d, 2H), 7,95 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,10 (s, 3H), 2,17 (s, 6H). MS (EI) para  $C_{26}H_{22}N_6O$ : 435,3 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 169:** *N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-furan-3-il)quinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,14 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,12 (d, 2H), 7,97 (m, 3H), 7,85 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,10 (s, 3H), 2,17 (s, 6H). MS (EI) para  $C_{27}H_{22}N_4O_2$ : 435,1 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 170:** *N*-(2,6-dimetilfenil)-4-({4-[3-(metiloxi)fenil]quinazolin-2-il)amino}benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,32 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 8,03 (d, 2H), 7,90-7,80 (m, 3H), 7,55 (t, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,35-7,32 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,12 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,20 (s, 6H). MS (EI) para  $C_{30}H_{26}N_4O_2$ : 475,2 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 171:** *N*-(2,6-dimetilfenil)-4-({4-[2-(metiloxi)fenil]quinazolin-2-il)amino}benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,32 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,16 (d, 2H), 8,03 (d, 2H), 7,85-7,78 (m, 2H), 7,59 (t, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,32 (t, 1H),

7,28 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,12 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,20 (s, 6H). MS (EI) para  $C_{30}H_{26}N_4O_2$ : 475,3 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 172:** 4-({4-[4-(dimetilamino)fenil]quinazolin-2-il}amino)-*N*-(2,6-dimetilfenil)benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,14 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 8,04-8,00 (m, 3H), 7,84-7,70 (m, 4H), 7,40 (t, 1H), 7,12 (s, 3H), 6,90 (d, 2H), 3,05 (s, 6H), 2,20 (s, 6H). MS (EI) para  $C_{31}H_{29}N_5O$ : 488,3 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 173:** 3-{2-[4-{{(2,6-dimetilfenil)amino}carbonil}fenil]amino}quinazolin-4-il}-*N,N*-dimetilbenzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,33 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 8,02 (d, 2H), 7,90-7,80 (m, 5H), 7,72-7,65 (m, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,12 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,20 (s, 6H). MS (EI) para  $C_{32}H_{29}N_5O_2$ : 516,4 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 174:** 4-({4-[4-(aminocarbonil)fenil]quinazolin-2-il}amino)-*N*-(2,6-dimetilfenil)benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,36 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 8,13 (d, 2H), 8,02 (d, 2H), 7,91-7,82 (m, 5H), 7,58 (s, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,22 (s, 3H), 2,20 (s, 6H). MS (EI) para  $C_{30}H_{25}N_5O_2$ : 488,3 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 175:** *N*-(2,6-dimetilfenil)-4-({4-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]quinazolin-2-il}amino)benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,30 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 8,02 (d, 2H), 7,90-7,88 (m, 3H), 7,73-7,63 (m, 2H), 7,62-7,54 (m, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,12 (s, 3H), 3,60 (m, 6H), 2,42 (t, 4H), 2,20 (s, 6H). MS (EI) para  $C_{34}H_{33}N_5O_2$ : 544,4 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 176:** 4-{{4-[3,5-dimetilisoxazol-4-il]quinazolin-2-il}amino}-*N*-(2,6-dimetilfenil)benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,15 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,10 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 7,87 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,11 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,17 (s, 6H). MS (EI) para  $C_{28}H_{25}N_5O_2$ : 464,3 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 177:** *N*-(2,6-dimetilfenil)-4-{{4-[3-{{(4-metilpiperazin-1-il)metil}fenil}quinazolin-2-il]amino}benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,30 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 7,90-7,80 (m, 3H), 7,72-7,65 (m,

2H), 7,60-7,53 (m, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,12 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,34 (br s, 2H), 2,44 (br s, 6H), 2,20 (s, 9H). MS (EI) para  $C_{35}H_{36}N_6O$ : 557,3 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 178:** 4-[(4-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}quinazolin-2-il)amino]-*N*-(2,6-dimetilfenil)benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,32 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 7,90-7,80 (m, 3H), 7,72-7,65 (m, 2H), 7,60-7,52 (m, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,12 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 2,21 (s, 6H), 2,19 (s, 6H). MS (EI) para  $C_{32}H_{31}N_5O$ : 502,4 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 179:** *N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-{4-(morfolin-4-ilmetil)fenil}quinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,28 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 7,90-7,80 (m, 3H), 7,77 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,12 (s, 3H), 3,64-3,59 (m, 6H), 2,42 (t, 4H), 2,20 (s, 6H). MS (EI) para  $C_{34}H_{33}N_5O_2$ : 544,3 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 180:** *N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}quinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,29 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 8,01 (d, 2H), 7,90-7,80 (m, 3H), 7,75 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,12 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 2,50-2,30 (m, 8H), 2,20 (s, 6H), 2,16 (s, 3H). MS (EI) para  $C_{35}H_{36}N_6O$ : 557,5 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 181:** 4-[(4-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}quinazolin-2-il)amino]-*N*-(2,6-dimetilfenil)benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,30 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 8,02 (d, 2H), 7,90-7,80 (m, 3H), 7,75 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,12 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 2,21 (s, 6H), 2,19 (s, 6H). MS (EI) para  $C_{32}H_{31}N_5O$ : 502,4 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 182:** *N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-{4-(metilamino)fenil}quinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,10 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 8,05-7,98 (m, 3H), 7,83-7,74 (m, 2H), 7,68 (d, 2H), 7,39 (t, 1H), 7,12 (s, 3H), 6,73 (d, 2H), 6,38 (q, 1H), 2,79 (d, 3H), 2,20 (s, 6H). MS (EI) para  $C_{30}H_{27}N_5O$ : 474,2 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 183:** *N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-{4-[(2-metilpropil)amino]fenil}quinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,10 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 8,06-8,00 (m, 3H), 7,82-7,73 (m, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,38 (t,

1H), 7,12 (s, 3H), 6,78 (d, 2H), 6,46 (t, 1H), 2,93 (t, 2H), 2,20 (s, 6H), 1,90 (m, 1H), 0,99 (d, 6H). MS (EI) para  $C_{33}H_{33}N_5O$ : 516,2 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 184:** *N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[[4-{4-[(1-metiletil)amino]fenil}quinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,10 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 8,03 (t, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,82-7,72 (m, 2H), 7,64 (d, 2H), 7,38 (t, 1H), 7,12 (s, 3H), 6,75 (d, 2H), 6,20 (d, 1H), 3,68 (m, 1H), 2,20 (s, 6H), 1,20 (d, 6H). MS (EI) para  $C_{32}H_{31}N_5O$ : 502,3 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 185:** 4-[[4-{4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]fenil}quinazolin-2-il)amino]-*N*-(2,6-dimetilfenil)benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,10 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 8,05-7,98 (m, 3H), 7,82-7,73 (m, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,38 (t, 1H), 7,12 (s, 3H), 6,75 (d, 2H), 6,36 (t, 1H), 3,14 (q, 2H), 2,33 (t, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,16 (s, 6H), 1,74 (s, 2H). MS (EI) para  $C_{34}H_{36}N_6O$ : 545,3 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 186:** *N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[[4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)quinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,08 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 7,85 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,13 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 2,20 (s, 6H). MS (EI) para  $C_{27}H_{24}N_6O$ : 449,3 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 187:** *N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[[4-(4-[[3-(etiloxi)propil]amino]fenil)quinazolin-2-il]amino]benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,10 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 8,05-7,98 (m, 3H), 7,82-7,73 (m, 2H), 7,67 (d, 2H), 7,48 (t, 1H), 7,22 (s, 3H), 6,76 (d, 2H), 6,32 (t, 1H), 3,50 (t, 2H), 3,44 (q, 2H), 3,18 (q, 2H), 2,20 (s, 6H), 1,83 (s, 2H), 1,14 (t, 3H). MS (EI) para  $C_{34}H_{35}N_5O_2$ : 546,4 ( $MH^+$ ).

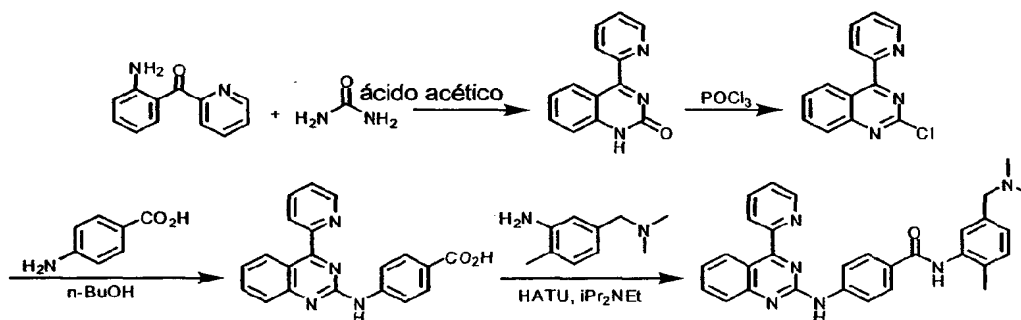
**Exemplo 188:** 4-[[4-(4-fluorfenil)quinazolin-2-il]amino]-*N*-[2-metil-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil]benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,34 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 7,91-7,83 (m, 6H), 7,50-7,31 (m, 4H), 7,31 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 3,57 (t, 4H), 3,44 (s, 2H), 2,36 (br s, 4H), 2,23 (s, 3H). MS (EI) para  $C_{33}H_{30}FN_5O_2$ : 548,3 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 189:** *N*-[5-(aminometil)-2-metilfenil]-4-[[4-(4-clorofenil)quinazolin-2-il]amino]benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,36 (s, 1H), 9,72 (s,

1H), 8,16 (m, 2H), 7,98 (m, 2H), 7,88 (m, 1H), 7,84 (m, 4H), 7,72 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,32 (br s, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 2,22 (s, 3H). MS (EI) para C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>5</sub>O: 495,0 (MH<sup>+</sup>).

### Exemplo 190

#### 5 Esquema 7



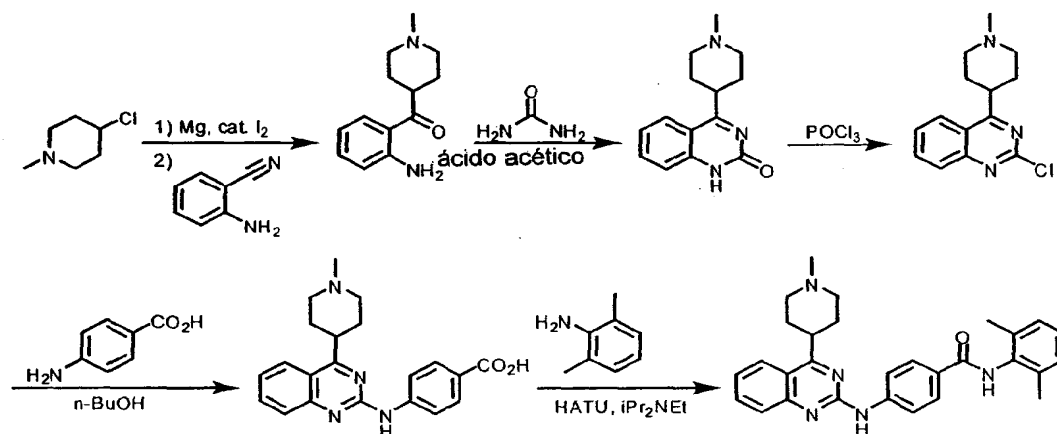
### Exemplo 190: *N*-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}-4-[(4-piridin-2-ilquinazolin-2-il)amino]benzamida

- 10 Uma solução de 2-aminofenil-2-piridil cetona (0,95 g, 4,8 mmol), uréia (500 mg, 8,3 mmol) e ácido acético (10 ml) foi agitado a 110 °C por 18 h. A mistura da reação foi resfriada para temperatura ambiente e filtrada. O sólido foi lavado com água e seco sob pressão reduzida para dar 4-(piridin-2-il)quinazolin-2(1H)-um como um sólido amarelo (0,83 g, 78%), que foi dissolvido em oxícloreto
- 15 fosforoso (3 ml) e a mistura foi agitado a refluxo por 30 min. A mistura da reação foi resfriada para temperatura ambiente e lentamente colocada em cima de mistura de gelo/água. A mistura foi filtrada e o sólido foi seco sob pressão reduzida para dar 2-cloro-4-(piridin-2-il)quinazoline como um sólido marfim (56 mg, 6%).
- 20 Para uma solução de 2-cloro-4-(piridin-2-il)quinazoline (60 mg, 0,25 mmol) em butanol foi acrescentado 4-aminoácido benzóico (36 mg, 0,26 mmol) e a mistura agitada foi aquecida para refluxo por 20 min, depois do tempo que a mistura de reação foi esfriada resfriada e o solvente removido sobre um evaporador rotativo. O resíduo foi redissolvido em dimetilformamida (20 ml) e
- 25 5-((dimeti-amino)metil)-2-metilnilina (50 mg, 0,30 mmol), HATU (170 mg, 0,45

mmol) e Base de Hunig (150  $\mu$ L, 0,87 mmol) foram acrescentados na solução. A mistura agitada foi aquecida para 70 °C por 18 h, então diluída com acetato de etila e a solução foi extraída com 10 % cloreto de lítio aquoso e 1 N ácido hidrolórico. Os combinados ácidos lavados foram feito básico com bicarbonato de sódio saturado e extraído com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram então secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados sobre um evaporador rotativo. O produto foi purificado por preparativo de fase reversa HPLC para dar *N*-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}-4-[(4-piridin-2-ilquinazolin-2-il)amino]benzamida como um sólido amarelo (39 mg, 16 % de rendimento).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.,30 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,84-8,83 (m, 1H), 8,49-8,47 (d, 1H), 8,16-8,09 (m, 3H), 8,16-8,09 (m, 2H), 7,99-7.,97 (m, 2H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,21 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 3,43 (br s, 2H), 2,22 (s, 6H), 2,20 (s, 3H). MS (EI) para  $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}$ : 489,3 ( $\text{MH}^+$ ).

### 15 Exemplo 191

#### Esquema 8



20 **Exemplo 191:** *N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-2-il]amino]benzamida

A uma suspensão de magnésio (1,8 g, 74 mmol) em THF (50 ml) seco, em frasco de fundo redondo seco à chama sob nitrogênio foi acrescentado 4-cloro-1-metilpiperidina (9,0 g, 68 mmol). Um cristal de iodo e uma quantidade

catalítica de cloreto de cicloexilmagnésio foram acrescentados e a mistura foi aquecida para refluxo por 2 h. Um precipitado cinza formado, que foi removido via filtração a vácuo sob uma atmosfera de nitrogênio. Ao filtrado foi acrescentado uma solução de 2-aminobenzonitrile (1,6 g, 14 mmol) em THF

5 (15ml) seco. A mistura agitada foi aquecida para 45 °C por 2 h. Gelo foi acrescentado e a reação foi extinta com 1 M ácido sulfúrico. A mistura foi extraída com acetato de etila e a camada ácida aquosa foi então neutralizada com 1 N hidróxido de sódio, concentrada sobre um evaporador rotativo e extraída com acetato de etila. Os combinados orgânicos foram seco sobre

10 sulfato de sódio, filtrados e concentrados para fornecer (2-aminofenil)(1-metilpiperidin-4-il)metanone como um óleo amarelo (1,0 g, 7%).

Uma mistura agitada de (2-aminofenil)(1-metilpiperidin-4-il)metanona (1.10 g, 4,58mmol), uréia (550 mg, 9,17mmol) e ácido acético (15 ml) foi aquecido por toda noite . A mistura foi resfriada para temperatura ambiente, neutralizada

15 com 1 N hidróxido de sódio e concentrada para aproximadamente 10 ml sobre um evaporador rotativo. O resíduo aquoso foi extraído com acetato de etila e os combinados orgânicos foram secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados sobre um evaporador rotativo para fornecer 4-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-2(1*H*)-um como um sólido amarelo (1,10 g, 97%).

20 Uma mistura agitada de 4-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-2(1*H*)-um (500 mg, 2,29 mmol) e oxicloreto fosforoso (5 ml, 56 mmol) foram aquecidos para refluxo por 3 h. A reação foi então concentrada sobre um evaporador rotativo e tratado com água gelada. A mistura aquosa foi então extraída com acetato de etila, e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio, filtrados

25 e concentrados sobre um evaporador rotativo. O resíduo foi tratado com 4-aminoácido benzóico (534 mg, 3,90 mmol), trietilamina (660 µL, 4,58 mmol) e n-butanol (5 ml) e a mistura foi aquecida para 140 °C por 25 min. A mistura foi resfriada e o solvente removido sobre um evaporador rotativo. Este material foi então tratado com HATU (1,63 g, 4,29 mmol) e Base de Hunig (1,1 ml, 6,3

30 mmol) em dimetilformamida (10 ml) e a mistura agitada até se tornar homogênea. A esta mistura foi acrescentado 2,6-dimetilanilina (620 mg, 5,12 mmol) e a reação foi aquecida até 50 °C toda noite. A mistura foi resfriada para

temperatura ambiente, diluída com água e extraída com acetato de etila. Os combinados orgânicos extraídos foram lavados com 1 N bicarbonato de sódio e uma solução aquosa 5% de cloreto de lítio, então foi extraída com 1 N ácido hidrolórico. Os combinados ácidos lavados foram neutralizados com 1 N hidróxido de sódio e extraído com diclorometano. Estes combinados orgânicos extraídos foram secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados sobre um evaporador rotativo. A purificação destes materiais via preparativo de fase reversa HPLC deu *N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-2-il]amino]benzamida como um sólido branco (19,7 mg, 2%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,02-7,95 (m, 5H), 7,85-7,72 (m, 3H), 7,44-7,32 (m, 2H), 7,18-7,08 (m, 3H), 4,20-3,65 (br s, 3H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,20 (d, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,39-2,18 (m, 10H), 2,07 (s, 2H), 1,99 (d, 2H). MS (EI) para C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O: 466,0 (MH<sup>+</sup>).

#### Exemplos 192-224

Usando os procedimentos descritos no esquema 8, os seguintes compostos foram preparado.

**Exemplo 192:** 4-[(6-cloro-4-fenilquinazolin-2-il)amino]-*N*-(2-metilfenil)benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,45 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,16 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 7,90-7,79 (m, 5H), 7,63 (m, 5H), 7,38-7,16 (m, 5H), 2,25 (s, 3H). MS (EI) para C<sub>28</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O: 465,2 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 193:** *N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[(6-metil-4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,23 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,16 (d, 2H), 8,01 (d, 2H), 7,79-7,75 (m, 4H), 7,64 (m, 4H), 7,13 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,20 (s, 6H). MS (EI) para C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O: 459,2 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 194:** 4-[[6,7-bis(metiloxi)-4-fenilquinazolin-2-il]amino]-*N*-(2,6-dimetilfenil)benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,05 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,14 (d, 2H), 7,97 (d, 2H), 7,83 (m, 3H), 7,63 (m, 3H), 7,24 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,13 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,19 (s, 6H). MS (EI) para C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 505,2 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 195:** 4-[(6-cloro-4-fenilquinazolin-2-il)amino]-*N*-metil-*N*-fenilbenzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,23 (s, 1H), 7,86 (m, 3H),



7,80 (m, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,62 (m, 3H), 7,29 (t, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,18 (d, 3H), 3,38 (s, 3H). MS (EI) para  $C_{28}H_{21}ClN_4O$ : 465,0 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 196:** 4-[(6-cloro-4-fenilquinazolin-2-il)(metil)amino]-*N*-(2,6-dimetilfenil) benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,76 (s, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,82 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,72 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,13 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,19 (s, 6H). MS (EI) para  $C_{30}H_{25}ClN_4O$ : 493,1 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 197:** 4-[(6-cloro-4-fenilquinazolin-2-il)amino]-*N*-ciclopropilbenzamida.  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,40 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,06 (d, 2H), 7,90-7,75 (m, 7H), 7,66-7,64 (m, 3H), 2,84 (q, 1H), 0,71-0,67 (m, 2H), 0,57-0,55 (m, 2H). MS (EI) para  $C_{24}H_{19}ClN_4O$ : 415 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 198:** 4-[(6-cloro-4-fenilquinazolin-2-il)amino]-*N*-[2-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11,80 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,19 (d, 2H), 7,92-7,78 (m, 8H), 7,65 (m, 3H), 7,32 (t, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,02 (t, 1H), 3,84 (s, 2H), 2,58 (s, 4H), 1,85 (s, 4H). MS (EI) para  $C_{32}H_{28}ClN_5O$ : 534,2 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 199:** 4-[(6-cloro-4-fenilquinazolin-2-il)amino]-*N*-[2-(morfolin-4-ilmetil)fenil]benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11,24 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,20 (d, 2H), 7,97-7,78 (m, 7H), 7,66 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,66 (t, 4H), 2,48 (br s, 4H). MS (EI) para  $C_{32}H_{28}ClN_5O_2$ : 550,2 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 200:** 4-[(6-cloro-4-fenilquinazolin-2-il)amino]-*N*-(2-morfolin-4-ilfenil) benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,51 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,21 (m, 3H), 7,98 (d, 2H), 7,90 (s, 2H), 7,82-7,77 (m, 3H), 7,66 (m, 3H), 7,32 (d, 1H), 7,18 (m, 2H), 3,82 (t, 4H), 2,88 (t, 4H). MS (EI) para  $C_{31}H_{26}ClN_5O_2$ : 534,3 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 201:** 4-[(6-cloro-4-fenilquinazolin-2-il)amino]-*N*-(2-fluorfenil) benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,47 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 8,01 (s, 2H), 7,92 (m, 1H), 7,86-7,77 (m, 3H), 7,67-7,60 (m, 4H), 7,32-7,20 (m, 3H). MS (EI) para  $C_{27}H_{18}ClFN_4O$ : 469,1 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 202:** *N*-{1-[(2,6-diclorofenil)acetil]piperidin-4-il}-4-fenilquinazolin-2-amina.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,70 (m, 5H), 7,60 (m, 5H), 7,45 (d, 1H), 7,18 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,15 (t, 1H), 4,02 (d, 2H), 3,45 (m, 1H), 2,90 (t, 1H), 2,05 (d, 1H), 2,00 (d, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,45 (m, 1H). MS (EI) para  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$ : 491,1 ( $\text{MH}^+$ ).

**Exemplo 203:** *N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-fenilquinazolin-2-il]amino]benzamida.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,15 (s, 1H), 9,65 (br s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,13 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 7,84-7,78 (m, 4H), 7,65-7,62 (m, 3H), 7,15-7,13 (m, 4H), 3,81 (d, 2H), 3,25 (d, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,19 (s, 3H). MS (EI) para  $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}\cdot\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$ : 541,4 ( $\text{MH}^+$ ).

**Exemplo 204:** 4-[[6-cloro-4-fenilquinazolin-2-il]amino]-*N*-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}benzamida.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,46 (s, 2), 10,16 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 7,92-7,80 (m, 6H), 7,72-7,65 (m, 4H), 7,37 (t, 1H), 7,11 (d, 1H), 3,79 (s, 2H), 2,44 (s, 6H). MS (EI) para  $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}$ : 508,2 ( $\text{MH}^+$ ).

**Exemplo 205:** 4-[[6-cloro-4-fenilquinazolin-2-il]amino]-*N*-(4-metilpirrolidin-3-il)benzamida.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,36 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,08 (d, 2H) 7,87-7,75 (m, 7H), 7,65 (m, 3H), 3,91 (m, 1H), 3,09 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,38 (q, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,03 (d, 3H). MS (EI) para  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}$ : 458,2 ( $\text{MH}^+$ ).

**Exemplo 206:** *N*-(2-aminofenil)-4-[[6-cloro-4-fenilquinazolin-2-il]amino]benzamida.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,40 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,18-8,16 (d, 2H), 8,07-7,99 (m, 3H), 7,91-7,99 (m, 4H), 7,67-7,66 (m, 3H), 7,36 (d, 1H), 7,19-7,10 (m, 2H), 7,03-7,01 (m, 1H). MS (EI) para  $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}$ : 466 ( $\text{MH}^+$ ).

**Exemplo 207:** *N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[[7-(metiloxi)-4-fenilquinazolin-2-il]amino]benzamida.  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,20 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 7,78-7,70 (m, 3H), 7,64-7,58 (m, 3H), 7,20 (d, 1H), 7,12 (s, 3H), 7,02 (dd, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,20 (s, 6H). MS (EI) para  $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$ : 475,2 ( $\text{MH}^+$ ).

**Exemplo 208:** *N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[(7-hidróxi-4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,10 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,12 (d, 2H), 7,98 (d, 2H), 7,76-7,68 (m, 3H), 7,62-7,58 (m, 3H), 7,12 (s, 3H), 7,02 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 2,19 (s, 6H). MS (EI) para  $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$ : 461,4 ( $\text{MH}^+$ ).

5 **Exemplo 209:** *N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[(7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxil]-4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,18 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,16 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 7,78-7,70 (m, 3H), 7,64-7,59 (m, 3H), 7,18 (d, 1H), 7,12 (s, 3H), 7,00 (d, 1H), 4,23 (t, 2H), 3,59 (t, 4H), 2,45 (t, 2H), 2,38 (t, 4H), 2,20 (s, 6H), 1,96 (m, 2H). MS (EI) para  $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3$ : 588,3  
10 ( $\text{MH}^+$ ).

**Exemplo 210:** 4-[(6-cloro-4-fenilquinazolin-2-il)amino]-*N*-(2-etilfenil)benzamida.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,40 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,14 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 7,91-7,77 (m, 5H), 7,68-7,76 (m, 3H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,25-7,21 (m, 2H), 2,64 (q, 2H), 1,41 (t, 3H). MS (EI) para  $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}$ : 479,0 ( $\text{MH}^+$ ).

15 **Exemplo 211:** *N*-(2-clorofenil)-4-[(6-cloro-4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,50 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,16 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 7,92-7,86 (m, 2H), 7,82-7,77 (m, 3H), 7,67-7,63 (m, 4H), 7,56 (dd, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H). MS (EI) para  $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$ : 487,1 ( $\text{MH}^+$ ).

20 **Exemplo 212:** 4-[(6-cloro-4-fenilquinazolin-2-il)amino]-*N*-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}benzamida.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,44 (s,1H), 9,71(s, 1H), 8,15 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 7,91-7,63 (m, 8H), 7,31 (s, 1H), 7,21 (d, 2H), 7,07 (d,1H), 3,36 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,15(s, 6H). MS (EI) para  $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{O}$ : 523,0 ( $\text{MH}^+$ ).

25 **Exemplo 213:** *N*-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}-4-[[4-(1-metiletil)quinazolin-2-il]amino]benzamida.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,98 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,13 (d, 2H), 7,96 (d, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,32 (s, 2H), 2,30 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 1,37 (d, 6H). MS (EI) para  $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}$ : 454,4 ( $\text{MH}^+$ ).

30 **Exemplo 214:** *N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[[4-(1-metiletil)quinazolin-2-il]amino]benzamida.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,96 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,17

(d, 1H), 8,12 (d, 2H), 7,97 (d, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,11 (s, 3H), 3,93 (m, 1H), 2,16 (s, 6H), 1,36 (d, 6H). MS (EI) para  $C_{26}H_{26}N_4O$ : 411,4 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 215:** 4-[(4-ciclopropilquinazolin-2-il)amino]-*N*-(2,6-dimetilfenil) benzamida.  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,27 (d, 1H), 8,06-7,96 (m, 4H), 7,79-7,68 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,13 (s, 3H), 2,90-2,82 (m, 1H), 2,27 (s, 6H), 1,41-1,36 (m, 2H), 1,26-1,20 (m, 2H). MS (EI) para  $C_{26}H_{24}N_4O$ : 409,0 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 216:** *N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-metilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,03-7,91 (m, 5H), 7,83-7,73 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,42-7,31 (m, 2H), 7,18-7,10 (m, 3H), 2,96 (s, 3H), 3,30 (s, 6H). MS (EI) para  $C_{24}H_{22}N_4O$ : 383,0 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 217:** *N*-[2-metil-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-4-[(4-metilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,47 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,09-7,88 (m, 5H), 7,86-7,77 (m, 2H), 7,62-7,53 (m, 1H), 7,48-7,37 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,27 (br s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,94 (br s, 2H), 3,31 (br s, 2H), 2,91 (m, 5H), 2,39 (s, 3H). MS (EI) para  $C_{28}H_{29}N_5O_2$ : 468,4 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 218:** 4-[(6-cloro-4-fenilquinazolin-2-il)amino]-*N*-[2-metil-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil]benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  10,45 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,16-8,14 (d, 2H), 8,00-7,98 (d, 2H), 7,92-7,89 (m, 2H), 7,88-7,77 (m, 3H), 7,68-7,65 (m, 3H), 7,31 (s, 1H), 7,23-7,21 (d, 1H), 7,10-7,08 (d, 1H), 3,58-3,56 (t, 4H), 3,44 (s, 2H), 2,36 (m, 4H), 2,22 (s, 3H). MS (EI) para  $C_{33}H_{30}ClN_5O_2$ : 564,0 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 219:** 4-[(4-etilquinazolin-2-il)amino]-*N*-[2-metil-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil]benzamida.  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,13-8,06 (m, 3H), 7,97 (d, 2H), 7,79-7,71 (m, 2H), 7,42-7,35 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 3,69 (t, 4H), 3,55 (s, 2H), 3,30-3,23 (m, 2H), 2,51 (br s, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,48-1,42 (dt, 3H). MS (EI) para  $C_{29}H_{31}N_5O_2$ : 482,0 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 220:** 4-[(4-ciclopropilquinazolin-2-il)amino]-*N*-[2-metil-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil]benzamida.  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,30 (d, 1H), 8,10-7,93 (m, 4H), 7,80-7,70 (m, 2H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,19

(d, 1H), 3,69 (t, 4H), 3,54 (s, 2H), 2,92-2,85 (m, 1H), 2,50 (br s, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,42-1,37 (m, 2H), 1,27-1,21 (m, 2H). MS (EI) para  $C_{30}H_{31}N_5O_2$ : 494,0 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 221:** 4-[[4-(1-metiletil)quinazolin-2-il]amino]-*N*-[2-metil-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil]benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,06-7,89 (m, 6H), 7,83-7,65 (m, 3H), 7,51 (s, 1H), 7,41-7,34 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 3,92-3,81 (m, 1H), 3,77-3,66 (m, 4H), 3,53 (s, 3H), 2,59-2,42 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 1,47-1,39 (m, 6H). MS (EI) para  $C_{30}H_{33}N_5O_2$ : 496,0 ( $MH^+$ ).

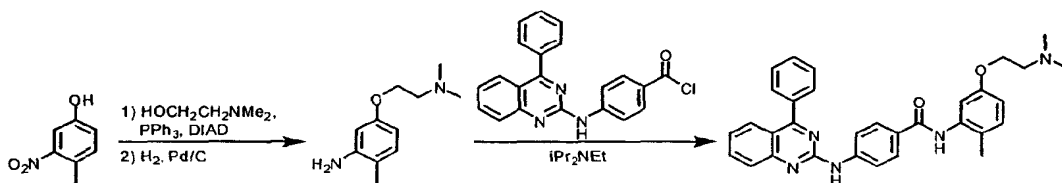
**Exemplo 222:** 4-[[4-(1-metiletil)quinazolin-2-il]amino]-*N*-(2-metil-5-[[metil(fenilmetil)amino]metil]fenil)benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,06-7,88 (m, 6H), 7,83-7,73 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,42-7,29 (m, 5H), 7,25-7,13 (m, 2H), 3,92-3,81 (m, 1H), 3,66-3,45 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,48-1,41 (m, 4H). MS (EI) para  $C_{34}H_{35}N_5O$ : 530,0 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 223:** *N*-(2-metil-5-[[metil(fenilmetil)amino]metil]fenil)-4-[(4-metilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  10,16 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,17-8,14 (d, 2H), 8,13-8,10 (d, 1H), 8,00-7,97 (d, 2H), 7,85-7,81 (t, 1H), 7,74-7,72 (d, 1H), 7,45-41 (t, 1H), 7,38-7,31 (m, 3H), 7,29-7,22 (m, 2H), 7,15-7,13 (d, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). MS (EI) para  $C_{32}H_{31}N_5O$ : 502,0 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 224:** 4-[(4-etilquinazolin-2-il)amino]-*N*-(2-metil-5-[[metil(fenilmetil)amino]metil]fenil)benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  10,10 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,20-8,10 (m, 3H), 8,00-7,95 (d, 2H), 7,85-7,70 (m, 2H), 7,46-7,10 (m, 9H), 3,49 (d, 4H), 3,30-3,21 (q, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,38 (t, 3H). MS (EI) para  $C_{33}H_{33}N_5O$ : 516,3 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 225**

### Esquema 9



**Exemplo 225:** *N*-(5-{{2-(dimetilamino)etil}oxi}-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.

Para uma solução de 4-metil-3-nitrofenol (250 mg, 1,6 mmol) em diclorometano (50 ml) foi acrescentado trifetilfosfina (542 mg, 2,45 mmol), *N,N*-dimetiletanolamina (246 µL, 2,45 mmol) e diisopropilazo dicarboxilato (475 µL, 2,45 mmol), e a reação foi agitada a temperatura ambiente sob nitrogênio por 1 h. A solução foi concentrada sobre um evaporador rotativo e purificada por cromatografia de coluna "flash" para dar um sólido amarelo (286 mg, 80%). Este material foi dissolvido em etanol (50 ml) e colocado em um vaso de hidrogenização com 5% paládio sobre carbono (100 mg) e uma gota de ácido hidrolórico concentrado. A reação foi agitada sobre um equipamento de Parr sob uma atmosfera hidrogênio (aproximadamente 45 ppm) por 1 h, então filtrada através de Celite e lavada com metanol. O solvente foi removido sobre um evaporador rotativo para dar 5-(2-(dimetilamino)etoxi)-2-metilnilina (262 mg, 100%), que foi usado sem purificação adicional. Este material foi dissolvido em tetraidrofurano (100 ml), e Base de Hunig (300 µL, 1.7 mmol) e 4-(4-fenilquinazolin-2-ilamino)benzoil cloreto (530 mg, 1,48 mmol, ver acima) foram acrescentados. A mistura foi agitada a temperatura ambiente toda noite, então concentrada sobre um evaporador rotativo e purificada por preparativo de fase reversa HPLC para dar *N*-(5-{{2-(dimetilamino)etil}oxi}-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida como um sólido amarelo (76 mg, 11%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,32 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 7,90-7,79 (m, 5H), 7,66-7,63 (m, 3H), 7,43-7,40 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,79 (m, 1H), 4,10 (t, 2H), 2,86 (br s, 2H), 2,39 (s, 6H), 2,19 (s, 3H). MS (EI) para C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: 518,4 (MH<sup>+</sup>).

Usando os procedimentos descritos no esquema 9, os seguintes compostos foram preparados.

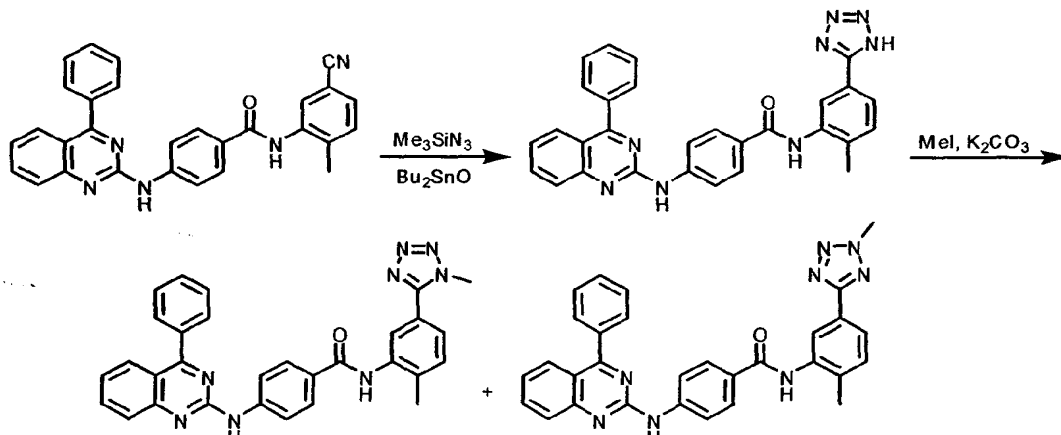
**Exemplo 226:** *N*-{2-metil-5-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]fenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,32 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 7,90-7,78 (m, 5H), 7,65 (m, 3H), 7,42 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,75 (m, 1H), 4,00 (t, 2H), 3,58 (br s, 4H), 2,49 (br s, 4H), 1,89 (br s, 2H). MS (EI) para C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 574,3 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 227:** *N*-(3-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,32 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 7,90-7,79 (m, 5H), 7,64 (m, 3H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,16 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,08 (t, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,26 (s, 6H), 2,07 (s, 3H). MS (EI) para  $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2$ : 518,4 ( $\text{MH}^+$ ).

**Exemplo 228:** *N*-[2-metil-5-[(2-morfolin-4-ilet)il]oxi]fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,31 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,16 (d, 2H), 7,97 (d, 2H), 7,88-7,76 (m, 5H), 7,63-7,61 (m, 3H), 7,40 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,02 (br s, 1H), 6,76 (d, 1H), 4,05 (br s, 2H), 3,57 (br s, 4H), 2,67 (br s, 2H), 2,46 (br s, 2H), 2,16 (s, 3H). MS (EI) para  $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3$ : 560,3 ( $\text{MH}^+$ ).

### Exemplo 229

#### Esquema 10



**Exemplo 229:** *N*-[2-metil-5-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida

Uma mistura de *N*-(5-ciano-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida (273 mg, 0,600 mmol), preparado como descrito no Exemplo 10, trimetilsililazide (160  $\mu\text{L}$ , 1,2 mmol), e óxido de dibutiltin (36 mg, 0,060 mmol) em dimetoxietano (6 ml) foi reagido em reator de micro onda (120  $^{\circ}\text{C}$ , 100 psi, 2). A reação foi então concentrada sobre um evaporador rotativo e o resíduo foi purificado por preparativo de fase reversa HPLC para dar *N*-[2-metil-5-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida (242 mg, 81%)

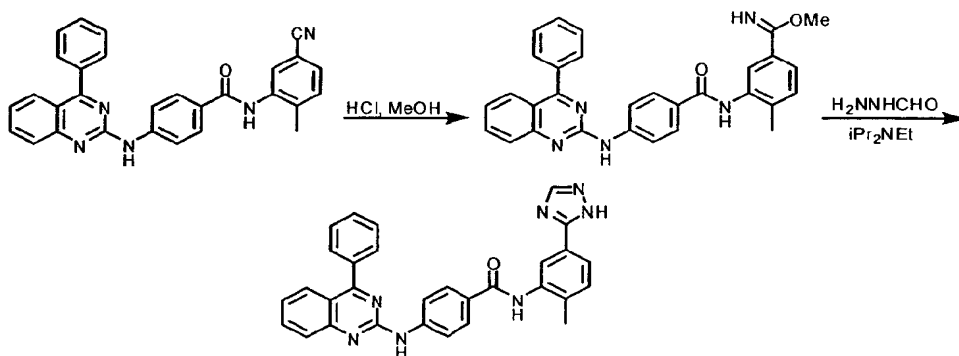
como um sólido amarelo.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,36 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,20 (d, 2H), 8,13 (d, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,91-7,79 (m, 5H), 7,67-7,63 (m, 3H), 7,53 (d, 1H), 7,42 (ddd, 1H), 2,36 (s, 3H). MS (EI) para  $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}$ : 499,3 ( $\text{MH}^+$ ).

- 5 **Exemplo 230:** *N*-[2-metil-5-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. Para uma solução agitada de *N*-[2-metil-5-(1*H*-tetrazol-5-il)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida (100 mg, 0,20 mmol) em dimetilformamida (2 ml) foi acrescentado carbonato de potássio (83 mg, 0,60 mmol) e metil iodeto (100  $\mu\text{L}$ , 1,6 mmol) e a mistura foi permitida para ser
- 10 agitada a temperatura ambiente toda noite. A mistura foi purificado por preparativo de fase reversa HPLC para dar *N*-[2-metil-5-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida (51 mg, 50%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,34 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,20 (d, 2H), 8,16 (d, 1H), 8,02 (d, 2H), 7,91-7,78 (m, 5H), 7,66-7,64 (m, 3H), 7,47 (d, 1H), 7,42 (ddd, 1H), 4,43
- 15 (s, 3H), 2,35 (s, 3H). MS (EI) para  $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}$ : 513,3 ( $\text{MH}^+$ ).

- Exemplo 231:** *N*-[2-metil-5-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. Da mesma reação acima, a purificação de HPLC também proveu *N*-[2-metil-5-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida (7,1 mg, 7%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,35 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,20 (d, 2H), 8,02 (d, 2H), 7,93 (d, 1H), 7,90-7,79 (m, 5H), 7,67-7,64 (m, 3H), 7,54 (d, 1H), 7,42 (ddd, 1H), 4,20 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). MS (EI) para  $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}$ : 513,2 ( $\text{MH}^+$ ).
- 20

### Exemplo 232

#### Esquema 11



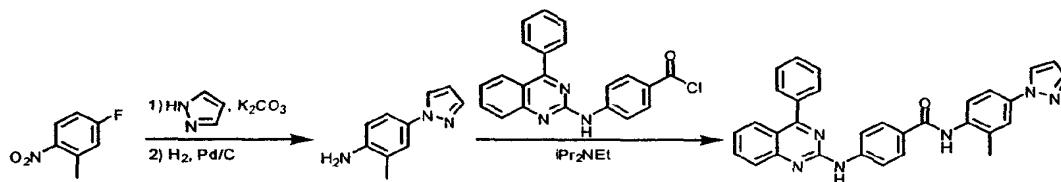


**Exemplo 232:** Metil 4-metil-3-[(4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]fenil)-carbonil)amino]benzenecarboximidoato

Gás de anidrido ácido hidrolórico foi borbulhado em uma suspensão de *N*-(5-ciano-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida (273 mg, 0,60 mmol), preparada como descrito no Exemplo 10, em etanol absoluto (5 ml) por 10 min e o frasco foi juntado com um tubo secante e permitida para permanecer no refrigerador toda noite. A reação foi concentrada sobre um evaporador rotativo para dar metil 4-metil-3-[(4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]fenil)carbonil)amino]benzenecarboximidoate como um sólido amarelo (311 mg, 100%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,90 (br s, 1H), 11,20 (br s, 1H), 10,40 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,20 (t, 2H), 8,03 (t, 2H), 7,87 (m, 3H), 7,82 (m, 3H), 7,65 (t, 3H), 7,43 (dt, 1H), 7,38 (d, 1H), 4,30 (s, 3H), 2,42 (s, 3H). MS (EI) para C<sub>30</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: 488,1 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 233:** *N*-[2-metil-5-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. Uma mistura de metil 4-metil-3-[(4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]fenil)carbonil)amino]benzenecarboximidoate (50 mg, 0,10 mmol), formilidrazine (30 mg, 0,5 mmol) e Base de Hunig (17 μL, 0,20 mmol) em etanol (2 ml) foi aquecido para 150 °C em um tubo selado toda noite. A reação foi resfriada para temperatura ambiente e concentrada sobre um evaporador rotativo. O resíduo foi purificado por preparativo de fase reversa HPLC para dar *N*-[2-metil-5-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida (10,9 mg, 22%) como um sólido amarelo. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,34 (s, 1H), 9,84-9,82 (m, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,19 (d, 2H), 8,06-7,99 (m, 3H), 7,90-7,78 (m, 5H), 7,66-7,63 (m, 3H), 7,42 (ddd, 1H), 7,36 (d, 1H), 2,36 (s, 3H). MS (EI) para C<sub>30</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O: 498,2 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 234:** usando os procedimentos descritos no esquema 11, o seguinte composto foi preparado. *N*-[5-[(dietilamino)(imino)metil]-2-metilfenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,08 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,88 (m, 2H), 7,84 (m, 2H), 7,64 (m, 4H), 7,65 (d, 1H), 7,46 (dt, 1H), 7,38 (m, 1H), 3,68 (q, 2H), 3,45 (q, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,38 (t, 3H), 1,23 (t, 3H). MS (EI) para C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O: 529,2 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 235****Esquema 12**

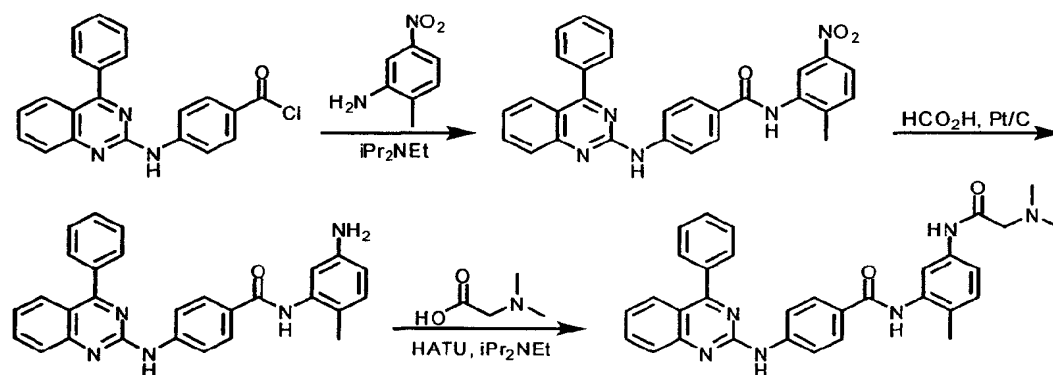
5 **Exemplo 235:** *N*-[2-metil-4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida

Para uma solução de 5-fluoro-2-nitrotolueno (1,27 g, 8,20 mmol) e pirazole (1,3 g, 19,3 mmol) em dimetilformamida (32 ml) foi acrescentado carbonato de potássio (1,3 g, 9,7 mmol), e a mistura foi aquecida para 100 °C toda noite. A reação foi resfriada, diluída com água e extraída com acetato de etila. Os combinados orgânicos extraídos foram lavados com 10% cloreto de lítio aquoso, água e cloreto de sódio saturado, então seco sobre sulfato de sódio e concentrados sobre um evaporador rotativo para dar 1-(3-metil-4-nitrofenil)-1*H*-pirazole (1,78 g, 100%). Este material foi dissolvido em etanol (50 ml) e, depois adição de 5% paládio sobre carbono (100 mg), a reação foi agitado sob um balão de hidrogênio toda noite. A mistura foi filtrada através de Celite e lavada com etanol. O solvente foi removido sobre um evaporador rotativo para dar 2-metil-4-(1*H*-pirazol-1-il)anilina. Uma porção deste material (52 mg, 0,30 mmol) foi acrescentada para uma solução de 4-(4-fenilquinazolin-2-il)amino)benzoil cloreto (110 mg, 0,30 mmol) e Base de Hunig (157  $\mu$ L, 0,90 mmol) em tetraidrofuran (2 ml) e a reação foi permitida mexer a temperatura ambiente toda noite. A mistura foi concentrada sobre um evaporador rotativo e purificada por cromatografia de coluna "flash" para dar *N*-[2-metil-4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida (90 mg, 60%) como um sólido amarelo.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,30 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,20 (d, 2H), 8,02 (d, 2H), 7,86 (m, 3H), 7,80 (m, 3H), 7,75 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,64 (t, 3H), 7,50 (d, 1H), 7,42 (m, 1H), 6,58 (t, 1H), 2,30 (s, 3H). MS (EI) para  $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}$ : 497,4 ( $\text{MH}^+$ ).

**Exemplo 236:** Usando os procedimentos descritos no esquema 12, foi preparado *N*-[4-(1H-imidazol-1-il)-2-metilfenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,30 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,20 (d, 2H), 8,02 (d, 2H), 7,88 (m, 2H), 7,86 (m, 1H), 7,82 (m, 3H), 7,64 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,20 (s, 1H), 2,34 (s, 3H). MS (EI) para  $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}$ : 497,2 ( $\text{MH}^+$ ).

**Exemplo 237**

**Esquema 13**



**Exemplo 237:** *N*-(2-metil-5-nitrofenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida  
 Para uma solução de 4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzoil cloreto (1,56 g, 4,35 mmol) e Base de Hunig (1,3 ml, 7,5 mmol) em tetraidrofuran (50 ml) e diclorometano (10 ml) foi acrescentado 2-metil-5-nitroanilina (726 mg, 4,78 mmol), e a reação foi permitido mexer a temperatura ambiente toda noite. A mistura foi concentrada sobre um evaporador rotativo e purificada por cromatografia de coluna "flash" para dar *N*-(2-metil-5-nitrofenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida (522 mg, 58%) como um sólido amarelo.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,46 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,27 (d, 2H), 8,10 (d, 3H), 7,80 (m, 5H), 7,73 (m, 3H), 7,66 (d, 1H), 7,50 (dt, 1H), 2,50 (s, 3H). MS (EI) para  $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3$ : 476,0 ( $\text{MH}^+$ ).

**Exemplo 238:** *N*-(5-amino-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. Uma mistura agitada de *N*-(2-metil-5-nitrofenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida (500 mg, 1,05 mmol), ácido fórmico (140  $\mu\text{L}$ , 3,71 mmol), formato de potássio (312 mg, 3,71 mmol) e 5% platina sobre

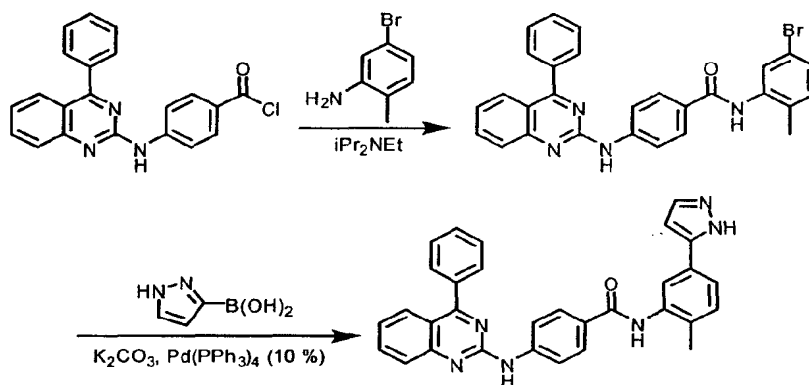
- carbono (150 mg, catalítico) em tetraidrofuran (10 ml) e etanol (10 ml) foi aquecido para refluxo por 1 h. A mistura foi filtrada enquanto quente por Celite e lavada com etanol quente. Água foi acrescentada até a mistura ficar nublada, então os solventes voláteis foram removidos sobre um evaporador rotativo. O
- 5 sólido foi coletado por filtração para dar *N*-(5-amino-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida (397 mg, 85%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,20 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,15 (d, 2H), 7,97 (d, 2H), 7,84 (m, 5H), 7,65 (m, 3H), 7,42 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,39 (dd, 1H), 2,08 (s, 3H). MS (EI) para C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O: 446,1 (MH<sup>+</sup>).
- 10 **Exemplo 239:** *N*-{5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-metilfenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. Para um mistura agitada de *N*-(5-amino-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida (200 mg, 0,45 mmol), *N,N*-dimetilglicina (70 mg, 0,68 mmol) e Base de Hunig (365 δL, 2,1 mmol) em dimetilformamida (1 ml) foi acrescentado HATU (310 mg, 0,82 mmol). A
- 15 mistura agitada foi aquecida para 80° C por 1 h, resfriada para temperatura ambiente e purificada por preparativo de fase reversa HPLC para dar *N*-{5-[(*N,N*-dimetilglicil)amino]-2-metilfenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida (83 mg, 35%) como um sólido amarelo. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,32 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 7,85 (m, 6H), 7,65 (m, 3H), 7,45 (dq, 2H), 7,18 (d, 1H), 3,06 (s, 2H), 2,28 (s, 6H), 2,0 (s, 3H). MS (EI) para C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 531,1 (MH<sup>+</sup>).
- 20 Usando os procedimentos descritos no esquema 13, os seguintes compostos foram preparados.
- Exemplo 240:** *N*-{2-metil-5-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,30 (s, 1H), 9,70 (s, 2H), 8,18 (d, 2H), 7,98 (d, 2H), 7,84 (m, 5H), 7,70 (d, 1H), 7,64 (m, 3H), 7,43 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 3,64 (t, 4H), 3,02 (s, 2H), 2,41 (m, 4H), 2,20 (s, 3H). MS (EI) para C<sub>34</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: 573,2 (MH<sup>+</sup>).
- 25 **Exemplo 241:** *N*-{2-metil-5-[(2-metilalanil)amino]fenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,38 (br t, 1H), 9,86 (br s, 1H), 8,21 (d, 2H), 8,02 (d, 2H), 7,90-7,62 (m, 9H), 7,42 (m, 2H), 7,20 (d, 1H),
- 30

3,42 (br s, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,32 (s, 6H). MS (EI) para  $C_{32}H_{30}N_6O_2$ : 531,0 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 242:** *N*-{5-[(*N,N*-dietilglicil)amino]-2-metilfenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,33 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 7,88 (m, 2H), 7,86 (m, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,64 (s, 3H), 7,42 (q, 2H), 7,20 (d, 1H), 3,14 (s, 2H), 2,60 (q, 4H), 2,20 (s, 3H), 1,02 (t, 6H). MS (EI) para  $C_{34}H_{34}N_6O_2$ : 559,28 ( $MH^+$ ).

### Exemplo 243

#### Esquema 14



10

**Exemplo 243:** *N*-(5-bromo-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida.

Para uma solução de 4-(4-fenilquinazolin-2-ilamino)benzoil cloreto (1,0 g, 2,8 mmol) e Base de Hunig (600  $\mu$ L, 3,4 mmol) em tetraidrofuran (25 ml) foi acrescentado 5-bromo-2-metil-anilina (600 mg, 3,2 mmol), e a reação foi permitida para mexer a temperatura ambiente toda noite. A mistura foi concentrada sobre um evaporador rotativo e purificada por cromatografia de coluna "flash" para dar *N*-(5-bromo-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida (1,0 g, 70%) como um sólido amarelo.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,34 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,18 (d, 2), 7,98 (d, 2H), 7,82 (m, 6H), 7,65 (m, 4H), 7,41 (dt, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 2,24 (s, 3H). MS (EI) para  $C_{28}H_{21}BrN_4O$ : 511,2 ( $MH^+$ ).

20

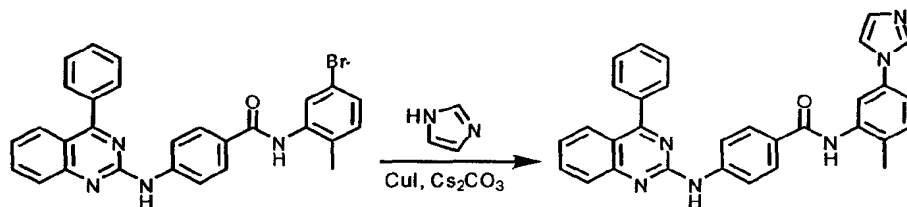
**Exemplo 244:** *N*-[2-metil-5-(1*H*-pirazol-5-il)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. Uma mistura de *N*-(5-bromo-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-

il)amino]benzamida (116 mg, 0.228 mmol), pirazole-2-ácido bórico (218 mg, 1,9 mmol), carbonato de potássio (1,4 mmol) e tetrakis(trifenilfosfina)paládio (27 mg, 0,023 mmol) em dioxano (2 ml) foi aquecido para 110 °C toda noite. A reação foi resfriada, concentrada sobre um evaporador rotativo e purificado por preparativo de fase reversa HPLC para dar *N*-[2-metil-5-(1*H*-pirazol-5-il)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida (78 mg, 69%) como um sólido amarelo. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,33 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 8,02 (d, 2H), 7,86 (m, 3H), 7,80 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,64 (m, 3H), 7,60 (dd, 1H), 7,42 (dt, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 2,50 (s, 3H). MS (EI) para C<sub>31</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O: 497,1 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 245:** Usando os procedimentos descritos no esquema 14, o seguinte composto foi preparado. *N*-[2-metil-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,22 (d, 2H), 8,12 (d, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,90 (d, 1H), 7,86 (t, 2H), 7,82 (m, 3H), 7,64 (t, 3H), 7,62 (d, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,27 (d, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). MS (EI) para C<sub>31</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O: 497,0 (MH<sup>+</sup>).

#### Exemplo 246

#### Esquema 15



20

**Exemplo 246:** *N*-[5-(1*H*-imidazol-1-il)-2-metilfenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida

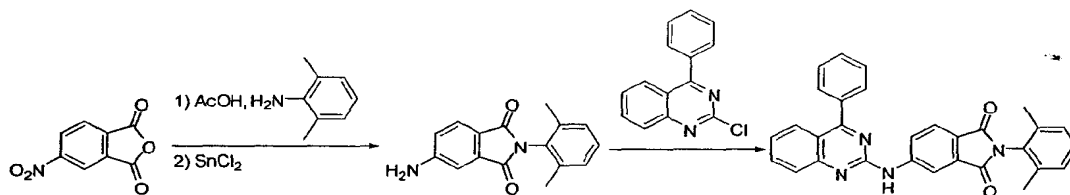
Uma mistura de *N*-(5-bromo-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida (198 mg, 0,39 mmol), preparado como descrito no Exemplo 14, cobre (I) iodeto (90mg, 0,47mmol), 1*S*,2*S*-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>2</sup>-dimetilcicloexano-1,2-diamina (25 mg, 0,17 mmol), carbonato de céσιο (270 mg, 0,83 mmol) e imidazole (40 mg, 0,59 mmol) em dimetilformamida (400 μL) foram combinados em um tubo selado sob uma atmosfera de nitrogênio e aquecidos para 110 °C toda noite.

25

Ao esfriar para temperatura ambiente, a mistura da reação foi dividida entre bicarbonato de sódio saturado e acetato de etila. O material insolúvel foi filtrado e as duas camadas do filtrado foram separadas. A fase aquosa foi também extraída com acetato de etila, e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com cloreto de sódio saturado, secas sobre sulfato de sódio e concentrada sobre um evaporador rotativo. O resíduo resultante foi purificado por preparativo de fase reversa HPLC para dar *N*-[5-(1*H*-imidazol-1-il)-2-metilfenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida (31 mg, 16%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,37 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,20 (d, 2H), 8,02 (d, 2H), 7,90-7.70 (m, 8H), 7,65 (m, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,12 (s, 1H), 2,30 (s, 3H). MS (EI) para  $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}$ : 497,2 ( $\text{MH}^+$ ).

#### Exemplo 247

#### Esquema 16



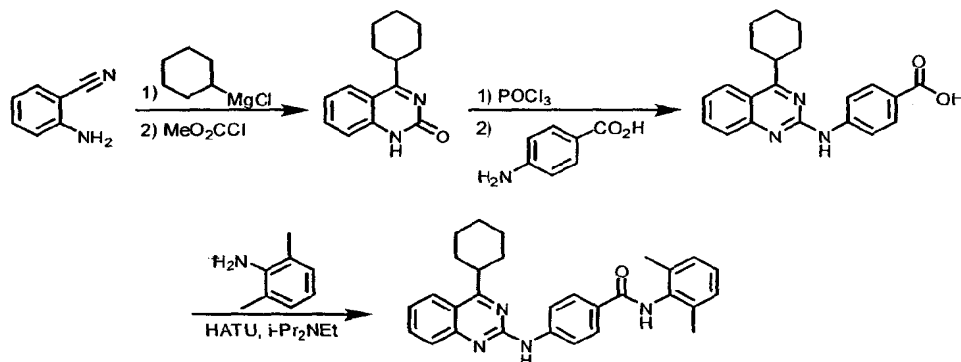
**Exemplo 247:** 2-(2,6-dimetilfenil)-5-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione

Uma mistura de 5-nitroftálico anidrido (1,0 g, 5,2 mmol) e 2,6-dimetilanilina (0,65 ml, 5,3 mmol) em ácido acético (50 ml) foi aquecida a 100 °C toda noite (14 h). A mistura da reação foi resfriada, diluída com acetato de etila e lavada com bicarbonato de sódio saturado. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidrido, filtrada e concentrada. O produto foi dissolvido em etanol (50 ml), tin (II) cloreto (1,4 g, 6,2 mmol) foi acrescentado e a mistura foi aquecida para refluxo por 5 h. A mistura da reação foi resfriada e tornada básica por adição de 2 N hidróxido de sódio aquoso. Acetato de etila foi acrescentado e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com água e cloreto de sódio saturado, seca sobre sulfato de sódio anidrido, filtrada e concentrada sobre um evaporador rotativo para dar 5-amino-2-(2,6-dimetilfenil)isoindoline-1,3-dione (0,93 g, 67%), que foi usado sem purificação adicional.

Uma mistura de 2-cloroquinazoline (0,62 g, 2,6 mmol) e 5-amino-2-(2,6-dimetilfenil)isoindoline-1,3-dione (0,69 g, 2,6 mmol) em n-butanol (10 ml) foi aquecida a 120 °C até todo o butanol ser evaporado. Butanol (10 ml) adicional foi acrescentado e o processo repetido duas vezes. Depois a mistura da reação foi resfriada, água foi acrescentada (20 ml). Um precipitado que foi formado foi coletado por filtração de sucção. *N,N*-Dimetilacetamida (5 ml) foi acrescentado para dissolver o sólido que foi purificado por preparativo de fase reversa HPLC para dar 2-(2,6-dimetilfenil)-5-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione (0,26 g, 21%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,88 (s, 1H), 8,80 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,85 (m, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,65 (m, 3H), 7,50 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 2,10 (s, 6H). MS (EI) para C<sub>30</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 471,0 (MH<sup>+</sup>).

### Exemplo 248

#### Esquema 17



15

**Exemplo 248:** 4-[(4-cicloexilquinazolin-2-il)amino]-*N*-(2,6-dimetilfenil) benzamida

Para um frasco seco de fundo redondo contendo cicloexilmagnésio cloreto (26 ml, 51 mmol) em éter anidrido (10 ml) foi acrescentada a conta gota uma solução de 2-aminobenzonitrile (2,0 g, 17 mmol) em éter anidrido. A mistura foi agitado a temperatura ambiente por 2 h, então resfriada para 0 °C, e uma solução de metil cloroformato (2,6 ml, 34 mmol) em éter seco (10 ml) foi acrescentada. A mistura da reação foi retornada para temperatura ambiente e agitada por 2 d. A reação foi extinta com 1 N ácido hidrocloreto e agitada por 30 min. O precipitado que formou foi coletado por filtração à vácuo, lavado

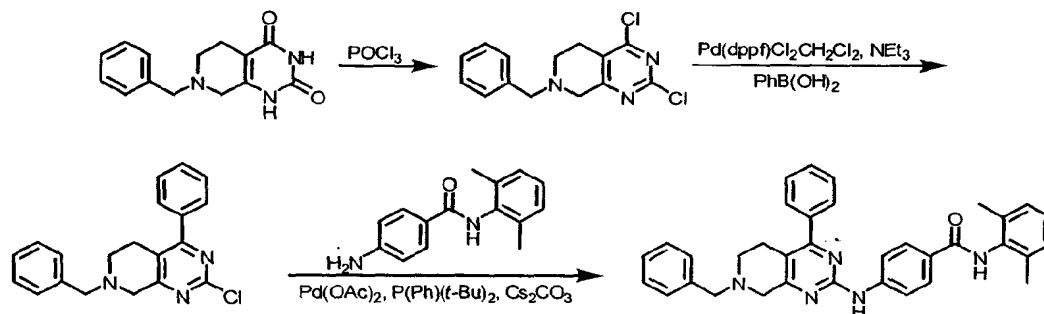
25



com acetato de etila e seco para dar 4-cicloexilquinazolin-2(1*H*)-um (545mg, 14%) como um sólido bronzeado.

Uma mistura de 4-cicloexilquinazolin-2(1*H*)-um (500 mg, 2,2 mmol) e oxicloreto de fosforoso (10 ml, 111 mmol) foi aquecido para refluxo por 1 hora. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida, e então o resíduo foi tratado com água gelada e extraído com acetato de etila. Os combinados orgânicos extraídos foram lavados com cloreto de sódio saturado e seco sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido sobre um evaporador rotativo, e para este resíduo foi acrescentado 4-aminoácido benzóico (300 mg, 2,2 mmol), trietilamina (435  $\mu$ L, 3,0 mmol) e n-butanol (5 ml). A mistura foi aquecido para 140 °C por 25 min. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente e triturada com éter. O residual sólido foi coletado via filtração á vácuo, lavada com éter e seca para fornecer 4-(4-cicloexilquinazolin-2-ilamino)ácido benzóico (370 mg, 48%) como um sólido esbranquiçado.

Para uma mistura agitada de 4-(4-cicloexilquinazolin-2-ilamino)ácido benzóico (300 mg, 0,86 mmol), HATU (327 mg, 0,86 mmol) e Base de Hunig (555  $\mu$ L, 4,3 mmol) em dimetilformamida (1 ml) foi acrescentado 2,6-dimetilanilina (620 mg, 5.12 mmol) e a reação foi aquecido para 50 °C toda noite. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente, diluída com água e extraída com acetato de etila. Os combinados orgânicos extraídos foram lavados com 1 N bicarbonato de sódio e uma solução aquosa de cloreto de lítio 5%, então foi extraída com 1 N ácido hidrolórico. Os combinados ácidos lavados foram neutralizados com 1 N hidróxido de sódio e extraído com diclorometano. Estes combinados orgânicos extraídos foram secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados sobre um evaporador rotativo. O resíduo obtido foi purificado por recristalização para metanol para dar 4-[(4-cicloexilquinazolin-2-il)amino]-*N*-(2,6-dimetilfenil)benzamida como um sólido branco (99,8 mg, 27%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,06-7,94 (m, 5H), 7,82-7,71 (m, 2H), 7,58-7,49 (br s, 1H), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,16-7,12 (m, 3H), 3,53-3,44 (m, 1H), 2,65-2,59 (s, 5H), 2,31 (s, 6H), 2,04-1,91 (m, 4H), 1,89-1,70 (m, 3H), 1,60-1,31 (m, 3H). MS (EI) para C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O: 451,0 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 249****Esquema 18**

**Exemplo 249:** *N*-(2,6-dimetilfenil)-4-([4-fenil-7-(fenilmetil)-5,6,7,8-

5 tetraidropirido[3,4-*d*]piridin-2-il]amino}benzamida

Uma solução de comercialmente disponível de 7-benzil-5,6,7,8-tetraidropirido[3,4-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diim (2,18 g, 8,5 mmol), e oxicloreto de fósforo (25 ml, 0,27 mol) foi agitado a 110 °C por 18 h. A mistura da reação foi resfriada para temperatura ambiente e concentrada sobre um evaporador rotativo. O resíduo foi tratado com hidróxido de amônia concentrado até básico, extraído com acetato de etila e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com cloreto de sódio saturado, seco sobre sulfato de sódio e concentradas sobre um evaporador rotativo para dar 7-benzil-2,4-dicloro-5,6,7,8-tetraidropirido[3,4-*d*]pirimidina como um sólido cinza que foi usado sem purificação adicional.

Para um frasco de fundo redondo contendo 7-benzil-2,4-dicloro-5,6,7,8-tetraidropirido[3,4-*d*]pirimidina (578 mg, 1,96 mmol) foi acrescentado fenilácido bórico (260 mg, 2,13 mmol), dicloro-((*bis*-difenilfosfina)ferrocenil)-paládio (II) (complexo com cloreto de metileno, 160 mg, 0,32 mmol), trietilamina (600 µL, 4,3 mmol), dimetoxietano (20 ml), e água (0.5 ml). A mistura da reação foi aquecida para 80 °C por 14 h, então resfriada para temperatura ambiente e diluída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, seca sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada sobre um evaporador rotativo. O material foi purificado por cromatografia de coluna "flash" para fornecer 7-benzil-2-cloro-4-fenil-5,6,7,8-tetraidropirido[3,4-*d*]pirimidina (210 mg, 32%).

Para um frasco de fundo redondo contendo 7-benzil-2-cloro-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*d*]pirimidina (73 mg, 0,22 mmol) foi acrescentado comercialmente disponível 4-amino-*N*-(2,6-dimetilfenil)benzamida (56 mg, 0,23 mmol), diacetoxipaládio (II), (12 mg, 0,05 mmol) di-*tert*-butil(fenil)fosfina (39 mg, 0,13 mmol), carbonato de céσιο (125 mg, 0,38 mmol), e tolueno (5 ml). A

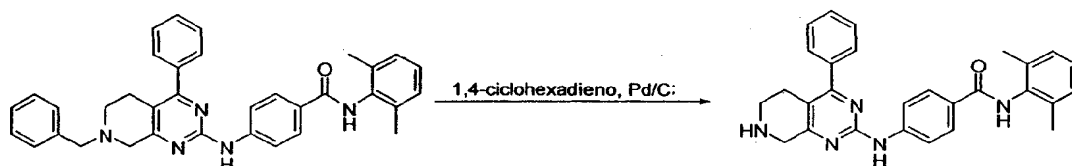
5 mistura da reação foi aquecida para 100 °C por 14 h, então resfriada para temperatura ambiente e diluída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, seco sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada sobre um evaporador rotativo. O material foi purificado por

10 cromatografia de coluna "flash" para fornecer *N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[[4-fenil-7-(fenilmetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*d*]piridin-2-il]amino]benzamida (60 mg, 50%) como um sólido esbranquiçado. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,95 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 7,93 (m, 4H), 7,61 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,29 (m, 5H), 7,11 (m, 3H), 3,64 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,17 (s, 6H). MS (EI) para C<sub>35</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O: 540,3 (MH<sup>+</sup>).

15

**Exemplo 250:**

**Esquema 19**



**Exemplo 250:** *N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[[4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*d*]piridin-2-il]amino]benzamida

20

Uma mistura de *N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[[4-fenil-7-(fenilmetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*d*]piridin-2-il]amino]benzamida (60 mg, 0,11 mmol), preparado como descrito no Exemplo 249, 1,4-ciclohexadiene (11 μL, 0,11 mmol) e 10% paládio sobre carbono (8 mg) em etanol (2 ml) foram aquecidos

25 para 80 °C toda noite. Até esfriar para temperatura ambiente, a mistura da reação foi filtrada através de celite e concentrada sobre um evaporador rotativo. O resíduo resultante foi purificado por preparativo de fase reversa HPLC para dar *N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[[4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*d*]piridin-2-il]amino]benzamida (31 mg, 62%) como um sólido branco. <sup>1</sup>H NMR (400

MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,87 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 7,96 (m, 4H), 7,62 (m, 2H), 7,52 (m, 3H), 7,11 (m, 3H), 3,75 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,17 (s, 6H). MS (EI) para  $C_{28}H_{27}N_5O$ : 450,2 ( $MH^+$ ).

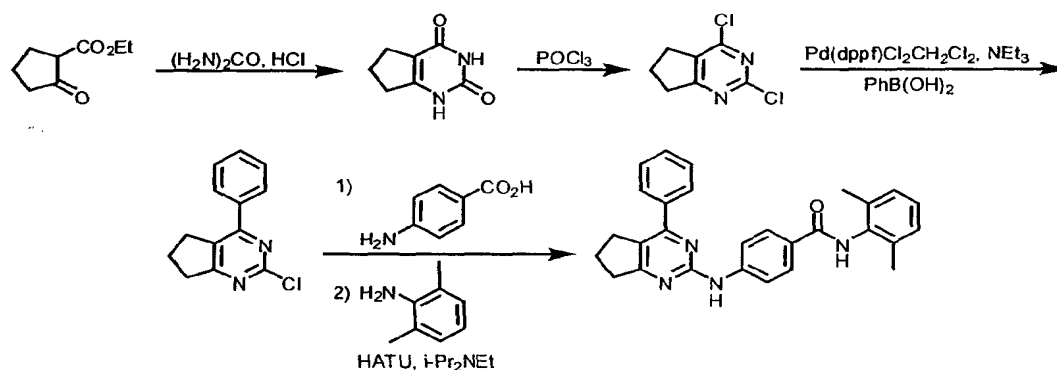
5 Usando os procedimentos descritos nos Exemplos 249 e 250, os seguintes compostos foram feitos.

**Exemplo 251:** *N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[[4-fenil-6-(fenilmetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]piridin-2-il]amino]benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11,16 (s, 1H), 10,05 (m, 1H), 9,54 (s, 1H), 7,93 (m, 4H), 7,69-7,29 (m, 9H), 7,11 (m, 3H), 4,57-4,26 (m, 2H), 3,76-3,56 (m, 2H), 2,92-2,62 (m, 4H), 2,17 (s, 6H). MS (EI) para  $C_{35}H_{33}N_5O$ : 540,3 ( $MH^+$ ).

**Exemplo 252:** *N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]piridin-2-il)amino]benzamida.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,89 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 7,92 (m, 4H), 7,67 (m, 2H), 7,52 (m, 3H), 7,11 (m, 3H), 3,87 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,17 (s, 6H). MS (EI) para  $C_{28}H_{27}N_5O$ : 450,1 ( $MH^+$ ).

15 **Exemplo 253**

**Esquema 20**



**Exemplo 253:** *N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-fenil-6,7-diidro-5*H*-ciclopenta[*d*]piridin-2-il)amino]benzamida

20 Uma solução de etil 2-oxociclopentanecarboxilato (15,6 g, 0,10 mol), uréia (9,0 g 0,15 mol) e ácido hidroclicórico (37%, aquoso, 5 ml) em EtOH (100 ml) foi aquecida para 80 °C por 24 h. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente e o precipitado foi coletado por filtração e seco para fornecer 6,7-diidro-1*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina-2,4(3*H*,5*H*)-dione (11,1 g, 73%) como um

25 sólido branco.

Uma mistura agitado de 6,7-diidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidina-2,4(3*H*,5*H*)-dione (10,0 g, 0,66 mol) e oxiclureto de fósforo (300 ml) foi aquecido para 105 °C por 30 min. A mistura da reação foi resfriada para temperatura ambiente e lentamente vertido em cima de uma mistura gelo/água. O sólido que formou foi  
5 coletado por filtração, lavado com água (50 ml) e seco sob pressão reduzida para dar 2,4-dicloro-6,7-diidro-5*H*-ciclopenta[d]pirimidina (8.5 g, 74%) como um sólido esbranquiçado.

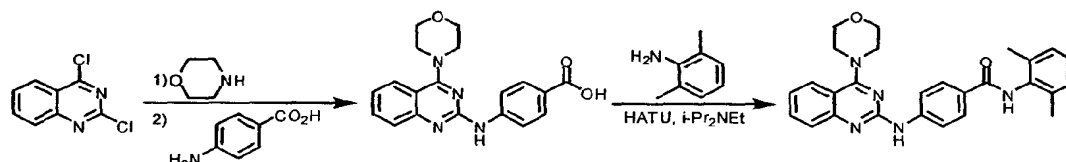
Para um frasco de fundo redondo contendo 2,4-dicloro-6,7-diidro-5*H*-ciclopenta[d]pirimidina (1,85 g, 10,5 mmol) foi acrescentado fenilácido bórico  
10 (1,43 g, 11,8 mmol), dicloro-((*bis*-difenilfosfina)ferrocenil)-paládio (II) (complexo com cloreto de metileno), (800 mg, 0,98 mmol), trietilamina (4,1 ml, 29 mmol), dimetilformamida (30 ml), e água (2 ml). A mistura da reação foi aquecida para 80°C por 14 h, então resfriada para temperatura ambiente e diluída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio  
15 saturado, seco sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada sobre um evaporador rotativo. O material foi purificado por cromatografia de coluna "flash" para fornecer 2-cloro-4-fenil-6,7-diidro-5*H*-ciclopenta[d]pirimidina (1.25 g, 52%) como um sólido esbranquiçado.

Para uma mistura agitada de 2-cloro-4-fenil-6,7-diidro-5*H*-ciclopenta[d]pirimidina (1,3 g, 5,4 mmol) em 2-propanol (30 ml) foi acrescentado 4-aminoácido benzóico (0,82 g, 6,0 mmol) e a mistura foi aquecida para refluxo por 4 h. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente e o precipitado foi coletado por filtração, lavada com 2-propanol e seca para dar o ácido benzóico intermediário como um sólido amarelo (1,5 g, 84%). Uma porção deste  
25 intermediário (1,3 g, 3,9 mmol) foi tratada com 2,6-dimetilanilina (498 mg, 4,12 mmol), trietilamina (2,1 ml, 15 mmol) e HATU (1,91 g, 5,00 mmol) em dimetilformamida (10 ml). A mistura agitada foi aquecida para 80 °C toda noite, então resfriada para temperatura ambiente. A reação foi diluída com acetato de etila e extraída com água. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado e concentrada sobre um evaporador rotativo. O resíduo  
30 resultante foi purificado por preparativo de fase reversa HPLC para dar *N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-fenil-6,7-diidro-5*H*-ciclopenta[d]piridin-2-il)amino]benzamida

(1,18 g, 69%) como um sólido amarelo claro.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,98 (m, 6H), 7,56 (m, 3H), 7,17 (m, 3H), 3,18 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,25 (s, 6H), 2,17 (m, 2H). MS (EI) para  $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}$ : 435,2 ( $\text{MH}^+$ ).

### Exemplo 254

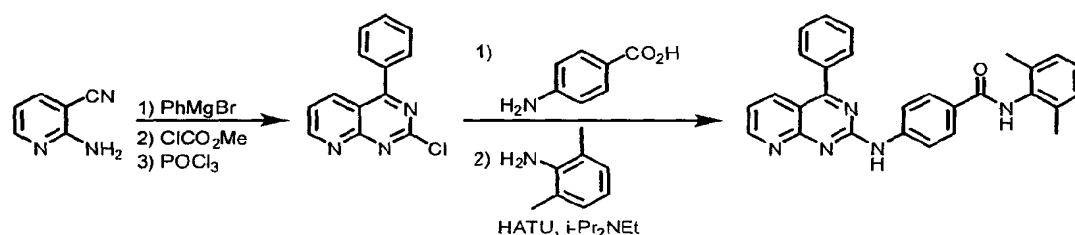
#### 5 Esquema 21



#### *N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-morfolin-4-ilquinazolin-2-il)amino]benzamida

Uma mistura de 2,4-dicloroquinazoline (200 mg, 1,00 mmol) e morfolina (131 mg, 1,50 mmol) em dimetilformamida (1 ml) foi agitada a temperatura ambiente por 5 min. A mistura da reação foi diluída com acetato de etila, lavada com bicarbonato de sódio saturado e 5% cloreto de lítio aquoso e seco sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido sobre um evaporador rotativo para dar um sólido branco. Uma mistura deste material e 4-aminoácido benzóico (119 mg, 0,868 mmol) em *n*-butanol (2.5 ml) foi aquecida para 135 °C até o butanol foi evaporado. O resíduo sólido foi coletado e lavado com água para dar 4-(4-morfolinoquinazolin-2-ilamino)ácido benzóico (303 mg, 100%) como sólido esbranquiçado que foi usado sem purificação adicional. Este material foi combinado com 2,6-dimetilanilina (210 mg, 1,73 mmol), Base de Hunig (300  $\mu\text{L}$ , 1,72 mmol) e HATU (329 mg, 0,865 mmol) em DMF (5 ml), e a mistura foi aquecida para 65 °C toda noite. A reação foi resfriada para temperatura ambiente, diluída com acetato de etila e extraída com água. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado e concentrada sobre um evaporador rotativo. O resíduo resultante foi purificado por preparativo de fase reversa HPLC para dar *N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-morfolin-4-ilquinazolin-2-il)amino]benzamida (120 mg, 26%) como um sólido branco.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,50 (bs, 1H), 9,70 (bs, 1H), 8,05-8,01 (m, 3H), 7,83-7,79 (m, 3H), 7,63 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,13 (s, 3H), 3,97 (bs, 4H), 3,84-3,82 (m, 4H), 2,19 (s, 6H). MS (EI) para  $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$ : 454,0 ( $\text{MH}^+$ ).

**Exemplo 255:** Usando procedimentos descritos no Exemplo 254, *N*-[2-metil-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-4-[(4-morfolin-4-ilquinazolin-2-il)amino]benzamida foi preparado. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,94 (s, 4H), 7,86 (d, 1H), 7,66-7,58 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,27-7,23 (m, 2H), 7,19-7,17 (m, 1H), 3,88-3,86 (m, 4H), 3,77-3,75 (m, 4H), 3,70-3,68 (m, 4H), 3,58 (s, 2H), 2,55 (bs, 4H), 2,29 (s, 3H), 1,97 (s, 2H). MS (EI) para C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: 539,0 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 255****Esquema 22**

10 **Exemplo 255:** *N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-fenilpirido[2,3-d]piridin-2-il)amino] benzamida. Para uma solução agitada de fenilmagnésio bromide (8,46 ml, 3,0 M em éter, 25,4 mmol) em tetraidrofurano anidrido (10 ml) a temperatura ambiente foi acrescentado lentamente uma solução de 2-aminonicotinonitrile

15 temperatura ambiente por 2 h, então resfriada para 0°C em um banho de água/gelo. Para esta mistura foi acrescentado lentamente uma solução de metil cloroformato (1,31 ml, 16,9 mmol) em tetraidrofurano anidrido (10 ml) tal que a temperatura interna nunca subiu acima de 0 °C. Até completar a adição, a mistura foi permitida aquecer para temperatura ambiente toda noite, então

20 extinta com 3N ácido hidroclicóric. A mistura foi neutralizada com 2 N hidróxido de sódio aquoso e extraído com acetato de etila. Os combinados orgânicos extraídos foram lavados com cloreto de sódio saturado, seco sobre sulfato de sódio e concentrados sobre um evaporador rotativo para dar o intermediário (215 mg, 11%) como um sólido amarelo que foi usado sem purificação

25 adicional. Este material foi combinado com oxiclóride de fósforo (5 ml) e a mistura foi aquecida para 110 °C por 1 h. Os voláteis foram removidos sobre

um evaporador rotativo para fornecer 2-cloro-4-fenilpirido[2,3-*d*]pirimidina (233 mg, 100%) como um sólido amarelo.

Uma mistura de 2-cloro-4-fenilpirido[2,3-*d*]pirimidina (233 mg, 0,965 mmol), 4-aminoácido benzóico (133 mg, 0,965 mmol), Base de Hunig (300  $\mu$ L, 1,72 mmol) e *n*-butanol (5 ml) foi aquecida para 138 °C por 30 min. O solvente foi removido sobre um evaporador rotativo para dar o intermediário ácido como um óleo preto que foi tratado com 2,6-dimetilanilina (88 mg, 0,73 mmol), Base de Hunig (100  $\mu$ L, 0,57 mmol) e HATU (137 mg, 0,36 mmol) in DMF (1 ml). A mistura foi aquecida para 60°C toda noite. A reação foi resfriada para temperatura ambiente e purificada por preparativo de fase reversa HPLC para dar *N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-fenilpirido[2,3-*d*]piridin-2-il)amino]benzamida (29.6 mg, 18%) como um sólido amarelo.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,96 (d, 1H), 8,61-8,58 (m, 1H), 8,20 (d, 2H), 8,05 (d, 2H), 7,86-7,84 (m, 2H), 7,67-7,61 (m, 3H), 7,51 (dd, 1H), 7,13 (s, 3H), 2,27 (s, 6H). MS (EI) para  $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}$ : 446,0 ( $\text{MH}^+$ ).

**Exemplo 256:** usando os procedimentos descritos no Exemplo 255, *N*-[2-metil-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-4-[(4-fenilpirido[2,3-*d*]piridin-2-il)amino]benzamida foi preparado.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  10,60 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,21 (d, 2H), 8,02 (d, 2H), 7,83-7,81 (m, 2H), 7,68-7,64 (m, 3H), 7,44 (dd, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 7,11-7,10 (m, 1H), 3,58 (bs, 4H), 3,44 (s, 2H), 3,26 (bs, 4H), 2,23 (s, 3H). MS (EI) para  $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2$ : 531,0 ( $\text{MH}^+$ ).

### Exemplos Biológicos

#### **Exemplo Biológico 1**

##### **25 Ensaio de Luz II**

O ensaio SHh-Smo é um ensaio celular baseado em repórter no SHh Luz II linha de célula (NIH-3T3), disponível pela "American Tissue Culture Center" (ATCC). Esta linha de célula abriga um Gli-luciferase (firefly) repórter que expõe 6-14-desdobramentos induzidos se estimulado com o fragmento N-terminal de proteína recombinante hedgehog ou como agonista de moléculas pequenas HhAg1,5 ("Frank-Kamenetsky, et. al. *J Bio*, 2002, 1, 10"). Em adição, esta linha de célula contém um repórter de luciferase de renila (via



CMV promoter) constitutivamente expressado que pode ser usado como uma leitura para detectar qualquer efeito de composto não especificado, incluindo citotoxicidade.

- Compostos de teste foram serialmente diluídos em DMSO e 1,5  $\mu$ L alíquotas foram transferidas para 384-placas boas de não ligandos. Compostos foram diluídos com 85  $\mu$ L do meio de ensaio (DMEM + 0,5% FBS, 5mM Hepes, 1% NEAA, 1% PenStrep, 0,8% Geneticin). Placas de célula foram preparadas por adição de 50  $\mu$ L do meio de ensaio (240 células/ $\mu$ L) para branco TC coberto 384-placas boas (concentração final de célula é 12.000 células/boas). Placas de células foram incubadas toda noite a 37 °C.
- O Meio foi removido das placas de célula e 30  $\mu$ L de composto no meio de ensaio + rSHh (1,5  $\mu$ g/boas) foi acrescentado para a placa de célula. Placas foram incubadas a 37 °C por 24 horas. Seguindo incubação toda noite, meio foi aspirado das placas de célula e 20  $\mu$ L de meio de luciferase (“Bright-glo, Promega”) foi acrescentado à célula. Células foram incubadas por 5 minutos e medidas sobre uma placa de leitura Envision™ (“Perkin Elmer”) usando o protocolo de detecção luciferase. Valores de IC50 foram calculados como uma porcentagem de sinal de inibição de luciferase de rSHh células estimuladas comparadas com células não estimuladas.
- Compostos da invenção foram testados neste ensaio e demonstrada a habilidade para modular Atividade da Via Hedgehog. Os compostos descritos na Tabela 1 foram todos testados neste ensaio e teve atividade de menos que cerca de 2  $\mu$ M. As concretizações seguintes são dirigidas para compostos como também o uso deles em um método de tratamento. Por exemplo, em uma concretização da invenção, o modulador da Via Hedgehog é selecionado dos compostos na Tabela 1 tendo atividade celular no ensaio Light II de cerca de 2000 nM ou menos. Em outra concretização, o modulador da Via Hedgehog é selecionado dos compostos na Tabela 1 tendo atividade celular no ensaio Light II de cerca de 250 nM ou menos. Em outra concretização, o modulador da Via Hedgehog é selecionado dos compostos na Tabela 1 tendo atividade celular no ensaio Light II de cerca de 100 nM ou menos. Em outra concretização, o modulador da Via Hedgehog é selecionado dos compostos na

Tabela 1 tendo atividade celular no ensaio Light II de cerca de 30 nM ou menos. Em outra concretização, o modulador da Via Hedgehog é selecionado dos compostos na Tabela 1 tendo atividade celular no ensaio Light II de cerca de 20 nM ou menos. Em outra concretização, o modulador da Via Hedgehog é selecionado dos compostos na Tabela 1 tendo atividade celular no ensaio Light II de cerca de 10 nM ou menos. Em outra concretização, o modulador da Via Hedgehog é selecionado dos compostos na Tabela 1 tendo atividade celular no ensaio Light II de cerca de 5 nM ou menos.

Dados Biológicos Representativos	
Nome do Composto	Atividade no Ensaio Light II (nM)
3-fluor- <i>N</i> -[2-metil-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida	6,2
<i>N</i> -[2-(dimetilamino)etil]-4-metil-3-[(4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]fenil)carbonil]amino]benzamida	16,4
<i>N</i> -(2-metil-5-[[metil(fenilmetil)amino]metil]fenil)-4-[(4-metilquinazolin-2-il)amino]benzamida	3,4
<i>N</i> -{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida	6,1
<i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)-4-[[4-fenil-6-(fenilmetil)-5,6,7,8-tetraidropirido[4,3-d]piridin-2-il]amino]benzamida	155,9
<i>N</i> -(2-metil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-7-il)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida	5,8
<i>N</i> -[2-metil-5-(1 <i>H</i> -pirazol-5-il)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida	6,3
5-cloro- <i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]tiofene-2-carboxamide	166,3
<i>N</i> -{2-metil-5-[(2-morfolin-4-iletil)oxi]fenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida	6,2

<i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-fenilpirido[2,3-d]piridin-2-il)amino]benzamida	3,6
<i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-fenil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -ciclopenta[d]piridin-2-il)amino]benzamida	25,8
4-fenil- <i>N</i> -[1-(fenilcarbonil)piperidin-4-il]quinazolin-2-amina	68,4
<i>N</i> -{5-[(4-etilpiperazin-1-il)carbonil]-2-metilfenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida	23,9
4-[(4-ciclopropilquinazolin-2-il)amino]- <i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)benzamida	2,8
<i>N</i> -{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}-4-[[4-(2-tienil)quinazolin-2-il]amino]benzamida	21,0
4-[[4-(1-metiletil)quinazolin-2-il]amino]- <i>N</i> -[2-metil-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil]benzamida	17,8

### Exemplo Biológico 2

#### Ensaio Daoy-Gli1

Daoy é uma linha de meduloblastoma humano que responde para hedgehog sônico por indução de numerosos genes incluindo os componentes da via Gli1 e PTCH1. Este ensaio mede a indução específica Hh de um endógeno gene

5 alvo em um tumor humano de linha de célula. Mutações ativadas no GPCR como receptor Smoothened (Smo) são encontradas em cerca de 40% de BCC esporádico (6, 12-14) e 25% de tumores neuroectodérmico primitivo (12, 14). Expressão forçada de receptores mutantes Smo na linha de célula de

10 meduloblastoma Daoy (W353L e S533N) resulta em elevada atividade da via que não é adicionalmente induzida pela dição de rSHh-N. Estes criaram linha de células, Daoy\_Smo\_W535L e Daoy\_Smo\_S533N, foram usadas para avaliar a habilidade dos compostos para inibir, patologicamente, a função de um relevante receptor de mutante.

Células Daoy foram colocadas a  $3 \times 10^4$  células/boas em 96-placas boas em MEM/10% FCS, e no dia seguinte células foram privadas de soro em MEM/0,05% FCS ppor 24 horas. Células foram subsequentemente tratadas por 24 horas com 50 µg/ml rShh-N em MEM/0,05% FCS/0.3% DMSO mais ou menos compostos. KAAD-ciclopamina foi o antagonista de controle. A dose de partida foi 1000 nM para os Compostos da Invenção. Tratamento de compostos foi feito triplicado como doses de seis pontos com quatro desdobramentos de diluição serial. Seguindo tratamento de composto, isolamento de mRNA, síntese de cDNA, e reações de TaqMan® reações foram feita com os seguinte kits: “mRNA Catcher™ (Invitrogen)” e “TaqMan® (Applied Biosystems)”. Reações TaqMan® foram em quadruplicidade usando sonda duplicada para Gli1 (target) e β2-macroglobulin (controle). Indução de Gli1 por rShh é geralmente dez desdobramentos para inter desdobramento usando este protocolo.

Compostos da invenção foram testados neste ensaio e demonstrada a habilidade para modular Atividade da Via Hedgehog. As seguintes concretizações são direcionadas para os compostos tanto quanto para seus usos em um método de tratamento. Por exemplo, em uma concretização da invenção, o modulador de Via Hedgehog é selecionado dos compostos na Tabela 1 tendo atividade celular no ensaio de Daoy-Gli1 de cerca de 2800 nM ou menos. Em outra concretização, o modulador de Via Hedgehog é selecionado dos compostos na Tabela 1 tendo atividade celular no ensaio de Daoy-Gli1 de cerca de 1000 nM ou menos. Em outra concretização, o modulador de Via Hedgehog é selecionado dos compostos na Tabela 1 tendo atividade celular no ensaio de Daoy-Gli1 de cerca de 450 nM ou menos. Em outra concretização, o modulador de Via Hedgehog é selecionado dos compostos na Tabela 1 tendo atividade celular no ensaio de Daoy-Gli1 de cerca de 200 nM ou menos. Em outra concretização, o modulador de Via Hedgehog é selecionado dos compostos na Tabela 1 tendo atividade celular no ensaio de Daoy-Gli1 de cerca de 50 nM ou menos. Em outra concretização, o modulador de Via Hedgehog é selecionado dos compostos na Tabela 1 tendo atividade celular no ensaio de Daoy-Gli1 de cerca de 20 nM ou menos. Em outra concretização, o modulador de Via Hedgehog é selecionado dos

compostos na Tabela 1 tendo atividade celular no ensaio de Daoy-Gli1 de cerca de 10 nM ou menos. Em outra concretização, o modulador de Via Hedgehog é selecionado dos compostos na Tabela 1 tendo atividade celular no ensaio de Daoy-Gli1 de cerca de 6 nM ou menos. Em outra concretização, o  
5 modulador de Via Hedgehog é selecionado dos compostos na Tabela 1 tendo atividade celular no ensaio de Daoy-Gli1 de cerca de 4 nM ou menos.

### **Exemplo Biológico 3**

#### **Leitura baseada em célula Hedgehog: Tempo Real PCR (Taqman®) ensaio em células KYSE-180**

- 10 KYSE-180 é um linha de câncer esofagiano humano mostrado para ser responsável para estimulação de SHh como medido por indução de numerosos genes responsável Hh, incluindo a via Gli1 e PTCH1. Este ensaio mede a indução específica de Hh de um gene alvo de endógeno em uma linha de célula de tumor humano.
- 15 Células KYSE-180 foram colocadas a  $1,4 \times 10^5$  células em RPMI/10% FCS em 96 placas boas. No dia seguinte células foram privadas de soro em MEM/0,05% FCS por 24 horas. Células foram subsequentemente tratadas por 24 horas em MEM/0,05% FCS / 0,3% DMSO mais ou menos compostos. Tratamentos de composto foram feitos em triplicidade como resposta de dose
- 20 de seis pontos com quatro desdobramentos de diluições seriais. Seguindo tratamento do composto, isolamento de mRNA, síntese de cDNA e reações de TaqMan® foram feita com os seguinte kits: "mRNA Catcher™ (Invitrogen)" e "TaqMan® (Applied Biosystems)". Reações TaqMan® foram feita em quadruplicidade usando sondas duplicadas para Gli1 (target) e  $\delta$ 2-macroglobulina (controle). Indução de Gli1 por rSHh é geralmente cinco
- 25 desdobramentos para dez desdobramentos para células KYSE-180 usando este protocolo.

### **Exemplo Biológico 4**

#### **Leitura baseada em célula Hedgehog: Acumulação de proteínas Gli1, Gli2 e Gli3**

30 Ambas Gli1 e Gli2 foi mostrado para funcionar principalmente como um ativador transcripcional e elevado Hh que sinaliza resultado na acumulação das

proteínas ativas Gli1 e Gli2. Por outro lado, Gli3 possui ambos ativador transcripcional e funções de repressor. Na ausência de sinalização de Hh, o maior ativador de Gli3 (Gli3A, 190 kDa) é processado para a menor forma de repressor (Gli3R, 85 kDa), enquanto estimulação da via resulta na acumulação de Gli3A a custo de Gli3R. Avaliando os níveis dessas leituras proximais em linha de células suscetíveis Hh- in vitro e in vivo (de tumor xenográfico) provê uma leitura direta para ativação da via.

#### **Exemplo Biológico 5**

#### **Leitura baseada em célula Hedgehog: Acumulação de proteína Gli1, Gli2 e Gli3 imunoprecipitação (IP) protocolo Western**

Três µg de anticorpo de captura (anti-Gli1 (Sistemas AF3324, R&D, anti-Gli2 (sc-28674, “Santa Cruz Biotechnology”) ou anti-Gli3 (sc-20688, “Santa Cruz Biotechnology”) foram independentemente incubados com 2000 µg de proteína total de lisado limpo (de tumores ou estudos baseados em células) foram usado toda noite a 4 °C na presença de 20 µL de proteína “G-coated Sepharose beads” (Amersham). As contas foram lavadas quatro vezes com tampão lise (50 mM Tris-HCl, pH 8,0, 150 mM NaCl, 1% Triton X-100, 0,1% SDS, 0,5% sódio desoxicólico, 1 mM EDTA, 50 mM NaF, 1 mM sódio pirofosfato, 1 mM sódio ortovanadato, 2 mM fenilmetilsulfonil fluoreto, 10 µg/ml aprotinin, 5 µg/ml leupeptin e 5 µg/ml pepstatin A). Contas capturadas foram misturadas com 20 µL LDS amostra tampão e reagente de redução e aquecidas a 75°C por 10 minutos. Amostras foram carregadas sobre Critério 4-12% Bis-Tris gels (Biorad), e proteínas foram transferidas para membranas de nitro celulose. Proteínas Gli foram detectadas por “blotting” com anticorpo primário (“anti-Gli1 (sc-20687, Santa Cruz Biotechnology, anti-Gli2 (sc-28674, Santa Cruz Biotechnology) ou anti-Gli3 (sc-20688, Santa Cruz Biotechnology))” a diluição de 1:200 em 5% de leite sem gordura /TBST toda noite a 4 °C. ‘Blots” foram lavadas três vezes em TBST e “blotted” com conjugado HRP anticorpo de anti-coelho em 5% leite sem gordura/TBST) por 60 min usando o kit “ReliaBLOT (WB120, Betil Labs)”. Membranas foram sondadas por 5 min a temperatura ambiente com “kit SuperSignal West Pico kit (Pierce)” e exposto para filme. Quantificação foi feita usando ImageQuant TL.

**Exemplos Biológicos 6-9****Modelos Farmacodinâmicos de tumor xenográfico****Linha de célula de meduloblastoma humano Daoy**

- 5 Linha de célula de meduloblastoma humano Daoy foi criada para em cima de expressar o domínio de N-terminal de hedgehog sônico (SHh-N). Um clone simples (clone4) desta linha com níveis elevados de SHh (verificado por análise de Taqman®) foi escolhido baseado em níveis altos de expressão de Gli1 in vitro e Ptch1 mRNA. Além disso, análise deste clone crescido como um xenográfico em ratos atímicos femininos revelou níveis elevados de ambos os
- 10 genes responsivos Hh de humano e rato (Gli1 e Ptch1) quando comparado com tumores incluídos da linha de célula parental Daoy como avaliado em ensaios de tempo real PCR (Taqman®) com espécies primers específicos. Conseqüentemente, esta linha de célula foi utilizada para verificar a habilidade de inibidores de via Hedgehog para modular a atividade da via *in vivo*.
- 15 Tumores Intradermal (ID) foram gerados por implantação de  $5 \times 10^6$  células (em HBSS) + 50% Matrigel (em HBSS) no flanco posterior de rato e laboratório. Compostos foram administrados para procedimento de tumor de rato por gavagem oral (po). Os Tumores foram coletados a pontos de tempo diferentes seguidos por isolamento de RNA, síntese de cDNA e reações de TaqMan® com
- 20 os kits: "mRNA Catcher™ (Invitrogen)" e "TaqMan® (Applied Biosystems)", respectivamente. Reações de TaqMan® foram feitas em quadruplicidade usando sondas duplas para Gli1 (alvo) e GAPDH (controle). Adicionalmente, totalidade do sangue foi coletada e plasma preparado para análise bioanalítica dos compostos. Análise bioanalítica de tumores brutos lisados foi também feita.
- 25 **Linha de célula de câncer pancreático humano Panc-1**
- Células de carcinoma pancreático ductal humano de Panc-1 foram encontrados para expressar o ligando de SHh. Os genes de ratos responsivos Hh (Gli1 e Ptch1) foram encontrados para ser regulado para cima do compartimento do estômago do rato no Panc-1 crescimento de tumores hospedeiro de rato de
- 30 laboratório fêmea e administração de Hh via inibidores reduziram o nível de expressão de rato Gli1 e Ptch1. Em contraste, nenhuma inibição significativa de genes responsivos de humano Hh seguindo administração de inibitor Hh em

5 ratos abrigando tumores Panc-1 foi observada. Além disso, tumores xenográficos Panc-1 representa modelo clinicamente relevante de tumores pancreático que segrega SHh e regula a atividade da via Hh no compartimento estomacal que suporta crescimento de tumor. A maioria de adenocarcinomas de pancreático humano e suas lesões precursoras anormalmente expressa SHh. Em adição, a forçada expressão de SHh em um modelo de tumor prostático xenográfico foi mostrada para aumentar crescimento de tumor. Para implantação *in vivo*,  $3 \times 10^6$  células em 100  $\mu\text{L}$  de solução salina de Hanks balanceada fria foram injetadas no flanco posterior direito de fêmea de rato de laboratório.

#### **Linha de célula de câncer de cólon humano HT-29**

15 Células HT29 representam diferenciado adenocarcinoma de cólon humano. Esta linha de célula foi informada na literatura para responder a exógeno estimulação de SHh. A análise revelou sobre expressão de ligandos de SHh e IHh. Os genes responsivos de rato Hh (Gli1 e Ptch1) são regulados para cima no compartimento do estroma do rato na Panc-1 crescimento de tumor no hospedeiro de rato de laboratório (fêmea) e administração de inibidores da via Hh, reduzem o nível de expressão Gli1 e Ptch1 de rato. Em contraste, nenhuma inibição foi observada de genes responsivos de humano Hh seguindo administração de inibidor Hh em rato abrigando tumores HT-29. Portanto, tumores xenográfico HT-29 representa modelo clinicamente relevante de tumores de comum que segrega SHh e regula a atividade da via Hh no compartimento estromal que suporta crescimento de tumor. Foi informado na literatura que desregulação de via SHh é muito frequentemente encontrada 20 cânceres colo retal em humano. Em adição, a expressão forçada de SHh em um modelo de tumor prostático xenográfico foi mostrado para aumentar crescimento de tumor. Portanto, tumores xenográfico HT-29 são um modelo relevante para investigar o efeito de inibidores de via SHh em adenocarcinoma coloretal em humanos. Para implantação *in vivo*,  $2 \times 10^6$  células em 100  $\mu\text{L}$  de solução salina de Hanks balanceada fria foram injetadas no flanco direito 30 posterior do rato de laboratório (fêmea).



**Linha de célula de glioblastoma humana U-87MG**

Linha de célula U-87MG foi previamente descrita na literatura para ser sensível para tratamento de inibidor Smo, ambos os estudos *in vitro* e *in vivo*. Em adição, esta linha de célula foi apresentada para expressar um número de genes “stemness”, indicando presença de tumor de células tronco, que pode ser responsável para tumor “self-renewal” e “regrowth” depois de seguidas quimioterapia. A significância de células-tronco para estudo clínico de glioblastomas aparece para ser bem estabilizado, e atingindo esta população de célula com inibidores de via de Hh pode prover vantagem terapêutica. Deste modo, glioblastoma xenográficos U-87MG pode apresentar um valioso e relevante modelo animal a para testar o efeito de inibidores de via Hh sobre célula tronco “driven regrowth” e resistência química de tumores de CNS para implantação *in vivo*,  $2 \times 10^6$  células em 100  $\mu$ l solução salina de Hanks balanceada fria foram injetadas no flanco posterior direito do rato de laboratório (fêmea).

**Exemplo Biológico 10****Estudo de Protocolo Farmacodinâmico**

Tumores subcutâneos xenográfico foram gerados em rato de laboratório como descrito acima. Compostos foram administrados para tumor de referência em rato por “gavage” oral (po) em formulações que foram especificadas para cada estrutura de manipulação química, as quais variam de soluções para suspensões homogêneas. Tumores foram coletados a pontos diferentes do tempo seguindo por isolamento de RNA, síntese de cDNA e reações de TaqMan® com os kits: “mRNA Catcher™ (Invitrogen)” e “TaqMan® (Applied Biosystems)”, respectivamente. Reações de TaqMan® foram feita em quadruplicidade usando específicas espécies de sonda para rato e humano Gli1, Ptch1 e GAPDH (controle). Totalidade do sangue e tumor bruto lisados foram coletados e preparados para análise bioanalítica para determinar a concentração dos compostos de teste.

**Exemplo Biológico 11-12: Protocolos de Estudo Eficácia****Tratamento de Agente Simples**

O projeto experimental padrão para estes estudos envolvem administração oral de inibidores de Smo a intervalos de dose esperada para modular a sinalização de via de Hh baseado sobre estudos de PD. O regime de dosagem é iniciado quando os tumores sólidos existentes alcançarem aproximadamente 100 mg. Exploração de regimes alternativos de dose foi também realizada para administração dos compostos em um modo cíclico (q2d ou q3d). Durante o período de dosagem 14 dias, o tamanho do tumor foi medido duas vezes semanalmente e peso corporal foi medido diariamente. Tolerância foi monitorada nestes estudos por medição diária de peso corporal. Amostras de plasma de sangue foram coletadas para química clínica e análise de hematológica e para determinar perfil de plasma da concentração do composto.

**Tratamento Combinado e/ou Sequencial com Padrões****15 Quimioterapêuticos**

Cânceres de células troncos são definidos como populações de células discretas que expressam marcadores de superfície de célula e exibem altamente aumentada a sobrevivência, auto renovação, e propriedades de tumorigenicidade. Este câncer de células-tronco, em alguns contextos experimentais descritos na literatura, mostrou conferir resistência para quimioterapia atualmente usada. Na literatura, a via Hedgehog foi mostrada ser essencial para renovação de célula tronco em tumores do peito, sistema nervoso central, e em mieloma múltiplo. Também, regular para cima a sinalização de Hh foi descrito na literatura seguindo quimioterapia em modelo de esofagiano. Câncer pancreático e gliomas estão entre as maiores malignidades humana quimioresistente e perfil de expressão de gene "stemness" ("*stemness signature*") foi descrito em amostra clinica tanto quanto em modelos xenográficos de ambos os tipos de tumor na literatura. Estes modelos de tumores são usados para dirigir se inibidores de via Hh podem potencializar a eficácia de agentes químicos terapêuticos padrões quando administrados em tratamento combinado ou adiar crescimento de tumor quando usado sequencialmente depois da administração de uma

quimioterapia. Tratamentos antimetabólito, tal como gemcitabine, são usados em combinação em câncer pancreático Panc-1 e temozolomide, um agente alquilante, são usados em modelo de tumor glioblastoma xenográfico U-87MG. Em tratamento de combinação simultâneo, inibidores de via Hh são administrados em combinação com os agentes padrões (gemcitabine ou temozolomide). Tratamentos de agente simples são administrados para avaliar aditivo potencial ou efeito sinérgico quando os compostos são administrados em combinação. O regime de dosagem é iniciado quando tumores sólidos existentes alcançarem aproximadamente 100 mg. Ao longo do período de dosagem de 14 dias, O tamanho do tumor foi medido duas vezes semanalmente e o peso corporal foi medido diariamente. Tolerância foi monitorada nestes estudos por medição diária de peso corporal. Amostras de plasma de sangue foram coletadas para química clínica e análise de hematológica e para determinar perfil de plasma da concentração do composto. Em regimes sequenciais, agentes simples de quimioterápicos padrões (gemcitabine ou temozolomide) são administrados por um período de 14 dias para inibir crescimento do tumor e/ou induzir regressão do tumor. Subsequente para o tratamento quimioterápico padrão, inibidores de Hh são dosados para determinar seus efeitos sobre o crescimento do tumor. Tratamento com inibidores de Hh pode ser iniciado imediatamente depois de completada a quimioterapia padrão ou depois de certo período “sem tratamento”, dependendo do projeto de estudo. O regime de dosagem é iniciado quando os tumores sólidos existentes alcançarem aproximadamente 100 mg. Ao longo do período de dosagem de 14 dias, o tamanho do tumor foi medido duas vezes semanalmente e peso corporal foi medido diariamente. Tolerância foi monitorada nestes estudos por medição diária de peso corporal. Amostras de plasma de sangue foram coletadas para química clínica e análise de hematológica e para determinar perfil de plasma da concentração do composto.

**Imunoistoquímica.**

Para a conclusão do estudo de eficácia, tumores foram cortados e examinados histologicamente por indução de apoptose (TUNEL), densidade de micro vasos (coloração de CD31), células proliferadas (coloração de Ki67) e necroses

(coloração de hematoxilina/eosina). Adicionalmente, seções de tumor foram coloradas para expressão da via SHh(Gli1, SHh, Smo) e biomarcador de câncer de células tronco (exemplo. Nestin, CD131, ALDH). Tolerância foi monitorada nestes estudos por medida diária de peso corporal. Amostras de plasma de sangue foram coletadas para química clínica e análise de hematológica e para determinar perfil de plasma da concentração do composto.

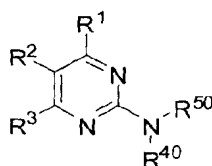
5 A invenção precedente foi descrita em algum detalhe por via de ilustração e exemplo, para propósito de clareza e entendimento. Será óbvio para experientes na matéria que trocas e modificações podem ser praticadas dentro da extensão das reivindicações juntadas. Então, será entendido que é pretendido que a anterior descrição seja ilustrativa e não restritiva. A extensão da invenção deve, então, não estar determinada com referência à anterior descrição, mas deverão ser determinadas com referência as seguintes reivindicações anexadas, junto com o completo escopo de equivalentes para as

10 quais são intituladas tais reivindicações. Todas as patentes, pedidos de patentes e publicações citados neste pedido são por este meio incorporada por referência inteiramente para todos os propósitos para a mesma extensão como se cada patente individual, pedido de patente e publicação fossem assim

15 denotadas individualmente.

## REIVINDICAÇÕES

1. Um composto da Fórmula I



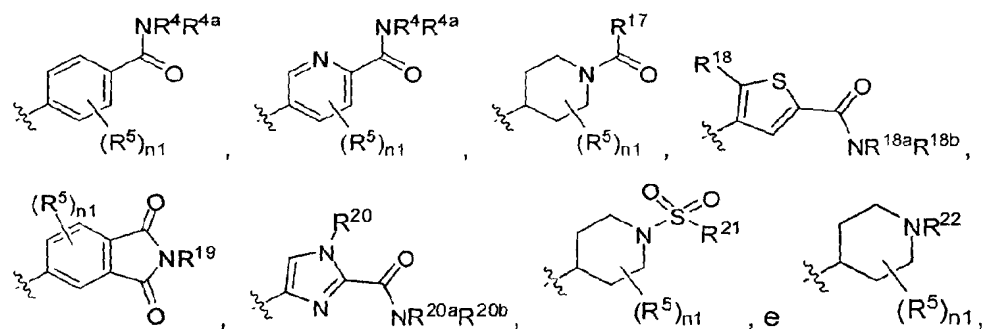
- 5 ou um simples isômero do mesmo; onde o composto é opcionalmente um sal, hidrato ou solvato farmacologicamente aceitável, ou combinação dos mesmos, caracterizado por:
- $R^1$  ser alquil, cicloalquil, fenil, ou heteroaril onde cicloalquil, fenil, e heteroaril são opcionalmente substituídos por 1, 2, ou 3  $R^6$ ;
- 10  $R^2$  e  $R^3$  juntamente com o pirimidinil ao qual são agrupados formam um quinazolinil opcionalmente substituído por nas 5-, 6-, 7-, e 8-posições por um ou dois grupos independentemente selecionados dentre alquil, alcóxi, halo, hidróxido, heterocicloalquilalquilóxi, heterocicloalquil, e heterocicloalquil substituído por alquil; ou
- 15  $R^2$  e  $R^3$  juntamente com pirimidinil ao qual são agrupados formam pirido[3,2-*d*]pirimidinil, pirido[4,3-*d*]pirimidinil, pirido[3,4-*d*]pirimidinil, ou pirido[2,3-*d*]pirimidinil, cada um deles podendo ser opcionalmente substituído por um átomo de carbono nas 5-, 6-, 7-, e 8-posições por um ou dois grupos independentemente selecionados dentre alquil, alcóxi, halo, hidróxido,
- 20 heterocicloalquilalquilóxi, heterocicloalquil, e heterocicloalquil substituído por alquil; ou
- $R^2$  e  $R^3$  juntamente com pirimidinil ao qual são agrupados formam um 6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidinil, 5,6,7,8-tetrahydroquinazolinil, ou 6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-ciclohepta[*d*]pirimidinil; ou
- 25  $R^2$  e  $R^3$  juntamente com pirimidinil ao qual são agrupados formam 5,6,7,8-tetrahidropirido[3,2-*d*]pirimidinil, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidinil, 5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*d*]pirimidinil, ou 5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-*d*]pirimidinil, cada um deles podendo ser opcionalmente substituído nas 5-, 6-, 7-, e 8-posições por um ou dois grupos independentemente

selecionados dentre alquil, alcóxicarbonil, benzilóxicarbonil, e  
opcionalmente substituído por fenilalquil;

5 cada  $R^6$ , quando  $R^6$  está presente, ser independentemente selecionado dentre  
alquil, alcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, halo, haloalquil, haloalcóxi,  
halofenil, aminocarbonil, alquilaminocarbonil, dialquilaminocarbonil,  
hidróxidoalquil, alcóxicarbonil, aminoalquil, alquilaminoalquil, dialquilamino-  
alquil, aminoalquilamino, alquilaminoalquilamino, dialquilaminoalquilamino,  
alquilóxialquilamino, heterocicloalquil, e heterocicloalquilalquil; onde cada  
10 heterocicloalquil, quer isolado quer parte do heterocicloalquilalquil, é  
opcionalmente substituído por alquil ou alcóxicarbonil;

$R^{40}$  ser hidrogênio ou alquil;

$R^{50}$  ser selecionado dentre



15  $n_1$  ser 0, 1, ou 2;

cada  $R^5$ , quando  $R^5$  está presente, ser independentemente alquil, hidróxido,  
alcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, halo, nitro, heterocicloalquil,  
heterocicloalquilamino, ou heterocicloalquilalquilóxi; onde cada heterociclo-  
alquil, quer isolado quer parte de outro grupo em  $R^5$ , é independentemente  
20 opcionalmente substituído por alquil ou alcóxicarbonil;

$R^{4a}$  ser hidrogênio ou alquil;

$R^4$  ser heteroarilsubstituído por um  $R^8$  e adicionalmente substituído por 1 ou 2  
 $R^{8a}$ ;  $R^4$  ser fenil substituído por um  $R^{29}$  e adicionalmente substituído por 1  
ou 2  $R^{9a}$ ;  $R^4$  ser cicloalquilopcionalmente substituídos por um ou dois  
25 grupos independentemente selecionados dentre alquil, hidróxido, alcóxi,

- amino, alquilamino, e dialquilamino; ou  $R^4$  ser heterocicloalquil  
opcionalmente substituído por alquil ou alcóxicarbonil;
- $R^{17}$  ser cicloalquil, heterocicloalquil (opcionalmente substituído por um ou dois  
grupos selecionados dentre alquil e alcóxicarbonil), fenilalquilamino,  
5 fenilalquil, ou fenil; onde cada fenil, quer isolado ou parte de um grupo em  
 $R^{17}$ , é substituído por 1, 2, ou 3  $R^{9a}$ ;
- $R^{18}$  ser hidrogênio, halo, ou alquil;
- $R^{18a}$  ser hidrogênio ou alquil;
- $R^{18b}$  ser heteroaril substituído por 1, 2, ou 3  $R^{8a}$ , ou  $R^{18b}$  ser fenil substituído por  
10 1, 2, ou 3  $R^{9a}$ ;
- $R^{19}$  ser fenil substituído por 1, 2, ou 3  $R^{8a}$ , ou  $R^{19}$  ser heteroaril substituído por  
1, 2, ou 3  $R^{8a}$ ;
- $R^{20}$  ser hidrogênio, alquil, alquilcarbonil, alquilsulfonil, ou alcóxicarbonil;
- $R^{20a}$  ser hidrogênio ou alquil;
- 15  $R^{20b}$  ser heteroaril substituído por 1, 2, ou 3  $R^{8a}$ , ou  $R^{20b}$  ser fenil substituído por  
1, 2, ou 3  $R^{9a}$ ;
- $R^{21}$  ser fenil substituído por 1, 2, ou 3  $R^{9a}$ , ou  $R^{21}$  ser heteroaril substituído por  
1, 2, ou 3  $R^{8a}$ , ou  $R^{21}$  ser heterocicloalquil opcionalmente substituído por  
alquil ou alcóxicarbonil;
- 20  $R^{22}$  ser fenil substituído por 1, 2, ou 3  $R^{9a}$ , ou  $R^{22}$  ser heteroaril substituído por  
1, 2, ou 3  $R^{8a}$ ;
- cada  $R^8$  ser independentemente alquil, cicloalquil, fenilalquilóxi, ou  $R^{9b}$ ;
- cada  $R^{8a}$  ser independentemente hidrogênio, halo, ou  $R^8$ ;
- cada  $R^{9a}$  ser independentemente hidrogênio,  $R^{9b}$ , ou  $R^{9c}$ ;
- 25  $R^{29}$  ser  $R^{9b}$  ou  $R^{9c}$ ; desde que  $R^{29}$  seja  $R^{9b}$  quando  $R^1$  é fenil insubstituível e  
quando  $R^1$  é fenil substituído por 1, 2, ou 3  $R^6$  independentemente  
selecionados dentre alquil, halo, alcóxi, hidróxidoalquil, aminoalquil, e  
alcóxicarbonil;
- cada  $R^{9b}$ , quando  $R^{9b}$  está presente, ser independentemente amino,  
30 alquilamino, dialquilamino, opcionalmente substituído por heterocicloalquil,  
opcionalmente substituído por heterocicloalquilalquilóxi, aminoalquilóxi,  
alquilaminoalquilóxi, dialquilaminoalquilóxi, opcionalmente substituído por

- heteroaril, ciano,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ ,  $-\text{CR}^{14\text{e}}(=\text{NR}^{14\text{b}})$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^{24})\text{R}^{24\text{a}}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{13}\text{R}^{13\text{a}}$ ,  
 $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{R}^{23\text{a}}$   $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{12\text{a}}$ , ou alquil substituído por um ou dois  $\text{R}^{11}$ ;
- 5 cada  $\text{R}^{9\text{c}}$ , quando  $\text{R}^{9\text{c}}$  está presente, ser independentemente alquil, haloalquil, hidróxidoalquil, halo, hidróxido, alcóxi, ciano, nitro, ou fenilcarbonil;
- 5 cada  $\text{R}^{11}$  ser independentemente selecionado dentre hidróxido,  $-\text{NR}^{15}\text{R}^{15\text{a}}$ , opcionalmente substituído por heteroaril, opcionalmente substituído por heterocicloalquil, e opcionalmente substituído por cicloalquil;
- $\text{R}^{12}$  ser hidrogênio ou alquil e  $\text{R}^{12\text{a}}$  ser hidrogênio, hidróxido, alcóxi, alquil, aminoalquil, alquilaminoalquil, dialquilaminoalquil, hidróxidoalquil,
- 10 opcionalmente substituído por heterocicloalquil, opcionalmente substituído por heterocicloalquilalquil, ou opcionalmente substituído por heteroaril; ou  $\text{R}^{12}$  e  $\text{R}^{12\text{a}}$  juntamente com nitrogênio ao qual são agrupados formam heterocicloalquil opcionalmente substituídos por 1, 2, ou 3 grupos independentemente selecionados dentre alquil, hidróxidoalquil, haloalquil,
- 15 alquilcarbonil, alcóxicarbonil, opcionalmente substituído por cicloalquil, opcionalmente substituído por cicloalquilalquil, opcionalmente substituído por heteroaril, opcionalmente substituído por heteroarilalquil, opcionalmente substituído por fenil, e opcionalmente substituído por fenilalquil;
- $\text{R}^{13}$  ser hidrogênio ou alquil;
- 20  $\text{R}^{13\text{a}}$  ser alquil, aminoalquil, alquilaminoalquil, ou dialquilaminoalquil; cada  $\text{R}^{14}$  ser independentemente hidrogênio, alquil, hidróxido, alcóxi, opcionalmente substituído por heteroarilalquil, ou opcionalmente substituído por heterocicloalquilalquil;
- cada  $\text{R}^{14\text{a}}$  ser hidrogênio ou alquil;
- 25  $\text{R}^{14\text{b}}$  ser alcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, ou opcionalmente substituído por heterocicloalquil;
- $\text{R}^{15}$  ser hidrogênio, alquil, alcóxialquil, hidróxidoalquil, ou haloalquil;
- $\text{R}^{15\text{a}}$  ser hidrogênio, alquil, alcóxialquil, haloalquil, hidróxidoalquil, carboxialquil, aminocarbonilalquil, alquilaminocarbonilalquil, dialquilaminocarbonilalquil,
- 30 opcionalmente substituído por cicloalquil, ou opcionalmente substituído por fenilalquil;
- $\text{R}^{23}$  ser hidrogênio ou alquil;



R<sup>23a</sup> ser hidrogênio, alquil, aminoalquil, alquilaminoalquil, dialquilaminoalquil, ou opcionalmente substituído por heterocicloalquilalquil;

R<sup>24</sup> ser hidrogênio ou alquil, hidróxido, ou alcóxi; e

R<sup>24a</sup> ser hidróxido, alcóxi, amino, alquilamino, ou dialquilamino.

5                    2. O composto da reivindicação 1 caracterizado por:  
selecionado dentre *N*-[2-metil-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-4-[(4-fenilpirido[2,3-d]pirimidin-2-il)amino]benzamido; *N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[d]pirimidin-2-il)amino]benzamido; ou um simples isômero do mesmo; onde o composto é opcionalmente um sal, hidrato ou solvato farmacologicamente aceitável, ou combinação dos mesmos.

10                    3. O composto da reivindicação 1 caracterizado por:  
R<sup>40</sup> ser hidrogênio e R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> juntamente com pirimidinil ao qual são agrupados formam quinazolinil opcionalmente substituído nas posições 5-, 6-, 7-, e 8- por um ou dois grupos independentemente selecionados dentre  
15 alquil, alcóxi, halo, e hidróxido; ou um simples isômero do mesmo; onde o composto é opcionalmente um sal, hidrato ou solvato farmacologicamente aceitável, ou combinação dos mesmos.

                          4. O composto da reivindicação 3 caracterizado por:  
ser selecionado dentre  
20 4-[(6-cloro-4-fenilquinazolin-2-il)amino]-*N*-ciclopropilbenzamido;  
4-[(6-cloro-4-fenilquinazolin-2-il)amino]-*N*-[2-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]benzamido;  
4-[(6-cloro-4-fenilquinazolin-2-il)amino]-*N*-[2-(morfolin-4-ilmetil)fenil]benzamido;  
4-[(6-cloro-4-fenilquinazolin-2-il)amino]-*N*-(2-morfolin-4-ilfenil)benzamido;  
4-[(6-cloro-4-fenilquinazolin-2-il)amino]-*N*-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}benzami-  
25 do;  
4-[(6-cloro-4-fenilquinazolin-2-il)amino]-*N*-(4-metilpirrolidin-3-il)benzamido;  
*N*-(2-aminofenil)-4-[(6-cloro-4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;  
4-[(6-cloro-4-fenilquinazolin-2-il)amino]-*N*-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}  
benzamido;  
30 4-[(6-cloro-4-fenilquinazolin-2-il)amino]-*N*-[2-metil-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil]  
benzamido; e

ou um simples isômero do mesmo; onde o composto é opcionalmente um sal, hidrato ou solvato farmacêuticamente aceitável, ou combinação dos mesmos.

5. O composto da reivindicação 3 caracterizado por:

5  $R^2$  e  $R^3$  juntamente com pirimidinil ao qual são agrupados formam quinazolinil que não pode ser substituído nas posições 5-, 6-, 7-, ou 8-; ou um simples isômero do mesmo; onde o composto é opcionalmente um sal, hidrato ou solvato farmacêuticamente aceitável, ou combinação dos mesmos.

6. O composto da reivindicação 5 caracterizado por:

10  $R^1$  ser alquil; ou um simples isômero do mesmo; onde o composto é opcionalmente um sal, hidrato ou solvato farmacêuticamente aceitável, ou combinação dos mesmos.

7. O composto da reivindicação 5 caracterizado por:

15  $R^1$  ser heteroaril opcionalmente substituídos por 1, 2, ou 3  $R^6$ ; ou um simples isômero do mesmo; onde o composto é opcionalmente um sal, hidrato ou solvato farmacêuticamente aceitável, ou combinação dos mesmos.

8. O composto da reivindicação 5 caracterizado por:

20  $R^1$  ser cicloalquilopcionalmente substituídos por 1, 2, ou 3  $R^6$ ; ou um simples isômero do mesmo; onde o composto é opcionalmente um sal, hidrato ou solvato farmacêuticamente aceitável, ou combinação dos mesmos.

9. O composto da reivindicação 5 caracterizado por:

25  $R^1$  ser fenil substituído por um ou dois  $R^6$  onde cada  $R^6$  ser independentemente amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonil, alquilaminocarbonil, dialquilaminocarbonil, heterocicloalquilalquil (opcionalmente substituídos por alquil ou alcóxicarbonil), aminoalquilamino, alquilamino-alquilamino, ou dialquilaminoalquilamino; ou um simples isômero do mesmo; onde o composto é opcionalmente um sal, hidrato ou solvato farmacêuticamente aceitável, ou combinação dos mesmos.

10. O composto da reivindicação 5 caracterizado por:

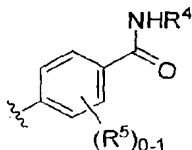
30  $R^1$  ser fenil insubstituível; ou um simples isômero do mesmo; onde o composto é opcionalmente um sal, hidrato ou solvato farmacêuticamente aceitável, ou combinação dos mesmos.

11. O composto da reivindicação 10 caracterizado por:

ser selecionado dentre:

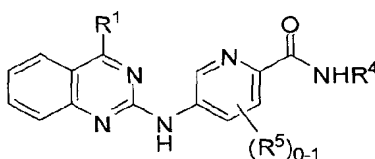
- N*-[(3,4-diclorofenil)metil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]piperidina-1-carboxamido;
- N*-[1-(1*H*-benzimidazol-2-il)piperidin-4-il]-4-fenilquinazolin-2-amino;
- 5 4-fenil-*N*-[1-(fenilcarbonil)piperidin-4-il]quinazolin-2-amino;
- 4-fenil-*N*-[1-(fenilacetil)piperidin-4-il]quinazolin-2-amino;
- N*-{1-[(2,6-diclorofenil)acetil]piperidin-4-il}-4-fenilquinazolin-2-amino;
- 4-fenil-*N*-[1-(2-fenilpropanoil)piperidin-4-il]quinazolin-2-amino;
- N*-{1-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)sulfonil]piperidin-4-il}-4-fenilquinazolin-2-amino;
- 10 *N*-{1-[(2,6-diclorofenil)carbonil]piperidin-4-il}-4-fenilquinazolin-2-amino;
- 1,1-dimetiletil 3-({4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]piperidin-1-il}carbonil)piperidina-1-carboxilato;
- N*-[1-(ciclohexilcarbonil)piperidin-4-il]-4-fenilquinazolin-2-amino;
- 2-(2,6-dimetilfenil)-5-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]-1*H*-isindole-1,3(2*H*)-diona;
- 15 *N*-(2,6-dimetilfenil)-1-metil-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]-1*H*-imidazole-2-carboxamido;
- 5-cloro-*N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]tiofene-2-carboxamido;
- N*-(4-metilpirrolidin-3-il)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- 20 *N*-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}-5-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]piridina-2-carboxamido; e
- um simples isômero do mesmo; onde o composto é opcionalmente um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável, ou combinação dos mesmos.

- 25 12. O composto da reivindicação 5 caracterizado por:  
R<sup>50</sup> ser



ou um simples isômero do mesmo; onde o composto é opcionalmente um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável, ou combinação dos mesmos.

13. O composto da reivindicação 1 de acordo com a Fórmula Ib



Fórmula Ib;

- 5 ou um simples isômero do mesmo; caracterizado por:  
o composto ser opcionalmente um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável, ou combinação dos mesmos.
14. O composto da reivindicação 12 ou 13, caracterizado por:  
R<sup>4</sup> ser heteroaril substituído por um R<sup>6</sup>; ou um simples isômero do
- 10 mesmo; onde o composto é opcionalmente um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável, ou combinação dos mesmos.
15. O composto da reivindicação 14 caracterizado por:  
ser selecionado dentre
- 15 *N*-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino] benzamido;
- N*-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- N*-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino] benzamido;
- 20 *N*-(2,6-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino] benzamido;
- N*-(4-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-7-il)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- 25 *N*-[2-(2-hidróxidoetil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- N*-(2-[2-[(fenilmetil)oxi]etil]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- 4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]-*N*-(2,3,3-trimetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il) benzamido; e

um simples isômero do mesmo; onde o composto é opcionalmente um sal, hidrato ou solvato farmacologicamente aceitável, ou combinação dos mesmos.

16. O composto da reivindicação 12 ou 13, caracterizado por:

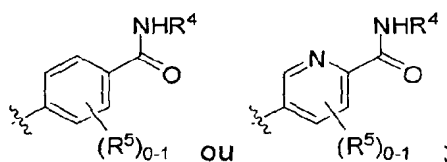
5  $R^4$  ser fenil substituído por  $R^{29}$  e adicionalmente substituído por 1 ou 2  $R^{9a}$ ; ou um simples isômero do mesmo; onde o composto é opcionalmente um sal, hidrato ou solvato farmacologicamente aceitável, ou combinação dos mesmos.

17. O composto da reivindicação 16 caracterizado por:

10 cada  $R^{9a}$  ser independentemente hidrogênio ou alquil; ou um simples isômero do mesmo; onde o composto é opcionalmente um sal, hidrato ou solvato farmacologicamente aceitável, ou combinação dos mesmos.

18. O composto da reivindicação 5 caracterizado por:

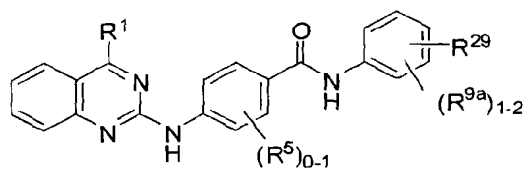
15  $R^1$  ser alquil, cicloalquil, ou heteroaril, onde cicloalquile heteroaril são opcionalmente substituídos por 1, 2, ou 3  $R^6$ ;  
 $R^{50}$  ser



20  $R^4$  ser fenil substituído por um  $R^{29}$  e adicionalmente substituído por 1 ou 2  $R^{9a}$ ;  $R^{29}$  ser  $R^{9c}$ ; e cada  $R^{9a}$  ser independentemente hidrogênio ou  $R^{9c}$ ; ou um simples isômero do mesmo; onde o composto é opcionalmente um sal, hidrato ou solvato farmacologicamente aceitável, ou combinação dos mesmos.

19. O composto da reivindicação 1 de acordo com a Fórmula

1c



25 ou um simples isômero do mesmo; onde o composto é opcionalmente um sal, hidrato ou solvato farmacologicamente aceitável, ou combinação dos mesmos.

20. O composto da reivindicação 19 caracterizado por:  
ser selecionado dentre

*N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[[4-(4-[[3-(etilóxi)propil]amino]fenil)quinazolin-2-il]amino]benzamido;

5 4-[(4-ciclopropilquinazolin-2-il)amino]-*N*-(2,6-dimetilfenil)benzamido;

*N*-[2,5-bis(hidróxidometil)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;

*N*-[2-(hidróxidometil)-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;

4-[(4-ciclohexilquinazolin-2-il)amino]-*N*-(2,6-dimetilfenil)benzamido; e

10 um simples isômero do mesmo; onde o composto é opcionalmente um sal, hidrato ou solvato farmacêuticamente aceitável, ou combinação dos mesmos.

21. O composto da reivindicação 19 caracterizado por:

$R^1$  ser alquil ou heteroaril opcionalmente substituído por um  $R^6$ ;  
 $R^{29}$  ser  $R^{9c}$  onde  $R^{9c}$  ser alquil; e cada  $R^{9a}$  ser independentemente hidrogênio  
15 ou  $R^{9c}$ , onde  $R^{9c}$  ser alquil; ou um simples isômero do mesmo; onde o composto é opcionalmente um sal, hidrato ou solvato farmacêuticamente aceitável, ou combinação dos mesmos.

22. O composto da reivindicação 19 caracterizado por:

$R^1$  ser fenil substituído por um ou dois  $R^6$  onde cada  $R^6$ , ser  
20 independentemente alquilaminoalquil, dialquilaminoalquil, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonil, alquilaminocarbonil, dialquilaminocarbonil, heterocicloalquilalquil (opcionalmente substituídos por alquil ou alcóxicarbonil), aminoalquilamino, alquilaminoalquilamino, ou dialquilaminoalquilamino;  $R^{29}$  ser  $R^{9c}$  onde  $R^{9c}$  ser alquil; e  $R^{9a}$  ser hidrogênio ou  $R^{9c}$ , onde  $R^{9c}$  ser alquil; ou um  
25 simples isômero do mesmo; onde o composto é opcionalmente um sal, hidrato ou solvato farmacêuticamente aceitável, ou combinação dos mesmos.

23. O composto da reivindicação 19 caracterizado por:

$R^1$  ser fenil insubstituível; cada  $R^{9a}$  ser independentemente hidrogênio ou alquil; e  $R^{29}$  ser  $R^{9b}$ ; ou um simples isômero do mesmo; onde o  
30 composto é opcionalmente um sal, hidrato ou solvato farmacêuticamente aceitável, ou combinação dos mesmos.

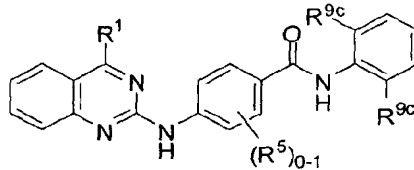
24. O composto da reivindicação 22 ou 23, caracterizado por:

R<sup>9b</sup> ser opcionalmente substituído por heterocicloalquil, dialquila-  
minoalquilóxi, heterocicloalquilalquilóxi, -C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>13a</sup>,  
-C(O)R<sup>14</sup>, opcionalmente substituído por heteroaril, -NR<sup>23</sup>C(O)R<sup>23a</sup>, ou alquil  
substituído por um R<sup>11</sup>; ou um simples isômero do mesmo; onde o composto é  
5 opcionalmente um sal, hidrato ou solvato farmacologicamente aceitável, ou  
combinação dos mesmos.

25. O composto da reivindicação 24 caracterizado por:  
selecionado dentre *N*-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-4-[(4-fenilqui-  
nazolin-2-il)amino]benzamido; *N*-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-  
10 2-il)amino] benzamido; e um simples isômero do mesmo; onde o composto é  
opcionalmente um sal, hidrato ou solvato farmacologicamente aceitável, ou  
combinação dos mesmos.

26. O composto da reivindicação 1 de acordo com a Fórmula  
II

15



caracterizado por:

R<sup>1</sup> ser alquil; R<sup>1</sup> ser heteroaril opcionalmente substituído por um  
ou dois alquil; ou R<sup>1</sup> ser fenil substituído por um metilamino, isopropilamino,  
isobutilamino, dimetilamino, dimetilaminocarbonil, aminocarbonil, morfolinilmetil,  
20 4-metilpiperazinilmetil, ou dimetilaminometil; ou um simples isômero do mesmo;  
onde o composto é opcionalmente um sal, hidrato ou solvato  
farmacologicamente aceitável, ou combinação dos mesmos.

27. O composto da reivindicação 26 caracterizado por:  
ser selecionado dentre  
25 *N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[[4-(1-metiletil)quinazolin-2-il]amino]benzamido;  
*N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[[4-(1*H*-pirazol-4-il)quinazolin-2-il]amino]benzamido;  
*N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-furan-3-ilquinazolin-2-il)amino]benzamido;  
4-[[4-[4-(dimetilamino)fenil]quinazolin-2-il]amino]-*N*-(2,6-dimetilfenil)benzamido;

3-{2-[(4-[(2,6-dimetilfenil)amino]carbonil)fenil]amino}quinazolin-4-il}-*N,N*-dimetilbenzamido;

4-({4-[4-(aminocarbonil)fenil]quinazolin-2-il}amino)-*N*-(2,6-dimetilfenil) benzamido;

5 *N*-(2,6-dimetilfenil)-4-({4-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]quinazolin-2-il}amino)benzamido;

4-({4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)quinazolin-2-il}amino)-*N*-(2,6-dimetilfenil)benzamido;

10 *N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}quinazolin-2-il)amino]benzamido;

4-[(4-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}quinazolin-2-il)amino]-*N*-(2,6-dimetilfenil)benzamido;

*N*-(2,6-dimetilfenil)-4-({4-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]quinazolin-2-il}amino)benzamido;

15 *N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}quinazolin-2-il)amino]benzamido;

4-[(4-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}quinazolin-2-il)amino]-*N*-(2,6-dimetilfenil)benzamido;

*N*-(2,6-dimetilfenil)-4-({4-[4-(metilamino)fenil]quinazolin-2-il}amino)benzamido;

20 *N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-{4-[(2-metilpropil)amino]fenil}quinazolin-2-il)amino]benzamido;

*N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-{4-[(1-metiletil)amino]fenil}quinazolin-2-il)amino]benzamido;

25 *N*-(2,6-dimetilfenil)-4-({4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)quinazolin-2-il}amino}benzamido;

*N*-(2,6-dimetilfenil)-4-({4-(1*H*-indol-5-il)quinazolin-2-il}amino}benzamido;

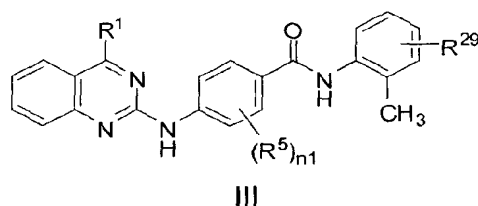
*N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-metilquinazolin-2-il)amino]benzamido; e

um simples isômero do mesmo; onde o composto é opcionalmente um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável, ou combinação dos mesmos.

30 28. O composto da reivindicação 1 de acordo com a Fórmula

III





ou um simples isômero do mesmo; caracterizado por:

- 5 o composto ser opcionalmente um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável, ou combinação dos mesmos.

29. O composto da reivindicação 28 caracterizado por:  
ser selecionado dentre

- N*-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}-4-[[4-(4-fluorofenil)quinazolin-2-il]amino]benzamido;
- 10 *N*-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}-4-[[4-(2-fluorofenil)quinazolin-2-il]amino]benzamido;
- 4-[[4-(3-bromofenil)quinazolin-2-il]amino]-*N*-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}benzamido;
- 4-[[4-(4-clorofenil)quinazolin-2-il]amino]-*N*-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}benzamido;
- 15 4-[[4-(2-clorofenil)quinazolin-2-il]amino]-*N*-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}benzamido;
- N*-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}-4-[[4-(1-metiletil)quinazolin-2-il]amino]benzamido;
- 20 4-[[4-(2,6-difluorofenil)quinazolin-2-il]amino]-*N*-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}benzamido;
- 4-[[4-(2,4-difluorofenil)quinazolin-2-il]amino]-*N*-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}benzamido;
- 4-[[4-(2-bromofenil)quinazolin-2-il]amino]-*N*-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}benzamido;
- 25 4-[[4-(2'-bromobifenil-2-il)quinazolin-2-il]amino]-*N*-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}benzamido;
- 4-[[4-(3-clorofenil)quinazolin-2-il]amino]-*N*-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}benzamido;

- 4-[[4-(3,5-diclorofenil)quinazolin-2-il]amino]-*N*-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}benzamido;
- 4-[[4-(2,3-diclorofenil)quinazolin-2-il]amino]-*N*-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}benzamido;
- 5 *N*-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}-4-[[4-(1-metil-1*H*-pirrol-2-il)quinazolin-2-il]amino}benzamido;
- 4-[[4-(2,4-diclorofenil)quinazolin-2-il]amino]-*N*-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}benzamido;
- 4-[[4-(3,4-diclorofenil)quinazolin-2-il]amino]-*N*-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}benzamido;
- 10 4-[[4-(2,5-diclorofenil)quinazolin-2-il]amino]-*N*-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}benzamido;
- N*-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}-4-[[4-(2-tienil)quinazolin-2-il]amino]benzamido;
- 15 *N*-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}-4-[[4-piridin-2-il]quinazolin-2-il]amino]benzamido;
- 4-[[4-(3,5-difluorofenil)quinazolin-2-il]amino]-*N*-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}benzamido;
- 4-metil-3-[[4-[[4-fenilquinazolin-2-il]amino]fenil]carbonil]amino]benzoicoácido;
- 20 *N*,4-dimetil-*N*-(metilóxi)-3-[[4-[[4-fenilquinazolin-2-il]amino]fenil]carbonil]amino]benzamido;
- N*-hidróxido-4-metil-3-[[4-[[4-fenilquinazolin-2-il]amino]fenil]carbonil]amino]benzamido;
- N*-(5-amino-2-metilfenil)-4-[[4-fenilquinazolin-2-il]amino]benzamido;
- 25 *N*-{2-metil-5-[(*E*)-(morfolin-4-ilimino)metil]fenil}-4-[[4-fenilquinazolin-2-il]amino]benzamido;
- N*-(5-ciano -2-metilfenil)-4-[[4-fenilquinazolin-2-il]amino]benzamido;
- 4-[[4-(4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]fenil)quinazolin-2-il]amino]-*N*-(2,6-dimetilfenil)benzamido;
- 30 4-metil-3-[[4-[[4-fenilquinazolin-2-il]amino]fenil]carbonil]amino]-*N*-1*H*-tetrazol-5-ilbenzamido;
- 4-[[4-(4-fluorofenil)quinazolin-2-il]amino]-*N*-[2-metil-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil]

- benzamido;  
*N*-[2-metil-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-4-[(4-metilquinazolin-2-il)amino]benzamido;  
*N*-{5-[(dietilamino)(imino)metil]-2-metilfenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]  
benzamido;  
5 metil 4-metil-3-[(4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]fenil)carbonil)amino]  
benzenecarboximidoato;  
4-[(4-etilquinazolin-2-il)amino]-*N*-[2-metil-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil]benzamido;  
4-[(4-ciclopropilquinazolin-2-il)amino]-*N*-[2-metil-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil]  
benzamido;  
10 4-[[4-(1-metiletil)quinazolin-2-il]amino]-*N*-[2-metil-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil]  
benzamido;  
4-[[4-(1-metiletil)quinazolin-2-il]amino]-*N*-(2-metil-5-[[metil(fenilmetil)amino]  
metil]fenil)benzamido;  
*N*-(2-metil-5-[[metil(fenilmetil)amino]metil]fenil)-4-[(4-metilquinazolin-2-il)amino]  
15 benzamido;  
4-[(4-etilquinazolin-2-il)amino]-*N*-(2-metil-5-[[metil(fenilmetil)amino]metil]fenil)  
benzamido;  
*N*-[5-(aminometil)-2-metilfenil]-4-[[4-(4-clorofenil)quinazolin-2-il]amino]  
benzamido;  
20 *N*-(5-formil-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;  
2-fluoro-*N*-[2-metil-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]  
benzamido;  
3-fluoro-*N*-[2-metil-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]  
benzamido;  
25 2-cloro-*N*-[2-metil-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]  
benzamido; e

um simples isômero do mesmo; onde o composto é opcionalmente um sal, hidrato ou solvato farmacêuticamente aceitável, ou combinação dos mesmos.

30. O composto da reivindicação 28 caracterizado por:

- 30  $R^1$  ser fenil insubstituível;  $n_1$  ser 0; e  $R^{29}$  ser  $R^{9b}$  onde  $R^{9b}$  ser  
opcionalmente substituído por heterocicloalquil, dialquilaminoalquilóxi,  
heterocicloalquilalquilóxi,  $-C(O)NR^{12}R^{12a}$ ,  $-S(O)_2NR^{13}R^{13a}$ ,  $-C(O)R^{14}$ ,

opcionalmente substituído por heteroaril,  $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ , ou alquil substituído por um  $R^{11}$ ; e onde

5  $R^{11}$  ser hidróxido,  $-NR^{15}R^{15a}$  (onde  $R^{15}$  é hidrogênio, alquil, haloalquil, alcóxialquil, ou hidróxidoalquil e  $R^{15a}$  é hidrogênio, alquil, haloalquil, carboxialquil, aminocarbonilalquil, hidróxidoalquil, alcóxialquil, cicloalquil, ou fenilmetil), opcionalmente substituído por heterocicloalquil, ou opcionalmente substituído por heteroaril;

10  $R^{12}$  ser hidrogênio ou alquil e  $R^{12a}$  ser hidrogênio, alquil, dialquilaminoalquil, opcionalmente substituído por heterocicloalquil, opcionalmente substituído por heterocicloalquilalquil, ou hidróxidoalquil; ou  $R^{12}$  e  $R^{12a}$  juntamente com nitrogênio ao qual são agrupados de um heterocicloalquil opcionalmente substituído por um alquil, hidróxidoalquil, cicloalquilalquil, opcionalmente substituído por heteroarilalquil, ou fenilalquil (onde ciclo fenil ser opcionalmente substituído por um halo);

15  $R^{13}$  ser hidrogênio ou alquil;

$R^{13a}$  ser hidrogênio, alquil, ou dialquilaminoalquil;

$R^{14}$  ser opcionalmente substituído por heterocicloalquilalquil ou opcionalmente substituído por heteroarilalquil;

20  $R^{23}$  ser hidrogênio ou alquil; e

$R^{23a}$  ser aminoalquil, alquilaminoalquil, dialquilaminoalquil, ou heterocicloalquilalquil;

ou um simples isômero do mesmo; onde o composto é opcionalmente um sal, hidrato ou solvato farmacologicamente aceitável, ou combinação dos mesmos.

25 31. O composto da reivindicação 30 caracterizado por:

ser selecionado dentre

*N*-{5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino] benzamido;

*N*-[2-metil-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;

30 *N*-{2-metil-5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino] benzamido;

- N*-(5-{[2-(dimetilamino)etil]oksi}-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino] benzamido;
- N*-{2-metil-5-[(3-morfolin-4-ilpropil)oksi]fenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino] benzamido;
- 5 *N*-(3-{[2-(dimetilamino)etil]oksi}-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino] benzamido;
- N*-[2-metil-5-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- N*-{3-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino] benzamido;
- 10 *N*-[2-(dimetilamino)etil]-4-metil-3-[[{4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]fenil}carbonil) amino]benzamido;
- N,N*,4-trimetil-3-[[{4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]fenil}carbonil)amino] benzamido;
- N*-[5-({[2-(dimetilamino)etil]amino)sulfonil]-2-metilfenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- 15 *N*-{5-[(dietilamino)metil]-2-metilfenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- N*-[2-metil-5-(piperidin-1-ilmetil)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- N*-(5-{[ciclohexil(metil)amino]metil}-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino] benzamido;
- 20 4-metil-*N*-(3-morfolin-4-ilpropil)-3-[[{4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]fenil} carbonil)amino]benzamido;
- N*-[2-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino] benzamido;
- 4-metil-*N*-(2-morfolin-4-iletile)-3-[[{4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]fenil}carbonil) amino]benzamido;
- 25 *N*-[3-(dimetilamino)propil]-4-metil-3-[[{4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]fenil} carbonil) amino]benzamido;
- N*-{5-[(2,6-dimetilpiperidin-1-il)metil]-2-metilfenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino] benzamido;
- 30 *N*-{2-metil-5-[(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)metil]fenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;

- N*-(5-{{4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il}carbonil}-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- N*-[2-metil-5-{{4-[(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metil]piperazin-1-il}carbonil}fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- 5 *N*-(5-{{4-(furan-2-ilmetil)piperazin-1-il}carbonil}-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- N*-(2-metil-5-{{4-(fenilmetil)piperazin-1-il}carbonil}fenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- N*-(5-{{(1,1-dimetiletil)amino}metil}-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- 10 *N*-[5-(azepan-1-ilmetil)-2-metilfenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- N*-(2-metil-5-{{(1,1,3,3-tetrametilbutil)amino}metil}fenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- N*-(2-metil-5-{{(fenilmetil)amino}metil}fenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- 15 *N*-[5-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-ilmetil)-2-metilfenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- N*-(2-metil-5-{{[metil(fenilmetil)amino]metil}fenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- 20 *N*-(2-metil-5-{{(1-metiletil)amino}metil}fenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- N*-(5-{{bis(1-metiletil)amino}metil}-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- N*-(5-{{etil(metil)amino}metil}-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- 25 *N*-(5-{{etil(1-metiletil)amino}metil}-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- N*-(5-[1-(dimetilamino)etil]-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- 30 *N*-[2-metil-5-(1-morfolin-4-iletil)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- N*-[2-metil-5-(morfolin-4-ilacetil)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;

- N*-{2-metil-5-[(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)acetil]fenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]  
benzamido;
- 5 *N*-(2-metil-5-[[2-metilpropil]amino]metil}fenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]  
benzamido;
- N*-(2-metil-5-[[1-feniletil]amino]metil}fenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]  
benzamido;
- N*-(5-[[1,2-dimetilpropil]amino]metil)-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino] benzamido;
- 10 *N*-{5-[(4-etilpiperazin-1-il)carbonil]-2-metilfenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]  
benzamido;
- N*-[2-metil-5-(piperazin-1-ilcarbonil)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]  
benzamido;
- N*-(5-[[4-(2-hidróxidoetil)piperazin-1-il]carbonil]-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- 15 *N*-(5-{1-[etil(3,3,3-trifluoropropil)amino]etil}-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- N*-(5-{1-[bis(3,3,3-trifluoropropil)amino]etil}-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- 20 *N*-(2-metil-5-[[metil(1-metiletil)amino]metil}fenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]  
benzamido;
- N*-[5-(3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-ilmetil)-2-metilfenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino] benzamido;
- N*-(2-metil-5-[[1-metilpropil]amino]metil}fenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]  
benzamido;
- 25 *N*-[5-({4-[(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}carbonil)-2-metilfenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- N*-(2-metil-5-[[4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil]fenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- 30 *N*-(2-metil-5-[[4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil]fenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- N*-[2-metil-5-(1*H*-pirazol-5-il)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;

- N*-{5-[(ciclopropilamino)metil]-2-metilfenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino] benzamido;
- N*-{5-[(*N,N*-dimetilgli cil)amino]-2-metilfenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino] benzamido;
- 5 1-({4-metil-3-[(4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]fenil)carbonil] amino}fenil)metil) azetidina-3-carboxilicoácido;
- N*-(5-[(2-hidróxidoetil)amino]metil)-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino] benzamido;
- N*-(5-[(2-hidróxidoetil)(metil)amino]metil)-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-  
10 il)amino]benzamido;
- 4-metil-*N*-(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-[(4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino] fenil)carbonil]amino]benzamido;
- N*-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-iletil)-4-metil-3-[(4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino] fenil)carbonil]amino]benzamido;
- 15 *N*-(2-hidróxidoetil)-4-metil-3-[(4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]fenil)carbonil] amino] benzamido;
- N*-[5-(2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilcarbonil)-2-metilfenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-  
il)amino]benzamido;
- N*-{5-[(etilamino)metil]-2-metilfenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- 20 *N*-{2-metil-5-[(propilamino)metil]fenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino] benzamido;
- N*-[2-metil-5-(1*H*-tetrazol-5-il)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- N*-[2-metil-5-(1*H*-1,2,4-triazol-5-il)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino] benzamido;
- 25 *N*-(5-[(1,3-dimetilbutil)amino]metil)-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino] benzamido;
- N*-[2-metil-3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- N*-[5-({2-hidróxido-1-(hidróxidometil)etil}amino)metil]-2-metilfenil]-4-[(4-  
fenilquinazolin-2-il) amino]benzamido;
- 30 *N*-[2-metil-5-({2-(metilóxi)etil}amino)metil]fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino] benzamido;



- N*-(5-[[2-hidróxido-1,1-dimetiletil]amino]metil)-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- N*-{5-[(4-acetilpiperazin-1-il)metil]-2-metilfenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- 5 *N*-(5-[[4-(2,2-dimetilpropanoil)piperazin-1-il]metil]-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- N*-(5-[[bis(2-hidróxidoetil)amino]metil]-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- 10 *N*-[5-({bis[2-(metilóxi)etil]amino}metil)-2-metilfenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- N*-(5-[[4-(ciclopentilcarbonil)piperazin-1-il]metil]-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- N*-(2-metil-5-[[4-(fenilcarbonil)piperazin-1-il]metil]fenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- 15 *N*-[2-metil-5-({4-[(metilóxi)acetil]piperazin-1-il}metil)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- N*-[2-metil-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- N*-[2-metil-5-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- 20 *N*-[2-metil-4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- N*-(5-[[etil(2,2,2-trifluoroetil)amino]metil]-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- N*-[5-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-ilmetil)-2-metilfenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- 25 *N*-(5-[[etil(2-hidróxidoetil)amino]metil]-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- N*-[5-(aminometil)-2-metilfenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- N*-[4-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- 30 *N*-[2-metil-5-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;

- N*-(4-[[etil(1-metiletil)amino]metil]-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino] benzamido;
- N*-(2-metil-4-[[metil(fenilmetil)amino]metil]fenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino] benzamido;
- 5 *N*-{2-metil-5-[(metilamino)metil]fenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- N*-{4-[(dietilamino)metil]-2-metilfenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- N*-[2-metil-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- N*-(5-[[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]metil]-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- 10 *N*-[4-(1*H*-imidazol-1-il)-2-metilfenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- N*-{3-[(dietilamino)metil]-2-metilfenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- N*-[3-(azepan-1-ilmetil)-2-metilfenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- N*-{2-metil-5-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino] benzamido;
- 15 *N*-{2-metil-5-[(2-morfolin-4-iletil)oxi]fenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino] benzamido;
- 4-metil-3-[[{4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]fenil}carbonil)amino]benzamido;
- N*-{5-[(8*aR*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]-2-metilfenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- 20 *N*-{5-[(8*aS*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilcarbonil]-2-metilfenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- N*-(4-[[2-hidróxidoetil)amino]metil]-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino] benzamido;
- N*-(4-[[etil(2-hidróxidoetil)amino]metil]-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino] benzamido;
- 25 *N*-[5-(1*H*-imidazol-1-il)-2-metilfenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;
- N*-{2-metil-5-[(2-metilalanil)amino]fenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino] benzamido;
- N*-{5-[(*N,N*-dietilgli cil)amino]-2-metilfenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino] benzamido;
- 30 *N*-(5-[[ciclopropil(metil)amino]metil]-2-metilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino] benzamido;

*N*-[5-(hidróxidometil)-2-metilfenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;  
*N*-{5-[(ciclopentilamino)metil]-2-metilfenil}-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]  
 benzamido; e

um simples isômero do mesmo; onde o composto é opcionalmente um sal,  
 5 hidrato ou solvato farmacologicamente aceitável, ou combinação dos mesmos.

32. Um composto selecionado dentre *N*-(2-metil-5-nitrofenil)-4-  
 [(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamido;  
 4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]-*N*-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)benzamido;  
*N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-2-il]amino]benzamido;  
 10 *N*-[2-metil-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-4-[(4-morfolin-4-ilquinazolin-2-il)amino]  
 benzamido;  
*N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-morfolin-4-ilquinazolin-2-il)amino]benzamido;  
*N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-fenilpirido[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino]benzamido;  
*N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*d*]pirimidin-2-il)amino]  
 15 benzamido;  
*N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[[4-fenil-7-(fenilmetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-  
*d*]pirimidin-2-il]amino]benzamido;  
*N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[[4-fenil-6-(fenilmetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-  
*d*]pirimidin-2-il]amino]benzamido;  
 20 *N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-il)amino]  
 benzamido;  
*N*-(2,6-dimetilfenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]  
 benzamido;  
*N*-(2,6-dimetilfenil)-2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-4-[(4-fenilquinazolin-2-  
 25 il)amino]benzamido;  
*N*-(2,6-dimetilfenil)-2-[(2-morfolin-4-iletil)oxi]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]  
 benzamido;  
*N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]-2-[(2-pirrolidin-1-iletil)oxi]  
 benzamido;  
 30 *N*-(2,6-dimetilfenil)-3-[(2-morfolin-4-iletil)oxi]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]  
 benzamido;  
*N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]-3-[(2-pirrolidin-1-iletil)oxi]

benzamido;

*N*-(2,6-dimetilfenil)-4-({7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]-4-fenilquinazolin-2-il}amino)

benzamido; e

um simples isômero do mesmo; onde o composto é opcionalmente um sal,

5 hidrato ou solvato farmacologicamente aceitável, ou combinação dos mesmos.

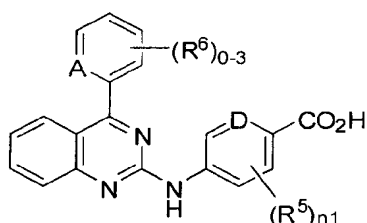
33. Um método para preparação de um composto de quaisquer das reivindicações de 1 a 32, caracterizado por:

compreender as etapas de:

a. reagir um intermediário da fórmula **8**, ou um sal, hidrato, solvato

10

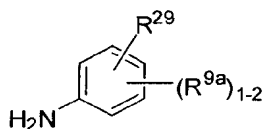
ou combinação dos mesmos:



**8**

onde A e D são independentemente CH ou N;

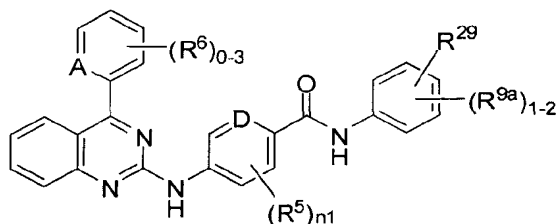
com um intermediário da fórmula **9**:



**9**

15

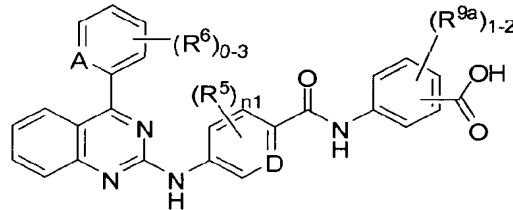
para chegar a um composto da Fórmula **XI**:



**XI**;

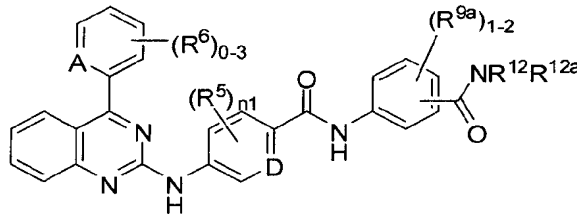
20 e opcionalmente separar isômeros individuais; e opcionalmente modificar quaisquer dos grupos  $R^6$ ,  $R^{29}$ , e  $R^{9a}$ ; e opcionalmente formar um sal, hidrato, solvato farmacologicamente aceitável ou combinação dos mesmos; ou

- b. reagir um intermediário da fórmula **11** ou um sal, hidrato, solvato ou combinação dos mesmos:

**11**

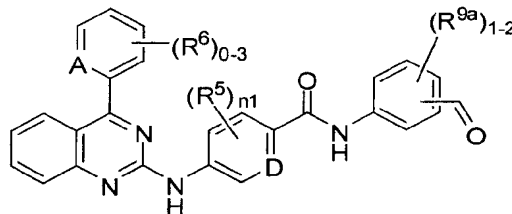
- 5 onde A e D são independentemente CH ou N;

com um intermediário da fórmula  $\text{NHR}^{12}\text{R}^{12a}$  para chegar a um composto da Fórmula **8f**

**8f;**

- 10 e opcionalmente separar isômeros individuais; e opcionalmente modificar quaisquer dos grupos  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^{9a}$ , e  $\text{R}^{12b}$ ; e opcionalmente formar um sal, hidrato, solvato farmacologicamente aceitável ou combinação dos mesmos; ou

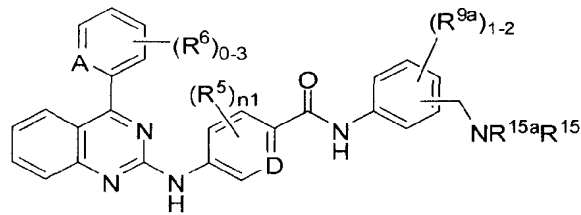
- c. reagir um intermediário da fórmula **13** ou um sal, hidrato, solvato ou combinação dos mesmos:

**13**

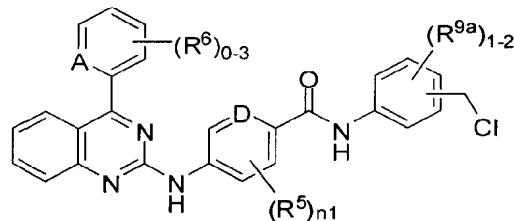
15

onde A e D são independentemente CH ou N;

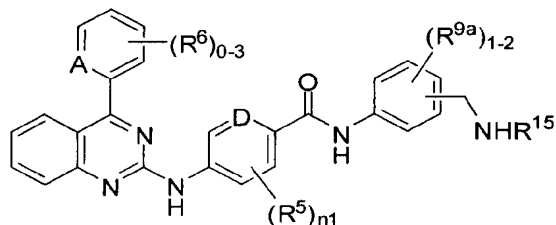
com um intermediário da fórmula  $\text{NHR}^{15}\text{R}^{15a}$  para chegar a um composto da Fórmula **XII**:

**XII**

- e opcionalmente separar isômeros individuais; e opcionalmente modificar quaisquer dos grupos  $R^6$ ,  $R^{9a}$ , e  $R^{15}$ ; e opcionalmente formar um sal, hidrato, 5 solvato farmacologicamente aceitável ou combinação dos mesmos; ou
- d. reagir um intermediário da fórmula **15a**, ou um sal, hidrato, solvato ou combinação dos mesmos:

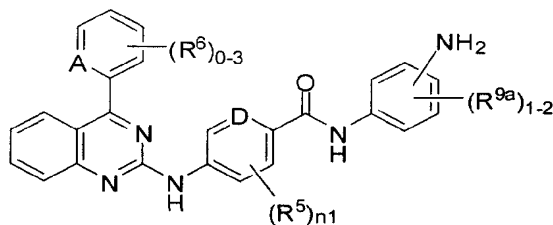
**15a**

- 10 onde A e D são independentemente CH ou N; com um intermediário da fórmula  $NH_2R^{15}$  para chegar a um composto da Fórmula **XIII**:

**XIII;**

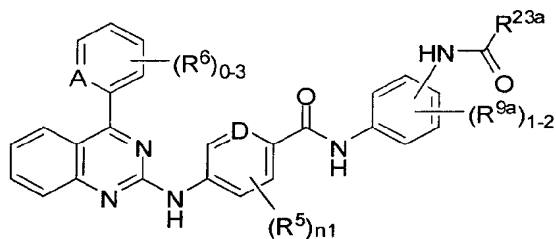
- 15 e opcionalmente separar isômeros individuais; e opcionalmente modificar quaisquer dos grupos  $R^6$ ,  $R^{9a}$ , e  $R^{15}$ ; e opcionalmente formar um sal, hidrato, solvato farmacologicamente aceitável ou combinação dos mesmos; ou

- e. reagir um intermediário da fórmula **23**, ou um sal, hidrato, solvato ou combinação dos mesmos:

**23**

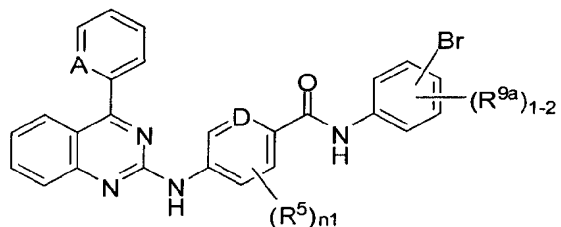
- 5 onde A e D são independentemente CH ou N;

com um intermediário da fórmula  $R^{23a}C(O)OH$  ou  $R^{23a}C(O)Cl$  para chegar a um composto da Fórmula **XIV**

**XIV**

- 10 e opcionalmente separar isômeros individuais; e opcionalmente modificar quaisquer dos grupos  $R^6$ ,  $R^{9a}$ , e  $R^{23a}$ ; e opcionalmente formar um sal, hidrato, solvato farmacologicamente aceitável ou combinação dos mesmos; ou

- f. reagir um intermediário da fórmula **26**, ou um sal, hidrato, solvato ou combinação dos mesmos:

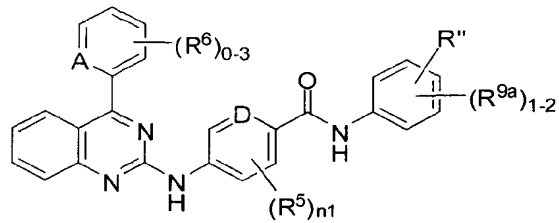
**26**

15

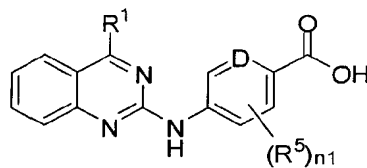
onde A e D são independentemente CH ou N;

com um intermediário da fórmula  $R''B(OH)_2$  onde  $R''$  ser opcionalmente substituído por heteroaril para chegar a um composto da

20 Fórmula **XV**:

**XV**

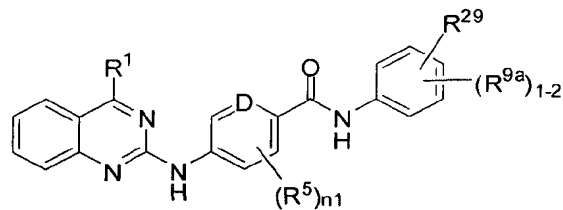
- e opcionalmente separar isômeros individuais; e opcionalmente modificar quaisquer dos grupos  $R^6$ ,  $R^{9a}$ , e  $R^{12b}$ ; e opcionalmente formar um sal, hidrato, solvato farmacologicamente aceitável ou combinação dos mesmos; ou
- 5 g. reagir um intermediário da fórmula **31**, ou um sal, hidrato, solvato ou combinação dos mesmos,

**31**

10

onde  $R^1$  ser cicloalquil, e D ser CH ou N;

com um intermediário da fórmula **9** como definido acima para chegar a um composto da invenção da Fórmula **XVI**

**XVI**

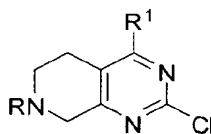
15

onde  $R^{29}$  e  $R^{9a}$  são como definidos no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I; e opcionalmente separar isômeros individuais; e opcionalmente modificar quaisquer dos grupos  $R^6$ ,  $R^1$ ,  $R^{9a}$ , e  $R^{29}$ ; e opcionalmente formar um sal, hidrato, solvato farmacologicamente aceitável ou combinação dos mesmos;

20 ou

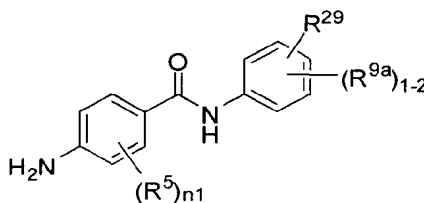


- h. reagir um intermediário da fórmula **33**, ou um sal, hidrato, solvato ou combinação dos mesmos,

**33**

- 5 onde R<sup>1</sup> ser fenil ou heteroaril cada um deles podendo ser opcionalmente substituídos por 1, 2, ou 3 R<sup>6</sup> e R ser alquil, alcóxicarbonil, benzilóxicarbonil, e opcionalmente substituído por fenilalquil;

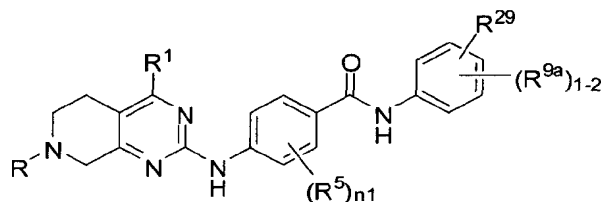
com um intermediário da fórmula **34**, ou um sal, hidrato, solvato ou combinação dos mesmos,



10

**34**

onde R<sup>29</sup> e R<sup>9a</sup> são como definidos no Sumário da Invenção para um composto da Fórmula I para chegar a um composto da invenção da Fórmula **XVIIa**



15

**XVIIa**

e opcionalmente separar isômeros individuais; e opcionalmente modificar quaisquer dos grupos R, R<sup>6</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>9a</sup>, e R<sup>29</sup>; e opcionalmente formar um sal, hidrato, solvato farmacologicamente aceitável ou combinação dos mesmos.

20

34. Uma composição compreendendo um composto acordo com de quaisquer das reivindicações de 1 a 32, ou um simples isômero do mesmo, caracterizado por:

o composto ser opcionalmente um sal, hidrato ou solvato farmacêuticamente aceitável, ou combinação dos mesmos, e um portador, excipiente ou diluente farmacêuticamente aceitável.

5 35. Um método de tratamento de uma enfermidade mediada por uma proteína na via de Hedgehog, compreendendo a administração a um paciente com a dita enfermidade uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto de acordo com quaisquer das reivindicações de 1 a 32 ou um simples isômero do mesmo; caracterizado por:

10 o composto ser opcionalmente um sal, hidrato ou solvato farmacêuticamente aceitável, ou combinação dos mesmos, e um portador, excipiente ou diluente farmacêuticamente aceitável.

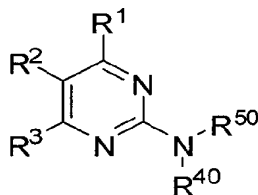
36. O método da reivindicação 35 caracterizado por:  
a enfermidade ser proliferativa.

15 37. O método da reivindicação 35 caracterizado por:  
a enfermidade ser câncer.

20 38. O método da reivindicação 37 caracterizado por:  
o câncer ser qualquer dentre carcinoma celular basal, meduloblastoma, câncer de tecidos conectivos, câncer de pâncreas, carcinoma de mama, meningioma, glioblastoma, melanoma, câncer de estômago, câncer de esôfago, câncer do trato biliar, câncer de próstata, câncer de pequenas células de pulmão, câncer de outras células do pulmão, câncer de células gliais, mieloma múltiplo, e câncer de cólon.

## RESUMO

A presente invenção é direcionada para um composto da Fórmula I



I

- 5 Ou um isômero simples deste; onde o composto é opcionalmente como um farmacologicamente aceitável sal, hidrato, solvato ou combinação destes, em adição para métodos de preparar um composto da Fórmula I, e métodos de usar um composto da Fórmula I para tratar câncer.